



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ UYGULANAN
HASTALARDA DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL
İLE DEKSMEDETOMİDİN'İN PREEMPTİF ANALJEZİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Selda KAYAALTI

KAYSERİ-2014



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ UYGULANAN
HASTALARDA DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL
İLE DEKSMEDETOMİDİN'İN PREEMPTİF ANALJEZİK
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Selda KAYAALTI

Danışman

Doç. Dr. Fatih UĞUR

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca maddi ve manevi her türlü yardımlarını yanımda hissettiğim, bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşmayı esirgemeyen saygıdeğer hocalarıma,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Fatih UĞUR'a

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım; zorlu nöbetleri ve yoğun mesaileri güzel anılar hale getiren kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım anestezi teknisyeni ve hemşire arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlıkta bulunarak, duaları ve destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan canım ailemin her bir üyesine,

Zorlu asistanlık döneminde bir gün bile eksik etmediği hoşgörüsü ile beni destekleyen değerli eşim Ömer KAYAALTI'ya

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Selda KAYAALTI,

Ekim 2014, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ.....	3
2.2. AĞRININ TANIMI	3
2.3. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI	4
2.3.1. Fizyolojik-Klinik ağrı sınıflaması	4
2.3.2. Süresine göre ağrı sınıflaması	5
2.3.2.1. Akut ağrı	5
2.3.2.2. Kronik ağrı	5
2.3.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflaması.....	6
2.3.3.1. Somatik ağrı	6
2.3.3.2. Visseral ağrı	6
2.3.3.3.Sempatik ağrı	6
2.3.4. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması	6
2.3.4.1. Nosisepatif ağrı	6
2.3.4.2. Nöropatik ağrı	6
2.3.4.3. Deaferantasyon ağrısı.....	7
2.3.4.4. Reaktif ağrı.....	7

2.3.4.5. Psikosomatik ağrı	7
2.4. AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ	8
2.4.1. Ağrılı uyarılar	8
2.4.2. Ağrı reseptörleri (Nosiseptörler)	9
2.4.3. Nöromediatörler:	9
2.4.4. 1. Birinci Sıra Nöronlar	10
2.4.4.2. İkinci Sıra Nöronlar	10
2.4.4.3. Üçüncü Sıra Nöronlar	12
2.4.5. Nosisepsiyon	14
2.4.5.1. Transdüksiyon	15
2.4.5.2. Transmisyon	15
2.4.5.3. Modülasyon	15
2.4.5.4. Persepsiyon (algılama)	16
2.4.5.3.1. Periferik modülasyon	16
2.4.5.3.2. Santral sensitizasyon	16
2.5. POSTOPERATİF AĞRI VE KONTROLÜ	17
2.5.1. Postoperatif ağrı tanımı	17
2.5.2. Postoperatif ağrının akut ve kronik etkileri	18
2.5.2.1. Akut etkiler:	18
2.5.2.1.1. Postoperatif ağrıda stres yanıt	18
2.5.2.1.2. Postoperatif ağrıya sistemik yanıtlar	19
2.5.2.1.2.1. Solunum sistemine etkiler	19
2.5.2.1.2.2. Kalp damar sistemi üzerine etkileri:	19
2.5.2.1.2.3. Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri	19
2.5.2.1.2.4. Psikolojik etkiler:	19
2.5.2.2. Kronik etkiler:	20

2.5.3. Postoperatif ağrının değerlendirilmesi	20
2.5.3.1. Subjektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri.....	21
2.5.3.1.1. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri	22
2.5.3.1.1.1. Sözel tarif skalaları (Verbal Descriptor Scales; VDS).....	22
2.5.3.1.1.2 Sayısal değerlendirme skalası (Numerical rating scale; NRS):	22
2.5.3.1.1.3. Görsel analog skalası (Visual analog scale; VAS):.....	22
2.5.3.1.2. Çok Boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri	22
2.5.3.1.2.1. McGill ağrı anketi (McGill pain questionnaire; MPQ):.....	22
2.5.3.1.2.2. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (Memorial pain assesment card; MPAC):	23
2.5.3.2. Objektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri	23
2.5.3.2.1. Davranışsal ölçümler:.....	23
2.5.3.2.2. Fizyolojik ve biyokimyasal ölçümler:.....	23
2.5.3.2.3. Nörofarmakolojik Yöntemler.....	23
2.5.3.2.4. Elektroensefalografik Değerlendirme	23
2.5.3.3. Ağrı Giderilmesinin Ölçümü Ağrı Giderilmesi Skalası (Pain Relief Scale; PRS):	24
2.5.4. Postoperatif ağrı tedavisi.....	25
2.5.4.1. Tedavi yöntemleri	26
2.5.4.1.1. Sistemik analjezik teknikler:	29
2.5.4.1.1.1. Opioidler:	29
2.5.4.1.1.2. Nonopioid analjezikler:	29
2.5.4.1.2. Bölgesel analjezik teknikler:	30
2.5.4.1.2.2. Devamlı epidural analjezi	31
2.5.5. Hasta kontrollü analjezi	31
2.5.5.1. İntravenöz HKA’de temel değişkenler:	32

2.5.5.2. HKA endikasyonları.....	33
2.5.5.3. HKA kontrendikasyonları	33
2.5.6. Preemptif analjezi.....	33
2.5.6.1. Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar:.....	37
2.5.6.1.1. Morfin	37
2.5.6.1.2. Deksketoprofen Trometamol	39
2.5.6.1.3. Deksmetomidin	40
3. MATERYAL VE METOD.....	42
3.1. HASTALAR VE YÖNTEM.....	42
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
KAYNAKLAR	69

KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri
ACTH : Adrenokortikotropik Hormon
ADH : Antidiüretik Hormon
CGRP : Kalsitonin Gen Related Peptid
DVT : Derin Ven Trombozu
GABA : Gaba Amino Butirik Asit
HKA : Hasta Kontrollü Analjezi
IASP : Uluslar Arası Ağrı Araştırma Kurulu
im : İntramüsküler
iv : İntravenöz
M3G : Morfin 3 Glukronid
M6G : Morfin 6 Glukronid
MPAC : Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı- Memorial Pain Assesment Card
MPQ : Mcgill Ağrı Anketi-Mcgill Pain Questinaire
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
NMDA : N Metil D Aspartik Asit
NRS : Sayısal Değerlendirme Skalası- Numerical Rating Scale
NSAİİ : Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
RSS : Ramsey Sedasyon Skoru
SSS : Santral Sinir Sistemi
TENS : Transkutan Elektriksel Sinir Stimülatörü
VAS : Vizüel Analog Skala
VASH : Vizüel Analog Skala Hareket
VASİ : Vizüel Analog Skala İstirahat
VDS : Sözel Tarif Skalası-Verbal Discriptor Scale
VİP : Vazoaktif İntestinal Peptid
VRS : Sözel Değerlendirme Skalası- Verbal Rating Scale
WDR : Geniş Dinamik Aralık-Wide Dynamic Range

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1 : IASP listesinde yayınlanan ağrı terimleri ve tanımları (21).....	8
Tablo 2 : Ağrı Değerlendirme Yöntemleri (35).....	21
Tablo 3 : Postoperatif Ağrının Yan Etkileri (3).....	25
Tablo 4 : Postoperatif aneljezinin monitörizasyonu ve kaydedilmesi (3)	28
Tablo 5 : Ramsey Sedasyon Skalası (16)	44
Tablo 6 : Aldrete Derlenme Skoru (18).....	44
Tablo 7 : Uyku kalitesi, Hasta memnuniyeti ve Hemşire memnuniyeti Skalaları.....	45
Tablo 8 : Hastaların Demografik Verileri ve Eşlik Eden Hastalık Oranı	46
Tablo 9 : Periferik Oksijen Saturasyonu (%).....	47
Tablo 10 : Ortalama Kan Basıncı Değerleri (mmHg)	48
Tablo 11 : Olguların Kalp Atım Hızı Değerleri (atım/dk).....	49
Tablo 12 : Olguların Anestezi Özellikleri, Ramsey Sedasyon Skorları ve Analjezik Kullanımı.....	50
Tablo 13: Olguların VASİ ve VASH Skorları.....	52
Tablo 14: Olguların Postoperatif Morfin Tüketimleri	54
Tablo 15: Olguların Uyku Kalitesi; Hasta ve Hemşire Memnuniyeti	55
Tablo 16: Olgularda Görülen Yan Etkilerin Dağılımı.....	56
Grafik 1: Olguların Periferik Oksijen Saturasyon Değerleri	47
Grafik 2: Olguların Ortalama Kan Basınçları.....	48
Grafik 3: Olguların Kalp Atım Hızı.....	50
Grafik 4: Olguların Anestezi Süreleri.....	51
Grafik 5: Olguların Operasyon Süreleri.....	51
Grafik 6: Olguların Perioperatif Ek Doz Opioid ve Opioid Dışı Ek Analjezik Gerekinimi.....	52
Grafik 7: Olguların VASİ Skorları	53
Grafik 8: Olguların VASH Skorları.....	53

Grafik 9: Olguların Morfin Tüketimi	54
Grafik 10: Olguların Uyku Kalitesi; Hasta ve Hemşire Memnuniyeti	55
Grafik 11: Olgularda Görülen Yan Etkilerin Dağılımı	56

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 1: Ağrı Yolakları.....	14
Şekil 2: Ağrı yolağı ve etkilenebildiğı noktalar (30)	14
Şekil 3: VAS, VRS, NRS gibi ağrı değerlendirme skalaları (3).....	24
Şekil 4: Ağrının sensitizasyonu (50).....	34
Şekil 5: Preemptif analjezinin SSS'nin perioperatif peryot boyunca sensitizasyonunu engellemesinin şeması	36
Şekil 6: Morfin (5 α ,6 α -7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfin-3,6-diol)	37
Şekil 7: Deksketoprofen trometamolün kimyasal ve moleküler yapısı (55).....	39

**ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ UYGULANAN HASTALARDA
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL İLE DEKSMEDETOMİDİN'İN
PREEMPTİF ANALJEZİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; abdominal histerektomi uygulanacak hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde preemptif intravenöz (iv) deksketorofen trometamol ile deksmedetomidinin analjezik etkilerininin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Kurumsal onay ve izin alındıktan sonra yaşları 18-65 yaş arasında, ASA I-II, abdominal histerektomi uygulanacak olan 60 hasta randomize olarak 30'arlı iki eşit gruba ayrılmıştır. Hastalara anestezi indüksiyonundan sonra, cerrahi insizyondan 10 dk önce deksketorofen trometamol 50 mg (Grup I) veya deksmedetomidin 1µg/kg (Group II) iv uygulandı. Postoperatif dönemde morfin kullanılarak Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) sağlandı. Hemodinamik parametreler, Visüel Analog Skala (VAS) ile ağrı ölçümü, sedayon skoru, morfin tüketimi ve olası yan etkiler postoperatif 2, 6, 12 ve 24. saatlerde kaydedildi.

Bulgular: Postoperatif 24 saatlik dönemde; ağrı skorları VAS ile değerlendirilen gruplar arasında VAS ağrı skorları benzer olarak bulundu ($p>0,05$). Toplam 24 saatlik morfin tüketimi Grup I ve II için sırasıyla $21,9 \pm 13,9$ ve $19,6 \pm 12,2$ mg idi ($p>0,05$). Yan etkiler açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışma ile deksketorofen trometamol ve deksmedetomidinin preemptif analjezik etkinlikleri benzer bulunmuştur. Aynı zamanda yan etki açısından da deksketorofen trometamol ile deksmedetomidin arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Abdominal histerektomi, deksketorofen, deksmedetomidin, intravenöz morfin, postoperatif ağrı, preemptif analjezi.

COMPARISON OF PREEMPTIVE ANALGESIC EFFECTS OF DEXKETOPROFEN TROMETAMOL AND DEXMEDETOMIDINE IN ABDOMINAL HISTERECTOMY PATIENTS

ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to investigate the effects of preemptive intravenous (iv) dexketoprofen trometamol and dexmedetomidine on the treatment of postoperative pain in patients who will be applied to total abdominal hysterectomy.

Materials and Methods: After institutional approval and informed consent had been obtained, 60 patients (between the ages 18-65 years and ASA I-II) applied to abdominal hysterectomy randomly are allocated into two equal groups. Patients received iv dexketoprofen trometamol 50 mg (Group I) or iv dexmedetomidine 1 μ g/kg (Group II) after anesthesia induction and 10 minutes before surgical incision. Patient Controlled Analgesia (PCA) was supplied using morphine after postoperative period. Hemodynamics, pain measurement by means of visual analogue scale (VAS), sedation score, morphine consumption, and possible side effects were recorded at 2, 6, 12 and 24 h after surgery.

Results: During the first 24 h after the surgery, pain scores measured by VAS score were assessed as similar with the mean pain scores among groups ($p>0.05$). The cumulative 24-h morphine consumption was in order of $21,9 \pm 13,9$ and $19,6 \pm 12,2$ mg for Group I and II ($p>0,05$). There was no significant difference between the groups in terms of side effects ($p>0,05$).

Conclusion: The study demonstrated that preemptive analgesic effects of dexketoprofen trometamol and dexmedetomidine were similar. Also, there is no significant difference between dexketoprofen trometamol and dexmedetomidine in terms of side effects.

Keywords: Abdominal hysterectomy; dexketoprofen; dexmedetomidine, intravenous morphine; postoperative pain; preemptive analgesia.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastanın ağrısını dindirmek hekimin en önemli, en temel sorumluluklarından birisidir. Anesteziologlar için akut ağrı her gün karşılaşılan postoperatif ağrı sorunudur. Geleneksel bakış açısında anesteziistin rolü; cerrahi işlem süresince hastanın güvenliğini ve cerrah için optimum çalışma koşullarını sağlamaktır. Ayrıca son yıllarda komplike cerrahi girişimler artmakta ve anestezi tekniklerinde önemli gelişmeler olmaktadır. Bu nedenle anestezi yönetimi; preoperatif, intraoperatif ve postoperatif hasta bakımında daha da önemli hale gelmektedir (1-3).

Postoperatif ağrı tedavisinde küçük dozlarda opioid uygulamasının konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunun gösterilmesinden sonra analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebildiği bir sistem geliştirilmiştir. Hasta kontrollü analjezi (HKA) olarak adlandırılan bu yöntem daha güvenli ve daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır (4). Son yıllarda postoperatif ağrının, preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının cerrahi işleme bağlı oluşan stres yanıtının engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması, preemptif analjezi fikrini gündeme getirmiştir. Nosisepitif stimulusların afferent C lifleri aracılığıyla spinal kord dorsal nöronlarında hipereksitabiliteye neden olduğu gösterilmiştir. Preemptif analjezinin amacı ise oluşan bu sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrının engellenmesidir (5, 6).

Preemptif analjezi, cerrahi süresince ya da erken postoperatif süreçte oluşan insizyonel ya da enflamatuvar hasar sonucunda meydana gelen santral sensitizasyonu önlemeye yöneliktir. Nosisepitif sistem üzerindeki bu koruyucu etkisi sayesinde operasyon sonrasında başlatılan aynı analjezik tedaviden daha etkili olma potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak preemptif analjezi postoperatif akut ağrıyı tedavi ettiği gibi kronik ağrı oluşumunu da engeller (7).

Akut postoperatif ağrının üstesinden gelebilmek için preemptif olarak son yıllarda; parenteral ve oral nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), sublingual ve intravenöz opioidler, parenteral N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) reseptör antagonistleri, lokal anestezipler (nöronal uygulama, periferik blok, yara infiltrasyonu ve intraperitoneal uygulamalar için) ve sistemik antiepileptikler (gamma amino butirik asit (GABA) analogları) kullanılmaktadır (7). Yine sistemik α_2 agonistlerinin de cerrahi sonrasında postoperatif ağrıyı azalttığı çeşitli, çalışmalarla gösterilmiştir (8).

Preemptif analjezi uygulamasında hangi yolun ve hangi ajanın kullanılmasının daha uygun olacağı konusunda hala tartışmalar devam etmektedir. Her bir ajan ya da tekniğin diğerine üstünlüğü henüz kanıtlanamamıştır (7).

NSAİİ'ler tüm dünyada en sık reçete edilen analjezik ajanlardır ve akut ağrıyı tedavi edici etkileri kanıtlanmıştır. Ayrıca opioidler gibi solunumu deprese etmediği ve gastrointestinal motiliteyi etkilemediği öğrenildikten sonra da minör cerrahi sonrası ağrının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Aynı zamanda major cerrahi sonrasında da kullanılan opioid dozunu azaltıcı etkisi de klinik kullanımını yaygınlaştırmıştır (9). NSAİİ'nin prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşliğini yükselttiği bilinmektedir. Bu nedenle, cerrahi travma öncesi, inflamatuvar mediatörler salınmadan önce de preemptif olarak uygulanabilir. Bu amaçla; preoperatif uygulanan NSAİİ'ler cerrahi takiben oluşan değişik tipteki postoperatif ağrıyı azaltıcı etki gösterebilirler (10).

α_2 reseptör agonisti olan deksmedetomidin sedatif özelliklere sahiptir ve ameliyathane ve yoğun bakımda sedasyon için kullanılmaktadır. Ayrıca deksmedetomidinin kullanılan analjezik ve anestezi miktarını azaltıcı etkisi de vardır. Bu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (11).

Deksmedetomidinin antinosiseptif etkisi santral sinir sisteminde bulunan α_2 adreno reseptörlerin stimülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarla α_2 agonistlerin opioidlerin analjezik etkisini potansiyelize ettiği gösterilmiştir (12).

Bu çalışma ile abdominal histerektomi uygulanan hastalarda deksketoprofen trometamol ile deksmedetomidinin preemptif analjezik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ

Histerektomi her yıl 600 000'den fazla vaka ile Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de en sık yapılan jinekolojik operasyondur (13). Günümüzde histerektominin üç ana tipi uygulanmaktadır. Bunlar; abdominal, vajinal ve laparoskopik histerektomidir. Abdominal histerektomi genellikle jinekolojik malignitelerde; endometriozis ve yapışıklık gibi diğer pelvik problemlerin varlığında uygulanmaktadır. Yine uterus başka herhangi bir yaklaşımla alınamıyorsa ya da çok büyükse başvuru yöntem hala abdominal histerektomidir (14).

Abdominal histerektomide de diğer majör cerrahi uygulamalarda olduğu gibi postoperatif ağrı yönetimi son derece önemlidir. Etkili postoperatif ağrı kontrolü; daha iyi hasta konforu ve memnuniyeti, erken mobilizasyon, daha az sıklıkla görülen pulmoner ve kardiyak komplikasyonlar, azalmış derin ven tromboz (DVT) riski ve hastane bakım masraflarında azalma sağlar. Abdominal histerektomi sonrası postoperatif ağrı kontrolü için birçok tedavi yöntemi vardır. Ancak optimal kombinasyonun hangisi olduğu hala tartışmalıdır (15).

2.2. AĞRININ TANIMI

Ağrı Latince "poena" (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmektedir ve tanımı oldukça güçtür. Ağrı, sadece bir duyu değil çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik boyutları vardır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Kurulu (IASP) Taksonomi Komitesi tarafından 1979 yılında yapılan tanımlamaya göre ağrı; "olası veya var olan doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş olmayan, duyuşsal ve emosyonel bir deneyim"dir (16-18).

Bu tanım ağrının objektif, fizyolojik, duyuşal yönlerini ve aynı zamanda subjektif, hissi ve psikolojik bileşenlerini de tanımlamaktadır. İnsanoğlu doğduğu andan itibaren birçok uyararla karşı karşıya gelir. Dili, dini, cinsiyeti, kültürü onun emosyonel yapısını oluşturur. Objektif uyarıların yanı sıra bu subjektif özellikleri onun ağrı eşiği adını verdiğimiz, ağrıya karşı yanıtında önemli rol oynar (19).

Ağrıya yanıt farklı kişilerde çok değişken olabildiği gibi aynı kişide farklı zamanlarda da değişebilmektedir (18). Ağrının tanımı gibi değerlendirilmesi de oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın ağrı tanımına ve belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir. Eğer hasta bir duyuyu ağrı olarak tanımlıyorsa hekim bunu ağrı olarak kabul etmelidir. Nosisepsiyon terimi (nosi; Latince zarar veya yaralanma) sadece travmatik veya noksiyöz uyarıya nöral yanıtı tanımlamakta kullanılır. Tüm nosisepsiyonlar ağrı oluşturur fakat ağrı sadece nosisepsiyon nedeniyle oluşmaz. Bu nedenle ağrının iki kategoriye ayrılması yararlıdır. 1) Akut ağrı: Hemen her zaman nosisepsiyon kaynaklıdır. 2) Kronik Ağrı: Nosisepsiyon kaynaklı olabilir fakat psikolojik ve davranışsal faktörler de rol oynar (19).

2.3. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Ağrının sınıflandırılması ağrıya yaklaşımda önemlidir. Ağrının daha ayrıntılı olarak ele alınması ve değerlendirilmesi bu sınıflamalarla daha da kolaylaşmaktadır.

Ağrıyı;

- a. Fizyolojik-Klinik
- b. Süresine göre
- c. Kaynaklandığı bölgeye göre
- d. Mekanizmalarına göre

sınıflandırmak mümkündür (19).

2.3.1. Fizyolojik-Klinik ağrı sınıflaması

Fizyolojik ağrı yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıtıdır. Ateşten ya da vücuda zarar verebilecek uyarılardan kaçmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte bir kaçma kurtulma reaksiyonu başlar. Bu nedenle fizyolojik ağrı vücut için hem koruma hem de bir uyarı sistemidir (19).

2.3.2. Süresine göre ağrı sınıflaması

2.3.2.1. Akut ağrı

Akut ağrı ani başlar ve hekimin hastaya başvurması için bir uyarı işlevi görür. Nosiseptif ağrı da denilen bu tip ağrı doku hasarının yerini tayin etme ve sınırlamaya yöneliktir. Kısaca tanımlayacak olursak; akut ağrı, çeşitli nedenlerle oluşan doku hasarının başlaması ile iyileşmesi arasındaki bir süreçtir. Başka bir deyişle doku travmasına karşı gelişen fizyolojik yanıtıdır.

Anesteziyologlar için akut ağrı; her gün karşılaşılan postoperatif ağrı sorunudur. Kronik ağrıdan en büyük farkı; kolay ve daha erken tedavi edilebilmesidir. Ancak akut ağrının yetersiz ya da gecikmiş tedavisi sonrası ağrı kronik hale gelebilir. Bu nedenle akut ağrı; doku hasarı ile tetiklenen, yaygın ve kalıcı bir nosiseptif- davranışsal kaskadın başlangıç fazı olarak görülebilir.

Bu tip ağrı aynı zamanda şiddeti ile orantılı olarak ortaya çıkan nöroendokrin stres yanıtı ile birliktedir (3, 18).

2.3.2.2. Kronik ağrı

Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşme sürecinden çok daha uzun; aylar, hatta yıllar boyu devam eden ağrıya kronik ağrı denir. Bir ağrının kronik bir ağrı haline gelebilmesi için üç ile altı aylık bir sürecin geçmesi gerekir. Kanser ağrısı ve nöropatik ağrı kronik ağrı sınıflaması içinde yer almaktadır.

Kronik ağrı; olağan tedavi yöntemleri ile veya doğal iyileşme ile çok az değiştirilebilen persistant bir ağrıdır. Akut ağrı ile kıyaslandığında kronik ağrı fizyolojisi daha az anlaşılabilmiştir. Kronik ağrı hastalarının çoğunda eşlik eden psikolojik semptomlar bulunur. Kronik ağrının; süre 1 yılı geçtiğinde, hastalarda depresyon insidansını % 90'a kadar artırdığı belirlenmiştir (3, 19).

2.3.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflaması

2.3.3.1. Somatik ağrı

Somatik ağrı, somatik sinir lifleri ile taşınan ağrıdır. Ani olarak başlar, keskindir, iyi lokalize edilir; batma sızlama zonklama tarzındadır. Sinirlerin yayılım bölgesinde algılanır. Genellikle travma, kırık, çıkık gibi durumlarda görülen ağrı somatik ağrı olarak adlandırılır.

2.3.3.2. Visseral ağrı

Visseral ağrı, iç organlardan kaynaklanan ağrıdır. İç organların tümü ağrıya karşı her zaman hassas değildir. Ağrılar genellikle künttür, yavaş yavaş artar, kolay lokalize edilemez, başka bölgelere yayılır. Örneğin pankreas ağrısının sağ omuza yayılması gibi. Aynı biçimde her organa özgü deri bölgelerinde hipersensitivite (aşırı hassasiyet) vardır.

2.3.3.3. Sempatik ağrı

Sempatik kökenli ağrılar sempatik sinir sisteminin rol aldığı/tutulduğu ağrılardır. Diğer ağrılara göre farklı özellik taşır. Primer hastalık geçtikten bir süre sonra, haftalar hatta aylar sonra başlar şiddeti gittikçe artar. Deri hassas ve soğuktur. Ağrının en önemli özelliklerinden birisi yanma tarzında olmasıdır. Ağrı özellikle geceleri artar. Ağrının yanı sıra ekstremitelerde trofik bozukluklar ortaya çıkar. Damarlardan kaynaklanan ağrılar, kozalji dediğimiz yanma tarzındaki ağrılar; sempatik ağrılara örnek olarak verilebilir (19).

2.3.4. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması

2.3.4.1. Nosiseptif ağrı

Nosiseptif ağrı, fizyopatolojik bir takım olayların ve süreçlerin nosiseptör adını verdiğimiz ağrı reseptörlerini uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar (19).

2.3.4.2. Nöropatik ağrı

Nöropatik ağrı; birçok hastalık sırasında görülebilen, periferik veya santral sinir sisteminin hasarlanmasıyla ortaya çıkan ağrıdır. Batıcı, yanıcı, sıkıcı, keskin veya

elektrik çarpar şekilde ortaya çıkabilir. Hayat kalitesini ve hastanın ruh halini etkileyen bir ağrıdır. Nöropatik ağrı sıklıkla altta yatan nedene göre sınıflandırılır. Diyabetik nöropati, post-herpetik nevralji, fantom ağrısı, HIV nöropatisi, santral post-stroke ağrısı ve spinal kord hasarı nöropatik ağrı nedenleridir. Ayrıca kanser hastalarında da nöropatik ağrı yaygındır. Sinirin direkt infiltrasyonu, periferik veya santral sinirler üzerindeki basınç, kemoterapi sonrası ağrılı polinöropati ve operasyon sonrası sinir hasarlanması kansere bağlı nöropatinin en önemli nedenleridir (20).

2.3.4.3. Deaferantasyon ağrısı

Periferik sinir sistemi (PSS) veya merkezi sinir sistemindeki (MSS) lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyarıların MSS'deki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Örnek olarak brakial pleksus avülsiyonları, postherpetik nevralji, travmatik paraplejiler, fantom ağrısı verilebilir. Normalde önce omuriliğe, sonra MSS'e olan ileti; sinir travmasına bağlı olarak kesilmiştir. Bir anlamda sinirin elektriksel desarjında kısa devreler meydana gelmekte ve bu kısa devreler başlı başına bir odak olarak ağrıya yol açmaktadır. Yanıcı özelliğindedir. İlk bir kaç ay içerisinde tedavi edilmediği takdirde çok uzun süreli ve geçmeyen inatçı ağrılara yol açabilir (17).

2.3.4.4. Reaktif ağrı

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

2.3.4.5. Psikosomatik ağrı

Hastanın psişik ya da psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir. Buna örnek olarak somatizasyon dediğimiz klinik durum verilebilir (19).

Tablo 1 : IASP listesinde yayınlanan ağrı terimleri ve tanımları (21)

Ağrı terimi	Tanımı
Allodini	Normalde ağrı oluşturmayacak bir stimulusun ağrıya neden olması.
Kozalji	Travmatik bir sinir lezyonu sonucu sürekli yanıcı ağrı, allodini ve hiperpati ile karakterize bir sendromdur. Sıklıkla sudomotor ve vazomotor disfonksiyonla birlikte dir.
Dizestezi	Spontan veya uyarılmış olarak ortaya çıkan anormal ve hoş gitmeyen bir duygudur.
Hiperpaljezi	Ağrılı bir uyarana normalden daha fazla verilen ağrı cevabıdır.
Hiperpati	Sıklıkla tekrarlayan stimulusa karşı ortaya çıkan, anormal ağrı reaksiyonuyla karakterize, ağrılı bir sendromdur
Nevralji	Sinir dağılımı boyunca ağrı duyumdur. Parestezi spontan veya uyarılmış şekilde ortaya çıkan anormal duygudur.

2.4. AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

Ağrının algılanması periferde bulunan ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu, veya hasar görmüş dokudan salınan mediatörler tarafından medulla spinalise afferent transmisyona ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir. Aslında nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyarana hassas primer afferent sinirlerdir. Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütününe nosisepsiyon denir. Nosisepsiyon vücudun herhangi bir yerinde oluşan destrüksiyonun nosiseptörler yolu ile santral sinir sistemine iletilerek algılanması ve buna karşı gereken önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosiseptör ve algılama deneyimi arasındaki ilişki karmaşıktır. Burada görsel deneyim, lokalizasyon, biçim, fotoreseptörler ve somatik reseptörler gibi çeşitli faktörler işe karışmaktadır (4).

2.4.1. Ağrılı uyarılar

Ağrılı uyarıların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Cilt ve diğer organlar yalnızca ağrılı stimulusları algılayan spesifik reseptörlere sahiptir. Bu reseptörler serbest sinir uçlarında yer alır ve yüksek şiddetteki mekanik, termal ve kimyasal stimuluslara

karşı hassastır. İlk olarak bu reseptörler tarafından algılanan ağrılı uyarılar ağrı iletimi ile ilgili olan afferent sinir lifleri (A-delta ve C) aracılığıyla iletilir. Ağrılı uyarılar 3 grupta toplanır;

1. Fiziksel hasara neden olan mekanik veya termal uyarılar
2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi
3. Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu enflamasyon (22)

2.4.2. Ağrı reseptörleri (Nosiseptörler)

Vücudumuzda bulunan reseptörler duyarlı oldukları enerji formuna göre sınıflandırılırlar. Bunlar mekanoreseptör, kemoreseptör, termoreseptör, fotoreseptör ve nosiseptör olarak isimlendirilirler.

Nosiseptör; özellikle ağrılı uyarılara veya uzaması halinde ağrılı olacak uyarılara karşı duyarlı reseptöre denir. Bunlar; cilt, derin doku ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup, vücuttan salgılanan ve nöromediatör işlevi gören maddeler tarafından da uyarılabilirler.

Nosiseptörlerin birkaç tipi tanımlanmıştır.

- 1- Mekanonosiseptörler: İğne batırmaya ve çimdiklemeye duyarlıdır.
- 2- Sessiz reseptörler: Normal şartlarda uyarılması zordur. Ancak enflamasyon gibi bir etki ile duyarlılaşır ve kolaylıkla uyarılacak hale gelir.
- 3- Polimodal mekanotermik reseptörler: Aşırı basınç ve ısı ile aktive olurlar.
- 4- Visseral nosiseptörler: Bunlar sessiz ve polimodal reseptörleri içeren özel reseptörlerdir (23, 24).

2.4.3. Nöromediatörler:

Nöromediatörler kimyasal olarak 3 grupta incelenirler;

- 1- Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit)
- 2- Amin yapısında olanlar (dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin)
- 3- Peptid yapısında olanlar (P maddesi, kalsitonin gene related peptid (CGRP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), endojen opioid peptidler, somatostatin) (16)

2.4.4. Ağrı yolları

Ağrı, periferden serebral kortekse ağrılı uyarıları taşıyan üç nöronlu yollar ile taşınır: Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi I. nöronun arka kök ganglionunda yer alır. Buradan çıkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa arka boynuz hücreleri ile II. sıra nöron sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsantral girusta sonlanır (16, 25).

2.4.4.1. Birinci Sıra Nöronlar

Primer afferent nöronların hücre gövdeleri, spinal köklerin dorsal kök ganglionunu veya trigeminal ganglion gibi kafa çiftlerinin sensoryal ganglionlarını biçimlendirir. Nörotransmitter A δ ve C lifleri ile posterior kökten spinal korda ulaşır (25). Nadiren bazı anatomik varyasyonlarda lifler anterior köke uzanır veya doğrudan anteriordan spinal korda ulaşabilir (26).

Periferik sinirler A (alt grupları; A α , A β , A γ ve A δ), B ve C olarak sınıflandırılmıştır. Bunlardan A ve B lifleri miyelinli, C lifleri ise miyelinsizdir. Nörotransmitterler A ve C liflerinin uçlarıdır ve nörotransmitter bilgiyi spinal korda taşırlar. Miyelinli ince A δ liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre mekanik veya termal nörotransmitter adını alır ve keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilen karakterde ağrı oluşur. Bu nörotransmitterlerden çıkan afferent sinyaller 5-30 m/sn hızla iletilir. Miyelinli C liflerinin uçları olan polimodal nörotransmitterler şiddetli mekanik kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olur, yavaş iletiler (0,5-2 m/sn) küt, yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluşturur (23, 26).

2.4.4.2. İkinci Sıra Nöronlar

Birinci sıra nöronlar spinal korda girerken kalınlıklarına göre ayrılırlar, kalın miyelinli lifler mediale, ince miyelinsiz lifler ise laterale toplanırlar. Birinci sıra nöronlar genelde ikinci sıra nöronlarıyla internöronal nöronlar aracılığı ile iletişim kurarlar.

Dorsal boynuzda 3 grup hücre vardır:

- a) Nörotransmitter iletiminin üst merkezlere aktarımını sağlayan projeksiyon nöronları,
- b) Nörotransmitter iletimini projeksiyon ve diğer ara nöronlara aktaran eksitator ara nöronlar,
- c) Nörotransmitter iletimini baskılayan inhibitör ara nöronlar.

Spinal kord arka boynuzu laminer bir yapıya sahiptir. Toplam da 10 adet lamina tanımlanmıştır. Buna göre; lamina I'den VI'ya dorsal boynuz, lamina VII 'den IX'a ventral boynuz oluşur ve lamina X ise spinal kordun santral kanalının çevresini saran hücreleri içerir. Ağrı iletiminde dorsal boynuzun lamina I kısmını oluşturan marjinal zon ile lamina II 'yi oluşturan ve substantiya jelatinozanın önemli rolü vardır (23, 26-28).

Dorsal boynuz, tüm afferent nöral aktiviteyi alır. Assendan ve dessendan nöral yollarla ağrı modülasyonunun esas bölgesidir. İkinci sıra nöronlar nosiseptif-spesifik veya "wide dynamic range" (WDR) nöronlarıdır (25).

Nosiseptif-spesifik nöronlar:

Sadece ağırlı uyarılarla ilgilidir. Somatotropik şekilde düzenlenmiş olarak lamina I'de bulunurlar ve ayrı somatik algılayıcı alanları vardır. Nosiseptif C liflerinin çoğu lamina I, II ve daha az olarak lamina V'deki ikinci sıra nöronlarına kollateraller gönderir veya orada sonlanırlar. Buna karşılık nosiseptif A δ lifleri esas olarak lamina I, V ve daha az olarak lamina X'da sinaps yaparlar (25).

WDR nöronları:

A β , A δ ve C liflerinden ağırlı uyarılar yanında ağırlı olmayan afferent uyarıları da alırlar. Arka boynuzdaki en sık rastlanan hücre tipi olup, lamina V'de daha yaygın şekilde bulunur. Tekrarlayan uyarılarda stimulus şiddeti aynı kalsa da, ateşleme hızını dereceli bir şekilde ("wind-up") arttıırırlar. Reseptif alanları da nosiseptif-spesifik nöronlara göre daha geniştir (25). Bu kadar geniş spektrumdan inputun bir hücreye gelmesi ile uyarı trafiği akışı düzenlenir. Somatik ve visseral yapılardan kaynaklanan aksonların konverjansı sonucunda yansıyan ağrı durumu oluşur (18).

Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nükleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur. Vücudun distal tarafından gelen nöronlar daha lateralde, proksimal taraftan gelenler ise daha medialde yer alır (18).

Alternatif Ağrı Yolları

Ağrı iletimi temel olarak spinal kordun anterolateral kadranından yapılmaktadır. En önemli anterolateral nosiseptif ileti yolu spinotalamik yoldur. Diğer anterolateral yollar; spinoretiküler yol, spinomezensefalik yol, ventral spinotalamik yol, dorsal kolon postsinaptik spinomedüller sistem ve propriospinal multisinaptik çıkan sistemdir. Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desenden yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyuşsal davranışları oluştururlar (23, 26, 28).

Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direk ve indirek olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların intermediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur (25).

2.4.4.3. Üçüncü Sıra Nöronlar

Üçüncü sıra nöronları retiküler formasyon, hipotalamus ve talamusta bulunur. Retiküler formasyon, motor, sensoryal ve otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. Retiküler formasyonun ağrının affektif / motivasyonel bileşeni ve ağrıya yanıt olarak motor ve otonomik davranışlar ile ilgili olduğu sanılmaktadır (23, 26).

Hipotalamus, otonomik sinir sistemi düzenleyicisi olarak, ağrı dahil her türlü uyarının otonomik ve nöroendokrin cevabını yönetir. Limbik sistem retiküler formasyondan input alır, serebral korteksin çeşitli bölümlerine özellikle frontal ve temporal kortekse projekte olur. Mizaç ve ağrı deneyimi dahil ağrının motivasyonel ve emosyonel yönlerini içerir (18).

Lateral talamik nukleuslar primer somatik duyuşsal kortekse projeksiyon yaparken, intralaminar ve medial nukleuslar anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve ağrının acı çekme ve duyuşsal komponentlerinden sorumlu olup ağrıya karşı genel farkındalık ve motor yanıtla ilişkili olduğuna inanılır (26, 29).

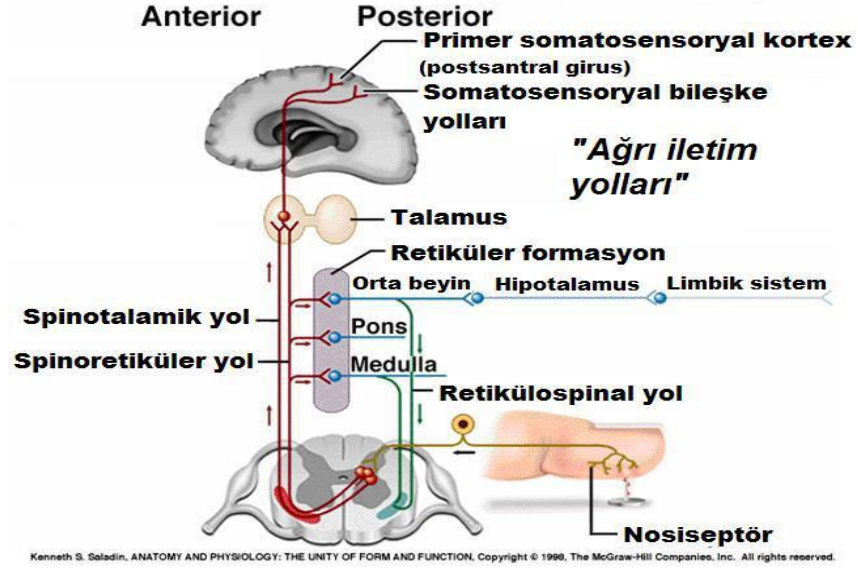
Ağrının persepsiyonu ve lokalizasyonu kortekste olur. Kortekste ağrı ile ilgili bölümler:

- 1.ve 2. duyusal alanlar,
- Frontal lobun özellikle 9. ve 12. alanları,
- Posterior parietal bölgeler,
- Bu bölümleri birbirine bağlayan asosiyasyon lifleridir.

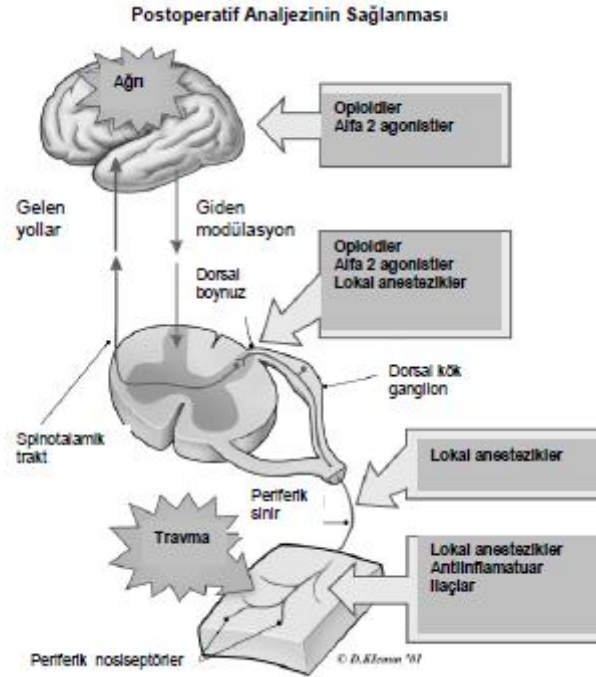
Birinci duyusal alan (postsantral girus) ağrının diskriminatif boyutu ile ilgilidir. Posterior parietal ve frontal (9. ve 12. alan) bölgeler ise ağrının sembolizasyonu ile ilgilidir. Frontal lobun 9. ve 12. alanları ile talamus arasındaki ilişkilerin kesilmesi halinde ağrılı uyaranlar yine algılanabildiği halde, kişi bunlardan yakınmaz ve ağrı ile birlikte görülen affektif reaksiyonlar ortadan kalkar (23, 26, 29).

Ağrılı uyarıları baskılayan inen antinosiseptif yollar (antinosiseptif retikülospinal sistem)

Ağrının supraspinal kontrolünden sorumlu olup, substantiya jelatinozadaki enkefalinerjik ara nöronlarla sinaps yapar ve onları uyarırlar. Mezensefalonda Sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periakuaduktal gri maddeden başlayan yol bulbustaki retiküler formasyona giderek sinaps yapar. Buradan kalkan aksonlar da medulla spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensoryal çekirdeğine gider. İkinci inhibitör yol ise retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, medulla spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki liflerden oluşur. Bu yolların başlangıcında bulunan opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilebilir. Bu yollar ağrının supraspinal kontrolünden sorumlu olup hepsi santral girustaki enkefalinerjik ara nöronlarla sinaps yapar ve onları uyarır (16).



Şekil 1: Ağrı Yolakları



Şekil 2: Ağrı yolağı ve etkilenebildiği noktalar (30)

2.4.5. Nosisepsiyon

Aktif doku hasarının başlaması ve ağrının algılanması ile son bulan kompleks fizyolojik olayların tümüne nosisepsiyon adı verilir. Nosisepsiyon 4 bölümden oluşur; 1) Transdüksiyon, 2) Transmisyon, 3) Modülasyon, 4) Persepsiyon.

2.4.5.1. Transdüksiyon

Noksiyöz stimulusun sensoryal sinir sonlarında elektrik sinyaline dönüştürülmesini, spinal korda iletilmesini içerir. Ağrı reseptörleri (nosiseptörel), spesifik modalitedeki enerjiyi aksiyon potansiyellerine dönüştürür. Serbest sinir uçları olarak adlandırılan nosiseptörler; doku hasarını tehdit eden veya doku hasarına yol açan stimulus ile aktive olurlar. Tüm nosiseptörler küçük çaplı miyelinli (A- delta) ya da miyelinsiz (C) sinir lifleri ile innerve olurlar. Hızlı iletme sahip olan A-delta lifleri primer olarak iyi lokalize, keskin, delici ağrıdan yani ilk ağrıdan sorumludur. Bu lifler yüksek eşikli mekanoreseptörlere sahiptir. Ateşlenmeleri belli eşik değerden sonra olur ancak stimulus yoğunluğu arttıkça ateşlenme hızı da artar. C-polimodal lifler ise serbest sinir uçlarında sonlanan miyelinsiz liflerdir. Uyarılara daha düşük hızda cevap verir. Künt, yanıcı, zor lokalize edilebilen ağrıdan sorumludur. Bu ağrı ikinci ağrı olarak bilinir. Çünkü ilk ağrıdan çok az sonra algılanır. Bu sinir uçlarının stimülasyonunu sağlayan maddeler; bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, P maddesi, asetil kolin, histamin, hidrojen ve potasyum iyonu gibi aljezik maddelerdir (18).

2.4.5.2. Transmisyon

Ağrı impulsunun sensoryal sinir sistemi boyunca, periferden santrale taşınmasını içerir. Anatomik olarak ağrıyı periferden serebral kortekse taşıyan üç nöronlu sinir yolları bulunur. Primer afferent nöronlar dorsal kök gangliyonunda bulunur. Lokalizasyonu her spinal kord seviyesinde vertebral foramenler içerisindeydir. Her bir nöronun bir aksonu innerve ettiği periferik dokuda, diğeri ise spinal kordun dorsal boynuzundadır. Dorsal boynuzda primer afferent nöronlar ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar ve bu ikinci nöronun aksonları orta hattı geçip kontralateral spinotalamik traktustan yukarı çıkarak talamusa ulaşırlar. İkinci sıradaki nöronlar talamik nükleustaki üçüncü sıra nöronlarla sinaps yaparlar. Bu üçüncü nöronların projeksiyonları ise, internal kapsül ve korona radiatadan geçerek serebral korteksin postsantral girusuna ulaşır (31).

2.4.5.3. Modülasyon

Nosiseptif bilginin endojen mekanizmalarla değiştirilmesini içerir. Bu modülasyon başlangıçtaki sinyalin ortadan kaldırılması veya daha şiddetlendirilmesi şeklinde olabilir. Modülasyonun yapıldığı en önemli yer, spinal kordun dorsal boynuzudur.

Modülasyon internöronlarla veya talamus ve beyin sapından kalkan desendan inhibitör yollarla gerçekleşir.

2.4.5.4. Persepsiyon (algılama)

Nosiseptif bilginin oluşacak psikolojik duruma olan etkisini yansıtır. Başka bir deyişle ağrının duygusal ve fiziksel deneyimidir. Bu deneyim kişinin psikolojisini değiştirerek bir sonraki ağrı duyumu üzerinde olan etkisini de değiştirebilir (32).

2.4.5.3.1. Periferik modülasyon

Doku hasarı öncesinde nosiseptif primer afferentlerin çok küçük spontan aktiviteleri vardır. Ancak doku hasarı ile serbest sinir uçlarını hassaslaştıracak maddeler salınır. A-delta ve C liflerinin uçları küçük kan damarları ve mast hücreleri ile çevrilidir. Bu üçlü çevredeki sinir terminalleri ile fonksiyonel üniteyi oluşturur. Doku hasarı sonrası P maddesi ve glutamati içeren nörotransmitter salınımı olur. Aynı zamanda araşidonik asit metabolitleri (prostoglandin, lökotrien) lokal konsantrasyonları da artar. Bu metabolitler ya direk olarak diğer C liflerini aktive eder, mast hücrelerinin degranülasyonunu sağlar ya da plazma ekstrasvazasyonuna ve ödeme yol açar. Mast hücrelerinden salınan maddeler de nosiseptörlerin sensitizasyonuna veya aktivasyonuna yol açar. Bunun sonucunda doku hasarı olan bölgede düşük yoğunlukta bir mekanik uyarı dahi artmış sensitizasyon nedeni ile ağrı olarak algılanır (32, 33).

2.4.5.3.2. Santral sensitizasyon

Spinal kord dorsal boynuzdaki ağrı iletimini sağlayan sistemlerin nosiseptif transmisyon özelliğine ek olarak, dinamik bir komponentleri vardır. Bu sistemler assendan ve desendan olarak regüle edilebilirler. Hasar sonrası oluşan ağrı durumundan assendan regüle edilebilmesi sorumludur. Santral sensitizasyonun en önemli elementleri, dorsal boynuzda WDR nöronlarının konsantre olduğu Lamina V'dedir. Dorsal boynuzda sinir transmisyonu primer afferent terminallerden P maddesi ve diğer nörotransmitterlerin salınımına yol açan afferent stimulus ile başlar. P maddesi hızlı ve tam bir depolarizasyon yapar. WDR nöronlarında oluşan depolarizasyon sonrası yine WDR nöronlarında yer alan NMDA reseptörleri de daha yavaş bir şekilde aktive olur. Sonuçta artmış bir iletim ve aksiyon potansiyellerinin birikimine neden olur. NMDA reseptörünün bu başlangıç aktivasyonuna wind-up (ateşleme, kurgulama) denir. Nosiseptif bilgi gelişi devam etmesi ile birlikte glutamat reseptörleri de aktive olur. Bu

reseptörler de ikincil mesajcı sistemler aracılığıyla hücre içi Ca^{++} artışına ve dolayısıyla NMDA reseptörlerinin fosforilasyonuna yol açar. Bu fosforilasyon NMDA reseptör aktivitesini daha da artırır ve santral sensitizasyon siklusu oluşmuş olur. Santral sensitizasyon; dorsal boynuz nöronların reseptif alanını genişletir, eşik değerini düşürür ve stimulusa karşı verilen cevabın yoğunluğunda ve süresinde uzama olur. Sensitizasyon; opioidler, α_2 -agonistler, NMDA antagonistler, norepinefrin, gabaminerjik, serotonerjik ajanlar tarafından modüle edilebilirler. Buna ek olarak siklooksijenaz inhibitörleri ve nitrik oksit sentaz inhibitörleri de allodini ve hiperaljezi gelişimini bloke eder (18, 32).

2.5. POSTOPERATİF AĞRI VE KONTROLÜ

2.5.1. Postoperatif ağrı tanımı

Postoperatif ağrı; cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Anesteziyologlar için akut ağrı demek her gün karşılaşılan postoperatif ağrı demektir. Postoperatif ağrı çok farklı şekillerde olabilir. Hastalar tarafından birçok kronik ağrı durumundan daha iyi tolere edilir. Daha kolay ve daha erken tedavi edilebilir. Ancak akut bir ağrı olan postoperatif ağrı; başlangıçta uygun tedavi biçimleri ile dindirilemez ise kronikleşebilir (3, 16).

Postoperatif ağrı; ölüm korkusu, sakat kalma korkusu, kontrol kaybı, ekonomik ve ailesel faktörler içerebilir. Postoperatif ağrı ve hastada neden olduğu rahatsızlık hastadan hastaya büyük değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle ağrının derecesini ve etkili faktörleri belirlemek güçtür. Ancak postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler; hastanın yaşı, cinsiyeti ve psikolojik durumu, farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler, cerrahinin tipi, yeri, süresi ve diğer özellikleri, postoperatif komplikasyonlar, uygulanan anestezi teknikler, postoperatif dönemin niteliği ve kalitesi olarak sayılabilir. En önemli etken cerrahinin yeridir. En şiddetli ağrı torasik ve üst abdominal girişimlerle birlikte (16).

Cerrahi ağrı; doku travmasından (ör: cerrahi insizyon, diseksiyon, yanıklar) kaynaklan enflamasyona ya da direk sinir hasarına (sinir kesisi, gerilmesi, kompresyonu) bağlı olabilir. Hastalar ağrıyı afferent ağrı yolağı boyunca hisseder ki bu yolak çeşitli farmakolojik ajanlardan etkilenebilir. Doku travması sonrası lokal enflamatuar mediatörler salgılanır. Bu mediatörler çeşitli mekanizmalarla hiperaljeziye ve allodiniye

yol açabilirler. Analjeziklerin ağrılı uyarana öncesinde verilmesi ile ağrılı uyarana periferik ve santral cevap süreci değişebilir ve böylece hiperaljezi ve alodini de azaltılabilir (34).

2.5.2. Postoperatif ağrının akut ve kronik etkileri

Kontrol edilemeyen postoperatif ağrı bir seri akut ve kronik zarar verici etkiler oluşturabilir. Cerrahi sırasında SSS'de nosiseptif inputun azaltılması ve perioperatif analjezinin optimizasyonu komplikasyonları azaltabilir ve hastanın erken postoperatif döneminde ve taburcu olduktan sonra iyileşmesini kolaylaştırabilir (35).

Yetersiz ağrı tedavisi, hastanın iyileşmesini olumsuz etkileyen önemli bir faktör olup, ameliyat sonrası dönemde, daha uzun süre hastanede kalmasını gerektirecek komplikasyonları da ortaya çıkarır.

Yetersiz tedavi hastadan, doktordan ya da izlenen tedavi protokolünden kaynaklanmaktadır.

Yetersiz ağrı tedavisinin nedenleri:

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

2.5.2.1. Akut etkiler:

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

2.5.2.1.1. Postoperatif ağrıda stres yanıt

Nosiseptif stimulusların periferden SSS'ye geçişi nöroendokrin stres cevabına, kombine lokal enflamatuar maddelerin (sitokin, prostoglandin, lökotrien) ve nöroendokrin cevabın sistemik mediatörlerinin salınımına yol açar. Ağrıya dominant nöroendokrin cevap; hipotalamo-pituiter-adrenokortikal ve sempatoadrenal etkileşimlerdir. Ağrıya suprasegmental refleks cevap; artmış sempatik tonus, artmış katekolamin ve katabolik

hormon sekresyonu (ör: kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), antidiüretik hormon (ADH), glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) ve azalmış anabolik hormon sekresyonudur. Stres cevabın büyüklüğü; anestezinin tipi ve cerrahi travmanın derecesi gibi pek çok faktörden etkilenir. Negatif nitrojen dengesi ve protein katabolizması hastanın iyileşmesini geciktirebilir.

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

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

2.5.2.1.2. Postoperatif ağrıya sistemik yanıtlar

2.5.2.1.2.1. Solunum sistemine etkiler

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

2.5.2.1.2.2. Kalp damar sistemi üzerine etkileri:

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

2.5.2.1.2.3. Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri

Sempatik aktivasyon gastrointestinal motilitenin geri dönüşünü geciktirerek parolitik ileusa neden olur. Sempatik tonusta artış nedeni ile idrar retansiyonu da izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir.

2.5.2.1.2.4. Psikolojik etkiler:

Anksiyete, ölüm korkusu, depresyon görülür. İletişim önemlidir (35).

2.5.2.2. Kronik etkiler:

Akut ağrının direk olarak kronik ağrıya neden olduğu konusu tartışmalıdır. Ancak son zamanlardaki çalışmalar bu geçişin çok hızlı olduğu ve uzun dönemli davranışsal ve nörobiyolojik değişikliklere sebep olduğunu göstermektedir.

2.5.3. Postoperatif ağrının değerlendirilmesi

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

Hekimin bilmesi gereken; ağrının karmaşık yapılı ve çok boyutlu olduğudur. Ağrı kişiye özgüdür. Sensoriyal-diskriminatif, kognitif, affektif (emosyonel), vejetatif-somatomotor olmak üzere dört komponenti vardır (4).

İdeal bir akut ağrı değerlendirmesi için;

1. Hasta hekim tarafından yapılmakta olan ağrı değerlendirmesine aktif olarak katılmalıdır.
2. Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalıdır.
3. Hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmelidir.
4. Şayet postoperatif dönemde ağrı şiddetinde beklenmeyen bir artış gözlenirse hasta operasyonu yapan hekim tarafından dikkatlice yeniden değerlendirilmelidir.
5. Kötü ya da yüksek ağrı skorları “ red flag- kırmızı bayrak” nedeni olarak ele alınmalı ve uygulanmakta olan ağrı tedavisi gözden geçirilmelidir (36).

Ağrı ölçümü;

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

Ağrı şiddeti ve uygulanmakta olan ağrı tedavisine yanıtın değerlendirilmesi için bir çok skala mevcuttur. Ağrının objektif bir ölçümü yoktur. Ancak hiperaljezi (mekanik çekilme eşiği), stres yanıt (plazma kortizol konsantrasyonları), davranışsal yanıtlar (yüz ifadeleri), işlevsel kayıplar (öksürük, ambulasyon) ya da fizyolojik yanıtlar (kalp hızı

değişimleri) gibi ilgili faktörler ek yararlar sağlayabilir. Ayrıca HKA yöntemi ile kullanılan opioid dozları sıklıkla ağrı ölçümünde yardımcı olur.

Ağrı ölçümünde hastanın kendi bildirimini altın standarttır (3).

Tablo 2 : Ağrı Değerlendirme Yöntemleri (35)

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

2.5.3.1. Subjektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri

Ağrının kendisini ölçmeye yöneliktir. Hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Ağrı duyusunun doğrudan ölçümünde kullanılırlar (sıralı, sayısal, sözlü tariflerde).

2.5.3.1.1. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri

2.5.3.1.1.1. Sözel tarif skalaları (Verbal Descriptor Scales; VDS)

Kategori skalası: Ağrının şiddeti, "şiddetli-Orta-Hafif-Yok" gibi 4 kategoriye ayrılır. Hasta durumuna en uygun olan kategoriyi seçer.

Sözel değerlendirme skalası (Verbal rating scale; VRS): Hem ağrının tanımını hem de ağrının şiddeti ve değişkenliklerin değerlendirmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Skala ağrının şiddetine göre sıralanmıştır.

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

Ağrının çok yönlü değerlendirilmesi açısından başarılıdır. Ancak kişisel faktörlerden etkilenir

2.5.3.1.1.2 Sayısal değerlendirme skalası (Numerical rating scale; NRS):

Ağrının şiddetini değerlendirmeye yöneliktir ve sayılar ile açıklanmasını sağlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile dayanılmaz ağrı (10-100 vb. gibi) düzeyi arasını gösterir.

2.5.3.1.1.3. Görsel analog skalası (Visual analog scale; VAS):

Hem ağrının şiddetini, hem de ağrının geçmesini ölçmek için kullanılır. Özellikle, tedaviye yanıtları belirlemede kullanışlıdır. Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı Yok" ile başlayıp "Dayanılmaz Ağrı" ile biten bir cetveldir. Bu cetvel sadece iki ucu yazılı olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, cetvel üzerine konulmuş tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. VAS çocuklarda yaşlılara göre daha güvenilir bir ağrı değerlendirme ölçütüdür.

2.5.3.1.2. Çok Boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri

2.5.3.1.2.1. McGill ağrı anketi (McGill pain questionnaire; MPQ):

Sensoriyal (zonklayıcı, batıcı, keskin gibi), duygusal (dehşetli, bezdirici, öldürücü gibi) ve değersel (can sıkıcı, berbat, dayanılmaz ağrı) terimler ile birlikte ağrının şiddeti,

yerleşimi ve zamansal seyri değerlendirilmektedir. MPQ'da; ağrı şiddeti ve ağrı şiddeti skorunun tamamı kriter olarak alınmaktadır. Daha çok kronik ağrı sendromlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Bazı merkezlerde postoperatif ağrı değerlendirilmesi için kısaltılmış formu (short-MPQ) tercih edilmektedir.

2.5.3.1.2.2. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (Memorial pain assesment card; MPAC):

VAS'ın biraz daha detaylı şeklidir. MPAC, ağrı, ağrı giderilmesi, ruh hali ve ağrı şiddetinin hızla değerlendirilmesinde kullanılır.

2.5.3.2. Objektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri

Objektif ve izleme dayalı yöntemlerdir. Elde edilen değerler birbiri ile karşılaştırılabilir.

2.5.3.2.1. Davranışsal ölçümler:

Ağrı, yüzün ekşitilmesi, ses çıkartılması, hareketsizleşme, yalama, sürtünme gibi klasikleşmiş davranışlara neden olmaktadır. Ağrılı uyarılar ile oluşan yüz ifadeleri, fotoğraflanıp analiz edilerek objektif değerlendirmeye alınmaktadır.

2.5.3.2.2. Fizyolojik ve biyokimyasal ölçümler:

Kalp hızı, deri iletkenliği ve ısı gibi otonomik ölçümler ağrılı uyarılar ile uyumlu değişme göstermektedir. Ağrılı uyarılar fizyolojik fonksiyonları da sekonder olarak etkilemektedir.

2.5.3.2.3. Nörofarmakolojik Yöntemler

Ağrı ile plazma β endorfin düzeyi arasında ters orantı vardır. Plazma β endorfin düzeyi, cilt ısısındaki değişiklikler, EMG, sinir iletim hızları, uyarılmış yanıtlar, özel mikrografi ve tomografi ölçümleri kullanılmaktadır

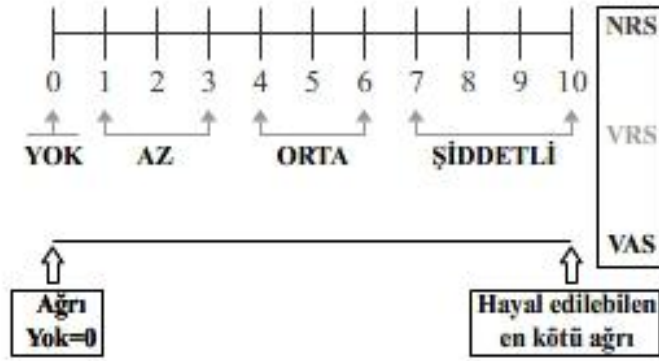
2.5.3.2.4. Elektroensefalografik Değerlendirme

Kısa süreli ağrılı uyarı, basit iki katlı oksipitofrontal elektroensefalografide, saptanabilir uyarılmış potansiyel oluşturur. Kortikal sapmaların yüksekliği uyarının şiddetiyle doğru orantılıdır.

2.5.3.3. Ağrı Giderilmesinin Ölçümü Ağrı Giderilmesi Skalası (Pain Relief Scale; PRS):

Tedavi sonunda ağrının azalması beklenenlerde kullanılır. Burada değişken olarak önceki değerlendirme sonucu esas alınmaktadır. Tedavi yöntemlerinin kıyaslanmasında kullanılabilir (3, 18, 33, 37, 38).

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



Şekil 3: VAS, VRS, NRS gibi ağrı değerlendirme skalaları (3)

Ağrı şiddetinin değerlendirildiği büyük bir hasta popülasyonunda VAS, VDS ve NRS değerlendirilmiştir. Sonuçta VAS ve NRS'nin daha etkili olabileceği bulunmuştur.

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

NRS 0'dan 10'a kadar sayıların sıralandığı yatay bir çizgiden ibarettir. 0 "ağrı yok", 10 "hayal edilebilen en kötü ağrıdır. İstatistiksel olarak VAS'dan daha zayıftır. Ancak bunun klinik önemi azdır (3).

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

VAS'ın avantajları;

1. Hastaların çoğunluğu için hızla uygulanabilen kolay bir yöntemdir.

2. Birçok noktalama ve yüzdeleme seçeneğine izin verir.
3. Beş yaş ve üzeri çocuklar için uygundur.
4. Parametrik istatistiksel testlere izin verir.

VAS'ın dezavantajları;

1. VDS ve NRS'ye göre daha büyük kognitif beceriye ihtiyaç vardır.
 2. Hastanın değerlendirmeleri ilaçlar, sıkıntılı uyku ve duygulanım ile etkilenebilir.
- VAS'ın temel dezavantajı ise ağrıyı sadece şiddet boyutu ile değerlendirmesidir.

2.5.4. Postoperatif ağrı tedavisi

Ameliyat öncesi dönemde hastaların en merak ettikleri ve korktukları konu ameliyat sonrasında ağrılarının olup olmayacağıdır. Hatta bazı hastalarda bu durum ameliyatlarını erteletebilen kaygı boyutuna kadar ulaşabilir. Günümüzde postoperatif dönemde yaklaşık % 80 hastada yeterli bir analjezi sağlanamamaktadır.

İyi bir ağrı kontrolü sadece hastanın sıkıntılarını rahatlatmakla kalmaz aynı zamanda olası birçok yan etkiyi de önler (3).

Tablo 3 : Postoperatif Ağrının Yan Etkileri (3)

Kardiyovasküler
- Taşikardi
- Hipertansiyon
- Miyokard oksijen talebinin artışı
Solunumsal
- Vital kapasitede azalma
- Fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma
- Tidal volümde azalma
- Atelektazi
- İnfeksiyonlar
Gastrointestinal
- Bulantı ve kusma
- İleus
Diğer etkiler
- Üriner ve tansiyon
- Derin ven trombozu
- Pulmoner emboli

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

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

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

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

2.5.4.1. Tedavi yöntemleri

İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik imkanlar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınarak yöntem belirlenmeye çalışılır (16).

Ağrı tedavileri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir;

Tedaviye başlama zamanına göre;

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

Uygulama tekniğine göre

1. Topikal,

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

Kullanılan materyale göre

1. Farmakolojik tedavi
2. Farmakolojik olmayan tedavi

Postoperatif ağrının farmakolojik tedavisinde dört ilaç grubu kullanılmaktadır

1. Opioidler
2. Nonopioid analjezikler
3. Lokal anesteziyeliler
4. İkincil analjezik etkili ilaçlar

Postoperatif ağrının farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri:

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

Uygulama yoluna göre

Postoperatif ağrı tedavisinde; oral, sublingual, intranazal, rektal, intramüsküler, intravenöz, transdermal, subkütan, epidural, intratekal, kaudal, periferik sinir bloğu, yara infiltrasyonu, intraplevral, intraartiküler ve interkostal sinir bloğu yolları ile uygulama yapılabilir (17, 27).

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

Tablo 4: Postoperatif aneljezinin monitörizasyonu ve kaydedilmesi (3)

<p>Aneljezik Uygulaması</p> <ul style="list-style-type: none">- İlacın isim, konsantrasyon ve dozu- HKA cihazının programlanması: istem dozu, kilitli kalma süresi, devamlı infüzyon- Uygulanan ilaç miktarı (verilen ve verilmeyen ilaç dozları)- Limitlerin ayarlanması (1 ve 4 saat limitleri)- Ek veya kaçak aneljezikler <p>Rutin Monitörizasyon</p> <ul style="list-style-type: none">- Vital bulgular: ısı, kalp atım hızı, kan basıncı, solunum hızı- Aneljezio Dinlenme ve hareket sırasında ağrı, ağrının gerilemesio Önceden planlanmamış ilaç uygulamaları <p>Yan Etkiler</p> <ul style="list-style-type: none">- Kardiyovasküler: hipotansiyon, bradikardi, taşikardi- Solunumsal durum: solunum hızı, sedasyon derecesi- Bulantı ve kusma- Kaşıntı, üriner retansiyon- Nörolojik değerlendirmeo Motor blok veya fonksiyon, duyuusal seviyeo Epidural hematoma belirtileri <p>Yapılması Gerekenler</p> <ul style="list-style-type: none">- Yan etkilerin tedavisi- Diğer SSS depresanlarının birlikte kullanımı- İlgili hekimin gözlemleri 24 saat / 7 gün iletişim kurma olanağı ve bilgi desteği <p>HKA cihazı bozulursa acil ağrı tedavisi sağlanması</p>

2.5.4.1.1. Sistemik analjezik teknikler:

2.5.4.1.1.1. Opioidler:

Opioid analjezikler postoperatif ağrının tedavisinde köşe taşlarından biridir. Bu ajanlar periferik opioid reseptörlerle etkileşim gösteren veriler varsa da genellikle analjezik etkilerini SSS'deki μ reseptör yoluyla oluşturmaktadırlar. Opioidlerin analjezik etkinliği; tolerans gelişmesi ya da bulantı, kusma, sedasyon veya solunum depresyonu gibi opioide bağlı yan etkilerle sınırlıdır. Opioidler subkutan, transkutan ve transmukozal yollardan uygulanabilir. Ancak postoperatif sistemik opioid uygulaması sıklıkla oral, intravenöz ve intramüskülerdir. Opioidler intratekal ya da epidural gibi spesifik anatomik bölgelerden de uygulanabilir.

Genel olarak opioidler ortadan ağır şiddete kadar postoperatif ağrının tedavisinde parenteral uygulanırlar. Bu yollar oral yola göre daha hızlı ve gerçek bir analjezi başlangıcı sağlar. Parenteral yoldan orale geçiş; hasta oral almaya başladıktan ve parenteral opioidlerle postoperatif ağrı stabilize edildikten sonra olur (39, 40).

2.5.4.1.1.2. Nonopioid analjezikler:

1. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar:

Aspirin ve asetaminofeni içeren NSAİİ'ler farklı farmakokinetik özellikleri olan ayrı bir grup analjezik bileşikleridir. NSAİİ'ler analjezik etkilerini periferik sensitizasyon ve hiperaljezinin önemli, mediatörleri olan siklooksijenaz (COX) ve prostoglandinlerin sentezinin inhibisyonu yolu ile yapmaktadırlar (35).

Tek başına NSAİİ'ler genellikle hafif ve orta dereli ağrıda etkili bir analjezi sağlarlar. NSAİİ'ler orta ve şiddetli ağrıda opioidler için yararlı ek ilaçlar olarak da sayılırlar. NSAİİ'ler oral ya da parenteral olarak kullanılabilirler. Opioidler ve lokal anesteziyelerden farklı bir mekanizma ile analjezi oluşturarak multimodal analjezide kullanılırlar. Böylece opioid analjezik ihtiyacını düşürürler, opioide bağlı yan etkileri azaltırlar. Tüm çalışmalarda NSAİİ'lerin kullanımı ile opioide bağlı yan etkilerde azalma gözlenmese de; NSAİİ kullanımı gastrointestinal fonksiyonların geri dönüşünü artırır, bulantıyı azaltır, solunum depresyonunu azaltır ve hasta memnuniyetini artırır (35, 41).

Analjezik yararlarına rağmen NSAİİ'lerin perioperatif kullanımı azalmış hemostaz, renal fonksiyon bozukluğu, gastrointestinal hemoraji ve kemik iyileşmesi üzerine etkileri içeren bir takım yan etkileri vardır. Perioperatif kanama üzerine NSAİİ'lerin etkinliği kuşkuludur (41). Perioperatif renal fonksiyon bozukluğu açısından normal böbrek fonksiyonlu, normovolemik hastalar risk altında değildir (42).

2.Ketamin:

Ketamin, klasik bir intraoperatif anestezi olarak bilinir fakat opioid toleransını ve santral sensitizasyonu azaltmada önemli olan NMDA reseptör antagonisti olması postoperatif analjezide düşük doz ketamin kullanımını yaygınlaştırmaktadır. Düşük doz ketamin infüzyonunda, opioidlerle karşılaştırıldığında; halüsinasyon, kognitif bozulma, baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi yan etki görülme insidansı daha düşüktür (35).

3.Tramadol:

Tramadol zayıf μ -agonist aktivitesi sergileyen ve serotonin ve norepinefrin geri alınımını inhibe eden bir sentetik opioiddir. Tramadol orta dereceli postoperatif ağrı tedavisinde etkilidir. Postoperatif analjezide tramadolün avantajı göreceli olarak solunum depresyonunun ve major organ toksisitesinin ve gastrointestinal motilite baskılanmasının olmayışı ve alışkanlık yapma potansiyelinin düşük olmasıdır. Bilinen yan etkileri baş dönmesi, terleme, bulantı, kusma, ağız kuruluğu ve baş ağrısıdır. Tramadol; geçirilmiş epileptik nöbet öyküsü ve artmış intrakraniyal basınç durumunda olan hastalarda ve monoamino oksidaz alanlarda dikkatlice kullanılmalıdır (43).

2.5.4.1.2. Bölgesel analjezik teknikler:

Nöroaksiyel (primer olarak epidural) ve periferik bölgesel anestezi teknikler etkin postoperatif ağrı tedavisinde kullanılır. Genel olarak bu teknikler daha iyi analjezi sağlarlar ancak bu tekniklerin kullanımı ile birlikte riskler de vardır (35).

2.5.4.1.2.1.Tek doz nöroaksiyel opioidler:

Tek doz opioid tek veya ek analjezik olarak intratekal veya epidural uygulandığında etkili olabilir. Belirli bir opioid için klinik farmakolojisini belirlemede en önemli faktörlerden biri lipofilik oluşudur. Hidrofilik opioidler BOS içinde kalma

eğilimindedirler fakat hidrofilik opioidin yukarıya doğru hızlı yayılımına bağlı olarak genellikle yüksek yan etki insidansı ile uzamış analjezi oluştururlar. Tek doz intratekal lipofilik opioid uygulanması orta süreli analjezi (< 4 saat) ile hızlı analjezi başlangıcı (dakikalar), minimal solunum depresyonu riski sağlar. Tek doz hidrofilik opioid kullanımı etkili postoperatif analjezi sağlar ve uzun süreli analjezi isteyen monitörize hastalarda faydalı olacaktır (35). Morfinin hidrofilik özelliği, asıl etki yeri olan santral sinir sistemine geçişi yavaşlatarak başlangıçtaki beyin morfin konsantrasyonunun düşük olmasına neden olur. Buna bağlı olarak morfinin hastaların ağrı skorlarının erken postoperatif dönemde yüksek olmasına yol açtığı, ancak ileri dönemlerde birikerek etkisini artırmaya başladığı düşünülmektedir (44).

2.5.4.1.2.2. Devamlı epidural analjezi

Epidural kateter ile analjezi akut postoperatif ağrı tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntemdir. Postoperatif epidural analjezi sistemik opioide kıyasla daha iyi analjezi sağlar (35).

2.5.5. Hasta kontrollü analjezi

Günümüzde akut ağrı kontrolü geçmişte olduğu gibi sadece basit yöntemlerle değil, teknolojinin olanaklarını da kullanarak gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemler içerisinde HKA yöntemi en önde gelen yöntemler arasındadır. Klinisyen ağrı tedavisi yaparken hastanın güvenliği ile ağrı tedavisinin yan etkilerini dengede tutmak zorundadır. HKA'nın etkinliğinde anahtar faktör; hastanın kontrolü altında olmasıdır. Postoperatif dönemde hastadan hastaya görülen farklılıkları ortadan kaldırabilmek için programlanabilir olan ve hastanın bizzat kendi kontrolünde olan bu sistem hastanın anksiyetesini de azaltıcı rol oynar (4). Hastalar arası geniş farklılıktan dolayı, analjezik ihtiyaçları, serum ilaç seviyelerindeki değişiklikler ve uygulamadaki gecikmeler yetersiz postoperatif ağrı tedavisi ile sonuçlanır. HKA ile bu sorunlar ortadan kaldırılabılır (18). Fentanil, yağda çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Tekrarlayan ve uzun süreli uygulamalarda inaktif dokular doymuş olduğundan etki süresi uzar (45).

Hastaların inanç ve tutumları HKA'nın yeterliliğini etkileyen faktörler arasındadır. Hastalarda uygulanan ilacın bağımlılık yapacağı, bulantı ve kusma, aşırı opioid kullanılabileceği gibi bazı çekinceler oluşabilir. Bu nedenlerden dolayı hastaya HKA cihazı ve yöntemi preoperatif muayenede ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Ayrıca kullanılan ilaçlarla ilgili olası yan etkiler de (bulantı, kusma, idrar retansiyonu, kaşıntı, kabızlık vs.) anlatılmalıdır (3).

Morfin, hidromorfon ve fentanil HKA pompası aracılığıyla uygulanabilir. Hasta oral analjezikleri tolere edebildiğinde pompa devam ettirilmez.

Opioidlerin HKA ile ya da konvansiyonel olarak uygulanmasının karşılaştırıldığı çalışmaların incelendiği sistemik bir metaanalizde toplam 55 çalışma değerlendirilmiş. Bunun sonucunda konvansiyonele kıyasla HKA da daha iyi ağrı kontrolü sağlandığı saptanmıştır.

Fentanil özellikle morfin ya da hidromorfona karşı intoleransı olan hastalarda ve renal ya da karaciğer yetmezliği olanlarda HKA ile uygulanabilir. Ancak kısa etki süresi nedeni ile hastalar tarafından pek tercih edilen bir ajan değildir (46).

2.5.5.1. İntravenöz HKA'de temel değişkenler:

Yükleme dozu: Minimum efektif analjezik konsantrasyon (MEAK) tespit edilir. İlacın ilk analjezi seviyesinin oluşturulabilmesi için gereken miktardır.

Bolus doz: Etkin konsantrasyon korunmalıdır, optimal bolus doz etkin, hastayı tatmin edici analjeziyi aşırı ve tehlikeli yan etkiler oluşturmadan sağlayan dozdur.

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

İnfüzyon: Toplam opioid ihtiyacının %50 sinden az olması önerilir (%50'den fazlasını boluslar oluşturmalıdır) (47).

2.5.5.2. HKA endikasyonları

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

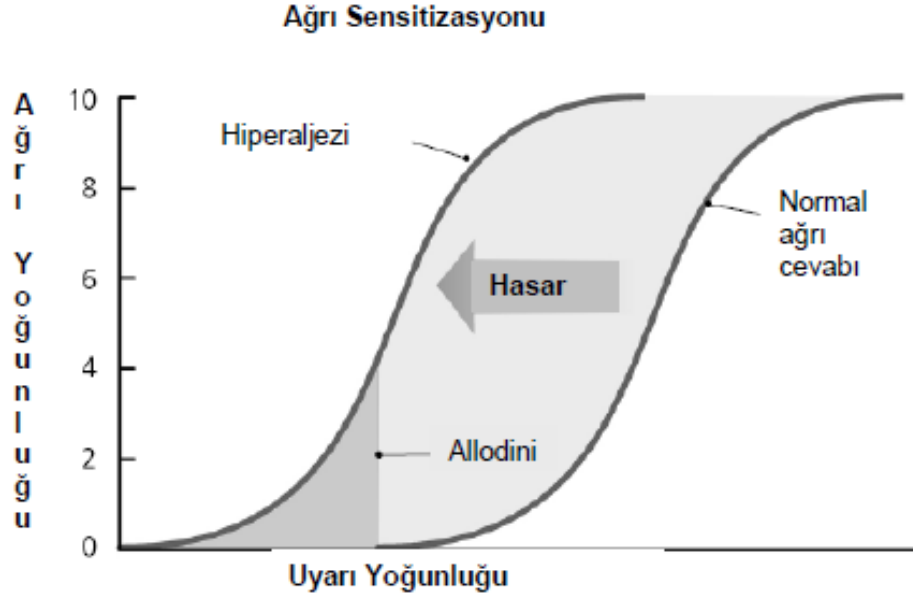
2.5.5.3. HKA kontrendikasyonları

Hastanın kabul etmemesi, hastanın güvenli kullanımına engel oluşturabilecek düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizlikler, aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar, belirgin metabolik bozukluklar (sepsis), şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu, son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalıkları, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apnesi kontrendikasyonlar arasındadır. Bu kontrendikasyonlar mutlak değildir. Özellikle çocuklarda hangi yaştan itibaren kullanımının uygun olduğu tartışmalıdır. Pediatrik popülasyonda 6-9 yaş öncesi kullanımı uygun değildir. Yaşlı hastalarda da unutkanlık, demans gibi nedenlerden dolayı kullanımı etkin sonuçlar verneyebilir. Ancak kesin bir yaş sınırı yoktur (48).

2.5.6. Preemptif analjezi

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemptif Analjezi” kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyaranlardan korunmak için rejyonel blok uygulanabileceğini önermiştir (49).

Bilindiği gibi doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperanaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde hem de sağlam çevre dokuda hiperanaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür (50).



Şekil 4: Ağrının sensitizasyonu (50)

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

Preemptif analjezinin tanımı; cerrahi kesiden önce verilmeyi, yalnızca cerrahi kesiye bağlı santral sensitizasyonu önlemeyi (ör: intraoperatif dönem), ya da cerrahi kesi ve enflamatuvar hasara bağlı (intraoperatif ve postoperatif dönem) santral sensitizasyonu engellemeyi kapsamaktadır (35).

Analjeziklerin ağrılı uyarın başlangıcından önce uygulanması olarak kısaca tanımlayabileceğimiz preemptif analjezi; ağrılı uyarana periferik ve santral sinir sisteminin yanıt sürecini değiştirir. Böylece hiperaleji ve allodiniyi azaltmış olur (51).

Cerrahi kesiden önce yapılan girişim her zaman preemptif anlamına gelmez. Eğer girişim tam değil ise ya da yetersiz ise santral sensitizasyon engellenemeyecektir. Preemptif analjezinin tanımında yalnızca intraoperatif dönem uygun değildir. Çünkü enflamatuvar cevap postoperatif dönemde de sürer ve santral sensitizasyonun

devamlılığını sağlar. Maksimal klinik yarar postoperatif dönemde rahatsız edici stimulusların tam blokajı olduğunda gözlemlenmektedir (35).

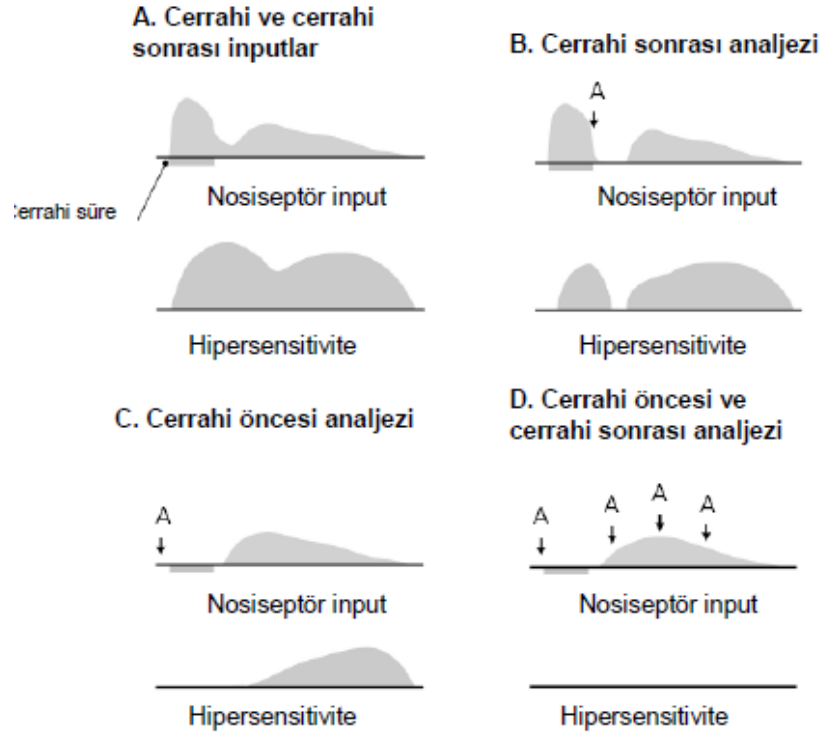
Cerrahi bölgeden gelen uyarılar devam ettiği sürece periferik ve santral sensitizasyon olayının da süreceği göz önünde bulundurulmalı ve preemptif analjezi ile birlikte sürekli postoperatif analjezi dengeli bir biçimde uygulanmalıdır. Etkinlik için en önemli faktör tedavinin zamanlaması ve uyarı süresince devamlılığıdır (52).

Efektif preemptif tekniklerde reseptör aktivasyonunu bloke ederek ya da azaltarak nosiseptör aktivitesini azaltmak ve ağrı nörotransmitterlerinin aktivitesini azaltmak için çoklu farmakolojik ajan kullanılır (35).

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

1. Deney tasarımının etkisiz olması,
2. İnsan ve hayvanlarda ağrı fizyolojisindeki farklar,
3. İnsan ve hayvan deneyleri arasındaki farklar,
4. Preemptif analjezi tekniğinin yetersizliği,
5. Cerrahi uyarının başlangıcındaki yetersiz sinirsel blokaj,
6. Cerrahi girişim sırasındaki ve sonrasındaki yetersiz sinirsel blokaj,
7. Cerrahi ve anestezi ile ilgili farklı yaklaşımlar,
8. Düşük ağırlı cerrahi,
9. Kontrol grubunda kısmi preemptif etkileşim,
10. Hastaya bağlı faktörler (40)

Analjezik Rejimlerin Karşılaştırılması



Şekil 5: Preemptif analjezinin SSS'nin perioperatif periyot boyunca sensitizasyonunu engellemesinin şeması (52)

Miyelinsiz C nosiseptörleri kuvvetli mekanik, termal ve/veya kimyasal uyarılara yanıt verirler; “ikinci ağrı” denilen daha geç ortaya çıkan yanıcı ağrı yanıtına sebep olurlar (5).

Cerrahi alanın etrafındaki hasarsız dokuda meydana gelen duyarlılık değişikliklerine sekonder hiperaljezi denir. Santral sensitizasyon ile sekonder hiperaljezi arasındaki ilişkide, “wind-up” fenomeninden söz edilir. Burada sensoriyal nöronların aşırı uyarılması, miyelinsiz C liflerinin tekrarlayan uyarılara orantılı olmayan bir yanıt vermesine yol açar (27).

Bariz doku hasarına eşlik eden uyarılar varsa hem periferik hem de santral ağrı yollarında bir takım değişiklikler ve modülasyonlar başlayabilir. Periferde, doku hasarı sonucunda periferik sinir uçlarından ve ektranöral kaynaklardan substance P, prostaglandinler, serotonin, bradikinin, histamin gibi ağrı uyaran (allojenik) maddelerin salınımı ile lokal enflamatuvar yanıt oluşur. Bu mediatörler nosiseptörlerin periferik

sensitizasyonuna yol açar, yani transdüksiyon bozulur ve santral sinir sistemine doğru nosiseptif uyarıların iletimi artar. Buna ek olarak, nosiseptörlerden gelen ağrı sinyallerinin engellenmesi ile dorsal boynuzda nöronların uyarılabilirliğinde uzun süreli bozulmalar olur. A-delta ve C liflerinden gelen ağrı sinyallerine yanıtlar artar (hiperaljezi) ve A-beta liflerindeki nosiseptif olmayan (örneğin dokunma) sinyaller WDR nöronları tarafından ağrı olarak (allodini) yorumlanır. Bu santral sensitizasyon, ilk plandaki değişimleri tetikleyen uyarılara göre daha uzun ömürlüdür ve dolayısıyla bir “ağrı hafızasına” dönüşür (5).

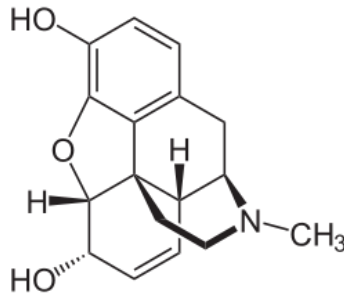
Özet olarak, doku hasarı ile ilişkili ağrı somatosensoriyel sistemde uzun süreli modülasyona yol açar, hem periferik hem de santral ağrı yollarında artmış uyarılabilirlik görülür (53). Deneysel kanıtlar göstermektedir ki; ağrılı uyarının sebep olduğu nörofizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler oluştuğundan sonra tedaviye başlamaktaansa böyle değişimleri öngörmek (“pre-empt”) yani oluşmadan önlemek mümkündür ve tercih edilmelidir. Buna uygun olarak, postoperatif ağrıyı önlemek tedavi etmekten daha etkili olabilir (39).

2.5.6.1. Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar:

- 1- Opioidler (morfin, fentanil, meperidin),
- 2- Nonopioid analjezikler (parasetamol, asetil salisilik asit, metamizol ve NSAİ ilaçlar...)
- 3- Lokal anesteziyikler (lidokain, bupivakain)
- 4- İkincil analjezik etkili ilaçlar (NMDA reseptör antagonistleri, α_2 agonistler)

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

2.5.6.1.1.Morfin



Şekil 6: Morfin (5 α ,6 α -7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metilmorfin-3,6-diol)

Morfin; fenantren türevi bir alkaloiddir. HCl tuzu ya da sülfat tuzu kullanılır. Morfin güçlü doğal bir μ agonistidir. Ağrı tedavisinde altın standarttır. Birçok formda çeşitli yollardan hem akut hem de kronik ağrıda kullanılması mümkündür. Plazma yarı ömrü ortalama 2-3 saattir. Karaciğerde önemli miktarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Morfin başta karaciğer olmak üzere diğer organlarda metabolize olmaktadır. Morfin glukronidasyon yolu ile 2:2 oranında morfin 3 glukronid (M3G) ve morfin 6 glukronid (M6G)'ye metabolize olur.

M6G güçlü bir opioid agonisttir. Tüm analjezik etkiden ve bulantı, solunum depresyonu gibi yan etkilerden sorumlu tutulur. Böbrek yoluyla atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda birikime bağlı olarak yan etki riski artar. Diğer metabolitin analjezik etkisi yoktur. M3G morfine bağlı miyoklonus, merkezi sinir sistemi (MSS) irritabilitesi, hiperaljezi/allodini gibi bulgularla seyreden opioide bağlı nörotoksisitenin ortaya çıkmasından sorumludur. Morfinin tavan değeri yoktur. Doz analjezik etki ve yan etkiye göre belirlenir (17).

Morfin % 25 oranında non-iyonize formdadır ve 1/3'i plazma proteinlerine bağlanır. Santral sinir sistemine penetrasyonu geç olur. Bu nedenle morfinin etkisi geç başlar ve uzun sürer.

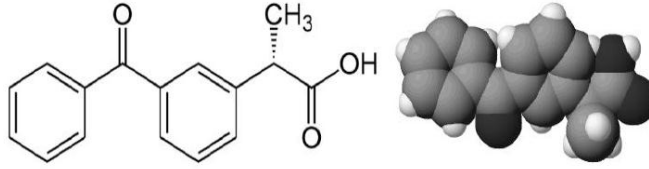
Morfinin yan etkileri:

- Konvülzan ilaçlara duyarlılığı artırır.
- Beyin sapındaki solunum merkezini inhibe ederek solunum depresyonu yapar. Solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır.
- Karbondioksit birikimi sonucu beyin damarlarında vazodilatasyon, BOS basıncında artış ve asidoz olur.
- Safra yolları düz kasını kasıp bilier kolik yapar. Oddi sfinkterinde spazma neden olur.
- Kemoreseptör triger zonu stimüle ederek bulantı, kusma yapar.
- Midenin asit salgısını ve motilitesini azaltır, boşalmasını geciktirir. İnce ve kalın barsaklarda tonusu artırır. İtici peristaltik hareketleri inhibe eder. Bunların sonucunda konstipasyon yapar.
- Mesanede sfinkter ve detrusorları kastığı için miksiyon güçlüğü ve üriner sistem retansiyonu yapar.

- Kardiyovasküler sistemde doza bağılı olarak hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, ortostatik hipotansiyon yapar.
- Cilt damarlarını genişleterek terleme yapabilir (54).

2.5.6.1.2. Deksketoprofen Trometamol

NSAİİ grubuna dahil olup analjezik, antienflamatuar ve antipiretik etkinliği olan bir ilaçtır. Kimyasal yapısı (S)-ketoprofen trometamol; 2- amino- 2- (hidroksimetil) -1, 3 propanedrol (S)-3-benzil-alfa metil benzenasetat'dır.



Şekil 7: Deksketoprofen trometamolün kimyasal ve moleküler yapısı (55)

Deksketoprofen trometamol, NSAİİ'lerden ketoprofenin dekstrorotatuar enantiomerinin suda çözünebilen tuzudur. Rasemik ketoprofen, prostoglandin sentezini invitro şartlarda inhibe etme potansiyeli çok yüksek ajanlardan biridir. (R)-(-) enantiomerinin böyle etkisi olmadığından analjezik ve antienflamatuar etkiler (S)-(+) enantiomerinden (deksetoprofen) kaynaklanmaktadır (56).

Deksetoprofen genellikle oral uygulanmakla birlikte rektal, im, iv ve topikal de uygulanabilir. Gastrointestinal emilimi hızlıdır. Deksetoprofenin başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılımdır. İlacın farmakokinetik özellikleri değerlendirildiğinde vücutta ilaç birikiminin olmadığı gösterilmiştir.

Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanan (%99) diğer ilaçlarda olduğu gibi, dağılım hacminin ortalama değeri 0,25 L/kg'dan düşüktür. Eliminasyon yarı ömrü 1-2,7 saat arasında değişmektedir.

Kullanımı:

Postoperatif ağrı tedavisinde önerilen ampul formu her 8-12 saatte bir 50 mg im veya iv olarak kullanılabilir. Günlük maksimum doz olan 150 mg'ı aşmamak şartı ile 6 saat ara ile kullanılabilir. iv uygulaması infüzyon şeklinde veya 15 saniyeden uzun bir sürede yavaş iv bolus ile verilebilmektedir.

Kontrendikasyonları:

- Aktif kanaması ya da kanama bozukluğu olan hastalar,
- Crohn hastalığı ve ülseratif koliti bulunan hastalar,
- Bronşial astım geçirmiş olan hastalar,
- Şiddetli kontrol edilemeyen kalp yetmezliği gelişmiş hastalar,
- Orta ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar (kreatin klirensi 50 ml/dk altında),
- Gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımı kontrendikedir (57).

2.5.6.1.3. Deksmetomidin

Deksmetomidin, klinikte kullanıma uygun olan α_2 adrenoreseptörlerden en sık tercih edilenidir. Deksmetomidin kısa (yaklaşık 2 saat) yarılanma ömrüne sahiptir.

Medetomidin, α_2 -reseptör aktivitesi yüksek bir adrenerjik agonisttir. Deksmetomidin, medetomidinin spesifik stereoizomeridir ve parenteral formu kullanılabilir. Deksmetomidin, α_2 reseptör afinitesi klonidinden 8 kat daha yüksek, lipofilik α metilol derivativesidir. Deksmetomidinin α_2/α_1 adrenoreseptör aktivitesi 1600:1'dir. Berrak, renksiz ve izotonik bir ilaçtır. PH'sı 4,5-7,0'dir ve kimyasal olarak stabilizatör içermez. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir, dağılım yarı ömrü 5 dakikadır (58, 59).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi: Kalp hızı, sistemik vasküler direnç, miyokard kontraksiyonu, kardiyak output ve sistemik kan basıncında azalma ile karakterizedir. Etkisi doz bağımlıdır. Deksmetomidin uygulaması özellikle genç ve sağlıklı kişilerde bifazik kardiyovasküler cevaba neden olabilmektedir; $1\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus deksmedetomidin uygulanması kan basıncında yükselmeye ve kalp hızında refleks olarak azalmaya neden olabilmektedir (60). Bu etki deksmedetomidinin periferik α_2 -reseptörlerini etkilemesinden kaynaklanmaktadır. Kalp hızı 15 dakika, arteriyel kan basıncı 1 saat sonra normal değerlerine dönmektedir. Deksmetomidinin im uygulamalarında arteriyel kan basıncı ve nabızda yukarıdaki değişiklikler görülmemektedir. Deksmetomidin ile yapılan deneysel çalışmalarda; iskemik kalp hastalığında miyokardın O_2 tüketimini azalttığı, koroner kan akımının iskemik olmayan bölgelerden iskemik olan bölgelere doğru yayılmasını sağladığı gösterilmiştir (61). Kardiyak olarak yüksek riskli hastalardan; operasyondan 1 saat önce ve 48 saat sonrasına kadar

deksmedetomidin verilen grupta iskemik ataklar plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur (62).

Solunum üzerine etkisi: Solunum üzerine etkisi bifaziktir. Düşük dozları dinlenme ventilasyonunu düşürmekte, yüksek dozları ise artırmaktadır. 2 µg/kg dozundaki deksmedetomidin hafif solunum depresyonu yapsa da kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır (63). Deksmetomidin sedatif bir ajan olmasına rağmen, sınırlı respiratuar etkilere sahiptir, plazma seviyesi terapötik dozun 15 katına kadar çıksa bile güvenlik sınırlarını aşmaz (64).

Böbrek üzerine etkisi: α_2 -adrenoseptör uyarımı diüreziste ve natriüreziste artış ile sonuçlanmaktadır. Cerrahiden 15 dakika önce verilen 0,33-0,67 µg/kg doz aralığındaki deksmedetomidin; vazopressinin toplayıcı kanallarda neden olduğu antidiüretik etkiyi inhibe eder ve diüretik etki gösterir (65). İntraoperatif uygulanan deksmedetomidin infüzyonu cerrahi sonrası plazma renin seviyesinde düşmeye sebep olmaktadır (66).

Karaciğer üzerine etkisi: Deksmetomidin % 94 oranında albümin ve α_1 -glikoprotein gibi serum proteinlerine bağlanır, proteine bağlı kısım karaciğer yetmezliği olanlarda azalır, bu hastalarda deksmedetomidin dozunu azaltmak gerekir. Klinik kullanımda genel uygulama dozu 10 dakika boyunca 1 µg/kg yükleme dozunu takiben 0,2-0,7 µg/kg/sa iv infüzyon şeklindedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada iv uygulamayı takiben etki başlangıcı; yaklaşık 15 dakika sonra başlamış ve genellikle iv infüzyonun 1. saatinde pik seviyeye ulaşmıştır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir (65).

Deksmetomidin büyük ölçüde karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemiyle glukronidle konjuge edilerek biyotransformasyona uğrar. Bilinen aktif ya da toksik metaboliti yoktur. Fakat ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda hepatik klirensi %50'ye kadar azalabilir. Renal yetmezlikten etkilenmez ve doz ayarlaması gerekli değildir. Metabolitleri % 95 idrarla ve % 4 feçesle atılır. Büyük çoğunluğu idrarla atıldığından uzamış uygulamalarda birikici etkisi olabileceği varsayılır (65, 67).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTALAR VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Etik Kurul onayı ve hastaların onayı alındıktan sonra ASA I-II elektif abdominal histerektomi operasyonu planlanan her bir grupta 30 olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak planlandı ve hastalar Deksketoprofen trometamol grubu (Grup I) ve Deksmetomidin grubu (Grup II) olarak rastgele iki gruba ayrıldı.

Kullanılacak ajanlardan herhangi birisine karşı hastanın bilinen alerjisinin bulunması, hastanın mental retarde olması, organ disfonksiyonunun (Kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, pulmoner yetmezlik) bulunması, alkol ve opioid bağımlılığı olması, kronik ağrı ve/veya analjezik kullanım öyküsü olması, HKA morfin kullanımı ya da her hangi bir anestezi maddeye karşı kontraendikasyonun olması, peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama öyküsü olması ve kanama bozukluğu olması durumunda hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara preoperatif görüşmede HKA (Hospira Pain Management Pump, Hospira Lab, Lake Forest, IL 60045 USA) cihazının kullanımı ve VAS (VAS 0= Ağrı yok, VAS 10= Olabilecek en şiddetli ağrı) hakkında bilgi verildi. Operasyon öncesinde ameliyathanede kalp hızı, kan basıncı, SPO₂ monitörizasyonu yapılarak hastanın bazal hemodinamik ve SPO₂ parametreleri kaydedildi. Anestezi indüksiyonu sonrasında cerrahi başlamadan 10 dk önce iv yoldan, Grup I'deki hastalara 50 mg deksketoprofen trometamol (Arveles®, A. Menarini International, Florence, Italy) Grup II'deki hastalara 1 µg/kg deksmedetomidin (Precedex®, Meditera, ABD) iv yavaş infüzyon şeklinde verildi. Tüm olgulara genel

anestezi için 2 mg/kg propofol (Propofol-®Lipuro 1 %, 10 mg/ml B. Braun, Melsungen, Germany), 1,5 µg/kg fentanyl ve yeterli kas gevşemesi için 0,6 mg/kg rokuronyum (Esmeron® 50 mg/ 5ml, Schering-Plough, Organon Oss, Holland) kullanılarak induksiyonu sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyonu yapıldı. Anestezi idamesi ise % 50 oksijen ve % 50 N₂O karışımı içinde %1-2 sevofluran (Sevorane®, Abbott Laboratories, England) inhalasyonu ile sağlandı. Perioperatif dönemde; kan basıncı ve kalp atım hızında % 10 artma olması durumunda ek doz opioid (1 µg/kg fentanyl) uygulandı. Hastanın bazal kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı, SPO₂ değerleri; induksiyon sonrası, intraoperatif ve ekstübasyon sonrası kaydedildi. Ayrıca anestezi süresi, cerrahi süresi ve ek opioid uygulanıp uygulanmadığı kaydedildi.

Olguların postoperatif takip ve değerlendirmeleri grupları bilmeyen araştırmacılar tarafından yapıldı. Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde çizginin en solu ağrısızlığı (0), en sağı ise dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı (10) gösteren VAS kullanıldı. Postoperatif sedasyon düzeylerinin belirlenmesinde ise Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) (Tablo 5) (16) kullanıldı. Postoperatif dönemde derlenme ünitesinde hastanın ilk ağrıdan yakınmaya başladığı ve analjezik uygulandığı zaman kaydedildi. Modifiye Aldret Skoru (Tablo 6) (18) ile bilinç değerlendirilmesi yapılan ve değerlendirme sonucu 8 ve üstü olan bilinci açık olgulara HKA cihazı ile iv morfin (bolus doz 0.5 mg, kilitleme süresi 10 dk, bazal infüzyon 0,1 mg olacak şekilde, yükleme dozu uygulanmadı) uygulanmaya başlandı. Postoperatif 2.,6.,12. ve 24. saatlerde olguların istirahat (VASİ: İstirahat VAS değeri) ve hareket halinde (VASH: Hareket VAS değeri) ağrı skorları ile hastanın kullanmış olduğu morfin dozları kaydedildi. Takiplerde VAS değeri 4 ve üzerinde ise ek opioid dışı analjezik uygulandı (Diklofenak iv 75 mg). Yapılan ek analjezik uygulaması kaydedildi.

24 saat sonunda hasta ve hemşire memnuniyeti üç noktalı skala kullanılarak, yine hastanın uyku kalitesi dört noktalı skala kullanılarak sorgulandı ve kaydedildi (Tablo 7). Son olarak da 24 saat boyunca görülmesi muhtemel yan etkiler (bulantı-kusma, ağız kuruluğu,çift görme, karın ağrısı, ishal, hazımsızlık, GİS kanaması, çarpıntı, kas ağrısı ve kötü uyku-sinirlilik- halüsinasyonlar) sorgulandı ve kaydedildi.

Tablo 5 : Ramsey Sedasyon Skalası (16)

1. Sinirli, ajite ve/veya huzursuz hasta
2. Koopere, oryante sakin hasta
3. Sadece emirlere uyan hasta
4. Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5. Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6. Bu uyarılara hiç yanıt vermeyen hasta

Tablo 6 : Aldrete Derlenme Skoru (18)

Renk	
Pembe.....	2
Soluk	1
Siyanotik	0
Solunum	
Derin soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2
Yüzeyel	1
Apne veya obstrüksiyon.....	0
Dolaşım	
KB normalin %20'si	2
KB normalin %20-50'si	1
KB normalin %50'sinden fazla.....	0
Bilinç	
Uyanık, oriente.....	2
Uyandırılıyor ancak hemen uyuyor.....	1
Cevap yok	0
Aktivite	
Tüm ekstremiteler	2
İki ekstremita	1
Hareket yok	0
TOPLAM PUAN EN AZ 9 OLMALIDIR.	

Tablo 7 : Uyku kalitesi, Hasta memnuniyeti ve Hemşire memnuniyeti Skalaları

UYKU KALİTESİ		HASTA MEMNUNİYETİ		HEMŞİRE MEMNUNİYETİ
1. İYİ				
2. ORTA		1. KÖTÜ		1. KÖTÜ
3. HUZURSUZ		2. ORTA		2. ORTA
4. ÇOK HUZURSUZ		3. İYİ		3. İYİ

3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama (standart sapma), medyan (minimum-maksimum), oran veya frekans değerleri kullanıldı. Verilerin dağılımına kolmogorov simirnov test ile bakıldı. Niceliksel verilerin analizinde normal dağılım gösterenler bağımsız örneklem t test ile, normal dağılım göstermeyenler mann-whitney u testi ile değerlendirildi. Tekrarlayan ölçüm analizinde eşleştirilmiş örneklem t test veya wilcoxon test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanamadığında Fischer Exact test kullanıldı. $p < 0,05$ istastiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Grup I ve Grup II'de hastarın yaşları, boyları, kiloları, vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri ve eşlik eden hastalık oranında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8 : Hastaların Demografik Verileri ve Eşlik Eden Hastalık Oranı

		Grup I (n=30)		Grup II (n=30)		p
		Ort.±s.s.		Ort.±s.s.		
Yaş		49,7 ± 6,7		52,4 ± 6,0		0,102
Boy		158,1 ± 5,6		157,3 ± 6,1		0,582
Kilo		76,3 ± 10,5		77,5 ± 15,1		0,708
VKİ		30,6 ± 4,8		31,3 ± 5,2		0,613
Eşlik Eden Hastalık	Var (n) %	16	53%	14	47%	0,606
	Yok (n) %	14	47%	16	53%	

Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test
 $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı

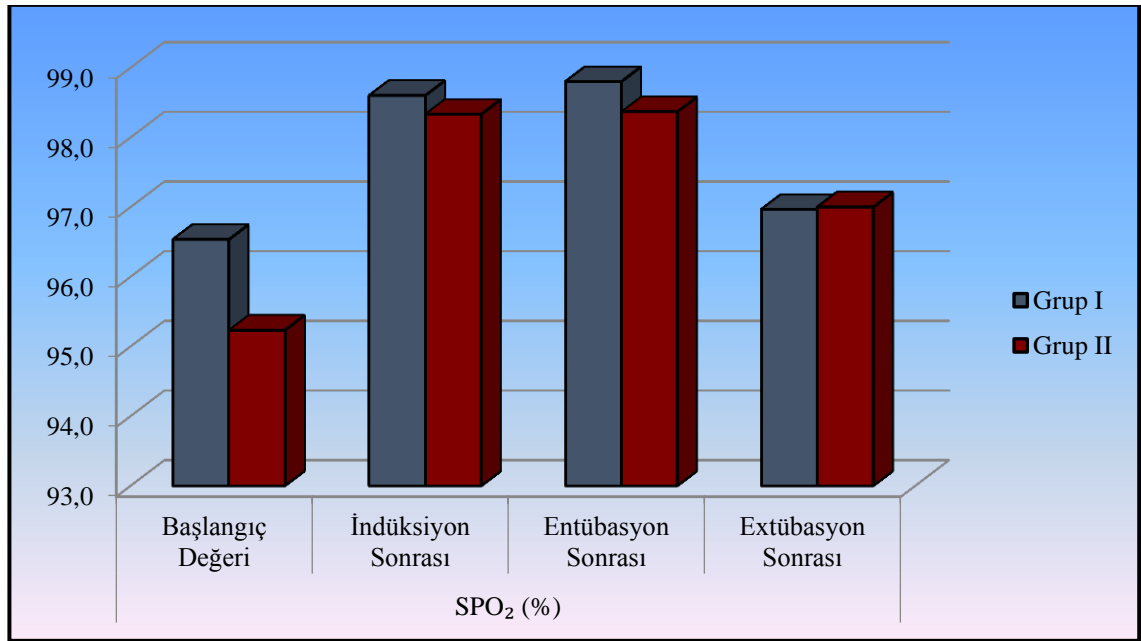
Grup I' ve Grup II'de başlangıç, indüksiyon, entübasyon sonrası , ekstübasyon sonrası SPO₂ değerlerinde anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9 : Periferik Oksijen Saturasyonu (%)

	Grup I		Grup II		p
	(n=30)		(n=30)		
	Med(Min-Mak)		Med(Min-Mak)		
SPO ₂	Başlangıç Değeri	97 (91 - 99)	97 (86 - 99)	0,406	
	İndüksiyon Sonrası	99 (93 - 100)	99 (95 - 100)	0,315	
	Entübasyon Sonrası	99 (97 - 100)	99 (95 - 99)	0,066	
	Ekstübasyon Sonrası	98 (90 - 106)	98 (90 - 100)	0,563	

Mann-whitney u test / Wilcoxon test

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 1: Olguların Periferik Oksijen Saturasyon Değerleri

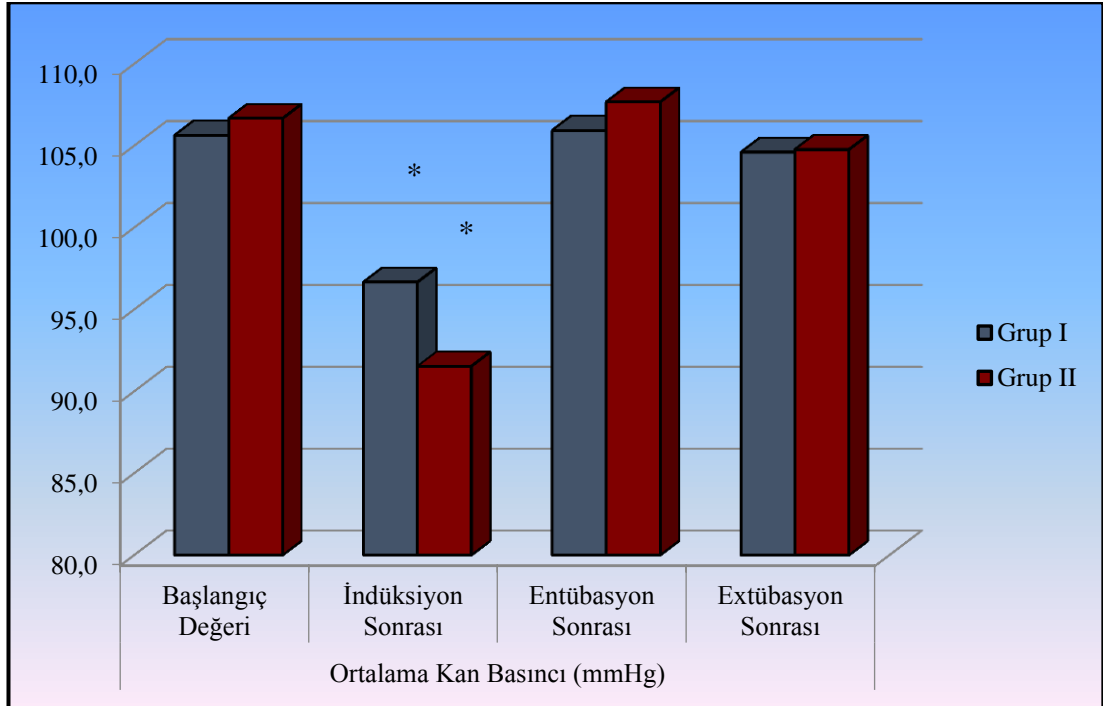
Grup I ve Grup II’de başlangıç, indüksiyon, entübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası ortalama kan basıncı değerlerinde anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 10).

Grup I ve Grup II’de indüksiyon sonrası ortalama kan basıncı değerinde başlangıç değerine göre anlamlı düşüş görülmedi. Grup I’de ve Grup II’de entübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası ortalama kan basıncı değerinde ise başlangıç değerine göre anlamlı değişim görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10 : Ortalama Kan Basıncı Değerleri (mmHg)

		Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Ortalama Kan Basıncı	Başlangıç Değeri	105,6 ± 14,1	106,7 ± 15,4	0,787
	İndüksiyon Sonrası	96,7 ± 11,0	91,5 ± 13,7	0,115
	Entübasyon Sonrası	105,9 ± 17,2	107,7 ± 20,6	0,724
	Ekstübasyon Sonrası	104,6 ± 12,6	104,8 ± 16,3	0,965
İndüksiyon Sonrası		-9,0 ± 9,4	-15,1 ± 14,6	0,057
Değişim p		<0,001	<0,001	
Entübasyon Sonrası		0,3 ± 18,1	1,0 ± 19,2	0,885
Değişim p		0,928	0,777	
Ekstübasyon Sonrası		-1,0 ± 14,9	-1,9 ± 17,7	0,838
Değişim p		0,707	0,560	

Bağımsız örneklem t test / Eşleştirilmiş örneklem t test
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 2: Olguların Ortalama Kan Basıncıları

*:Başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük (p<0,005)

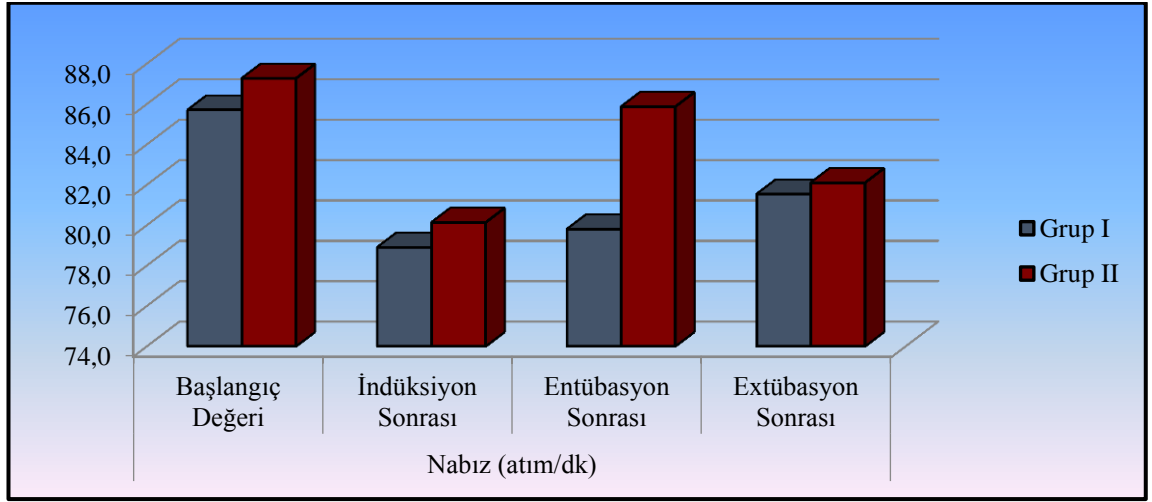
Grup I ve Grup II’de başlangıç değeri, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası ve ekstübasyon sonrası kalp atım hızı değerlerinde anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 11).

Grup I’de indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası, Grup II’de indüksiyon ve ekstübasyon sonrası kalp atım hızı değerinde başlangıca göre anlamlı düşüş görülmedi (Tablo 11) ($p < 0,05$).

Tablo 11 : Olguların Kalp Atım Hızı Değerleri (atım/dk)

	Grup I	Grup II	p
	(n=30)	(n=30)	
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Başlangıç Değeri	85,7 ± 18,2	87,3 ± 15,3	0,719
Nabız			
İndüksiyon Sonrası	78,9 ± 11,9	80,1 ± 13,1	0,704
(atım/dk)			
Entübasyon Sonrası	79,8 ± 14,0	85,9 ± 15,5	0,117
Ekstübasyon Sonrası	81,5 ± 13,4	82,1 ± 13,8	0,872
İndüksiyon Sonrası	-6,8 ± 12,8	-7,1 ± 9,2	0,908
<i>Değişim p</i>	0,007	<0,001	
Entübasyon Sonrası	-5,9 ± 15,1	-1,4 ± 13,5	0,229
<i>Değişim p</i>	0,041	0,575	
Ekstübasyon Sonrası	-4,2 ± 16,2	-5,2 ± 10,1	0,775
<i>Değişim p</i>	0,170	0,009	

Bağımsız örneklem t test / Eşleştirilmiş örneklem t test
 $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı



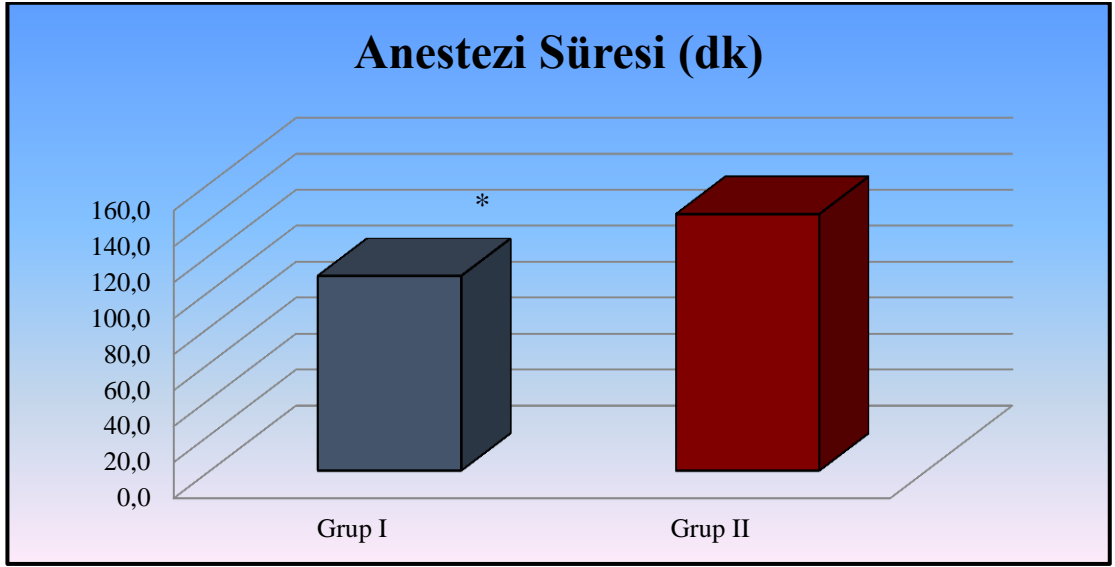
Grafik 3: Olguların Kalp Atım Hızı

Grup I’de anestezi süresi ve operasyon süresi Grup II’den anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 12). Grup I ve Grup II’de 10.dakika, 2.saat Ramsey Sedasyon Skorunda anlamlı farklılık görülmedi ($p < 0,05$) (Tablo 12). Grup I ve Grup II’de ilk analjezi zamanı ve opioid dışı ek analjezi ihtiyacında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Grup I’de perioperatif ek doz opioid kullanım oranı Grup II’den anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,015$) (Tablo 12).

Tablo 12 : Olguların Anestezik Özellikleri, Ramsey Sedasyon Skorları ve Analjezik Kullanımı

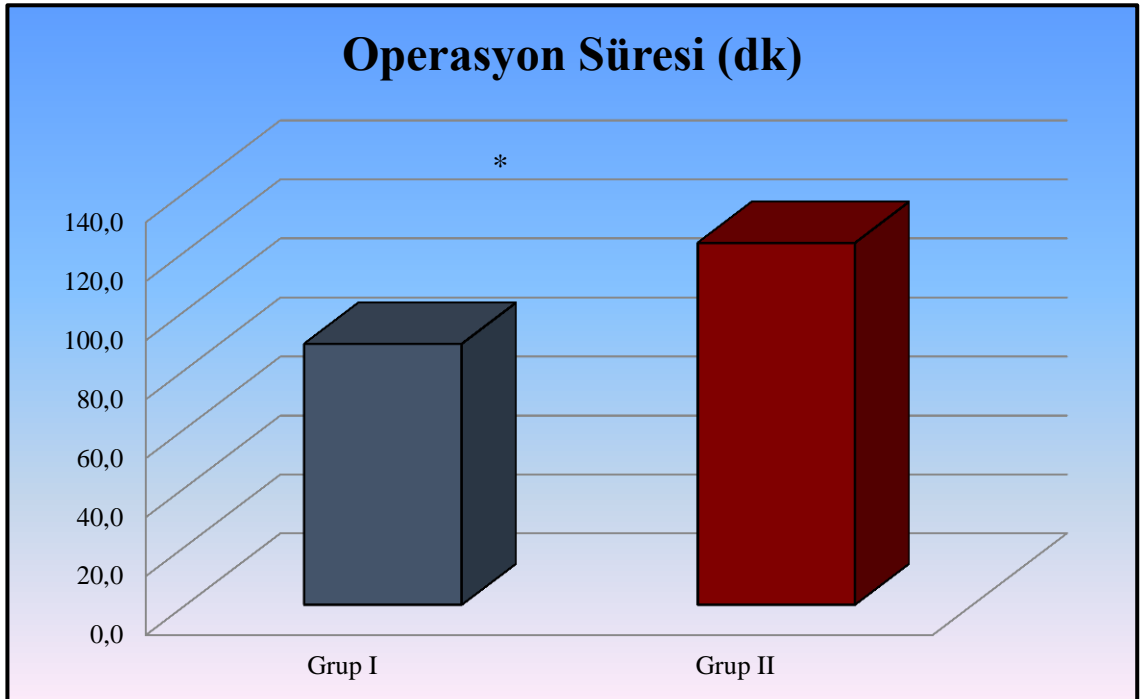
	Grup I		Grup II		P	
	(n=30)		(n=30)			
	Ort.±s.s.		Ort.±s.s.			
Anestezi Süresi (dk)	108,3 ± 24,3		142,7 ± 38,5		<0,001	
Operasyon Süresi (dk)	88,5 ± 24,4		122,7 ± 39,8		<0,001	
10.Dakika Ramsey Sedasyon Skoru	2,4 ± 1,1		3,0 ± 1,4		0,117	
2.Saat Ramsey Sedasyon Skoru	2,0 ± 0,0		2,0 ± 0,0		1,000	
İlk Analjezi Zamanı (dk)	23,8 ± 23,0		21,5 ± 15,0		0,911	
Perioperatif Ek Doz Opioid Gerekinimi	Yok	24	80%	15	50%	0,015
	Var	6	20%	15	50%	
Perioperatif Ek Doz Opioid Gerekinimi	Yok	27	90%	27	90%	1,000
	Var	3	10%	3	10%	

Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test
 $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı



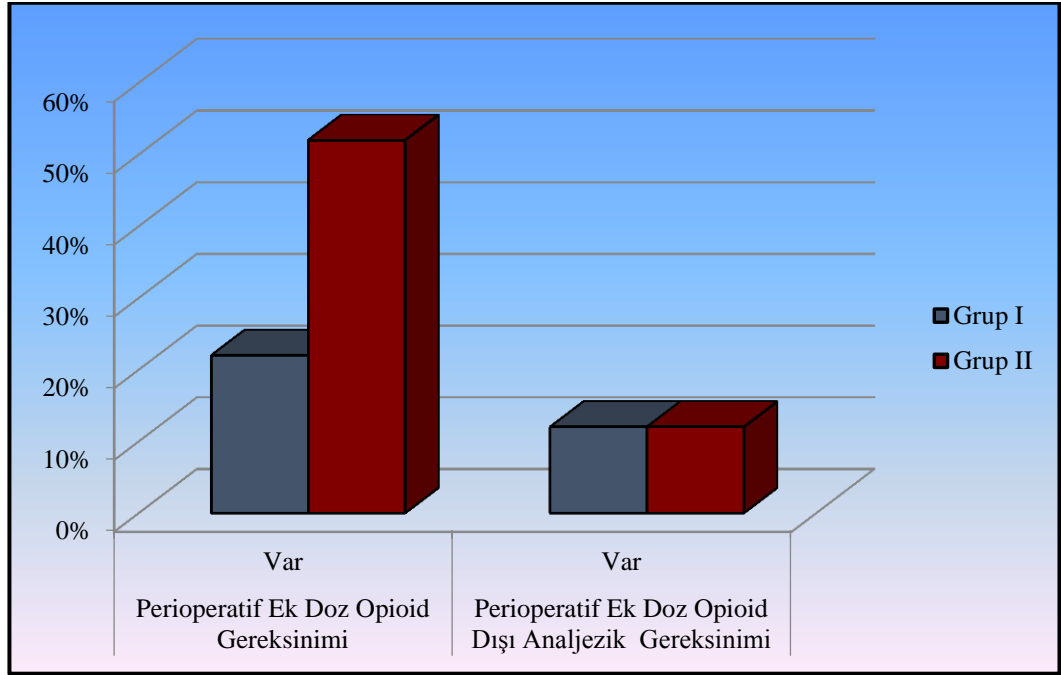
Grafik 4: Olguların Anestezi Süreleri

* İstatistiksel olarak anlamlı düşüklük ($p < 0,005$)



Grafik 5: Olguların Operasyon Süreleri

* İstatistiksel olarak anlamlı düşüklük ($p < 0,005$)



Grafik 6: Olguların Perioperatif Ek Doz Opioid ve Opioid Dışı Ek Analjezik Gereksinimi

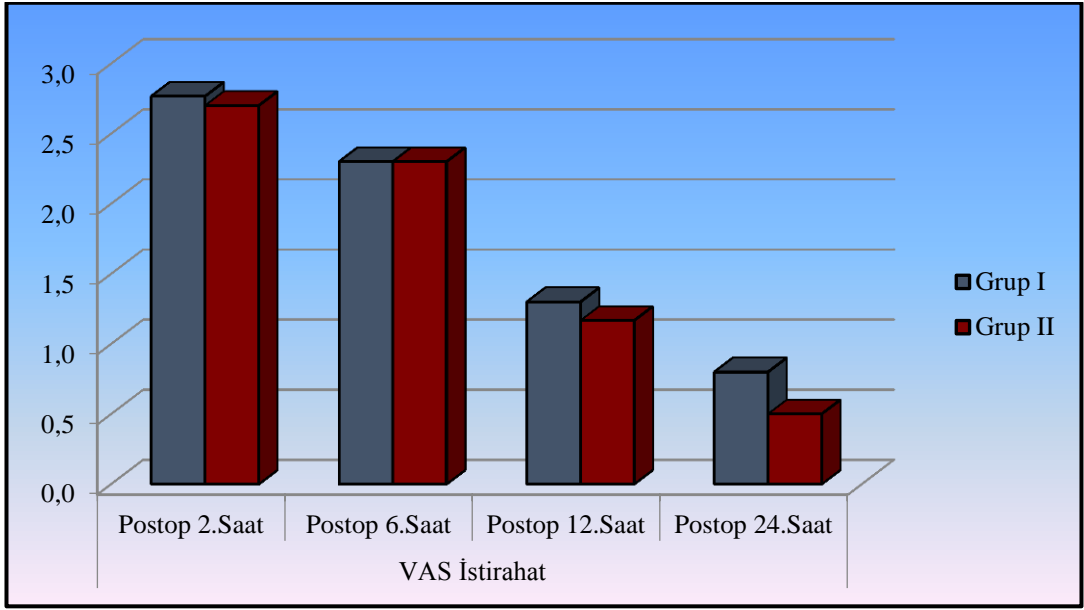
* İstatistiksel olarak anlamlı düşüklük ($p < 0,005$)

Grup I ve Grup II’de postoperatif 2.saat, 6.saat, 12.saat, 24.saat VASİ skoru ve VASH skorunda anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 13).

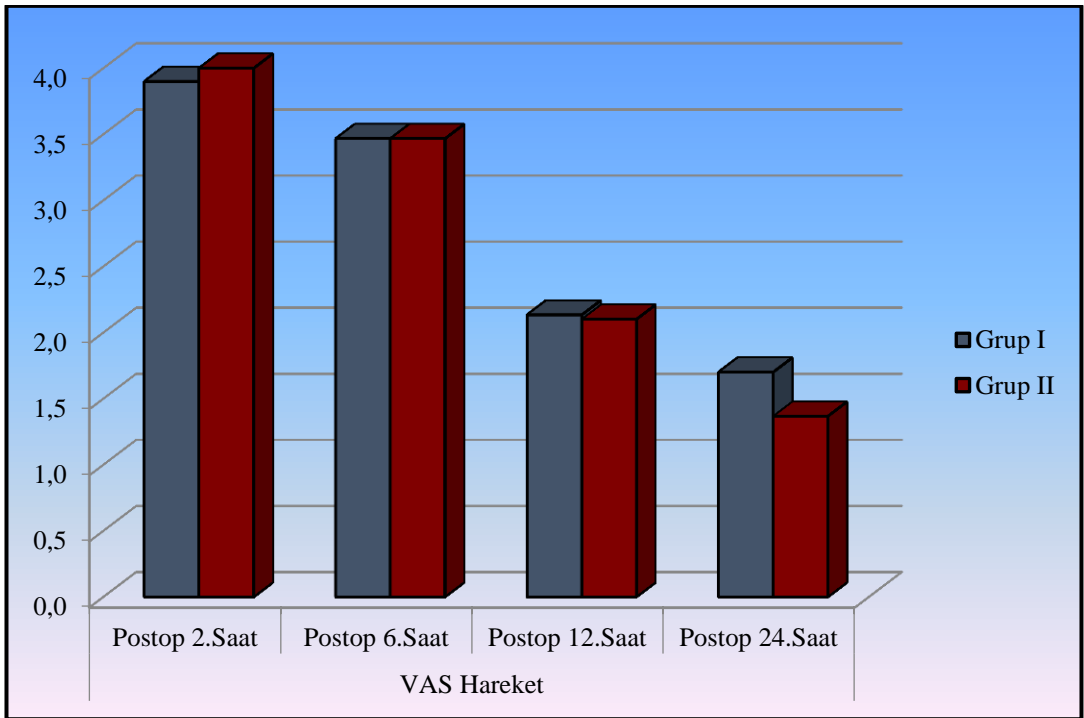
Tablo 13 : Olguların VASİ ve VASH Skorları

		Grup I (n=30)		Grup II (n=30)		p
		Med(Min-Mak)		Med(Min-Mak)		
VAS İstirahat	Postop 2.Saat	2	(1 - 6)	2	(1 - 5)	0,804
	Postop 6.Saat	2	(0 - 5)	2	(1 - 4)	0,976
	Postop 12.Saat	1	(0 - 3)	1	(0 - 3)	0,487
	Postop 24.Saat	1	(0 - 2)	0	(0 - 2)	0,119
VAS Hareket	Postop 2.Saat	4	(2 - 7)	4	(2 - 7)	0,819
	Postop 6.Saat	4	(1 - 7)	3	(1 - 6)	0,830
	Postop 12.Saat	2	(1 - 4)	2	(1 - 5)	0,766
	Postop 24.Saat	2	(1 - 3)	1	(0 - 3)	0,080

Mann-whitney U test
 $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 7: Olguların VASİ Skorları



Grafik 8: Olguların VASH Skorları

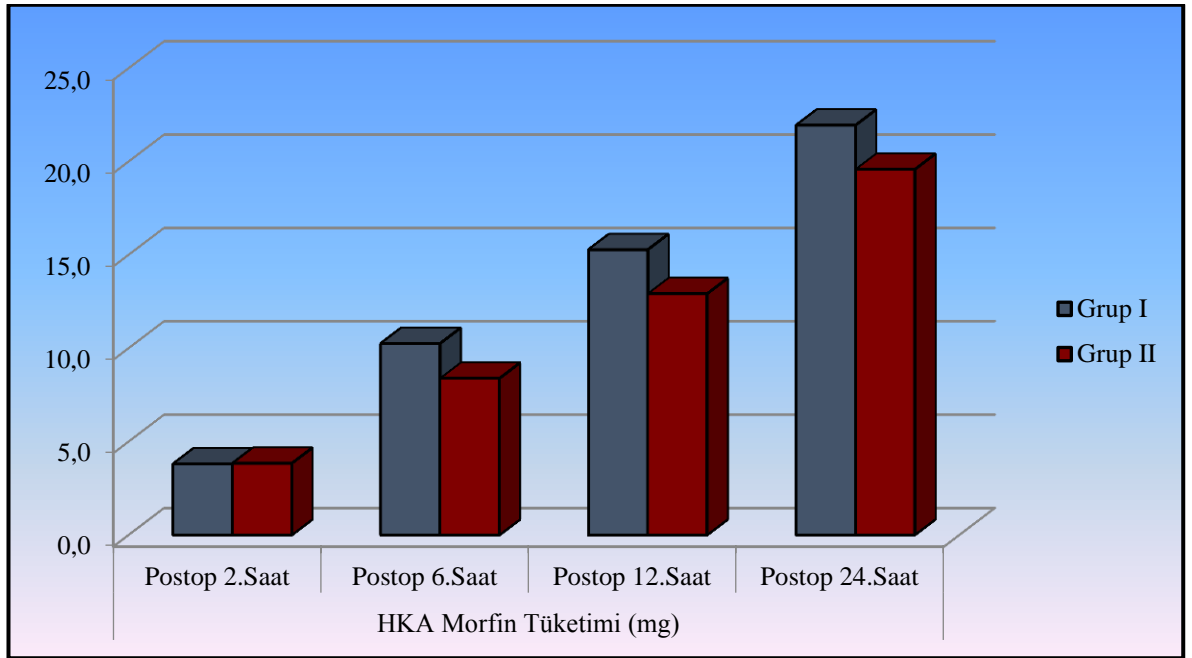
Grup I ve Grup II'de postoperatif 2.saat, 6.saat, 12.saat, 24.saat HKA morfin tüketiminde farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14 : Olguların Postoperatif Morfin Tüketimleri

		Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	p
		Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
HKA Morfin Tüketimi	Postop 2.Saat	3,8 ± 1,8	3,8 ± 1,8	0,954
	Postop 6.Saat	10,3 ± 5,3	8,4 ± 4,4	0,141
	Postop 12.Saat	15,3 ± 8,8	12,9 ± 7,3	0,261
	Postop 24.Saat	21,9 ± 13,9	19,6 ± 12,2	0,486

Bağımsız örneklem t test

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 9: Olguların Morfin Tüketimi

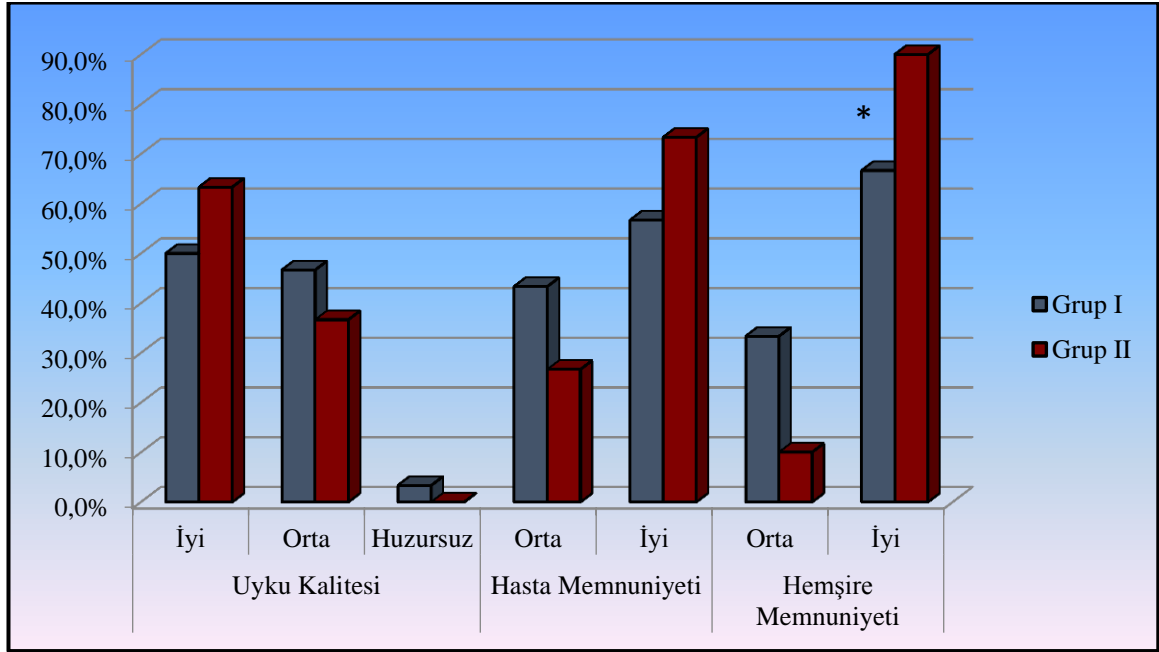
Grup I ve Grup II'de uyku kalitesi, hasta memnuniyet dağılımında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 15). Grup I'de hemşire memnuniyet oranı ise Grup II'den anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0,028$) (Tablo 8).

Tablo 15 : Olguların Uyku Kalitesi; Hasta ve Hemşire Memnuniyeti

		Grup I (n=30)		Grup II (n=30)		p
		n	(%)	n	(%)	
Uyku Kalitesi	İyi	15	(50,0)	19	(63,3)	0,297
	Orta	14	(46,7)	11	(36,7)	
	Huzursuz	1	(3,3)	0	(0,0)	
Hasta Memnuniyeti	Orta	13	(43,3)	8	(26,7)	0,176
	İyi	17	(56,7)	22	(73,3)	
Hemşire Memnuniyeti	Orta	10	(33,3)	3	(10,0)	0,028
	İyi	20	(66,7)	27	(90,0)	

Ki-kare test

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 10: Olguların Uyku Kalitesi; Hasta ve Hemşire Memnuniyeti

* İstatistiksel olarak anlamlı düşüklük ($p < 0,005$)

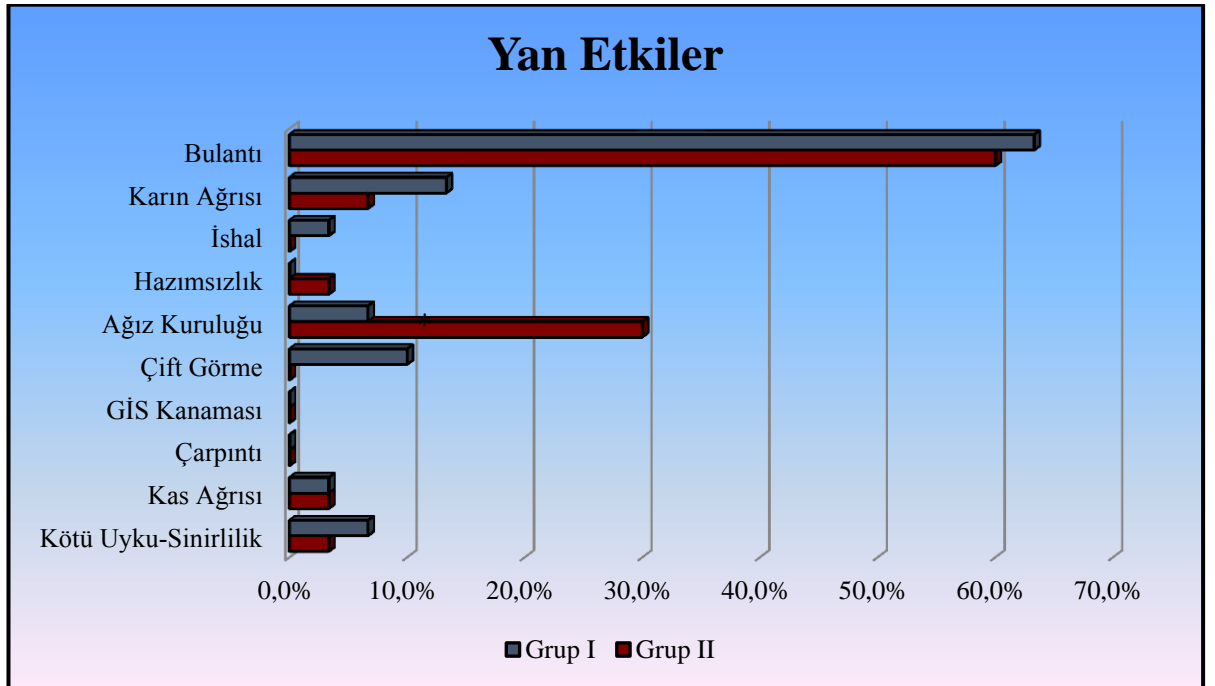
Grup I ve Grup II'de bulantı, karın ağrısı, ishal, hazımsızlık, çift görme, kas çarpıntısı, kötü uyku ve sinirlilik oranı gibi yan etkilerde anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 16). Grup I'de ağız kuruluğu oranı Grup II'den anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,020$). Her iki grupta GIS kanaması ve çarpıntı hiç görülmedi (Tablo 16).

Tablo 16 : Olgularda Görülen Yan Etkilerin Dağılımı

Yan Etkiler	Grup I (n=30)		Grup II (n=30)		p
	n	(%)	n	(%)	
Bulantı	19	(63,3)	18	(60,0)	0,791
Karın Ağrısı	4	(13,3)	2	(6,7)	0,389
İshal	1	(3,3)	0	(0,0)	1,000
Hazımsızlık	0	(0,0)	1	(3,3)	1,000
Ağız Kuruluğu	2	(6,7)	9	(30,0)	0,020
Çift Görme	3	(10,0)	0	(0,0)	0,237
GİS Kanaması	0	(0,0)	0	(0,0)	-
Çarpıntı	0	(0,0)	0	(0,0)	-
Kas Ağrısı	1	(3,3)	1	(3,3)	1,000
Kötü Uyku-Sinirlilik	2	(6,7)	1	(3,3)	1,000

Ki-kare test (Fischer test)

p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 11: Olgularda Görülen Yan Etkilerin Dağılımı

*:İstatistiksel olarak anlamlı düşüklük

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada elektif histerektomi uygulanacak olan hastalarda deksketoprofen trometamol ile deksmedetomidinin preemptif analjezik etkinlikleri karşılaştırıldı. Deksketoprofen trometamol ile deksmedetomidin arasında postoperatif analjezik etkinlik açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Postoperatif 24 saatlik morfin tüketimi ve yan etki insidansı açısından da her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Perioperatif olarak ek doz opioid kullanım oranı deksketoprofen trometamol grubunda deksmedetomidin grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Postoperatif ağrının kontrolünün sağlanması erken mobilizasyon, kısalmış hastanede kalım süresi, azaltılmış hastane maliyeti, artmış hasta memnuniyeti sağlar (68). Postoperatif ağrı yönetiminde asıl amaç yeterli analjezi sağlarken yan etkileri azaltmak için tedavi ilaç dozunu olduğunca minimize etmektir (30). Ancak her hasta için standart bir tedavi yöntemi olmadığı gibi yan etkilerden arındırılmış optimal bir ilaç ve yöntem de henüz bulunamamıştır (30).

Günümüzde postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceğine yönelik araştırmalar sonucunda preemptif analjezi kavramı gündeme gelmiştir (39). Preemptif analjezi için uygulanabilir olan metodlar; parenteral ve oral NSAİİ'ler sublingual ve iv opioidler, parenteral NMDA reseptör antagonistleri, lokal anestezipler (nöroaksiyel uygulama, periferik sinir blokları, yara infiltrasyonu ve intraperitoneal uygulamalar için), sistemik antiepileptikler (GABA analogları) şeklinde sıralanabilir (7). Bu çalışmada da postoperatif analjezide sıklıkla kullanılan bir NSAİİ olan deksketoprofen trometamol ile analjezik etkinliğine ek olarak aynı zamanda sedatif

bir ajan da olan α_2 reseptör agonisti olan deksmedetomidinin preemtif analjezik etkinlikleri karşılaştırıldı.

Postoperatif ağrıda opioid uygulaması için en tercih edilen yöntem HKA metodudur (69). Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde HKA ile analjezik tüketim miktarının saptanmasının iyi bir gösterge olduğu bilinmektedir (52, 70). Bu çalışmada da hastalara postoperatif dönemde HKA ile morfin hidroklorür uygulandı ve HKA ile tüketilen morfin hidroklorür miktarı VAS ile birlikte preemtif analjezinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanıldı.

Preoperatif dönemde uygulanan analjezik prosedürler cerrahiden günler öncesinde başlayabileceği gibi cerrahi insizyondan hemen önce de uygulanabilir (71). Bu çalışmada da preemtif analjezide preinsizyonel yaklaşım tercih edildi. Cerrahi başlamadan 10 dakika öncesinde her iki grup için de analjezi uygulaması yapıldı.

NSAİİ'lerin opioidler gibi solunumu deprese etmeden, gastrointestinal motiliteyi etkilemeden analjezi oluşturması; NSAİİ kullanımını yaygın hale getirmiştir (9). İntravenöz NSAİİ'ler çeşitli cerrahilerde postoperatif analjeziyi önlemek amacıyla kullanılmıştır. Simon ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada iv diklofenak kraniyotomi sonrası baş ağrısını azaltmak amacıyla kullanılmış. Operasyon sonrası 5. günde baş ağrısını azaltmada etkili bulunmuştur.

Nesek-Adam ve ark. (72) tarafından yapılan bir çalışmada; araştırmacılar düşük doz iv ketamin ile diklofenak sodyumun preemtif uygulamasının postoperatif analjeziyi iyileştirdiğini saptamışlardır.

Wang ve ark. (73) tarafından yapılan çift kör, randomize bir çalışma ile iv flurbiprofenin preemtif uygulanması; torakotomi ile özofagus rezeksiyonu yapılacak olan hastalarda solunum fonksiyonlarının geri dönüşü, postoperatif enflamatuvar reaksiyonların azalması ile ilişkili bulunmuştur (7).

Günümüzde rasemik ilaçların saf enantiyomerlerinin çalışmalarda kullanımı artmıştır. Bu şekilde daha düşük dozlar ile aynı analjezik etkiyi sağlarken yan etki insidansını azaltmak amaçlanmaktadır. Deksketoprofen trometamol de ketoprofenin suda çözünebilen S (+) enantiyomeridir. Ketopropene göre daha hızlı etki başlangıcı ve daha düşük gastrointestinal yan etkilere sahiptir (74). M. H. Hanna ve ark.'nın (75) yaptığı bir çalışmada ortopedik cerrahide deksketoprofen ile ketoprofen analjezik etkinlik

açısından araştırılmıştır. Çalışmada deksketoprofen trometamol 50 mg, ketoprofen ise 100 mg dozda im olarak 12 saat aralıklarla uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda deksketoprofen trometamol grubunda opioid tüketimi ve ağrı skorları daha düşük olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da elektif histerektomi olacak hastalara analjezik etkinliğini değerlendirmek amacıyla deksketoprofen trometamol preemtif, tek doz ve iv yoldan uygulandı.

Tuncer ve ark.'nın (76) yaptığı bir çalışmada; abdominal histerektomi planlanan hastalarda deksketoprofenin postoperatif ağrıya olan etkisi araştırılmıştır. Operasyondan 1 saat önce ve operasyondan sonra 8. ve 16. saatlerde Grup 1'e serum fizyolojik, Grup 2'ye 50 mg deksketoprofen iv olarak verilmiş. Postoperatif olarak olgulara hasta kontrollü analjezi yöntemi ile morfin hidroklorür uygulanmıştır. Postoperatif 2, 6, 12 ve 24 saatlerde ağrı düzeyleri VAS ile değerlendirilmiştir. Morfin tüketimi ve yan etkiler kaydedilmiştir. Ağrı skorları ve morfin tüketimi deksketoprofen uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur. Yan etkiler ise gruplar arasında benzer bulunmuştur. Tuncer ve ark.'nın yaptığı çalışmada deksketoprofenin postoperatif ağrı kontrolünde etkili ve güvenli bir ajan olduğu bulunmuş, morfin tüketimini azalttığı gösterilmiş, ağrı tedavisinde etkin bir analjezik olduğu sonucuna varılmıştır. bu çalışmada da Tuncer ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi abdominal histerektomi olacak hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışmada; Tuncer ve ark.'nın (76) çalışmasında analjezik etkinliği kanıtlanmış olan deksketoprofen trometamol preemtif analjezik etkinlik açısından yine güçlü bir analjezik olan ve son yıllarda gerek sedasyon gerekse analjezi amacıyla sıklıkla kullanılan deksmedetomidin ile karşılaştırıldı.

Kara ve ark.'nın (77) yaptığı bir çalışmada; 50 hasta iki grup halinde çalışmaya alınmıştır. Grup 1'e operasyondan önce oral 25 mg deksketoprofen, Grup 2'ye plasebo oral olarak verilmiştir. Postoperatif ağrı kontrolü için olgulara HKA cihazı ile iv tramadol uygulanmıştır. Postoperatif ilk 24 saat içinde VAS, tramadol tüketimi ve yan etkiler kayıt edilmiştir. Preemtif olarak verilen deksketoprofenin, postoperatif tramadol ihtiyacını ve yan etki insidansını azalttığı sonucuna varılmıştır. Kara ve ark.'larının yaptığı çalışmada bu çalışmadan farklı olarak deksketoprofen oral olarak ve 25 mg dozda uygulanmıştır.

Kesimci ve ark.'nın (78) yaptığı bir çalışmada; elektif tek taraflı ve tek seviye lomber disk cerrahisi geçiren 75 hastada parasetamol ve deksketoprofen trometamol ve

plasebonun preemptif analjezik özellikleri karşılaştırılmıştır. Her üç ajan da anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce oral olarak verilmiştir. (25 mg deksketoprofen, 500 mg parasetamol, plasebo). Postoperatif tüm hastalara HKA ile iv morfin hidroklorür başlanmıştır. Çalışmanın sonucunda VAS skorları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Postoperatif 24 saatlik toplam morfin tüketimi deksketoprofen trometamol verilen grupta 2,1 mg, parasetamol verilen grupta 40,6 mg, plasebo verilen grupta 43,6 mg bulunmuştur. Deksketoprofen trometamol verilen grupta 2,4 ve 6. saatlerde tüketilen morfin miktarı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kesimci ve ark.'larının yaptıkları bu çalışma ile preemptif deksketoprofen uygulamasının morfin tüketimini azalttığı sonucuna varmıştır. Bizim çalışmamızda da deksketoprofen trometamol morfin tüketimi açısından deskmedetomidin ile kıyaslanmıştır. Parasetamol ve plasebonun morfin tüketimlerinin eşdeğer olması parasetamolün preemptif kullanımının etkinliğinin düşük olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda kullandığımız her iki ajan da potent olduğu için plasebo grubunun kullanımına gerek duyulmamıştır.

Yazar ve ark.'nın (79) yaptığı bir çalışmada da; lomber disk cerrahisi geçirecek hastalarda iv deksketoprofen trometamol kullanılmıştır. Bu çalışma da hastalar deksketoprofen ve plasebo olmak üzere iki gruba ayrılmış, hastalar ilaç ve plasebo uygulamaları cerrahi bitiminden 30 dk öncesinde ve cerrahiden 12 saat sonrasında olmak üzere iki kez yapılmıştır. Her iki grup ta HKA ile tramadol tedavisi almıştır. Bu çalışma ile deksketoprofenin disk cerrahisi sonrasında tek başına ya da opioidlerle kullanımı durumunda analjezik etkinliğinin olduğu kanıtlanmıştır.

Ekmekçi ve ark.'nın (80) yaptığı bir çalışmada; laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan 40 hasta iki gruba ayrılarak; gruplardan birine 600 mg tramadol ve 100 mg deksketoprofen, diğerine ise sadece 600 mg tramadol 100 ml SF içinde hazırlanmış ve HKA ile hastalara uygulanmıştır. VAS skorları, HKA ile opioid tüketimi ve yan etkiler kayıt altına alınmıştır. Tramadol ve deksketoprofen birlikte kullanılan grupta VAS skorları ve opioid tüketimi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ekmekçi ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda postoperatif analjezi amacıyla opioid ile birlikte tedaviye eklenen deksketoprofen trometamol'un VAS skorlarını düşürdüğü, opioid ve ek analjezik ihtiyacını azalttığı ve hasta memnuniyetini artırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada da HKA ile tramadol yerine morfin hidroklorür tercih edilerek

deksketoprofen trometamol postoperatif değil peemptif olarak uygulandı.

Karakoç ve ark.'nın (81) yaptığı bir çalışmada yine laparoskopik kolesistektomi vakaları çalışmaya alınmış. Toplam 80 hasta ile yapılan çalışmada iv deksketoprofen trometamolün postoperatif analjezi ve morfin tüketimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Karakoç ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu çalışmada olduğu gibi 50 mg deksketoprofen trometamol; anestezi indüksiyonundan sonra ve iv olarak uygulanmıştır. Postoperatif ağrı değerlendirmesi 1,4,8,12 ve 24. saatlerde yapılmıştır. Karakoç ve ark. bu çalışma sonucunda deksketoprofen trometamolün morfin tüketimini azalttığı analjezi kalitesini artırdığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada; Karakoç ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi postoperatif ilk 24 saatlik sürede ağrı ve morfin tüketim miktarı değerlendirildi. Çalışmada ajanların tek doz uygulanması nedeniyle daha uzun süreli takibe gerek duyulmadı.

Günümüzde yapılan çalışmalarda; deksketoprofen trometamol histerektomi, kolesistektomi, disk cerrahisi gibi çeşitli cerrahi girişimlerde oral ya da İV preemptif olarak kullanılmıştır. Bu çalışmaların birçoğunda deksketoprofen; HKA yöntemi ile kombine edilmiştir. HKA yöntemine ek olarak deksketoprofen trometamolün; rejyonel anestezi teknikleri ile de kombine edildiği çeşitli çalışmalar da mevcuttur. İnan ve ark.'larının (82) yaptığı bir çalışmada; total kalça protezi uygulanan 40 hasta iki gruba ayrılmıştır. Genel anestezi öncesi birinci gruba 3-1 femoral sinir bloğu uygulanmış, ikinci gruba ise 3-1 femoral sinir bloğu yapılmış ve 25 mg deksketoprofen oral olarak verilmiştir. Operasyon sonunda ise her hastaya HKA ile tramadol iv başlanmıştır. Femoral blok ile beraber deksketoprofen verilen ikinci gruba deksketoprofen uygulamasına postoperatif 48 saate kadar 75 mg/gün dozunda devam edilmiştir. Ağrı değerlendirilmesi istirahatte ve hareket sırasında VAS kullanılarak postoperatif 0, 1/2, 1, 4, 8, 12, 24, 48 saatlerde yapılmıştır. Hasta memnuniyeti, tramadol tüketimi ve yan etkiler kaydedilmiştir. Sonuçta her iki grupta VAS değerleri benzer bulunmuş ancak tramadol tüketimi femoral blok ile deksketoprofenin kombine edildiği grupta yalnızca femoral blok uygulanan gruba göre daha az bulunmuştur. Postoperatif VAS skorları her iki grupta 3'ün altında kalmıştır. Bu çalışma ile multimodal analjezi yaklaşımı sonucu etkin bir postoperatif analjezi sağlandığı ve deksketoprofenin opioid ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.

Günübirlik anestezi sonrasında da preemptif olarak deksketoprofen trometamol kullanılabilir. Koçum ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (83) histeroskopi yapılacak hastalara tek doz preoperatif iv olarak 50 mg deksketoprofen trometamol, 1000 mg parasetamol ve plasebo uygulanmıştır. Bu çalışma ile deksketoprofenin parasetamol ve plaseboya göre daha etkin olduğu bulunmuştur.

Günümüzde deksketoprofenin postoperatif analjezi üzerine etkilerini araştıran birçok çalışmada deksketoprofen; preemptif, peroperatif ve postoperatif olarak; oral, im ve iv yollarla kullanılmıştır. Deksketoprofen trometamolün analjezik etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmalar dışında ayrıca deksketoprofen trometamol sıklıkla parasetamol ile analjezik etkinlik ve yan etki profili açısından karşılaştırılmıştır (78, 83, 84). Yapılan bu çalışmalarla deksketoprofenin parasetamole üstünlüğü kanıtlanmıştır.

Bu çalışmada da; deksketoprofen trometamol ile deksmedetomidin; preemptif analjezik etkinlik ve postoperatif morfin tüketimi açısından karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda gerek postoperatif VAS skorları gerekse postoperatif 24 saatlik morfin tüketimi ve yan etki insidansı açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi.

Perioperatif ağrı yönetiminde geleneksel olarak yıllardır opioidler ve NSAİİ'ler ya da her ikisi birden kullanılmaktadır. Bu ilaçlar genellikle etkilidirler ama sağlanan analjezi bazen derin sedasyon, solunum depresyonu, kanama ve böbrek yetmezliği gibi olası yan etkilerle birlikte. Bu ilaçlar dışında son yıllarda, NMDA reseptör antagonistleri ve α_2 reseptör agonistleri de postoperatif ağrı yönetiminde yerini almıştır. Deksmetomidin, yüksek oranda selektif bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olup kooperatif sedasyon, anksiyoliz ve solunumsal depresyon yapmaksızın analjezi sağlayan tek ilahtır (85). Biz de çalışmamızda deksketoprofen trometamolün analjezik etkinliğini; hem etkili hem de yan etki açısından daha güvenli olan bir ajan olan deksmedetomidin ile karşılaştırdık.

Demuro ve ark.'nın (86) yaptığı bir çalışmada; deksmedetomidin spinal cerrahi geçiren hastalara postoperatif olarak uygulanmıştır. Çalışmaya 29 hasta dahil edilmiş, hastalara operasyon sonrasında ortalama 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ hızda deksmedetomidin infüzyonu verilmiştir ve 4 saat boyunca hastaların ağrı değerlendirilmesi VAS ile yapılmıştır. Tedavi verilen 4 hastada ciddi bradikardi ve hipotansiyon nedeniyle deksmedetomidin infüzyonu sonlandırılmıştır. Diğer hastalarda kalp atım hızı ve kan basıncı % 10 oranında düşüş gösterir iken; ağrı skorlarında da 4 saatin sonunda 7,1'den 1,6'ya anlamlı bir düşüş belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda; deksmedetomidinin analjezik

etkinlik açısından önemli bir ajan olduğu gösterilmiştir.

Deksmetomidin'in Demuro ve ark.'nın (86) yaptığı çalışmadaki gibi postoperatif olarak kullanımı yanında preopertaif ve peroperatif olarak da kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Ohtani ve ark.'nın (87) yaptığı çalışmada deksmetomidin epidural yolla, perioperatif olarak sedasyon dozundan daha yüksek dozda (1µg/kg/saat) infüzyon şeklinde verilmiştir. Jinekolojik abdominal cerrahi geçirecek olan; toplam 32 hasta ile yapılan bu çalışmada anestezi başlamadan önce tüm hastalara epidural kateter yerleştirilmiştir. Hastalar deksmetomidin grubu ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Dekmetomidin grubunda olan hastalara epidural kateter aracılığıyla anestezi indükasyonu sırasında 1 µg/kg yükleme dozunun (en az 10 dakika olacak şekilde yavaş infüzyon şeklinde) ardından anestezi idamesi boyunca 1 µg/kg/saat hızda dekmetomidin uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise plasebo olarak serum fizyolojik kullanılmıştır. Bu çalışma ile yüksek doz deksmetomidinin postoperatif analjezik etkinliği araştırılmış ve sonucunda ciddi yan etkiler olmaksızın ilk analjezik ihtiyacı süresinin uzadığı ve postoperatif kullanılan analjezik miktarının azaldığı bulunmuştur.

Deksmetomidin Ohtani ve ark.'nın (87) çalışmasında yüksek dozda, epidural olarak uygulanmış ve ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Ancak deksmetomidinin iv uygulandığı çalışmalarda daha düşük dozlar tercih edilmiştir. Şitilci ve ark.'nın (88) mastoidektomi operasyonlarında yaptığı bir çalışmada 40 hasta iki grup halinde çalışmaya alınmıştır. Bir gruba operasyon süresince 0.5 µg/kg/saat hızda deksmetomidin infüzyonu verilirken; diğer gruba plasebo uygulanmıştır. Postoperatif dönemde hastalara HKA ile tramadol uygulanmıştır. Çalışma sonucunda cerrahi sırasında sürekli deksmetomidin infüzyonunun postoperatif hasta konforunu artırdığı ve tramadol tüketimini azalttığı bulunmuştur. Olası yan etkiler ve postoperatif derin sedasyon ihtimalinden kaçınmak amacıyla daha düşük dozlarda uygulanan deksmetomidinin de etkili olabileceği bu çalışma ile gösterilmiştir.

Mastektomi hastalarında Kim S.H. ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada da (89) deksmetomidin preoperatif ve postoperatif 24. saatte, 0,5 µg/kg dozunda uygulanmıştır. Plasebo kontrollü bir çalışma olan bu çalışma sonucunda tek doz deksmetomidinin modifiye radikal mastektomi sonrasında erken postoperatif dönemde iyileşme sürecini daha konforlu hale getirdiği, analjezik ihtiyacını azalttığı ve postoperatif bulantı, kusma insidansını azalttığı gösterilmiştir.

Angst ve ark.'nın yaptığı çalışma ile Kida K. ve ark.'nın yaptığı iki çalışmada (90, 91) deksmedetomidin daha düşük dozlarda (0,09-1,23ng/ml ve 0,4 µg/kg/saat) uygulanmış ve her iki çalışma sonucunda da postoperatif analjezi sağlanamamıştır.

Bu çalışmada da deksmedetomidin yapılan bu çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda 1 µg/kg dozda preemptif olarak uygulandı. Deksmetomidin infüzyonu genel anestezi indüksiyonunu takiben, cerrahi insizyondan ise 10 dk öncesinde yavaş infüzyon (yaklaşık 10 dk içinde) şeklinde verildi.

Arain ve ark. (92) tarafından yapılan bir çalışma sonucunda; tek doz deksmedetomidinin cerrahinin bitiminde, sedasyon amaçlı kullanımı ile daha düşük ağrı skorları ve morfin ihtiyacında azalma tespit edilmiştir. Deksmetomidin yarı ömrü 2-3 saat kadardır (93). Deksmetomidinin analjezik etkinliğinde bu sedasyondan kaynaklandığı düşünülebilir Ancak Venn ve ark.'nın yaptığı çalışmada (94) deksmedetomidinin yardımcı sedatif ve analjezik ihtiyacını 24 saat boyunca önemli derecede azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da 24 saat etkinliğin devam ettiği kabul edilerek, hem uygulama kolaylığı hem de maliyet göz önünde bulundurarak deksmedetomidin uygulamasını tek doz-preemptif olarak uygulandı.

Ulugenç ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada da bu çalışmadaki gibi tek doz deksmedetomidin kullanılmıştır. Toplam 60 hastada yapılan çalışmada; 30 hastaya cerrahiden 10 dk öncesinde salin infüzyonu, diğer 30 hastaya da deksmedetomidin uygulanmıştır. Uygulanan preemptif tedavi cerrahinin bitiminden 20 dk öncesinde bolus morfin dozu ile desteklenmiştir. Postoperatif morfin tedavisine HKA ile devam edilmiştir. Çalışmanın sonucunda postoperatif iyileşme sürecine her hangi bir katkısı saptanmasa da deksmedetomidinin tek doz kullanımının postoperatif analjezi sağlayarak morfin tüketimini azalttığı gösterilmiştir.

Deksmetomidin yetişkin hastalarda olduğu kadar pediatrik popülasyonda da çeşitli çalışmalarda kullanılmış. Pediatrik popülasyon da Schmidt A.P. ve ark.'nın (96) yaptığı bir çalışmada preoperatif midazolam, klonidin ve deksmedetomidin alan hastalar karşılaştırılmış sonucunda deksmedetomidin ve klonidin alan vakalarda perioperatif dönemde daha az sempatik stimülasyon ve postoperatif dönemde daha az ağrı gözlenmiştir. Olytoye O.A. ve ark.'nın (97) tonsillektomi olacak hastalarda yaptığı başka bir çalışma sonucunda da deksmedetomidin analjezi ve sedasyon açısından morfin ile karşılaştırılmış. Sonuçta her iki grupta da postoperatif opioid ihtiyacı benzer

bulunmuştur. Ancak deksmedetomidin grubunda ilk analjezik ihtiyaç zamanı uzamış olarak bulunmuştur. Bu iki çalışmada da deksmedetomidin dozu 1 µg/kg olarak belirlenmiştir. Olutoye ve ark. (98) tarafından, tonsillektomi vakalarında yapılan başka bir çalışmada ise deksmedetomidin dozu 0,5 µg/kg olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada deksmedetomidin etkinliği 50µg/kg dozda morfin ile karşılaştırılmıştır. Diğerlerinden farklı olarak bu çalışmada deksmedetomidin ile morfin grubu arasında postoperatif analjezik ihtiyacı bakımından her hangi bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç muhtemelen deksmedetomidinin düşük dozda uygulanmasına bağlıdır. Yine hasta grubu olarak pediatrik hastaların seçildiği; Pestieau S.R. ve ark.'nın (99) yaptığı bir çalışma da ise deksmedetomidin 1 ya da 2 µg/kg dozda olacak şekilde iki farklı şekilde hastalara uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda yüksek doz deksmedetomidinin opioid ihtiyacını azalttığı, opioid ihtiyaç aralıklarını uzattığı ancak beraberinde hastaların derlenme odasından çıkış zamanında uzamaya da neden olduğu tespit edilmiştir.

Postoperatif ilk analjezik zamanında uzama ve opioid ihtiyacında azalma sağlması nedeniyle deksmedetomidin özellikle tonsillektomi, obstrüktif uyku apnesi gibi postoperatif dönemde solunum sıkıntısı gelişebilecek vakalarda hastalara yararlı olacaktır (100).

Schnabel A. ve ark. (101) tarafınan, 2013 yılında yapılan metaanalizde toplam 28 randomize kontrollü çalışma araştırılmıştır. Deksmetomidinin postoperatif ağrı tedavisinde intraoperatif olarak kullanımı ile ilgili olan bu metaanaliz sonucunda; deksmedetomidinin postoperatif daha düşük ağrı skorları ve azalmış opioide bağlı yan etki insidansı ile ilişkili olduğu kanaatine varılmıştır.

Blaudzun G. Ve ark.'nın (12) yaptığı başka bir metaanalizde; sistemik α_2 agonistlerin perioperatif kullanımının morfin tüketimi ve ağrı duyarlılığı üzerine etkisi araştırılmıştır. Toplam 30 çalışmayı içeren bu metaanaliz ile perioperatif α_2 agonistlerin postoperatif opioid kullanımını ve ağrı duyarlılığını azalttığı ve en yaygın görülen yan etkilerinin bradikardi ve arteryel hipotansiyon olduğu sonucu elde edilmiştir. Ancak deksmedetomidin için ciddi hemodinamik sıkıntı yaşanan yalnızca 3 vaka bildirilmiştir. Bunlar da postoperatif bradikardi gelişen vakalardır. Bu hemodinamik etkilerin klinik önemi henüz tam bilinmemektedir. Bu çalışma sonucunda da ciddi tedavi gerektirecek bradikardi gözlenmedi. Çalışmaya alınan gruptan deksketoprofen trometamol ve deksmedetomidin grubunun her ikisinde de ilaç uygulamaları; induksiyon sonrasında,

infüzyon şeklinde yapıldı. Entübasyon ve ekstübasyon sırasında kan basıncı ve nabız değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Deksmedetomidin hemodinami üzerine bifazik etkiye sahiptir. Yüksek konsantrasyonlarda; sempatik sistem üzerine presinaptik, santral sinir sistemi üzerine de postsinaptik etki ile vazodilatasyona yol açar iken düşük konsantrasyonlarda; vasküler sistem üzerine postsinaptik etki ile vazokonstrüksiyona neden olur (başlangıçta ortalama arter basıncında bir yükselme, sonrasında ise hem ortalama arter basıncında hem de kalp hızında bir düşüş) (102). Ancak bu çalışmada böyle bifazik bir etki gözlenmedi. Bu deksmedetomidin dozunun yavaş infüzyon şeklinde yaklaşık 10 dk gibi bir sürede verilmesi ile açıklanabilir.

HKA yöntemiyle, kullanılan opioidlerin dozuna bağlı olarak solunum depresyonu, sedasyon, bulantı-kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Sedasyon takibi için en çok kullanılan Ramsay sedasyon skalasıdır (103). Bu çalışmada kullanılan ilaçlardan hem preemptif uygulanan deksmedetomidin, hem de postoperatif HKA ile uygulanan morfin derin sedasyon riski olan ilaçlardır. Bu nedenle bu çalışmaya alınan hastalar RSS ile postoperatif sedasyon açısından değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda; deksketoprofen ile deksmedetomidin grubu arasında postoperatif sedatif etkinlik açısından herhangi bir farklılık tespit edilmedi. Yine opioid kullanımı sonrası sık gözlenen bir yan etki de solunum depresyonudur. Bu çalışmada hiçbir olguda solunum depresyonu gelişmedi. Preemptif analjezik uygulanması nedeniyle morfin tüketiminde azalma olması bu durumla ilişkilendirilebilir.

NSAİİ kullanımında en büyük risk gastrointestinal kanamadır. Moore R.A. ve ark. (104) tarafından yapılan; akut ve kronik ağrıda deksketoprofen kullanılan çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde deksketopropene bağlı gastrointestinal kanama, miyokard infarktüsü ve ölüm gibi yan etkilerin olmadığı bildirilmiştir. Fakat perioperatif periyotta NSAİİ kullanımı sırasında potansiyel kanama riskini göz ardı edemeyiz. Çünkü bu ilaçlar prostoglandin inhibisyonu ile platelet agregasyonunu ve böylece kanama zamanını uzatırlar. Ancak teorik olarak artmış risk bilirse de NSAİİ'lerin kanama üzerindeki etkilerinin klinik önemi tartışmalıdır (75) ve Laporte ve ark. (105) tarafından yapılan bir çalışma sonucunda deksketoprofen trometamol ile gastrointestinal yan etkiler ve kanama riski eski NSAİİ'lere göre daha az gözlenmiştir.

Bu çalışmada da bu bilgiler göz önüne alınarak NSAİİ olarak deksketoprofen trometamol kullanıldı. Çalışma sonucunda hem deksketoprofen trometamol uygulanan grupta hem de deksmedetomidin uygulanan grupta gastrointestinal kanama saptanmadı.

Bu çalışmada bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve hazımsızlık gibi diğer muhtemel yan etkiler açısından her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmadı. Bulantı ve kusma insidansını artıran morfin tüketimi açısından da her iki grupta anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Cerrahi sonrası tedavi edilmeyen ağrı; uyku kalitesini ve fizyolojik fonksiyonları etkiler ve hastanın iyileşmesine negatif yönde etki eder (106). Bu çalışmada da yeterli analjezi ile sağlanan hasta konforu açısından (uyku kalitesi ve hasta memnuniyeti sorgulandı) iki grup karşılaştırıldı ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmeler, yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine rağmen, halen birçok hasta cerrahi sonrası ağrılardan muzdariptir. Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme hızlanmasını, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli bir faktördür.

Postoperatif ağrının giderilmesinin hastanın prognozu ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri anlaşıldıkça farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi yöntemi kavramı ortaya çıkmıştır. Bu sayede daha az yan etki ve daha etkin bir analjezi sağlanmıştır. Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemptif Analjezi” kavramı da son zamanlarda daha da fazla önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada da elektif abdominal histerektomi operasyonu olan olgularda preemptif uygulanan iv 50 mg deksketoprofen trometamol ile iv 1µg/kg deksmedetomidinin postoperatif dönemde analjezik etkinlik ve morfin tüketimi üzerine olan etkisini karşılaştırıldı. Her iki ajanın da preemptif uygulanması ile postoperatif ağrı skorlarında ve postoperatif opioid tüketiminde azalma son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalarla gösterildi. Bu çalışmada da iki ajan arasında analjezik etkinlik ve postoperatif morfin tüketimi açısından her hangi bir üstünlük olup olmadığı araştırıldı ve çalışma sonucunda her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Her iki ajan kullanımı sonrasında da ciddi yan etkiler gözlenmedi.

Sonuç olarak; preemptif analjezi uygulamasında, hem deksketoprofen trometamol hemde deksmedetomidinin güvenle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Grape S. and M.R. Tramèr. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain?, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2007; 21(1): 51-63.
2. Campiglia L., G. Consales, and A.R. De Gaudio. Pre-emptive analgesia for postoperative pain control, *Clinical drug investigation*, 2010; 30(2): 15-26.
3. Keçik Y. *Temel Anestezi*, Ankara, Güneş Kitabevi, 2012; 115-117, 1005-1022.
4. Yücel A. *Hasta Kontollü Analjezi*, *Ufuk reklamcılık ve Matbaacılık* 1998.
5. Dahl J.B. and S. Moiniche. Pre-emptive analgesia, *Br Med Bull*, 2004; 71: 13-27.
6. Moiniche S., H. Kehlet, and J.B. Dahl. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia, *Anesthesiology*, 2002; 96(3): 725-41.
7. Mishra A., M. Afzal, S. Mookerjee, et al. Pre-emptive analgesia: Recent trends and evidences, *Indian Journal of Pain*, 2013; 27(3): 114.
8. Blaudszun G., C. Lysakowski, N. Elia, et al. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Anesthesiology*, 2012; 116(6): 1312-1322.
9. Barden J., S. Derry, H.J. McQuay, et al. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): CD007355.
10. Dahl J.B. and H. Kehlet. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain, *Br J Anaesth*, 1993; 70(4): 434-9.
11. Arain S.R., R.M. Ruehlw, T.D. Uhrich, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery, *Anesth Analg*, 2004; 98(1): 153-8, table of contents.
12. Blaudszun G., C. Lysakowski, N. Elia, et al. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity:

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Anesthesiology*, 2012; 116(6): 1312-22.
13. Clarke-Pearson D.L. and E.J. Geller. Complications of hysterectomy, *Obstet Gynecol*, 2013; 121(3): 654-73.
 14. Johnson N., D. Barlow, A. Lethaby, et al. Methods of hysterectomy: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ*, 2005; 330(7506): 1478.
 15. Azari L., J.T. Santoso, and S.E. Osborne. Optimal pain management in total abdominal hysterectomy, *Obstet Gynecol Surv*, 2013; 68(3): 215-27.
 16. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. (3. Baskı), İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 643-648, 922-959
 17. Erdine S. *Ağrı*. (3. Baskı), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 20-48,150-168,188-201.
 18. Tüzüner F. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 1501-1523,1581-1607,1775-1809.
 19. Oya Özatamer Y.B. *Anestezi Güncel Konular*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 439-476.
 20. Woolf C.J. and R.J. Mannion. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management, *Lancet*, 1999; 353(9168): 1959-64.
 21. Chong M.S. and Z.H. Bajwa. Diagnosis and treatment of neuropathic pain, *J Pain Symptom Manage*, 2003; 25(5 Suppl): S4-S11.
 22. Kurt N. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.
 23. Heavner JE W.W. *Practical Management of Pain*. , USA, Mosby, Vol. Pain Pathways 2000; 107-116.
 24. Byers MR B.J. Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Plasticity. (*Bonica's Management of Pain*), Lea & Fabiger, 2001; 26-72.
 25. Morgan GE M.M. *Clinical Anesthesiology*

- (3 th ed), New York, Lange Medical Books j Mc Graw Hill Company, 2003.
26. Katz N F.F. Postoperative pain Management. (1 st ed), USA, Churchill Livingstone, Vol. Postoperative pain Management. 1993; 17-67.
 27. Yücel A. Postoperatif Analjezi, İstanbul, 2004.
 28. Terman GW B.J. Bonica's Management of Pain, USA, Lea & Fabiger, Vol. Spinal Mechanisms and Their Modulation. 2001.
 29. Chudler EH B.J. Bonica's Management of Pain, USA, Lea & Fabiger, Vol. Supraspinal Mechanisms of Pain and Nociception.
 30. Kehlet H. and J.B. Dahl. The value of" multimodal" or" balanced analgesia" in postoperative pain treatment, *Anesthesia & Analgesia*, 1993; 77(5): 1048-1056.
 31. L Y.T. Pain Manegement, Philadelphia, Saunders Elseviers, Vol. Dynamics of the Pain Processing System
2007.
 32. Willis W.D. and K.N. Westlund. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain, *J Clin Neurophysiol*, 1997; 14(1): 2-31.
 33. Katz J M.R. Measurement of Pain, Philedelphia, Saunders, 1999.
 34. Kelly D.J., M. Ahmad, and S.J. Brull. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities, *Canadian journal of anaesthesia*, 2001; 48(10): 1000-1010.
 35. Miller R.D. Miller Anestezi. (6. Baskı), İzmir, İzmir Güven Kitabevi, 2010; 2729-2762.
 36. Uyar M. Akut Ağrı, Ankara, Güneş Kitabevi, Vol. Akut ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü. 2005; 37-59.
 37. Güzeldemir M.E. Ağrı değerlendirme yöntemleri, *Sendrom*, 1995; 7(6): 11-21.
 38. Hobbs GJ H.V. Clinical Pain Management: Acute Pain, London, Arnold Publishers, 2003.

39. Woolf C.J. and M.-S. Chong. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization, *Anesthesia & Analgesia*, 1993; 77(2): 362-379.
40. Moiniche S., H. Kehlet, and J.B. Dahl. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia, *Anesthesiology*, 2002; 96(3): 725-741.
41. Ballantyne J. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain management, *Problems in Anesthesia*, 1998; 10: 23-36.
42. Lee A., M. Cooper, J. Craig, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on postoperative renal function: a meta-analysis, *Anaesthesia and intensive care*, 1999; 27(6): 574-580.
43. Edwards J.E., H.J. McQuay, and R.A. Moore. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain, *Journal of pain and symptom management*, 2002; 23(2): 121-130.
44. Abdullah Açar I.Ö. Spinal Cerrahide Peroperatif ve Postoperatif Kullanılan İntravenöz Parasetamolün Postoperatif Morfin Tüketimine Etkisi, *Türk Anestezioloji ve Reanimasyon Dergisi* 2008; 36: 304-309.
45. VJ. C. Principles of Anesthesia. (İntravenöz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents). ed. Baskı, Philedelphia, Lea_Febirger, 1993.
46. Hudcova J., E. McNicol, C. Quah, et al. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): CD003348.
47. JF D.-S. Practical Management of Pain. (3rd. Edition), St Louis, Mosby Year Book, 2000; 295-313.
48. Dilek U Y.D., *Anestezi Güncel Konular*. 2002, Nobel Tıp Kitapevi: İstanbul. 515-530.
49. Crile G.W. The Kinetic Theory of Shock and Its Prevention Through Anoci-association (shockless Operation), 1913.

50. Gottschalk A. and D.S. Smith. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia, *Am Fam Physician*, 2001; 63(10): 1979-84.
51. Kelly D.J., M. Ahmad, and S.J. Brull. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities, *Can J Anaesth*, 2001; 48(10): 1000-10.
52. Katz J., B.P. Kavanagh, A.N. Sandler, et al. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain, *Anesthesiology*, 1992; 77(3): 439-46.
53. Woolf C.J. and M.W. Salter. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain, *Science*, 2000; 288(5472): 1765-1768.
54. Cingi İ E.K., Özdemir M. *Farmakoloji ders notları II.*, Eskişehir, 1996.
55. Tajyuan R.C. www.chemicalbook.com. 10.10.2014].
56. Barbanoj M.J., R.M. Antonijoan, and I. Gich. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen, *Clin Pharmacokinet*, 2001; 40(4): 245-62.
57. Arveles ® ilaç monogramı
58. Kamibayashi T. and M. Maze. Clinical uses of alpha₂ -adrenergic agonists, *Anesthesiology*, 2000; 93(5): 1345-9.
59. Karol M.D. and M. Maze. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2000; 14(2): 261-269.
60. Gertler R., H.C. Brown, D.H. Mitchell, et al. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent, *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 2001; 14(1): 13.
61. Bhana N., K.L. Goa, and K.J. McClellan. Dexmedetomidine, *Drugs*, 2000; 59(2): 263-8; discussion 269-70.
62. Talke P., R. Chen, B. Thomas, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery, *Anesth Analg*, 2000; 90(4): 834-9.

63. Khan Z.P., C.N. Ferguson, and R.M. Jones. alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role, *Anaesthesia*, 1999; 54(2): 146-65.
64. Venn R.M., J. Hell, and R.M. Grounds. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care, *Crit Care*, 2000; 4(5): 302-8.
65. Afonso J. and F. Reis. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care, *Rev Bras Anesthesiol*, 2012; 62(1): 118-33.
66. Bayram A., A. Esmaoglu, A. Akin, et al. The effects of intraoperative infusion of dexmedetomidine on early renal function after percutaneous nephrolithotomy, *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011; 55(5): 539-44.
67. De Wolf A.M., R.J. Fragen, M.J. Avram, et al. The pharmacokinetics of dexmedetomidine in volunteers with severe renal impairment, *Anesth Analg*, 2001; 93(5): 1205-9.
68. de Beer Jde V., M.J. Winemaker, G.A. Donnelly, et al. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement, *Can J Surg*, 2005; 48(4): 277-83.
69. Werawatganon T. and S. Charuluxananan. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013; 3: CD004088.
70. Thomas V., M. Heath, D. Rose, et al. Psychological characteristics and the effectiveness of patient-controlled analgesia, *Br J Anaesth*, 1995; 74(3): 271-6.
71. Katz J., H. Clarke, and Z.e. Seltzer. Preventive analgesia: quo vadimus?, *Anesthesia & Analgesia*, 2011; 113(5): 1242-1253.
72. Neseek-Adam V., E. Grizelj-Stojcic, V. Masic, et al. Preemptive use of diclofenac in combination with ketamine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2012; 22(3): 232-8.
73. Wang Y., H.B. Zhang, B. Xia, et al. Preemptive analgesic effects of flurbiprofen axetil in patients undergoing radical resection of esophageal carcinoma via the left thoracic approach, *Chin Med J (Engl)*, 2012; 125(4): 579-82.

74. Mauleón D., R. Artigas, M.L. García, et al. Preclinical and clinical development of dexketoprofen, *Drugs*, 1996; 52(5): 24-46.
75. Hanna M., K. Elliott, M. Stuart-Taylor, et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery, *British journal of clinical pharmacology*, 2003; 55(2): 126-133.
76. Tuncer S., R. Reisli, and M. Keçecioglu. The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy, *Ağrı*, 2010; 22(3): 98-102.
77. Kara İ., S. Tuncer, A. Erol, et al. Preemptif deksketoprofen kullanımının postoperatif ağrı ve tramadol tüketimine etkisi.
78. Kesimci E., T. Gümüş, S. İzdeş, et al. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients, *Agri*, 2011; 23(4): 153-159.
79. Yazar M.A., N. Inan, A. Ceyhan, et al. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery, *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 2011; 23(3): 193-197.
80. Ekmekçi P., Z. Kazak Bengisun, B.K. Kazbek, et al. The efficacy of adding dexketoprofen trometamol to tramadol with patient controlled analgesia technique in post-laparoscopic cholecystectomy pain treatment, *Agri*, 2012; 24: 63-8.
81. Karakoç F. İntravenöz Deksketoprofen Trometamolün Laparoskopik Kolesistektomi Operasyonu Geçiren Hastalarda Postoperatif Analjezi ve Morfin Tüketimine Etkisi *Yeni Tıp Dergisi* 2011; 28(3): 154-158.
82. İnan N., S.A. Takmaz, S. İltar, et al. Total kalça protezi operasyonlarında iki multimodal analjezi yönteminin etkinliği.
83. Koçum A., M. Şener, H. İzmirli, et al. Günübirlik operatif histeroskopi sonrası intravenöz parasetamol ve deksketoprofen trometamol'ün analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması: Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma.

84. Tunali Y., E.F. Akcil, O.K. Dilmen, et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery, *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013; 25(2): 143-7.
85. Weinbroum A.A. and R. Ben-Abraham. Dextromethorphan and dexmedetomidine: new agents for the control of perioperative pain, *European Journal of Surgery*, 2001; 167(8): 563-569.
86. Demuro J., D. Botros, E. Nedeau, et al. Use of dexmedetomidine for postoperative analgesia in spine patients, *Journal of neurosurgical sciences*, 2013; 57(2): 171-174.
87. Ohtani N., Y. Yasui, D. Watanabe, et al. Perioperative infusion of dexmedetomidine at a high dose reduces postoperative analgesic requirements: a randomized control trial, *Journal of anesthesia*, 2011; 25(6): 872-878.
88. Şitilci A.T., E. Özyuvacı, Z. Alkan, et al. Mastoidektomi operasyonlarında perioperatif verilen deksmedetomidinin postoperatif analjezik tüketimine etkisi.
89. Kim S., Y. Oh, B. Park, et al. Effects of single-dose dexmedetomidine on the quality of recovery after modified radical mastectomy: a randomised controlled trial, *Minerva anesthesiologica*, 2013; 79(11): 1248-1258.
90. Angst M.S., B. Ramaswamy, M.F. Davies, et al. Comparative analgesic and mental effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine and alfentanil in humans, *Anesthesiology*, 2004; 101(3): 744-752.
91. Kida K., N. Ohtani, K. Shoji, et al. Postoperative pain status after intraoperative systemic dexmedetomidine and epidural neostigmine in patients undergoing lower abdominal surgery, *European journal of anaesthesiology*, 2008; 25(11): 869-875.
92. Arain S.R., R.M. Ruehlow, T.D. Uhrich, et al. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery, *Anesthesia & Analgesia*, 2004; 98(1): 153-158.
93. Anttila M., J. Penttila, A. Helminen, et al. Bioavailability of dexmedetomidine after extravascular doses in healthy subjects, *Br J Clin Pharmacol*, 2003; 56(6): 691-3.

94. Venn R., C. Bradshaw, R. Spencer, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit, *Anaesthesia*, 1999; 54(12): 1136-1142.
95. Unlugenc H., M. Gunduz, T. Guler, et al. The effect of pre-anaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine, *European journal of anaesthesiology*, 2005; 22(05): 386-391.
96. Schmidt A.P., E.A. Valinetti, D. Bandeira, et al. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children, *Pediatric Anesthesia*, 2007; 17(7): 667-674.
97. Olutoye O.A., C.D. Glover, J.W. Diefenderfer, et al. The effect of intraoperative dexmedetomidine on postoperative analgesia and sedation in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy, *Anesthesia & Analgesia*, 2010; 111(2): 490-495.
98. Olutoye O., T. Kim, C. Giannoni, et al. Dexmedetomidine as an analgesic for pediatric tonsillectomy and adenoidectomy, *Pediatric Anesthesia*, 2007; 17(10): 1007-1008.
99. Pestieau S.R., Z.M. Quezado, Y.J. Johnson, et al. High-dose dexmedetomidine increases the opioid-free interval and decreases opioid requirement after tonsillectomy in children, *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2011; 58(6): 540-550.
100. Abdelmageed W.M., K.M. Elquesny, R.I. Shabana, et al. Analgesic properties of a dexmedetomidine infusion after uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea, *Saudi J Anaesth*, 2011; 5(2): 150-6.
101. Schnabel A., C.H. Meyer-Friessem, S.U. Reichl, et al. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials, *Pain*, 2013; 154(7): 1140-9.
102. Snapir A., J. Posti, E. Kentala, et al. Effects of low and high plasma concentrations of dexmedetomidine on myocardial perfusion and cardiac function in healthy male subjects, *Anesthesiology*, 2006; 105(5): 902-10; quiz 1069-70.

103. MacIntyre P.E. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia, *British Journal of Anaesthesia*, 2001; 87(1): 36-46.
104. Moore R.A. and J. Barden. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain, *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2008; 8(1): 11.
105. Laporte J.-R., L. Ibanez, X. Vidal, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs, *Drug safety*, 2004; 27(6): 411-420.
106. Sinatra R. Causes and consequences of inadequate management of acute pain, *Pain Medicine*, 2010; 11(12): 1859-1871.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Selda KAYAALTI'na ait "Abdominal Histerektomi Uygulanan Hastalarda Deksketoprofen Trometamol İle Deksmetomidin'in Preemptif Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 01/10/2014

İmza

Başkan : Doç. Dr. Fatih UĞUR

Üye : Doç. Dr. Recep AKSU

Üye : Doç. Dr. Rüşeyda İrem DEMİRCİOĞLU

Doç. Dr. Fatih UĞUR
Anesteziyoloji ve Rean. A.B.D.
Dip. Tes. No: 85841
Doç. Dr. Recep AKSU
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Dip. Tes. No: 65926 - 67763
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneler
Doç. Dr. Rüşeyda İREM DEMİRCİOĞLU
Anesteziyoloji A.D.
Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hast.
Dip. Tes. No: 90135