

T.C.
ZONGULDAK KARAEKMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LOMBER DİSK CERRAHİSİNDE PEROPERATİF
İNTRAVENÖZ PARASETAMOL VE LORNOKSİKAMIN
POSTOPERATİF OPIOİD TÜKETİMİNE ETKİLERİ

Dr. Serhat BİLİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Serhan YURTLU

ZONGULDAK
2010

T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LOMBER DİSK CERRAHİSİNDE PEROPERATİF
İNTRAVENÖZ PARASETAMOL VE LORNOKSİKAMIN
POSTOPERATİF OPIOİD TÜKETİMİNE ETKİLERİ

Dr. Serhat BİLİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Serhan YURTLU

ZONGULDAK
2010

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

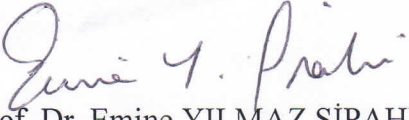
Tez Başlığı : Lomber Disk Cerrahisinde Peroperatif İntravenöz Parasetamol ve Lornoksikamın, Postoperatif Opioid Tüketimine Etkileri


Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Serhat BİLİR

Tez Savunma Tarihi: 03/08/2010

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Bülent Serhan YURTLU

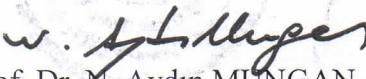

Prof. Dr. Işıl ÖZKOÇAK TURAN
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ
Üye


Doç. Dr. Hilal AYOĞLU
Üye

Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Bülent Serhan YURTLU
Üye


Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN
Dekan

UYGUNDUR
03/08/2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan hoşgörü, sabır ve desteği ile bana yol gösteren, mesleğimi sevdiiren ve saygı duymamı sağlayan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Işıl Özkoçak Turan'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Eğitimime yoğun destek ve katkıda bulunan, deneyimleriyle yol gösteren tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Serhan Yurtlu'ya teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, eğitimime değerli katkılarda bulunan hocalarım Sayın Doç. Dr. Hilal Ayoğlu'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Volkan Hancı'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Dilek Okyay'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülay Erdoğan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamı gerçekleştirmemde, sabırla bana destek olan Nöroşirüji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Murat Kalaycı ve ekibine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın istatistiksel olarak planlanması ve analizinde yoğun çalışma temposuna rağmen bize zaman ayıran Sayın Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu'na teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca bana olan desteklerini esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında da katkılarını yadsıyamayacağım sevgili ağabeyim Sayın Dr. Nihat Kırtaç'a teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, değerli asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameyathane personeline ve yoğun bakım ekibine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim aileme, eğitimim boyunca geçirdiğim yoğun süreçte beni destekleyen sevgili eşime, canım kızlarım Beril ve Ekin'e teşekkür eder, tezimi onlara ithaf ederim.

Dr. Serhat BİLİR

Zonguldak, 2010

ÖZET

Bilir S. Lomber disk cerrahisinde peroperatif intravenöz parasetamol ve lornoksikamın postoperatif opioid tüketimi üzerine etkileri. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tezi. Zonguldak, 2010. Bu prospektif randomize, plasebo kontrollü çalışmada peroperatif olarak verilen parasetamol ve lornoksikamın postoperatif analjezik etkinliği ve opioid tüketimine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Genel anestezi altında, elektif tek mesafe lomber diskektomi operasyonu planlanan ASA I-II risk grubu 60 yetişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara, indüksiyondan 45 dakika önce 1000 mg intravenöz (iv) parasetamol (Grup P, n=20), 8 mg iv lornoksikam (Grup L, n=20) veya aynı volümde iv serum fizyolojik (Grup K, n=20) uygulandı. Hemodinamik monitörizasyonu takiben tüm hastalara standart anestezi indüksiyonu ve idamesi uygulandı. Postoperatif analjezide Grup P’de 6 saat ara ile parasetamol, Grup L’de, 12 saat ara ile lornoksikam, Grup K’da ise 12 saat ara ile iv serum fizyolojik uygulandı. İlave olarak tüm gruplarda Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) cihazı ile iv meperidin uygulandı. Hemodinamik veriler, Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS) skorları, ilk analjezik ihtiyaç zamanı, tüketilen meperidin miktarı, bulantı, kusma ve diğer yan etkiler postoperatif 0-1-2-4-8-12-24. saatlerde kaydedildi. Postoperatif meperidin tüketimi, Grup-K’da diğer gruplara oranla daha yüksek, ilk analjezik gereksinim zamanı ise daha kısaydı. Grup L’de diğer iki gruba oranla daha az meperidin tüketildi, ilk analjezik zamanı daha uzundu. Sonuç olarak, peroperatif kullanılan lornoksikamın lomber disk hernisi cerrahisi sonrasında postoperatif ağrı tedavisinde etkin olduğu ve lornoksikamın postoperatif opioid tüketimini parasetamole göre daha fazla azalttığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Lomber Disk Cerrahisi, Parasetamol, Lornoksikam, Postoperatif Analjezi, Hasta Kontrollü Analjezi

ABSTRACT

Bilir S. Effects of peroperative intravenous paracetamol and lornoxicam for lumbar disc surgery on postoperative opioid consumption. Zonguldak Karaelmas Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation Thesis. Zonguldak, 2010.

The aim of this prospective, randomized, placebo controlled study is to investigate postoperative analgesic activity and effects of peroperative paracetamol and lornoxicam on opioid consumption. Sixty adult patients in ASA risk group I-II, planned for single level lumbar discectomy under general anesthesia have been enrolled in the study. Patients have received either 1000 mg paracetamol intravenous (iv) (Group P, n=20), 8 mg lornoxicam iv (Group L, n=20) or saline at the same volume (Group K, n=20) 45 minutes before induction. After hemodynamic monitorization, all patients were applied standart anesthesia induction and maintainance. Postoperative analgesia was accomplished with paracetamol every 6 hours at Group P, with lornoxicam every 12 hours at Group L and with same volume of saline every 12 hours at Group K. In addition all patients in all groups have received intravenous meperidine with Patient Controlled Analgesia (PCA). Hemodynamic data, numeric rating scale scores (NRS), first analgesic demand time, meperidine consumption, nausea, vomiting and other side effects were recorded 0-1-2-4-8-12-24 hours postoperatively. Postoperative meperidine consumption of Group K was higher than those of the other groups and first analgesic demand time of Group K was also shorter. Meperedin consumption of Group L was less than those of the other groups and first analgesic demand time of Group L was longer in comparison with those of the other groups. In conclusion, peroperative lornoxicam for lumbar disc surgery is determined to be effective on postoperative pain treatment, and lornoxicam reduces postoperative opioid consumption more when compared with paracetamol.

Keywords: Lumbar disc surgery, Paracetamol, Lornoxicam, Postoperative pain, Patient controlled analgesia

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİL DİZİNİ	x
TABLO DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrının Tanımı	3
2.2. Ağrının Tarihçesi.....	3
2.3. Ağrının Sınıflaması	4
2.3.1. Klinik-Fizyolojik ağrı sınıflandırması.....	4
2.3.2. Süresine göre ağrı sınıflandırması	4
2.3.3. Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı sınıflandırması.....	5
2.3.4. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması	5
2.4. Ağrı Teorileri	7
2.4.1. Kapı kontrol teorisi	8
2.5. Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomisi.....	8
2.5.1. Transdüksiyon	8
2.5.2. Transmisyon	9
2.5.3. Modülasyon	9
2.5.4. Persepsiyon	9
2.6. Ağrı yolları	9
2.6.1. Birinci sıra nöronlar	9
2.6.2. İkinci sıra nöronlar	10
2.6.3. Üçüncü sıra nöronlar	11
2.7. Postoperatif Ağrı	11
2.7.1. Tanımı	11
2.7.2. Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler.....	11
2.7.3. Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler.....	12

2.8. Yetersiz Ağrı Tedavisinin Nedenleri	14
2.9. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi	14
2.9.1. Tip 1 ölçümler	15
2.9.2. Tip 2 ölçümler	15
2.10. HKA	17
2.10.1. HKA’de sık kullanılan tanımlar	17
2.11. NSAİ İlaçlar	18
2.11.1. Temel etkileri	19
2.11.2. Sınıflandırılmaları	20
2.11.3. İlaç etkileşimleri	21
2.11.4. Yan etkiler	21
2.12. Lornoksikam	23
2.12.1. Farmakolojik açılımı	23
2.12.2. Fizyokimyasal özellikleri	23
2.12.3. Etki şekli	23
2.12.4. Farmakodinamik özellikleri	24
2.12.5. Farmakokinetik özellikleri	25
2.12.6. Terapötik etkinlik	25
2.12.7. Tolerabilite ve ilaç etkileşimleri	26
2.12.8. Kontrendikasyonları	27
2.12.9. Doz ve kullanım şekli	28
2.13. Parasetamol	28
2.13.1. Farmakolojik açılımı	28
2.13.2. Etki şekli	28
2.13.3. Absorbsiyon	29
2.13.4. Dağılım	29
2.13.5. Metabolizma	29
2.13.6. Eliminasyon	29
2.13.7. Yan etkiler	30
2.13.8. İlaç etkileşimleri	30
2.13.9. Kontrendikasyonları	31
2.13.10. Doz ve kullanım şekli	31

2.14. Meperidin	31
2.14.1. Farmakolojik açılımı	31
2.14.2. Etki şekli	32
2.14.3. Absorbsiyon	32
2.14.4. Dağılım	32
2.14.5. Doz	33
2.14.6. Yan etkiler	33
3. MATERYAL VE METOD	34
3.1. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	67
EK 1. Etik Kurul Onayı	67

KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: Amerikan Anestezistler Birliği (American Society of Anesthesiologists)
COX	: Siklooksigenaz
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi (Patient Controlled Analgesia)
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (Association for the Study of Pain)
im	: İntramusküler
iv	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NRS	: Sayısal Değerlendirme Skalası (Numerical Rating Scale)
OKB	: Ortalama Kan Basıncı
PG	: Prostaglandin
SG	: Substansia Gelatinosa
SpO ₂	: Periferik oksijen satürasyonu
VAS	: Visuel Analog Skalası (Visual Analogue Scale)

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Lornoksikamın kimyasal formülü.....	23
Şekil 2: Parasetamolün kimyasal formülü.....	28
Şekil 3: Meperidin kimyasal formülü	31
Şekil 4: Analjezi uygulama akış şeması.....	35

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. NSAİ Sınıflanması	20
Tablo 2. Çalışma Gruplarının Demografik Verileri	38
Tablo 3. Preoperatif NRS değerlerinin gruplara göre dağılımı	39
Tablo 4. Grupların postoperatif ilk analjezik ihtiyaç süreleri	39
Tablo 5. Gruplardaki olguların postoperatif tüketilen toplam meperidin miktarı ile bolus istek sayısı ve yanıtlanan istek sayısının karşılaştırılması	40
Tablo 6. Gruplardaki olguların çeşitli saatlerdeki bolus istek sayıları	41
Tablo 7. Gruplardaki olguların çeşitli saatlerdeki yanıtlanan istek sayıları.....	42
Tablo 8. Gruplardaki olguların çeşitli saatlerdeki toplam tüketilen meperidin miktarı	43
Tablo 9. Gruplardaki olguların belirli zaman dilimi içinde GİS yan etkileri.....	44
Tablo 10. Gruplardaki olguların postoperatif 24 saat içinde NRS skorları açısından karşılaştırılması.....	45

GRAFİK DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 1. Grupların ilk analjezik gereksinim zamanları	39
Grafik 2. Grupların post operatif 24 saatteki bolus istek sayısı / yanıtlanan istek sayısı.....	41
Grafik 3. Grupların bolus istek sayıları.....	42
Grafik 4. Grupların yanıtlanan istek sayıları.....	43
Grafik 5. Grupların postoperatif tüketilen meperidine tüketim miktarı.....	44
Grafik 6. Grupların postoperatif 24 saat içindeki NRS skorları.....	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlar. Yeterli cerrahi müdahalenin yanı sıra, yerinde bir ağrı tedavisi ile doku iyileşmesi tamamlanır ve ağrı ortadan kalkar. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkilemektedir.

Yetersiz bir postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenmeyi ve tedavi giderlerini direkt etkilemesinin yanında hastanede kalış süresini de uzatacak komplikasyonları ortaya çıkarır (1). Geçirilmiş toraks ve abdominal bölge operasyonları, solunum hareketlerinin azalmasını, öksürememeyi, atelektaziye ve ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir. Hasta mobilizasyonunu da engelleyen şiddetli ağrı, tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Artmış katekolaminerjik yanıt; sistemik damar direncinin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artmasına; özellikle yaşlılar ve koroner arter hastalığı olan kişiler için ek komplikasyonlar gelişmesine sebep olur (2).

Cerrahi girişimden önce başlayan ve devam eden ağrı tedavisi, hem cerrahi işlem sırasında hem de postoperatif dönemin başlangıcında insizyonel ve inflamatuvar hasarın neden olduğu santral duyarlılaşmanın gelişmesini önler.

Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla etki ettiği düşünülen non-opioid bir ajandır (3, 4). Anti-inflamatuvar etkisi yoktur.

Lornoksikam etkisini; siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 izoenzimlerini dengeli ve geçici olarak inhibe etmek yoluyla, inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezini durdurarak periferik nosisepsiyon üzerinden gösterir (5).

Lornoksikam ve parasetamolün orta ve ciddi postoperatif ağrıda analjezik potansiyelini ortaya koymayı amaçlayan plasebo, diğer NSAİ ilaçlar ve opioidler ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Değişik hasta gruplarında destekleyici analjezik olarak farklı ilaçlarla iyi yanıtlar alındığını bildiren yayınlar mevcuttur. Anabilim dalımızda da postoperatif analjezi amacıyla tenoksikam, lornoksikam, parasetamol, tramadol gibi farklı analjezik ilaçlar uygulanmaktadır. Ancak parasetamol ve lornoksikamı postoperatif analjezideki avantajları açısından karşılaştıran bir yayına literatürde rastlanmamaktadır. Bu nedenle, elektif lomber diskektomi operasyonlarında prospektif randomize ve plasebo kontrollü olarak

planladığımız bu çalışmada, preoperatif ve postoperatif olarak verilen parasetamol ve lornoksikamın postoperatif analjezik etkinliklerini ve opioid tüketimine olan etkilerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

“Ağrıyı dindirmek ilahi bir sanattır” Hipokrat.

Ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu olarak uluslararası ağrı araştırma teşkilatı (Association for the Study of Pain; IASP) tarafından tanımlanmaktadır (6). Postoperatif ağrı; akut bir ağrı olup, cerrahi insizyon ile başlar, giderek azalır ve doku iyileşmesi ile sonlanır (8).

Yapılan çalışmalarda, hastaların % 30-75'inin, postoperatif ağrıyı orta ve şiddetli ağrı olarak değerlendirdiklerini göstermektedir (7). Hastaların en az % 10'unda ağrı kronikleşmektedir (8, 9). Öyleyse akut ağrının tedavisi, tüm vücutta neden olduğu disfonksiyon sürecinin öncesinde veya bu süreç esnasında yapılmalıdır.

2.2. Ağrının Tarihçesi

Ağrının tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Prehistorik dönemin insanları, ağrıyan, yaralanan organlarını dere ya da göllerin soğuk sularına daldırır, ya da güneşte kızdırılmış taş parçalarını ağrılı bölgelerin üzerine bastırarak ağrısını dindirmeye çalışırlardı.

M.Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, akupunkturun ağrı giderici özelliğini tanımladılar. M.Ö. 2000'lü yıllarda Asurlular ve Babililer, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı. M.Ö. 600'de, Susurata, ağrıyı kalp merkezli bir sinir sistemi içinde fizyolojik bir parametre olarak tanımlamıştır (12). İbn-i Sina (980- 1037), “Kanun” adlı kitabında ağrı fizyolojisi, sınıflaması ve tedavisinden bahsetmektedir (10).

2.3. Ağrının Sınıflaması

Ağrıya yaklaşımda önemli noktalardan birisi, ağrının sınıflandırılmasıdır.

2.3.1. Klinik-Fizyolojik ağrı sınıflandırması

Yoğun ağrılı uyarana karşı oluşan koruyucu bu yanıtta, organizmada tahribata yol açacak, zarar verecek uyaranlardan kaçmak için nosiseptörler uyarılır ve bir kaçma - kurtulma reaksiyonu başlar.

2.3.2. Süresine göre ağrı sınıflandırması

Süresine göre ağrı, akut ve kronik olarak sınıflandırılır.

2.3.2.1. Akut ağrı

Ani olarak, doku hasarı ile başlayan semptomdur. Neden olduğu lezyon ile yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkilidir ve yara iyileşmesi süresince giderek azalır ve kaybolur. Hem tıbbi, hem toplumsal sonuçları olan bu ağrı tipinde örneğin postoperatif ağrının dindirilmemesi; hastanın hastanede kalış süresini uzatır, tedavi maliyetlerini artırır, üretkenliğini azaltır.

2.3.2.2. Kronik ağrı

Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşme süresinden çok daha uzun süren; aylar, hatta yıllar boyu, aralıklarla devam eden ağrıdır. Bir ağrının kronik ağrı haline gelebilmesi için 3-6 aylık bir sürenin geçmesi gerekir. Her yıl 700 milyon işgünü ve 60 milyar dolar zarar ile sağlık sistemlerinde tedavi maliyetlerini yükselten bir ekonomik boyut oluşturur (11). Uyku bozuklukları, libido ve seksüel aktivite azalması, iştahsızlık, kilo kaybı, kabızlık, psikomotor bozukluklar; hareketliliğin azalmasına bağlı eklem bozuklukları görülebilir.

2.3.3. Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı sınıflandırması

Somatik, viseral, sempatik ağrı olarak sınıflanır.

2.3.3.1. Somatik ağrı

Daha çok somatik sinir lifleriyle taşınan, ani olarak başlayan, keskin, iyi lokalize edilebilen, batma, sızlama, zonklama tarzındaki ağrı tipidir. Sinirlerin yayılım bölgesinde algılanır. Genellikle travma, kırık, çıkık gibi durumlarda görülür.

2.3.3.2. Viseral ağrı

İç organlardan kaynaklanan ağrılardır. Genellikle künttür, yavaş yavaş artar, kolay lokalize edilemez, başka bölgelere doğru yayılır. Örneğin; pankreas ağrısının sağ omuza yayılması gibi. Aynı biçimde her organa özgü deri bölgelerinde aşırı hassasiyet vardır.

2.3.3.3. Sempatik ağrı

Sempatik sinir sisteminin işin içerisine girdiği ağrılardır. Primer hastalık geçtikten bir süre sonra, haftalar aylar sonra başlar ve şiddeti gittikçe artar. Deri hassas ve soğuktur. Soğuk ortamda daha da artar. En önemli özelliklerinden birisi yanma tarzında olmasıdır. Ağrı özellikle geceleri artar, ekstremitelerde trofik bozukluklar ortaya çıkabilir.

2.3.4. Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması

Ağrının analjezikler gibi belirli bir mekanizmayla ortaya çıkması esasına dayanır. Bu nedenle, ağrının mekanizmasının ve ağrı kesicilerin etki mekanizmasının bilinmesi ağrının çok daha kısa sürede ve daha etkin bir biçimde tedavisine olanak sağlar.

Beş şekilde sınıflanır:

1. Nosisseptif Ağrı
2. Nöropatik Ağrı
3. Deafferentasyon Ağrısı
4. Reaktif Ağrı
5. Psikosomatik Ağrı

2.3.4.1. Nosisseptif ağrı

Fizyopatolojik bir takım olayların ve süreçlerin nosisseptör adı verilen ağrı algılayıcılarını uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar.

2.3.4.2. Nöropatik ağrı

Periferik sinirlerde, travma veya metabolik bir hastalık sonucunda nosisseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan bir ağrıdır. Diyabetik nöropatilerde olduğu gibi salgılanan çeşitli metabolitlerin sinir dokusu üzerine etki etmesiyle ya da disk hernisinde olduğu gibi mekanik bir travma şeklinde doğrudan nöropatik ağrıya yol açabilir.

2.3.4.3. Deafferentasyon ağrısı

Periferik veya merkezi sinir sistemindeki (MSS) lezyonlara bağlı olarak, somatosensoryal uyarıların MSS'deki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Brakial pleksus avülsiyonu, postherpetik nevralji, travmatik paraplejiler, fantom ağrısı örnek olarak verilebilir. İlk bir kaç ay içerisinde tedavi edilmediği takdirde uzun süreli inatçı ve geçmeyen ağrılara yol açabilir.

2.3.4.4. Reaktif ağrı

Vücutun bir reaksiyonudur. Motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Reaktif ağrılardan birisi olan miyofasyal ağrı; sürekli, künt, derin, sızlayıcı niteliktedir. Vücut kaslarının değişik bölgelerinde tetik noktası adı verilen noktalar vardır. Bu noktaların uyarılması ile yansıyan ağrılar ortaya çıkar.

2.3.4.5. Psikosomatik ağrı

Kronik ağrıya sekonder birtakım psikolojik semptomların ortaya çıkması halidir. Hasta psişik ya da psikososyal sorunlarını diğer bir deyişle ekonomik ve toplumsal sorunlarını ağrı biçiminde ifade ederek ilgi çekmeye ve toplumun dikkatini kendi üzerinde toplamaya çalışmaktadır.

2.4. Ağrı Teorileri

Ağrı mekanizmasını anlamak için yapılan çalışmalar fizyolojik ve psikolojik mekanizmalar olarak ikiye ayrılır. Spesifite teorisi fizyolojik mekanizmanın açıklanmasına yönelik ilk teori, pattern teorisi ise psikolojik unsurları açıklamaya yönelik ilk düşünce olarak bilinir. Ağrı ile ilgili teoriler ise:

- Primitif Teori
- Spesifite Teorisi
- Pattern (Kalıp, Model) Teorileri
- Primer Periferik Kalıp
- İmpuls Kalıbı ve Santral Toplama
- Duyusal Etkileşim Teorisi

Bu teoriler ağrının fizyolojik ve psikolojik bileşenlerini birlikte açıklamakta yetersiz kalır. Her iki bileşeni açıklayan tek teori “Kapı Kontrol Teorisi”dir.

2.4.1. Kapı kontrol teorisi

Günümüzde otoritelerce en çok kabul gören teori; 1965'te Wall ve Melzack tarafından ileri sürülen "Kapı Kontrol Teorisi" dir (12). Bu teoride, ağrılı uyarılar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler 10 laminaya ayrılmakta ve gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2. 3. ve 5. laminalardır. İkinci ve üçüncü laminalardaki küçük hücreler, substantia gelatinosayı (SG) oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta, inhibe edilmesi ise azaltmaktadır. Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır. Kapı; kalın ve ince liflerin relatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).

2.5. Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomi

Ağrı hissinin oluşmasının sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, sürecin bir sentez olduğu kabul edilmektedir (9, 13). Ağrılı uyarı dört aşamada üst merkezlere iletilir.

2.5.1. Transdüksiyon

Periferde, sinirlerin sensoryel uçlarında ağrılı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

2.5.2. Transmisyon

Ağrılı uyarının sensoryel sinir sistemi boyunca omurilik ve daha üst merkezlere iletilmesidir.

2.5.3. Modülasyon

Spinal korda nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle değişime uğramasıdır.

2.5.4. Persepsiyon

Modifiye olarak gelen impulsun üst merkezlerde, bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu sentezlenmesi ve algılanmasıdır.

2.6. Ağrı yolakları

Ağrılı uyarının periferden serebral kortekse iletimi üç nöronlu yolaklar aracılığıyla olmaktadır (13, 14, 15).

2.6.1. Birinci sıra nöronlar

Her biri spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında lokalizedir. Bir ucu, ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal kordun dorsal boynuzunda, diğer ucu innerve ettiği periferik dokulardadır. Birinci sıra nöronların periferik uçları ağrı reseptörlerini (nosiseptörleri) oluşturur. Nosiseptörler yüksek eşikli reseptörlerdir ve uyarının şiddetini, deşarj hızlarını dereceli bir şekilde artırarak belirtirler. En yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendonlar ve organlarda lokalizedir.

Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

2.6.1.1. Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler

Myelinli A δ lifleridir, akut, keskin batıcı ve lokalize birincil (hızlı) ağrıyı iletir. İleti hızı 5 – 30 m/sn dir.

2.6.1.2. Polimodal nosiseptörler

Myelinsiz ince A β ve C lifleridir. Kronik, diffüz, yanıcı, donuk, ikincil (yavaş) ağrıyı, ileti hızı 0,5–2 m/sn olacak şekilde iletir. En sık bulunan ağrı reseptörüdür. Aşırı basınç, ısının uç değerleri (>42 C° ve <18 C°), allojenler (ağrı oluşturan mediatörler) tarafından tetiklenebilir.

2.6.1.3. Sessiz nosiseptörler

Sadece inflamasyon varlığında yanıt verirler.

2.6.2. İkinci sıra nöronlar

İkinci sıra nöronlar, nosiseptif spesifik (sadece noksiyus uyarılarla ilgili) nöronlar veya geniş dinamik alan (wide dynamic range, WDR) nöronlarıdır. Bu nöronlar arka boynuzda en çok rastlanan hücre tipidir. A δ , A β , C liflerinden gelen noksiyus olmayan uyarıları da alırlar ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynarlar.

Spinal kord lamina I ve II somatik nosisepsiyonla ilgilidir (16). A δ ve C liflerinden uyarı alır. Lamina II'ye aynı zamanda substansia gelatinosa adı da verilir ve daha çok kutanöz nosiseptörlerden gelen uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda rol alır ve opioidlerin esas etki bölgesi olduğu düşünülür. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyusal uyarıları alır. Lamina V viseral ve somatik afferentlerden gelen noksiyus ve noksiyus olmayan uyarıları alır. Viseral ve somatik liflerden gelen duyusal uyarılar arasındaki konverjans fenomeni, klinikte yansıyan ağrı olarak karşımıza çıkar. Lamina VI'da A β liflerinden gelen mekanik uyarılar işlenir. Lamina VII ise preganglionik sempatik nöronları içerir ve intermediolateral kolon adını alır. Lamina VIII ve IX tüm ön

boynuz hücrelerini içerir ve motor nöronları barındırır. Lamina X santral kanala yakındır ve A δ , A β liflerinden uyarı alır. Esas ağrı yolu olarak kabul edilen spinotalamik traktus spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimlidir.

2.6.3. Üçüncü sıra nöronlar

Üçüncü sıra nöronlar talamusta lokalizedir (Şekil 3). Ağrı persepsiyonu (algılama) ve lokalizasyonunun yapıldığı somatik duyuşal alanlara, parietal korteksin postsentral girusu (somatosensöriyel alan I) ve silvian fissurun superior duvarına (somatosensöriyel alan II) lifler gönderirler. Talamusun lateral nucleuslarındaki nöronların çoğu primer somatik duyuşal kortekse projeksiyon yapar. Talamusun intralaminar ve medial nukleusları ise anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve ağrının acı çekme ve duyuşal komponentlerinden sorumlu olduğu düşünölmektedir.

2.7. Postoperatif Ağrı

2.7.1. Tanımı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Derecesi ve verdiği rahatsızlık hissi hastadan hastaya büyük değişiklik göstermektedir (17). Özellikle ilk 48 saat tepe dönemidir, daha sonra giderek azalır. Bu dönemde, her hasta için farklı ilaç ve tedavi yöntemleri kullanılır (18, 19).

2.7.2. Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler (20)

1. Hastanın yaşı, cinsiyeti ve psikolojik durumu,
2. Farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler,
3. Cerrahi işlem in tipi, yeri, süresi ve diğer özellikleri,
4. Postoperatif komplikasyonlar,
5. Uygulanan anestezi teknikler,

6. Postoperatif dönemin niteliği ve kalitesi,
7. Premedikasyon, preemtif analjezi

2.7.3. Postoperatif ağrının oluşturduğu fizyopatolojik değişiklikler

Cerrahi insizyon sonucu doku hasarına bağlı meydana gelen akut ağrı, yetersiz tedavi edildiğinde, fizyolojik ve psikolojik yanıtların normal dışı olmasına neden olur. Postoperatif ağrı nedeniyle oluşan bu komplikasyonlar altı ana başlık altında toplanabilir (13, 15, 21, 22).

2.7.3.1. Psikolojik yanıt (13, 15, 21, 22)

Cerrahi uyaran sonucu oluşan zararlı uyarılara duyarlılıkta hissedilen bireysel farklılık sonucu oluşur.

Oluşan postoperatif ağrı kişinin davranışında içine kapanma ve bireyler arası ilişki ve iletişimden kaçınmaya neden olur. Örneğin, postoperatif göğüs fizyoterapisine uyum gösterememe gibi. Bunun sonucu, pulmoner komplikasyonların seyrinin kötüleşmesi ve hastanede kalış süresinin uzamasıdır.

Akut ağrı, hastalarda başka cerrahi işlemlere karşı isteksizlikten, normal aktivitelere dönememe, depresyon, anksiyete, ölüm korkusu, nadiren de olsa psikotik reaksiyonlara kadar bir dizi istenmeyen olayların gelişme riskini artırır.

2.7.3.2. Solunum sistemi (13, 15, 21, 22)

Cerrahi insizyon bölgesinden gelen zararlı uyarılara bağlı istemsiz spinal refleks yanıt, sadece doku zedelenmesinin olduğu en yakın bölgelerde değil, hasar yerinin daha alt ve üst bölgesindeki kas gruplarında da refleks kas spazmına yol açabilir. Bu, özellikle göğüs ve karın bölgesindeki cerrahi girişimler sonrası görülen solunum bozukluğunun en önemli ve en yaygın sebebidir. Aynı zamanda toraks ve abdominal bölgedeki kas hareketlerinin, ağrı sebebiyle istemli azalmasına, sonuçta da tidal hacim, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite ve alveolar ventilasyonda azalmaya sebep olur. Sonuçta, ventilasyon/perfüzyon oranının

bozulabilir ve hipoksemiye yol açan akciğer bölgesinde atelettazi olabilir. Bu olay, özellikle yaşlı hastalarda, sigara içenlerde ve solunumsal hastalığı olanlarda daha sık yaşanır. Ağrı ve ağrı sonucu oluşan kas spazmı, öksürememeye ve sekresyonların temizlenememesi lobar veya lobüler kollaps oluşumuna katkıda bulunur.

2.7.3.3. Kardiyovasküler sistem (13, 15, 21, 22)

Postoperatif ağrıya bağlı oluşan aşırı sempatik aktivasyon, kalp hızı, periferik direnç, kan basıncı ve kalp debisini artırır. Bu da kalbin iş yükünde ve myokardın oksijen tüketiminde artışa neden olur. Oluşan taşikardi, diyastolik dolım zamanını azaltır ve myokarda gelen oksijen miktarında azalma olur. Yoğun sempatik aktivasyona bağlı koroner arterlerde oluşan vazokonstriksiyon da myokarda gelen kan miktarını azaltır. Bu sebeple postoperatif dönemde myokardiyal iskemi ve enfarktüs riski artmaktadır.

Postoperatif ağrı sonucu oluşan aşırı sempatik aktivite, arteriyel akımda azalma ve venöz boşaltımdaki düşüş ile beraber postoperatif koagülasyon bozukluklarına; kan vizkozitesinde ve platelet adezivitesinde artış ve fibrinoliziste azalmaya neden olarak venöz tromboz ve pulmoner emboli riskini artırır.

2.7.3.4. Kas iskelet sistemi (13, 15, 21, 22)

Postoperatif ağrı sonucu oluşan kas spazmının kendisi de ağrıyı artırarak bir kısır döngü oluşturur. Buna bağlı oluşan sempatik aktivitedeki anormal artış, periferik nosiseptörlerin sensitivitesini daha da artırarak kısır döngüye katkıda bulunur. Bu durum kas metabolizmasında belirgin bozukluk, kas atrofisi, normal kas fonksiyonunda önemli ölçüde gecikme yaratabilir.

2.7.3.5. Gastrointestinal ve genitoüriner sistem (13, 15, 21, 22)

İntestinal sekresyonlar ve sfinkter tonusu artar, intestinal motilite azalır. Bu durum gastrik staza ve hatta paralitik ileusa sebep olabilir. Bu artmış sempatik aktivite

aynı zamanda üriner sfinkter aktivitesinin artmasına ve sonuçta idrar retansiyonuna neden olabilir.

Ancak ağrı tedavisi için sıklıkla kullanılan opioidlerin de böyle etkilerinin olduğu unutulmamalıdır.

2.7.3.6. Genel stres yanıt (13, 15, 21, 22)

Cerrahi uyarı, katabolik hormonların (kortizol, adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, büyüme hormonu, siklik adenozin monofosfat, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) salgılanmasının artması ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) salınışının ve etkisinin azalması sonucunda katabolik bir durum yaratır.

Cerrahiye stres yanıt, endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların açığa çıkmasıyla karakterizedir ve ilerleyen dönemde negatif azot dengesi geliştirebilir. Hasta açısından sonuçlar, intestinal staz, bulantı, kusma, vücudun su ve elektrolit tutuşundaki değişiklikler, koagülasyon, fibrinoliz ve kan akımındaki değişimler, kardiyovasküler ve solunum sistemindeki talebin artması şeklinde sıralanabilir.

2.8. Yetersiz Ağrı Tedavisinin Nedenleri

1. Hastanın analjezik gereksinimindeki değişiklikler,
2. İlaçların kan düzeyindeki dalgalanmaları,
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.

2.9. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Ağrının ölçülmesinde güçlükler devam etmekle birlikte bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları bulunmaktadır.

2.9.1. Tip 1 ölçümler

Objektif izleme yöntemleridir. Üç grupta incelenir;

2.9.1.1. Fizyolojik yöntemler

Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısındaki değişiklikler ile plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artma gibi parametreler izlenebilir. Özellikle postoperatif hastalarda bu parametreleri etkileyen çok fazla durum olduğu için çok kullanışlı değildir.

2.9.1.2. Nörofarmakolojik yöntemler

Cilt ısısı değişiklikleri ve plazma beta endorfin düzeyi gibi ölçümlerdir. Bu parametreleri etkileyen ağrı dışında çok fazla faktör vardır.

2.9.1.3. Nörolojik yöntemler

Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi gibi yöntemler hem incelemesi zor hem de çok masraflı yöntemlerdir.

2.9.2. Tip 2 ölçümler

Ağrının hasta tarafından ölçülüp değerlendirildiği yöntemlerdir.

2.9.2.1. Tek boyutlu yöntemler

Kategori skalaları, sayısal skalalar, vizuel analog skala (VAS), hastanın anamnezine ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

Kategori skalası: Hastanın durumunu en iyi ifade edebilecek kelimeyi işaretlediği yöntemlerdir. Genelde ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere beş bölüme ayrılır.

Sayısal skala: Ağrı şiddetinin hasta tarafından rakamlara yansıtıldığı skalalardır. Genellikle 0 = Ağrı yok, 100 = Olabilecek en şiddetli ağrı şeklinde modifiye edilir.

NRS: Ağrının şiddetini değerlendirmeye yöneliktir ve sayılar ile açıklanmasını sağlar. Skalalar, ağrı yokluğu (0) ile dayanılmaz ağrı (10-100 vb. gibi) düzeyi arasını gösterir. Sayısal skalalar, ölçümlerde hassasiyet artışı, hastalar tarafından ağrı şiddeti tanımının kolaylaştırılmasını, skora ve kayıta kolaylığı sağladıkları, tavan ve taban etkisini değerlendirmesinde yararlı oldukları için daha çok benimsenmektedir. Genellikle 0-10'u içeren 11 nokta skalaları kullanılmaktadır (23, 24).

VAS: Bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm'lik bir cetvel üzerinde, hasta ağrısını ifade eder.

2.9.2.2. Çok Boyutlu Yöntemler

Ağrının sadece şiddetini, niteliğini, yerini, süresini, değişim miktarını, eşlik eden sorunlar gibi özelliklerini sorgular. En sık kullanılan McGill ağrı sorgulamasıdır (McGill Pain Questionnaire). Ağrının duyuşal (nosiseptif yollar), affektif (retiküler ve limbik yapılar) ve değerlendirici (serebral korteks) boyutunu ifade eden tanımlayıcılardan uygun olan dört dereceden (yok-hafif-orta-şiddetli) birinin seçilmesi yoluyla ağrı değerlendirme indeksi elde edilir. Daha çok kronik ağrısı olan hastalarda kullanılan Westhaven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri ise ağrıya dayanabilme kapasitesini de gösterir.

2.10. HKA

HKA; bir analjeziğin, hastanın kendisinin kontrol edeceği bir sistemle (25), hemen ve gereken miktarda verilmesi olarak tanımlanabilir. Bu yöntemle hasta; ağrıyı hissettiğinde -ki bu, ilacın serum düzeyinin minimum efektif analjezik konsantrasyonunun altına düştüğü anlamına da gelir- kendisine analjezik eşiğini geçebilecek kadar düşük bir ilaç dozunu uygulayabilmesini sağlar (26). Burada önemli bir diğer husus, uygun analjezik ajanın seçilmesidir yani söz konusu ağrının oluşum mekanizmasının, seçilecek analjezik ile hastada gözlenebilecek olası yararlanım ve yan etkilerin dikkate alınmasıdır (27).

Daha az doz ilaç ve daha az yan etki ile hasta fiziksel aktivitesini hızla kazanır. Hasta kontrolünde verilen analjezik ilaç, anksiyete ve stres gibi postoperatif ağrının major etkilerini azaltır.

2.10.1. HKA’da sık kullanılan tanımlar

2.10.1.1. Yükleme dozu

İlk analjezik miktarıdır. Ağrının en yüksek seviyede olduğu erken postoperatif dönemde hastanın ağrısını hızlı ve etkin bir şekilde azaltmayı sağlar.

2.10.1.2. Bazal infüzyon

Hasta ağrı duyusu ile karşılaşmadan yeterli analjezi düzeyi sağlamak için verilen 1 saat süreli devamlı infüze ilaç miktarıdır. Bazal infüzyon ile yeterli analjezi sağlanmalıdır. Hasta gece uyuduğunda analjezik istek sayısı azalmalıdır. Ancak yapılan çalışmalarda devamlı bazal infüzyonla yeterli analjezi ve kaliteli uykunun sağlanamadığı ve ilaç istek sayısında da azalma olmadığı gösterilmiştir (28). Bazal infüzyon hızı, cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanan ağrıyı kontrol edebilirse de, hareket, öksürme veya pansuman değiştirme sırasında oluşan ağrıyı kontrol altına almada yeterli olmayabilir. Bu durumda bolus dozun eklenmesi gerekir (29).

2.10.1.3. Bolus doz

Hastanın belli aralıklarla kendisine uyguladığı ilaç dozudur. Analjezik ilacın sedasyon yapmadan, emniyetle kan düzeyi oluşturarak etkisini göstermesi amacıyla sık aralık ve küçük miktarda bolus dozu ayarlanır. Hastanın HKA'yi ne ölçüde anladığını ve ağrı düzeyi ile ansiyete derecesi hakkındaki bilgiyi ise, çok önemli bir parametre olan hastanın bolus dozu istek sayısı ile verilen bolus dozu arasındaki oran (istek/oran) gösterir (29).

2.10.1.4. Kilitli kalma süresi

Kilitli kalma süresi, ilacın etki hızı ve etki yerinde belli bir konsantrasyona erişme süresi göz önüne alınarak, önceden alınan ilacın etkisi ortadan kalkmadan yeni ilaç dozunun verilmesini engelleyen ve böylece emniyetli bir aralık oluşturulmasını sağlayan süredir.

2.10.1.5. Limitler

Doz aşımını önlemek amacıyla ilacın ortalama dozu hesaplanarak belirlenen, bir veya dört saatlik süre sınıridir.

2.11. NSAİ İlaçlar

Narkotik olmayan analjeziklere; bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla, NSAİ'ler veya kısaca non-steroid anti-inflamatuar analjezikler denir. Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre zayıftır.

Analjezik etkinlikleri de narkotik analjeziklerinkine göre zayıf olmalarına rağmen antiinflamatuvar etkilerinin bulunması bir avantajdır. Bunun yanında bağımlılık yapmadıklarından, uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı oluşturmadıklarından, ağrıda tercih sebebidirler (30). Opioidlerin aksine, solunum

depresyonu, barsak motilitesinin azalması veya belirgin hemodinamik etkilere sebep olmazlar. NSAİ ilaçlar, karaciğer bozukluğu, postoperatif barsak tıkanması (ileus), solunum yetmezliği (astmatikler hariç) ve önceden opioid bağımlılığı olan hastalar gibi risk altındaki belirli hasta gruplarında opioidlere tercih edilebilirler (31, 32). Postoperatif dönemde opioid analjezikleriyle birlikte kullanıldığında opioid tüketimini azaltıcı etkiye sahiptirler. Bu da anesteziden çıkma hızını ve kalitesini artırabilir.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar; hafif-orta şiddette ağrı, ateş, romatizmal ateş, romatoid artrit, osteoartrit gibi inflamatuvar durumların; kronik ağrının ve kanser ağrısının semptomatik tedavisinde kullanılır.

2.11.1. Temel etkileri

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların periferik ve merkezi etkileri vardır. Başlangıçta NSAİ'lerin etkisinin yalnızca periferik olduğu düşünülürdü. Son çalışmalarda; antiinflamatuvar ilaçların analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerini prostoglandin sentezinde yer alan COX enzimini inhibe ederek prostoglandin sentez ve salınımını azaltarak gösterdikleri anlaşılmıştır. Prostoglandinlerin ağrı oluşmasında rol oynaması, nosiseptörleri mekanik uyaranlara karşı duyarlılaştırmak ve ağrı iletimini baskılayan inen yollarla etkileşime girmek şeklindedir.

Antipiretik etkilerini merkezi sinir sisteminde (hipotalamusda dahil) pirojene bağlı prostoglandin salınımını inhibe ederek ve muhtemelen santral yoldan yaptıkları periferik vazodilatasyon sonucu gösterirler. Antiinflamatuvar etkileri; lökositlerin, özellikle polimorf nüveli lökositlerin, inflamasyon sahasına göçünü engellemeleri ve lizozomal enzim salınımını, süperoksit oluşumunu inhibe etmeleri şeklindedir. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, tromboksan A2 sentezini de azalttıklarından trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve kanama zamanını uzatırlar ancak bu etkileri genellikle kısa zamanda (24 saat) geri döner. Prostoglandin sentezinde ilk basamak COX enziminin etkinliğidir. Bu enzimin iki işlevi vardır ve iki biçimde salgılanır: COX-1 ve COX-2. Trombosit, mide mukozası ve böbrekler üzerinde etkili olan COX-1 enzimi, NSAİ'lerin yan

etkilerinden sorumludur. İnflamasyon üzerinde daha belirgin etki gösterdiği düşünülen COX-2'nin ise makrofaj ve diğer hücrelerden salgılandığı sanılmaktadır. Bunun yanında COX-2'nin beyinde, böbrekte, uterusu ve daha az olmak üzere gastrointestinal sistemde de salgılandığı saptanmıştır. Kullanılan NSAİ'ler değişik düzeylerde olmak üzere her iki enzim formunu (COX-1 ve COX-2) inhibe etmektedir. Tüm NSAİ'lerin "tavan etkileri" vardır. Önerilen dozlar aşıldığında analjezik etki artmadan yan etkileri ve toksisiteleri artar. Hepsinin atılımları karaciğer ve böbrekler yoluyla olur.

2.11.2. Sınıflandırılmaları

NSAİ ilaçlar asidik ve non-asidik olarak iki gruba ayrılırlar. Asidik NSAİ ilaçlar hem anti-inflamatuar hem de analjezik etki gösterirken, non-asidik olanlar sadece analjezik etki göstermektedirler (33).

Tablo 1: NSAİ Sınıflandırılması

ASİDİK OLANLAR	NONASİDİK OLANLAR
<p>A. Düşük Potansiyel/Hızlı Eliminasyon</p> <p><u>Salisilatlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Aspirin <input type="checkbox"/> Salisilik Asit <p><u>Arilpropionik Asit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> İbuprofen <p>B. Yüksek Potansiyel / Hızlı Eliminasyon</p> <p><u>Arilpropionik Asit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Flurbiprofen <input type="checkbox"/> Ketoprofen <p><u>Arilasetik Asit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Diklofenak <input type="checkbox"/> İndometazin <p><u>Oksikamlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Lornoksikam <input type="checkbox"/> Meloksikam <input type="checkbox"/> Piroksikam <input type="checkbox"/> Tenoksikam <p>C. Orta Derecede Potansiyel / Orta Derecede Eliminasyon</p> <p><u>Salisilatlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Diflunisal <p><u>Arilpropionik Asit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Naproksen <p><u>Arilasetik Asit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 6 MNA 	<p><u>Anilin Türevleri</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Parasetamol <p><u>Fenazon Türevleri</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Fenazon <input type="checkbox"/> Propifenazon <input type="checkbox"/> Metamizol-Na <input type="checkbox"/> 4-metilaminofenazon <input type="checkbox"/> 4-aminofenazon <p><u>Seçici COX inhibitörleri</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Selekoksisib <input type="checkbox"/> Rofekoksib

2.11.3. İlaç etkileşimleri

En çok korkulan yan etkilerden gastrointestinal yan etkilerinin insidansı ve kanama riski, birlikte kullanılan diğer NSAİ'lerle, antikoagülanlarla, heparin kullanımıyla ve alkol alınmasıyla artar. NSAİ ilaçlarla beraber kullanılan beta adrenerjik blokerlerin antihipertansif etkileri azalır. Halka diüretiklerinin prostoglandinler aracılığıyla gerçekleşen natriüretik etkileri azalır Lityum, metotreksat, valproikasit ve siklosporinin serum düzeyleri ve toksisiteleri artar. NSAİ'lerin emilimi yiyecekler, süt, antiasitler ve aktif kömür kullanımıyla gecikir (34).

2.11.4. Yan etkiler (34)

2.11.4.1. Gastrointestinal yan etkiler

Başlıca yan etkileri; bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, gastrik mukozada yüzeysel erozyonlar, peptik ülserin alevlenmesi, perforasyon ve kanamadır. Aspirin gibi zayıf asidik ilaçlar hemen iyonize olduklarından daha fazla hasar meydana getirebilirler. Yaş, sigara, kafein, alkol kullanımı, cinsiyet, steroid kullanımı ile nonsteroidlerin ülser oluşturması arasında ilişkiler olabilir.

2.11.4.2. Böbrekler üzerine etkileri

Akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi, interstisyel fibrozis, sıvı elektrolit dengesizlikleri, periferik ödem, kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom şeklinde sayılabilir.

2.11.4.3. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjınının artması ve sıvı retansiyonu görülebilir.

2.11.4.4. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Baş ağrısı, uyuklama, konfüzyon, aseptik menenjit, halüsinasyon, depresyon, tremor, tinnitus, vertigo, nöropati, korneada geçici opasite gelişebilir. Merkezi sinir sistemine ilişkin yan etkiler yaşlılarda daha sık görülür. Kulak çınlaması ve işitme kaybı, salisilatların yüksek dozunun habercisidir.

2.11.4.5. Karaciğer üzerine etkileri

Hepatotoksisite, hepatit, pulmoner-hepatik yetersizlik görülebilir. Kronik tedavide özellikle ilk 8 hafta karaciğer enzimleri izlenmelidir.

2.11.4.6. Hematolojik etkiler

Trombosit sayısının düşmesi ve anemi görülebilir.

2.11.4.7. Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Aspirin ve benzeri ilaçlar, vazomotor rinit, ödem, ürtiker, bronşiyal astım ve şoka benzer reaksiyonlara yol açabilirler.

2.11.4.8. Deri reaksiyonu

Uzun etkililerde daha siktir. Kaşıntı, basit eritematöz, maküler döküntüler görülebilir (34).

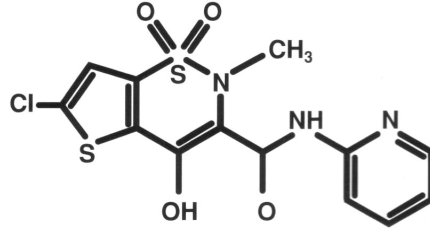
2.11.4.9. Asit-Baz dengesi üzerine etkileri

Aspirin yüksek dozlarda asidoz ve solunum yetersizliği gelişmesine yol açabilir (34).

2.12. Lornoksikam (Klortenoksikam)

2.12.1. Farmakolojik açılımı

Oksikam grubundan non-steroidal anti-enflamatuar bir ilaçtır.



Şekil 1: Lornoksikamın kimyasal formülü (40).

Farmakolojik açılımı; 6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-piridil-2H-thienol(2,3e)-[1,2]-tiazine-2-karboksamid-1,1-dioksit'dir. Analjezik, antipretik, antiinflamatuvar etkiye sahip, oral ve parenteral formülleri mevcut olan sarı renkli kristalize bir maddedir (5). Lornoksikamın bilinen oksikamlardan farkı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır (3 ila 5 saat). Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir (35).

2.12.2. Fizyokimyasal özellikleri

Lornoksikamın; pKa'sı 4.7 olan oktanol/fosfat çözeltisi içinde (pH:7.4) dağılım katsayısı 1.8 olarak saptanır. Fizyolojik pH'ta yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağ dokusunda yüksek dağılım hacmi gösterir.

2.12.3. Etki şekli

İnflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonunu, siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerini dengeli biçimde geçici olarak baskılayarak etki gösterir (36).

Elde edilen veriler, lornoksikamın jinekolojik veya ortopedik bir cerrahi müdahalenin ardından meydana gelen postoperatif ağrının tedavi edilmesinde, opioid analjeziklerden morfin, meperidin ve tramadol kadar etkili olduğunu ve ağız cerrahisi sonrası, ağruların tedavisinde diğer NSAİ ilaçlar kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut siyatik ve bel ağrısı semptomlarının ortadan kaldırılmasında, diğer NSAİ'ler kadar etkilidir. Tolerabilite profili NSAİ ilaç karakterindedir. Gastrointestinal rahatsızlıklar en sık gözlenen yan etkileridir (37).

Sınırlı klinik çalışmalarda, diğer birçok NSAİ'de olduğu gibi lornoksikamın, orta ve şiddetli ağrı tedavisi için opioid analjeziklere, daha iyi tolere edilen bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır (38, 39). Artrit ve diğer ağrılı veya enflamasyonlu olaylarda, diğer NSAİ'lere alternatif olma potansiyeli de göstermiştir. Ancak halen karşılaştırmalı ve uzun vadeli araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.12.4. Farmakodinamik özellikleri

Lornoksikam siklooksigenaz inhibisyonu aracılığıyla prostaglandin (PG) sentezini diğer NSAİ ajanlarda olduğu gibi baskılar, 5-lipoksigenazı baskılamaz (41).

Lornoksikamın analjezik ve antienflamatuar etkinliği hem hayvan hem de insan modellerinde gösterilmiştir. İnsan diş çekimi modelinde dozla ilişkili analjezi göstermiş ve fareler üzerinde asetilkolinle indüklenen ağrı testinde lornoksikamdan, yaklaşık 10 kat daha fazla analjezik aktivite göstermiştir. Ayrıca, poliartrite bağlı ayak şişkinliğini inhibe etmede lornoksikamdan 10 kat daha etkilidir (42, 43).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde lornoksikam ve naproksen ile yapılan karşılaştırmalı araştırmalarda, lornoksikamın (16 mg/gün), naproksene (1000 mg/gün) göre, daha az gastrointestinal hasar yaptığı endoskopik açıdan doğrulanmıştır. Lornoksikam (8 mg/gün), indometasine (100 mg/gün) göre daha az fekal kan kaybına yol açma eğilimi göstermiştir. Lornoksikam; 2 hafta süreyle günde iki kez 4 mg dozunda verildiğinde, serum pepsinojen seviyelerini (gastrik mukozal durum endeksi) artırmamıştır (44, 45).

Sağlıklı gönüllüler ve renal bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, lornoksikam verildikten sonra herhangi bir nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır (≤ 16 mg/gün, ≤ 3 hafta süreyle) (45, 46).

2.12.5. Farmakokinetik özellikleri

Lornoksikam; oral yoldan alındıktan sonra tamamen emilir (ortalama 0.33-0.75 saat içinde). 4 mg dozunda alındığında, 2.5 saat içerisinde 270 μ g/L tepe plazma konsantrasyonuna ulaşır. Günde iki kez 2 ila 6 mg doz aralığında dozla ilişkili kinetikler sergiler. Gıda varlığında lornoksikamın emilimi gecikir ve % 20 oranında azalır. Sağlıklı gönüllülerde, ilaç eliminasyonun gecikmesi ile ilişkili plazma konsantrasyonlarının oldukça yüksek seviyede seyretmesi, lornoksikam metabolizmasının bazı bireylerde bozulabileceğini ortaya koymaktadır.

Lornoksikam düşük dağılım hacmi ile (0,2 L/kg), plazma proteinlerine yüksek konsantrasyonlarda bağlanır (%99). Sinovial sıvı da dahil perivasküler interstisyel alanlara kolayca nüfuz eder (41, 47).

Lornoksikamın kısa yarılanma ömrüne bağlı olarak tekrarlanan dozlarında farmakokinetik özelliklerinde belirgin bir değişiklik bildirilmemiştir (42, 48, 49). Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5-hidroksi-lornoksikam metabolitine metabolize olur. Renal (% 42) ve fekal (% 51) yolla elimine olur. Lornoksikamın, bireyler arasında önemli ölçüde çeşitlilik gösteren, nispeten kısa bir terminal plazma eliminasyonu yarı ömrü (sağlıklı genç gönüllülerde ortalama 3 ila 5 saat) vardır (40). Lornoksikamın farmakokinetikleri ileri yaş veya renal bozukluk nedeni ile önemli ölçüde değişmeyecekmiş gibi görünmektedir. Ancak hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin olmayan metabolit birikmesi meydana gelmiştir. İlacın enterohepatik eliminasyonunun artması, ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal eliminasyonun azalmasını telafi edebilir.

2.12.6. Terapötik etkinlik

Akut ağrılarda; karşılaştırılmalı klinik araştırmalar ve az sayıda plasebo kontrollü öncül araştırmalar, lornoksikamın ağız cerrahisi veya başka bir cerrahi

müdahalenin ardından etkili analjezi sağladığını göstermiştir. İntravenöz yoldan verilen lornoksikamın (8 mg), meperidin (50 mg) kadar etkili olduğu ve jinekolojik veya ortopedik cerrahinin ardından intravenöz analjezi sağlama konusunda en az tramadol (50 mg) kadar etkili olduğu bildirilmiştir (40). Lornoksikam ortopedik operasyonlarda hasta kontrollü analjezi için de morfin ile karşılaştırılabilen bir ilaçtır. Ağız cerrahisinden sonra kullanıldığında, ağız yoluyla alınan lornoksikam 8 mg; ağız yoluyla alınan ketolorak 10 mg, ibuprofen 400 mg ve 650 mg asetilsalisilik asit kadar etkilidir (40, 50).

Akut siyatik ve lumbosakralji hastalarında, günde iki kez kullanılan lornoksikam 8 mg, plasebodan üstündür ve günde üç kez oral alınan diklofenak 50 mg ile karşılaştırılabilir düzeydedir (40, 45, 47).

Kronik ağrılarda; Kısa süreli (3 aya kadar), randomize, çift-kör araştırmalarda, lornoksikamın etkinliğinin günde iki kez 4 mg' dan günde iki kez 8 mg'a kadar değişen dozda oral yoldan verilmesiyle, osteoartrite; diklofenakla, romatoid artrite; diklofenak, naproksen veya piroksikamla, ankilozan spondilitte; indometasinle ve bel ağrısında; diklofenak veya naproksenle benzer olduğu tespit edilmiştir (40, 51). Etkinlik parametrelerinde bazı küçük farklılıklara rastlanmış olmasına karşın, bunların hiçbiri istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Osteoartrit veya romatoid artrit hastalarında 1 yıla kadar yürütülen uzun süreli araştırmalarda, lornoksikamın etkinliğinin korunduğu görülmüştür. Günde üç kez alınan lornoksikam 4 mg'ın da, migren profilaksisinde plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir (50).

2.12.7. Tolerabilite ve ilaç etkileşimleri

Lornoksikamın tolerabilite profili NSAİ karakterindedir ve gastrointestinal rahatsızlıklar (ağrı, dispepsi, mide bulantısı, kusma) en yaygın görülen istenmeyen olaylardır. Bu etkiler NSAİ'lerin COX enzimini inhibe etmesi sonucunda hem proinflamatuvar hemde gastroprotektif yararı olan prostoglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (51).

Güvenlik çalışmalarında yapılan ölçümlerde 160 mg'a kadar lornoksikamın tek dozunun ciddi toksisite yaratmadığı saptanmıştır (52). Karşılaştırmalı klinik

deneylerde, artriti veya kronik bel ağrısı olan hastalarda, oral lornoksikamın tolerabilitesinin indometasinin tolerabilitesinden daha iyi olduğu ve diklofenakin tolerabilitesine benzer olduğu görülmüştür. Beklendiği gibi, postoperatif ağrısı olan hastalar, parenteral yoldan verilen lornoksikama, parenteral opioid analjeziklerden daha iyi tolere etme eğilimi göstermişlerdir (53).

Lornoksikamın farmakokinetikleri, birlikte alınan antasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilmez (54). Lornoksikamın; simetidin, varfarin, sulfonilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer NSAİ'lerle aynıdır.

Lornoksikam, hepatic ilaç metabolize edici enzimleri etkilemeyerek, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, fenazon (antipirin) klirensini değiştirmemiştir. Nifedipin, dietilstilbestanol, klotrimatazol, mikanozol, fenprokurmon ve akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-Hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler (55).

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve varfarin, oral sulfonilüre, loop veya tiazid diüretici veya digoksin kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagulanlar veya trombosit agregasyonunu inhibe edici ilaçlar ile beraber kullanılması durumunda kanama süresinin uzamasına neden olabilmektedir.

2.12.8. Kontrendikasyonları

Lornoksikama veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı alerjisi olanlarda, salisilat veya diğer NSAİ'lara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir. Koagülasyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

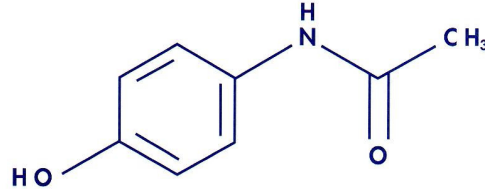
2.12.9. Doz ve kullanım şekli

Klinik deneylerde kullanılan en yaygın lornoksikam dozları, artritlik koşullar, bel ağrısı ve ankilozan spondilit tedavisi için, günde iki veya üç kez 4 mg veya günde iki kez 8 mg'dır (oral). Postoperatif ağrı yönetimi için 4 mg, 8 mg veya 16 mg tek ve tekrar dozlarıdır; oral veya intravenöz yoldan kullanılır (56, 57).

2.13. Parasetamol

2.13.1. Farmakolojik açılımı

Parasetamol olup kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamiddir. Moleküler formülü C₈H₉NO₂'dir. Solüsyonun osmolaritesi 290 mOsm/l, PH'ı 5,5'tir.



Şekil 2: Parasetamolün kimyasal formülü (40).

2.13.2. Etki şekli

Parasetamol; santral ve periferik yolla prostaglandin sentezini inhibe ederek (58, 59) analjezik ve antipiretik etkisini gösterir (33). Tek başına veya opioidlerle kombine olarak prostaglandinlerin rol oynadığı hafif veya orta şiddetteki postoperatif ağrıda kullanılır (60). Gastrointestinal mukozayı tahriş etmez. Trombositlerin etkisini ortadan kaldırmaz. Anti-inflamatuar etkisi yoktur (9). Multimodal tedavi teknikleri uygulandığında, nonopioid ilaçlar, opioid gereksinimini % 20-60 oranında azaltabilmektedir (60). Bu da opioide bağlı morbiditenin azaltılabileceği anlamına gelebilir.

2.13.3. Absorbsiyon

Parasetamol oral yoldan alındığında plazmada maksimum konsantrasyona 30-75 dk da ulaşır. Oral biyoyararlanımı % 70-100'dür (58). İntravenöz yoldan 15 dakikalık 1 gr parasetamol infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu (Cmax) yaklaşık 30 mcg /ml'dir.

2.13.4. Dağılım (61)

Tüm dokulara eşit miktarda dağılan parasetamol, nötral pKa değerine ve düşük proteine bağlanma oranına sahiptir. parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L / kg'dır. Plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz (% 5-50). 1 gr parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda parasetamol konsantrasyonu yaklaşık 1.5 mcg / ml olarak bulunmuştur.

Analjezik etkisi, iv uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde ortaya çıkmaya başlar ve maksimum analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır. Bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Antipiretik etkisi ise, iv uygulamayı takiben 30 dakika içinde maksimum düzeye çıkar ve en az 6 saat sürer.

2.13.5. Metabolizma (61)

Karaciğerde glukuronik asit ve sülfürik asit konjugasyonu ile metabolize olur. Sülfürik asit konjugasyonu yolu terapötik dozların üzerindeki dozlarda hızla satüre olur. Küçük bir fraksiyonu da (< % 4), sitokrom P 450 tarafından reaktif ara ürün olan N-asetil benzokinonimine metabolize olur. Bu ara ürün normal şartlarda glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak yüksek doz parasetamol alımında bu toksik metabolitin miktarı artar.

2.13.6. Eliminasyon (61)

Metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içinde

glukuronid (% 60-80) ve sülfat (% 20-30) konjugatları olarak atılır. % 5'inden daha azı da değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L / saat'dir. Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi 10-30 ml / dak) parasetamolün glukuronid ve sülfat konjugatlarının eliminasyonu, sağlıklı kişilerden 3 kat daha yavaş olacak şekilde, kısmen gecikir ve eliminasyon yarı ömrü 2-5,3 saat olur.

2.13.7. Yan etkiler

Hipotansiyon, hipersensitivite reaksiyonu, karaciğer transaminaz düzeylerinde artış, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni, parasetamolün istenmeyen yan etkileridir.

2.13.8. İlaç etkileşimleri

Salisilatlar; parasetamolün eliminasyon yarı ömrünü uzatarak plazma düzeyini artırır ve parasetamole bağlı hepatotoksisite riskinin artışı yanında analjezik nefropatisine de yol açabilir (62, 63).

Probenesid; parasetamol ile birlikte kullanıldığında, klirensini azalttığı için, parasetamol dozunun azaltılması gerekir.

Karaciğer enzimlerini indükleyen ilaçlar, parasetamolün hepatotoksik metabolitlere dönüşümünü artırarak, parasetamole bağlı karaciğer toksisitesini artırabilir (64). Antikonvülsan kullanımı da benzer etki yapar.

Antikoagölan ilaçlar; uzun süre parasetamol ile birlikte kullanıldığında, prokoagölan faktörlerin hepatik sentezinin azalmasına bağlı olarak antikoagölan etki artışı olabilir. Bu durumda, protrombin zamanı takibindeki artış nedeniyle, antikoagölan dozunun ayarlanması gerekebilir.

İzoniazid parasetamol ile birlikte kullanıldığında, hepatotoksisite riskinin artmasına neden olabilir (58).

2.13.9. Kontrendikasyonları (64, 65)

Parasetamol; hepatosellüler yetmezlik, ciddi renal yetmezlik (kreatinin klirensi <30 ml/dak), kronik alkolizm, kronik malnütrisyon ve dehidratasyon durumlarında dikkat edilerek kullanılmalıdır. Ciddi hepatosellüler yetmezlikte ve G6PDH eksikliğinde kullanılmaz

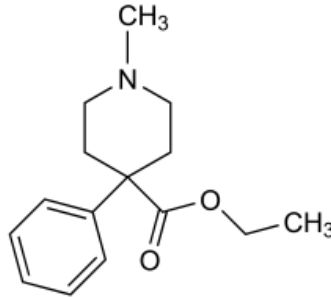
2.13.10. Doz ve kullanım şekli (64, 65)

Yetişkinler, adolesanlar ve 33 kg'ın üzerindeki çocuklarda, her uygulamada 15 mg/kg (maksimum 1 gr) parasetamol 15 dakikalık intravenöz infüzyon olacak şekilde kullanılır. Maksimum günlük doz 60 mg / kg (maksimum 4 gr)'ı aşmamalıdır. İki doz arasında en az 4 saat olmalıdır. Alkol alanlarda, hepatotoksisite riski nedeniyle, parasetamol dozu 2 gr /gün'ü aşmamalıdır (58). Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 ml / dak), her uygulamanın en az 6 saatlik ara ile yapılması gerekir. Postoperatif orta şiddetteki ağrının iv tedavisinde kullanılır (7).

2.14. Meperidin

2.14.1. Farmakolojik açılımı

Meperidin kimyasal adı Etil-1-metil-4-fenilpiperidin-4-karboksilatıdır. Moleküler formülü $C_{15}H_{21}NO_2$ 'dir. Moleküler ağırlığı 247.33 g/mol 'dür.



Şekil 3: Meperidin kimyasal formülü (40).

2.14.2. Etki şekli

Fenilpiperidin türevi olan meperidin ilk yapılan sentetik opioiddir. Fentanil, sufentanil, alfentanil ve phenoperidine, meperidinin kimyasal analoglarıdır. Yapısal olarak atropine benzeyen meperidin, atropin benzeri antispazmodik etki gösterir. Temel farmakolojik etkisi ise morfin gibidir. Analjezik etki, spinal ve supraspinal düzeyde oluşur.

2.14.3. Absorbsiyon

Meperidin büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Metabolitleri inaktiftir ve sıklıkla konjugasyonu takiben, % 5'ten azı değişmeden idrarla atılır. Meperidinin üriner atılımı idrar pH'ına bağlıdır. Üriner pH 5'in altına incek olursa ilacın %25'i idrarla değişmeden atılır ki idrarın asidifikasyonu, meperidinin hızlı eliminasyonu amacıyla kullanılabilir. Metaboliti olan Normeperidin Ana bileşiğinin yarısı kadar etkilidir ve santral sinir sistemini uyarıcı etkiye sahiptir. Normeperidin toksisitesi myoklonus ile karakterlidir ve genellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uzun süreli uygulamalarla ortaya çıkar (66-68).

2.14.4. Dağılım

Meperidinin eliminasyon yarı ömrü 3 ile 4.4 saat arasındadır. Klirensi hepatic metabolizmaya bağlıdır. 5 mg/kg üzerindeki dozlarda bile eliminasyon yarı ömründe uzamaya neden olmaz. %60'ı plazma proteinlerine bağlanır. Yaşlılarda plazma proteinlerine bağlanması azalır ve plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonu ve opioidlere duyarlılığı artırır. Alkoliklerde meperidine ve diğer opioidlere karşı oluşan tolerans artışı, dağılım volümündeki artış sonucudur ve düşük plazma konsantrasyonuna işaret eder (68).

2.14.5. Doz

Morfinin yaklaşık 1/10'u kadar potent olan meperidin, intramusküler (im) yoldan 80-100 mg uygulandığında, im 10 mg morfinin etkisini gösterir. Etki süresi 2-4 saat olan meperidin, morfinden daha kısa etki süreli bir opioid agonistidir. Morfinden farklı olarak gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilirse de eşit analjezik dozlarda morfin gibi sedasyon, öfori, bulantı ve kusma ve solunum depresyonu yapar. Oral alındığında im uygulamadakinin yarısı kadar etkilidir (66, 67).

2.14.6. Yan etkiler

Terapötik dozlarda ortostatik hipotansiyona neden olur. Meperidin enjeksiyonundan sonra gelişen hipotansiyon, eşit analjezik dozlarda verilen morfin ile karşılaştırıldığında, morfinin neden olduğu hipotansiyondan daha sık ve daha şiddetlidir. Morfinin tersine sıklıkla bradikardiye sebep olmasının yanında atropin benzeri yapısı nedeniyle kalp atım hızında artış da gösterebilir. Yüksek doz meperidin, myokardiyal kontraktilite ve stroke volümde azalmaya, kardiyak dolum basıncında ise artışa neden olur. Meperidine özgü bu direkt depresan etki diğer opioidlerde görülmez (69).

Meperidin solunumu deprese eder, bu etkisi morfinden daha kuvvetli olabilir. Plasentadan kolayca geçer. Bununla birlikte meperidin, yenidoğanda morfinden daha az solunum depresyonuna neden olur.

Meperidin morfinden daha düşük derecede konstipasyona ve üriner retansiyona neden olur. Meperidin myosise neden olmaz. Ancak orta düzeydeki atropin benzeri etkisi yüzünden midriyasis oluşturmaya meyillidir. Ağız kuruluğu ve kalp atım hızında artış yapması atropin benzeri etkisinin kanıtıdır (68). Meperidinin düşük dozlarda (20-50 mg) iv olarak verilmesi operasyon sonrasındaki titremeyi azaltır. Opioidler ile (özellikle meperidinin) monoaminoksidaz inhibitörlerinin (MAOI) kombinasyonu solunum arresti, hipertansiyon veya hipotansiyon, koma ve hiperpireksi ile sonuçlanabilir (70).

3. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif randomize, plasebo kontrollü çalışma, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile ve Bilgilendirilmiş Hasta Onamı alınarak, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2009–Aralık 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Preanestezik değerlendirmede ASA risk sınıflaması I-II olan, yaşları 18–65 arasında değişen, elektif (tek mesafe) lomber disk cerrahisi planlanan 60 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar kapalı zarf yöntemiyle randomize olarak üç gruba ayrıldı.

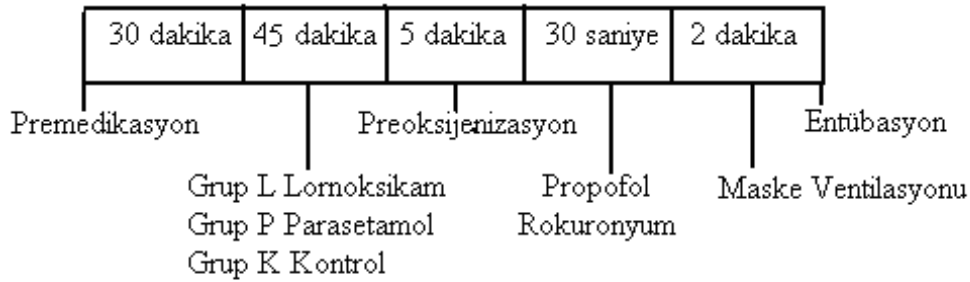
1. Grup L: n=20, lornoksikam grubu (Xefo® ; 8 mg 2 ml flakon, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye)
2. Grup P: n=20, parasetamol grubu (Perfalgan®; 1000 mg 100 ml flakon, Bristol-Myers Squibb)
3. Grup K: n=20, kontrol grubu (Salin; 2 ml)

Çalışma ilaçlarının herhangi birisine alerjisi olanlar, peptik ülser, gastroesofajial reflü, non-spesifik gastrointestinal sistem yakınması olanlar, merkezi sinir sistemi hastalığı olanlar, karaciğer veya renal yetmezliği olanlar, kanama diatezi veya koagülasyon bozuklukları olanlar, preoperatif opioid veya non-steroid analjezik kullananlar, bilinen veya şüpheli alkol, ilaç alışkanlığı olanlar ile HKA cihazını anlayıp kullanmakta güçlük çeken, kooperasyon kurulamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastalara preoperatif değerlendirmede, uygulanacak anestezi yöntemi hakkında bilgi verildi. Hastalara kontrollü analjezi cihazı (Pain Management Provider, Abbott Laboratories North Chicago, IL60064, USA) ve NRS (onbir birimden oluşan görsel ağrı skorlaması) anlatıldı. Hastalara ameliyathaneye gelmeden 30 dakika önce 0.05 mg/kg intramusküler midazolam (Dormicum 5 mg/5ml, Roche Müstahzarları San. A.Ş., İstanbul, Türkiye) ile premedikasyon uygulandı.

Preoperatif hazırlık odasında nazal kanül ile 2 l/dk O₂ verilen hastaların EKG monitörizasyonu yapılıp, KAH, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, OKB ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) Petaş (KMA® 800 IEC, Türkiye) ile

monitörize edilip damar yolu 18 Gauge intraketle açıldıktan sonra 5 ml/kg/st hızıyla ringer laktat infüzyonu başlandı. Kapalı zarf yöntemi ile belirlenen çalışma ilacı Grup L’de (2 ml, 8 mg lornoksikam) ve Grup K’da (2 ml, salin) iv bolus olarak, Grup P’de (1000 mg, 100 ml parasetamol) 15 dk infüzyonla iv yoldan uygulandı. Hastalar bu dönemde lokal veya sistemik alerji semptomları, hemodinamik değişimler açısından izlendi. KAH, OKB, SpO₂ ve yan etkiler 5’er dk ara ile kaydedildi.



Şekil 4: Analjezi uygulama akış şeması.

Çalışma ilacının verilmesinden 45 dk sonra operasyon salonuna alınan hastaların monitörizasyonuna Datex-Ohmeda Excel 2000 anestezi cihazı ile devam edilerek, 2 mg/kg propofol (Propofol %1, Fresenius, İstanbul Türkiye) ve 0.9 mg/kg rokuronyumla (Esmeron 10 mg/5ml, Organon, İstanbul, Türkiye) anestezi indüksiyonu sağlandı. Anestezi idamesinde % 50 – 50 azot protoksit-oksijen karışımı içerisinde % 4-6 desfluran (Suprane, Eczacıbaşı Baxter, İstanbul) kullanıldı.

Kas gevşetici idame dozu 0.15 mg/kg rokuronyumla sağlandı. Operasyon boyunca ek analjezik verilmedi. Ameliyat sırasında KAH, OKB ve SpO₂, her 5 dk bir izlenerek kaydedildi.

Çalışma süresince olguların OKB değerlerinde infüzyon öncesi değerlere göre, 60 saniyeden daha uzun süre ile %30 den fazla azalması, hipotansiyon olarak kabul edildi. Hipotansiyon saptandığında ilk olarak sıvı replasmanı yapılması, yanıt alınmadığında ise 5 mg efedrin (Efedrin amp, Biosel İlaç San, İstanbul, Türkiye) iv yapılması planlandı. Gruplarda tansiyon-kalp atım hızı

değerleri kontrolden %20 arttığında, desfluran konsantrasyonu %1 artırılması planlandı. Kalp atım hızının, 50 atım/dk altına düşmesi ise bradikardi olarak kabul edilip, 0,5 mg iv atropin (Atropin sülfat 0.5 mg Drogan, İstanbul, Türkiye) ile tedavi edilmesi planlandı.

Cerrahi sürenin 2 saati geçtiği, intraoperatif komplikasyon gelişen, rutin diskektomi prosedürünün dışında büyük laminektomi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular derlenme odasına alınarak Modifiye Aldrete Skorlama Sistemine göre değerlendirilip 9 ve üzerinde puan aldığı an 0. dk kabul edildi.

HKA ile postoperatif analjezi idamesine; hastanın ilk ağrı duyduğu zaman (NRS skoru ≥ 4) başlandı ve 0.5 mg/kg intravenöz meperidin yüklemesi yapılarak, bu süre ilk analjezik zamanı olarak kaydedildi. HKA protokolü ise bazal infüzyon 1 mg, bolus doz 5 mg, kilit süresi 10 dk, 4 saat limit 100 mg olarak ayarlandı. Olgular anestezi sonrası derlenme ünitesinde 1 saat gözlendikten sonra beyin cerrahisi servisine çıkarıldılar.

Grup L'deki hastalara ilk lornoksikam uygulamasından 12 saat sonra 8 mg iv lornoksikam verildi. Grup P'deki hastalara ilk parasetamol dozunu takip eden 6, 12. ve 18. saatlerde 1000 mg parasetamol infüzyonları uygulandı. Grup K'daki hastalara ilk serum fizyolojik uygulamasından 12 saat sonra 2 ml daha serum fizyolojik iv olarak verildi.

Postoperatif 0., 1., 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde NRS, KAH, OKB, SpO₂ kaydedildi. Analjezik gereksinimi için ise HKA cihazından 2, 12 ve 24. saatlerdeki toplam meperidin tüketimi, bolus istek ve yanıtlanan istek sayısı okunarak kaydedildi. Bulantı, kusma, epigastrik ağrı gibi yan etkilerin olup olmadığı ve uygulanan metoklopramid miktarı kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 16.0) programı kullanılarak yapıldı. Verilere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde frekans, aritmetik ortalama \pm standart hata (SH) şeklinde ifade edildi. Sayımla belirtilen değişkenlerde gruplar arası farklılıklar için ki-kare analizi kullanıldı. Ölçümle belirtilen değişkenlerin

normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Ölçümle belirtilen değişkenlerde gruplar arası farklılıklar için iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Ortalama arter basıncı, kalp hızı ve SpO₂ değişkenleri için gruplar arası farklılıklar ve zamana göre değişimler tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ve Bonferroni testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Şubat–Aralık 2009 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği'nde gerçekleştirildi. Yaşları 30 ile 65 yıl arası, 28'u kadın ve 32'si erkek olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde uygulandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ayrılmak isteyen veya çalışmaya alınıp herhangi bir nedenle çalışmadan çıkarılan hasta olmadı.

Grupların demografik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Her birinde 20 olgunun bulunduğu gruplarda 28 olgu erkek, 32 olgu bayandı (p=0.765). Yaş ortalaması sırasıyla Grup L'de 48,4±2,4 yıl, Grup P'de 52,0±3,1 yıl ve Grup K'da 52,7±2,5 yıl (p=0.834), vücut ağırlığı Grup L'de 76,1±3,3 kg, Grup P'de 79,6±3,1 kg, Grup K'da 80,1±2,5 kg (p=0.603), ASA I: Grup L'de 9 hasta, Grup P'de 4 hasta, Grup K'da 8 hasta (p=0.215), operasyon süresi sırasıyla Grup L'de 98,3±4,1 dk, Grup P'de 105,8±2,9 dk, Grup K'da 103,8±3,3 dk (p=0.291) idi. Gruplara göre olguların demografik veriler açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Tablo 2. Çalışma Gruplarının Demografik Verileri (Ort ± SH).

Demografik veriler	Grup L (n=20)	Grup P (n=20)	Grup K (n=20)
Cinsiyet (E/K)	10/10	8/12	10/10
Yaş (yıl)	48,4 ± 2,4	52,0 ± 3,1	52,7 ± 2,5
Vücut ağırlığı (kg)	76,1 ± 3,3	79,6 ± 3,1	80,1 ± 2,5
ASA (I/II)	9/11	4/16	8/12
Operasyon Süresi (dk)	98,3 ± 4,1	105,8 ± 2,9	103,8 ± 3,3

Grupların preoperatif NRS verileri Tablo 3'de gösterilmiştir. Preoperatif NRS süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 3. Preoperatif NRS değerlerinin gruplara göre dağılımı (Ort ± SH).

	Grup L	Grup P	Grup K
Preoperatif NRS	6,6 ± 0,30	7,0 ± 0,20	7,3 ± 0,24

OAB, KAH, SpO₂ değerlerinin preoperatif, intraoperatif ve postoperatif gruplararası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Grupların postoperatif ilk analjezik ihtiyaç süreleri Tablo 4, Grafik 1’de verilmiştir. Grup L ile Grup P arasında (p<0.001), Grup L ile Grup K arasında (p<0.001) ve Grup P ile Grup K arasında (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

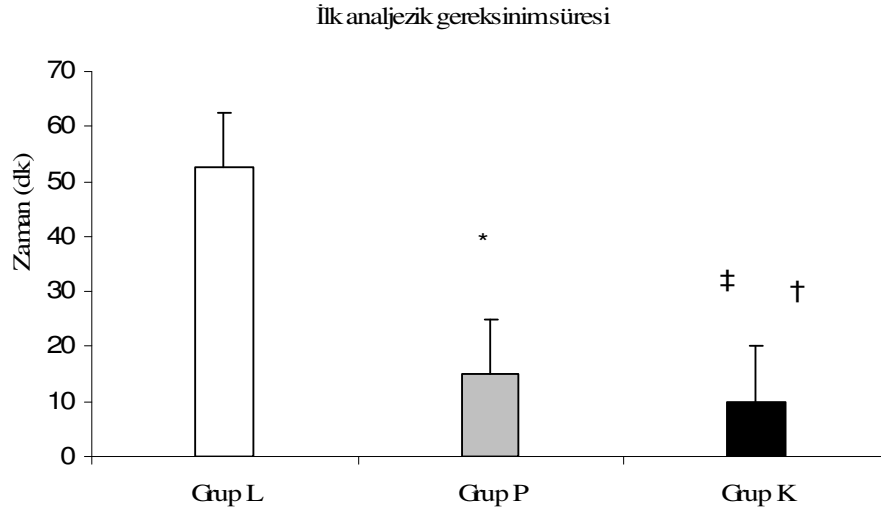
Tablo 4. Grupların postoperatif ilk analjezik ihtiyaç süreleri (median).

İlk analjezik ihtiyacı	Grup L	Grup P	Grup K
Zaman (dk.)	52,5	15,0*	10,0† ‡

* p<0.001: Grup L ile Grup P

† p<0.001: Grup L ile Grup K

‡ p<0.001: Grup P ile Grup K



* p<0.001: Grup L ile Grup P

† p<0.001: Grup L ile Grup K

‡ p<0.001: Grup P ile Grup K

Grafik 1. Grupların ilk analjezik gereksinim zamanları (dk).

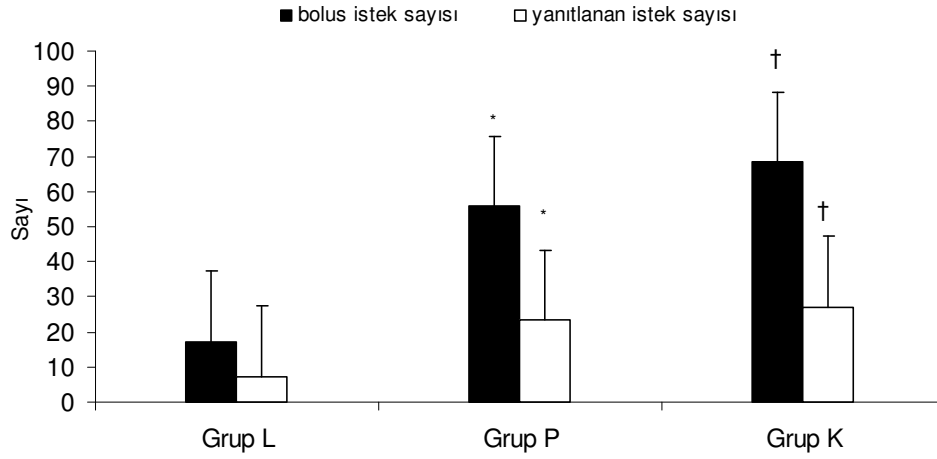
Gruplardaki olguların 24 saat sonunda tüketilen toplam meperidin miktarı ile bolus istek sayısı ve yanıtlanan istek sayısı açısından karşılaştırılmaları Tablo 5, Grafik 2’de verilmiştir. Postoperatif bolus istek sayısı açısından Grup L ile Grup P ve Grup L ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Grup P ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gruplar yanıtlanan istek sayısı açısından karşılaştırıldıklarında ise; Grup L ve Grup P ve Grup L ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Yanıtlanan istek sayısı açısından Grup P ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5. Grupların postoperatif tüketilen toplam meperidin miktarı (mg), bolus istek sayısı ve yanıtlanan istek sayısının karşılaştırılması.

	Grup L	Grup P	Grup K
Total ilaç (mg)	95,9	173,1*	212,4†
Bolus istek sayısı	17,2	55,8*	68,5 †
Yanıtlanan istek sayısı	7,4	23,3*	27,2 †

* $p<0.001$: Grup L ile Grup P

† $p<0.001$: Grup L ile Grup K



Bolus istek sayısı: * p<0.001 Lornoksikam-Parasetamol
† p<0.001 Lornoksikam-Kontrol
p=0.674 Parasetamol-Kontrol

Yanıtlanan istek sayısı: * p=0.013 Lornoksikam-Parasetamol
† p<0.001 Lornoksikam-Kontrol
p=0.903 Parasetamol-Kontrol

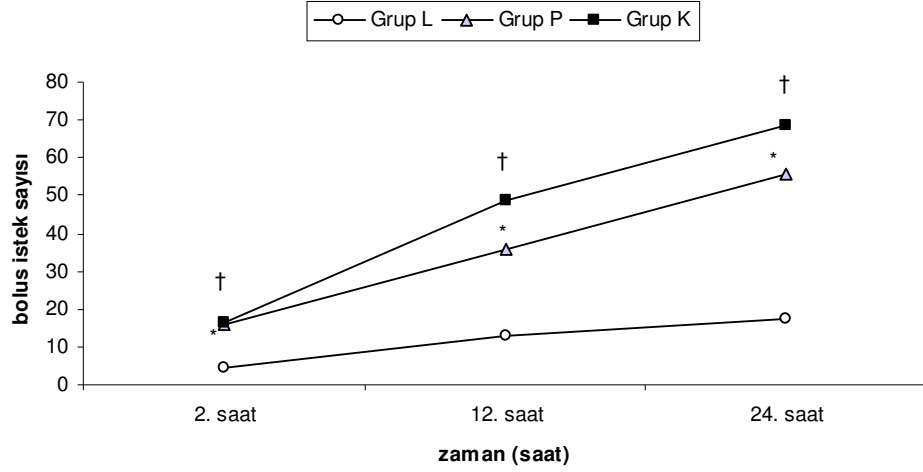
Grafik 2. Grupların post operatif 24 saatteki bolus istek sayısı / yanıtlanan istek sayısı

Gruplardaki olguların postoperatif çeşitli saatlerdeki bolus istek sayıları Tablo 6, Grafik 3’de gösterilmiştir. Grup L ile Grup P, Grup L ile Grup K arasında bolus istek sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.001). Grup P ile Grup K arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 6. Gruplardaki olguların çeşitli saatlerdeki bolus istek sayıları.

Bolus istek sayısı	Grup L	Grup P	Grup K
2. saat	4,7	16,0 *	16,3 †
12. saat	12,9	35,8 *	48,5 †
24. saat	17,2	55,8 *	68,9 †

* p<0.001: Grup L ile Grup P
† p<0.001: Grup L ile Grup K



* p<0.001: Grup L ile Grup P

† p<0.001: Grup L ile Grup K

Grafik 3. Grupların bolus istek sayıları.

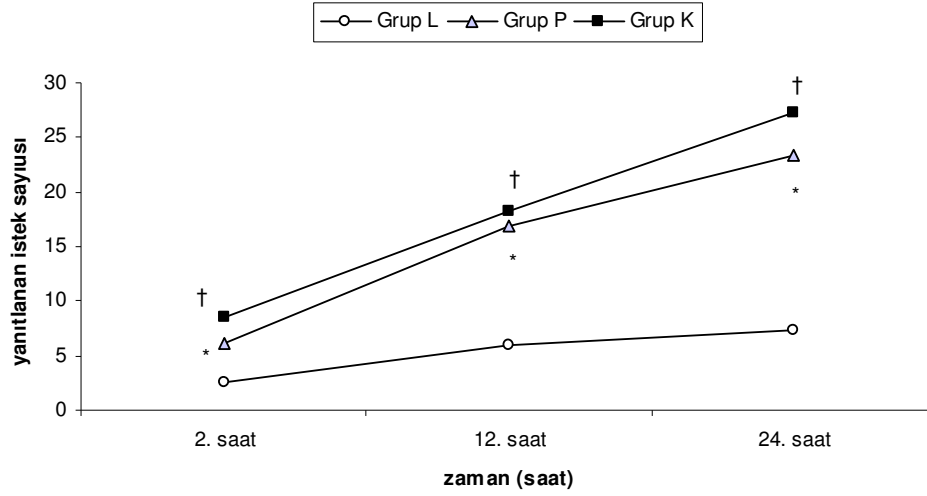
Grupların postoperatif çeşitli saatlerdeki yanıtlanan istek sayıları Tablo 7, Grafik 4’de gösterilmiştir. Grup L ile Grup P, Grup L ile Grup K arasında yanıtlanan istek sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.001). Grup P ile Grup K arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 7. Gruplardaki olguların çeşitli saatlerdeki yanıtlanan istek sayıları.

Yanıtlanan istek sayısı	Grup L	Grup P	Grup K
2. saat	2,5	6,2 *	8,5 †
12. saat	5,9	16,9 *	18,2 †
24. saat	7,4	23,3 *	27,2 †

* p<0.001: Grup L ile Grup P

† p<0.001: Grup L ile Grup K



* p<0.001: Grup L ile Grup P
† p<0.001: Grup L ile Grup K

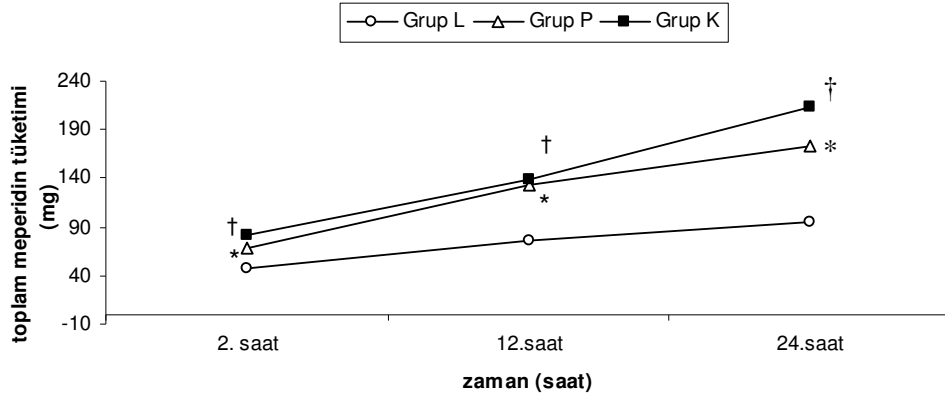
Grafik 4. Grupların yanıtlanan istek sayıları.

Gruplardaki olguların postoperatif tüketilen meperidin miktarı (mg) Tablo 8 ve Grafik 5’te gösterilmiştir. Grup L ile Grup P (p<0.001), Grup L ile Grup K (p<0.001) arasında tüketilen meperidin miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Grup P ile Grup K arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 8. Gruplardaki olguların çeşitli saatlerdeki toplam tüketilen meperidin miktarı (mg).

Toplam tüketilen meperidin miktarı (mg)	Grup L	Grup P	Grup K
2. saat	47,4	67,7 *	81,0 †
12. saat	75,4	132,3 *	139,0 †
24. saat	95,9	173,1 *	212,4 †

* p<0.001: Grup L ile Grup P
† p<0.001: Grup L ile Grup K



* p<0.001: Grup L ile Grup P
† p<0.001: Grup L ile Grup K

Grafik 5. Grupların postoperatif tüketilen meperidin tüketim miktarı.

Gruplardaki olguların postoperatif belirli zaman dilimi içerisindeki gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri Tablo 9’da verilmiştir. Postoperatif bulantı (p=0.328), kusma (p=0.776), epigastrik ağrı (p=0.437) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 9. Gruplardaki GİS yan etkileri (n, %).

GİS Bulguları	Grup L	Grup P	Grup K
Bulantı	7 (35)	6 (30)	3 (15)
Kusma	2 (10)	1 (5)	1 (5)
Epigastrik ağrı	0 (0)	0 (0)	0 (0)

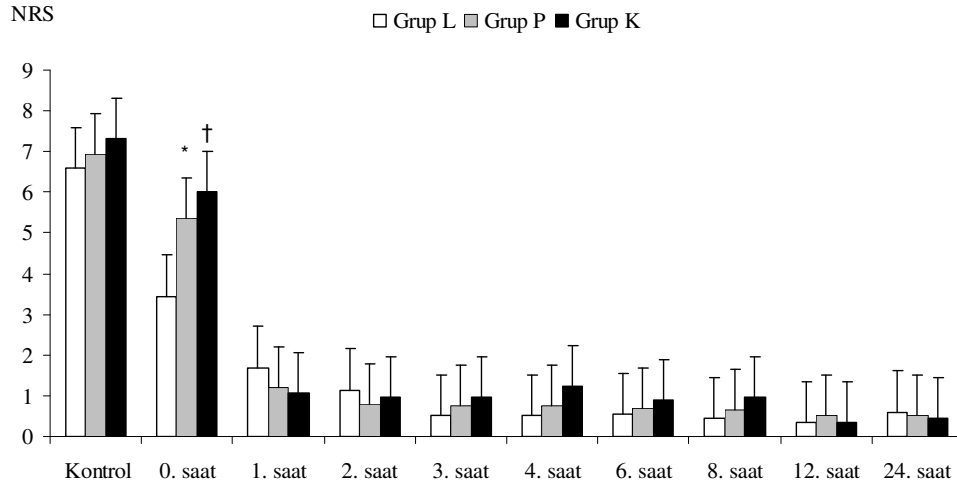
Grupların postoperatif 24 saat içindeki NRS skorları Tablo 10, Grafik 6’da verilmiştir. Postoperatif 24 saat içindeki NRS skorları açısından bakıldığında; ilk analjezik ihtiyaç süresi olan ilk 1 saat içinde Grup L ile Grup P arasında ve Grup L ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.001). Diğer saatlerde gruplar arasında fark saptanmadı.

Tablo 10. Grupların postoperatif 24 saat içinde NRS skorları açısından karşılaştırılması (ort±SH).

Süre	Grup L	Grup P	Grup K
Kontrol	6,6 ± 1,27	6,9 ± 1,05	7,3 ± 1,08
1. saat	3,4 ± 2,70	5,3 ± 2,03*	6,0 ± 1,94†
2. saat	1,1 ± 1,22	0,8 ± 1,19	0,9 ± 0,99
3. saat	0,5 ± 0,76	0,7 ± 1,40	0,9 ± 0,82
4. saat	0,5 ± 0,76	0,7 ± 1,16	1,2 ± 1,74
6. saat	0,5 ± 0,82	0,7 ± 1,26	0,9 ± 1,02
8. saat	0,4 ± 0,68	0,6 ± 1,42	0,9 ± 0,99
12. saat	0,3 ± 0,81	0,5 ± 1,10	0,3 ± 0,48
24. saat	0,6 ± 1,31	0,5 ± 0,94	0,4 ± 0,88

* p<0.001: Grup L ile Grup P arasında

† p<0.001: Grup P ile Grup K arasında



* p<0.001: Grup L ile Grup P arasında

† p<0.001: Grup P ile Grup K arasında

Grafik 6. Grupların postoperatif 24 saat içindeki NRS skorları.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, elektif lomber disk hernisi operasyonu geçiren olgularda, preemptif uygulanan lornoksikam ve parasetamolün postoperatif opioid tüketimine etkisini araştırdık. Postoperatif ağrı tedavisi için preoperatif olarak uygulanan lornoksikamın; kontrol ve parasetamol grubu ile karşılaştırıldığında opioid ihtiyacını ve tüketimini anlamlı olarak azalttığını tespit ettik.

Postoperatif dönemde ortaya çıkan akut ağrının tedavisi, sadece hastanın o sıradaki konforunun sağlanması anlamına gelmemektedir. Çünkü ağrının temel kaynağının cerrahi alandaki doku ve sinir hasarı olması gerçeğinden hareketle, uygun şekilde tedavi edilmeyen bu ağrıların periferik ve santral sinir sistemindeki sensitizasyon sürecini başlatması ve ağrının kronikleşmesine yol açması söz konusu olabilecektir (21, 71). Bu olay hastanın postoperatif dönemdeki psikolojisini bozacak diğer yandan hastanede kalma süresini ve tedavi maliyetini artıracaktır (21, 72).

Yapılan çalışmalarda gününbirlik cerrahi hastalarının % 82 oranında ameliyathaneden ağrılı biçimde ayrıldığı, tedavi edilemeyen postoperatif ağrıların en az %10'unun kronikleştiği bildirilmiştir (9, 21).

Ağrının merkezi sinir sistemi tarafından yorumlanmasında özellikle santral sensitizasyonun rolü önemlidir. Preemptif analjezi, postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin oluşmasını önlemeye yönelik antinosiseptif bir tedavi şeklidir (73, 74). Biz de bu amaçla, lomber diskektomi geçirecek olan hastalara postoperatif ağrı için kullandığımız analjezikler olan parasetamol ve lornoksikamı preemptif olarak başladık.

Opioidler, postoperatif analjezide en sık tercih edilen ajanlardır. Analjezik ilaç seçenekleri üç ana grupta toplanabilir. 1- Non-opioidler (Parasetamol, NSAİ gibi), 2- Zayıf opioidler (Kodein, tramadol gibi), 3- Kuvvetli opioidler (morfin, meperidin gibi) (15, 72). Vertebra cerrahisi sonrasında analjezik madde ve beraberinde steroid verilen hastalarda analjezik etkinin artması, laminektomi ve diskektomi uygulanan hastaların postoperatif ağrılarında enflamasyonun önemli rol aldığını göstermiştir (48). Bu sebeple NSAİ ajanlar, özellikle kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun söz konusu olduğu bu tür postoperatif ağrıda

sıklıkla kullanılmıştır (75). Kullanılacak non-opioidler, potansiyel olarak opioidlerden daha düşük analjezik etkiye sahip olmalarına rağmen, ağrının altta yatan nedenleri arasında enflamasyon olduğunda kullanılmaları halinde opioidler kadar iyi sonuç verebilirler ve opioidlerin etkinliğini artırabilirler (76).

Asetil salisilate, ibuprofen, ketoprofen, indometasin, diklofenak, metamizol, parasetamol, ketorolak, piroksikam, tenoksikam ve lornoksikam; postoperatif ağrı tedavisi konusunda en çok araştırılan NSAİ ajanlardır (75, 77-81). Bu ilaçlardan metamizol, parasetamol, tenoksikam ve lornoksikamın intravenöz kullanıma uygun formları mevcuttur. Nispeten yeni geliştirilmiş bir ilaç olan lornoksikam; intravenöz kullanıma uygun formunun olması, hızlı etki başlangıçlı ve orta etki süreli olduğu için postoperatif analjezi amacıyla tercih edilen bir ajandır (37, 78-84).

NSAİ ajanların ağrı kontrolündeki başarılarının yanı sıra gastrointestinal hasarlara yol açmaları, renal toksisite potansiyelleri ve operasyon yerinde kanama artışından sorumlu tutulmaları; diğer nonopioid analjezik ajanlara olan ilginin artmasına yol açmıştır (85). Parasetamol düşük gastrointestinal yan etki profili ve uzun yıllardır bilinen analjezik, antipiretik etkinliği ile oral formu dünyaca çok yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Parenteral formunun kullanıma girmesiyle birlikte postoperatif ağrı tedavisinde de kullanılır hale gelmiştir. Ancak parasetamol antiinflamatuvar etkinliği olmayan bir analjeziktir. Çalışmamızı kurguladığımız sırada parasetamolü analjezik etkinlik açısından lornoksikamla kıyaslayan bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle biz lornoksikamı ve parasetamolü lomber disk operasyonu geçiren hastalarda analjezik etkileri açısından post-operatif opioid tüketimine olan etkilerine bakarak karşılaştırmayı amaçladık.

Dengeli analjezi, postoperatif ağrının kontrolünü arttırırken, analjezik ajanların yan etkilerini azaltmayı amaçlayan bir analjezi stratejisidir. Postoperatif ağrı tedavisinde farklı farmakolojik sınıflardan analjeziklerin kombine edilmesi; bir yandan analjezik etkiyi güçlendirmek, diğer yandan da her bir analjezik ilacın yan etkilerini en aza indirmek için sıklıkla kullanılır. Analjezinin iyileştirilmesi ve erken rehabilitasyon sağlanması için 1990'lı yıllardan bu tarafa gerçekleştirilen klinik çalışmalar, dengeli analjezi kavramını desteklemiş ve doğrulamıştır (86). Dengeli analjezi özellikle opioid ve nonopioid kombinasyonu ile sağlanabilir (87).

Analjezik ilaç kombinasyonlarının etkileri aditif veya sinerjistik olabilir. Sinerji, ilaçların farklı ya da tamamlayıcı etki yerleri ve mekanizmaları olmasına bağlıdır. Analjezik ilaçlar arasındaki sinerji, ayrıca doz oranına da dayanıyor gibi görünmektedir (88). Klinik olarak opioid sinerji ya da aditivitesinin olasılıkla opioid doz gereksinimlerinde anlamlı bir azalma sağlama avantajı vardır. Opioidlerin analjezik ajanlar olarak çok değerli olmalarına rağmen, her zaman istenmeyen yan etkilerle ilişkili olmaları, bu gruptaki ajanların kullanımı konusunda bazı sıkıntıları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, analjezi tedavisinde opioid dozunun azaltılması özellikle istenen bir terapötik amaçtır. Ayrıca, çok ajanlı uygulamalar postoperatif morbiditede, hastanede kalış ve iyileşme süresinde kayda değer azalmalar sağlayabilmektedir (88).

Preemptif analjezinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılan toplam analjezik ihtiyacını belirlemede en objektif yöntemlerden birinin HKA olduğu bildirilmektedir (89). Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda preemptif ve postoperatif kullandığımız parasetamol ve lornoksikamın analjezik etkinliğini karşılaştırırken HKA yöntemi ile opioid uygulaması yöntemini tercih ettik.

Postoperatif dönemde ağrı degerlendirmesinin sık aralıklarla yapılması hasta takibindeki en önemli konulardandır. Bu konunun önemi uygulanan analjezik tedavinin etkinliği, gelişen yan etkilerin belirlenmesi ve gerekirse zamanında müdahale edebilmek içindir. Postoperatif analjezi süresi 24-48 saat olarak belirlenen hastalar için ilk 4 saatte saate bir, sonraki 8 saatte iki saatte bir, daha sonra 4 saatte bir takip edilmeleri önerilmektedir (90). Bizde çalışmamızda hastalarımızı anestezi sonrası derlenme ünitesinde postoperatif ilk saat gözlem altında tuttuktan sonra, beyin cerrahisi servisinde 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24. saatlerde olmak üzere takip ettik.

Çalışmamızda NRS ağrı skorlaması açısından değerlendirildiğinde postoperatif ilk saatte Grup L'deki NRS değerleri ile Grup P ve Grup K'daki NRS değerlerine göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Diğer saatlerde gruplar arasında fark yoktu. Bu sonuçla lornoksikamın analjezik etkinliğinin parasetamole göre daha fazla olduğu kanısına vardık.

Intravenöz bolus uygulandığında morfin ve meperidin, doza bağlı olarak hipotansiyona (91-93, 95), tramadol ise uygulamadan sonraki 5-10 dk içinde KAH

ve kan basıncında hafif bir artışa neden olmakla birlikte bu değişikliklerin istatistiksel olarak önemli bulunmadığı bildirilmiştir (97). Yaptığımız bu tez çalışmasında da kan basıncı ve KAH hızı değerlerinin normal sınırlar içerisinde kaldığı tespit edilmiştir.

Opioidlerin solunum merkezinin CO₂ ye duyarlılığını azaltarak, solunum hızı ve tidal volümünü düşürmesi, alveolar CO₂ düzeyini artırması kullanımlarını sınırlayan en önemli nedenler olarak belirtilmektedir (98). Buna karşılık iv HKA yöntemi ile morfin, meperidin ve tramadol kullanılarak yapılan çalışmalarda bu ilaçların solunum depresyonu oluşturmada kullanılabildiği gösterilmiştir (99-101). Çalışmamızda gruplar arası SpO₂ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmakla birlikte bu fark klinik olarak anlamlı değildi ve hiçbir hastada desatürasyon izlenmedi.

İntravenöz HKA yönteminde meperidin kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda ilaca bağlı yan etkiler bildirilmiş ve en sık olarak görülenler bulantı, kusma, taşikardi, hipotansiyon, halsizlik ve kaşıntı olarak saptanmıştır (94, 101-104). Bununla birlikte yan etki ile karşılaşmadığını bildiren yayınlarda vardır (102). Çalışmamızda yan etki olarak bulantı görülmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece 4 olgu tedavi gerektirmiştir.

İntravenöz HKA yöntemi ile yapılan çalışmalarda, seçilen bolus doz + sürekli infüzyon programının minimum etkin analjezik konsantrasyon değerine yakın bir plazma düzeyini koruyarak, bolus dozlarla çok daha iyi bir ağrı kontrolüne olanak sağladığı, ancak tek başına bolus doz programı ile bu kombinasyon arasında kullanılan toplam ilaç miktarı bakımından fark olmadığı bildirilmektedir (91, 95, 100). Aynı yöntemle yapılan çalışmalarda 24 saatlik toplam dozun meperidin için 165-245 mg olduğu belirtilmektedir (100, 101, 106-110). Bizim çalışmamızın kontrol grubunda da 24 saatlik toplam meperidin miktarı 212,4 mg/gün idi ve toplam doz diğer çalışmalarda benzer bulundu.

Işık ve ark. (111) 60 olguluk serilerinde lomber disk cerrahisi geçirecek hastaları üç gruba ayırmışlar, lornoksikamın 8 mg ve 16 mg lık dozlarını preoperatif iv uygulayarak plasebo ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak 8 mg ve 16 mg lornoksikamın tek doz olarak preemptif uygulanmasının, postoperatif erken

dönemde analjezik etkinliğinin olduğu, 16 mg'lık dozun daha uzun süre analjezi sağladığı ve her iki dozun da benzer şekilde 24 saatte tüketilen meperidin miktarını azalttığını saptamışlardır.

Ilias ve ark. (112) histerektomi sonrası ağrı kontrolünü araştırdıkları çalışmalarında, 4 mg ve 8 mg lornoksikamın, 50 mg tramadol ile yapılan plasebo kontrollü karşılaştırmalarda, 8 mg lornoksikamın 50 mg tramadol kadar etkili olduğu ve daha iyi tolerabilite profiline sahip olduğu sonucuna varmışlardır.

O'Hanlon ve ark. (113), Akın ve ark (114), Gilberg ve ark (115) yayınladıkları çalışmalarında preemptif ve postoperatif NSAİ vermişler ve preemptif grupların ilk analjezik gereksinim zamanının daha uzun, ağrı skorlarını daha düşük, opioid tüketimlerini daha az ve postoperatif analjezi kalitesinin daha iyi olduğu şeklinde sonuçlar elde etmişlerdir. Bizde çalışmamızda ilk analjezik ihtiyaç zamanını Grup L'de 52,5 dk, Grup P'de 15,0 dk, Grup K'da ise 10,0 dk olarak bulduk. Grup L ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu farklılığın preemptif olarak başlanan lornoksikamın etkisinin postoperatif dönemde de devam etmesi olarak yorumladık. Grup P ile Grup K arasında da ilk analjezik istek zamanı açısından istatistiksel olarak fark olmasına rağmen klinik açıdan çok önemli olmadığı kanısındayız.

Postoperatif 24 saatlik toplam opioid tüketimini ise Grup K'da 212,4 mg Grup P'de ise 173 mg, Grup L'de 95,9 mg olarak kaydettik. Toplam opioid tüketimi Grup L'de, Grup P ve Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulduk.

Korkmaz Dilmen ve ark. (116) lomber disk hernisinde postoperatif analjezi amacıyla lornoksikam, parasetamol, metamizol ve plasebo uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında, analjezik ilaçları postoperatif olarak başlamış ve morfin ile HKA uygulamıştır. Korkmaz Dilmen ve ark. lornoksikamın postoperatif opioid tüketimi üzerine olan etkisini plasebo ile benzer bulmuştur. Aynı araştırmacılar parasetamol ve metamizolün postoperatif morfin tüketimini önemli ölçüde azalttığı sonucunu bulmuş ve parasetamolün lomber disk cerrahisi sonrası ilk tercih edilmesi gereken ilaç olduğunu öne sürmüşlerdir. Çalışmamızın sonucunda elde edilen bulgular Korkmaz Dilmen ve ark.'larının sonuçları ile çelişiyor görünmekle birlikte, bizim çalışmamızda ilaçların preemptif olarak

başlanmış olması ve HKA için nispeten daha kısa etkili olan meperidini düşük dozlarda kullanmış olmamız gibi metodolojik farklılıklar, değişik bulgular elde etmiş olmamıza neden olabilir. Laminektomi ve diskektomi sonrası oluşan enflamasyonun postoperatif ağrıda önemli rolü olduğu gösterilmiştir (48). Parasetamol, prostaglandin sentezini sağlayan siklooksijenazı selektif olarak inhibe eden, santral etkili bir ilaçtır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik etkinliği asetilsalisilik asite benzer, ancak inflamasyon üzerine etkisi yoktur. Çalışmamızda Grup P ve Grup K arasında istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen opioid tüketimini parasetamol lehine azalttığını da belirledik. Kontrol grubu ile farklılığın az olmasının parasetamolün analjezik etkinliğinin düşük olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Lornoksikamın antienflamatuvar özelliğinin bulunması, parasetamolün ise bu özelliğinin olmamasının iki ilacın opioid tüketimi üzerindeki bu farka neden olabilir.

Akçalı ve ark. (117) ise ESWL (Extracorporeal shock wave lithotripsy) sırasında ağrı kontrolü için 1000 mg parasetamol, 8 mg lornoksikam ve 1 mg/kg tramadolün analjezik etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında her üç ilaçla da yeterli analjezi sağlandığı ve kurtarıcı analjezik gereksinimi açısından gruplar arasında fark bulunmadığı sonucuna ulaşmışlardır.

Peduto ve ark. (118) ortopedik cerrahi geçiren hastalarda postoperatif analjezide morfinle kombine olarak iv parasetamol kullanmışlar ve bu kombinasyonun analjezik etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendirmişlerdir. Olguları 2 gruba ayırarak ilk gruba HKA ile morfine ek olarak 6 saatlik aralıklarla 1 gr iv parasetamol, ikinci gruba ise plaseboya eklenmiş morfin infüzyonu uygulanmıştır. Postoperatif ağrı açısından 24 saat takip edilen gruplarda toplam morfin tüketim miktarı ve gereken bolus istek sayısının iv parasetamol grubunda, plaseboya göre anlamlı olarak azaldığını saptanmıştır. İntravenöz parasetamolün iyi tolere edildiği, ortopedik cerrahi sonrası opioid kullanımını azaltıcı etki gösterdiği, iv parasetamol ve opioid kombinasyonu alan hastalarda memnuniyetin tek başına opioid alan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu nedenle iv parasetamolün orta şiddetli ağrının tedavisinde opioidlerle tamamlayıcı bir tedavi ve NSAİ ilaçlara alternatif bir seçenek olacağını bildirilmiştir.

Hernandez-Palazon ve ark. (119) spinal füzyon cerrahisi uygulanan hastalarda morfin tedavisine iv parasetamol eklendiğinde ortaya çıkan analjezik etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada üç gün boyunca HKA ile her iki grubada morfin uygulanmış buna ek olarak 6 saatlik aralıklarla gruplardan birine 1 gr parasetamol ve diğer gruba ise plasebo uygulanmışlardır. Morfin dozları parasetamol alan grupta plaseboya göre anlamlı olarak daha az olduğunu saptamışlardır. Morfin azaltıcı etkiyi %46 olarak bulmuşlardır. Sonuçta ortopedik postoperatif ağrısı olan hastalarda opioid rejimine iv parasetamol eklenmesinin güvenli, etkin olduğu sonucuna varmışlardır.

Hynes ve ark. (120) ise total kalça artroplastisi operasyonu geçiren ve spinal anestezi uyguladıkları çalışmalarında postoperatif ağrı tedavisinde 5 saat aralarla 1 gr parasetamol ve im 75 mg diklofenak uygulamalarının analjezik etkinliğini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Ağrı dindirme skorlarını plaseboya göre her iki grupta yüksek saptanmıştır. İntravenöz 1 gr parasetamol infüzyonunun güvenilir ve etkin olduğu, analjezik etkinliğinin im diklofenak sodyuma benzer olduğu belirtilmiştir.

Literatürde farklı sonuçları olan bu bildirimler nedeniyle, analjezik etkinlik potansiyeli açısından değişik hasta gruplarında daha yüksek hasta sayıları ile araştırmalar yapılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

Delbos ve ark. (121) ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda yaptıkları bir çalışmada iv parasetamol ilavesinin günlük morfin tüketimini hangi oranda azalttığını plaseboyla karşılaştırmışlar, parasetamol grubundaki tüm hastalara cerrahinin ardından 6 saatlik aralarla iv infüzyon uygulanmıştır. Olgular postoperatif ağrı duyduğunda ağrı giderimi sağlanıncaya kadar morfin HKA uygulanmıştır. İntravenöz parasetamol grubunda morfin tüketimi (% 24) ve 24 saatlik sürede gereken bolus sayısının % 37 oranında azaldığı saptanmıştır. Bizde çalışmamızda 24 saatlik toplam meperidin kullanım miktarını kontrol grubu olan Grup K da 212,4 mg/gün, parasetamol içeren Grup P de ise 173,1 mg/gün olarak bulduk. Kontrol grubuna göre parasetamol içeren Grup P de %19 oranında daha az opioid kullanıldığını, yanıtlanan istek sayısı açısından Grup P nin Grup K ya göre %19 oranında azaldığını kaydettik. Parasetamolün opioid tüketiminde sağladığı bu azalmayı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte klinik olarak

önemli buluyoruz. Postoperatif opioid tüketiminde gerçekleşen bu azalma miktarı Delbos ve ark.'larının çalışmasıyla benzerlik göstermekle birlikte literatürde daha fazla azalma bildiren yayınlar da mevcuttur (120). Diğer bir çalışmada ise NSAİ ve parasetamol dental cerrahide etkinlik açısından karşılaştırılmış, NSAİ ilaçların parasetamole göre daha iyi kalitede analjezi sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Total kalça artroplastisi için proparasetamol ve ketorolakın analjezik etkinlikleri ise benzer düzeyde bulunmuştur (85). Bu nedenle analjezi kalitesinde bulunan bu farklı sonuçların cerrahi işlem tipi, süresi, adjuvan ilaç seçimi, dozu gibi birçok faktörden kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz.

Lornoksikam ve iv parasetamolün preemtif kullanımıyla ilgili yapılmış diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da bu ilaçların intraoperatif ve postoperatif SpO₂, KAH ve OAB değerleri üzerine olumsuz etkilerine rastlanmadı.

Trampitsch ve ark. (122) jinekolojik operasyon uygulanmış 66 olguluk serilerini 3 gruba ayırmışlardır. 24 mg lornoksikamı 3 eşit doza bölerek Grup-I' e preoperatif, Grup-II' ye postoperatif olarak 24 saatte vermişler Grup-III' de operasyon öncesi, sonrası ve devamında plasebo uygulamışlardır. Postoperatif 24 saatte VAS ve toplam morfin ihtiyacı dökümente edilmiştir. Grup-I ve Grup-II' de VAS skorları plasebo grubuna göre belirgin derecede az olduğunu göstermişlerdir. Bunun yanında Grup-I' deki morfin ihtiyacının Grup-II ve Grup-III' e oranla daha az olduğunu bulmuşlardır. Lornoksikamın preemtif uygulanmasının ile postoperatif analjezi kalitesini daha da iyileştirdiği ve ameliyat sonrası toplam analjezik kullanımında azalma sağlanabildiğini ortaya koymuşlardır.

Ilias ve ark. (112) histerektomi sonrası orta ve şiddetli postoperatif ağrısı olan 20–65 yaş arası 78 hastada 4 mg ve 8 mg iv lornoksikam ile 50 mg tramadolü etkinlik ve tolere edilebilirlik açısından karşılaştırmışlardır. Sekiz mg lornoksikam alan hastalar ek analjeziğe plasebo hastalarından belirgin olarak daha geç ihtiyaç duymuşlar; ağrı şiddetinde daha büyük bir azalma tesbit edilmiştir. Lornoksikamın her iki dozda da iyi tolere edilmiş ve tramadole göre daha az advers olaya neden olmuştur. Çalışmamızda elde edilen sonuçlarda benzer şekilde toplam opioid kullanımının azaldığını göstermektedir.

İlk analjezik ihtiyacı süresi, Rosenow ve ark.'ın (123) yaptığı çalışmada 4 mg lornoksikam için 38 dakika ve 8 mg lornoksikam için 100 dakika olarak bulunmuştur. Hernik ve ark. (57) yaptığı çalışmada artroskopik cerrahi sonrası ilk analjezik süresi; 16 mg lornoksikam grubunda 7 saat, 100 mg tramadol grubunda 5,5 saat olarak bulunmuştur. Araştırmamızda da lornoksikam grubunda ilk analjeziğe gereksinim zamanı 52,5 dakika olarak bulunmuştur. İlk analjezik ihtiyaç süresindeki bu farklılık cerrahi işlemlerin farklı olmasından ve Rosenow ve ark.'larının lornoksikam uygulama metodundaki (HKA) farklılıktan kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz.

Gruplar toplam bolus isteği açısından karşılaştırıldıklarında Grup L (17,2) ile Grup P (55,8) ve Grup K (68,5) arasında anlamlı fark bulunmuştu. Yanıtlanan istek sayıları da gruplardaki bolus istek sayılarına paralel ve Grup L'de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştu. Bu nedenle lornoksikam ile sağlanan dengeli analjezinin, tek başına veya parasetamolle birlikte opioid uygulamasına göre daha iyi ağrı kontrolü sağladığı kanısına vardık.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif kullandığımız iv parasetamol ve iv lornoksikamın postoperatif 0. saatte NRS skorunu düşürdüğünü diğer zamanlarda ise gruplar arası fark olmadığını tesbit ettik.

2- Preemptif olarak verdiğimiz lornoksikamın ilk analjezik talep zamanının parasetamol ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzattığını gözlemledik.

3- Parasetamol ve lornoksikamın 24 saatlik toplam meperidin tüketim miktarını azalttığını bulduk.

4- Lornoksikamın opioid gereksinimini parasetamole göre daha fazla azalttığını bulduk.

5- Her üç grupta da yan etki görülme sıklığı benzerdi.

Bu bilgilerin ışığında preoperatif ve postoperatif kullandığımız iv lornoksikamın lomber disk hernisi cerrahisi sonrasında orta-şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde etkin, iv parasetamolün ise yeterli analjezik etki sağladığı sonucuna vardık.

7. KAYNAKLAR

1. Mitchell S, Smith G. The control of acute post-operative pain. *Br J Anaesth* 63: 147-158, 1989.
2. Erdine S, Yücel A. Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler. *Anestezi dergisi* 39:1, 1993.
3. Carlsson KH, Monzel W, Jurna I. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents. metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and parasetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 32: 313-26, 1988.
4. Bannwarth B, Netter P, Lopicque F. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol* 34(1):79-81, Jul 1992.
5. Skjodt NM, Davies NM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. *Clin Pharmacokinet* 34: 421-428, 1998.
6. Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü. *Ağrı* 16 (2):42-43, 2004.
7. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul. Gizben Matbaacılık. 1-62, 261-280, 2003.
8. Macpherson R, Cousins MJ. Acute Pain In: Robert FS, William DW. *Encyclopedia of Pain*. New York: Springer-Verlag, 17-24, 2007.
9. Wu CL. Acute postoperative pain. In: Miller RD, ed. *Miller's Anaesthesia*. 6nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2729–2762, 2005.
10. Justins DM, Richardson PH. Clinical management of acute pain. *Br Med Bull* 47(3):561-83, Jul 1991.
11. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Serdar Erdine, ed. *Ağrı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 124–142. 2000.
12. Erdine S. Postoperatif analjezi. In: Erdine S (ed.) *Ağrı Sendromları ve tedavisi*. İstanbul: Sanovel A.Ş, 33-43, 2003.

13. Aldemir T. Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Erdine S (ed.) Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 111-120. 2000.
14. Hanania M. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Ronald Kanner, ed. (çeviri ed: Özyalçın S.) Ağrının sırları. New York: Hanley & Belfus. 123–129, 2005.
15. Önal A. Ağrı. In: Önal A, ed. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, p1–21, 2004.
16. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. PNAS; 98:11845–11846, 2001.
17. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. PCA,1, 1998.
18. Tulunay M. Postoperatif ağrı tedavisi. MN Farmakoloji, 1: 37–42, 1995.
19. Yegül İ. Postoperatif ağrı tedavisi. Yapım matbaacılık, İzmir, 249-254, 1993.
20. Sherwood ER, Benzon HT. Patient-controlled analgesia. In: Benzon HT: Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia. Churchill Livingstone Inc. 147-149, 1999.
21. Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. In: Melzack R, Wall P, eds. (çeviri ed: Erdine S.) Ağrı tedavisi el kitabı. London: Churchill Livingstone. p:13-31, 2006.
22. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. Rheumatology. 42: 40-52, 2003.
23. Katz J, Melzack R. Measurement of Pain. In: Sandler AN (Eds). The Surgical Clinics of North America. WB Saunders Company. Philadelphia. pp 231-252, 1999.
24. Hobbs GJ, Hodgkinson V. Assessment, measurement, history and examination, Acute Pain. In: Rowbothom DJ, Macintyre PE (Eds). Arnold. London. pp 93-112. 2003
25. Sechzer PH. Patient controlled analgesia: a retrospective. Anesthesiology 72: 735-736, 1990.
26. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA). Erdine S. (Editör). Ağrı. İkinci baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. s.144-53. 2002.

27. Kaya S, Karaman H, Turhanoğlu S. Jinekolojik cerrahide postoperatif ağrı kontrolü. Özyalçın S. Akut ağrı. Ankara: Güneş Kitabevi. s.25-36, 2005.
28. Mather LE, Woodhouse A. Pharmacokinetics of opioids in the context of patient controlled analgesia. *Pain* 4: 20 -32, 1997.
29. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. 2.basım. İstanbul. Ufuk Reklamcılık ve Matbacılık, 5-30, 1998.
30. Melli M, Kayaalp O. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Kayaalp O. (Editör). Ankara Hacettepe- Taş Kitapçılık, 960-94, 2002.
31. Moote C. Efficacy of nonsteroid anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 44: 14–30, 1992.
32. Camu F, Van Lersberghe C, Lauwers MH. Cardiovascular risks and benefits of perioperative non-steroidal antiinflammatory drug treatment. *Drugs* 44: 42–51, 1992.
33. Graf P, Glatt M, Brune K. Acidic nonsteroid anti-inflammatory drugs accumulating in inflamed tissue. *Experientia*, 31: 951–954, 1975.
34. Kunt N, Kafal H. Hasta kontrollü analjezi ile postoperatif ağrı tedavisinde morfin, meperidin ve fentanilin etkinliğinin karşılaştırılması. *Ağrı Dergisi* 9: 28-35, 1997.
35. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul. Logos Yayıncılık Tic. AŞ. 643-648, 922-959, 2004.
36. Futaki N, Takashi S, Kitagava T. Antiinflammatory, analgesic, antipiretic and cyclooxygenase inhibitory effect of a NSAİ agent, lornoxicam. *Jpn Pharmacol Ther* 25: 55-71, 1997.
37. Aabaken L, Osnes M. Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healthy male volunteers, Blackwell scienceLtd, 151-156, 1996.
38. Karaman S, Gunusen I, Uyar M, Firat V. The effect of pre-operative lornoxicam and ketoprofen application on the morphine consumption of post-operative patient-controlled analgesia. *J Int Med Res* 34(2):168-75, Mar-Apr 2006.

39. Cashman JN, Jones RM, Fester JMG, Adams AP. Comparison of infusions of morphine and lysine acetyl salicylate for the relief of pain after surgery. *Brit. J. Anaest* 157: 255-258, 1985.
40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed;PubChemSubstance>, Lornoxicam. NCBI 2010.
41. Van Der A HE. A comparative trial of the analgesic effect of tiaprofenic acid and indomethacin in post-operative pain following spinal surgery in patients with radicular syndrome. *Pharmacotheurapeutica* 4: 43-47, 1984.
42. Dickson JF, Wilkens RF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of rheumatoids. *Clin Immunother* 2185-91, 1994.
43. Balfour JA, Fitton A, Bradell LB. Lornoxicam, a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions, *Drugs* 51 p:639-657, (April)1996.
44. Cooper S, Hersh E, Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxamic acid derivative, *Advances in therapy*. 13: 67-77, 1996.
45. Tigerstedt I, Janhunen L, Tammisto T. Efficacy of diclofenac in a single prophylactic dose in postoperative pain. *Ann Clin Res* 19(1):18-22, 1987.
46. Radhofer-Welte S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. *Drugs Today (Barc)* 36(1):55-76, Jan 2000.
47. Colquhoun AD, Fell D. Failure of rectal Diclofenac to augment opioid analgesia after cholecystectomy. *Anaesthesia* 44(1):57-60, Jan 1989.
48. King J.S. Dexametasone, a helpful adjunct in management after lumbar discectomy, *Neurosurgery* 14; 697-700, 1984.
49. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 51(4):639-57, Apr 1996.
50. Sunshine A, Roure C, Colon A, Olson NZ, Gonzalez L, Siegel C, Laska E. Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment of postoperative pain. *Am J Med* 20;84(5A):16-22, May 1988.

51. Pneholm S, Forrest M, Hjorts E, Lemwich E. Pain Relief following herniotomy; a double-blind randomized comparison to placebo, acetaminophen plus codein. *J.Clin. Phar* 1:232 :37-43, 1983.
52. Dupuis R, Lemay H, Bushnell MC, Duncan GH. Preoperative flurbiprofen in oral surgery: a method of choice in controlling postoperative pain. *Pharmacotherapy* 8(3):193-200, 1988.
53. Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Burkonghan B. Supression of post operative pain by preoperative administration of iboprofen in comparison to placebo, acetaminophen plus codeine. *J Clin Pharmacol* 23(1):37-43, Jan 1983.
54. Jonsonn T, Rude C, Randberg FA, Johansen T, Lang Oensen T, Jensen NH: Post operative pain treated with piroxicam and buprenorphine, each drug alone or in a combination. *Pain (Suppl.5)*; 41: 71-80, 1990.
55. Owen H, Giavin RJ, Shaw NA. Iboprofen in the management of post operative pain. *Brith. J. Anaest* 61: 702-706, 1985.
56. Micaela M, Buckley T, Brogden NR. *Drugs. Focus on ketorolac.* London. 39: 86-109, 1990.
57. Staunstrup H, Ovensen J, Larsen UT. Efficacy and tolerability of lornoxicam in postoperative pain, *J Clin Pharmacol* 39(8):834-41, Aug 1999.
58. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Eds). *Clinical Anesthesiology.* 3th ed. New York. Lange Medical Books Mc Graw Hill Company. p 309-358, 2003.
59. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 231: 232-235, 1971.
60. Mc Cormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and antiinflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy. *Drugs* 41: 533-547, 1991.
61. Brune K. Non-opioid (antipyretic) analgesics. In: Giamberardino MA (Eds). *Pain 2002-An Updated Review.* IASP Press. Seattle. pp 365-379, 2002.

62. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 40(1):1-7, Jul 1986.
63. Porter GA. Acetaminophen /aspirin mixtures: experimental data. *Am J Kidney Dis* 28(1 Suppl 1): S30-3. Jul 1996.
64. Bridger S, Henderson K, Glucksman E, Ellis AJ, Henry JA, Williams R. Deaths from low dose paracetamol poisoning. *BMJ* 316(7146): 1724-5, 1998.
65. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann Intern Med* 104: 399-404, 1986.
66. Hartvig P, Tamsen A, Fagerlund C, Dahlström B. Pharmacokinetics of pethidine during anaesthesia and patient-controlled analgesic therapy. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 74: 52-4, 1982.
67. Mather LE, Tucker GT, Pflug AE, Lindop MJ, Wilkerson C. Meperidine kinetics in man. Intravenous injection in surgical patients and volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 17:21, 1975.
68. Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R, Saal S, Cheigh J, Reidenberg MM. Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer. *Ann Intern Med* 86: 738-41, 1977.
69. McKenzie R, Rudy T, Ponter-Hammill M, AANA J. Side effects of morphine patient-controlled analgesia and meperidine patient-controlled analgesia: a follow-up of 500 patients. *60 (3):282-6*, Jun 1992.
70. Kredo T, Onia R. Pethidine does familiarity or evidence perpetuate its use? *S Afr Med J* 95(2):100-1, 2005.
71. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth* 95: 43–51, 2005.
72. Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. *Minerva Anesthesiol* 72(3): 145-150, Mar 2006.
73. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 33:289-290, 1988.

74. Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. Review. *Trends Neurosci* 15(3):96-103, 1992.
75. Cashman JN. Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus postoperative pain. *J R Soc Med* 86(8):464-7, Aug 1993.
76. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 88(2):199-214, Feb 2002.
77. Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 18(4):703-17, Dec 2004.
78. Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD004768, 2004.
79. Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002763, 2000.
80. Pektas ZO, Sener M, Bayram B, Eroglu T, Bozdogan N, Donmez A, Arslan G, Uckan S. A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: a prospective, randomized, single-blind, crossover study. *Int. J. Oral Maxillofac Surg* 36: 123-127, 2007.
81. Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD004602, 2004.
82. Warrington SJ, Lewis Y, Dawnay A, Johnston A, Kovacs IB, Lamb E, Ravic M. Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on haemostasis and hepatic microsomal oxidation. *Postgrad Med J* 66: 35-40, 1990,
83. Arslan M, Tuncer B, Babacan A, Taneri F, Karadenizli Y, Onuk E, Ege B. Postoperative analgesic effects of lornoxicam after thyroidectomy: a placebo controlled randomized study. *Ağrı* 18(2): 27-33, 2006.

84. Zhao H, Ye TH, Gong ZY, Xue Y, Xue ZG, Huang WQ. Application of lornoxicam to patient-controlled analgesia in patients undergoing abdominal surgeries. *Chin Med Sci J* 20: 59-62, 2005.
85. Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth Analg* 92: 1569–1575, 2001.
86. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 77: 1048–1056, 1993.
87. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth*, 64: 518–520. 1990;
88. Tallaride RJ. Statistical analysis of drug combinations for synergism. *Pain* 49: 93–97, 1992.
89. Woolf CJ, Chong MS. Pre-emptive analgesia- treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77: 362–379, 1993.
90. Yücel A. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçüm Yöntemleri, *Hasta Kontrollü Analjezi*, İstanbul, *Ufuk Reklâm ve Matbacılık*, 64–81, 1997.
91. Miller RD. *Anesthesia: Acute postoperative pain* 4th ed. Churchill Livingstone Inc., New York, 2327-2344, 1992.
92. Yücel A. *Hasta Kontrollü Analjezi: İstanbul*, 1. baskı. *Ufuk Reklamcılık ve matbaacılık*, 1-173, 1997.
93. Collins V. *Principles of Anesthesiology: Intravenous anesthesia: Narcotic and neuroleptic agents*. 3 rd. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 701-733, 1993.
94. Duggan A. Pharmacoeconomic aspects of the use of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother* 6:541-545, 1995.
95. Grond S, Meuser T, Zech D, Hennig U, Lehmann K. Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate: a randomised, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Pain* 62: 313-320, 1995.

96. Wood M. Variability of human drug response. *Anesthesiology*. 71(5):631-4 Nov 1989.
97. James MF, Heijke SA, Gordon PC. Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief: A placebo-controlled double-blind trial. *Anesth Analg* 83(1):87-91, Jul 1996.
98. Kayhan Z. Klinik Anestezi: Ağrı. 2. baskı Logos Yayıncılık Tic.AŞ, İstanbul, 759-787, 1997.
99. Houmes RM, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 74: 510-514, 1992.
100. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anest Rean Mecmuası* 25. 207-213, 1997.
101. Stubhaug A. Comparison of tramadol with morphine for postoperative pain following abdominal surgery. *Eur J Anesth* 12(3): 265-271, May 1995.
102. Lee CR, Mc Tavish D, Sorkin EM. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 46: 313-340, 1993.
103. Rafa RB, Nayak RK, Liano S, Minn FL. The mechanism of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother* 6: 485-497, 1995.
104. Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mü opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. *Annals of Oncology* 5: 141-146, 1994.
105. Parker RK, Hammonds W, Left A, Kisin I. Patient controlled analgesia (PCA) combined with continuous infusion (CI). *Anesth Analg* 70: 450, 1990.
106. Sechzer PH. Objective measurement of pain. *Anesthesiology* 29: 209-210, 1968.
107. Sinatra R, Chung KS, Silverman DG, Brull SJ. An evaluation of morphine and oxymorphone administered via patient controlled analgesia (PCA) on PCA plus basal infusion in postcesarean delivery patients. *Anesthesiology* 71: 502-507, 1989.

108. Parker RK, Holtmann B, White P. Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 76(3):362-7, Mar 1992.
109. Roberts CJ, Millar JM. The antiemetic effectiveness of droperidol during morphine patients-controlled analgesia. *Anaesthesia* 50: 559-562, 1995.
110. Walder AD, Aitkenhead AR. A comparison of droperidol and cyclizine in the prevention of postoperative nausea and vomiting associated with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 50(7):654-6, Jul 1995.
111. Işık B, Özköse Z, Gökçe M, Kurt G, Kaymaz M, Yardım Ş. Lomber disk cerrahisinde preemptif uygulanan lornoksikamın analjezik etkinliği. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 34:20-6, 2006.
112. Ilias W, Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract* 50: 197–202, 1996.
113. O'Hanlon DM, Thambipillai T, Colbert ST, Keane PW, Given HF. Timing of pre-emptive tenoxicam is important for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 48:162-6, 2001.
114. Akın A, Esmaoğlu A, Boyacı A. Total kalça protezi uygulanan hastalarda piroksikamın preemptif analjezi etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 30:161-5, 2002.
115. Gilberg LE, Harsten AS, Stahl LB. Preoperative diclofenac sodium reduces post laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 40:406–408, 1993.
116. Korkmaz Dilmen O, Tunali Y, Cakmakkaya OS, Yentur E, Tutuncu AC, Tureci E, Bahar M. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *Eur J Anaesthesiol* 27(5): 428-32, May 2010.
117. Akcali GE, Iskender A, Demiraran Y, Kayikci A, Yalcin GS, Cam K, Balcioglu YO. Randomized comparison of efficacy of paracetamol, lornoxicam, and tramadol representing three different groups of analgesics for pain control in extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Endourol* 24(4): 615-20, Apr 2010.

118. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 42(3):293-8, Mar 1998.
119. Hernández-Palazón J, Tortosa JA, Martínez-Lage JF, Pérez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 92(6):1473-6, Jun 2001.
120. Hynes D, McCarroll M, Hiesse-Provost O. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in post-operative orthopaedic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 50(3), 374–381, 2006.
121. Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain . *J Pain Symp Manage* 10(4): 279-86, 1995.
122. Trampitsch E, Pipam W, Moertl M, Sadjak A, Dorn C, Sittl R, Likar R. Preemptive randomized, double-blind study with lornoxicam in gynecological surgery. *Schmerz*17: 4–10, 2003.
123. Rosenow DE, Albrechtsen M, Stolke D. A comparison of patient controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery, *Anesth Analg* 86(5):1045-50, May 1998.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 26.02.2009
TOPLANTI NO : 2009/03

KARARLAR :

9- Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığının "Lomber Disk Cerrahisinde Peroperatif İntravenöz Parasetamol ve Lornoksikamın, Postoperatif Opioid Tüketimine Etkileri" konulu başvurusunun Etik kurallara uygun olduğuna

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç. Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı