

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**POSTERİOR ENSTRÜMANTASYON
GEÇİRECEK HASTALARDA PREEMPTİF ORAL
PREGABALİN'E İLAVE EDİLEN İNTRAVENÖZ
YOLLA UYGULANAN İBUPROFEN'İN
POSTOPERATİF OPIOİD TÜKETİMİNE ETKİSİ**

Dr. Hıfzırahman Sadi YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mine ÇELİK

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA


İLGİ: 11.05.2018 tarih ve 1800145235 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Hıfzırahman Sadi YILMAZ'ın **“Posterior Enstrümantasyon Geçirecek Hastalarda Preemptif Oral Pregabalin'e İlave Edilen İntravenöz Yolla Uygulanan İbuprofen'in Postoperatif Opioid Tüketimine Etkisi”** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 14.05.2018 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.


Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI

Doç.Dr. Mine ÇELİK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

Dr.Öğr. Üyesi Didem ONK
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER TABLOSU	III
GRAFİKLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
TEŞEKKÜR	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ağrının Tanımı.....	3
2.2. Ağrının Sınıflandırılması	4
2.2.1. Nörofizyolojik Mekanizmalara Bağlı Ağrılar	5
2.2.2. Süreye Bağlı Ağrılar	7
2.2.3. Etiyolojiye Göre Ağrılar	8
2.3. Akut Ağrı ve Fizyopatolojisi.....	9
2.3.1. Ağrı Nörofizyolojisi Periferik ve Santral Mekanizmalar Olarak İkiye Ayrılır ..	9
2.3.2. Ağrı Yolakları	11
2.3.3. Ağrı Nörofizyolojisi	14
2.3.4. Doku Hasarına Cevap	14
2.3.5. Nosisepsiyon Fizyolojisi	15
2.4. Ağrının Ölçülmesi.....	16
2.5. Postoperatif Ağrı Tedavi Metodları	18
2.5.1. Farmakolojik Tedaviler	18
2.5.2. Farmakolojik Tedavilerin Uygulama Yolları.....	19
2.5.3. Bölgesel Metodlar	24
2.5.4. Nonfarmakolojik Metodlar	26
2.6. Opioid Analjezikler	27
2.6.1. Opioidlerin Sınıflaması	29
2.6.2. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri	30
2.7. Postoperatif Ağrı	32
2.7.1. Multimodal Analjezi	33

2.7.2. Preemptif Analjezi	34
3. MATERYAL VE METOD.....	38
4. BULGULAR.....	42
4.1. Gruplara Ait Demografik Veriler.....	42
4.2. Postoperatif Opioid Tüketimi Ve 24 Saatlik PCA Gereksinim Sayısı.....	43
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ.....	59
KAYNAKLAR	60



ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1. Ağrının algılanması	10
Şekil 2. Vizüel Analog Skala	17
Şekil 3. Wong-Baker Ağrı Derecelendirme Ölçeği	17
Şekil 4. Multimodal terapide kullanılan analjeziklerin sinir sisteminde etki ettikleri bölgeler	34



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. VAS Ortalama Değerleri	45
---	----



TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Olguların Demografik Verileri.....	42
Tablo 4.2. Toplam opioid tüketimi ve PCA gereksinim sayıları.....	43
Tablo 4.3. Olguların postoperatif VAS (Vizüel Analog Skala) değerleri	44
Tablo 4.4. Ramsey Sedasyon Skorları.....	46
Tablo 4.5. Ek Analjezik İhtiyacı Ve Yan Etki İnsidansları.....	46



TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı olarak yetişmemde eğitimimde emekleri olan hocalarım Sayın Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD'a, Prof. Dr. Nazım DOĞAN'a, Prof. Dr. Hacı Ahmet ALICI'ya, Doç. Dr. Canan ATALAY'a, tez hocam Doç. Dr. Mine ÇELİK'e, Doç. Dr. Ayşenur DOSTBİL'e, Doç. Dr. İlker İNCE'ye Dr. Öğr. Üyesi. Mehmet AKSOY'a, Dr. Öğr. Üyesi Ali AHISKALIOĞLU'na ve Dr. Öğr. Üyesi Özgür ÖZMEN'e derin saygı ve şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Tezimin istatistik analizlerinde bana yardımcı olan Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Doç. Dr. Yasemin ÇAYIR'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince her anımı birlikte paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, klinik sekreterimiz Fatih USLU'ya, ameliyathane-yoğun bakım hemşire, personel ve anestezi teknisyen arkadaşlarıma; özellikle yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen Faruk ÖZÇITRAZ'a ve Serkan KAĞIZMANLI'ya teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, her zaman sabır, sevgi ve fedakarlıkla destekleyen sevgili annem Hatice Kübra YILMAZ'a, çok istediği halde asistanlık eğitimimi tamamladığımı göremeyen canım babam Abdullatif YILMAZ'a ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Serap'a sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Hıfzırahman Sadi YILMAZ

KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: American Society of Anesthesiologists
BMI	: Beden Kitle İndeksi
COX	: Siklooksijenaz
EEG	: Elektroensefalografi
FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: Gamma Aminobutirik Asit
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
IASP	: The International Association for the Study of Pain
i.v.	: intravenöz
LANSS	: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
mcg, µg	: Mikrogram
MEAK	: Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyonu
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
NaCl	: Sodyum Klorür
NK	: Naturel Killer
NMDA	: N metil D aspartat
NRS	: Numerical Rating Scale
NSAİD	: Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaç
PACU	: Post Anesthesia Care Unit
PCA	: Patient Controlled Anesthesia
TENS	: Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu
VAS	: Vizüel Analog Skala
VRS	: Sözel Değerlendirme Skalası

ÖZET

Posterior Enstrümantasyon Geçirecek Hastalarda Preemptif Oral Pregabalin'e İlave Edilen İntravenöz Yolla Uygulanan İbuprofen'in Postoperatif Opioid Tüketimine Etkisi

Amaç: Posterior spinal enstrümantasyon ameliyatları sıklıkla gerçekleşmektedir ve postoperatif dönemde ağrı yönetimi zor bir süreçtir. Bu süreçte opioid analjezik kullanımı ihtiyacı olmaktadır ve opioidlere bağlı yan etkiler de izlenmektedir. Bu çalışmanın amacı postoperatif narkotik ajan kullanımını azaltmak için preempitif olarak oral yoldan verilen pregabaline ek olarak intravenöz ibuprofen uygulamasının postoperatif opioid tüketimine, VAS skorlarına olan etkilerini, pregabalin ve opioid yan etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma Atatürk Üniversitesi etik komitesinin onayı ve hastaların yazılı onamı alındıktan sonra, posterior enstrümantasyon uygulanan, ASA I-III grubu, 18-75 yaş arasında 90 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışma prospektif, randomize ve çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya alınacak olgular zarf metodu ile üç gruba ayrıldı.

Kontrol grubu (Grup 1, n= 30): Bu gruptaki olgulara operasyondan 90 dakika önce oral yoldan plasebo bir ilaç, 30 dakika önce ise intravenöz 100 cc %0,9 NaCl infüzyonu yapıldı. Pregabalin grubu (Grup 2, n=30): Bu gruptaki olgulara operasyondan 90 dakika önce oral yoldan 150 mg Pregabalin verildi. Operasyondan 30 dakika önce ise intravenöz yoldan 100 cc %0,9 NaCl infüzyonu uygulandı. Pregabalin ve intravenöz İbuprofen grubu (Grup 3, n= 30): olgulara operasyondan 90 dakika önce oral yoldan 150 mg Pregabalin, operasyondan 30 dakika önce intravenöz yoldan 800 mg ibuprofen verildi. Her üç gruptaki olgulara aynı genel anestezi protokolü uygulandı. Postoperatif analjezi; intravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA) ve 6 saatte bir intravenöz parasetamol ile sağlandı. Ek analjezi ihtiyacı 50 mg petidin ile sağlandı. Olguların postoperatif ilk 24 saat opioid tüketimleri, postoperatif ağrı için vizüel analog skala (VAS) skorları, Ramsey sedasyon skalası skorları, ek analjezik ihtiyaçları, PCA gereksinimleri, pregabalin ve opioid yan etkileri kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik veriler (yaş, kilo, boy, BMI) açısından, ameliyat süresi açısından fark yoktu ($p>0,05$). Postoperatif opioid tüketimi ve PCA gereksinim sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). VAS skorlarında 30. dakika, 1. saat, 2. saat, 4. saat, 8. saat, 12. Saatte, Grup 3 ile Grup 1 arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla; $p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.00$, $p=0.02$, $p=0.05$, $p=0.039$). VAS skorlarında 1. saat, 2. saat, 4. saatte Grup 3 ile Grup 2 arasında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla; $p=0.05$, $p=0.029$, $p=0.006$). Postoperatif Ramsey skorları, ek analjezik ihtiyacı, yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda preempitif uygulanan pregabalın ve ibuprofenin postoperatif opioid tüketimini azaltmada etkin olmadığını, ancak postoperatif VAS skorlarını anlamlı düzeyde düşürmede etkin olduğunu bulduk.

Anahtar Kelimeler: posterior spinal enstrümantasyon, akut ağrı, postoperatif ağrı, preempitif analjezi, multimodal analjezi, PCA, opioid tüketimi, pregabalın, ibuprofen

ABSTRACT

The Effects of Intravenously Administered Ibuprofen Added onto Preemptive Oral Pregabalin on Postoperative Opioid Consumption in Patients to be Given Posterior Instrumentation

Objective: Posterior spinal instrumentation surgeries are performed frequently, and pain management in the postoperative period is a difficult process. In this process, there is a need for using opioid analgesics, and opioid-related side effects are observed. The purpose of this study is to investigate the effects of intravenous ibuprofen administration in addition to pregabalin given orally and preemptively to reduce usage of postoperative narcotic agents, VAS scores and side effects of pregabalin and opioids.

Material and Method: This study was conducted with the approval of the ethics board of Atatürk University and written consent of the patients on 90 cases in the ASA I-III group with ages ranging from 18 to 75 who were given posterior instrumentation. The study was planned as a prospective, randomized and double-blind, and placebo-controlled study. The cases to be investigated were divided into three groups by the draw method.

Control group (Group 1, n=30): the patients in this group were given oral placebo 90 minutes before the operation, and intravenous 100 cc 0.9% NaCl infusion 30 minutes before the operation. Pregabalin group (Group 2, n=30): the patients in this group were given 150 mg Pregabalin 90 minutes before the operation. 100 cc 0.9% NaCl infusion was applied 30 minutes before the operation. Pregabalin and intravenous Ibuprofen group (Group 3, n=30): the patients in this group were given 150 mg Pregabalin 90 minutes before the operation. They were also given 800 mg intravenous ibuprofen 30 minutes before the operation. The same general anesthesia protocol was applied for all three groups. Postoperative analgesia was achieved by intravenous patient-controlled analgesia (PCA) in addition to intravenous paracetamol every 6 hours. Additional need for analgesia was met with 50 mg of pethidine. The cases' opioid consumptions in the first 24 postoperative hours, visual analog scale (VAS) scores for rating postoperative

pain, Ramsey sedation scale scores, additional analgesic needs, number of PCA requests, and side effects of pregabalin and opioids were recorded.

Findings: There was no difference between the groups in terms of demographic information (age, weight, height, BMI) or operation time ($p>0.05$). There was also no significant difference in terms of the postoperative opioid consumption and numbers of PCA requests ($p>0.05$). There was a significant difference in VAS scores between Groups 1 and 3 in the 30th minute, postoperative 2nd hour, postoperative 4th hour, postoperative 8th hour and postoperative 12th hour (respectively; $p=0.01$, $p=0.04$, $p=0.00$, $p=0.02$, $p=0.05$, $p=0.039$). There was a significant difference in VAS scores between Groups 2 and 3 in the postoperative 1st hour, postoperative 2nd hour and postoperative 4th hour (respectively; $p=0.05$, $p=0.029$, $p=0.006$). There was no significant difference among the groups in terms of their postoperative Ramsey scores, additional analgesia needs or side effects ($p>0.05$).

Conclusion: Our study found that preemptively administered pregabalin and ibuprofen were not effective in reducing postoperative opioid consumption, but they were effective in significantly reducing postoperative VAS scores.

Keywords: posterior spinal instrumentation, acute pain, postoperative pain, preemptive analgesia, multimodal analgesia, PCA, opioid consumption, pregabalin, ibuprofen

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi hastalarda morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden birisi postoperatif ağrıdır. Ağrı tedavisinde yetersiz kalınması sonucu hastanın iyileşmesi olumsuz etkilenir, öksürememe nedeniyle akciğerlerde atelaktazi, immobilizasyona bağlı tromboemboli oluşumu, katekolamin seviyesinde artışla kardiyovasküler ve hemodinamik yan etkilere neden olabilir ve hastaların hastanede kalış süresi uzayabilir.

Ağrı yönetimi posterior spinal enstrümantasyon operasyonlarından sonra karşılaşılan ve zor yönetilen bir süreçtir. Bu yönetim klinisyene göre değişmektedir ve ortak bir konsensüs yoktur. Bu ağrının kontrolünde hasta kontrollü analjezi (HKA), epidural katater ile analjezi yöntemleri kullanılmaktadır (1). Ayrıca non steroid anti inflamatuvar ilaçlar, pregabalin gibi ilaçlar daha etkili analjezi sağlanması için multimodal yaklaşımda kullanılmaktadır (2).

Analjezik, anksiyolitik, sedatif ve opioid ihtiyacını azaltması nedeniyle gabapentin derivesi olan pregabalin son zamanlarda sıklıkla üzerinde durulan adjuvanlardandır. Bazı çalışmalarda postoperatif ağrı dahil akut ağrıda önemli bir analjezik etkisi görülmemekteyken diğer birçok çalışmada akut ağrı kontrolünde sedatif ve opioid gereksinimini azaltıcı etkisinden bahsedilmektedir (3). Pregabalin; opioid gereksinimini düşürmesi, opioid toleransını düşürme etkisi, opioid analjezi kalitesinde artış sağlama, solunum depresyonu azaltıcı etkileri, anksiyete kontrolünde olumlu etkisi nedeniyle, postoperatif ağrı kontrolünde etkileyici bir ajan gibi görünmektedir (4).

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe eder, araziidonik asitten PGE2 ve PGE1 gibi prostoglandinlere dönüşümü inhibe olur. Bu inhibisyonla yara yerindeki ağrı reseptörlerinin sensitizasyonu önlenmiş olur (5). İntravenöz ibuprofenin perioperatif ağrı kontrolünde güvenli ve efektif olduğu gösterilmiştir (6). Postoperatif hasta kontrollü analjezi ile birlikte kullanılan ibuprofenin narkotik analjezik kullanımını

azalttığı gösterilmiştir (7). Ayrıca pediatrik hastalarda preempitif olarak kullanılan i.v. ibuprofenin postoperatif opioid tkretimini azalttığı gösterilmiştir (8).

Ağrı yönetiminde intravenöz narkotiklerin kullanılması idrar retansiyonu, kabızlık, kaşıntı, solunum depresyonuna, hemodinamik değişikliklere neden olabilir (9). Bu çalışmanın amacı, postoperatif narkotik ajan kullanımını azaltmak için preempitif olarak oral yoldan verilen pregabaline ek olarak intravenöz ibuprofen uygulamasının opioid tkretimine, VAS skorlarına olan etkilerini, pregabalin ve opioid yan etkilerini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı; Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (The International Association for the Study of Pain / IASP) Taksonomi Komitesi tarafından, vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, doku hasarlanmasına bağlı olabilen veya olmayan, kişinin geçmiş deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir durum ve davranış şekli olarak tanımlanmıştır. Ağrı objektif komponentleri olsa da subjektif bir tanımlamadır (10). Ağrı vücudun doku hasarlanmasına karşı koruyucu bir mekanizmadır ve organizma ağrı oluşturan durumun giderilmesi için harekete geçer. Hareketsizlik gibi pasif bir durum bile vücut ağırlığının belli bir noktada toplanmasıyla gelişebilen doku iskemisi nedeniyle ağrıya neden olacaktır (11).

Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (IASP) tarafından 1979 yılında yayınlanan terminoloji ve terimlerin anlamları şöyledir:

- **Allodini:** Genellikle ağrılı olmayan bir uyarana karşı yanıt olarak ağrı oluşmasıdır.
- **Analjezi:** Ağrılı bir uyarana karşı ağrı duyusunun yokluğudur.
- **Anestezi Dolorosa:** Bir anestetik bölge veya alanda oluşan ağrıdır.
- **Kozalji:** Travmatik bir sinir lezyonundan sonra devam eden ciddi yanıcı vasıfta ağrı hissidir.
- **Santral Ağrı:** Bir santral sinir sistemi lezyonu ile beraber olan ağrıyı anlatır.
- **Disestezi:** Hoş olmayan, istenmeyen, anormal hisdir.
- **Parestezi:** Anormal duyu, his anlamındadır.
- **Hiperaleji:** Ağrılı uyarana karşı duyarlılığın ve cevabın artışı durumudur.
- **Hiperestezi:** Uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.
- **Hiperpati:** Hiperaleji ve aşırı reaksiyonla karakterize ağrılı sendromdur.
- **Hipoaleji:** Ağrılı uyarana karşı duyarlılığın ve yanıtın azalmasıdır.
- **Hipoestezi:** Uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.
- **Nevralji:** Bir sinire yayılan ağrıdır.
- **Nörit (is):** Sinir enflamasyonu anlamına gelir.
- **Nöropati:** Bir sinirdeki fonksiyonel bozukluk veya patolojik değişikliktir.

- **Nosiseptör:** Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı uyarana karşı duyarlı reseptördür.
- **Noxious:** Doku hasarı meydana getiren uyarandır.
- **Ağrı Eşiği:** Kişide ağrıya neden olabilen en küçük uyarın şiddetidir.
- **Ağrı Tolerans Seviyesi:** Kişinin tolere edebildiği, ağrıya neden olan en büyük uyarandır (12).

2.2. Ağrının Sınıflandırılması

IASP Taksonomi Alt Komitesi ağrıyı beş eksenli taksonomi şeklinde, eksen bazında tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre; birinci eksen ağrının yer aldığı vücut bölgesi ile ilgilidir. İkinci eksen ağrının etkilediği sistemlerle ilgilidir, üçüncü eksen oluşum süresi ile ilgilidir. Dördüncü eksen, hastanın anlatımına göre ağrının şiddeti ve başlangıcından bu yana geçen süreyle ilgilidir, beşinci eksen ağrının etyolojisi ile ilgilidir.

Raj; ağrıyı 4 ana başlık altında incelemiştir (13).

1) Nörofizyolojik mekanizmaya göre ağrılar

a) Nosiseptif ağrı

- Somatik
- Viseral

b) Nonnosipetif ağrı

- Nöropatik
- Psikojenik

2) Süreye bağlı ağrılar

a) Akut ağrı

b) Kronik ağrı

3) Etyolojiye göre ağrılar

a) Kanser ağrısı

b) Postherpetik nevralji

c) Orak hücre anemisine bağlı ağrı

d) Artrit ağrısı

4) Bölgesel ağrılar

a) Baş ağrısı

- b) Yüz ağrısı
- c) Bel ağrısı
- d) Pelvik ağrı

2.2.1. Nörofizyolojik Mekanizmalara Bağlı Ağrılar

a) Nosiseptif Ağrı:

Nosiseptörler, santral sinir sistemi dışındaki doku ve organlarda bulunur.

Nosiseptörlerin mekanik, kimyasal veya ısı gibi uyarılar aracılığıyla uyarılması sonucu meydana gelir. Bu uyarıların oluşturduğu ağrı tipinde doku hasarı söz konusudur (13).

- **Somatik Ağrı;** dokuların hasarı sonucu olan ağrı tipidir, ani başlangıçlıdır, iyi lokalizasyonla tarif edilebilir. Duysal liflerle iletilir, yoğun ve çok acı vericidir (13).
- **Viseral Ağrı;** organların ani gerilmesi ve kasılmaları, kan akımında azalma gibi nedenlerle oluşan ağrı tipidir. Viseral ağrı lezyonla direkt ilişkili değildir. Yaygın karakterde, lokalizasyonu zor, yansıyan tipte olabilen, derinden gelen tarzda ağrıdır. İç organ kaynaklı ağrılar genellikle künt, yavaş yavaş artar, kolay lokalize edilemez, başka bölgelere doğru yayılım gösterir, pankreas ağrısında sağ omuz ağrısı olması, apandisit ağrısında göbeğe yayılım olması, myokard ağrısının sol kola yayılması gibi yansıma bölgeleri vardır. Sempatik liflerle iletilir (13, 14).

b) Nonnosipetif Ağrı:

- Nöropatik Ağrı:

Nosiseptif ağrıdan belirgin olarak farkı, sürekli nosiseptif uyarının olmayışıdır. Periferik sinirlerde, travma veya metabolik bir etki nedeniyle nosiseptörlerin direkt etki altında kalmasıyla, yaralanmaya ikincil yapısal veya fonksiyonel sinir sistemi adaptasyonlarının neden olduğu ağrıdır.

Lomber disk hernisindeki gibi mekanik bir travma direk nöropatik ağrıya neden olabilir. Diabetik nöropatilerdeki gibi çeşitli metabolitler sinir dokusunu etkileyerek nöropatik ağrıya neden olabilir.

Ağrı doku harabiyetine sebep olan etkenin devam etmemesine rağmen devam eder. Ağrı, hasara neden olaydan hemen sonrasında değil, ilerleyen zamanlarda da çıkabilir. Sinir dokusunun hassaslaşmasına bağlı olarak, normalde ağrı oluşturmayacak uyaranlar da ağrıya neden olur. Yineleyen uyaranlar ağrının şiddetinin artmasına neden olur. Hoş olmayan uyuşma hissi, yanma, elektrik çarpması, keçeleşme, karıncalanma hissi olur. Aralıklı, batıcı, kısa süren, saplanıcı bir ağrıdır.

Nöropatik ağrıların tedavisinde klasik ağrı kesicilerin etkinliği kısıtlıdır. Tedaviye merkezi etkili antidepresanlar ve sedatifler gibi ikincil analjezik ilaçlardan eklenmesine gereksinim duyulur.

Santral nöropatik ağrı; santral sinir sisteminde talamik ağrı, inme sonrası ağrı, parapleji sonrası ağrı gibi ağrıya neden olan bir etken bulunur, tedavisi en güç olan ağrı sendromlarıdır (13).

Periferik nöropatik ağrı; periferik sinir sisteminde postherpetik nevralji, diyabet hastalarında görülen ağrılı nöropatiler gibi ağrıya sebep olan lezyonun mevcut olduğu durumlardır (13).

Psikojenik Ağrı:

Ağrıya neden olabilecek fizyopatolojik bir etken olmaksızın olan ağrılardır. Temelinde depresyon, anksiyete gibi bir takım psikolojik sorunlar vardır. Hasta doku hasarı varmış gibi şiddetli ağrı tarif eder. Hasta kimi zaman bu şekilde dikkat çekme, toplumun ona olan ilgisinin artışı gibi sekonder kazançlar sağlar. Bu hastaların ağrı tedavisinde antidepresan ilaç kullanımı gibi psikiyatrik yaklaşımlar da gerekir. Tanı öncesinde somatik patolojilerin dışlanması ve psikiyatrik değerlendirmenin yapılması önemlidir (13).

2.2.2. Süreye Bağlı Ağrılar

a) Akut Ağrı:

Akut ağrı, doku hasarlanmasına, bir hastalığa bağlı veya kas ya da organların fonksiyonlarında anormalliğe bağlıdır (15). Ani başlangıçlı, doku hasarının başlamasına eşlik eden, ağrıya neden olan hasarın şiddeti, zamanı ve yeri ile ilişkili olup doku hasarının iyileşmesiyle giderek azalan bir semptomdur. Akut ağrı sempatik sistemi aktive eder ve buna bağlı kalp yükünün artışı, kan basıncının artışı gibi sonuçlar ortaya çıkabilir. Akut ağrı tedavisi daha etkindir, tedavi edilmeyen akut ağrılar kronikleşir. Postoperatif dönemde akut ağrının etkin tedavi edilmemesi sonucunda hastanede yatış sürelerinde uzama, solunum eforunun azalması, mobilite azlığı nedeniyle bir takım solunum sistemi, gastrointestinal sistem komplikasyonları gibi ek sorunlar nedeniyle hastanede yatış süresinde uzama ve bu nedenle tıbbi ve toplumsal sonuçlar ortaya çıkabilir. Hastanın ekonomik ve psikolojik yönden etkilenmesine neden olabilir.

b) Kronik Ağrı:

Akut ağrılı durumun normal seyrinden veya hasarlanmanın iyileşme zamanından çok daha uzun aylar ve hatta yıllar boyu aralıklarla devam eder. 6 aydan daha uzun süren ve uzun süre tedavi ihtiyacı olan ağrı kronik ağrı olarak tanımlanmıştır (16). Kronik ağrı, akut ağrılardan farklı olarak sağlık sistemlerinde tedavi giderlerini yükselten bir etken olarak da karşımıza çıkar.

Kronik ağrı nedeniyle meydana gelen diğer bozukluklar kronik ağrıyı bir hastalık haline getirmektedir.

- Halsizlik ve bitkinlik nedeniyle uyku bozuklukları,
- Libido ve cinsel aktivitede azalma,
- İştahsızlık ve kilo kaybı,
- Konstipasyon,
- Psikomotor bozukluklar,

- İrritabilite artışı,
- Mobilitenin azalmasına bağlı eklem hareket bozuklukları gibi semptomlar da ortaya çıkar.

Kronik ağrı tek bir hekim tarafından değil, ayrıntılı olarak birçok hekim tarafından ele alınmalıdır. Ağrının disiplinler arası değerlendirilmesi, ağrılı hastaların bir masa etrafında toplanmış hekimler tarafından değerlendirilmesi anlamında değildir. Önemli olan ağrılı hastaya aynı biçimde yaklaşabilecek, ağrıyı geniş bir perspektiften ele alarak değerlendirecek olan hekimlerin ortaya çıkmasıdır. Bu amaçla IASP kronik ağrıda disiplinler arası yaklaşımın önemini ortaya koyan birçok kampanya yapmıştır. Ağrılı hastanın ekip bilinci ile ele alınması hem hastanın ağrısının çok daha kısa sürede dindirilmesini hem de zaman ve maddi açıdan daha az kayba uğramasını sağlar (17).

2.2.3. Etyolojiye Göre Ağrılar

a) Kanser ağrısı:

Hastalık nedeniyle olabildiği gibi, uygulanan tedaviye bağlı olarak da oluşabilir.

b) Postherpetik Nevralji:

Akut Herpes Zoster enfeksiyonu geçiren kişilerde, ciltteki lezyonlar düzeldikten sonra ağrı 1-6 ay veya daha fazla süre devam ediyorsa bu ağrıya postherpetik nevralji adı verilir. Ağrının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte yanıcı, sızlayıcı vasıfta şiddetli bir ağrıdır.

c) Orak Hücre Anemisine Bağlı Ağrı:

Genellikle kriz şeklinde görülen, özellikle kemiklerde olmak üzere tüm organları tutan çok şiddetli ağrı tipidir.

d) Artrit Ağrısı:

Genelde eklem bölgelerinde görülen inflamasyon sonucu görülen ağrı tipidir.

4. Bölgesel ağrılar:

a) Baş Ağrısı: Çoğunlukla ani başlangıçlıdır. İyi lokalize olurlar. Ağrı zonklayıcı, sızlayıcı şeklinde olabilir.

b) Yüz Ağrısı: Yanıcı tarzda ağrılardır.

c) Bel Ağrısı: Kas, tendon veya sinir kökenli olabilir.

d) Pelvik Ağrı: Visseral ağrı şeklinde ağrılardır.

2.3. Akut Ağrı ve Fizyopatolojisi

Akut ağrı; ağrı yapıcı uyarının (cerrahi, akut hastalık, travma gibi) direk veya doku hasarı yaparak nosiseptörleri uyarmasıyla meydana gelen ağrı tipidir. Akut ağrının giderilmesinin hem yetişkin hem de pediatrik hastaların% 50'sinden daha azında başarılı olduğunu biliyoruz (18-20). Akut ağrı nedeniyle sempatik sistem aktive olur ve kan basıncında artış, kalp atım hızında artış, solunum frekansında artış, idrar retansiyonu, pupillerde dilatasyon, lokal kaslarda kasılmalar olur (21).

2.3.1. Ağrı Nörofizyolojisi Periferik ve Santral Mekanizmalar Olarak İkiye Ayrılır

1. Periferik Mekanizmalar:

Ağrılı uyarınlarla veya doku hasarı sonrası ortaya çıkan mediatörlerin nosiseptörleri uyarması sonrası, dokunun ağrıyı algılama süreci başlar. Nosiseptörler, ağrılı uyarılara duyarlılık gösteren primer afferent sinirlerin periferik terminalleridir.

Ağrının iletiminde görevli primer afferentler, çoğunlukla myelinli A delta ve myelinsiz C lifleridir. Myelinli A delta lifleri, hızlı ileti lifleridir ($> 20\text{m/sn}$). Bu liflerin reseptif alanları küme kümedir ve mekanik uyarınların yanı sıra termal uyarınlara da hassastırlar. Termal uyarınlara hassas A delta nosiseptörler, mekanotermal nosiseptör adını alırlar. Bu nosiseptörler sensitizasyona uğrarlar.

Sensitizasyon; reseptörün yinelenen uyarınlara karşı duyarlılığının artmasıdır. Myelinsiz C liflerinin yavaş ileti lifleridir ($< 2\text{m/sn}$). Bu liflerin reseptif alanları

küçüktür. C liflerinin çoğunun nosiseptör özelliği taşıdığı düşünülmektedir. C lifleri polimodal özellik gösterir yani sadece mekanotermal uyarılara değil, kimyasal uyarılara da duyarlıdır. Nosiseptör alanları küme küme değil, dağınıktır. Bunlar da sensitizasyon gösterirler (22).

Ağrının algılanması 4 aşamada gerçekleşir:

A.) Transdüksiyon (Dönüşüm):

Duyusal sinir uçlarındaki çeşitli ağrı etkeni uyarıların, bir enerji şeklinden başka bir enerji şekline dönüşmesi, uyarının sinir uçlarında elektrik aktivitesine dönüşümüdür. Periferde gerçekleşir.

B.) Transmisyon (İletim):

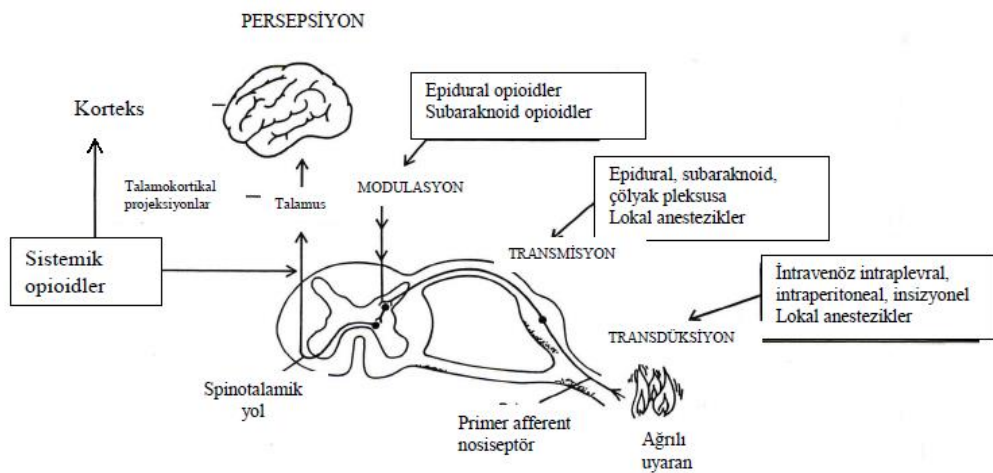
İmpulsların duysal sinirler boyunca taşınması, merkezi sinir sistemine iletilmesidir. Bu iletim spinal korda kadardır. Periferde gerçekleşir.

C.) Modülasyon:

Ağrılı uyarının spinal kordda çeşitli nöral etkileşimler ile değişikliğe uğramasıdır.

D.) Persepsiyon:

Santral sinir sistemine iletilen uyarının kişinin kendine özgü tecrübe ve psikolojisi ile etkileşime göre ağrı olarak algılanması (23).



Şekil 1. Ağrının algılanması

2. Santral Mekanizmalar:

Merkezi sinir sistemi kompleks bir yapıdadır. Ağrının periferden serebral kortekse iletiminde üç nöronlu oluşum vardır. Medulla spinalisin her seviyesinde vertebral foramenler içerisinde bulunan primer afferent nöronlar arka kök gangliyonda bulunur. Nöron aksonlarının bir ucu periferik dokuda, diğer ucu medulla spinalisin dorsal boynuzunda bulunur. Birinci sıra nöron ikinci sıra nöronla dorsal boynuzda sinaps yapar. İkinci nöron aksonları medulla spinalisde kontrlatéral tarafa geçiş yapıp spinal traktusta yukarı doğru gidip talamik nükleusda üçüncü sıra nöronlarla sinaps oluşturur. Üçüncü nöronlar internal kapsül ve korona radiatadan geçerek kortekste postsantral girusa uzanır (15).

2.3.2. Ağrı Yolakları

Ağrı periferden beyin korteksine üç nöronlu yolakla iletilir. Birinci sıra afferent nöronlar, her spinal kord seviyesindeki foramen vertebralarda olan dorsal kök ganglionlarda bulunur. Nöroreseptörler cilt ve cilt altında bulunan serbest sinir uçlarıdır. Bu serbest sinir uçlarının hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur. Her nöronun bir aksonu, aksonunun iki dalı vardır. Aksonunun bir ucu periferik dokulara diğer ucu spinal kordun arka boynuzuna gider. Sinir uçlarında miyelinli C lifleri ve miyelinli A delta liflerinin son uçları bulunur. Mekanik ve termal uyarılar A-delta liflerinin uçlarını aktiflerken, kimyasal, aşırı sıcak ve aşırı soğuk uyarılarla C lifleri aktiflenir. A delta lifleri boyunca iletim hızı fazlayken, C liflerinde iletim hızı düşüktür. A delta liflerinin taşıdığı uyarılar keskin, iyi lokalize edilebilen, iğneleyici tarzda ağrı meydana getirir, C liflerinin taşıdığı uyarılar yavaş taşındığı için yaygın ve künt bir ağrı oluşturur, hiperestezi meydana getirirler (15).

Periferden ağrı impulsları dokulardan A delta ve C grubu sinir lifleriyle omurilik arka boynuzda bulunan substantia gelatinosada bulunan ikinci nöronlara ulaştırılır. Burada P maddesi ve glutamatin sorumlu nörotransmitter olduğu düşünülmektedir. Ayrıca enkefalinerjik ara nöronlar da vardır. Bunlar enkefalin salınımıyla hem presinaptik hem postsinaptik inhibisyon yapar, ağrı uyarılarının girişini baskı altında tutarlar. İkinci sıra nöronların aksonları karşı tarafa çaprazlanarak

spinotalamik yoldan yukarı çıkarak talamusa gelir ve talamik nukleusta sinaps yapar. Üçüncü sıra nöronlar da internal kapsül ve korona radiatadan geçerek post santral girusa uzanarak serebral kortekse gelir (15).

I. Sıra Nöronlar

Çoğunluğu aksonlarının proksimal uçlarını dorsal (duysal) kök aracılığıyla spinal korda her spinal seviyede (servikal, torasik, lumbal, sakral) gönderir. Bazı myelinsiz C lifler dorsal kök yerine medulla spinalise ventral (motor) sinir köküyle girer. Bundan dolayı rizotomi operasyonu ile dorsal kökün kesilmesine rağmen ağrı duyan hastalar olmaktadır. I. Sıra nöronlar II. Sıra nöronlara yaptıkları sinapsların haricinde, internöronlarla, sempatik nöronlarla ve ventral nöronlarla sinapslar yapabilirler (15).

II. Sıra Nöronlar

Afferent lifler medulla spinalise girerken kalınlıklarına göre ikiye ayrılır. Mediale kalın myelinli lifler ve laterale ince myelinsiz lifler toplanır. Ağrı lifleri karşı taraf ikinci sıra nöronlarla sinaps öncesinde bir alta veya üste yönelebilir. Bu yol Lissauer yolu olarak bilinir. Medulla spinalisin gri maddesi Rexed tarafından 10 laminaya bölünmüştür. Dorsal boynuz ilk altı lamina tarafından meydana gelir. Tüm afferent nöral aktivite buraya gelir, asendan ve desendan nöral yolaklar ile ağrı modülasyonunun yapıldığı yerdir. II. sıra nöronlar iki gruptur, nosiseptif spesifik ve geniş dinamik nöronlar. Nosiseptif nöronlar 1. laminada yer alır, geniş dinamik nöronlar dorsal boynuzda her yerde bulunabilse de daha sıklıkla 5. laminada bulunur. 2. lamina Substantia Gelatinosa olarak isimlendirilir, içerdiği pek çok internöron ile ciltten gelen nosiseptif uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda önemli bir etkisinin olduğu düşünülür. Opioidlerin başlıca etki ettiği yer olduğu düşünülmektedir. Viseral afferent lifler ağırlıklı 5. laminaya daha seyrek olarak 1. laminada son bulurlar. Bu laminalar somatik ve viseral uyarıların santral konverjans bölgelerini gösterir, böylece yansıyan ağrı oluşur (15).

a) Spinotalamik Traktus

II. sıra nöronlar genelde anterior kommissuradan orta hattı geçerek medulla spinalisin karşı tarafına geçer ve spinotalamik traktusu meydana getirerek talamus, retiküler formasyon, nukleus rafe magnus ve periakuaduktal gri cevhere ulaşan lifler verir. Spinotalamik traktus medulla spinalisin anterolateral kısmında bulunur. Bu traktus lateral ve medial bölüm olarak incelenebilir. Lateral kısım talamusun ventral posterolateral nukleusuna ağrının şiddetini, yerleşimini süresi gibi özellikleri iletir. Medial kısım ise ağrıya ait otonom ve hoşça gitmeyen emosyonel nitelikleri medial talamusa iletir (15).

b) Alternatif Ağrı Yolakları

Ağrı lifleri aynı ve karşı tarafta yoğun olarak yukarı çıkar ki kimi hastalarda spinotalamik traktusun kontrlateral ablasyonuna rağmen ağrı duyumsamaya devam eder. Ağrıya karşı otonomik yanıtların ve ağrı karşısında uyarıcı yanıtların iletiminden spinoretiküler traktusun rol aldığı düşünülmektedir. Periakuaduktal gri cevhere olan projeksiyonlarından dolayı spinomezensefalik traktusun antinosiseptif ve desendan yolak aktivasyonunda rol oynaması muhtemeldir. Duygusal yanıtların oluşması ise spinohipotalamik ve spinotelensefalik traktusların hipotalamusu aktive etmesiyle olur. Muhtemel baskın bir başka ağrı yolağı ise spinoservikal traktusdur, bu traktus lateral servikal nukleusa çaprazlamadan çıkar ve kontrlateral talamusda sonlanır. Genel olarak hafif dokunma ve propriosepsiyonu taşıyan dorsal kolondaki kimi lifler ağrıya yanıt verir ve ipsilateral medial taraftan yukarı uzanır (15).

c) Sempatik ve Motor Sistemlerle Entegrasyon

Dorsal boynuzda bulunan afferent nöronlar direkt ve indirekt olarak ventral boynuz motor nöronlarıyla sinapslar yapar, bu sinapslar sayesinde ağrıya ilgili refleks motor aktiviteler olur. Sempatik kökenli refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal meduller kökenli katekolamin salınımında da benzer şekilde afferent nosiseptif nöronların intermediolateral kolonda bulunan sempatik nöronlarla yaptıkları sinapslar rol alır (15).

III. Sıra Nöronları

III. sıra nöronlar talamusda yerleşmiştir ve pariyetal lobdaki postsantral girus ve silvian fissürün üst duvarındaki somatik duysal alanları I ve II'ye uzanırlar. Ağrının persepsiyon ve lokalizasyonu bu alanlarda gerçekleşir. Lateral talamik nukleuslarda bulunan nöronların çoğunluğu primer somatik kortekse uzanım yaparken, medial ve intralaminar nukleusdakiler anterior singulat girusa uzanım yapar, ağrının acı çekme ve emosyonel bileşenlerinden sorumlu olduğu düşünülür (15).

2.3.3. Ağrı Nörofizyolojisi

Ağrı direk travma veya travmaya bağlı ortama salınmış olan mediatörlerce nosiseptörlerin uyarılmasıyla algılanır. Ağrının iki komponenti vardır, birincisi periferik komponenttir. Santral sinir sistemine ulaşan anatomik yolları kapsar. Uyarının lokalizasyonu ve niteliği hakkında bilgi sağlar. Santral komponentte duysal ayırt etme, afektif motivasyonel değerlendirme ve kognitif değerlendirme bulunur. Afektif motivasyonel komponentte ağırlı uyarının yavaş iletim yapan miyelinsiz C lifleri ile beyin sapı, orta nukleuslara ve kortikal limbik sisteme iletilir ve öğrenilmiş savunmayı ve şartlı davranışı sağlar. Bu şekilde doku hasarından korunmuş ve yara iyileşmesi hızlanmış olur. Bunlarla beraber stres hormonları ve katekolamin deşarjı, anksiyete artışı gibi arzulanmayan afektif yanıtlar da oluşmaktadır (15).

2.3.4. Doku Hasarına Cevap

Periferik Sensitizasyon, nosiseptörlerdeki eşik değerin düşmesidir. Doku injurisinde Lewis'e göre dokuda bir takım nörohumoral reaksiyonlar olur, kan akımında artış (kızarıklık), doku ödemi (şişlik), nosiseptörlerin sensitizasyonu (hiperaljezi). Ağırlı uyarını takiben o bölgede ilk ortaya çıkan değişiklik vazodilatasyondur. Etrafında ödem meydana gelir, bu bölgede duyarlılık artar. Bu süreçte hasarlı dokudan mediatör salınımı olur. Bunlar; kininler, P maddesi, nitrik oksit, serotonin, histamin, potasyum, araşidonik asit kaskat elemanları, lökotrienler ve prostoglandinlerdir. Travmayı takiben hücre içi potasyum hücre dışına çıkar ve hücreden bradikin ve serotonin salınımı olur. Prostaglandin ve lökotrienler gibi

eikozonoidlerin sentezinde görev alan fosfolipaz ve siklooksijenaz bradikininle aktive olur. Prostaglandinler ağrı eşiğinde düşme ve nosiseptör sensitizasyonunun süresini uzatır. Prostaglandinler hassaslaşmış primer afferentlerde antidinamik uyarıların oluşumuna ve sinir uçlarından P maddesi serbestleşmesine sebep olur. P maddesi serotoninin mast hücrelerinden salınımı ve vasküler geçirgenliğin artmasına sebep olur. Bu da bradikinin serbeslenmesine sebep olur. Bradikinin ve prostoglandinler sebebiyle tekrar P maddesi serbestlenir ki bu da komşu hasarlı dokuları duyarlılaştırarak kısır döngüye neden olur. Hiperaleji; ağırlı uyaranın sebep olacağı ağrıdan daha fazla ağrı duyulması durumudur. Enflamasyon, cerrahi kesi, yanık gibi durumlarda görülebilir. Allodini; ağırlı olmayan bir uyaranın (dokunma, basınç gibi) ağrıya neden olmasıdır.

Sekonder Hiperaleji, dorsal boynuz nöronları hasarlanan dokulardan gelen uyarılarınla sensitize olur. Düşük eşikli liflerle gelen ağırlı olmayan uyarıların nosiseptif nöronların aktivasyonunu kolaylaştırması santral sensitizasyon olur (15, 24, 25)

Kapı Kontrol Teorisi: 1965'te Melzack ve Wall'in ilk defa öne sürdüğü teoride ağrı impulsları bir kapı kontrol mekanizması ile karşılaşılır. Cilt dokusundan gelen liflerin büyük kısmı substantia gelatinosada sonlanır. Substantia gelatinosada hücrelerin uyarılmasıyla, transmisyon hücreleri frenlenir, iletinin beyne ulaşması engellenir. A beta lifleri (kalın lifler) substantia gelatinosada transmisyon hücreleri üzerinden iletimi engeller. Kapıyı kapatarak iletimi önlerler. A delta ve C lifleri (ince lifler) de substantia gelatinosada hücreleri engelleyerek, transmisyon hücrelerini de uyarmak suretiyle iletim kolaylaşır kapı ise açılmış olur (26, 27).

2.3.5. Nosisepsiyon Fizyolojisi

Ağırlı uyarıları alıp santral sinir sistemine ileten reseptörlere nosiseptör denir. İki komponenti vardır. Kısa latent periyot sonrası A delta lifleriyle iletilen hızlı, keskin, iyi lokalize edilen (ilk ağrı), iğne batması ile saptanabilen komponenti ve künt, yavaş başlangıçlı, kötü lokalizasyonlu olup C lifleriyle iletilir (ikinci ağrı).

Nosiseptörlerin pek çoğu serbest sinir uçlarıdır. Tanımlanan birkaç tipi vardır:

1-Mekanonosiseptörler

Sıkıştırma, çimdikleme, iğne batmasına duyarlıdırlar

2-Sessiz Reseptörler

Sadece enflamasyon varlığında aktive olurlar.

3-Polimodal Mekanotermal Reseptörler

Aşırı basınç, ısı (42 C° den yukarı ve 18 C° den aşağı), bradikinin, histamin, serotonin, bazı iyonlar, bazı prostoglandinler, kapsaisin ile aktive olurlar. En sık bulunanlardandır.

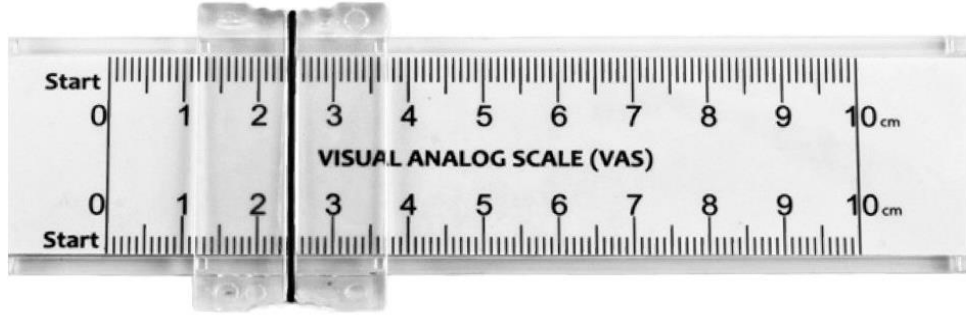
4-Visseral Nosiseptörler

Bunlar sessiz ve polimodal reseptör tiplerini içeren özel reseptörlerdir. Somatik reseptörler gibi visseral reseptörler de dorsal boynuzdaki afferent nöronların aksonlarından oluşan serbest sinir uçlarıdır. Bu lifler genellikle efferent sempatik liflerle birlikte seyredip iç organlara ulaşırlar. Torasik ve lumbal bölgelerdeki dorsal boynuz nöronlarının büyük çoğunluğu hem visseral hem de somatik afferentlerden uyarı almaktadır. Böylece yansıyan ağrı fenomeni oluşur. Kesme, yanma, ezme ile ağrı oluşmazken bu reseptörler traksiyon, distorsiyon ve iskemiye duyarlıdırlar (15).

2.4. Ağrının Ölçülmesi

Ağrı ölçümleri için kullanılan sınıflamalardan birisi de, tek boyutlu ölçüm ve çok boyutlu ölçüm şeklindedir. Tek boyutlu ölçüm için; Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS Skalası), Vizüel Analog Skala (VAS), Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS), Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) gösterilebilir.

Çok boyutlu ölçümler için McGill Ağrı Anketi, Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi ve Hasta Günlüğü kullanılabilir.



Şekil 2. Vizüel Analog Skala

Bu ölçek 100 mm ebatında yatay bir çizgiden meydana gelmiştir. Sol tarafta hiç ağrı yok, sağ tarafta dayanılmaz ağrı tarif edilir. Hastaya bu çizelge üzerinde ağrı şikayetini tarif edeceği bir nokta seçmesi söylenir. Sol uçtan ne kadar uzakta olduğuna göre puanlama yapılır.

Verbal Numerik Skala daha pratik olarak değerlendirilebilir. Bu yöntemde hastaya 0 hiç ağrısının olmadığı, 10 olarak şiddetli ağrısını yansıtacak şekilde ağrısına 0-10 arasında puan vermesi istenir. Ağrının değerlendirilmesinde bu testlerin yanısıra fonksiyon değerlendirmesi de yapılmalıdır. Yaşam Kalitesi Değerlendirmesinde, hastanın yemek yeme, kişisel bakımını yapma gibi günlük aktiviteleri üzerinde ne kadar etkisini belirlemeye çalışır. İletişimi güç olan hastalarda kullanılmak üzere farklı ağrı skalaları bulunmaktadır. Küçük çocuklar için geliştirilmiş yüz resimli skalalar da kullanılmaktadır (Wong- Baker ağrı skalası) (28-30).



Şekil 3. Wong-Baker Ağrı Derecelendirme Ölçeği

2.5. Postoperatif Ağrı Tedavi Metodları

2.5.1. Farmakolojik Tedaviler

Opioid ve nonopioid ilaçları (Parasetamol, NSAİD, Metamizol, Adjuvanlar) içerir.

Farmakolojik tedavileri uygulama yolları

- a) Hasta Kontrollü Analjezi.
- b) Kas İçi Enjeksiyon.
- c) Aralıklı veya Sürekli İntravenöz İnfüzyon.
- d) Aralıklı veya Sürekli Cilt Altı İnfüzyon.
- e) Oral uygulama.
- f) Rektal Uygulama.
- g) Sublingual Uygulama.
- h) Oral Mukozal Uygulama.
- i) İntranazal Uygulama.
- j) Transdermal (Normal Veya İyontoforez Patch) Uygulama.
- k) Aralıklı veya Sürekli İnfüzyon Epidural Uygulama.

2. Bölgesel Metodlar

- a) Epidural Analjezi.
- b) Spinal Analjezi.
- c) Periferik Sinir Bloğu.
- d) İnsizyon İnfiltrasyonu.
- e) Kaudal blok.

3. Nonfarmakolojik Metodlar

- a) Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS).
- b) Krioanaljezi.
- c) Akupunktur.

4. Psikolojik Metodlar

2.5.2. Farmakolojik Tedavilerin Uygulama Yolları

a) Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hastanın ağrı tedavisinde aktif olarak tedaviyi etkilediği kapalı devre ağrı kontrol sistemidir. Belirli şekilde hazırlanmış olan analjezik ilacın, hastanın bir cihaza bağlı olan düğmeye basmasıyla önceden belirlenmiş şekilde ilacın verilmesini sağlayan, spesifik bir pompanın yardımıyla yapılan bir infüzyon şeklidir. PCA (Patient Controlled Analgesia) cihazlarıyla intravenöz, transdermal, intramusküler, epidural ve intratekal ilaç uygulamaları mümkündür. Çocuklar için de başarıyla uygulanabilir. Hasta, ağrı şikayetine göre kumanda düğmesine basar, hekim tarafından önceden düzenlenmiş olan programa göre tercih edilen yoldan hastaya analjezik ilaç verilir. Hastanın kendisinde olan bu kontrol metoduyla hastanın anksiyetesinde de azalma olması avantajı mevcuttur (31).

PCA kullanımında bir takım kavramlar vardır.

Yükleme Dozu:

Hastanın ağrısına yönelik kullanılan ilk analjezik miktarıdır. En yüksek ağrı erken postoperatif dönemdedir. Anestezi sonrasında hastanın uyanıklık düzeyi cihazı etkili kullanımına mani olur (32). Uygun miktarda doz ile hastanın ağrısının hızla azaltılması sağlanır. Yalnızca idame dozu kullanılırsa analjezik etki geç başlar. Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyonu (MEAK) ilacın etkin olduğu plazma düzeyidir. Hastalar arasında bu düzey beş kata kadar farklılık gösterebilir. Belirli bir düzey olmadığı için yükleme dozu hastadan hastaya analjezik etkiye ulaşılan kadar titre edilerek uygulanması gerekebilir.

Bolus Dozu:

Hastanın kendisinin daha önceden programlanmış doz ve aralıkta cihazın düğmesini kullanarak kendisine uygulayabildiği ilaç dozudur. Cihazın ilaç uygulaması esnasında sinyal sesi vermesi ile hastanın anksiyetesi azalır ve ağrı kontrolü daha başarılı olur. İlacın düşük miktarda ve sıklıkla uygulanmasında amaç ilacın güvenli olarak sedasyon oluşturmadan kullanılabilmesidir. Bolus doz düzeyi hastadan hastaya

farklılık gösterebilir ve yeterli düzeyde verilmezse yetersiz analjezi, yüksek düzeyde verilirse sedasyon gibi yan etkiler ortaya çıkar. Bolus oranı olarak adlandırdığımız başarılı istek ve başarısız istek oranına göre hastanın ağrı ve anksiyete durumu hakkında değerlendirme yapabiliriz. Hastanın analjezisi yeterli düzeyde sağlanamıyorsa ağrı sebebi araştırılarak bir yandan bolus dozu arttırılabilir, aksi durumda aşırı sedasyon varlığında bolus dozu azaltılmalıdır (31).

Kilitli Kalma Süresi: Hastanın ilaç infüzyonu için düğmeye basmasına rağmen PCA cihazının ilaç vermediği cevapsız dönemdir. Bu süre ilacın etkisinin başlangıç hızı ve etkili olduğu süreye göre ayarlanmalıdır. Bolus dozu yüksek düzenlendiyse bu süre uzayabilir (31).

Bazal İnfüzyon: PCA cihazı çeşitli şekillerde programlanarak analjezi kontrolü sağlanabilir. Bu cihazların pek çoğunda sabit hızda infüzyon ve bolus doz, bolus isteğine göre düzenlenen bazal infüzyon ile ilaç uygulama seçenekleri mevcuttur.

Analjezik ilacın plato düzeylerine ulaşması tek başına sabit hızlı infüzyonda uzun süreceğinden değişken infüzyon hızı veya yükleme dozu kullanılmalıdır. Her hastanın analjezik gereksinimi farklı olacağından infüzyon hızı hastanın ihtiyacına göre düzenlenmelidir. Hastaların cerrahi işlem bölgesinden kaynaklanan ağrısının yanı sıra öksürme, pansuman işlemlerinde oluşan ağrısı da olabilmektedir. Bu gibi durumlarda sabit hızlı infüzyona bolus doz eklenmesi uygun olacaktır.

PCA cihazının güvenli kullanımı için bir takım ayarlanabilen limitler vardır. Belirli saatlik doz limitlerine ulaştığında devreye girerek yan etkilerden korunmaya yardım eder (31). Hastanın ağrısının kaynağı her zaman dikkate alınmalıdır.

b) Kas İçi Enjeksiyon

Opioidler orta ve şiddetli ağrının tedavisinde sıklıkla uygulanır. Aralıklı kas içi opioid uygulaması sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Uygulayıcılar yıllardır bu işlemi yaptıklarından emniyetli bir yöntemdir. Donanım olarak ucuz ve basittir. Yavaş analjezi geliştiğinden aşırı doz takibine imkan verir. Bu yöntemle yeterli analjezi her

zaman sağlanamayabilir. İlacın uygulama sıklığı ve dozu hastalara göre değişir ve analjezinin etkinliği sıklıkla takip edilmelidir (33).

c) İntravenöz İnfüzyon

Opioid analjeziklerin az miktarlarda intravenöz bolus uygulamaları erken postoperatif süreçte sıklıkla yapılmaktadır. Emilim süreci olmadığından intravenöz uygulama oral veya intramusküler uygulamalara kıyasla daha hızlı maksimum kan yoğunluğuna ulaşabilir. Analjezik etki hızla gerçekleşmekle beraber aralıklı uygulamalar sonucunda ilacın plazma düzeyinde dalgalanmalar olabilir. İlaç plazma düzeyinde hızlı düşüşler nedeniyle etkisi uzun sürmeyebilir ve bunu önleyebilmek için sürekli intravenöz infüzyon tercih edilir. Morfin yerine tercihen hızlı etki başlangıçlı lipofilik opioidler kullanılır (fentanil, alfentanil gibi). Opioid kullanımında her zaman solunum depresyonu ihtimali vardır. Teknik uygulanırken çok dikkatli olunmalı ve çok gerekmedikçe tercih edilmemelidir. Hasta kontrollü analjezide, sürekli ve bolus infüzyon analjezi gereksinimleri doğrultusunda bu teknikten yararlanılmıştır (33).

d) Cilt Altı Uygulama

Aralıklı veya sürekli cilt altı uygulamalarda morfin çok sıklıkla kullanılmaktadır. Lokal ağrı oluşturabileceği için cilt altı uygulamalarda büyük volümlerden kaçınmak gerekir. Sıklıkla onkolojik ağrılarda ve bazen postoperatif ağrılarda göbek etrafındaki bir bölgeden deri altına yerleştirilen ve üzeri transparan bantla kapatılan ince plastik bir kanül aracılığıyla ilaç uygulanabilir ve hasta da sık sık enjeksiyon ağrısından kaçınmış olur (33).

e) Oral Uygulama

Oral opioidlerin, sistemik dolaşıma geçmeden önce hepatik portal ven ile karaciğerde metabolize olması nedeniyle biyoyararlanımı düşüktür. Postoperatif erken dönemde mide motilitesinin düşük olması ve ince barsaklardan emilememesi nedeniyle postoperatif erken dönemde bu yol kullanılmaz. Genelde ayaktan takip

edilen cerrahi hastalarında ve gastrointestinal motilitenin düzeldiği sonraki dönemde kullanılır (33).

f) Rektal Uygulama

Uygulama yerinden portal vene geçiş olmadığından, oral uygulama ile karşılaştırıldığında ilk geçiş etkisi olmaması yönünden avantajlıdır. İlaç mide motilitesi ve bulantı kusma gibi olaylardan etkilenmez. Genellikle enjeksiyon uygulamalarını sevmeyen çocuklarda kullanılır.

Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar(diklofenak, naproksen, ibuprofen gibi) ve morfin postoperatif analjezi için kullanılmaktadır. Hidrojel süpozituar şeklindeki preparat ile morfin düzenli plazma düzeyine ulaşabilir. Biyolojik olarak inaktif ve inert olan hidrojeller dehidrateyken etken madde sıkıştırılmış olarak bulunur. Hidrasyon sonrasında hacminin 2-4 katına kadar şişer ve ilaç yavaş yavaş salınmaya başlar. NSAİ ilaçların oral formuna göre süpozituar formu nispeten dispepsi, gastrik erozyon, kanama gibi etkileri azaltabilir. Yalnız bu gibi etkiler ilacın plazma düzeyiyle de ilgili olarak ortaya çıkabileceği için riskler tamamen elimine edilemez (33).

g) Sublingual Uygulama

Opioidler oral mukozadan mideye göre daha hızlı emilirler ve ilk geçiş metabolizmasına uğramadıkları için biyoyaralanımları daha çoktur. Morfin gibi lipofilik opioidler, hidrofilik opioidlere göre daha iyi absorbe olurlar. Şeker bazlı bir lolipop veya hızlı çözünen bukkal tablet, sublingual fentanil tabletler kanser ağrısı tedavisi için onaylanmıştır. transmukozal fentanil 15 dakika içinde ağrıyı hafifletir ve hastalar tarafından uygun doz kolayca titre edilebilir. Sublingual emilimi en fazla opioidlerden olan (34), güçlü sentetik agonist-antagonist opioid olan buprenorfinin, yüksek reseptör afinitesi ve düşük plazma düzeyinde uzun süre etki gösteren yavaş bir ilaç reseptör kompleksi dissosiasyon sabiti vardır. Doz aşımı yaşandığında ilaç ağızdan çıkartılır. Yanlışlıkla oral alım yapıldığında da yüksek ilk geçiş eliminasyon ve düşük biyoyaralanım nedeniyle toksikasyon izlenmez. Naloksan ile geri döndürülemeyen

sedasyon, bulantı, solunum depresyonu gibi yan etkileri önemli dezavantajlarındandır (33, 35).

h) Oral Mukozal Uygulama

Şeker içeren bir matrikse karıştırılıp lolipop, pastil gibi formlarda şekillendirilmiş olan fentanil uygulama metodudur. Çocuklarda premedikasyon amaçlı kullanımı mümkündür. Fakat yüz bölgesinde kaşıntı, bulantı, kusma gibi yan etkileri olabilir. Doza bağlı olarak solunum depresyonu da görülebilir. Normalde kontrol altına alınabilen inatçı ağrıların geçici alevlenmesinde kullanılabilir. Oral transmukozal fentanil sitrat pastillerinin içerdiği fentanil dozunun % 25'i oral mukozadan hemen emilmekte ve ilk geçiş metabolizmasına uğramadan kan plazma düzeyi artarak geçici ani ağrı alevlenmelerinde hızla etki göstermektedir. Opioidleri hastalar açısından acı verici, korkutucu olmayan ve psikolojik olarak cazip bir yolla vermek olumlu olabilir (33, 36).

i) İntranazal Uygulama

Kas içi uygulamaya göre daha az travmatik, rektal uygulamaya göre daha kabul edilebilir olup çocuklar için uygulaması daha olumludur. Orta veya şiddetli ağrıyı tedavi etmede butorfanol, fentanil ve sufentanil intranazal olarak verilebilmektedir. Midazolam, ketamin ve nitrogliserin de son zamanlarda intranazal olarak kullanılabilir. Bazı çalışmalarda opioidlerin intranazal uygulanması hızlı başlangıçlı, etkin ve invazif olmayan bir metod olduğunu göstermiştir (33, 37, 38).

j) Transdermal Uygulama

Moleküler ağırlığı 800 daltondan küçük olan, su ve yağda çözünen pek çok madde ciltten absorbe olabilir. Transdermal yolla fentanil uygulamasında, ilaç rezervuarı ciltten hız sınırlayıcı bir membran ile ayrılır ve ciltten sabit hızda emilir. Fentanil cilt yoluyla verilen tek ajandır. Transdermal fentanil yüksek ısıya maruz kaldığında (hipertermi, ısıtıcı kullanımı) sistemik absorpsiyon artarak solunum

depresyonu riski oluşturur. Fentanil düşük moleküler ağırlık ve yağda çözünürlüğü yüksek olması gibi sebeplerle transdermal uygulama için uygun olmaktadır (33, 39).

k) Epidural Uygulama

Epidural blok, anestezi uygulamalarının bir parçasıdır. Postoperatif ağrı tedavisi için oldukça üstün bir metottur. Bu metod ile lumbal, torasik veya servikal seviyeler için analjezi ve anestezi sağlanabilir. Sakral bölgede epidural anestezi ise kaudal blok olarak isimlendirilir. Blok zamanını arttırmak için epidural katater kullanılabilir. Opioidler ve lokal anestetik ajanlar veya beraber kombine edilerek analjezi sağlanabilmektedir (33, 40).

Nonopioid Analjezik Uygulaması

Hafif veya orta şiddette postoperatif ağrı tedavisinde asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar ve metimazol, opioidlerle veya tek başlarına yaygın olarak kullanılan non opioid analjeziklerdir (33). Adjuvan analjezikler esas kullanım amaçları ağrı dışında olan ancak analjezik etkileri nedeniyle kullanılan farmakolojik ajanlardır. Antikonvulzanlar (levetirasetam, pregabalın, gabapentin, lamotrijin, sodyum valproat, fenitoin gibi), antidepresan ilaçlar ve antipsikotik ilaçlar (duleksetin, amitriptilin, imipramin gibi), NMDA reseptör antagonistleri, bifosfonatlar, kanabinoidler, kortikosteroidler bu amaçla ağrı yönetiminde adjuvan ilaç olarak kullanılmaktadırlar (41).

2.5.3. Bölgesel Metodlar

a) Epidural Analjezi

Epidural analjezi uygulanarak cerrahiye nöroendokrin stres yanıtını, miyokardial oksijen ihtiyacının azaldığı, ağrı nedeniyle solunum işinden kaçınma gibi durumların azaldığı, alt ekstremitelerde dolaşımının arttığı, tromboembolik olayların azaldığı, barsak hareketliliğinin arttığına dair pek çok gözlem vardır. Epidural analjezi için düşük dozlarda lokal anestetik ve bazen tek başına bazen lokal anestetiklerle

kombine edilerek sürekli infüzyon şeklinde ağrı kontrolü epey ilgi çekmiştir. Hastayı çok ciddi ağrı nedeniyle atelektazi ve pnömoniden korumak için epidural opioidler ek analjezi için oldukça önemlidir (33).

b) Spinal Analjezi

Santral sinir sisteminde kan beyin bariyerini aşmadan az dozlarda opioidler ile subaraknoid ve epidural boşluklara yapılan uygulamalarla uzun süreli ve etkili analjezi sağlanabilmektedir. Pek çok çalışmada sistemik opioidlere göre spinal uygulanan opioidlerin daha az sistemik ve merkezi yan etkilere neden olduğu, postoperatif derin analjezi etkinliği olduğu gösterilmiştir (33).

c) Periferik Sinir Bloğu

Vücudun tüm bölgeleri için uygulanabilecek blok teknikleri mevcuttur. Alt ve üst ekstremiteler için brakial pleksus, siyatik ve femoral sinir blokları, herni operasyonları sonrası için ilioinguinal ve iliohipogastrik bloklar, toraks duvarı ve üst batın için interkostal blok gibi uygulamalar vardır. Pek çok periferik blok için katater ile süre uzatılabilir, bu kataterler brakial pleksusa, interkostal aralığa ve pek çok bölgeye yerleştirilebilir (33).

d) İnsizyon Yerine İnfiltrasyon

Yara yerine lokal anestezi infiltrasyonu uygulanan metodlar içinde en kolay olanıdır. Etki süresi uzun olan lokal anesteziklerin insizyon çevresine infiltrasyonu, insizyon yerine katater yerleştirilmesi ve burdan ilaç uygulanması ile etkin analjezi elde edilebilir. Yara yeri iyileşmesinin lokal anesteziklere bağlı olarak bozulmasından her zaman endişe edilmiş olmakla beraber bunu destekleyen herhangi bir veri yoktur. Bu uygulamayla doku iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon riskinde artış beklenmez. Adrenalin içeren lokal anestezikler yara yeri iyileşmesini bozacakları yönündeki teorik bilgiler nedeniyle kullanılmazlar (33).

e) Kaudal Blok

Umblikus seviyesi altındaki işlemlerde rejyonel anestezide ve postoperatif ağrı tedavisi için çocuklarda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Anorektal cerrahilerde erişkinler için de kullanılabilir. Epidural aralığın sakral bölümü kaudal aralıktır. Pediatrik hastalarda genellikle genel anestezi indüksiyonu sonrasında kaudal blok yapılmakta olup bloğun analjezik etkinliği ameliyat sonrası dönemde saatlerce olabilir. Emniyetli, etkili ve basit bir tekniktir (40, 42).

2.5.4. Nonfarmakolojik Metodlar

a) Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

1965 yılında Melzack ve Wall'ın tanımladığı kapı kontrol teorisinden sonra ağrı tedavisinde önemli hale gelmiştir. Ağrılı bölgede cilde takılan elektrotlarla sinir sistemine kontrollü düşük voltajlı elektrik uygulanarak ağrı kontrolü sağlanmaya çalışılır (43). Bu yöntem invazif olmaması, toksik etkileri olmaması ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması ile dikkat çekip herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. TENS'in tek başına ağrı kontrolünde başarılı olmadığı ancak postoperatif dönemde opioid ihtiyacını azalttığını, postoperatif dönemde ileus, atelektazi gibi komplikasyonların insidansını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (33, 43).

b) Krioanaljezi

Soğuk uygulama, ağrı azaltılmasında iki yoldan etkili olur. Soğuğun etkisi ile ödem ve kas spazmları giderilir ve ağrı ya azalır ya da giderilir. Diğer etkisi de periferik sinir liflerinin iletimini yavaşlatmak veya bloke etmektir ve böylece ağrıyı gidermede etkili olur (44). Kapı kontrol mekanizması ile endojen opioid salınımı vasıtasıyla ağrıyı azaltır. -60° C'de bulunan kriyoprob, periferik sinirle temas ettirilerek ikinci derecede akson hasarı oluşturulur, lezyon civarındaki sinir dokusu da tam iyileşerek işlevi geri gelir. Perkütan bir teknik olsa da direkt gözlem altında cerrah tarafından yapılır. Torakotomi sonrası ağrıda endikedir. Deri harabiyeti, nevralji ve uzun süren anestezi gibi yan etkiler olabilmektedir (33).

c) Akupunktur

Vücutun belirli noktalarına iğne batırmak şeklinde çeşitli hastalıkları tedavi etme yöntemidir. Akupunkturun nasıl ağrıyı giderdiğine dair mekanizmalar tartışmalıdır. Akupunktur ile endorfinlerin salınımında artış olduğu düşünülmektedir (45).

d. Psikolojik Metodlar

Hastalara postoperatif dönemdeki ağrılarını azaltmak için cerrahi nedenli kaygılarını giderici psikolojik bir tedavi yapılmamakta olup, ameliyat öncesinde hastaya postoperatif ağrı, opioid tedavisi ve hastanede kalış süresi gibi durumlar hakkında bilgi verilmesinin yararlı etkileri vardır (33, 46).

Hipnoz teknikleri de ağrı ve kaygıyı azaltabilir. Hipnoz akut ağrının tedavisinde etkili yöntemlerden biridir. Hipnoza yanıt hastadan hastaya değişebilir. Kimi duyarlı hastalarda ağrı algılanması üzerindeki etkisi oldukça uzun sürebilir. Farmakolojik yöntemlerin yanında hipnozun reversibl olması, ilaç veya ekipman ihtiyacı olmaması, yan etkisinin olmaması gibi avantajları olmasına rağmen sık kullanılmamaktadır. Zaman alıcı, uzman bir hipnoz uygulayıcısı gereksinimi, eğitim gerektiren ve uygulandığında her zaman etki gösteren bir teknik değildir, hatta endişe ve psikoza neden olabilir. Hastaların eğitilmesine rağmen her zaman etkin tedavi sağlanamamaktadır (33).

2.6. Opioid Analjezikler

Papaver somniferum (haşhaş) bitkisinden elde edilen opium deriveleri yüzlerce yıldan bu yana özellikle ağrı tedavisinde olmak üzere pek çok nedenle kullanılmaktadır. Asıl etken madde morfin 1806 yılında izole edilmiş olup bu grubun prototipidir. Sonrasında diğer etken maddelerin de izole edilmesi veya sentetik olarak üretilmesiyle 20'yi aşkın sayıda ilaçların olduğu bir grup olmuştur. Opium kelimesi afyonun karşılığıdır. Opioid afyona benzer demektir. Opiyadlar ise doğal ve

sentezlenmiş olan bütün grup üyelerine verilen isimdir. Opioidlerin doza bağlı olarak sedasyon hali, uyuşukluktan koma hali olabilecek kadar etkileri vardır (47).

Opioidler santral ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunan opioid reseptörleri, transmitterler ve endojen opioid peptidlerinden oluşan endojen opioid sistemini aktifleştirerek etkilerini gösterirler. Kromaffin hücreleri, immün sistem, üreme sistemi gibi diğer sistemlerde de mevcuttur. Bu sistem endojen opioid peptidlerle, reseptör bölgelerinde endojen opioid peptid yoğunluğu artışı veya opioid agonistlerle aktive olur. Farmakolojik olarak bu opioid agonistlerinin verilmesi sistemi en etkili arttıran yoldur. Opioidler spesifik reseptörlerle etkileşerek etkilerini başlatırlar. Major 5 çeşit opioid reseptörü mevcuttur.

1. Mü reseptörü (μ): 2 subgrubu vardır. Mü 1 (μ_1) reseptörü supraspinal analjezi, öforik duygu durum, irisin sirküler kaslarının kasılması (myozis), hipertermi, bulantı, kusma, konstipasyon ve kaşıntı oluşturur. Mü2 (μ_2) reseptörü; solunumun baskılanması, bradikardi, bağımlılık oluşması ile ilişkilidir.
2. Kappa reseptörü (κ): Spinal analjezi, myozis, sedasyon etkiler ile ilişkilidir.
3. Sigma reseptörü (ζ): Halüsinojen etkiler ve psikomotor etkiler ile ilişkilidir.
4. Delta reseptörü (δ): Davranışlarda değişiklikler, bulantı, kusma ve analjezi ile ilişkilidir.
5. Epsilon reseptörü(ϵ): Analjezi ve disfori oluşumu ile ilişkilidir (48).

Analjezik etkinliklerinde 3 mekanizma söz konusudur. Opioidler, afferent liflerin uçlarında bulunan Mü (μ) reseptörleri üzerinden etki ederek nörotransmitterlerin ve P maddesinin salınmasını engeller, ara nöronlar ve spinotalamik traktusda bulunan nöronlarda dışardan gelen P maddesinin etkisi durdurulur ve nosiseptif iletinin üst merkezlere ulaşması engellenir (47, 48).

2.6.1. Opioidlerin Sınıflaması

Opioid analjezikler reseptörler üzerinden etkilerine ve kaynaklarına göre sınıflandırılmıştır.

Kaynaklarına göre;

1. Morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri: Hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, eroin, levorfanol, rasemorfon.
2. Sentetik opioidler: Meperidin, metadon, dekstromoramid, fentanil, dekstropropoksifen, sufentanil, alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, fenoperidin, alfaprodin, levo - alfa- asetimetadol.

Etkilerine göre;

1. Agonist-antagonist (karma etkili) opioidler: Pentazosin, nalbufin, butorfanol, siklazosin, tramadol, buprenorfin, meptazinol, dezosin, propriam, nalorfin.
2. Antagonistler: Naloksan, naltreksan.

Morfin moleküler ve kimyasal yapı olarak fenantren alkaloididir. Opioidlerin etki güçleri karşılaştırıldığında morfin prototip olan opioid agonistidir. Yarı sentetik olan opioidler morfin ve kodein yapısının modifiye edilmesiyle oluşur. Fentanil, alfentanil, sufentanil, meperidin fenantren çekirdeği içerir. Morfinden derivasyon yoluyla elde edilen alfentanil ve remifentanilin etki süresi daha kısadır (47, 48).

Opioidlerin uygulama yerlerinden emilimi iyidir. Gastrointestinal yoldan, nazal mukozadan, akciğerlerden, intramusküler, subkutan emilimleri iyidir. Oral yoldan alındıklarında karaciğerden ilk geçişte büyük oranda transformasyona uğrarlar, dolayısıyla damar içi uygulama yapılmasına kıyasla plazma düzeyleri oldukça az olur ve oral uygulamalarda etkisi daha az olur. Opioidlerin damar içi uygulamalarında plazma pik konsantrasyonları daha yüksek olur. Birinci derece kinetiğinden dolayı metabolize edilmesi de dağılımı da daha hızlıdır, plazma düzeyi de hızlı düşer. Hepatik

klirens hızı, hepatik ekstraksiyon oranı yüksek olan fentanil ve sufentanil gibi ilaçlarda karaciğer kan akımındaki değişikliklere duyarlıdır. Hepatik klirens oranı normal veya düşük olan alfentanil gibi ilaçlarda hepatik klirens hızı daha çok ilacın proteine bağlanma ve hepatik enzim fonksiyonu ile ilgilidir. Hepatik metabolizmadaki düşüş ilacın etkisinde uzamaya neden olabilir. Atılımında esas pay böbreklerde olduğu için böbrek yetmezlikli hastada birikim olabilir. Opioidler albümin ve $\alpha 1$ glikoprotein proteinleri gibi kandaki değişik proteinlere bağlanım gösterirler. İlacın serbest fraksiyonu etkin olduğu için plazma protein seviyeleri düşük olan hastalarda ilacın serbest fraksiyonu daha çok olacak ve ilaçların etkisi artacaktır (47, 48).

2.6.2. Organ Sistemleri Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri

Hemodinamik Sistem: Genelde kalp üzerinde direkt etkileri çok yoktur. Meperidinin taşikardi yapma eğilimi vardır. Çoğunlukla hipotansiyon ve meperidin dışında bradikardi yapma eğilimleri vardır. Meperidin haricindeki opioidler kardiyak kontraktileteyi deprese etmezler. Bununla beraber sempatik reflekslerde baskılanma sonucu kan basıncını düşürebilirler. Meperidin ve morfin bazı hastalarda histamin salınımına neden olarak kan basıncı ve vasküler dirençte ciddi düşümlere sebep olabilir, bu durumlarda sıvı tedavisi ve vazopressör tedaviye yanıt alınabilir (49).

Solunum Sistemi: Solunum merkezlerinde karbondioksit ve hipoksiye yanıtı azaltarak solunumu ve özellikle solunum hızını baskılayıcı özellikleri vardır. Duyarlı kişilerde histamin salınımına ve buna bağlı bronkokonstriksiyona neden olabilir. Hastaya opioid uygulanmasını takiben balon maske ile havalandırılmasını engelleyebilecek şekilde göğüs duvarı rijiditesine neden olabilir. Bu rijiditenin nedeni tam ayınlanamamıştır. Ancak kas gevşeticilere cevap vermesi nedeniyle kas liflerindeki doğrudan bir etki düşünülmemekte olup, santral bir etki olduğu düşünülmektedir. Opioidler santral bir etkiyle öksürük merkezine etki ederek öksürük refleksini baskılar, trakeal entübasyonun hasta tarafından tolerasyonunu sağlar (49, 50).

Serebral etkileri: Normokarbik koşullarda opioidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı düşürme eğilimindedirler. EEG

üzerine etkileri pek olmamakla beraber yüksek dozlarda yavaş δ (delta) aktivasyonu olur. Meperidin metaboliti nedeniyle EEG aktivasyonu ve nöbet aktivitelere neden olabilir. Opioidlere bağlı bulantı kusmalara ise kemoreseptör triger zonun uyarılması neden olur (49).

Gastrointestinal sistem: Opioidler gastrointestinal motilitede azalmaya neden olurlar. Miyenterik plexusta pek çok opioid reseptörü mevcuttur, opioidler sonuç olarak gastrointestinal motilitede azalmaya neden olur. Oddi sfinkterine etki ederek tonusunun artmasına ve safra kesesinin boşalmasında güçlüğü neden olur. Uzun süre opioid kullanımı sonunda genelde yan etkilerin çoğuna tolerans olur ancak konstipasyona tolerans nadir gözlenir (49, 50).

Endokrin Sistem: Cerrahi uyarıya stres yanıt katekolamin, kortizol ve bir takım spesifik hormonların ölçümü ile belirlenir. Opioidler bu hormonların cerrahiye yanıtını baskılar (49).

Genitoüriner sistem: Morfin etkisiyle miksiyon refleksi inhibe olur ve eksternal sfinkter tonusunda artış olur. Opioid ilişkili miksiyon inhibisyonu bazen katater takılmasını gerektirecek kadar ciddi olabilir. Sistemik opioid nedeniyle oluşan bu inhibisyon periferik etkili antagonistlerce geri döndürülebilir. Periferik ve santral etkileri ile uterusun tonusu azalır ve doğum başlangıcını geciktirirler (51).

Myozis: Pupillerin inervasyonundan sorumlu parasempatik sinirlerin aktifleşmesiyle pupillerde konstrüksiyon yaparlar (47, 51).

İmmün Sistem: Opioidlerin immün sistem üzerine bilinen etkileri çok değildir. İnsanlarda lenfositlerde rozet oluşumunu engeller, hayvan çalışmalarında doğal katil (NK) hücrelerinin sitotoksik etkilerini inhibe eder. İmmün sistem üzerine olan etkiler santral kaynaklıdır (51).

Deri: Cilt damarları morfinin etkisiyle dilate olurlar. Mast hücrelerin degranülasyonuna neden olarak yüz, boyun ve üst toraks bölgesi sıklıkla kızarıklık gelişir, sistemik uygulamayı takiben sıklıkla kaşıntı gelişir. Antihistaminik ajanlara

duyarlı olup opioid antagonistlerle kaşıntı giderilemez. Bu şikayetler intratekal veya epidural uygulamadan sonra da gelişebilir (51).

2.7. Postoperatif Ağrı

Cerrahi işlem ağrıya neden olur. Bu ağrı iyileşme sürecinin hızlandırılması ve komplikasyonları önlemek için mümkün olduğunca hızlı ve etkin bir şekilde hafifletilmelidir. Ancak postoperatif ağrı yönetiminin önemi ile ilgili bilimsel kanıtlar artmasına rağmen, postoperatif ağrı yönetimi başarılı olmaktan uzaktır. Pek çok hasta ameliyat sonrası şiddetli ağrı çekmektedir (52, 53). Akut postoperatif ağrısı tedavi edilmemiş bu hastaların çoğunda kronik ağrı gelişmektedir (54). Bu, klinik ve temel bilimsel bulguların klinikte kısıtlı uygulanmasından kaynaklanır. Postoperatif ağrı ne tek başına inflamatuvar bir sürecin sonucudur ne de tek başına izole sinir hasarı sonucudur. Sinir hasarı ve inflamatuvar hadise olmasına rağmen postoperatif ağrının patofizyolojisi özgüdür. Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlara dayalı kapsamlı kanıtlar bilgilerimizi geliştirir, fakat bunların klinikte de uygulanması gerekmektedir. Postoperatif dönemde hastaların %50-70'inin orta veya şiddetli ağrı çektikleri, ağrıya yönelik tedavilerin yetersiz sonuçlandığını ortaya koyan çalışmalar vardır (55-57). Yetersiz postoperatif ağrı yönetimi sonucu, sempatonöral ve nöroendokrin sistemlerin aktivasyonu ile taşikardi, hipertansiyon, hiperglisemi, immünsüpresyon, bölgesel kan akımında azalma gibi istenmeyen etkiler meydana gelmektedir (58).

Kronik ağrı gelişimi cerrahi sonrası, giderek tanınmaya başlayan hiç de nadir olmayan bir durumdur. Cerrahi işlem sonrası doku iyileşmesi ve enflamasyonun sonlanması için beklenen süreden daha uzun süre geçmesi yani 2 ay veya daha fazla zaman geçmesine rağmen veya ağrıya sebep olacak başka bir etken yokken ağrı varlığında postoperatif kronik ağrı tanısı konulmalıdır. Operasyonun çeşidine göre değişebilmekle birlikte insidansı %30-50'lere ulaşabilmektedir (59, 60). Devam eden enflamasyon veya cerrahiye bağlı sinir hasarı kronik ağrıya sebep olan başlıca sebep olarak öne çıkmaktadır. Akut ağrının kronik ağrıya nasıl dönüştüğünü ortaya çıkarmaya çalışan pek çok araştırma vardır (61). Postoperatif kronik ağrı için pek çok risk faktörü belirlenmiştir ancak herhangi birisi baskın faktör gibi görünmemektedir. Kronik postoperatif ağrı için esas risk faktörü olarak değerlendirilmesi tavsiye edilen

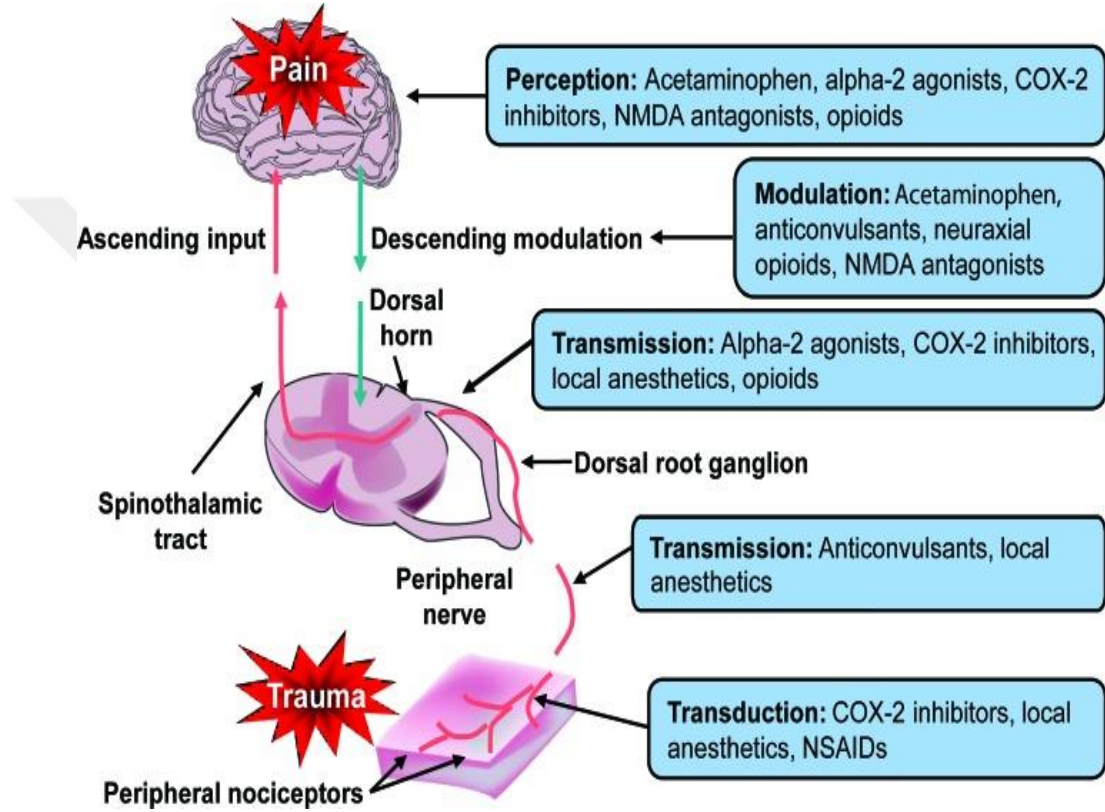
yoğun postoperatif ağrı bile, %20'den daha az kronik postoperatif ağrıyla sonuçlanmaktadır (62). Cerrahinin dışında psikolojik, hastaya bağlı genetik ve çevresel faktörler de tanımlanmıştır (63). Yaşlılık, kadın cinsiyet, obezite ve depresyon gibi parametrelerin de etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (64). Ağrı kaynaklı sensitizasyonu önlemek için özellikle periferik sinir blokları ve epidural analjezi de dahil olmak üzere pek çok analjezik ajan ve teknikler preventif analjezi sağlamak için kullanılabilir (65). Bunu sağlamak için COX antagonistleri alfa-2 adrenerjik agonistler, gabapentin, pregabalin, N metil D aspartat (NMDA) antagonistleri, steroidler, lokal anesteziklerle rejyonel anestezi gibi adjuvan, opioid dışı agresif multimodal perioperatif analjezi rejimleri üzerinde durulmaya başlanmıştır (63, 64). Ancak bazı cesaret verici sonuçlara rağmen postoperatif kronik ağrıyı önlemek için herhangi bir metodun kesin kanıtı yoktur.

2.7.1. Multimodal Analjezi

Ağrı fizyolojik, duyuşsal ve psikolojik ve bilişsel gibi pek çok faktörün meydana getirdiği bir olgudur ve tedavisinde birden çok metodu içeren yaklaşımlar yapılmalıdır. Ağrı patofizyolojisindeki gelişmeler, analjezik tedavi yaklaşımlarında da yenilikler getirmiştir. Bunlardan birisi de multimodal analjezi yaklaşımıdır (66). Multimodal analjezi, aynı anda birden fazla ajan sınıfının veya tekniğin kullanımı, bunların sinerjik etkilerinin yardımıyla opioid tüketiminin azaltılması ve opioid ilişkili yan etkilerinin azaltılması için bir araç olarak savunulmuştur (67). Analjeziklerin kombine edilebileceği pekçok seçenek olmasına rağmen, multimodal analjezi gerçekçi olarak; rejyonel anestezi blok olsun veya olmasın, bir opioid analjezik ajan ile non-opioid analjezik ajanın kombinasyonu ile gelişmiş analjezi ve opioid ilişkili yan etkilerinin azaltılması olarak tanımlanabilir (68, 69). Farklı ilaç dozları, farklı teknikler ve farklı ameliyat tipleri olması gibi çok sayıda değişken olması nedeniyle bütün olarak multimodal analjezi çalışmaları tutarlı bir başarı düzeyi ortaya koymaz. Ancak bazı multimodal analjezi çalışmaları kronik postoperatif ağrı insidansının azaldığını göstermektedir (70, 71).

Farklı yerlere etki eden farklı ajan ve tekniklerin kullanılması ile ağrı tedavisi yapılarak başarılı bir ağrı yönetimi elde edilmeye çalışılır. Periferik seviyede lokal

anestezikler, periferik sinir blokları, nonsteroid antiinflatuarlar (NSAİD), antihistaminikler ve opioidler, spinal kord seviyesinde lokal anestezikler, nöraksiyel opioidler, α 2 reseptör agonistleri ve N metil D aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ile tedavi edilirken, kortikal seviyede ise sistemik opioidler, α 2 - agonistler ve antikonvülzanlar kullanılabilir.



Şekil 4. Multimodal terapide kullanılan analjeziklerin sinir sisteminde etki ettikleri bölgeler(72).
COX-2 = siklooksijenaz-2; NMDA = N-metil -D-aspartat; NSAID = nonsteroid anti-inflatuar ilaç.

2.7.2. Preempitif Analjezi

Preempitif analjezi cerrahi uyarın verilmeden analjezik etkinliğin başlaması ve nosiseptif sürecin önlenmesidir (73). Ağrı gelişiminde santral duyarlanma ve uyarılabilirlikteki artış insizyon sonrası oluşur, bu cerrahi sonrası ağrıda artış ile sonuçlanır. Analjezik tedavi sonucu değiştirilen santral hassasiyet postoperatif ağrıda azalma ve kronik ağrıda azalma gibi etkilerle hastalar için yararlıdır. Teorik ve deneysel çalışmalar injuri sonrası ağrının azalmasında preempitif analjezi lehine

sonuçlar verse de klinik deneyimlerde durum tartişmalıdır (74-78). Preemptif analjezi ile doku injurisinden sonra gelişen akut ağrının hem operasyon sũresince hem postoperatif ˆnlenmesi, ağrı nedeniyle santral sinir sistemindeki patolojik modũlasyonunun (ağrı hafızası) ˆnlenmesi, postoperatif ağrı direncinin engellenmesi ve kronik ağrı oluşumunun ˆnũne geçilmeye çalışılır (73). Çalışmamızda postoperatif multimodal analjezi için hasta kontrollũ analjezide ajan olarak fentanil, preemptif ajan olarak da ibuprofen ve pregabalin kullanılmıştır.

Fentanil:

Fentanil, fenilpiperidinin sentetik bir tũrevidir. Fentanil ve sufentanil kısa etki başlangıç sũrelerinin olması, hızlı eliminasyon, kardiyak gũvenilirlikleri gibi nedenlerden dolayı anestezi pratiğinde ˆnemli ajanlardır. Bu ajanların lipid ˆzœnœrlœđũ yũksek olduğundan kan beyin bariyerini hızla geçebilirler. Ancak yağ doku ve kas doku gibi inaktif dokularda birikmeleri nedeniyle yavaş salınım etkisi yaparlar. Fentanilin yarılanma ˆmrœnœn uzamasına neden olur. Fentanil ve sufentanilin eliminasyonu karaciğer, eksresyonu bˆbrekler aracılığıyla gerçekleşir. Yũksek dozlarda eliminasyonu sağlayan mekanizmalar doygunluğa ulaşır ve ilaçların etkinlikleri uzar (51).

Oral ve transmukozal: 200-400 μg (5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$), doz aralığı 4-6 saattir (oral formu çiğnenmemeli, emilmelidir).

i.v., i.m. : 25-100 μg (0,7-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Epidural bolus: 50-100 μg (1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) İnfũzyon: 25-60 μg (0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$)

Spinal bolus: 5-20 μg (0,1-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$)

Etkinin başlaması: intravenˆz yoldan 30 saniye içinde, im yoldan < 8 dakika, epidural / spinal yoldan 4-10 dakika, transdermal yoldan 12-18 saat oral / transmukozal yoldan 5-15 dakikada olur.

Maksimum etki: i.v. 30-60 dakika, i.m. 1-2 saat, epidural / spinal 1-2 saat, transdermal 3 gũn, oral / transmukozal 1-2 saattir.

İbuprofen

İbuprofen analjezik, anti inflamatuvar ve antipiretik etkinliği kanıtlanmış bir nonsteroid anti inflamatuvar ajandır. NSAİ ajanlar akut ve kronik ağrının tedavisinde parasetamol ve opioidlerle tedavinin temelini oluştururlar. Bununla birlikte intravenöz uygulanabilen ajanlar, oral uygulanan ajanlardan daha hızlı etki başlangıcı gösterirler. Amerika Birleşik Devletleri'nde ağrı tedavisinde kullanılan iki tane intravenöz uygulanabilen nonsteroid anti inflamatuvar ilaç onaylanmıştır, bunlar ibuprofen ve ketorolaktır. Yetişkinler için hafif şiddette ağrı tedavisinde, orta şiddette ağrı tedavisinde morfine ek olarak intravenöz ibuprofen kullanımı onaylanmıştır, koroner arter bypass greft ameliyatları dışında perioperatif kullanılabilirler (79).

İbuprofen, bir propionik asit derivativesidir, diğer NSAİ ajanlar gibi analjezik, anti inflamatuvar ve antipiretik etkinlikleri vardır. İbuprofenin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olsa da siklooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu ile ilgili olduğu düşünülüyor. İbuprofen COX-1 ve COX-2 izoenzimleri üzerine hızlı, geri döndürülebilir kompetitif inhibisyon yapar. Pek çok NSAİ ajanlarda olduğu gibi ibuprofen de rasemik bir yapıdadır. Yapılan çalışmalarda S- enantiomeri klinik aktiveden sorumlu tutulmuştur. R-enantiomeri farmakolojik olarak inaktif kabul edilir ve yetişkinlerde yavaş yavaş S-enantiomerine dönüşür, bu şekilde aktif ilaç rezervuarı olarak etkinliğin uzamasında rol oynar. COX izoenzimlerini inhibe ederken, ek olarak merkezi transkripsiyon faktörü olan mediatörün aktivasyonunun inhibisyonu ile COX bağımlı sinyal transdüksiyon yollarını da modüle etmesi de olasıdır, böylece nötrofil aktivitesi ve lökosit faaliyetlerinin inhibisyonuyla enflamatuvar ödem engellenmiş olur. COX bağımlı santral antipiretik ve analjezik etkileri fizyolojik strese β -endorfin salınımını arttırması güçlendirmesini, nosisepsiyondaki spinal eksitatör amino asitlerin salınımını engellemesini içeriyor olabilir (79).

Çoğu NSAİ ajanlar %95-99 plazma proteinlerine bağlıdır, genellikle de albümine bağlıdırlar. Plazma protein konsantrasyonunu değiştiren şartlarda serbest fraksiyonun artması nedeniyle intoksikasyon riski gelişebilir. NSAİ ajanların esas eliminasyonu hepatic biyofarmasyon ve renal eksresyon ile sağlanmaktadır. Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (79, 80).

Asetil salisilik asit veya diğer NSAİ ilaç kullanımı sonrası astım, ¼rtiker veya alerjik tip reaksiyon ¼yk¼s¼ olanlarda, koroner arter bypass greft cerrahilerinde ve perioperatif ağrı tedavilerinde, Şiddetli kalp yetmezliğinde, Şiddetli karaciğer yetmezliğinde, Şiddetli b¼brek yetmezliğinde kontrendikedir. Yan etkileri arasında gastrointestinal kanama, bulantı, kusma, anafilaktik reaksiyon, cilt d¼k¼nt¼leri, hipertansiyon, bronkospazm, tubulo interstisyel nefrit, renal yetmezlik bulunur (79, 80).

Pregabalin:

Pregabalin, bir gama-aminob¼tirik asit (GABA) analogudur. GABA agonisti olarak dizayn edildiği halde, n¼ronlara GABA gibi etki etmez, aksine kalsiyum kanalının $\alpha 2\delta$ -1 sub¼nitine y¼ksek bir affiniteyle bağlanır. Pregabalin glutamat, n¼radrenalin ve P maddesi gibi pek çok n¼rotransmitterin salınımını da azaltır. Bu durumun klinik farmakoloji açısından anlamı bilinmemektedir (81, 82).

Oral uygulamadan sonra absorbe olan pregabalin, insanlarda metabolize olmaz. Plazma proteinlerine bağlanma ¼zelliđi yoktur ve idrarla deđiŐmeden atılımı gerçekleşir. Diğer anti epileptik ilaçlarla bilinen bir etkileŐimi yoktur. FDA (Food and Drug Administration) tarafından yetişkinlerde fokal epilepsi tedavisi için onay verilmiştir. Ayrıca fibromyalji tedavisinde, diabetik periferik n¼ropatik ağrıda, postherpetik nevraljide ve spinal kord hasarında da kullanılır. Pregabalin uygulandığında hızla emilip doruk plazma noktasına yaklaŐık 1 saat içerisinde ulaŐır. Dozdan bağımsız olarak oral biyoyararlanımı %90'dan fazladır, kan beyin bariyerini de geçtiği bilinmektedir (81, 82).

Genelde iyi tolere edilen ilacın en yaygın yan etkileri arasında somnolans, baş d¼nmesi, ataksi, aşırı duyarlılık, iŐtahda artma, bulantı kusma, yorgunluk gibi yan etkileri vardır. İlacın kesilmesini takiben bu yan etkiler 2 hafta içinde kaybolur. B¼brek fonksiyonlarında bozukluk durumunda doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (81, 82).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi etik komitesinin onayı (Klinik araştırma toplantı no: 7, karar no: 24, toplanma tarihi 24.10.2016) ve hastaların yazılı onamı alındıktan sonra posterior enstrümantasyon uygulanan, ASA I-III grubu, 18-75 yaş arasında 90 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Bu çalışma prospektif, randomize ve çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya alınacak olgular zarf metodu ile üç gruba ayrıldı.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Beyin cerrahi kliniği tarafından posterior enstrümantasyon operasyonu olmak,
2. 18-75 yaş arasında olmak,
3. ASA 1-3 olmak,
4. Gönüllü olmayı kabul eden onayı alınmış birey,
5. Daha önce spinal cerrahi geçirmemiş olmak.

Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

1. Hastanın istememesi,
2. Daha önce lomber cerrahi geçiren hastalar,
3. Son 2 haftada opioid veya pregabalin kullanımı ,
4. Daha önceden mevcut böbrek yetmezliği,
5. Genetik hastalıklar,
6. İlaça karşı bilinen alerji öyküsü.

Grup 1 (Kontrol grubu, n=30); Bu gruptaki olgulara operasyondan 90 dakika önce oral yoldan plasebo bir ilaç, 30 dakika önce ise intravenöz 100 cc %0,9 NaCl (Medifleks®, 100 ml, izotonik sodyum çözeltisi, Koçak Farma İlaç ve Kimya San. A.Ş., İstanbul, Türkiye) infüzyonu yapıldı.

Grup 2 (Pregabalin grubu n=30); Bu gruptaki olgulara operasyondan 90 dakika önce oral yoldan 150 mg Pregabalin (Pagadin®, 150 mg kapsül, Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. Ve Tic. A.Ş., Ankara, Türkiye) verildi. Operasyondan 30 dakika önce ise intravenöz yoldan 100 cc %0,9 NaCl infüzyonu uygulandı.

Grup 3 (Pregabalin ve iv. İbuprofen grubu n=30); olgulara operasyondan 1 saat 30 dakika önce oral yoldan 150 mg Pregabalin verildi. Operasyondan 30 dakika önce de intravenöz yoldan 800 mg ibuprofen (İntrafen®, 800mg/8ml i.v., Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş, İstanbul, Türkiye) verildi.

Her üç gruba anestezi induksiyonu için i.v. 2 mg/kg propofol (Propofol® 2%, Fresenius Kabi, Avusturya), 2 mcg/kg fentanil (Talinat®, Vem İlaç San. Ve Tic. A.Ş., Tekirdağ, Türkiye), 0,6 mg/kg rokuronyum (Muscuron®, Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş., Tekirdağ, İstanbul) uygulandı. Olgulara anestezi induksiyonundan 1 dakika önce postoperatif bulantı kusmayı engellemek amacıyla 4 mg Deksametazon (Dekort® ampul, 2 ml/8mg, Deva Holding A.Ş., Tekirdağ, Türkiye) intravenöz yoldan infüze edildi. Anestezi idamesi Remifentanil 0,25-0,5 mcg/kg/dk (Rentanil® 5mg flakon, Vem İlaç San. Ve Tic. A.Ş., Tekirdağ, Türkiye), 100-150 mcg/kg/dk propofol infüzyonu ile sağlandı. Operasyon tamamlandığında ise 4 mg Ondansetron (Zofran® 8 mg/4 ml ampul, Glaxo Smith Kline S.p.A, İtalya) intravenöz yoldan uygulandı. Ameliyat sonunda kas gevşetici etkisini antagonize etmek için intravenöz 0.04 mg/kg neostigmin (Neostigmine® Ampul 0.5mg/mL, Adeka, Samsun, Türkiye) ve 0.015 mg/kg atropin (Atropin Sülfat Ampul 0.5 mg/mL, Galen, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. Operasyondan sonra tüm olgular PACU (Post Anesthesia Care Unit)ya çıkarıldı.

Postoperatif Analjezi: PACUda bütün olgulara postoperatif analjezi amaçlı hasta kontrollü analjezi cihazı (PCA; Infusomat®Space, B.Braun, Almanya) 10 µg/ml konsantrasyonda fentanil olan mayiden 50 µg yükleme, 20 µg/saat bazal infüzyon, 20 µg bolus, 20 dakika kilitli kalma süresi şeklinde ayarlanarak uygulandı. Postoperatif bütün olgulara 1 gr Parasetamol (Perfalgan® 10 mg/ml, Bristol-Myers Squibb, Anagni, İtalya) 6 saatte bir yapıldı. VAS 3 ve üzerinde olan değerlerde ek analjezi için petidin (Aldolan ampul, 100 mg/2 ml; Liba Laboratuarları AŞ, Kavacık, Lannach,

Avusturya) 50 mg, 100 cc %0,9 NaCl içerisinde intravenöz yoldan infüzyon şeklinde uygulandı.

Her üç gruptaki olguların postoperatif ağrı düzeyleri akut ağrı hemşiresi tarafından 0., 30.dakika, 1., 2., 4., 8.,12., 24. saatlerdeki VAS skoru ile değerlendirildi.

VAS değerlendirmesinde 10 cm lik bir çizginin bir ucuna ağrı yok, diğer ucuna çok şiddetli ağrı tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu işaretlemesi istenir. Ağrının hiç olmadığı uçtan hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir.

Postoperatif ilk 24 saatteki opioid tüketimleri 24 saatteki PCA gereksinim sayıları kaydedildi.

Ramsey Sedasyon Skoru, 0: Uyanık, gözler açık, 1: Uykulu, verbal uyarı ile uyanabilir, 2: Uykulu, uyandırılması zor, 3: Uykulu, sarsmakla uyanmaz olarak değerlendirildi.

Olguların sedasyon dereceleri Ramsey sedasyon skalası ile ölçüldü ve kaydedildi. Pretibial ödem, görme bozukluğu, konfüzyon,baş dönmesi,baş ağrısı, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, kaşıntı gibi yan etkiler kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Yaptığımız 10 hastayı içeren ön çalışmada 24 saatlik opioid tüketimi kontrol grubunda 944 ± 105 mcg, pregabalin ve ibuprofen grubunda 869 ± 82 mcg olarak bulunmuştur. Russ Lenth's Piface Java modülü kullanılarak gruplar arasında 24 saatlik opioid tüketiminin en az 75 mcg fark olacak şekilde yapılan Power analize göre % 85 güç ve 0.05 alfa hatasına göre her grup için en az 30 hasta belirlendi.

İstatistiki değerlendirme için SPSS versiyon 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois,USA) istatistik programı kullanıldı. Numerik veriler ortalama ve standart sapma (\pm SD), karakteristik veriler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Bu veriler dışındaki

analizlerde Chi-Square ve tek yönlü ANOVA analizi uygulandı. İkili karşılaştırmalar için Posthoc testlerde Tukey testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan veriler için Kruksal-Wallis testi uygulandı. $p < 0.05$ olan veriler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Gruplara Ait Demografik Veriler

Gruplara ait demografik veriler Tablo 4.1 de gösterilmiştir. Yaş, kilo, boy, BMI, operasyon süresi ve ASA açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Olguların Demografik Verileri*

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri**
Yaş (yıl)	52,37±15,55	54,50±8,92	54,70±13,20	0,81
Kilo (kg)	77,33±9,79	78,40±13,22	77,63±8,89	0,925
Boy (cm)	166,03±6,90	166,77±7,66	164,73±5,71	0,506
BMI (kg m ⁻²)	28,10±3,78	28,29±4,48	28,60±3,40	0,883
Operasyon süresi (dakika)	193,50±50,05	179,50±45,87	190,17±48,98	0,506
ASA	1,73±0,69	1,70±0,70	1,70±0,65	0,976

*Tüm değerler sayı ya da ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. ** $p>0.05$

4.2. Postoperatif Opioid Tüketimi Ve 24 Saatlik PCA Gereksinim Sayısı

Toplam opioid tüketimi (mcg) ve PCA gereksinim sayısı tablo 4.2 de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Toplam opioid tüketimi ve PCA gereksinim sayıları*

	Toplam opioid tüketimi(mcg)	İstem sayısı (24 saatte hasta butona basması)	p ₁ (toplam opioid tüketimi)**	p ₂ (istem sayısı)**
Grup 1 (n = 30)	921,33±111,872 ^{a,b}	28,5±6,9 ^{a,b}	0,882 ^a 0,482 ^b	1.00 ^a 0,777 ^b
Grup 2 (n = 30)	908,67±105,036 ^a	28,5±7,2 ^a	0,882 ^a 0,776 ^c	1.00 ^a 0,777 ^c
Grup 3 (n = 30)	890,67±90,017	27,2±6,341	0,482 ^b 0,776 ^c	0,777 ^b 0,777 ^c

*Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. mcg; mikrogram **p>0.05

^a : Grup 1 ile Grup 2 arasında toplam opioid tüketimi ve PCA gereksinim sayısı açısından fark yoktur (p>0.05).

^b : Grup 1 ile Grup 3 arasında toplam opioid tüketimi ve PCA gereksinim sayısı açısından fark yoktur (p>0.05).

^c : Grup 2 ile Grup 3 arasında toplam opioid tüketimi ve PCA gereksinim sayısı açısından fark yoktur (p>0.05).

24 saatte toplam opioid tüketimi açısından p₁ ve p₂ değerleri açısından fark yoktu. Gruplar birbiri ile kıyas edildiğinde istatistiki olarak fark olmadığı görülmektedir.

Toplam opioid tüketimi değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p = 0,512). Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar Postoc Tukey testi ile analiz edildi, anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tablo 4.3. Olguların postoperatif VAS (Vizüel Analog Skala) değerleri*

	Grup 1 (n = 30)	Grup 2 (n = 30)	Grup 3 (n = 30)	p ₁ değeri	p ₂ değeri	p ₃ değeri
VAS postop 0. dk	4,73±1,680	4,23±1,305	3,93±1,143	0,073	0,683	0,351
VAS 30. dk	4,57±2,079	4,00±1,742	3,03±0,850	0,01*	0,064	0,379
VAS 1. saat	3,77±1,832	3,73±2,016	2,40±0,621	0,04*	0,05**	0,996
VAS 2. saat	3,43±1,675	2,97±1,474	2,07±0,640	0,00*	0,029**	0,372
VAS 4. saat	2,83±1,053	2,73±1,172	1,97±0,414	0,02*	0,006**	0,911
VAS 8. saat	2,73±1,230	2,47±0,973	1,97±0,320	0,005*	0,097	0,506
VAS 12. saat	2,53±1,137	2,33±0,758	2,00±0,455	0,039*	0,272	0,622
VAS 24. saat	1,87±0,434	1,87±0,730	1,90±0,481	0,97	0,97	1,00

*Tüm değerler ortalama ± standart sapma(±SD) olarak verilmiştir.

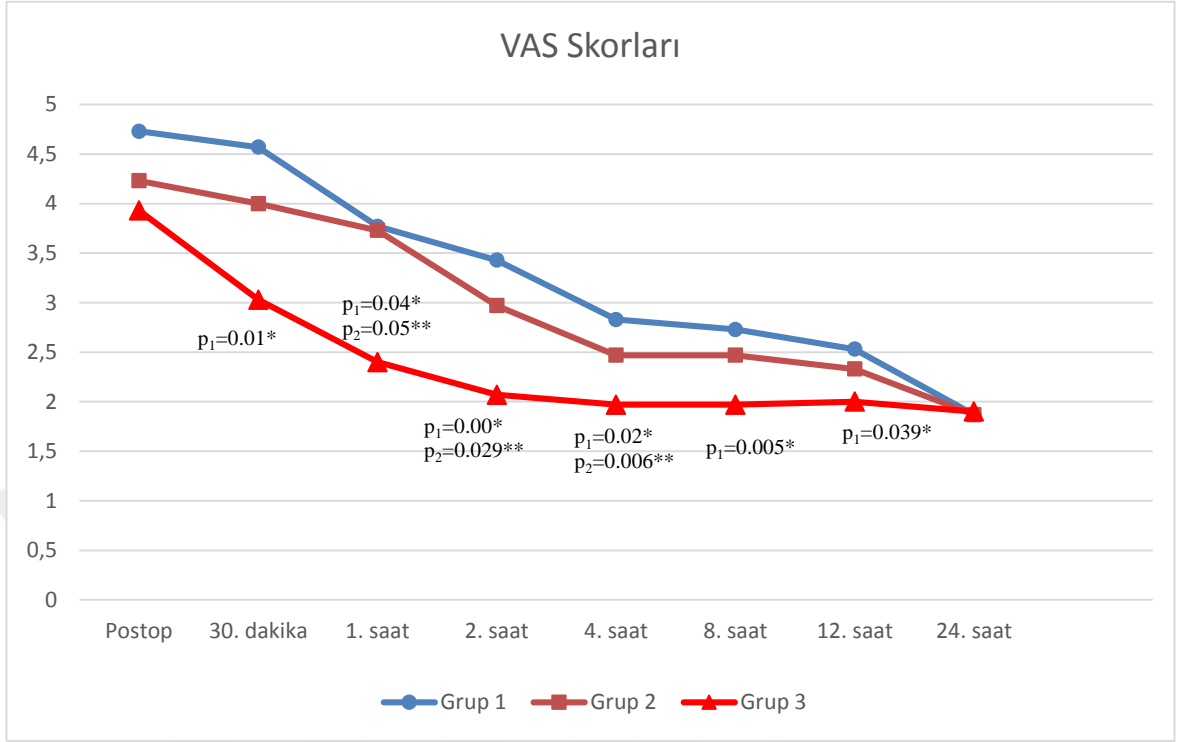
p₁: Grup 1 ile Grup 3 arasında ikili karşılaştırmadaki p değerleri

p₂: Grup 2 ile Grup 3 arasında ikili karşılaştırmadaki p değerleri

p₃: Grup 1 ile Grup 2 arasında ikili karşılaştırmadaki p değerleri açısından anlamlı fark yoktu

*: Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark mevcut (p<0.05)

** : Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı fark mevcut (p<0.05)



Grafik 4.1. VAS Ortalama Değerleri

*Postoperatif 30. dakika, 1., 2., 4., 8., 12. saatte Grup 1 ile Grup 3 arasında anlamlı fark mevcuttur ($p < 0.05$).

**Postoperatif 1., 2., 4. saatte Grup 3 ile Grup 2 arasında anlamlı fark mevcuttur ($p < 0.05$).

Grup 3 de ilk 24 saatteki VAS skorlarında anlamlı düşüş grafikte görülmektedir.

Tablo 4.4. Ramsey Sedasyon Skorları*

	Grup 1 (n = 30)	Grup 2 (n = 30)	Grup 3 (n = 30)	p değeri
Sedasyon skoru postop 0. dk	1,40±0,621	1,27±0,450	1,37±0,556	0,619
Sedasyon skoru 30. dk	0,63±0,490	0,43±0,504	0,60±0,498	0,254

*Tüm değerler ortalama ± standart sapma (±SD) olarak verilmiştir.

Postoperatif 1., 2., 4., 8., 12., 24. saat sedasyon skorları sıfır idi.

Tablo 4.5. Ek Analjezik İhtiyacı ve Yan Etki İnsidansları

	Grup 1 (n = 30)	Grup 2 (n = 30)	Grup 3 (n = 30)	p
Ek analjezik gereksinimi	19	16	10	0,019*
Bulantı kusma	5	5	4	0,917

*Grup 1 ile Grup 3 arasında ek analjezik ihtiyacı açısından anlamlı fark var (p=0.019) .

Sedasyon, konfüzyon, baş dönmesi, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kaşıntı, periferik ödem ve görme bozukluğu yan etkileri olan hasta izlenmedi.

Bulantı kusma görüldü. Ancak gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (p>0.05).

5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrı; mevcut patoloji veya cerrahi işlemler ya da kombinasyonları ile perioperatif dönemde gelişen, kronikleşme potansiyelide taşıyan bir akut ağrıdır(83).

Postoperatif ağrı, cerrahinin bir komplikasyonu olarak düşünülebilir. Hastanın operasyona neden olan hastalığı, yapılan ameliyat veya her ikisinin birlikte ortak sonucu olarak meydana gelir. Cerrahi işlemle başlayıp iyileşmeyle sonlanan bir süreçtir. Yeterince tedavisi yapılmadığında tromboembolik ve dolaşım-solunum sistemi ile ilgili komplikasyonlara, hastanede tedavi sürelerinin uzamasına, gastrointestinal sistem komplikasyonlarına ve kronik ağrıya sebep olabilir. Bu nedenlerle önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olabilir. Postoperatif ağrı yönetimi ağrı şiddetini azaltmanın yanı sıra hasta konforunu arttırmak ve cerrahi sonrası sonuçları iyileştirmeyi de hedefler. Burda ağrı skorunun azaltılmasının yanı sıra analjezik ajanlara bağlı bulantı, kusma, kaşıntı, dolaşım ve solunum komplikasyonları, idrar retansiyonu, sedasyon gibi yan etkilerin de en az seviyede tutulması da hedeflenmektedir. Multimodal analjezi teknikleriyle daha iyi ağrı kontrolü sağlanabilir. Etkili postoperatif ağrı kontrolüyle postoperatif kronik ağrı sendromunu da önlenmesi olasıdır. Ancak bu hipotezi desteklemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (84, 85).

Preemptif analjezi ve multimodal analjezi ağrı yönetiminde temel akut ağrı patofizyolojisine göre daha efektif ağrı kontrolü için geliştirilmiş iki yeni yaklaşımdır. Preemptif analjezi, enflamatuar mediatörlerin neden olduğu nosiseptörlerin afferent terminallerinde ağrı eşiğinde düşüş ve santral sensitizasyon temeline dayanır. Santral sensitizasyon; spinal kordun dorsal boynuzunda yer alan ikinci sıra nöronlarda uyarıcı sinaptik cevabın artması ve inhibisyon mekanizmasının deprese olmasıyla dorsal boynuzdaki spinal nöronların aşırı uyarılması nedeniyle zararlı ve zararsız uyarılara artmış cevap olarak tanımlanabilir, bu da yaralanmış doku etrafındaki normal dokudan gelen normal uyarılara bile ağrı algısının meydana gelmesine neden olur. Preemptif analjezi, santral sensitizasyonu önlemek üzere ağrı başlangıcından önce yapılan analjezidir, böylece bu aşırı uyarılmayı önler (77, 86, 87). Multimodal analjezi ile

farklı mekanizmalarla etki eden analjezikler kombine edilerek analjezik etkinlik artırılır, daha düşük ilaç dozları ile daha az yan etkiler meydana gelir (87). NSAİİ'ler spinal kordda ve periferde COX-2 enzim ilişkili PGE₂ üretimini baskılar, bu nedenle cerrahi travma sonrası hiperaljezik durumu azaltır (88, 89). Pregabalin, gabapentine benzer olarak antikonvulsif olarak geliştirilmiş bir ilaçtır. Kalsiyum kanallarının α -2- δ subunitine bağlanarak presinaptik ve postsinaptik bölgede kalsiyumun içeri girişini önleyerek spinal korddaki nosiseptif nörotransmitterlerin salınmasını önler, santral sensitizasyonu inhibe eder. Antikonvulzanlar postoperatif ağrıyı ve opioid tüketimini azaltmada etkilidirler (90).

Postoperatif akut ağrı yönetiminde pek çok metod kullanılmaktadır. Aralıklı dozlarda farklı uygulama yollarıyla opioid veya non opioid analjezik uygulamaları, preempitif analjezi, periferik sinir bloğu, insizyon bölgesine lokal anestezi infiltrasyonu, epidural analjezi, spinal analjezi, kaudal analjezi gibi bölgesel yöntemler, hasta kontrollü intravenöz analjezik uygulanması kullanılan metodlardandır. Bu metodların uygulanmasında farklı avantaj ve dezavantajlar vardır (14).

Opioidlerin dolaşım-solunum sistemi üzerine etkileri, bulantı, kusma, gis motilitesi üzerine etkileri, NSAİİ'lerin böbrek fonksiyonları üzerine etkileri, gastrointestinal kanama potansiyelinde artış gibi etkileri, spinal ve epidural tekniklerin koagülopati bozukluklarında artmış spinal hematoma riski, santral sinir sistemi enfeksiyonu riski, lokal anesteziğin sistemik toksisite riskleri vardır. Hasta kontrollü anestezide hastanın cihazı etkin ve doğru kullanması için eğitim ihtiyacı olması ve bu yöntemle uyumlu hareket edebilmesine ihtiyaç vardır (49, 50, 91, 92).

Biz yaptığımız çalışmada posterior enstrümantasyon yapılan olgularda preempitif oral pregabaline ilave edilen intravenöz yolla uygulanan ibuprofenin, postoperatif opioid tüketimine etkisini araştırdık.

Literatürde spinal cerrahide preempitif olarak oral yoldan verilen pregabaline ek olarak intravenöz yoldan uygulanan ibuprofenin kullanıldığı multimodal analjezi çalışmaları oldukça azdır. Bunlardan biri Pınar H.U. ve arkadaşlarının lomber

intervertebral füzyon cerrahisi yapılan 42 hastada preoperatif pregabaline ek olarak intravenöz ibuprofenin etkilerini araştırdıkları bir çalışmadır (93). Pregabalin ve ibuprofen grubunda olan 21 hastaya operasyondan 1 saat önce 150 mg pregabalin, operasyondan yarım saat önce 250 ml izotonik içinde 800 mg ibuprofen verilmiştir. Pregabalin grubunda olan 21 hastaya da operasyondan 1 saat önce 150 mg pregabalin uygulaması sonrası, operasyondan yarım saat önce 250 ml izotonik verilmiştir. Operasyondan sonra tüm hastalara morfin içeren hasta kontrollü analjezi yöntemiyle postoperatif ağrı yönetimi uygulanmıştır. İlk dozu servise ulaşmasıyla verilmek üzere 6 saatte bir intravenöz 1 g parasetamol uygulanmıştır. VAS skorları ibuprofen ve pregabalin verilen grupta pregabalin grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Pregabalin grubunda 2, 4, 8, 12 ve 48. saatlerde morfin tüketimi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sedasyon, bulantı, kusma, baş dönmesi ve görme bozukluğu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Pınar H.U. ve arkadaşlarının çalışmasından (93) farklı olarak sadece i.v. PCA grubumuzun olması ve bizim çalışmamızda sadece i.v. PCA verilen grup ile pregabaline intravenöz yoldan eklenen 800 mg ibuprofen verilen grupta VAS skorlarında postoperatif 30. dakika 1., 2., 4., 8., 12. saatte anlamlı farkın olması ancak opioid tüketiminde her 3 grupta farklılık olmamasıydı. Sadece 150 mg pregabalin uygulanan hastalar ile pregabaline intravenöz yoldan eklenen 800 mg ibuprofen verilen hastalar arasında VAS açısından 1., 2., 4. saatlerde anlamlı farklılık mevcuttu. Bu tür major cerrahilerde ağrı kontrolünün daha zor olması ve bir NSAİ ajan olan ibuprofenin ağrı tedavisine eklenmesi ek analjezi ihtiyacını da anlamlı bir şekilde dşrmştir.

Jokela R. ve arkadaşları laparoskopik jinekolojik cerrahi geçiren 84 kadın hastayı üç gruba ayırarak araştırmıştır (94). Birinci grup olan plasebo grubuna operasyondan 60 dakika önce 5 mg diazepam verilmiştir, çalışma gruplarında ise; 75 mg pregabalin ikinci gruba, 150 mg pregabalin nc gruba verilmiştir. Derlenme odasında ihtiyaç olması durumunda i.v. fentanil uygulanmıştır. Takiplerinde oral asetaminofen ve kodein kullanılmıştır. Derlenme odasında verilen ilk doz fentanil zamanı ve dozları açısından gruplar arasındaki sonuçlar benzer bulunmuştur. Ameliyat

sonrası analjezik ihtiyacı açısından fark bulunmamıştır. İlk 8 saatlik süreçte istirahat ve hareketle olan VAS skorları, 150 mg pregabalin verilen grupta plaseboya göre düşük bulunmuştur. İlerleyen süreçte VAS skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum pregabalinin farmakokinetik profili ile uyumlu düşünülmüş olup, pregabalinin tek dozdan sonra yarılanma ömrü 4.6- 6.8 saat olmasına bağlanmıştır (82). Yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda 150 mg pregabalin verilen grupta, kontrol grubu ile VAS açısından karşılaştırıldığında postoperatif 4. saate kadar anlamlı fark olup 8. saatte fark bulunmamış olması tek doz pregabalinin yarılanma ömrüne çok uygun bulunmuştur. Yan etkiler açısından gruplarımız arasında anlamlı fark yoktu.

Laparoskopik kolesistektomi uygulanan 58 hastada yapılan çalışmada, tek doz preemptif pregabalin ve intravenöz ibuprofenin postoperatif akut ağrı ve opioid tüketimi üzerine etkilerini araştırılmıştır (95). Cerrahiden 60 dakika önce 150 mg pregabalinin kullanıldığı 1. grup ve cerrahiden 60 dakika önce 150 mg pregabalin ek olarak 30 dakika önce intravenöz 400 mg ibuprofenin kullanıldığı 2. grupla yapılan çalışmada operasyonun bitiminden 30 dakika öncesinde hastalara 0.5 mg/kg intravenöz tramadol uygulanmış ve postoperatif dönemde PCA ile ağrı yönetimi yapılmış. VAS skorları 0, 1 ve 2. Saatlerde istirahat halinde pregabalin ve ibuprofen grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Aktif hareketle 0, 1, 2, 4, 12 ve 24. saatlerde pregabalin ve ibuprofenin birlikte verildiği grupta VAS skorları daha düşük bulunmuştur. 24 saatlik fentanil tüketimi ibuprofen ve pregabalinin birlikte verildiği grupta, pregabalin grubuna göre daha az bulunmuştur. Postoperatif ek analjezik ihtiyacı pregabalin grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda majör bir cerrahi söz konusu olup preemptif verilen pregabalin ve ibuprofenin total fentanil tüketimine etkisinin kontrol grubu ile farkının olmadığını bulduk.

Spinal füzyon operasyonu geçiren 86 hastada yapılan başka bir çalışmada, hastalar plasebo ve pregabalin alan hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır (96). Hastalara operasyondan 60 dakika önce kontrol grubuna plasebo ilaç, pregabalin grubuna 150 mg pregabalin verilmiştir. Tüm hastalara operasyondan sonra hidromorfon ile hazırlanan PCA yöntemi ile ağrı yönetimi yapılmış olup operasyondan sonra kontrol

grubuna günlük plasebo ilacı, pregabalin grubundaki hastalara da günlük 150 mg pregabalin dozları 2 hafta süresince verilmeye devam edilmiştir. Hastaların PCA cihazıyla aldıkları ve oral olarak verilen opioid ajanlar kaydedilmiştir. Takiplerinde hastaların nümerik ağrı skalasına göre ağrı şiddetleri 5 ve altında tutulması hedeflenmiştir. Hastaların bulantı, kusma sedasyon yan etkileri kaydedilmiştir. Pregabalin grubu ve plasebo grubu arasında opioid tüketimleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Paech M.J. ve arkadaşlarının minör jinekolojik cerrahi (serviks ve uterus ile ilgili ama her hangi cilt veya mukozal insizyon yapılmayan, servikal dilatasyon, küretaj ve uterin histereskopi gibi) geçiren 90 hasta ile pregabalinin postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırmıştır (97). Kontrol grubuna operasyondan 60 dakika önce plasebo ilaç, pregabalin grubuna ise operasyondan 60 dakika önce 100 mg pregabalin verilmiştir. Postoperatif dönemde PACUda ağrı skoru 3 ve üzerinde olan hastalara fentanil uygulanmış olup, ağrı skoru 3 ve üzerinde olmaya devam etmesi halinde oral 50 mg diklofenak ve i.v. tramadol 50 mg verilmiştir. Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Taburculuk sonrası takip edilen yan etkiler pregabalin grubunda daha fazla bulunmuştur.

Ahıskalıoğlu E.O. ve arkadaşlarının spinal anestezi altında mesh ile inguinal herni operasyonu olacak hastalarda tek doz prempatif pregabalinin etkileri araştırmıştır (98). 60 hasta iki gruba ayrılmıştır. Operasyondan 60 dakika önce kontrol grubuna plasebo ajan, çalışma grubuna ise oral 150 mg pregabalin verilmiş olup, hastalar spinal anestezi uygulanarak opere edilmiştir. Hastalara operasyonun bitmesinden 30 dakika önce ve 12 saat sonrasında deksketoprofen trometamol intravenöz yoldan uygulanmıştır. Operasyon sonrasında hastalara PCA ile analjezi sağlanmıştır. Pregabalin grubunda VAS skorları anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Opioid tüketimi plasebo grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup postoperatif analjezi zamanı pregabalin grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Bu çalışmada da multimodal analjezi uygulanmış ve bu amaçla NSAİ ajan olan deksketoprofen trometamol eklenmiştir. Bizim çalışmamızda opioid tüketiminde gruplar arasında fark görülmemiş olup bunun nedeni spinal cerrahi vakalarında ağrı kontrolünün daha zor olmasından olabilir.

Ahıskalıoğlu A. ve arkadaşları çift çene cerrahisi yapılan 40 hastada preempitif tek doz pregabalinin postoperatif ağrı ve opioid tüketimini inceledikleri bir çalışma yapmışlardır (99). Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Gruplara preempitif plasebo ve 150 mg pregabalin uygulanmıştır. Hastalara operasyonun bitiminden 30 dakika öncesinde ve 12 saat sonrasında 2ml/50mg deksketoprofen trometamol uygulanmıştır. Operasyon sonunda 8 mg intravenöz deksametazon uygulanmış olup postoperatif analjezi için PCA ile ağrı kontrolü sağlanmıştır. Pregabalin grubunda VAS skorlarında anlamlı bir düşüklük bulunmuş olup 24 saatlik toplam fentanil tüketimi pregabalin grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur, ek analjezik kullanımı pregabalin grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur . Plasebo grubunda daha fazla bulantı ve kusma izlenmiştir. Diğer yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Clarke H. ve arkadaşları 184 hasta ile yaptıkları çalışmada pregabalinin kalça artroplastisi olan hastalarda postoperatif opioid tüketimine ve eklem fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmışlardır (100). Operasyondan 2 saat önce tüm hastalara oral 400 mg celecoksib uygulanmış olup aynı zamanda bir gruba 150 mg pregabalin ve diğer gruba plasebo verilmiş ve operasyondan sonra hastalara PCA ile ağrı kontrolü sağlanmıştır. Postanestezi bakım ünitesinden taburcu edildikten sonra tüm hastalara celecoksib 200 mg her 12 saatte bir uygulanmış olup morfin tüketimi pregabalin grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hastaneden taburculuk sonrasında ilk 7 günde ağrı skorları ve opioid tüketimi pregabalin grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Khurana G. ve arkadaşları gabapentin ve pregabalinin, spinal cerrahi geçiren hastalarda postoperatif ağrı ve uzun dönem fonksiyonel durumlarını inceleyen çalışmalarında 90 hastayı üç gruba ayırarak araştırmışlardır (101). Hastalara cerrahiden 60 dakika önce, birinci gruba 300 mg gabapentin, ikinci gruba 75 mg pregabalin, 3. gruba plasebo ilaç verilmiştir. Gruplara postoperatif dönemde 8 saat aralıklarla ilaçlar verilmeye devam edilmiştir. Gabapentin ve pregabalin verilen gruplar plasebo gruba göre daha az şiddette ağrı ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar vermiştir. Bu çalışmada gabapentinoitlerin benzer etkilerinin olduğu ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda pregabalin tek doz olarak verilmiş olup majör cerrahilerde etkin bir ağrı

kontrolü için cerrahiye takip eden peryotta 8 saat aralarla ilacın verilmesi faydalı olabilir. Pregabalin verdiğimiz grupta tek doz uyguladığımız için etkinliği yarılanma ömrüne uygun bulunmuştur.

Başka bir çalışmada lomber laminektomi operasyonu geçiren hastalar 3 gruba ayrılmıştır (102). Plasebo, 1200 mg gabapentin ve 300 mg pregabalin uyguladıkları çalışmada kontrol grubuna operasyondan 2 saat önce ve operasyondan 22 saat sonra plasebo, çalışma gruplarına ise 600 mg gabapentin (1200 mg/gün) ve 150 mg pregabalin (300 mg/gün) uygulanmıştır. Postoperatif dönemde tüm hastalara PCA cihazı bağlanmıştır. Pregabalin ve gabapentinin verilen dozlarda benzer etkileri olduğu bulunmuştur. Çalışma gruplarında kontrol grubuna göre postoperatif morfin tüketimi anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

YaDeau J.T. ve arkadaşlarının ayak bileği cerrahisinde multimodal analjezi tedavisine pregabalinin eklenmesi ile ilgili yaptığı 60 hastayı kapsayan çalışmasında hastalar iki grupta incelenmiştir (103). Operasyondan 60 dakika önce kontrol grubuna plasebo kapsül verilirken araştırma grubuna 100 mg pregabalin verilmiştir. Tüm hastalara popliteal sinir bloğu uygulanmış olup ardından uyluk bölgesinde turnike kullanılacağından kombine spinal epidural anestezi uygulanmıştır. Hastalara postoperatif dönemde PCA yöntemi ile ağrı kontrolü sağlanmıştır. Kontrol grubuna plasebo ve çalışma grubuna pregabalin 50 mg preparatları 3 gün boyunca 12 saat aralıklarla tekrar uygulanmıştır. Gruplar arasında ağrı skorları, opioid tüketimi ve opioid ilişkili yan etkiler birbirlerine benzer olarak bulunmuştur. Postoperatif analjezi ile ilgili bir makalede analjezik ilaç kombinasyonlarının risk fayda oranının ameliyat tipine bağlı olduğu bildirilmiş ve bu çalışmada pregabalinin fayda vermemesinin çalışma grubuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (104).

Pesonen A. ve arkadaşlarının kardiyak cerrahi geçiren 70 hastada pregabalinin opioid tüketimi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır (105). Ameliyattan 60 dakika önce kontrol grubuna plasebo ilaç, çalışma grubuna 150 mg pregabalin uygulanmıştır. Postoperatif tüm hastalara oksikodon ile hazırlanmış PCA yöntemi ile ağrı kontrolü uygulanmıştır. Operasyon gününden sonraki sabah başlamak üzere günde iki kere kontrol grubuna plasebo ilaç, çalışma grubuna 75 mg

pregabalin verilmiştir. Çalışma sonunda pregabalin grubunda postoperatif opioid tüketimi düşük bulunmuştur. Bu tür majör cerrahiler sonrasında etkin bir multimodal ağrı tedavisinin uygulanabilmesi için pregabalin gibi adjuvan ilaçların operasyon sonrası birkaç gün devam edilmesi faydalı olabilir. Bizim çalışmamızda pregabalin uygulamamızın tek dozla sınırlı kalması opioid tüketimine yansımamış olabilir.

Fujita N. ve arkadaşlarının 97 hasta katılımı ile yaptığı spinal cerrahi vakalarında preempitif pregabalinin postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırmıştır (106). Operasyondan 2 saat önce plasebo grubundaki hastalara aktif plasebo olarak 5 mg diazepam verilirken çalışma gruplarına 75 ve 150 mg pregabalin verilmiştir. Postoperatif dönemde morfin ile hazırlanmış PCA yöntemi ile ağrı kontrolü sağlanmıştır. 150 mg pregabalin verilen hastaların, postoperatif dönemde morfin tüketimi plasebo grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Yan etki profilinde bulantı kusma gruplarda sırasıyla 1, 2 ve 2 kişide izlenmiştir. Ek analjezik gereksinimi gruplarda sırasıyla 13, 18 ve 17 hastada olmuştur.

Balaban F. ve arkadaşlarının laparoskopik kolesistektomi yapılan 90 hastada ağrı yoğunluğunu araştırmak için çalışma yapmışlardır (107). Cerrahiden 60 dakika önce kontrol grubuna plasebo ilaç verilirken iki ayrı çalışma grubuna ise 150 mg ve 300 mg pregabalin verilmiş olup 150 mg ve 300 mg pregabalin verilen grupların ameliyat sonrası ilk VAS skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. 15, 30, 60, 120. dakika VAS skorlarında 300 mg pregabalin verilen grubun değerleri plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Postoperatif 30 ve 60. dakikadaki VAS skorları 300 mg pregabalin alan grupta 150 mg pregabalin alan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Toplam fentanil tüketimi kontrol grubunda, iki çalışma grubuna göre de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda preempitif 150 mg pregabalin ve pregabalin ilave olarak 800 mg ibuprofen verdiğimiz 2 grubumuzda VAS skorları sırasıyla pregabalin grubunda 4. saate kadar, pregabalin + ibuprofen grubunda ise 12. saate kadar anlamlı düşük bulunmuştur.

Gianesello L. ve arkadaşlarının 60 hasta ile yaptıkları spinal cerrahi sonrası ağrı kontrolü ve hayat kalitesini araştırdıkları çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır (108).

Operasyondan 60 dakika önce pregabalin grubuna 300 mg oral pregabalin verilirken kontrol grubuna ise plasebo ilaç uygulanmıştır. Hastalara postoperatif dönemde morfinle hazırlanmış PCA yöntemiyle ağrı kontrolü sağlanmıştır. Ağrı takibi VAS skorlaması kullanılarak yapılmıştır. Hastalara taburculuk sonrası 3. ay ve 1 yıl sonunda telefon ile ulaşılarak hayat kalitesi ile ilgili anket yapılmıştır. Pregabalin grubunda VAS skorları 12. saate kadar düşük bulunmuş olup morfin tüketimi de plasebo grubuna göre düşük bulunmuştur. Çalışmamız da spinal cerrahi vakalarında gerçekleştirilmiş olup pregabalin dozumuz 150 mg ile sınırlanmıştır. Bu tür cerrahilerde doz yükseltihip postoperatif devam edilmesi postoperatif ağrı yönetiminde daha faydalı olabilir.

Kim J.C. ve arkadaşları lomber spinal füzyon operasyonu geçiren 84 erkek hastada oral pregabalinin, adjuvan olarak perioperatif multimodal analjezi uygulamasında efektif dozunu araştırdıkları bir çalışma yapmışlardır (109). Hastalar üç gruba ayrılıp ameliyattan 60 dakika önce ve postoperatif 12. saatte olmak üzere 2 kere pregabalin verilmiştir. Gruplarda plasebo ilaç, 75 mg pregabalin ve 150 mg pregabalin kullanılmıştır. Toplam tüketilen fentanil miktarı, 150 mg pregabalin verilen grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak az ölçülmüş olup ameliyat sonrası 24 saatlik sürede ek analjezi ihtiyacı sıklığı 150 mg pregabalin verilen grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 75 mg pregabalin kullanılan grupla plasebo ilaç kullanılan gruptaki etkinlik benzer bulunurken 150 mg pregabalin kullanılan grupta fentanil tüketimi ve ek analjezik ihtiyaç anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Postoperatif komplikasyonlar açısından üç grup benzer bulunmuştur.

Posterior lomber spinal füzyon operasyonu olan 99 hastada parecoksib ve ketorolakın preemtif analjezi etkileri araştırılmıştır (110). Hastalar 3 gruba ayrılıp operasyondan 30 dakika önce bir gruba i.v. yoldan 40 mg parecoksib, diğer gruba i.v. yoldan 30 mg ketorolak uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise plasebo ilaç uygulanmıştır. Postoperatif dönemde hastaların tümüne 500 mg parasetamol verilmiştir. Ek analjezi gereksinimi halinde morfin kullanılmıştır. VAS skorları incelendiğinde ketorolak grubunun VAS skorları kontrol grubuna göre 0 ve 1. saatte, parecoksib grubunun kontrol grubuna göre 0. saatte daha düşük bulunmuştur. Parecoksib ve ketorolak gruplarının cerrahiden sonraki herhangi bir zamanda ağrı

kesici etkinliğinde anlamlı fark bulunmamıştır. Preemptif parecoksib ve ketorolak kullanımının lomber spinal füzyon operasyonlarında erken postoperatif dönemde ağrı kontrolünde, plasebo grubuna göre anlamlı olarak faydalı olduğunu öngörmüşlerdir.

Ahıskaloğlu E.O. ve arkadaşları, laporoskopik kolesistektomi cerrahisi geçiren 60 hastayı 2 gruba ayırarak tek doz preemptif intravenöz ibuprofenin postoperatif opioid tüketimi ve akut ağrı üzerine etkilerini araştırmışlardır (111). Kontrol grubuna operasyondan 30 dakika önce 100 ml izotonik uygulanırken ibuprofen grubuna ise intravenöz 400 mg ibuprofen uygulanmıştır. Tüm hastalara cerrahi sonunda ve postoperatif dönemde 6 saat aralıklarla 1000 mg parasetamol uygulanıp hastalara opioid ile hazırlanan PCA yöntemi ile ağrı kontrolü sağlanmıştır. VAS skorları harekette ve istirahate olarak ölçülmüştür. İstirahat ve hareketle VAS skorları ibuprofen grubunda daha düşük bulunmuş olup plasebo grubuna kıyasla fentanil tüketimi daha az bulunmuştur. Ek analjezik gereksinimi ibuprofen grubunda daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubunda bulantı kusma insidansı ibuprofen grubuna göre daha yüksek bulunurken diğer yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Multimodal analjezi yaklaşımıyla biz de çalışmamızda preemptif olarak pregabalin ve ibuprofen verip postoperatif peryotta opioid içeren PCA ve parasetamol ilavesi ile etkin bir ağrı kontrolü sağladık.

Singla N. ve arkadaşları, ortopedik operasyon geçiren 185 hasta ile yaptıkları çalışmada intravenöz ibuprofenin postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırmışlardır(112). İlk doz operasyon öncesinden başlayarak 6 saat aralıklarla intravenöz ibuprofen 800 mg ve plasebo ilaç etkileri karşılaştırılmıştır. Operasyon sonrası istirahat ve harekette VAS skorları bakılmış olup morfin tüketimi değerlendirilmiştir. Preoperatif ve postoperatif i.v. ibuprofen uygulaması hastalarda hem ağrı seviyelerini hem de morfin kullanımını önemli ölçüde azaltmıştır.

Kroll P.B. ve arkadaşları, abdominal histerektomi geçiren 319 hasta ile yaptıkları çalışmada intravenöz ibuprofenin postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırmışlardır (6). İntraoperatif dönemde, intravenöz 800 mg ibuprofen ve plasebo ilaç uygulanan post operatif dönemde de 6 saat aralıklarla tekrarlanan dozlarla yaptıkları çalışmada ilk 24 saatlik süreçte morfin tüketimi plasebo grubuna göre

ibuprofen grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sparber L.S. ve arkadaşları, elektif laparoskopik veya açık umbilikal ve/veya inguinal herni operasyonu geçiren 48 erkek hastada preoperatif intravenöz ibuprofenin, postoperatif narkotik kullanımı üzerine bir çalışma yapmışlardır (113). Kontrol grubuna preoperatif plasebo ilaç ve çalışma grubuna operasyondan 30 dakika önce intravenöz 800 mg ibuprofen uygulanmıştır. Postoperatif ağrı yönetiminde, intravenöz hidromorfon veya oral oksikodon / asetaminofen, sadece asetaminofen veya ibuprofen veya kombinasyonları kullanılmıştır. İbuprofen grubundaki hastalar ilk 2 saatlik dönemde biraz daha fazla oksikodon/asetaminofen ve intravenöz hidromorfon ihtiyacı duymuşlardır. Plasebo grubundaki hastalar ise daha çok ağrı kesici kombinasyonlarına ihtiyaç duymuşlardır. Ancak bu varyasyonlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve çalışmanın çeşitli sınırlayıcıları olduğunu düşünen araştırmacılar daha ileri araştırmaların yapılması gerektiğini önermişlerdir. Bu çalışmada olduğu gibi operasyon tiplerindeki farklılık, postoperatif dönemde kullanılan analjezik çeşitliliği çalışma sonucunu etkileyebileceği için biz çalışmamızda tek tip operasyon olarak posterior enstrumantasyon olgularını seçtik ve postoperatif analjezi metodunu standartize şekilde PCA ile sağladık.

Martinez A.G. ve arkadaşları, abdominal ve ortopedik cerrahi geçiren 206 hastada intravenöz ibuprofen etkilerini araştırmıştır (114). Kontrol grubuna preoperatif plasebo ilaç uygulanırken çalışma grubuna ise 800 mg i.v. ibuprofen verilmiştir. Gruplara 6 saatte bir uygulamalar tekrarlanmıştır. Operasyon sonrasında hastalara PCA yöntemi ile ağrı kontrolü sağlanmıştır. İbuprofen uygulanan grubun postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketimleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Grup 3 de uyguladığımız preempitif olarak oral yoldan verilen pregabaline ek uyguladığımız ve bir NSAİ ajan olan ibuprofen postoperatif opioid tüketimine olan etkisinin anlamsız olduğunu ancak, VAS skorunu iyileştirici etkisinin olduğunu bulduk. Martinez A.G. ve arkadaşlarının ve bizim çalışmamızdaki hasta grupları major cerrahi geçirecek hastalar olup santral ve periferik sensitizasyonu önlemede bir NSAİ ajanının kullanımının ağrı kontrolünde oldukça etkin olduğu görülmüştür.

Southworth S. ve arkadaşları, ortopedik veya abdominal cerrahi geçiren 406 hasta ile yaptıkları çalışmada plasebo ilaç ve 6 saat aralıklarla 400 mg ve 800 mg intravenöz ibuprofenin postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırmışlardır (7). Olgulara ilk doz cerrahi insizyon kapatılırken verilmek üzere 6 saat aralıklarla sırasıyla plasebo ilaç, 400 mg ve 800 mg intravenöz ibuprofen uygulanmıştır. İlk 24 saatlik morfin tüketimi 800 mg ibuprofen alan grupta plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunup ibuprofen 400 mg grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bulantı şikayeti plasebo grubuna göre 400 mg ve 800 mg ibuprofen grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Dozlar arasında etkinlik farkı olduğundan ve 400 mg ibuprofenin bazı çalışmalarda etkinliğinin izlenmemesi nedeniyle biz çalışmamızda 800 mg ibuprofeni tercih ettik.

6. SONUÇ

Çalışmamızda preempitif uygulanan pregabalin ve ibuprofenin postoperatif opioid tüketimini azaltmada etkili olmadığını, ancak postoperatif VAS skorlarını anlamlı düzeyde düşürmede etkili olduğunu bulduk.

Çalışmanın Limitasyonları:

Çalışmamız posterior enstrumantasyon olguları olması ve bu olguların major cerrahi grubunda kabul edilmesinden dolayı kullanılan preempitif ilaçların opioid tüketimi açısından etkisiz olduğunu düşünüyoruz. Bu durum;

1. Örneklem sayısı arttırılırsa opioid tüketimi açısından daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.
2. Bu tür cerrahilerde 150 mg pregabalin dozunun etkisiz olduğunu düşünüyoruz. Pregabalin dozu tek doz 150 mg değil, 2x1 150 mg olarak operasyondan sonraya uzatılabilir
3. Preempitif olarak kullanılan ibuprofen'in postoperatif süreçte devam edilmesi daha etkili ağrı kontrolü sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Klatt JWB, Mickelson J, Hung M, Durcan S, Miller C, Smith JT. A Randomized Prospective Evaluation of 3 Techniques of Postoperative Pain Management After Posterior Spinal Instrumentation and Fusion. *Spine*. 2013;38(19):1626-31.
2. Chelly JE. Pregabalin effective for the prevention of chronic postsurgical pain: really? *Anesthesia & Analgesia*. 2013;116(2):507-8.
3. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *The Yale journal of biology and medicine*. 2010;83(1):11.
4. Derbent A, Yılmaz B, Uyar M. Chronic pain following spine surgery. *Ağrı*. 2012;24(1):1-8.
5. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*. 1996;52(5):13-23.
6. Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ibuprofen (IV-Ibuprofen) in the Management of Postoperative Pain Following Abdominal Hysterectomy. *Pain Practice*. 2011;11(1):23-32.
7. Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clinical therapeutics*. 2009;31(9):1922-35.
8. Moss JR, Watcha MF, Bendel LP, McCarthy DL, Witham SL, Glover CD. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Pediatric Anesthesia*. 2014;24(5):483-9.
9. Jordan C, Lehane J, Robson P, Jones J. A Comparison Of The Respiratory Effects Of Meptazinaol Pentazocine And Morphine. *British Journal of Anaesthesia*. 1979;51(6):497-502.
10. Yeğül İ. Ağrı ve Tedavisi. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993. 1- 19 p.
11. Raj PP. Practical Management of Pain: Mosby Year Book; 1992. 12- 23 p.
12. Erdine S. Ağrı. Erdine S, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. 837-8 p.
13. Erdine S. Ağrı. Erdine S, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. 19-25 p.

14. Erdine S. Ağrı. Erdine S, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. 145-67 p.
15. Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji. John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. 1023-35 p.
16. A. Gonzales V, Martelli M, M. Baker J. Psychological assessment of persons with chronic pain2000. 69-83 p.
17. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi: Gizben Matbaacılık; 2003.
18. Cousins MJ. Acute Pain and the Injury Response: Immediate and Prolonged Effects. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1989;14(4):162-79.
19. Postoperative pain. *British medical journal*. 1976;2(6037):664.
20. Mather L, Mackie J. The incidence of postoperative pain in children. *Pain*. 1983;15(3):271-82.
21. Önal A. Algoloji: Nobel Tıp Kitabevi; 2004 2004.
22. Wall PD, McMahon SB, Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5: Elsevier/Churchill Livingstone; 2006. p. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception.
23. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. Erdine S, editor. İstanbul: Alemdar Ofset; 2000. 20 p.
24. Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology*. 1988;68(4):571-90.
25. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983;306:686.
26. Pereira PJS, Lerner EA. Gate Control Theory Springs a Leak. *Neuron*. 2017;93(4):723-4.
27. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Kayhan Z, editor: Logos Yayıncılık; 2004. 929-30 p.
28. Loeser JD. Bonica's Management of Pain. 3 ed. Stephen H. Butler CRC, Dennis C. Turk, editor. USA: Lippincot Williams; 2001. 311-21 p.
29. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57.
30. Garra G, Singer AJ, Domingo A, Thode HC, Jr. The Wong-Baker pain FACES scale measures pain, not fear. *Pediatric emergency care*. 2013;29(1):17-20.
31. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-Controlled Analgesia in the Management of Postoperative Pain. *Drugs*. 2006;66(18):2321-37.

32. Dahlström B, Tamsen A, Paalzow L, Hartvig P. Patient-controlled Analgesic Therapy, Part IV: Pharmacokinetics and Analgesic Plasma Concentrations of Morphine. *Clinical Pharmacokinetics*. 1982;7(3):266-79.
33. Rawal N. Postoperative pain and its management. Raj PP, editor: Mosby Year Book; 1992. 367-90 p.
34. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1988;44(3):335-42.
35. Goodman & Gillman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13 ed. Brunton LL, editor: McGraw-Hill Education; 2018. 379 p.
36. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Vlahos L, Tsiatas ML. Oral Transmucosal Fentanyl Citrate: Overview of Pharmacological and Clinical Characteristics. *Drug Delivery*. 2006;13(4):269-76.
37. Striebel HW, Pommerening J, Rieger A. Intranasal fentanyl titration for postoperative pain management in an unselected population. *Anaesthesia*. 1993;48(9):753-7.
38. Striebel HW, Wessel A, Rieger A. [Intranasal fentanyl for breakthrough cancer pain. A pilot study.]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 1993;7(3):174-7.
39. Skaer TL. Practice Guidelines for Transdermal Opioids in Malignant Pain. *Drugs*. 2004;64(23):2629-38.
40. Morgan & Mikhail *Klinik Anesteziyoloji*. John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. 958-65 p.
41. van den Beuken-van Everdingen MH, de Graeff A, Jongen JL, Dijkstra D, Mostovaya I, Vissers KC. Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2017;17(3):409-19.
42. Mitchell RWD, Smith G. The Control of Acute Postoperative Pain. *British Journal of Anaesthesia*. 1989;63(2):147-58.
43. Loeser JD. *Bonica's Management of Pain*. 3 ed. Stephen H. Butler CRC, Dennis C. Turk, editor. USA: Lippincot Williams; 2001. 1843 p.
44. Forouzanfar T, Sabelis A, Ausems S, Baart JA, van der Waal I. Effect of ice compression on pain after mandibular third molar surgery: a single-blind,

- randomized controlled trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;37(9):824-30.
45. Loeser JD. *Bonica's Management of Pain*. 3 ed. Stephen H. Butler CRC, Dennis C. Turk, editor. USA: Lippincot Williams; 2001. 1840 p.
 46. Rockville MD. *Acute Pain Management, Operative or Medical Procedures and Trauma, Clinical Practice Guideline*. Acute Pain Management Guideline Panel; Washington: US Department of Health and Human Services; 1992.
 47. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3 ed: Logos Yayıncılık; 2004. 104-8 p.
 48. Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10 ed. Kayaalp SO, editor: Hacettepe Taş; 2002. 916-37 p.
 49. Morgan & Mikhail *Klinik Anesteziyoloji*. John F. Butterworth DCM, John D. Wasnick, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. 194-6 p.
 50. *Miller Anestezi*. 6 ed. Miller RD, editor. İzmir: Güven Bilimsel; 2010. 390-8 p.
 51. *Goodman& Gillman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. 13 ed. Brunton LL, editor: McGraw-Hill Education; 2018. 366-73 p.
 52. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, van Wijck AJM, et al. Procedure-specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1237-45.
 53. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, et al. The Quality of Pain Management in German Hospitals. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010;107(36):607-14.
 54. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *European journal of anaesthesiology*. 2015;32(10):725-34.
 55. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;97(2):534-40, table of contents.
 56. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Brennan TJ. Postoperative pain—clinical implications of basic research. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2007;21(1):3-13.
 57. Ismail S, Shahzad K, Shafiq F. Response to the letter for the article - Observational study to assess the effectiveness of postoperative pain management of patients

- undergoing elective caesarean section. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2012;28(3):410-1.
58. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet*. 2011;377(9784):2215-25.
 59. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *British Journal of Anaesthesia*. 101(1):77-86.
 60. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet*. 2006;367(9522):1618-25.
 61. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EAM. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) – A systematic review. *European Journal of Pain*. 2009;13(7):719-30.
 62. Eisenach JC. Treating and preventing chronic pain: a view from the spinal cord-- Bonica Lecture, ASRA Annual Meeting, 2005. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31(2):146-51.
 63. Katz J, Seltzer Ze. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009;9(5):723-44.
 64. Singh JA, Lewallen D. Age, gender, obesity, and depression are associated with patient-related pain and function outcome after revision total hip arthroplasty. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(12):1419.
 65. Lavand'homme P. From preemptive to preventive analgesia: time to reconsider the role of perioperative peripheral nerve blocks? *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(1):4-6.
 66. Young A, Buvanendran A. Recent advances in multimodal analgesia. *Anesthesiology clinics*. 2012;30(1):91-100.
 67. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current opinion in anaesthesiology*. 2009;22(5):588-93.
 68. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1249-60.

69. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials^{†}. *British Journal of Anaesthesia*.94(4):505-13.
70. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(18):2411-8.
71. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(1):199-207.
72. Sullivan D, Lyons M, Montgomery R, Quinlan-Colwell A. Exploring Opioid-Sparing Multimodal Analgesia Options in Trauma: A Nursing Perspective. *Journal of Trauma Nursing*. 2016;23(6):361-75.
73. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Tüzüner F, editor. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
74. Carli F, Mayo N, Klubien K, Schrickler T, Trudel J, Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. *Anesthesiology*. 2002;97(3):540-9.
75. Kissin MDPDI. Preemptive Analgesia. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1138-43.
76. Kissin MDPI. Preemptive AnalgesiaWhy Its Effect Is Not Always Obvious. *Anesthesiology*. 1996;84(5):1015-9.
77. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive Analgesia—Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. *Anesthesia & Analgesia*. 1993;77(2):362-79.
78. Møiniche MDS, Kehlet MDDMSH, Dahl MDDMSJørgen B. A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Preemptive Analgesia for Postoperative Pain ReliefThe Role of Timing of Analgesia. *Anesthesiology*. 2002;96(3):725-41.
79. Scott LJ. Intravenous Ibuprofen. *Drugs*. 2012;72(8):1099-109.
80. Goodman& Gillman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 13 ed. Brunton LL, editor: McGraw-Hill Education; 2018. 688 p.

81. Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 13 ed. Brunton LL, editor: McGraw-Hill Education; 2018. 315,6,50 p.
82. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005;65(1):111-8; discussion 9-20.
83. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. *Anesthesiology*. 1995;82(4):1071-81.
84. TARD Postoperatif Ağrı Tedavisi uygulama klavuzu Mart 2006 [
85. Bonnet F, Marret E. Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2007;21(1):99-107.
86. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science (New York, NY)*. 2000;288(5472):1765-9.
87. Reuben SS, Buvanendran A. Preventing the development of chronic pain after orthopaedic surgery with preventive multimodal analgesic techniques. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2007;89(6):1343-58.
88. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, Hallab NJ, Saha C, Negrescu C, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology*. 2006;104(3):403-10.
89. Lamplot JD, Wagner ER, Manning DW. Multimodal Pain Management in Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 29(2):329-34.
90. Yu L, Ran B, Li M, Shi Z. Gabapentin and pregabalin in the management of postoperative pain after lumbar spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(22):1947-52.
91. Horlocker TT, Wedel DJ. Anticoagulation and neuraxial block: historical perspective, anesthetic implications, and risk management. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23(6 Suppl 2):129-34.
92. Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 87(1):47-61.
93. Pinar HU, Karaca O, Karakoc F, Dogan R. Effects of Addition of Preoperative Intravenous Ibuprofen to Pregabalin on Postoperative Pain in Posterior Lumbar Interbody Fusion Surgery. *Pain research & management*. 2017;2017:1030491.

94. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth.* 2008;100(6):834-40.
95. Karaca O, Pinar HU, Turk E, Dogan R, Ahiskalioglu A, Solak SK. Effects of Single-Dose Preemptive Pregabalin and Intravenous Ibuprofen on Postoperative Opioid Consumption and Acute Pain after Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research.* 2017:1-7.
96. Urban MK, Labib KM, Reid SC, Goon AK, Rotundo V, Cammisa FP, Jr., et al. Pregabalin Did Not Improve Pain Management After Spinal Fusions. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery.* 2018;14(1):41-6.
97. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg.* 2007;105(5):1449-53, table of contents.
98. Ahiskalioglu EO, Ahiskalioglu A, Aydin P, Arslan Z, Aksoy M, Temiz A. Effects of a single-dose preemptive pregabalin on acute and chronic pain after inguinal hernia repair with mesh under spinal anaesthesia: A randomised controlled trial. *European journal of anaesthesiology.* 2016;33(8):605-7.
99. Ahiskalioglu A, Ince I, Aksoy M, Yalcin E, Ahiskalioglu EO, Kilinc A. Effects of a Single-Dose of Pre-Emptive Pregabalin on Postoperative Pain and Opioid Consumption After Double-Jaw Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2016;74(1):53.e1-7.
100. Clarke H, Page GM, McCartney CJ, Huang A, Stratford P, Andrion J, et al. Pregabalin reduces postoperative opioid consumption and pain for 1 week after hospital discharge, but does not affect function at 6 weeks or 3 months after total hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2015;115(6):903-11.
101. Khurana G, Jindal P, Sharma JP, Bansal KK. Postoperative pain and long-term functional outcome after administration of gabapentin and pregabalin in patients undergoing spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(6):E363-8.

102. Ozgencil E, Yalcin S, Tuna H, Yorukoglu D, Kecik Y. Perioperative administration of gabapentin 1,200 mg day-1 and pregabalin 300 mg day-1 for pain following lumbar laminectomy and discectomy: a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Singapore medical journal*. 2011;52(12):883-9.
103. Yadeau JT, Paroli L, Kahn RL, Jules-Elysee KM, Lasala VR, Liu SS, et al. Addition of pregabalin to multimodal analgesic therapy following ankle surgery: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(3):302-7.
104. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology*. 2010;112(1):220-5.
105. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammaren E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011;106(6):873-81.
106. Fujita N, Tobe M, Tsukamoto N, Saito S, Obata H. A randomized placebo-controlled study of preoperative pregabalin for postoperative analgesia in patients with spinal surgery. *Journal of clinical anesthesia*. 2016;31:149-53.
107. Balaban F, Yagar S, Ozgok A, Koc M, Gullapoglu H. A randomized, placebo-controlled study of pregabalin for postoperative pain intensity after laparoscopic cholecystectomy. *Journal of clinical anesthesia*. 2012;24(3):175-8.
108. Gianesello L, Pavoni V, Barboni E, Galeotti I, Nella A. Perioperative pregabalin for postoperative pain control and quality of life after major spinal surgery. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2012;24(2):121-6.
109. Kim JC, Choi YS, Kim KN, Shim JK, Lee JY, Kwak YL. Effective dose of perioperative oral pregabalin as an adjunct to multimodal analgesic regimen in lumbar spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(6):428-33.
110. Siribumrungwong K, Cheewakidakarn J, Tangtrakulwanich B, Nimmaanrat S. Comparing parecoxib and ketorolac as preemptive analgesia in patients undergoing posterior lumbar spinal fusion: a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16:59.

111. Ahiskalioglu EO, Ahiskalioglu A, Aydin P, Yayik AM, Temiz A. Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. *Medicine*. 2017;96(8):e6200.
112. Singla N, Rock A, Pavliv L. A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen (IV-ibuprofen) for treatment of pain in post-operative orthopedic adult patients. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2010;11(8):1284-93.
113. Sparber LS, Lau CS, Vialet TS, Chamberlain RS. Preoperative intravenous ibuprofen does not influence postoperative narcotic use in patients undergoing elective hernia repair: a randomized, double-blind, placebo controlled prospective trial. *Journal of pain research*. 2017;10:1555-60.
114. Gago Martinez A, Escontrela Rodriguez B, Planas Roca A, Martinez Ruiz A. Intravenous Ibuprofen for Treatment of Post-Operative Pain: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *PloS one*. 2016;11(5):e0154004.