



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FONKSİYONEL ENDOSKOPIK SİNÜS CERRAHİSİNDE
GABAPENTİN VE NİMESULİDİN PREEMPTİF
ANALJEZİK ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ertuğrul KILIÇ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK
MART 2011**

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FONKSİYONEL ENDOSKOPİK SİNÜS CERRAHİSİNDE
GABAPENTİN VE NİMESULİNİN PREEMPTİF
ANALJEZİK ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ertuğrul KILIÇ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK**

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi, meslek sevgisi, azmi ve kişiliği ile örnek aldığım, eğitimimde büyük emeği olan kıymetli hocam Prof. Dr. Sıtkı GÖKSU hocama teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan ve tez çalışmamda bana her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK hocama teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran değerli hocalarım, Prof. Dr. Süleyman GANİDAĞLI, Doç. Dr. Mehmet CESUR, Doç. Dr. Lütfiye PİRBUDAK ÇÖÇELLİ, Yrd. Doç. Dr. Senem KORUK, Yrd. Doç. Dr. Rauf GÜL ve Yrd. Doç. Dr. Levent ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum uzman, asistan ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince beni bugünlere getiren ve desteklerini benden esirgemeyen anne-babama, aileme, çocuklarım Elif, Ela, Yavuzalp ve eşim Filiz'e teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Ertuğrul KILIÇ

Gaziantep - 2011

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENELBİLGİLER	3
2.1. Postoperatif Ağrı	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Akut Ağrı Nörofizyolojisi	3
2.1.2.1. Nosiseptif İletimin Seyrettiği Çıkan Nosiseptif Yollar	4
2.1.2.2. Ağrılı Uyarıları Baskılayan Antinosiseptif Yollar	4
2.1.2.3. Ağrı İletim Kontrol Teorileri	5
2.1.3. Cerrahiye Sempatoadrenal Yanıt	5
2.1.4. Ağrı ve Postoperatif Ağrının Komponentleri	6
2.1.5. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Olan Etkisi	7
2.2. Preemptif Analjezi	8
2.2.1. Preemptif Analjezi Uygulamalarında Yöntem ve İlaçlar	10
2.2.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Arttıracak Faktörler	11
2.3. Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi	12
2.4. Gabapentin	13
2.4.1. Nöroendokrin Ağrı Sendromlarında Gabapentin Kullanımı	14
2.4.2. Farmokodinamik Özellikleri	15
2.4.3. Farmokokinetik Özellikler	15

2.4.4. Gabapentinin Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar	16
2.4.5. Gabapentinin Yan Etkileri	16
2.4.6. Gabapentin ile İlaç Etkileşimleri	16
2.5. Nimesulid	17
2.5.1. Farmakodinamik Özellikleri	17
2.5.2. Antienflamatuar Etki	17
2.5.3. Antipiretik ve Analjezik Etki	18
2.5.4. Farmakokinetik Özellikler	18
2.5.5. Nimesulid'in Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar	19
2.5.6. Nimesulid'in Yan Etkileri	19
2.5.7. Nimesulid'in İlaç Etkileşimleri	19
2.6. Diklofenak Sodyum	20
2.6.1. Farmokodinamik Özellikleri	20
2.6.2. Farmokokinetik Özellikler	20
2.6.3. Postoperatif Analjezik Olarak Diklofenak Sodyum'un Kullanımı	21
2.6.4. Diklofenak Sodyum'un Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar	21
2.6.5. Diklofenak Sodyum'un Yan Etkileri	22
2.6.6. Diklofenak Sodyum'un İlaç Etkileşimleri	23
2.7. Modifiye Aldrete Skoru	24
2.8. Visüel Analog Skala	25
2.9. Numerik Rank Skoru	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7.KAYNAKLAR	48

III. ÖZET

FONKSİYONEL ENDOSKOPIK SİNÜS CERRAHİSİNDE GABAPENTİN VE NİMESULİDİN PREEMPTİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİ

Dr. Ertuğrul KILIÇ

Uzmanlık Tezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ayşe MIZRAK

Mart 2011, 55 Sayfa

Preemptif analjezi postoperatif ağrının kontrol altına alınmasında ve cerrahinin oluşturduğu stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktördür. Amacımız gabapentin ve nimesulid'in postoperatif analjezik tüketimine, vizüel analog skala (VAS) üzerine etkisini ve oluşabilecek yan etkilerini plasebo grubu ile karşılaştırmaktır.

ASA I-II risk grubunda bulunan 18–70 yaş aralığında, fonksiyonel sinüs cerrahisi (FESC) geçirecek olan 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Operasyondan bir saat önce hastalara oral yolla Grup 1'de plasebo kapsül, Grup 2'de gabapentin 1200 mg, Grup 3'de nimesulid 100 mg verildi. Bütün hastalarda peroperatif hemodinamik parametreler ölçüldü. Postoperatif ilk 24 saat içerisindeki bulantı kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi gibi yan etkiler, operasyon bitiminden itibaren ilk diklofenak ihtiyacının olduğu süre ve VAS kaydedildi.

Postoperatif 24 saat boyunca yapılan takiplerin hepsinde ilk diklofenak ihtiyaç süresi, ilaçların oral alımından ve operasyon bitiminden itibaren Grup 2'de Grup 3'e göre; Grup 3'te Grup 1'e göre ve Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksek olarak daha uzundu (Grup 2>Grup 3>Grup 1). Total diklofenak tüketimi Grup 2' de; Grup 1 ve Grup 3' e göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Postoperatif VAS değeri Grup 2'de Grup 1 ve 3'e göre daha düşük bulundu.

Sonuç olarak, FESC sonrası postoperatif analjezi amacıyla gabapentinin veya nimesulid'in preemptif olarak güvenli bir şekilde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Preemptif analjezi, Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi, Gabapentin, Nimesulid,

IV. ABSTRACT

PREEMPTIVE ANALGESIC EFFICACY OF GABAPENTIN AND NIMESULIDE IN THE FUNCTIONAL ENDOSCOPIC SINUS SURGERY

Ertuğrul KILIÇ, MD

Residency Thesis; Department of Anesthesiology and Reanimation
Supervisor: Assistant Prof. Dr. Ayse MIZRAK

March 2011, 55 pages

Preemptive analgesia is an important factor in controlling the postoperative pain and avoiding the stress response caused by the surgery. We aim to compare impact of Gabapentin and Nimesulide on postoperative analgesic consumption on the visual analog scale (VAS) as well as any potential side effects, to those of the placebo group.

Ninety patients aged 18–70 under ASA I-II risk, who were to undergo Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS), were included in the study. Patients were randomized into three groups. One hour before the surgery, oral placebo capsules were administered to Group I patients, Gabapentin 1200 mg to Group II patients and Nimesulide 100 mg to Group III patients. Perioperative hemodynamic parameters were measured for all patients. During the first 24 hours of the postoperative period, side effects such as nausea, vomiting, hypotension, hypertension, bradycardia, tachycardia were noted, and the time from end of the surgery to the first diclofenac need was recorded in addition to VAS scores.

In all of the follow-ups for 24 hours of the postoperative period, time from end of the surgery until the first diclofenac requirement for Group 2 patients was statistically longer than Group 3 patients; Group 3 patients longer than Group 2 patients; and Group 2 patients longer than Group 1 patients (Group 2 > Group 3 > Group 1). Total diclofenac consumption of group 2 was found to be significantly lower than Group 1 and Group 3 on a statistical basis. Postoperative VAS score in Group 2 was lower than Group 1 and Group 3.

To conclude, we believe that Gabapentin or Nimesulide may be safely used preemptively for the purposes of postoperative analgesia after FESS procedures.

Keywords: Preemptive analgesia, Functional Endoscopic Sinus Surgery, Gabapentin, Nimesulide

V. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AD	: İstatistiksel olarak anlamlı değil
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DKB	: Diastolik kan basıncı
EKG	: Elektrokardiyogram
ETCO ₂	: Entidal karbondioksit
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FESC	: Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
GABA	: Gama-amino bütirik asid
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GiS	: Gastrointestinal Sistem
KAH	: Kalp atım hızı
NSAI	: Nonsteroid antiinflamatuvar
NMDA	: N-metil- D-aspartat
NRS	: Numerik Rank Skoru
OKB	: Ortalama kan basıncı
O ₂	: Oksijen
SGPT (ALT)	: Alanin aminotransferaz
SGOT (AST)	: Aspartat aminotransferaz
SKB	: Sistolik kan basıncı
SpO ₂	: Periferik oksijen satürasyonu
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKi	: Vücut kitle indeksi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Grupların Demografik Verileri.....	32
Tablo 2: Grupların Postoperatif 24 saat'lik Numeric Rank Score'larının, Postoperatif İlk Diklofenak İhtiyaç Sürelerinin, 24 Saat'lik Postoperatif Toplam Diklofenak İhtiyacının ve Konfor Skalalarının Karşılaştırılması.....	37
Tablo 3: Postoperatif Dönemde Gruplar Arasında Görülen Yan Etkiler.....	38
Tablo 4: Grupların Postoperatif Visual Analog Skalalarının (VAS) Karşılaştırılması.....	40

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gabapentinin kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2. Nimesulidin kimyasal yapısı.....	17
Şekil 3. Diklofenak Sodyumun kimyasal yapısı.....	20
Şekil 4. Grupların Çeşitli Dönemlerdeki KAH Değerlerinin Karşılaştırılması...33	
Şekil 5. Grupların Çeşitli Dönemlerdeki Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması.....	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Cerrahi sonrası anksiyetenin önemli sebeplerinden biri postoperatif oluşan ağrıdır (1). Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp yara iyileşmesiyle giderek azalan, anksiyeteye neden olan, sempatik, endokrinolojik, metabolik değişiklikler gibi istenmeyen postoperatif etkileri olan bir durum olup etkili bir şekilde tedavi edilmelidir (2). İyi sağlanmış bir analjezi, hastanın postoperatif konforunu artıracak gibi, hastanede daha uzun süre kalmaya yol açacak komplikasyonların gelişimini ve maliyetin azalmasını da sağlar (3).

Ağrının giderilmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır (4). Bu amaçla en sık opioid analjezikler tercih edilmektedir. Özellikle solunum sistemini deprese etmeleri ve gastrointestinal sistem üzerine olan istenmeyen etkileri nedeniyle hekimler tarafından çoğu zaman yeterli analjezik dozda kullanılamamaktadırlar. Opioidlerle birlikte tercih edilen non steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) gastrointestinal sistem, hematolojik sistem, renal fonksiyonlar üzerine istenmeyen etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır (6).

Son yıllarda postoperatif oluşan ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının cerrahi işleme bağlı oluşan stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğu ortaya konmuştur (6). Bu da preemptif analjezi sağlanması fikrini güçlendirmiştir. Preemptif

analjezinin amacı nosiseptif stimulusların afferent C lifleri aracılığı ile spinal kord dorsal nöronlarında meydana getirdikleri hipereksitabiliteye bağlı oluşan sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrının engellenmesidir (6). Preemptif analjezi amacıyla birçok ilaç ve rejyonal blok denenmiştir (6). Bu amaçla kullanılan ilaçların bazıları: NSAİ, opioidler, siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri dir. Rejyonal blok yöntemlerinin bazıları ise: infraklavüküler blok, aksiller blok, psoas bloğudur.

Üçüncü kuşak bir antiepileptik olarak geliştirilen gabapentin, santral sinir sisteminde önemli bir nörotransmitter olan gama-amino bütirik asidin (GABA) yapısal analogudur. Epilepsi dışında nöropatik ağrı, psikiyatrik bozukluklar, hareket bozuklukları, alkol bağımlılığı, migren profilaksisi, esansiyel tremor, postoperatif ağrı gibi hastalıkların tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar özellikle gabapentinin nöropatik ağrı üzerine olan etkinliği ve güvenilirliği üzerine yoğunlaşmış durumdadır (7- 9).

Nimesulid, COX-2 inhibitörü olan ve analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtır. Akut ve kronik ağrılarda olduğu gibi postoperatif ağrı kontrolünde de kullanılmaktadır (10).

Bu çalışmadaki amacımız, cerrahi insizyonla başlayan nöropatik ve inflamatuvar ağrıda, gabapentin ve nimesulid' in analjezik tüketimine, vizüel analog skala (VAS) üzerine etkilerini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Postoperatif Ağrı

2.1.1. Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatına göre ağrının tanımı: "Ağrı var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşla gitmeyen duyuşsal ve emosyonel deneyimdir." veya " Ağrı bir korunma mekanizması" olarak tanımlanmaktadır (8).

Postoperatif ağrı; cerrahi insizyon ile başlayan giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır (2).

2.1.2. Akut Ağrı Nörofizyolojisi

Nörofizyolojide ağrı, nosisepsiyon kavramı ile birlikte kullanılır. Nosisepsiyon tam olarak doku hasarı ve ağrı algılanması arasında oluşan karmaşık bir dizi elektrokimyasal olayın tümünü birden tanımlar (9).

Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nosisepsiyon dört fizyolojik olayı içerir (10).

1. Transdüksiyon; sensoriyal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

2. Transmisyon; ilgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine

iletilmesidir.

3. Modülasyon; transmisyon iletisinin inen nöral yollar ile azaltılması ve değiştirilmesidir.

4. Persepsiyon; transdüksiyon, transmisyon ve modülasyonla iletilen ağrının subjektif emosyonel ve psikolojik özellikler ile etkileşerek algılanmasının sağlandığı son aşamadır.

2.1.2.1. Nosiseptif İletimin Seyrettiği Çıkan Nosiseptif Yollar

1. Spinotalamik yol: Lamina I, V, VII, VIII'deki nöronlardan köken alır. Spinotalamik yol talamusa yaklaşımı sırasında medial ve lateral olarak iki kısma ayrılır. Lateral kısım iletinin fonksiyonu, nosiseptif uyarının lokalizasyonu ve karakterinin algılanması ile ilgilidir. Medial kısım ise ağrıya karşı genel uyanıklık ve otonomik yanıtlarla ilişkilidir.

2. Spinoretiküler yol: Bu yolun hücreleri Lamina I, IV ve VII' den köken alır. Ağrı algılanmasının affektif / motivasyonel yönü ile ilişkilidir.

3. Spinomezensefalik yol: Dorsal boynuz lamina I, VI'daki nosiseptif projeksiyon nöronları anterolateral sistem içinde, spinoretiküler yola çok yakın olarak mesensefalik periaquaduktal gri cevhere yükselir (8,9).

2.1.2.2. Ağrılı Uyarıları Baskılayan Antinosiseptif Yollar

Dorsal boynuzda ve beyin sapı merkezlerinde ağrılı uyarılara karşı antinosiseptif bir aktivitenin olduğu bilinmektedir. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergic nöronlar serebral korteks ve hipotalamusla bağlantı içindedirler. Bu nöronlar bulbusta nukleus retikularis gigantosellüleriste bulunan seritonergic nöronlarla sinaps yapar. Diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbusta seritonin nöronlarını eksite eder. Bu nöronlar omurilikte dorsolateral fasikulus içinde inerek dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde presinaptik ve postsinaptik bağlantılarda inhibisyon meydana getirir (9). Bulbus ve pons üzerinde lateral yerleşimli, temel nörotransmitteri noradrenalin olan çekirdekler vardır. Bu sistemde dorsolateral funikulus yolu ile dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerinde projekte olurlar. Noradrenalin diensefalik endorfinle ilişkilidir

ve alfa adrenerjik reseptörleri kullanarak inhibitör etki gösterir. Antinosiseptif spinal segmental mekanizma bir diğer analjezi gurubunu oluşturur. Burada özellikle spinal yerleşimli enkefalinergic nöronlar önemli rol oynar. Lokal enkefalinergic nöronlar hem C-lifleri ve hem de delta liflerinden gelen kollaterallerle eksite olur ve böylece hem presinaptik bir mekanizmayla ve hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana gelir (3, 8). Monoaminergic ve enkefalinergic antinosiseptif etkiler, hücresel düzeyde lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde, K⁺ membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon meydana getirerek ortaya çıkar. Genel bir inhibitör madde olan GABA'nın da antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok monoaminergic transmitterler, GABA ve kısmen de enkefalinle olmaktadır (11).

2.1.2.3. Ağrı İletim Kontrol Teorileri

Spesifik Teori: Ağrı; özel liflerle iletilir ve santral sinir sisteminde özel bir alanda sonlandırılır.

Pattern Teori: Bu teoriye göre ağırlı uyaran spinal korda ulaştıktan sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir.

Kapı Kontrol Teorisi: Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan bir teodir. Ağırlı uyarının spinal korda kontrolünü ve buradan üst merkezlere geçişini kapsar. Bu teoriye göre periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impluslarla eksitan ara nöronlar aktive olmakta ve bu inhibitör ara nöronu inhibe ederek ve projeksiyon nöronunu eksite ederek ağırlı implusların santral sinir sistemine geçmesine yol açmaktadır (11,12).

2.1.3. Cerrahiye Sempatoadrenal Yanıt

Sempatik sinir sistemi tarafından organizmayı dış etkenlerden korumak amacıyla meydana getirilen refleks yanıttır. Sempatik otonom sinir sisteminin aktivasyonu sonucu adrenal medulladan katekolamin, presinaptik uçtan noradrenalin salınımı artar. Nörotransmitter olan noradrenalinin bir kısmı sistemik dolaşıma katılır. Sempatik aktivite sonucu taşikardi ve hipertansiyon oluşur. Sempatik aktivitenin süresi uzarsa bazı organlarda işlev ve perfüzyon

bozuklukları oluşabilir (13). Bunlar; Postoperatif hipertansiyon, artmış periferik vasküler direnç (afterload), kardiyak outputu korumak veya arttırmak için kalbin kontraktilesi ve oksijen tüketimindeki artış şeklinde sıralanabilir. Bu durum sağlıklı insanlarda tolere edilebilirken koroner arter hastalığı olan hastalarda miyokard iskemisi riskini arttırabilir (14). Kan akımı hayati organlara yönelirken, hasar gören dokularda ve visseral organlarda belirgin olarak azalır. Bunun sonucu olarak da yara iyileşmesinde bozulma, kas spazmında artma, visseral somatik iske mi ve asidoz gelişir (14).

2.1.4. Ağrı ve Postoperatif Ağrının Komponentleri

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve doku iyileşmesiyle azalan akut bir ağrıdır. Eksojen ve endojen ağrılı uyaranın sinir sisteminde işlenmesiyle oluşan ve hoş olmayan bu his organizmanın bu impulsa verdiği biyolojik aktif bir cevaptır, kişiye özgüdür, subjektiftir. Ağrının 4 tane komponenti vardır (2).

1. Sensoriyal diskriminatif komponent; ağrılı uyaranın nosiseptif sistemde, impuls olarak iletilmesi sonucu, uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesini sağlar.

2. Kognitif komponent; süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyaranın, hastanın düşünsel düzeyi, geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek bilişsel olarak algılanmasını sağlar.

3. Ağrının affektif komponenti; bilişsel olarak değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel yanıttır. Ağrının hoşnutsuzluk, korku, tedirginlik, ızdırap gibi kişiler arasında değişiklik gösteren özellikleri vardır.

4. Vejetatif somatomotor komponent; ağrılı impulsun oluşturduğu segmental, spinal ve supraspinal refleks cevaptır. Terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri gibi vejetatif refleks cevap, mimikler, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon gibi motor refleksleri kapsar.

Postoperatif ağrı üç komponentten oluşur:

1. Kütanöz komponent; kütanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanmasıyla ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.

2. Derin somatik komponent; algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.

3. Visseral komponent; uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı künt sızı ve yaygın karekteredir. Visseral ağrının; boş organların aşırı gerilmesi ve düz kas kontraksiyonu, solid organlarda kapsül gerilmesi, visseral organlarda anoksi, aljezik (ağrı uyandıran) maddelerin birikimi, mide-özefagus mukoza inflamasyonu gibi kimyasal etkilerle oluştuğu düşünülmektedir (11,14,15).

2.1.5. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Olan Etkisi

Postoperatif ağrının yol açtığı anksiyete, depresyon ve cerrahiye verilen stres yanıt sonucu oluşan endokrin fonksiyonlardaki değişiklikler, sempatik sistemin aktivasyonu, uygulanan cerrahinin tipi, süresi, hastanın vücut ısı, hipovolemi, iske mi, asidoz gibi birçok faktörle postoperatif dönemde sistemler üzerinde önemli değişiklikler olabilir. Etkin bir postoperatif analjezi sağlandığı takdirde bu etkiler minimize edilebilir (16).

1. Solunum sistemine etkileri: Özellikle toraks ve batin operasyonu geçiren hastalarda vital kapasite, tidal volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde azalma görülür. Postoperatif ağrı nedeniyle derin nefes alamama ve öksürüğün kısıtlanması sonucu sekresyonların birikmesiyle hipoksemi, hiperkarbi, atelektazi, pnömoni gibi ciddi yan etkiler görülebilir (17, 18). Pulmoner fonksiyonları düzeltmek ve ağrıyı azaltmak için opioid uygulanması solunum yetmezliğine neden olabilir (17, 18).

2. Kardiyovasküler etkiler: Ağrı ve cerrahi travma ile dolaşımdaki katekolamin düzeyi normalin birkaç katına çıkar. Bunun sonucu olarak kalp hızının, sistemik vasküler rezistansın, kalp yükünün ve miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda sorun oluşturabilir. Erken mobilizasyonu engelleyen şiddetli ağrı tromboembolik yan etki riskini artırır. İyi tedavi edilmeyen postoperatif ağrı kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine neden olabilir (18).

3. Gastrointestinal etkiler: Gastrointestinal bölge yakınındaki insizyonla oluşan kas ağrısı spazma yol açar. Barsak hareketlerinde azalma, staz ve dilatasyon oluşur. Splenik kan akımında azalma meydana gelir. Abdominal cerrahilerden sonra postoperatif epidural analjezi uygulamalarının barsak fonksiyonlarını hızlı bir şekilde geri döndürdüğü gösterilmiştir (17).

4. Nöroendokrin ve metabolik etkiler: Hipotalamo-pituiter, adrenokortikal ve sempatoadrenal etkileşimlerle oluşur. Katekolaminler ve katabolik hormonların sekresyonu artar (17).

2.2. Preemptif Analjezi

Crile (19), genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonal anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde yol açacağı değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkacak intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyebileceği ve bunun da postoperatif mortaliteyi, ağrının yoğunluğunu, süresini azaltacağını ileri sürmüştür. Crile'nin bu görüşü ancak 80 yıl sonra Woolf tarafından desteklenmiştir (20). Woolf (20), yaptığı çalışmalarda C liflerine elektiriksel uyarı ile uyarılmasının öncesinde ve sonrasında verilen opioidlerin medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerinde farklı etkiler yaptıklarını saptamıştır. Stresten önce uygulanan antinosiseptif tedavi afferent iletide meydana gelen değişiklikleri engelleyerek "preemptif analjezi" adı verilen kavramın doğmasına yol açmıştır.

Periferik doku hasarı sinir sisteminin uyarıya yanıtını iki alanda değişikliğe uğratabilir (7). 1. Periferik sensitizasyon: Periferik afferent nosisseptif terminallerin eşğinde düşmeye yol açar. 2. Santral sensitizasyon: Spinal nöronların eksitabilitesinde aktiviteye bağımlı bir artış meydana gelir. Doku hasarı sonrasında normal afferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt ise, santral hipereksitabilite olarakta adlandırılmaktadır.

Preemptif analjezi bir yandan periferik sensitizasyon ve santral sensitizasyonu engellerken, diğer taraftan da inflamatuvar ve nöropatik ağrı tiplerini de önlemelidir (20, 21).

Preemptif analjezi için çeşitli tanımlar yapılabilir:

1. Cerrahiden önce başlatılan analjezi

2. İnsizyona bağlı olarak ortaya çıkan santral sensitizasyonu önleyen analjezi

3. İnsizyon ve inflamatuvar hasara bağlı oluşan santral sensitizasyonu önleyen analjezi. Bu farklı tanımlar preemptif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda ortaya çıkan çelişkili sonuçlar nedeniyledir. Cerrahiden önce başlatılan preemptif analjezinin etkili bir yöntem olduğunu savunanlar, bu strateji temel alınarak yapılan birçok çalışmayı örnek göstermektedir (22,23).

Preemptif analjezinin klinikte etkin bir yöntem olduğunu savunanlar postoperatif analjeziye yaklaşımın hem insizyonel hemde inflamatuvar hasarı kapsaması gerektiğini savunmaktadır (23).

Pasqualicci'ye göre (24) preemptif analjezi ile ilgili çalışmalardaki farklı sonuçların en önemli nedeni konunun sadece cerrahi öncesi başlanan analjezi olarak algılanılarak yeterli analjezik düzey ve yoğunluğa erişilmemesi ve analjezinin preoperatif dönemden başlayarak postoperatif döneme kadar sürdürülmemesidir.

Kissin'e göre (22) preemptif analjezi, sadece fizyolojik ağrıya yönelik olan konvensiyonel perioperatif analjezi stratejisinin aksine patolojik ağrıya yönelik bir yöntem olarak kabul edilmelidir. Kissin; fizyolojik ağrı tedavisinde yeri olmayan, ancak santral sensitizasyon sürecini değiştirerek patolojik ağrıda etkili olabilen ajanlara dikkat çekmektedir. Sonuç olarak santral sensitizasyon iki yolla önlenabilir; direkt etki glutamat reseptör agonistleri ile veya afferent yolun blokajı ile indirekt etki yaparak. Kissin bu iki yolun kombine edilmesinin klinik sonuçlardaki iyileşmeyi belirgin olarak arttırabileceğini ileri sürmüştür.

Moiniche (25), preemptif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda sadece preinsizyonel ve postinsizyonel yöntemlerin karşılaştırıldığı 80 çalışmayı ele alarak bunları uygulama metodu ve uygulanan ajana göre sınıflamıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, intaravenöz opioidler, intramusküler veya intravenöz NMDA reseptör agonistleri, çeşitli kaudal, epidural, spinal uygulamaları, periferik lokal anestezi uygulamaları ayrı ayrı değerlendirmiştir. Sonuçta hiçbir uygulamada preinsizyonel analjezi uygulanmasının postinsizyonel analjezi uygulamasına göre bir üstünlüğünün olmadığı

görülmüştür. Ancak preemptif analjezi yararsızdır çıkarımının aksine Moiniche'in bu derlemedeki çıkarımı iki yönlüdür. Özellikle tek dozlu bir analjezi yönteminin zamanlanması ile ilgili (preinsizyonel-postinsizyonel) yeni çalışmalara artık ihtiyaç yoktur. Bununla birlikte preemptif analjezi ile ilgili yeni çalışmaların analjezi zamanlaması yerine protektif analjeziye, yani ağrı hipersensitivitesinin önlenmesine yönelik olması gerekir. Dahl ve ark. (26), preemptif analjezinin klinik olarak postoperatif analjeziden istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğunu tespit etmişlerdir.

2.2.1 Preemptif Analjezi Uygulamalarında Yöntem ve İlaçlar

Kullanılacak yöntem ve ilaç seçilirken ağrı patofizyolojisi ve ağrı yollarının her aşamasında etkili olmasına dikkat edilmelidir (27).

Lokal Anestezikler: Tüm impulsların afferent bloğu preemptif analjezi konseptine uygun bir uygulama olarak görülmektedir. Burada önemli olan bloğun santral sensitizasyon öncesi oturması ve postoperatif periyoda kadar etkisini sürdürebilmesidir (21, 22).

NSAİ: NSAİ'ların primer etkileri periferik sensitizasyonu önleme veya azaltmaktır. Bu etkilerini nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını önlemesi ile sağlamaktadırlar. NSAİ'larla yapılan çalışmalarda genelde olumsuz sonuçlar ile karşılaşmıştır. Burada NSAİ'ların preoperatif dönemde uygulanmasını kısıtlayan yan etkilerinin önemli rol aldığı düşünülmektedir (22, 27).

Siklooksijenaz-2 (COX-2) İnhibitörleri: COX-2; ateş, inflamasyon, ağrı gibi semptomların en önemli mediatörlerindendir. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden ilaçlar siklooksijenaz-1 (COX-1) ve COX-2'yi nonselektif olarak inhibe eden NSAİ'ların istenmeyen sistemik etkilerini göstermedikleri için preoperatif dönemde çekincesiz olarak kullanılabilir. Periferik sensitizasyon üzerine beklenen olumlu etkilerinin ötesinde "coxib" lerin dorsal boynuz düzeyinde de etkili olduğu ve santral sensitizasyonu da en aza indirebildikleri gösterilmiştir (28-30).

Opioidler: Spinal korda afferent iletinin modülasyonu ya da nörotransmitter salınımını azaltarak veya postsinaptik reseptörleri bloke

ederek veya inhibitör yolları aktive ederek etkilerini sağlayabilirler. Opioidler supraspinal, spinal ve periferik düzeylerde etki göstererek hem santral hem de periferik sensitizasyonu azaltıcı etki göstermektedir. Bilimsel verilere uygun olarak yapılan çalışmalarda opioidlerin gerek intravenöz veya intramüsküler, gerekse epidural uygulamalarında preemptif uygulama ile daha başarılı sonuçlar sağlandığı gösterilmiştir (31,32). Ancak santral sensitizasyonun başlangıç, devam ve yeniden başlangıç dönemlerinde terapötik düzeyin sağlanıp korunması gerekliliği, opioidlerin istenmeyen etkileri göz önüne alındığında uygulama alanını sınırlamaktadır (30,31).

NMDA Reseptör Antagonistleri: Spinal kordda çok sayıda NMDA reseptör varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılabilmesi tekrarlayan C lifleri aktivasyonu ile olmaktadır. Oluşan aktivasyon santral hiperalejiyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. NMDA reseptör antagonistleri akut ağrıdan daha çok uzamış inflamatuvar ağrı ve patolojik ağrı etkilidir. Ketamin ve dekstrometorfan ile uygulanan preemptif analjezinin postoperatif dönemde başlangıca göre daha iyi bir analjezi oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (21, 22, 27).

2.2.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Artıracak Faktörler

1. Patofizyolojiye uygun yöntem seçimi
2. Multimodal yaklaşım; ağrı oluşumundaki her aşamada (transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon ve persepsiyon) farklı süreçlerin meydana geldiği görülür. Farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi sinerjik etkileşimle analjezik gereksinimini azaltacağı gibi, başarılı bir analjezi de sağlayacaktır.
3. Yapılacak ameliyatın değerlendirilmesi; ameliyatta ağırlı uyaranın beklenen yoğunluğu, doku hasarı, sinir kesisi, insizyon yeri ve boyutu, nosiseptif uyarının ne kadar süreceği gibi faktörler de değerlendirilmelidir.
4. Hastanın özellikleri
5. Farmakolojik özellikler; hangi ilacın verileceği, hangi yolla verileceği, yarılanma ömrü, oluşabilecek yan etkiler iyice değerlendirilmelidir. Preemptif analjezi sadece bir zamanlama özelliği olmayıp, uygun doz, şekil ve sürede

verilmesi gereklidir. Preemptif analjezide amaç ağrılı uyarana karşı oluşan periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek primer ve sekonder hiperaljeziyi, allodiniyi (normalde ağrı yaratmayacak durumun ağrıya sebep olması) ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır (22, 31,32).

2.3. Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC), sinusların drenajını engelleyerek kronik sinüzite neden olan kalıcı tıkanıklığı burun fizyolojisini koruyarak açan ve sinus drenajının devamlılığını sağlayan girişimdir. Endoskopik sinüzal cerrahinin amacı, tüm paranazal sinüsleri birleştiren geniş bir kavite oluşturmak değil, obstrüksiyona neden olan anatomik varyasyonları düzelterek, sinusların ventilasyonunu ve drenajını sağlamaktır (33,34) .

Endoskopi, günümüzde burun muayenesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk kez 1901 yılında Hirschmann modifiye Nitze sistoskopunu kullanarak burun ve sinüs endoskopi tekniğinin uygulamıştır. Speilberg'in ilk kez inferior meatus yoluyla endoskop kullanarak maksiller sinüs muayenesi yapmasından sonra 1925 yılında Maltz Wolf tarafından özel olarak yapılmış olan endoskopu kullanarak maksiller sinoskopinin tekniğini ve diagnostik avantajlarını detaylı olarak açıklamış ve "sinoskopi" terimini ilk olarak ortaya atmıştır (33-35).

1970'li yılların sonlarında Messerklinger'in ostiomeatal kompleksin önemini ortaya atmasından sonra kronik sinüzit, rekküren sinüzit ve nazal polipozis olgularında giderek artan sıklıkla FESC kullanılmaya başlanmıştır (34,35).

Endikasyonları: Polipozis, nasal obstrüksiyon, kronik sinüzit, epifora, anosmi, kronik baş ağrısı, mukosel, retansiyon kisti, postnazal akıntı, rekürren faranjit, yabancı cisim çıkarılması,tümör vb. Girişim esnasında olabilecek en sık komplikasyon kanamadır. Kontrollü hipotansiyon ile kanamanın azaltılması, temiz bir cerrahi saha ile işlemin daha güvenli, rahat ve kısa sürede yapılması mümkündür (34,35).

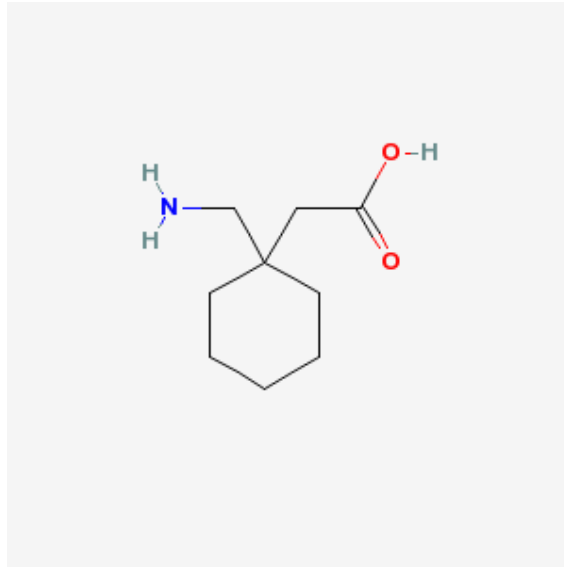
FESC için ortalama %2 ile %17 arasında komplikasyon oranı

verilmektedir (33). Bunlar genellikle sineşi, antrostominin kapanması, orbital ekimoz, hafif kanama gibi minör komplikasyonlardır. Daha nadir olarak, ciddi kanama, Beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı, körlük, diplopi, orbital hematoma ve nazo-lakrimal duktus obstruksiyonu gibi majör komplikasyonlar izlenmektedir. FESC güvenli bir yöntem olup doğru teknik ile uygulanması halinde oldukça az komplikasyon izlenmektedir. Literatürde tüm uygulama alanları için %8 ile %95 arasında başarı oranı verilmektedir (33,36).

FESC de postoperatif ağrıyı azaltmak için minimal invaziv cerrahi girişim olarak geliştirilmiştir. Yine de orta dereceli postoperatif ağrı olmaktadır. FESC'de postoperatif ağrı'nın kontrolünde genellikle non-opioid analjezikler tercih edilmektedir (36-39).

2.4. Gabapentin

1-(aminometil) sikloheksanoasetik asit olarak tanımlanan, $C_9H_{17}NO_2$ molekül formülü ve 171,24 g/mol molekül ağırlığı ile 3. kuşak bir antiepileptik olarak geliştirilen GABA analogu bir ilaçtır (40). Gabapentinin kimyasal yapısı Şekil 1 de belirtilmiştir.



Şekil 1. Gabapentinin kimyasal yapısı

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1995 yılında 12 yaşından büyük hastalarda jeneralize ve diğer parsiyel epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılmasına onay verilmiştir (40). Daha sonra yapılan

çalışmalarda antiepileptik etkinliği dışında geniş bir yelpazede nörolojik ve psikiyatrik durumların tedavisinde yarar sağladığı gösterilmiştir (40).

Gabapentinin en geniş nonepileptik kullanım alanı nöropatik ağrıdır (41). Gabapentin postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, refleks sempatik distrofi ve trigeminal nevralji tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (40). Özellikle bipolar bozukluk olmak üzere birçok psikiyatrik bozuklukta etkili bir tedavi potansiyeli olduğu bildirilmiştir (41). Ayrıca gabapentin hareket bozuklukları, migren profilaksisi ve madde bağımlılığı tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir.

2.4.1. Nöropatik Ağrı Sendromlarında Gabapentin Kullanımı

Nöropatik ağrının gelişmesi primer ve sekonder hiperaleji, periferik ve merkezi sinir sistemi sensitizasyonu ve wind-up (kapanış) fenomeni olarak birtakım değişiklikleri içerir. Geleneksel ağrı tedavilerine iyi yanıt vermemesi yüzünden klinisyenler için ürkütücü bir terapötik sorun oluşturmaktadır (41). Nöropatik ağrıya yönelik insan ve hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen temel araştırmalar herhangi bir tehdit karşısında sinir sisteminde bir dizi biyokimyasal ve fizyopatolojik değişiklikler geliştiğini göstermektedir. Sinir sisteminin dış uyaranlara karşı sergilediği morfolojik ve işlevsel uyum özelliği nöroplastisite olarak bilinir (41). Ağrı semptomlarının başlamasında ve bu olayda nörotransmitterler önemli rol oynar. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asitin (AMPA) glutaminerjik alt tipleri ve nörokinin, NMDA reseptörünü uyarak intraselüler kalsiyum iyonlarının salınımını sağlar ve NMDA reseptörü üzerindeki magnezyum iyon tıkaçını açıp hücre içine Ca^{+2} akışına yol açar. Ca^{+2} iyonları protein kinaz C aktivasyonunu başlatan fosfolipaz C ve nitrik oksit sentetaz üretimine ve proto-onkogen ekspresyonuna yol açan sekonder araçlar olarak görev yapar. Böylelikle NMDA reseptörünün aktivasyonu nosiseptif sistemin duyarlılığını artırır (40).

Gabapentin postsinaptik arka boynuz nöronlarında voltaja bağımlı Ca^{+2} kanal akımları üzerine etkili yeni bir antikonvülzandır. Gabapentin tek bir olayı değil nöropatik ağrının oluşmasına sebep olan olayların tümünü bloke eder (40). Yapılan prelinik çalışmalarda antiinflamatuvar ve nöropatik ağrıyı etkili bir şekilde önlediği gösterilmiştir (41). Preemptif analjezik etkinliği yapılan

çalışmalarda gösterilmiştir (22).

2.4.2. Farmakodinamik Özellikleri

Gabapentin, GABA'ya yapısal olarak benzeyen bir lipofilik analogdur. Kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Gabapentin, GABA A ve GABA B'de veya beyindeki GABA alım taşıyıcılarında aktif değildir. Gabapentinin, beyinde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa₂, delta alt üniteleri ile beraber bulunan bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi vardır. In vitro olarak, gabapentin, GABA sentezleyen glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile glutamat sentezleyen enzimi modüle eder (40).

2.4.3. Farmakokinetik Özellikler

Gabapentin plazma proteinlerine bağlanmaz. Proteine bağlı diğer ilaçların düzeyini etkilemez ve kendi plazma düzeyleri de bu tür ilaçlardan etkilenmez. Oral yoldan uygulanan 300 mg'lık gabapentinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır.

Tekrarlanan doz uygulamalarında, 300 mg ve 400 mg'lık dozlarda gabapentinin biyoyararlanımı değişmez. Biyoyararlanımı doza bağlı değildir. Epilepsili hastalarda, BOS' daki konsantrasyonu, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %20'sidir (41).

Gabapentin, insanlarda metabolize edilmez ve karma fonksiyonlu hepatik oksidaz enzimlerini indüklemez. Atılım hızı direkt olarak kreatinin klirensi ile ilişkilidir.

Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saattir. Renal klirens, gabapentin için başlıca atılım yoludur. Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonlarında yaşa bağlı değişiklikler (kreatinin klirensinin azalması), gabapentinin plazma klirensini azaltır ve yarılanma süresinin uzatır. Gabapentinin atılım hızı sabiti, plazma klirensi ve renal klirensi, kreatinin klirensi ile orantılı olarak azalır. Gabapentin, hemodiyaliz ile plazmadan uzaklaştırılabilir. Böbrek fonksiyonları kısıtlanmış hastalarda veya hemodiyaliz tedavisi uygulananlarda gabapentin dozunun ayarlanması önerilir (40-42).

2.4.4. Gabapentinin Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. Akut pankreatidli hastalarda kontrendikedir. Petit mal gibi primer jeneralize nöbetlerde etkili değildir. Laktoz içerdiğinden dolayı, galaktozemili (galaktoz intoleransı olan) hastalarda kullanılmamalıdır (40). Diabetes Mellituslu hastalarda kan şekeri daha sık kontrol edilmeli ve gerekiyorsa antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır (40,41).

Antiepileptik ilaçlar, konvülsiyon sıklığının artması ihtimaline karşı birden bırakılmamalıdır. 3-12 yaş arası pediyatrik hastalarda gabapentin kullanımıyla beraber merkezi sinir sistemiyle ilişkili bazı yan etkiler görülmüştür. Bunlardan başlıcaları, duygusal değişiklik (özellikle davranış problemleri), agresif davranışlar, konsantrasyon problemleri ve okul performansında değişiklikler dahil olmak üzere düşünce bozuklukları ve hiperkinezidir (özellikle yorulmama ve hiperaktivite) (40-43).

2.4.5. Gabapentinin Yan Etkileri

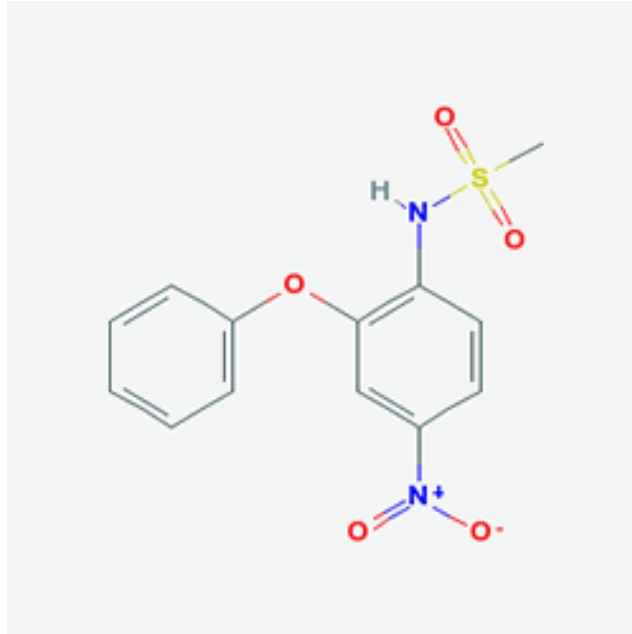
Gabapentin tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler somnolans (uykuya eğilim), halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, kilo alma, sinirlilik, uykusuzluk, ataksi, nistagmus, parestezi ve iştahsızlıktır. Asteni (bir organda güç kaybı), görme bozuklukları ambliyopi (görme keskinliğinde azalma) ve diplopi (çift görme), tremor, disartri, düşünce bozuklukları, amnezi, ağız kuruluğu, depresyon ve duygusal değişkenlikler seyrek olarak görülür. Dispepsi, konstipasyon, karın ağrısı, idrar kaçırma, iştah artışı, rinit, faranjit, miyalji, ödem, gingivitis, kaşıntı gibi yan etkilerde nadir olarak bildirilmiştir (43).

2.4.6. Gabapentin ile İlaç Etkileşimleri

Gabapentin mide asidini nötralize eden magnezyum ya da alüminyum içeren ilaçlarla birlikte kullanılması gabapentinin biyoyararlanımını %24 oranında azaltabilir. Alkol ya da merkezi etkili ilaçlar, gabapentinin merkezi sinir sistemiyle ilgili bazı yan etkilerini şiddetlendirebilir (42,43).

2.5. Nimesulid

Methamenesulfonamide, N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl) olarak tanımlanan, $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ molekül formül ve 308.31 g/mol molekül ağırlığı ile COX-2 üzerine selektif inhibitör etkisi olan bir ilaçtır (29). Nimesulidin kimyasal yapısı Şekil 2 de belirtilmiştir.



Şekil 2. Nimesulidin kimyasal yapısı

2.5.1. Farmodinamik Özellikler

Nimesulid, antipiretik ve analjezik özelliklere sahip bir non-steroidal antiinflatuar ilaçtır. Bu bileşik zayıf asidiktir ($pK_a=6.5$) ve diğer non-steroid antiinflatuar ilaçlardan, kimyasal yapısındaki asidik grup olarak yer alan sulfonanilide kısmı nedeni ile ayrılır (44).

2.5.2. Antiinflatuar Etki

Nimesulid, diğer tüm NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, COX-2'nin baskılanması sonucu endojen prostaglandinlerin sentezini inhibe etmek yoluyla etki gösterir. Nimesulidin COX-2 üzerindeki selektif etkisi sayesinde bu ilaç, özellikle gastrik prostaglandin sentezi ve endotelial prostasiklin sentezi (kanama riski) gibi NSAİ ilaçların bilinen önemli yan etkilerine sahip değildir.

(45). Yapılan çalışmalarda nimesulidin, prostaglandin sentezinin COX-2 inhibisyonun bloke edilmesi yoluyla inhibe edilmesine ek olarak oksijenin serbest radikallerinin de üretimini engellediği gösterilmiştir. Enflamasyon bölgesinde proteinaz, özellikle elastaz ile antiproteinazlar dengeli durumda bulunurlar. Antiproteinazları 'elastaz spesifik protein inhibitör' veya ' α 1-antitripsin (α 1-AT) oluşturur. Hipoklorik asit, metalloproteazları ve α 1-AT'i inaktive eder. Elastaz/anti-elastaz dengesi ise nötrofik akümülyasyonunun yoğun olduğu dönemde elastaz lehine bozulur ve doku yıkımı oluşur. Nötrofil elastaz inhibe edilirse doku yıkımı da engellenebilir. Nötrofiller fagositoz için aktifleştirildiğinde, nötrofillerde myeloperoksidaz artışı olur ve bu enzim aktif hale geçtiğinde enflamasyon alanında artmış olan hidrojen peroksidin yıkımı gerçekleşir. Yıkım ürünleri olarak hipoklorik asit, OH radikalleri ve O_2 radikalleri ortaya çıkar. Nimesulide varlığında ortama α 1-AT eklendiğinde, nimesulide serbest O_2 radikallerini bağlayıp α 1-AT inaktivasyonunu engellemektedir (45- 47).

2.5.3. Antipiretik ve Analjezik Etki

Osteoartrit, kanser, kulak, üst solunum yolu enflamatuvar hastalıkları, prostatovesiculitis, akut tromboflebit, ürogenital enflamasyon ve travmatik yaralanmalarda uygulanmasıyla ilgili olarak çalışmalarda nimesulid'in etkin ağrı kesici özelliği olduğu saptanmıştır. Ayrıca, postoperatif ağrı tedavisinde kullandığında, karşılaştırıldığı ajanlara göre en azından eşit seviyede veya üstün analjezik etkinliğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır (47).

2.5.4. Farmakokinetik Özellikler

Nimesulid plazma proteinlerine %99 oranında bağlanma kapasitesine sahiptir. Bağlanmamış kısımlar geniş bir konsantrasyon aralığına sabit kalmaktadır (0,8-19,4 mg/l). Bundan dolayı, doz artışı etkinin artışına sebep olmaz. Karaciğer ve böbrek yetmezliği durumunda ise albumine bağlanma azaldığından doz azaltılması gerekebilir (45,46). Nimesulidin metabolize edildiği tek organ karaciğerdir. İlacın başlıca metaboliti 4-hidroksi-nimesuliddir ve bileşiğin anti-enflamatuvar aktivitesinde rol aldığı belirtilmiştir (45,46).

2.5.5. Nimesulidin Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. Akut pankreatitli hastalarda kontrendikedir. Petit mal gibi primer jeneralize nöbetlerde etkili değildir. Sağlıklı genç gönüllülerde minimal renal toksisite gösteren nimesulidin özellikle yaşlı bireylerde olmak üzere renal fonksiyon azalması veya kısıtlanması görülen hastalarda kullanılması pek tavsiye edilmemektedir (44).

NSAI ilaçlar hepatotoksik olarak değerlendirilmektedirler. Pratik olarak Tüm NSAI ilaçlar hepatik transaminazların asemptomatik olarak artmasına neden olurlar (48). Bu ilaçların aynı zamanda akut hepatit ve fulminant karaciğer yetmezliğine neden olabilirler (44).

2.5.6. Nimesulidin Yan Etkileri

Nimesulid tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler somnolans (uykuya eğilim), halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, dispepsi, diare, karın ağrısı, yanması, mide bulantısı ve kusmadır. Çilt reaksiyonu olarak döküntü ve kaşıntı görülebilir (45).

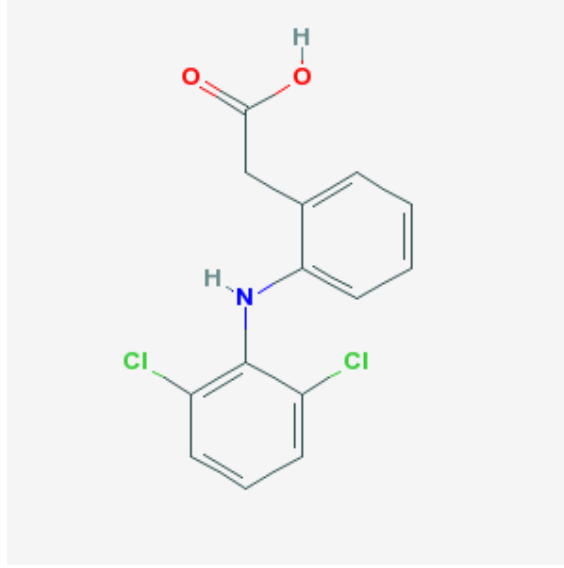
NSAI ilaçlar hepatotoksik olarak kabul edildiği için özellikle yaşlı hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselmeye hatta karaciğer yetmezliğine neden olabilirler (44). Özellikle yaşlı hastalarda renal toksisite gösterebilir ve renal fonksiyonlarda düşmeye neden olabilir (46).

2.5.7. Nimesulidin İlaç Etkileşimleri

Nimesulid plazma proteinlerine bağlanır. Bağlantı alanlarından fenofibrat, salisilik asit, valproik asit ve tolbutamid gibi ilaçlar tarafından koparılabilir. Aynı durum, varfarin, sefparazon, furosemid ve glibenklamid için geçerli değildir. Buna karşılık nimesulid, metotreksat ve furosemidi plazma proteinlerine bağlantı yerlerinden koparabilir (44,49).

2.6. Diklofenak Sodyum

Fenilasetik asit türevi bir NSAİI'dır. Kimyasal yapısı; 2-[2-(2,6-diklorofenil) aminofenil] etanoik asit şeklindedir. Moleküler ağırlığı 296,15 g/mol, moleküler formülü $C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$ 'dir (50). Diklofenak Sodyumun kimyasal yapısı Şekil 3' de belirtilmiştir.



Şekil 3: Diklofenak sodyumun kimyasal yapısı

2.6.1. Farmakodinamik Özellikleri

Diklofenak sodyumun fenilasetik asit türevi bir NSAİI'dır. Antiinflatuar, antipiretik ve analjezik etkilerini siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile prostaglandin sentezini baskılayarak gösterir. Mide ve duodenum mukozasını bozucu etkisi diğer NSAİI'a göre daha zayıftır (50).

2.6.2. Farmakokinetik Özellikler

Diklofenak sodyum mide barsak kanalından çabuk ve tam olarak emilir. Karaciğerden ilk geçiş metabolizması nedeniyle absorbe olan dozun ancak % 50 kadarı sistemik dolaşıma katılır. Maksimum plazma düzeyine 1,5-2 saatte erişir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %99'un üzerindedir. Diklofenak, aspirin ile birlikte verilirse plazma düzeyi belirgin şekilde azalır. Karaciğerde metabolize olur. Esas olarak hidroksillenme ve konjugasyon yoluyla inaktive edilir. Metabolitleri ise daha sonra glukuronid ve sülfat

bileşikleri halinde idrar (%65) veya safra (%35) ile atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Günde iki kez 50 mg olarak tekrarlanan oral dozları ile plazmada birikmediği saptanmıştır (51). Travma sonrası ve postoperatif ağrı, enflamasyon ve şişlik jinekolojide ağrılı ve/veya enflamatuvar durumlar da kullanımı gösterilmiştir (52).

2.6.3. Postoperatif Analjezik Olarak Diklofenak Sodyumun Kullanımı

Diklofenak sodyumun preoperatif veya postoperatif olarak kullanıldığı operasyonlarda postoperatif analjezik tüketimini azalttığı gösterilmiştir. Durak ve ark. (53), laparoskopik kolesistektomi operasyonu ağrı tedavisinde parasetamol ile diklofenak karşılaştırdıkları çalışmada, diklofenak kullanılan hastalarda postoperatif ağrı skoru daha düşük bulunmuş. Alanoğlu ve ark. (54), tiroidektomi operasyonu sonrası ağrı tedavisinde preoperatif diklofenak uygulamasının postoperatif analjezik ihtiyacını belirgin olarak azalttığını göstermişlerdir. Courtney ve ark. (55), tonsillektomi operasyonlarından sonra ağrı kontrolünde tramadol ile diklofenak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemişlerdir.

2.6.4. Diklofenak Sodyum'un Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

Gastrointestinal Sisteme (GİS) Etkileri: Dispepsi gibi genellikle tedavinin başlangıcında gelişen üst gastrointestinal sisteme ait basit sorunlar sık olarak görülebilir. Uzun süre NSAİI kullanan hastalarda daha önce herhangi bir gastrointestinal semptom olmasa da ülserasyon ve kanama gelişebileceği dikkate alınmalıdır. Yaşlı ve genel durumu bozuk hastalarda etkili olabilecek en düşük diklofenak dozu uygulanmalıdır (56).

Renal Etkileri: NSAİI'nın uzun süre kullanılması ile renal toksisite oluşma riski nedeniyle böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği olanlar ile diüretik kullanan ve yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. NSAİI'nın kesilmesini takiben tedavi öncesi duruma geri dönülür (55,56).

Hepatik Etkileri: Diklofenak tedavisi esnasında diğer NSAİI'la olduğu gibi karaciğer enzimlerinin bir veya birkaçında yükselmeler görülebilir. Transaminazlardaki yükselmeler tedavinin kesilmesi ile geriye döner (55,56).

Pıhtılaşmaya Etkileri: Diklofenak sodyum, trombositlerin agregasyon zamanını uzatır, ancak kanama zamanını, pıhtılaşma zamanını, plazma fibrinojenini veya faktör V ve VIII'yi etkilemez. Sağlıklı gönüllülerde protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bildirilmiştir. Her iki testteki ortalama değişiklikler bir saniyeden daha azdır ve klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir (51).

Sıvı Retansiyonu ve Ödem: Diklofenak kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem görülebilir. Bu nedenle diğer NSAİI'da olduğu gibi kardiyak dekompanseasyon öyküsü, hipertansiyon veya sıvı retansiyonunun diğer predispozan koşullarının söz konusu olduğu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Porfiria: Hepatik porfirialı hastalar diklofenak kullanmaktan kaçınılmalıdırlar (51).

Hamilelikte Kullanımı: Diklofenak hamilelikte ancak, eğer anneye olan yararı, fetus üzerine olası risklerini göze alılabilecek denli büyük ise kullanılmalıdır. Prostaglandin inhibitörü ilaçların fetusun kardiyovasküler sistemi üzerine bilinen etkileri (duktus arteriozusun kapanması) nedeniyle diklofenak sodyumu hamileliğin son dönemlerinde kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Emziren Annelerde Kullanımı: Diklofenak önerilen dozlarda (150 mg/gün) anne sütüne geçer. Anne sütüne geçen diğer ilaçlarda olduğu gibi diklofenakın emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik Kullanımı: Çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır.

2.6.5. Diklofenak Sodyum'un Yan Etkileri

En sık rastlanan yan etkiler gastrointestinal sisteme ait semptomlardır. Hafif gastrointestinal reaksiyonlar tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve tedavinin devamı ile kaybolurlar. Gastrointestinal semptomları, baş ağrısı ve

baş dönmesi gibi santral sinir sistemine ait yan etkiler izler. Diklofenak sodyum tedavisinin ilk iki ayında alanin aminotransferaz (SGPT-ALT) veya aspartat aminotransferaz (SGOT - AST) düzeylerinde anlamlı yükselmeler (normal değerlerin üst sınırının 3 katını aşan) bildirilmiştir (50,55). Diklofenak sodyum ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak görülen diğer yan etkiler şunlardır: Karın ağrısı, abdominal kramplar, şişkinlik, diyare, hazımsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, peptik ülser, kanama, perforasyon, melena, ağızda kuruluk, aftöz stomatid, iştah değişiklikleri, tat bozuklukları, uykusuzluk, irritabilite, bulanık görme, diplopi, kulak çınlaması, kaşıntı, deri döküntüleri, sıvı retansiyonu ve anafilaksi.

2.6.6. Diklofenak Sodyum'un İlaç Etkileşimleri

1) Aspirin: Diklofenak ile aspirin birlikte verildiğinde aspirinin kan konsantrasyonu düşmektedir. Bu nedenle aspirin ile eşzamanlı kullanımı önerilmez.

2) Digoksin, metotreksat, siklosporin: Diklofenak diğer NSAII gibi renal prostaglandinleri etkilediğinden, söz konusu ilaçların toksisitelerini artırabilir. Digoksin ve metotreksatın serum düzeyleri, siklosporinin ise nefrotoksitesi artabilir.

3) Lityum: Diklofenak, lityumun renal klerensini azaltır ve plazma düzeylerini yükseltir. Diklofenak ve lityumu eşzamanlı kullanan hastalarda lityum toksisitesi gelişebilir.

4) Oral Antidiyabetikler: Diklofenak normal kişilerde glukoz metabolizmasını etkilemez ve oral hipoglisemik ajanların etkilerini değiştirmez. Ancak nadiren hipoglisemik ve hiperglisemik etkiler bildirilmiştir. Doğrudan bir nedensel ilişki saptanmamakla birlikte diklofenak'ın diabetik hastalarda insüline veya oral hipoglisemik ajanlara cevabı değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

5) Diüretikler: Diklofenak ve diğer NSAII diüretiklerin aktivitesini inhibe edebilirler. Potasyum tutucu diüretiklerle eşzamanlı kullanımı serum potasyum düzeylerinde artışa neden olabilir.

7) Diğer İlaçlar: Azatiyoprin, altın, klorokin, D-penisilamin, prednizolon,

doksisiklin veya digoksin, diklofenak sodyumun kan konsantrasyonunu belirgin olarak etkilememiştir. Romatoid artritli hastalarda diklofenak sodyum, altın bileşikler ve kortikosteroidlerle birlikte güvenle kullanılabilir (50,55, 57).

2.7. Modifiye Aldrete Skoru

1970 yılında Aldrete ve Kroulik anestezi sonrası derlenmeyi monitorize edebilmek için postanestezik skarlama sistemi geliştirmişlerdir. Orjinal Aldrete skarlama sisteminde beş ayrı değişken içinde 0, 1, 2 puanlarından oluşan bir sistem mevcut idi. 1995 yılında bu sistem teknolojiye gelişmelerin anestezi pratiğinde daha fazla kullanılmasına paralel olarak modifiye edildi. Modifiye Aldrete Skarlama sisteminde oksijenasyonun gözlemsel puanlaması yerine pulse oksimetre kullanılmaya başlanmıştır (58). Günümüzde Modifiye Aldrete Skoru postoperatif derlenme için en sık kullanılan postanestezik skarlama sistemlerinden biridir.

Modifiye Aldrete Skoru:

Aktivite

4 ekstremitte: 2 puan

2 ekstremitte: 1 puan (emirle veya serbest hareketle)

0 ekstremitte: 0 puan

Solunum

Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme: 2 puan

Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme: 1 puan

Apneik : 0 puan

Dolaşım

Kan basıncı $\pm$ 20 mmHg preanestezik dönem: 2 puan

Kan basıncı $\pm$ 20 – 50 mmHg preanestezik dönem: 1 puan

Kan basıncı $\pm$ 50 mmHg preanestezik dönem: 0 puan

Şuur

Tam uyanık: 2 puan

Seslenerek uyandırılıyor: 1 puan

Yanıt yok 0: puan

O₂ saturasyonu

Oda havasında > % 92: 2 puan

% 90 periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) için O₂ inhalasyonu gerekli: 1 puan

O₂ desteği ile < % 90: 0 puan

Aldrete skoru 9 puana ulaştığında hastalar derlenme odasından servise gönderilebilir (59).

2.8. Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı ölçümlerinde kullanılan tek boyutlu yöntemler (VAS, sayısal derecelendirme skalaları ve kategori skalaları) yakın zamana kadar ağrının yalnızca şiddetinin ölçülmesinde kullanılan ve ağrının tedavi ile değişen tek kalitesi olduğunu varsayan yöntemlerdir. Günümüzde ise bu yöntemler, ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın tatminkarlığı ve bulantı gibi diğer sübjektif parametrelerin ölçümünde de kullanılmaktadır. VAS; son derece basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir. VAS klinikte ağrı şiddetinin ölçülmesinde kullanılan basit, güvenilir, kısa sürede uygulanan bir yöntemdir. VAS' ta 10 cm uzunluğunda yatay veya dikey bir çizgi çekilir. Çizginin sol ucunda hiç ağrı yok, diğer tarafta hayal edilebilecek en şiddetli ağrı ifadeleri vardır. Hastadan bu 10 cm'lik çizgi üzerinde o andaki ağrısının şiddetine göre bir noktayı işaretlemesi istenir. Cetvelle başlangıç noktasıyla (hiç ağrı yok) işaretlenen noktanın arası ölçülerek cm cinsinden sayısal bir değer elde edilir (60).

Vizüel Analog Skalası (VAS)

Talimatlar: Şu anda ağrınızın şiddetini aşağıdaki çizgi üzerinde işaretleyiniz.

Hiç ağrı yok.....hayal edilebilecek en kötü ağrı

VAS ağrıyla azaltan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir yöntem olup verbal ve nümerik ağrı skalalarıyla korelasyonu fazladır (60).

VAS'ın avantajları:

- Uygulamasının kolay olması,
- Yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi,
- Hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi,
- Belli zaman dilimlerinde ağrı şiddetinin ölçülmesiyle değişikliğin yüzde olarak ifadesini mümkün kılmasıdır.

VAS'ın başlıca dezavantajı ise ağrıyla tek boyutuyla, yani şiddetiyle değerlendirilmesidir. Buna karşın ağrı basit, tek boyutlu bir duyu olmayıp sonsuz sayıda niteliklere sahiptir (60).

2.9. Nümerik Rank Skoru

Nümerik Rank Skoru (NRS) bulantı kusmanın değerlendirildiği skora sistemidir. NRS'ye göre (61,62) :

- 0: bulantı kusma yok
- 1: bulantı var, kusma yok
- 2: Bir kez kusma var
- 3: İki veya daha fazla kusma atağı var

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda; 19.02.2009 tarih ve 02–2009/33 karar numarası ile yerel etik kurul onayı alınarak planlandı.

Mart-Temmuz 2009 tarihleri arasında Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı tarafından, elektif fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi uygulanacak, 18–70 yaşları arasında, Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) I-II risk grubunda bulunan 90 hastanın çalışmaya alınması planlandı.

ASA II grubundan yüksek olan, hamile olan, sigara içen, alkol ve/veya ilaç bağımlısı olan, kullanılan ilaçların herhangi birine karşı allerjik reaksiyonu olan, oral kontraseptif kullanan aynı zamanda antiepileptik tedavi alan, kronik akciğer hastalığı olan, ciddi kardiyak, renal ve hepatik hastalığı olan, siklosporinin, insülin, metotreksat, aspirin, oral hipoglisemik ajan kullanan, 18 yaş altı ve 70 yaş üstünde olan, psikiyatrik hastalık hikayesi olan, kronik ağrı hikayesi olan, allerjik ve atopik bünyesi olan, koopere olamayan hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı.

Cerrahiden bir gün önce hastalara yapılacak işlem hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgi verildi, yazılı onayları alındı.

Operasyon masasına alınan tüm hastalara antekübital bölgede bulunan uygun bir venden 18 G İV kanül ile damar yolu açılarak 5-8 ml/kg/saat hızında % 0,9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Hastaların elektrokardiyogram (EKG), kalp atım hızı (KAH), noninvaziv ortalama kan basıncı (OKB), SpO₂ değerlerindeki değişiklikleri monitörize edildi ve izlendi. Ameliyathane oda ısısı 21–22⁰C de sabit tutuldu. Hastaların solunum parametreleri; end-tidal karbondioksit (ETCO₂) değerleri 30-33 mmHg arasında olacak şekilde mekanik ventilasyon değerleri ayarlanarak, inspire edilen ve end tidal oksijen, değerleri ile birlikte operasyon boyunca sürekli olarak izlendi.

Hastaların kontrol (giriş), hemodinamik parametreler (OKB, KAH) değerleri kaydedildi. Bütün hastaların indüksiyon öncesi ve indüksiyon sonrası entübasyonu takiben 1., 3., 5., 10., 20., 30. dakikalardaki hemodinamik parametreleri ölçüldü.

Hastaların monitorizasyonu için PM 8040 monitör (Dräger; PM 8040, Lübeck, Almanya), mekanik ventilasyon için Cato M 33010 (Dräger, Cato, Lübeck, Almanya) anestezi cihazı kullanıldı

İndüksiyon öncesi bütün hastalara 5 dakika süreyle preoksijenasyon uygulandı. İndüksiyonda 2 mg/kg propofol (Propofol® %1, Fresenius Kabi, Hamburg) ve 1 µg/kg fentanil (Fentanyl®, Abbott, Chicago, ABD) verildi. Kirpik refleksinin kaybolmasından sonra İV 0.6 mg/kg Roküronyum bromür (Esmeron®, Organon, Hollanda) ile kas gevşemesi sağlandı. 8-8,5 düz endotrakeal tüp ile entübasyon yapıldı. İdamede volatil anestezik ajan olarak İsofluran (forane®, Abbott, Chicago ABD) kullanıldı. İsofluran uygulanması için; yüksek basınca dayanıklı ve elektronik ısı

denetimli İsoflurane vapor 19.3 İsofluran vaporizatörü (Dräger, isolurane vapor 19.3; Lübeck, Almanya) kullanıldı.

İdame döneminde 3 L/dk taze gaz girişi ile (%50 O₂+%50 hava), isofluran vaporizatör konsantrasyonu %1.2 olarak uygulandı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı.

a) Plasebo grubu (Grup 1). Operasyon öncesi bir saat önce plasebo kapsül oral yolla verildi.

b) Gabapentin grubu (Grup 2). Operasyon öncesi bir saat önce gabapentin (Neurontin®, Pfizer) 1200 mg oral yolla verildi.

c) Nimesulid grubu (Grup 3). Operasyon öncesi bir saat önce Nimesulid (Nimelid®, Deva) 100 mg oral yolla verildi.

Ameliyat bitiminde nöromüsküler blok 0,06 mg/kg neostigmin (Neostigmin®, Adeka, Samsun, Türkiye) ve 0,02 mg/kg atropin (Atropin®, Biosel, İstanbul) ile antagonize edildi.

Hastalar yeterli spontan solunumları olduğunda ve larengeal refleksleri tam olarak döndüğünde ekstübe edildi. Hastalara sözel olarak gözlerini açmaları ve "elimi sık, dilini çıkar, başını kaldır" gibi komutlara yanıt vermeleri istendi. Hastaların İsofluran kapatılmasından komutlara yanıt vermelerine kadar geçen süre değerlendirilerek belirlendi ve kaydedildi.

Postoperatif ekstübe edilen hastaların Aldrete Sedasyon Skoru 9 ve üzerinde olunca servis odalarına gönderildi.

Ameliyata alınan hastaya anestezi verilip üzeri steril örtü ile örtüldüğü andan itibaren son cilt sütürü altılana kadar geçen süre, cerrahi süresi olarak kaydedildi.

Postoperatif ilk 24 saat içerisinde 1., 5., 30., 60. dakika ve 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerinde bulantı kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, taşikardi gibi yan etkiler ve VAS kaydedildi.

Postoperatif 24 saat geçirilince hasta memnuniyet skoru sorgulandı. Bu sorgulamada kullanılan parametreler ve puanlanması şu şekilde yapıldı.

1. Hasta memnun değil
2. Hasta az memnun
3. Hasta memnun
4. Hasta çok memnun

Postoperatif VAS skoru 4 ve üzerinde olunca diklofenak sodyum (Dikloron[®], Deva, İstanbul, Türkiye) intramüsküler olarak kullanıldı ve 24 saatlik toplam diklofenak sodyum ihtiyacı kaydedildi.

Operasyon bitiminden itibaren ilk diklofenak sodyum uygulanmasına kadar geçen süre kaydedildi.

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (Chicago, ABD) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımlarını göstermek için Kolmogorov Smirnov testleri uygulandı. Gruplararasıdaki yaş, kilo, boy ve operasyon süresi, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, postoperatif 24 saat boyunca hastanın ihtiyaç duyduğu toplam analjezik miktarı, postoperatif ilk diklofenak ihtiyaç süresini karşılaştırmak için One Way ANOVA testi kullanıldı. Numerik Rank Skoru, Vizüel Analog Skala ve Memnuniyet skoru Kruskal Wallis testi ile, cinsiyet ve postoperatif komplikasyonlar ise Ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post hoc testi olarak Student-Newman-Keuls testi uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p<0.05$ değeri istatistiksel

olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maximum) olarak belirtildi.

4. BULGULAR

Her üç grubu oluşturan olguların vücut kitle indeksi, ameliyat süresi, yaş, ASA cinsiyet, yaş, gibi demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu veriler istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 1. Grupların Demografik Verileri.

	<i>Grup 1</i> (n=30)	<i>Grup 2</i> (n=30)	<i>Grup 3</i> (n=30)
VKİ	29,3±6,1	29±5,5	24,7±3,7
Ameliyat Süresi (Dakika)	44,1±11,7	47,4±12,5	59,6±19,6
ASA Gruplandırması (1/2)	20/10	18/12	20/10
Cinsiyet (K/E)	15/15	16/14	15/15
Yaş (Yıl)	35,5±12,9	38,5±14	37,8±12,9
Aldrete Skoru	9,4±1,7	7,2±0,9	10,4±1,9

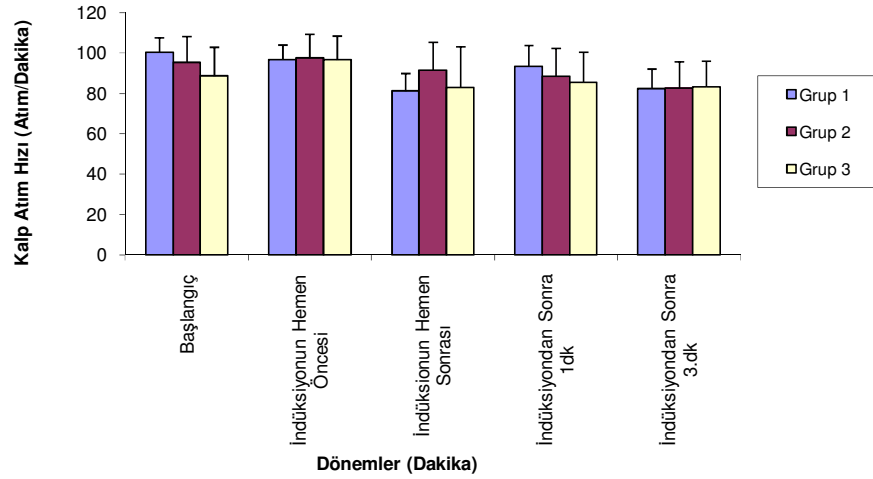
VKİ: Vücut kitle indeksi

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil (p>0,05)

Hemodinamik Veriler

Hemodinamik parametrelerden KAH, ameliyat girişinde Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p=0,001$). KAH'da anestezi indüksiyonu öncesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tüm gruplar arasında indüksiyon sonrası, entübasyonun 1., 3., 5., 10., 20., 30., 40., 50., 60. dakikalarında, ekstübasyonun 1., 5., 30., 60. dakika ve 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerinde KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). KAH'da görülen değişimler Şekil 4 de belirtilmiştir.

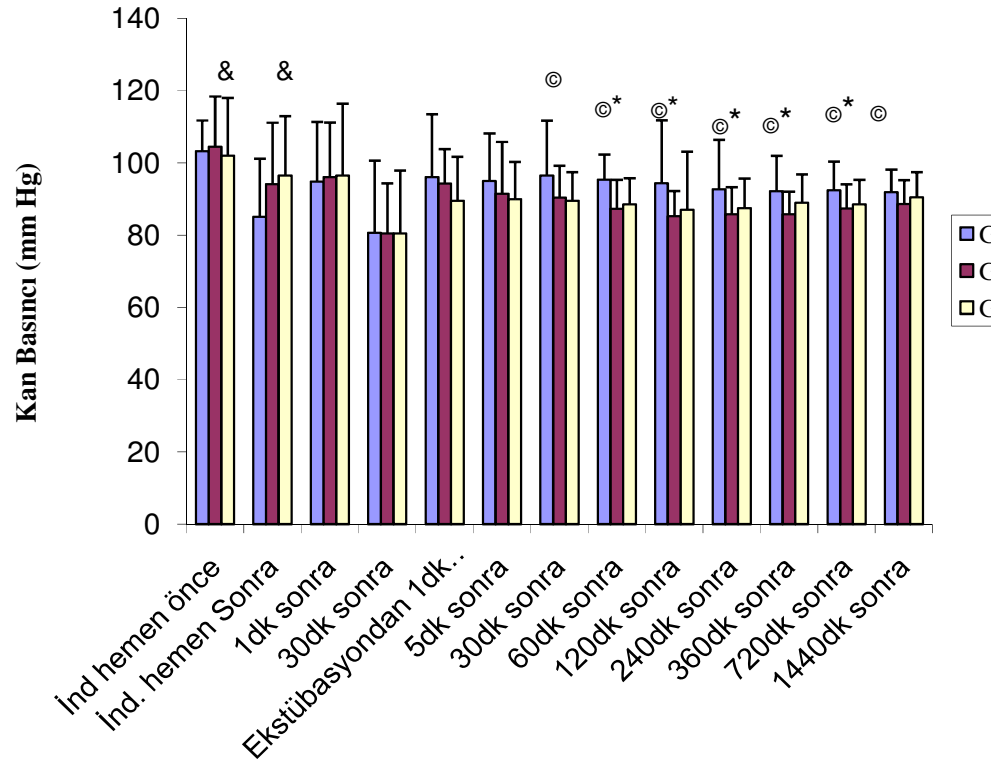


Şekil 4. Grupların Çeşitli Dönemlerdeki KAH Değerlerinin Karşılaştırılması.

$n= 30$, $p>0,05$

Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında ekstübasyondan sonraki 60. dakika, 2., 4., 6. ve 12. saatlerinde OAB Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti [Ekstübasyonun 60.

dakikasında ($p=0,0001$), 2. saatinde ($p=0,005$), 4. saatinde ($p=0,001$), 6. saatinde ($p=0,001$) ve 12. saatinde ($p=0,004$)). Grup 1 ve Grup 3 karşılaştırıldığında ekstübasyondan sonraki 30.dakika, 1., 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerinde OAB Grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti [Extübasyonun 30. dakikasında ($p=0,01$), 60. dakikasında ($p=0,02$), 2.saatinde ($p=0,03$), 4. saatinde ($p=0,007$), 6. saatinde ($p=0,001$) 12. saatinde ($p=0,0001$) 24. saatinde ($P=0,003$)]. Grup 2 ve Grup 3 karşılaştırıldığında indüksiyon öncesinde ve indüksiyon sonrasında OAB Grup 2'de Grup 3'e göre istatistiksel olarak daha yüksekti [indüksiyon öncesinde ($p=0,02$) ve indüksiyon sonrasında ($p=0,005$)]. OAB'da görülen değişimler Şekil 5 de belirtilmiştir.



Şekil 5. Grupların Çeşitli Dönemlerdeki Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırılması.

n= 30

*p<0,05, Grup 1 ve 2 karşılaştırıldığında

&p<0,05, Grup 2 ve 3 karşılaştırıldığında

©p<0,05, Grup 1 ve 3 karşılaştırıldığında

SPO₂ değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Grupların postoperatif NRS değerlerine bakıldığında, 24 saatlik izlemde Grup 1 ile 2 (p=0,0001) ve Grup 2 ile 3 arasında (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 2).

Postoperatif ilk diklofenak ihtiyaç süresi ve toplam 24 saatlik diklofenak ihtiyaç değerlerine bakıldığında, grup 1'de operasyon sonrası ilk diklofenak ihtiyaç süresi $288,8 \pm 73,7$ (dakika) ve postoperatif toplam 24 saatlik diklofenak ihtiyaç $105,0 \pm 50,5$ (mg) olarak gözlemlenmiştir. Grup 2'de operasyon sonrası ilk diklofenak ihtiyaç süresi $683,5 \pm 42,4$ (dakika) ve 24 saatlik diklofenak ihtiyaç $25,0 \pm 35,9$ (mg) olarak gözlemlenmiştir. Grup 3'de operasyon sonrası ilk diklofenak ihtiyaç süresi $410,4 \pm 20,6$ (dakika) ve 24 saatlik diklofenak ihtiyaç $77,5 \pm 57,3$ (mg) olarak gözlemlenmiştir. Postoperatif dönemde ilk diklofenak ihtiyaç süresi Grup 2'de Grup 3'e göre; Grup 3'te Grup 1'e göre ve Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksek olarak daha uzundu (Grup 2>Grup 3>Grup 1) ($p=0,0001$). Toplam 24 saatlik diklofenak üketimi Grup 2'de Grup 3'e göre; Grup 3'de grup 1'e göre ve Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksek olarak daha az idi (Grup 2<Grup 3<Grup 1) ($p=0,0001$) (Tablo 2).

Gruplar arası hastaların memnuniyet skorları değerine bakıldığında, memnuniyet skoru ortalaması Grup 2'de 4 (3-4), Grup 3'de 3 (2-4) ve Grup 1'de 2 (1-3) olarak tespit edilmiştir. Grup 1 ile 2 arasında ($p=0,0001$), Grup 1 ile 3 arasında ($p=0,0001$), Grup 2 ile 3 arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 2). Özetle hastaların memnuniyet skorları Grup 2>Grup 3>Grup 1 şeklinde olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 2. Grupların Postoperatif 24 saatlik Numeric Rank Score'larının, Postoperatif İlk Diklofenak İhtiyaç Sürelerinin, 24 Saat'lik Postoperatif Toplam Diklofenak İhtiyacının ve Memnuniyet Skorunun Karşılaştırılması.

	Grup1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	p
PO 24 saatlik	0 (0-2)	0(0-0)*	0(0-1)**	≤0,02
Numeric Rank				
Score (NRS)				
PO İlk Diklofenak	288,8±73,7*	683,5±42,4	410,4±20,6***	≤0,0001
İhtiyaç Süresi				
(dakika)				
PO 24 Saat'lik	105,0±50,5	25,0 ±35,9*	77,5±57,3**	≤0,001
Toplam				
Diklofenak				
İhtiyacı (mg)				
Memnuniyet	2 (1-3)	4 (3-4)*	3 (2-4)**	≤0,0001
Skoru				

*p=0,0001 Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında

**p=0,001 Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında.

***p=0,0001 Grup1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında

PO: Postoperatif

Gruplar arasında postoperatif dönemde görülen yan etkilere bakıldığında; Grup 1'de 9 kişide (%30) taşikardi, 5 kişide (%16) bradikardi, 5 kişide (%16) hipotansiyon, 9 kişide (%30) hipertansiyon gözlemlendi. Grup 2'de 5 kişide (%16) taşikardi, 4 kişide (%13) hipertansiyon gözlemlendi. Bradikardi ve hipotansiyon gözlemlenmedi. Grup 3'de 10 kişide (%33) taşikardi, 9 kişide (%30) hipertansiyon gözlemlendi. Bradikardi ve hipotansiyon gözlemlenmedi. Hipotansiyon

1. dakikada grup 1 ile 2 arasında $p=0,01$ ($p\leq 0,05$), Grup 1 ile 3 arasında $p=0,01$ ($p\leq 0,05$) olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Hipotansiyon 5. dakikada grup 1 ile 3 arasında $p=0,005$ ($p\leq 0,05$) olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Hipotansiyon 30. dakikada grup 1 ile 2 arasında $p=0,003$ ($p\leq 0,05$), Grup 1 ile 3 arasında $p=0,003$ ($p\leq 0,05$) olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Taşikardi 1. dakikada Grup 1 ile 2 arasında $p=0,002$ ($p\leq 0,05$) olup istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 3).

Tablo 3. Postoperatif Dönemde Gruplar Arasında Görülen Yan Etkiler.

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup3 (n=30)	
Taşikardi (n,%)	9 (30)	5 (16)*	10(33)	
Bradikardi (n, %)	5 (16)	0 (0)*	0 (0)	
Hipotansiyon (n, %)	5 (16)	0 (0) *	0 (0) **	
Hipertansiyon (n, %)	9 (30)	4 (13)	6 (20)	

* $p=0,01$ Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında

** $p=0,02$ Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında.

AD= İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında, Grup 1'deki postoperatif VAS değerleri [3,0 (2-7)] Grup 2'deki VAS değerlerinden [3 (2-5)] istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,02$). Postoperatif 1. saatteki VAS değeri Grup 1'de 3,0 (2-6) olup, aynı dakikada Grup 2'de 3 (2-3), Grup 3'de 3 (3-6) olarak tespit edilmiştir. Postoperatif 1. saatte grup 1'deki VAS değerleri Grup 2'ye

göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,002$). Grup 3'deki VAS değerleri ise Grup 1'e göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,01$). Postoperatif 2. saatteki VAS değerleri Grup 1'de 3 (2-6), Grup 2'de 2 (2-3) olarak tespit edilmiş olup Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,01$). Postoperatif 4. saatteki VAS değerleri Grup 1'de 3 (2-5), Grup 2'de 2 (2-3) ve Grup 3'de 3 (1-6) olarak tespit edilmiş olup Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak daha yüksek ($p=0,009$), Grup 3'de Grup 2'ye göre daha yüksekti ($p=0,02$). Postoperatif 24. saatte anlamlı VAS değerleri Grup 1'de 1 (1-2), Grup 2'de 1 (1-2) olarak tespit edilmiş olup Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,002$) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Postoperatif Visual Analog Skalalarının (VAS) Karşılaştırılması.

	<i>Grup 1</i> (n=30)	<i>Grup 2</i> (n=30)	<i>Grup3</i> (n=30)	p
1.Dakika VAS	3 (3-7)	4 (2-6)	4 (1-8)	AD
5	3 (3-7)	3 (2-6)	3 (3-7)	AD
30	3 (2-7)	*3 (2-5)	3 (3-6)	0,02
60	3 (2-6)	*3 (2-3)	**3 (2-5)	≤0,01
2.Saat VAS	3 (2-6)	*2 (2-3)	3 (1-5)	0,01
4	3 (2-5)	*2 (2-3)	&3 (1-6)	≤0,02
6	2 (1-6)	2 (1-3)	2 (1-5)	AD
12	2 (1-3)	1 (1-3)	2 (1-3)	AD
24	1 (1-2)	*1 (1-2)	1 (1-2)	0,002

*p<0,05, Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında,

**p<0,05, Grup 1 ile 3 karşılaştırıldığında,

&p<0,05, Grup 2 ile 3 karşılaştırıldığında

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

5.TARTIŞMA

Hastaların operasyonlardan korkmalarının ve anksiyetelerinin en önemli nedenlerinden biri intraoperatif veya postoperatif ağrıdır (22,32). Postoperatif ağrı yönetiminde diklofenak rutinde kullanılabilecek bir NSAII'dir (4, 54).

Kissing (22) preemptif analjezi ile ilgili birçok çalışma yapıldığını belirtmektedir. Bunların bir kısmında postoperatif analjezi ile preemptif analjezi arasında anlamlı bir fark bulunmamışken çoğunda preemptif analjezi istatistiksel olarak daha etkin bulunmuştur.

Çalışmamızda, postoperatif dönemde ölçülen VAS değerleri 30., 60. dakika ve 2. saatte gabapentin kullanan grupta plasebo kullanılan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu. 24. saatte gabapentin kullanan grupta, plasebo kullanılan grup ve nimesulid kullanan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu. VAS değerindeki düşüş, gabapentin kullanılan grupta daha belirgin olarak gözlenmektedir.

Rorarius ve ark. (43), vaginal histerektomi sonrası ağrı kontrolünde gabapentinin etkisini inceledikleri çalışmalarında, gabapentinin postoperatif analjezik ihtiyacını anlamlı düzeyde azalttığını bulmuşlardır. Çalışmamızda da gabapentinin postoperatif analjezik tüketimini istatistiksel olarak anlamlı derecede azaltığı gözlemlenmiştir.

Dirks ve ark. (63), tek doz gabapentinin mastektomi sonrası postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, preoperatif oral yolla 1200 mg gabapentin ile plasebo'yu karşılaştırmışlar. Postoperatif total morfin tüketiminin kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada gabapentinin postoperatif analjezik etkinliği gösterilmektedir.

Aho ve ark. (45), tonsillektomi sonrası ağrı kontrolüne nimesulid ile ibuprofeni karşılaştırdıkları çalışmada, postoperatif ağrı kontrolünde preoperatif 60 dakika önce ağızdan verilen 800 mg ibufen ile 100 mg nimesulid'i karşılaştırmışlardır. Taburcu olduktan sonra gelişen ağrı oranı nimesulid kullanılan grupta belirgin olarak daha az bulunmuştur. Çalışmamızdan farklı olarak, Rapchuk ve ark. (64), median sternotomi ile kalp cerrahisi yapılacak hastalara preoperatif 2 saat önce oral yolla 1200 mg gabapentin vermişler, postoperatif 2 gün, günde 2 defa 600 mg gabapentin kullanarak plasebo grubu ile karşılaştırmışlar ve postoperatif 72 saatlik takipte VAS'da anlamlı derecede bir fark gözlememişlerdir. Bunun nedeninin Alston ve ark.'nın da (65) belirttiği gibi cerrahi sonrası sternotomiye bağlı olarak gelişen disestezi olabileceğini düşünüyoruz. Dizestezi, ağrı skorunun belirlenmesi aşamasında sağlıklı bir değerlendirmeye engel olmuştur.

Preemptif analjezide amaç cerrahi öncesi sağlanan analjezi ile santral sinir sistemini noxius stimulustan ve hastayı hiperaljeziden, allodiniden ve artmış ağrıdan korumaktır (7, 32, 33). Cerrahi sonrası ağrının, geçici nöropatik bir ağrı olduğu ve gabapentinin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir (30,35).

FESC'de postoperatif ağrı kontrolü aralıklarla uygulanan non-opioid analjeziklere dayanmaktadır (36-39). Çalışmamızda, non-opoid ilaçlar grubunda yer alan diklofenak sodyumu tercih ettik ve postoperatif 24 saatlik diklofenak ihtiyacının plasebo grubunda en çok ve gabapentin grubunda en az olduğunu gözlemledik.

Postoperatif 24 saat boyunca yapılan takiplerin hepsinde total diklofenak tüketimi gabapentin kullanan grupta; plasebo kullanan gruba göre ve nimesulid kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu. Nimesulid grubunda da plasebo grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Özetle postoperatif 24 saat'lik total diklofenak tüketimi Grup 1>Grup3>Grup2 idi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer olarak, Takmaz ve ark. (66), açık kolesistektomi preoperatif tek doz oral 900 ve 1200 mg gabapentinin postoperatif ağrı ve tramadol tüketimi üzerine etkilerine baktıkları çalışmalarında, açık kolesistektomi cerrahisi geçiren hastalara preoperatif 1 saat önce oral yolla plasebo, 900 mg gabapentin veya 1200 mg gabapentin kullanmışlar. Postoperatif 24 saatlik takipte 1200 mg gabapentin kullanılan hasta grubunda tramadol ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulmuşlar.

Harney ve ark. (67), majör göğüs cerrahisi sonrası günde 2 defa verilen 90 mg oral nimesulidin postoperatif morfin ihtiyacını azaltıp azaltmadığına baktıkları çalışmada, majör göğüs cerrahisi geçiren hastalara postoperatif 5 gün süresince 12 saat ara ile 90 mg nimesulid kullanmışlar ancak postoperatif kullanılan morfin miktarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olmamış. Çalışmamızda nimesulid grubunda da postoperatif

analjezik ihtiyacı plasebo grubuna göre azalma göstermiştir. Bu sonuç operasyon tipine ve/veya hasta grubuna bağlı değişkenlik göstermiş olabilir.

Çalışmamızda postoperatif ilk diklofenak ihtiyaç süresi, gabapentin grubunda ve nimesulid grubunda, plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzundu.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer olarak, Kazak ve ark. (68), burun ameliyatı geçiren hastalar yaptıkları çalışmada, operasyon başlamadan 1 saat önce bir gruba 600 mg gabapentini oral yolla, diğer gruba da plasebo kapsülü oral yolla vermişlerdir. Preoperatif gabapentin verildikten sonra ilk analjezik ihtiyacının postoperatif $12,7 \pm 2,3$ (saat) sonra olduğunu gözlemlemişlerdir. Plasebo grubunda ise bu süre $7,8 \pm 2,1$ (saat) sonra olduğunu gözlemlemişlerdir .

Çalışmamızda, NRS postoperatif 24 saatlik takipte preemptif analjezi uygulanan gabapentin grubunda ve nimesulid grubunda plasebo grubuna göre daha düşük bulundu.

Woolf ve ark. (20), preemptif analjezi santral sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrı tedavisinde kullanımı derlemelerinde, preemptif analjezi verilen hastalarda postoperatif NRS'nin daha düşük olacağını belirtmişler.

Khademi ve ark. (69), preoperatif gabapentinin açık kolesistektomi sonrası postoperatif bulantı kusmaya etkilerini inceledikleri çalışmada, hastalara preoperatif 2 saat önce oral 600 mg oral yolla gabapentin vermişlerdir. Plasebo verilen grup ile karşılaştırdıklarında gabapentin verilen grupta bulantı kusmanın istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını gözlemişler. Bu da bizim sonucumuzla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda, OAB indüksiyonun erken döneminde gabapentin grubunda nimesulid grubuna göre daha güvenli aralıklarda seyrettiği bulundu. Postoperatif dönemde gabapentin grubunda plasebo grubuna göre ve nimesulid grubunda yine plasebo grubuna göre daha güvenli aralıklarda seyrettiği gözlemlendi.

Durmuş ve ark. (9), total abdominal histerektomi yapılan hastalardan bir gruba preoperatif oral yolla 1200 mg gabapentin ve 20 mg/kg parasetamol kombinasyonu vermişler. 2. gruba yine oral yolla 1200 mg gabapentin vermişler. 3. gruba ise preoperatif oral yolla plasebo kapsül vermişler. OAB ve diğer hemodinamik bulguların gabapentin+parasetamol ile gabapentin verilen grupta plasebo verilen gruba göre anlamlı derecede daha normal sınırlarda seyrettiğini gözlemlemişlerdir.

Postoperatif yan etkiler incelendiğinde taşikardi ve hipotansiyonun, gabapentin grubunda plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde daha az olduğu bulundu. Postoperatif hipotansiyonun, nimesulid grubunda yine plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde daha az olduğu bulundu. Dahl ve ark. (26), preemptif analjezi derlemelerinde, preemptif analjezi verilen hastalarda postoperatif yan etkilerin azaldığını vurgulamışlar. Bu çalışma da postoperatif yan etkilerin azalmasında preemptif analjezinin etkinliğini göstermektedir.

Kazak ve ark. (68), burun ameliyatı geçiren hastalar yaptıkları çalışmada, Preoperatif gabapentin verilen hasta grubunda postoperatif hipertansiyon, taşikardi, bradikardi ve bulantı kusma gibi yan etkilerin azaldığını gözlemlemişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde, postoperatif yan etkilerin azalmasında preemptif analjezinin etkinliğini göstermektedir.

Postoperatif analjezik etkinliği ve hastanın anksiyete durumunu değerlendirmede en önemli kriterlerden biri hasta memnuniyetidir. Kişilerin duygu durumu, ağrılı uyarana duyarlılık eşıği farklı olabildiğinden cerrahi sonrası yapılan tedaviler karşısındaki memnuniyet durumlarının da farklı olması doğal bir sonuçtur. Çalışmamızda plasebo grubu hastaların memnuniyet skorları gabapentin alan hastaların grubuna ve nimesulid alan hastaların grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Bu da gabapentinin ve nimesulidin preemtif olarak kullanımının postoperatif analjezi etkinliğine bağlı olarak hasta memnuniyet skorunu arttırdığını düşündürmektedir.

Bulgularımıza benzer olarak, Sen ve ark. (70), histerektomi sonrası akut ve kronik ağrıda ketamin ve gabapentini karşılaştırdıkları çalışmada, preoperatif olarak bir gruba ketamin 0,3 mg/kg/ IV verilmiştir. Diğer gruba oral yolla gabapentin verilmiş. 3. gruba ise plasebo kapsül oral yolla verilmiştir. Gabapentin ve ketamin verilen gruplarda hasta memnuniyet skoru plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, tek doz gabapentin ve nimesulid preemtif olarak verildiğinde postoperatif dönemde etkin bir analjezi sağlamakta, analjezik gereksinimini azaltmakta ve hastanın memnuniyet skorunu arttırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Preemptif tek doz oral yolla verilen gabapentin (1200 mg) ve tek doz oral yolla verilen nimesulid'in (100 mg) oral yolla plasebo verilen gruba göre postoperatif ilk analjezik ihtiyaç süresini uzattığı, postoperatif tüketilen total analjezik miktarını azalttığı gözlemlendi. Ayrıca postoperatif VAS değerlerini düşük tuttuğu ve hasta memnuniyet skorunun yüksek olmasını sağladığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; FESC sonrası postoperatif analjezi amacıyla gabapentinin veya nimesulidin preemptif olarak güvenli bir şekilde kullanılabileceği kanısına varıldı.

7.KAYNAKLAR

1. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. Br J Anaest. 2002;3:409-23.
2. Pyati S, Gan TJ. Perioperative pain management. CNS Drugs. 2007;3:185-213.
3. Davies NJH, Cashman JN. Lee's synopsis of anaesthesia. (Çev. Ed. Turan İÖ). Power J, Cashman J. Akut ağrı tedavisi. (Çev. Ed. Yapakçı O). (13. Baskı). İstanbul, Güneş Kitapevi. 2008:303-330.
4. White FP. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. Anesth. Analg. 2005;101:5–22.
5. Stoelting KR, Miller RD. Temel Anestezi. (Çev. Ed. Akkaya T, Ateş Y, Batislam Y). Stoelting KR. Akut postoperatif ağrı. (Çev. Ed. Akkaya T). (5. baskı). İstanbul, Güneş yayınevi. 2010:580-591.
6. Bilen A. Postoperatif ağrı tedavisi. Klinik Gelişim. 2007;68:37-45.
7. Paul G. Acute neuropathic pain: diagnosis and treatment. Cur. Opin. Anaesthesiol. 2008;2:590–595.
8. Ian G. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. Curr Opin Anaesthesiol. 2007;20:456–472.
9. Durmuş M, Kadir But A, Sarıçicek V et. al. The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing

abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:299–304.

10. Rainsford KD. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Medi Res and Opin.* 2006;22:1161–1170.

11. Edirne S. Ağrı. Edirne S. Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım. (3. Baskı.). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2007:37-49.

12. Soto RG, Eugene S. Acute pain management for patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1349 –57.

13. Grover VK, Mathew PJ, Yaddanapudi SA. Single dose of preoperative gabapentin for pain reduction and requirement of morphine after total mastectomy and axillary dissection: Randomized placebo- controlled double-blind trial. *J Postgrad Med.* 2009;55:257-60.

14. Miller RD. Miller Anestezi. (Çev. Ed. Aydın D.). Wu CL. Akut Postoperatif Ağrı. (Çev. Ed. Tekin İ.). İzmir, İzmir Güven Kitapevi. 2010:2729-2762.

15. Wood S. Postoperative pain 1: understanding the factors affecting patients' experiences of pain *Nurs Times.* 2010;106:10-3.

16. Edirne S. Ağrı. Eti Z. Postoperatif ağrı tedavisi. (3. Baskı.). İstanbul, İstanbul Nobel Tıp Kitapevi. 2007:150-167.

17. Fletcher D, Christophe F, Alain M et. al. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain.* 2008;137:441–451.

18. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Postoperatif Ağrı ve Kontrolü. 3.baskı. İstanbul. Logos yayıncılık, 2007:643-648.
19. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association. Lancet. 1913;185:7-16.
20. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg. 1993; 77:362-379.
21. Kalkmana CJ, Visserb K, Moena J et. al. Preoperative prediction of severe postoperative pain. Pain. 2003;105:415–423.
22. Kissin I. Preemptive analgesia: problems with assessment of clinical significance. Methods Mol Biol. 2010;617:475-82.
23. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E et. al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. Anesth Analg. 2003;97:822–7.
24. Pasquallicci A. Experimental and clinical studies about the preemptive analgesia with local anesthetics. Possible reasons of the failure. Minerva Anesthesiol. 1998;64:445-457.
25. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A Qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. Anesthesiology. 2002;96:725–41.
26. Dahl JB, Moiniche S. Pre-emptive analgesia. Bri Medi Bull. 2004; 71:13–27.

27. Powell AE, Davie HTO, Bannister J et. al. Challenge of improving postoperative pain management: case studies of three acute pain services in the UK National Health Service. *Br J Anaesth.* 2009;102 (6): 824–31.
28. Kelly JD, Ahmed M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: Recent advances and current trends. *Can J Anesth.* 2001;48:1091-1101.
29. Kam PCA, Power I. New selective COX-2 inhibitors. *Pain Reviews.* 2000; 7:3-13.
30. Kaye AD, Baluch A, Kaye AJ et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibitors and preemptive analgesia in acute pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(4):439-45.
31. Kocamanoğlu İS. Akut ağrıda kullanılan analjezikler ve adjuvanlar. *O.M.Ü. Tıp Dergisi.* 2002;22:1-14.
32. Melzack R, Wall PD. Ağrı tedavisi el kitabı. (Çev. Ed. Edirne S.). Cousins M, Power I. Akut ve postoperatif ağrı. (Çev. Ed. Keskinbora K, Aydın I.). İstanbul, Güneş Tıp Kitapevi. 2006:13-30.
33. McMains KC. Safety in endoscopic sinus surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16:247-51.
34. Soler ZM, Smith TL. Quality of life outcomes after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:605-12.
35. Amorocho MR, Sordillo A. Anesthesia for functional endoscopic sinus surgery: a review. *Anesthesiol Clin.* 2010;28:497-504.
36. Javer AR, Alandejani T. Prevention and management of complications in frontal sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43:827-38.

37. Lee J, Constantinides M. Trends in functional rhinoplasty 2008. *Curr Opin Otolaryngol & Head Neck Surg.* 2009;17:295–301.

38. Leykin Y, Casati A, Rapotec A et al. Comparison of parecoxib and proparacetamol in endoscopic nasal surgery patients. *Yonsei Med J.* 2008;49:383 - 388.

39. Leykin Y, Casati A, Rapotec A et.al. A prospective, randomized, double-blind comparison between parecoxib and ketorolac for early postoperative analgesia following nasal surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74:475-9.

40. Kong VKF, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br J Anaesth.* 2007;99:775–86.

41. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: Pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia.* 2002;57:451-462.

42. Hayashida K, Eisenach JC. Multiplicative interactions to enhance gabapentin to treat neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2008;598:21–26.

43. Rorarius MF, Mennander S, Suominen P. et al. Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain.* 2004;110:175-81.

44. Edirne S. Ağrı. Aydın I. Sekonder Analjezikler. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2007:605-627.

45. Aho M, Kokki h, Nikanne E. Nimesulide versus ibuprofen for postoperative tonsillectomy pain. *Clin Drug Investig.* 2003;23:651-660.

46. Bennet A. Overview of nimesulide. *Rheumatology.* 1999;38:1-3.

47. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory effects of selective COX-2 inhibitors. *Pol. J. Pharmacol.* 2004;56:775-780.
48. Schwarz SK. COX-2 inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg.* 2002;95(1):169-76.
49. Kharasch ED. Perioperative COX-2 inhibitors: Knowledge and Challenges. *Anesth Analg.* 2004;98:1–3.
50. Melzack R., Wall PD. Ağrı tedavisi el kitabı. (Çev. Ed. Edirne S.). Brune K, Zeilhofen UH. Antipiretik analjezikler. (Çev. Ed. Şahin Ş.). İstanbul, Güneş Tıp Kitapevi. 2006:341-351.
51. Edirne S. Ağrı. Eroğlu L, Özek M. Periferik Analjezikler (3. Baskı). İstanbul, İstanbul Nobel Tıp Kitapevi. 2007:571-581.
52. Forrest JB, Camu F, Greer IA et al. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth.* 2002;88:227-33.
53. Durak P, Yağar S, Uzuner A. Postoperative pain therapy after laparoscopic cholecystectomy: paracetamol versus diclofenac. *Agri.* 2010;22:117-20.
54. Alanoğlu Z, Özgencil E, Çakar S., et al. Tiroidektomi operasyonu sonrası ağrı tedavisinde preoperatif lornoksikam ve diklofenak uygulamasının postoperatif tramadol gereksinimi üzerine etkinliği. *Türk Anest Rean Der Derg.* 2006;34:368-376.
55. Courtney MJ, Cabraal. Tramadol vs diclofenac for posttonsillectomy analgesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:385-388.

56. Labenz J, Blum A L, Bolten WW, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut*. 2002;51:329–335.
57. Chaignat V, Danuser H, Stoffel MH, et al. Effects of a non-selective COX inhibitor and selective COX-2 inhibitors on contractility of human and porcine ureters in vitro and in vivo. *Br J of Pharmacol*. 2008;154:1297–1307.
58. Stoelting KR, Miller DR. Temel Anestezi. (Çev. Ed. Akkaya ÖT, Ateş Y, Batislam Y). Nicholau D. Anestezi sonrası derlenme. (Çev. Ed. Aslan A). (5. baskı). İstanbul, Güneş Tıp kitapevi, 2010:563-580.
59. Albert KR., Slutsky A., Ranieri M. Klinik Yoğun Bakım. Talu G. Yoğun bakım ünitesinde ağrı, anksiyete ve deliryumun monitörizasyonu ve tedavisi. İstanbul Tıp Kitabevi. İstanbul. 2009. 51-61.
60. Morgan EG, Maged MS, Murray MJ. Klinik Anesteziyoloji. (Çev. Ed. Denker Ç, Ateş Y). Ağrı tedavisi. 4. Baskı. İstanbul, Güneş Tıp Kitapevi, 2008:359-412.
61. Breitfeld C, Peters J, Vockel T. et al. Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth*. 2003;91:218-23.
62. Shende D, Das K. Comparative effects of intravenous ketorolac and pethidine on perioperative analgesia and postoperative nausea and vomiting (PONV) for paediatric strabismus surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43: 265-269.
63. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D. et al. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology*. 2002;97:560-4.

64. Rapchuk IL, O'Connell L, Liessmann et al. Effect of gabapentin on pain after cardiac surgery: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38:445-51.
65. Alston RP, Pechon P. Dysaesthesia associated with sternotomy for heart surgery. *Br J Anaesth*. 2005; 95(2): 153-8.
66. Takmaz SA, Kaymak C, Pehlivan BS et al. Effect of preoperative 900 and 1200 mg single oral dose of gabapentin on postoperative pain relief and tramadol consumption in open cholecystectomy surgery. *Agri*. 2007; 19(3): 32-8.
67. Harney DF, Dooley M, Harhen B. et al. Nimesulide 90 mg orally twice daily does not influence postoperative morphine requirements after major chest surgery. *Anesth Analg*. 2008;106:294-300.
68. Kazak Z, Meltem Mortimer N, Sekerci S. Single dose of preoperative analgesia with gabapentin (600 mg) is safe and effective in monitored anesthesia care for nasal surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267(5): 731-6.
69. Khademi S, Ghaffarpasand F, Heiran HR et al. Effects of preoperative gabapentin on postoperative nausea and vomiting after open cholecystectomy: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Med Princ Pract*. 2010;19:57-60.
70. Sen H, Sizlan A, Yanarates O et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg*. 2009; 109(5): 1645-50.

