

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
şef V. : Dr. Asu ÖZGÖLTEKİN

LOMBER DİSK CERRAHİSİNDE
PREEMPTİF ve POSTOPERATİF UYGULANAN
LORNOKSİKAM ve TRAMADOL'ÜN
POSTOPERATİF ANALJEZİK
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Esmā COŞKUN
(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı:
II. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği
şef Yrd. Dr. Emine DİNÇER

(2008 – İSTANBUL)

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, kişisel ilişkileriyle bizleri motive eden sevgili koordinator şefim Dr. Neşe AYDIN'a,

Asistanlığımın ilk senesinde klinik şefim olan, ilkeleri ve ideallerinden taviz vermeyen yönüyle bizlere örnek teşkil eden, değerli hocam Dr. Nur AKÇÜN'e,

Yoğun bakım çalışmalarında bilgili ve disiplinli olmayı bizlere aşılayan, engin bilgi ve tecrübelerinden her daim yararlandığım değerli büyüğüm ve şef yardımcımız Dr. Asu ÖZGÜLTEKİN'e,

İyi bir anesteziist olma yolunda bilgisi, tecrübesi ve eğitimi ön planda tutan kişiliğiyle, eğitim kadromuzun değerli üyesi sevgili ablam ve şef yardımcımız Dr. Emine DİNÇER'e,

Beyin cerrahisi ameliyathanesinde çalışırken ve tezimi hazırlarken her türlü yardım ve desteğini gördüğüm, kıymetli hocamız, Beyin cerrahisi klinik şefi Doç. Dr. M. Zafer BERKMAN'a ve ekibine,

Çalışkan ve sevgi dolu kişiliğiyle, ayrı bir yeri olan, örnek insan, değerli ablam ve uzmanım Dr. Güldem TURAN'a, öğrettikleri ve gösterdikleriyle tecrübe ve pratik kazanmamdaki katkılarından dolayı diğer tüm sevgili BAŞASİSTANLARIMIZ ve UZMANLARIMIZ'a,

Dört yıl boyunca gece-gündüz, mesai-nöbet, acı-tatlı pek çok anıları paylaştığımız tüm sevgili ASİSTAN ARKADAŞLARIM'a, ANESTEZİ TEKNİSYENLERİ'ne, Reanimasyon HEMŞİRE ve PERSONELİ'ne,

Ve tabii ki, her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitim sürecimde de azami gayret, destek, sevgi ve şevkatini esirgemeyen canım annem Esmem COŞKUN'a,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER ve SAYGILAR

Dr. Esmem COŞKUN

SİMGELER ve KISALTMALAR

NSAI	:Non steroid antiinflamatuvar
COX	:Siklooksijenaz
LA	:Lokal anestezikler
K ⁺	:Potasyum
IASP	:Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı
SSS	:Santral sinir sistemi
PSS	:Periferik sinir sistemi
SG	:Substantia gelatinosa
GİS	:Gastrointestinal sistem
CGRP	:Calsitonin gene related peptit (Kalsitonin ilgili peptit)
STS	:Spinohalamic system
THAL	:Thalamus
LS	:Limbik sistem
PAG	:Periaqueductal gri madde
NSTT	:Neo Spinothalamik trakt
PSTT	:Paleospinothalamik trakt
RVM	:Rostro ventral medulla
DLF	:Dorsolateral funikulus
PAF	:Platelet Activating Factor
TCA	:Trisiklik antidepresan
SSRI	:Serotonin geri alım inhibitörleri
MAOI	:Monoamin oksidaz inhibitörleri
PG	:Prostaglandin
5-HT	:5- Hidroksitriptamin (Serotonin)
AMPA	:2- Amino 3 - Hidroksi - 5 metil - 4 - izoksazol - propionik asit
NMDA	:N – metil D – aspartat
EAA	:Eksitator aminoasit
GABA	:Gama amino bütirik asit
VC	:Vital kapasite
FEV1	:Birinci dakika zorlu ekspirium volümü
FRC	:Fonksiyonel rezidüel kapasite
VAS	:Vizüel analog skoru

NRS	:Numeric rating skor
PID	:Pain intensity difference (ağrı Şiddet deđiŐimi)
PAR	:Pain relief (saatlik ağrı azalması)
RSS	:Ramsey sedasyon skoru
VRS	:Verbal rating skor
SPID	:Tüm PID'ların toplamı (Sum of pain intensity difference)
TOTPAR	:Tüm PAR'ların toplamı (Total pain relief)
MAA	:McGill ağrı anketi
PET	:Pozitron emisyon tomografi
TENS	:Trans elektriksel sinir stimölasyonu
CYP	:Sitokrom P-450
PCA	:Patient contralled analgesia (Hasta kontrollü analjezi)
İM	:İntramüsküler
İV	:İntravenöz
PO	:Peroral
TCA	:Trisiklik antidepresan
SSRİ	:Serotonin geri alım inhibitörü
MAOİ	:Mono amin oksidaz inhibitörü
ASA	:American society of Anaesthesiologist (Amerikan anesteziistler Biriliği)
BMİ	:Body mass index (Vücut kitle indeksi)
EKG	:Elektrokardiyografi
NİBP	:Non invaziv blood pressure (Noninvaziv Kan Basıncı)
SPO ₂	:Periferik oksijen satürasyonu
ETCO ₂	:End tidal karbondioksit
N ₂ O	:Nitröz oksid
O ₂	:Oksijen
t _{1/2β}	:Plazma eliminasyon yarı ömrü
PAG	:Periaquaduktal gri madde
ark.	:ArkadaŐları
PACU	:Anestezi sonrası bakım ünitesi

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL ve METOD.....	23
İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER.....	25
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ.....	48
ÖZET.....	49
KAYNAKLAR.....	51

GİRİŞ ve AMAÇ

Hastaların sağlık çalışanlarından en çok yardım istemelerine neden olan ağrı; nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, dinsel, etnokültürel, çevresel yönüyle subjektif ve çok boyutlu bir deneyimdir (1).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Postoperatif ağrı hissi nahoş bir duygu olmakla birlikte, ameliyatla gelişen stres yanıt ve hipermetabolizma; nöroendokrin sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarını bozabilmekte, postoperatif mortalite ve morbidite oranını arttırabilmektedir. Bu nedenle etkin bir ağrı tedavisi postoperatif hasta bakımının önemli bir kısmını oluşturur (2).

Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi; ameliyat sonrası derlenme ve iyileşmenin hızlanmasına, hastanede kalış süresinin kısalmasına ve tedavi giderlerinin azalmasına katkı sağlayan önemli bir faktördür (3,4).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde çeşitli yöntemlerin yanında üç ilaç grubu kullanılmaktadır (3):

1- Opioidler

2- Non opioidler

3- Lokal anestezikler

Tramadol HCl; Santral etkili, hem opioid (zayıf μ opioid reseptör agonisti), hem de nonopioid (noradrenalin, serotonin reuptake'ini önler) etkileri olan sentetik bir kodein türevidir (5).

Lornoksikam (klortenoksikam); yeni geliştirilmiş bir nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaç olup hem siklooksijenaz I'i (COX-1) hem de siklooksijenaz II'yi (COX-2) inhibe eder. Santral ve periferik etkilidir (4).

Çalışmamızda; lomber diskektomi yapılan hastalarda preemptif ve postoperatif uygulanan lornoksikam ve tramadolün postoperatif analjezik etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Ağrı (pain); latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (1).

AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Ağrı konusundaki sınıflama, sürekli ve sabit olmamaktadır. En sık kullanılan sınıflama aşağıdaki gibidir (1).

1. NÖROFİZYOLOJİK SINIFLANDIRMA

a. Nosiseptif Ağrı: Fizyolojik olayların deri, kas, bağ dokusu ve iç organlarda yaygın olarak bulunan nosiseptörleri uyarması ile ortaya çıkar.

b. Somatik Ağrı: Daha çok somatik sinir lifleriyle taşınan, ani başlayan, iyi lokalize edilebilen ve sinirlerin yayılım bölgesinde duyulan bir ağrıdır

c. Visseral Ağrı: İç organlardan kaynaklanan, yavaş başlayan, iyi lokalize edilemeyen, künt ve başka bölgelere yayılabilen bir ağrıdır.

d. Nöropatik (Nonnosiseptif) Ağrı: Santral sinir sistemiminde veya periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalık sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalması ile ortaya çıkan ağrıdır.

e. Psikojenik Ağrı: Anksiyete ve depresyonda olduğu gibi hastanın psişik ve psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir.

2. SÜREYE BAĞLI SINIFLANDIRMA

a. Akut Ağrı: En sık nedeni posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrılardır. Bir semptomdur, doku iyileşmesi ile birlikte azalır ve kaybolur

b. Kronik Ağrı: Hastalık veya yaralanmayı takiben bir aydan uzun süren ağrılardır. Bir sendromdur santral veya periferik sinir sistemi bozukluğu, psikolojik ve çevresel faktörler rol oynar.

3. ETİYOLOJİK SINIFLANDIRMA

a.Kanser ağrısı

b.Postherpetik nevralsi

c.Orak hücre anemisine bağlı ağrı

d.Artrit ağrısı

4.BÖLGESEL AĞRI

a.Baş ağrısı

b.Yüz ağrısı

c.Bel ağrısı

d.Pelvik ağrı

AĞRI RESEPTÖRLERİ ve AĞRILI UYARANLAR

Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir sonları olup, mekanoreseptör (dokuma ve hareket), termoreseptör (ısı değişiklikleri) ve nosiseptör (kuvvetli mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir.

Fiziksel hasara neden olan mekanik ve termal uyarılar, laktik asit birikimine neden olan iskemi, toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon dokulara zarar vererek endojen aljezik maddeleri açığa çıkarırlar.

Nosiseptörleri uyararak ağrı duyulmasına neden olan veya onun şiddetini arttıran bu maddeler içinde en önemli olanları **asetilkolin**, **hidrojen iyonları** (pH<3 olacak şekilde hidroklorik veya laktik asit) **potasyum iyonları**, **prostaglandin** ve **lökotrien** gibi arşidonik asit metabolitleri, **serotonin**, **kininler** ve **p maddesi**'dir (6).

AĞRININ KOMPONENTLERİ

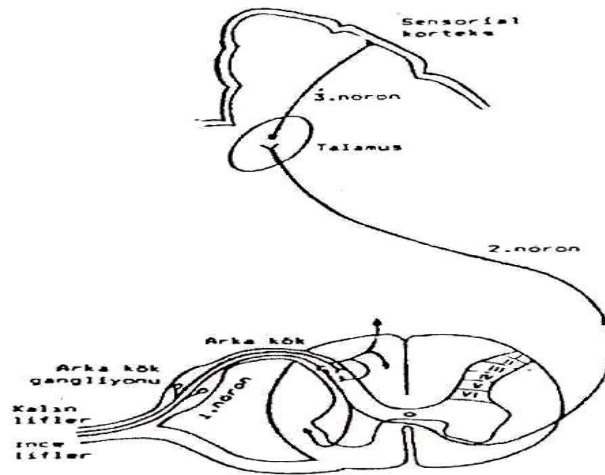
Ağrı olayı; ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Ağrının kaba şekilde algılanması hipotalamusta, tam algılanması ise parietal kortekste olur. Ağrı duyulduğunda, her biri koruyucu amaçlı istemli veya istemsiz motor yanıtlar oluşur (6).

İstemli Yanıtlar: Sızlanma, yüz buruşturma, ağrıyan bölgenin korunması, belli pozisyona girme, kıvrınma gibi davranış şeklindeki yanıtlardır.

İstemsiz (Otonom) Yanıtlar: Ağrı ile müsküler, vasküler, visseral ve endokrin otonom yanıtlar oluşur. Örneğin, spinal seviyede segmental refleksiyle fleksiyon veya çekilme sağlanır. Medulla ve ponda kardiyak ve solunum merkezleri uyarılır. Pitüiter hormon sekresyonu etkilenir. Hipotalamusun sempatik sistemi uarması ile kızgınlık ve korku ifadeleri oluşur, retiküler formasyon uyarılarak uyanıklık sağlanır, nahoş bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir. Frontal lobun uyarılması ile hafıza uyarılır (6).

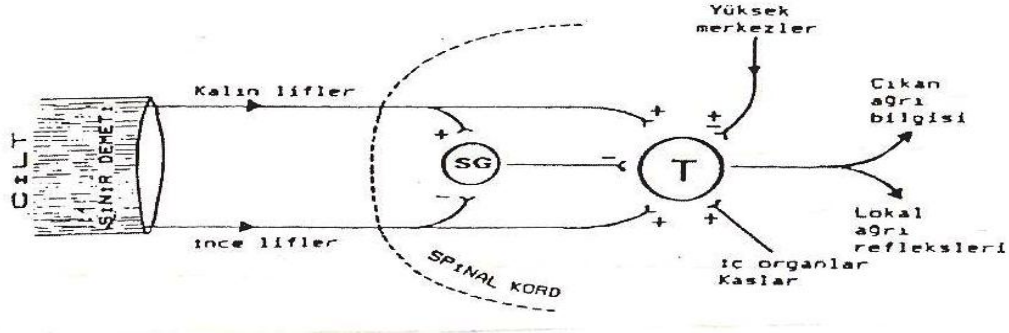
AĞRI TEORİLERİ

1965'te Meljack ve Wall tarafından ileri sürülen “**Kapı Kontrol Teorisi**” günümüzde de otoritelerce en çok kabul gören teoridir (6,7). Bu teoriye göre; ağrılı uyarılar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadır. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından tanımlanan ve 10 adet laminaya (rexed laminaları) ayrılan gri cevher içine girerler (Şekil 1).



Şekil 1: Ağrı yolları (sayılar arka boynuz laminalarını göstermektedir)

Bu laminalardan en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, substantia gelatinosa (SG)'yı oluşturmaktadır ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Afferent sinirlerle taşınan uyarıların transmisyon (T) hücrelerinin bulunduğu 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2: Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi (SG: Substantia gelatinosa T: Transmisyon hücresi)

T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler; hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin uyarılması kısa sürer. Aksine ağrılı uyarıyı taşıyan ince lifler; SG hücrelerini inhibe ederken T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta). Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorisin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.

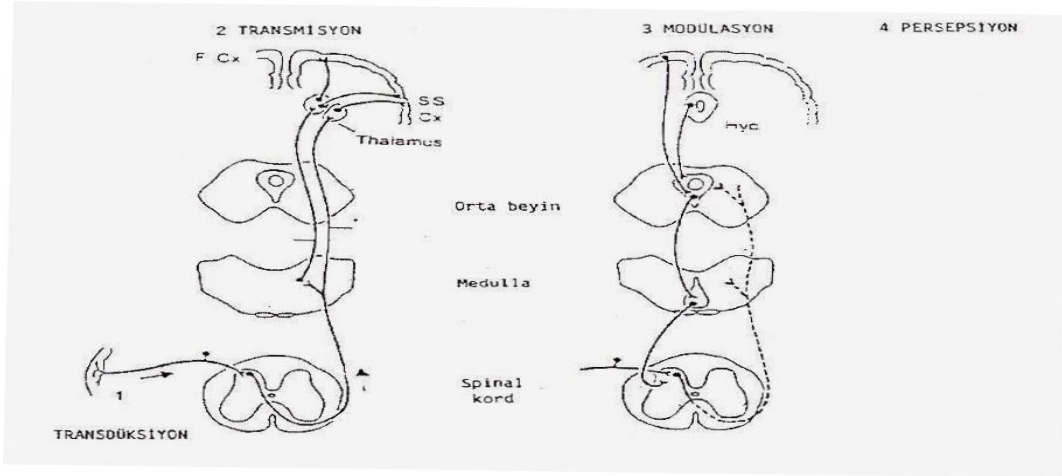
Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek neospinotalamik yolla talamusa ulaşır (6,7).

AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ ve NÖROANATOMİSİ

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı iletme yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissinin, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (2,7).

Ağrılı uyaran 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir (Şekil 3):

- 1- **Transdüksiyon:** Ağrılı uyarının reseptörü uyarılmasıdır.
- 2- **Transmisyon:** Ağrı uyarısının kortekse iletilmesidir.
- 3- **Modülasyon:** Ağrı impulsunun inhibisyonudur.
- 4- **Persepsiyon:** Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanmasıdır.



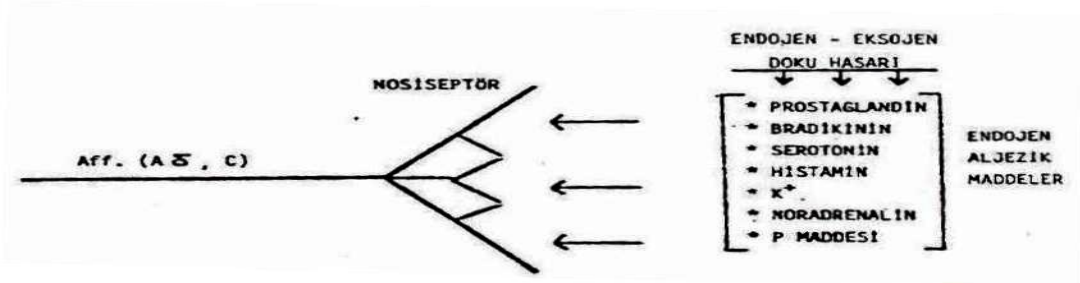
Şekil 3: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletim yolları

Transdüksiyon ve Transmisyon 4 ayrı bölümde incelenebilir:

- A. Periferik sistem
- B. Spinal kordun arka boynuzu ve trigeminal subnukleus caudalis (medüller arka boynuz)
- C. Assendan sistem
- D. Supraspinal sistem

A. Periferik Sistem

Sensoryel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Nosiseptörler, deri, eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalizedirler ve doku hasarı sonucu açığa çıkan endojen aljezik maddeler ile uyarılırlar (Şekil 4). Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi AS ve C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna gelir. (1. nöron 1. sinaps). AS lifleri hızlı iletimi sağlayan miyelinli kalın lifler olup, ilk ağrı denilen keskin ve delici ağrının taşınmasından sorumludur. C lifleri miyelinsiz ince lifler olup iletim yavaştır. İkincil ağrı denilen hafif, sızı veya visseral tipteki ağrı iletiminden sorumludurlar (6,7,8).



Şekil 4: Transdüksiyon

B. Spinal Kord Arka Boynuzu

Spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls sempatik reflekse ve motor reflekse neden olur. Arka boynuzuna gelen nosiseptif impuls aynı segmentte substantia gelatinosa'yı çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral grant'da spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerler (6,7,8).

C. Assendan Sistem

Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamusa gelen (2. nöron 2.sinaps) assendan sistem, (spinotalamik sistem – STS); Neospinotalamik yol (nSTT) ve paleospinotalamik yol (pSTT) olmak üzere iki ayrı yoldan oluşmaktadır. (6,7,8)

a- n-STT: Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Talamusun lateral çekirdeklerine gelir. (3. nöron 3. sinaps) Nosiseptif bilgiyi kortekse projekte eder. Ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgiler vermektedir.

b- pSTT: Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden oluşur. n-STT'in medialinde seyreder. Multisinaptik yapı gösterir.

D.Supraspinal Sistem

Paleospinotalamik yolun taşıdığı impulsu formatio reticularise, periakuaduktal gri maddeye, hipotalamusa, limbik sisteme ve medial talamusa projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur (6,7,8).

3. Modülasyon

Modülasyon, SSS içinde iletilen ağrı bilgisinin, yine SSS içerisinde bulunan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmesidir. Bu olayda 3 major anatomik yapı rol oynamaktadır (7,8).

- 1- Orta beyin (PAG): Periakuaduktal gri madde
- 2- Pons: Lateral ve dorsal pontin segmentum
- 3- Rostroventral medulla (RVM): Nukleus raphe magnus ve formatio retikularis

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda iner, nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunda Lamina I, III, V'de sonlanır (inhibe edici sistem)

Dorsolateral funikulus içerisinde PAG'dan gelen liflerin sayısı oldukça azdır. Esas olan, Pons ve RVM'den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM'den serotonerjik nöronlarla (serotonini kullanılarak), pons'dan da nöroadrenerjik nöronlarla (noradrenalinini kullanarak) spinal korda projekte olmaktadır (8).

4. Persepsiyon

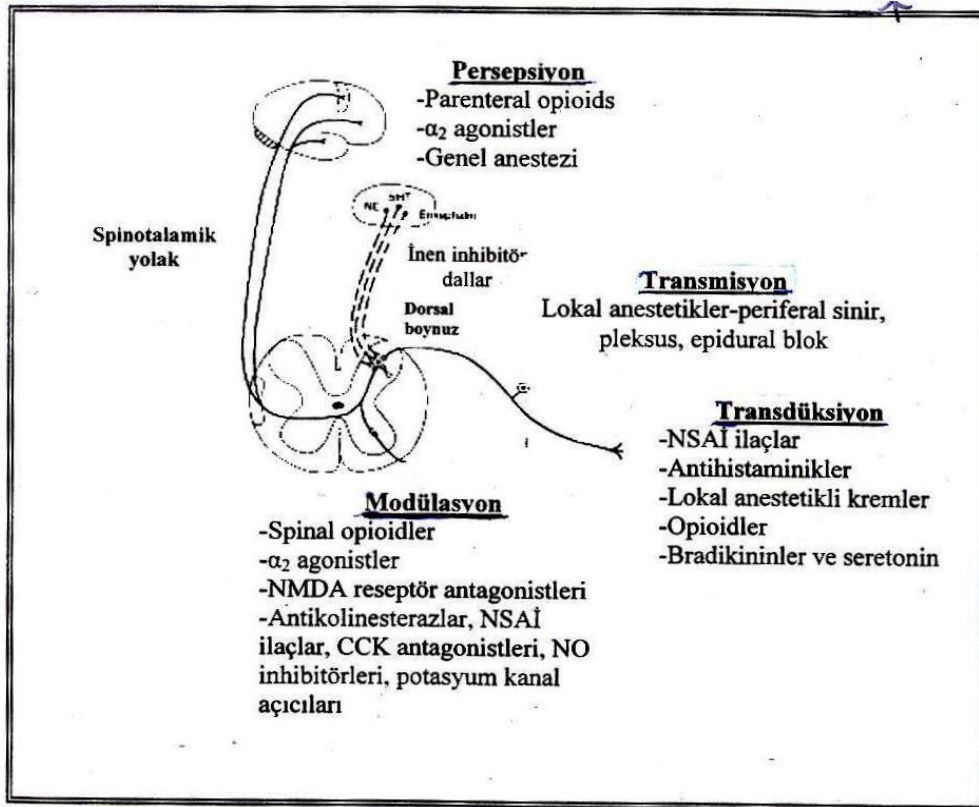
Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Psikofizik çalışmalarda, uyaran şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda ise benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrının kişiden kişiye ortama ve duruma göre farklılık gösterdiği görülmüştür.

Spinotalamik yolun retiküler formasyona da bazı dallar gönderdiği bilinmektedir. Retiküler formasyon muhtemelen ağrının duyuşal komponentinin ve aynı zamanda somatik

ve motor reflekslerin artmış emosyonel cevabından sorumludur (9). Henüz tam olarak ortaya konulamamışsa da persepsiyonun, sonuçta iletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve hümoral faktörlerin etkileşiminin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (7).

POSTOPERATİF AĞRININ FİZYOPATOLOJİSİ

Postoperatif dönemde organizmanın doğal tepkisi oluşan doku hasarının en kısa sürede onarmak olup bu süreç **yara iyileşmesi** olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin ilk 5 günü inflamasyon fazı olup, dokunun travmaya verdiği akut cevap olarak tanımlanır. İlk olay yaralı damarların kontraksiyonudur. Vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma fenomeni ile primer hemostatik tıkaç oluşur. Buradaki trombositler subendotelyal kollajen ile yapışır ve kümeleşir. Hageman faktörünün aktive olmasıyla trombosit degranülasyonu sonucu trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, PAF, adenozin difosfat ve tromboksan salınımı gerçekleşir (10).



Şekil 5: Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon aşamalarında etkili olan medikasyonlar (11)

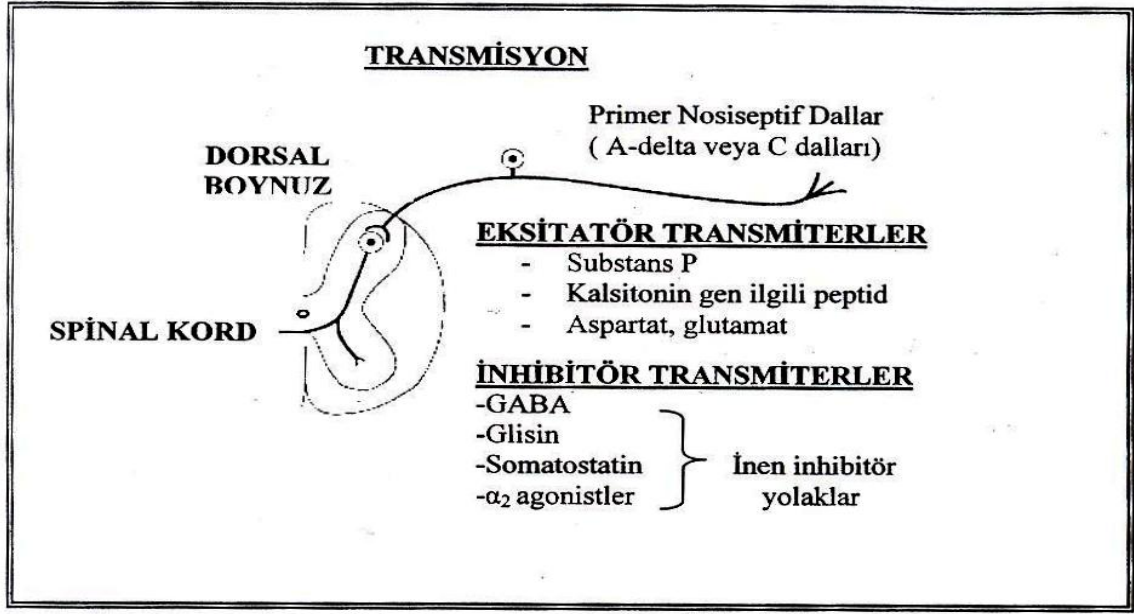
Transdüksiyon: İnflamasyon ile hasarlı bölgeden salınan endojen aljezik maddeler ağrılı uyarının transdüksiyonunu arttırmaları. Prostanoidler (prostaglandinler, lökotrienler ve hidroksiasitler) hiperaljezinin major mediatörleri olup periferik reseptörlerin aktivasyon eşiğini düşürerek duyarlılıklarını arttırmaları ve diğer uyarılara artmış cevaba neden olurlar. Bradikinin, kallidin ve kininler proinfalammatuvar özellikte olup; prostaglandin(PG), sitokin, serbest radikaller ve histamin salınımına yol açarak, vazokonstrüksiyon yaparlar. Kininler ayrıca endotel hücrelerinin kontraksiyonuyla plazma ekstravazasyonuna neden olurlar. Bradikinin ve PGE2 nosiseptörleri uyararak ağrı transmisyonunu başlatır. Hasarlı nöronun akson refleksiyle salınan substans P, periferik vasküler dilatasyonu ve permeabiliteyi arttırmaktadır (12,13,14,15,16).

Histaminin mast hücrelerinden salınımında substans P, kinin, interlökin-1 ve sinir growth faktörleri de etkilidir. Histamin, ağrı-kaşıntı oluşumu ve ayrıca PG ve nöropeptid salınımını artırarak da inflamasyon ve hiperaljeziye neden olur. Serotonin (5-HT) özellikle inflamasyon cevabının başlangıcında yer alır (15).

Nosiseptif uyarılarla sempatik sinir sistemi aktive olur ve norepinefrin salınımı gerçekleşir. Norepinefrin nosiseptör sensitizasyonunu artırarak yeni bir kısır döngü oluşturur. İnflamatuvar dokularda hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil ürünleri gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur (15). Özetle diyebiliriz ki; doku hasarı ve inflamasyonu sonucu salınan mediatörler nosiseptör sensitivitesini, nörojenik ödem ve hiperaljeziyi arttırmaları. Transdüksiyondan sonra impulslar spinal kordun arka boynuzuna AS ve C sinir lifleri ile taşınır.

Transmisyon: Kalsitonin gen ilgili faktör (CGRF) ve substans P spinal korddan salınan nörokininlerdendir. Substans P, aspartat ve glutamat AMPA (2-amino 3-hidroksil-5-metil -4-isoksazol-propionik asit) ve NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörleri üzerinden etkili olan eksitatör aminoasitlerin (EAA) salgılanmasını artırır. EAA'lerin salgılanması ise sinaptik transmisyonu artırır (17,18). (Şekil 6)

Dorsal boynuz nöronlarında sensitizasyonun artması ve tekrarlayan ağrılı uyarılar lamina I ve II'deki nöronların sayılarını arttırmaktadır. Bu hücrelerin çekirdeklerinden ağrının hafızası olarak nitelendirilen C-fos proteinleri salınmaktadır. Öyle ki; bu bilgi temel alınarak preemtif morfin kullanımıyla, bu hücrelerin sayısında azalma olabileceği düşünülmüştür (19).



Şekil 6: Transmisyon. Periferal yaralanma sonrası sensitizasyonun derecesini belirleyen uyarıcı ve baskılayıcı nörotransmitterler (11).

Modülasyon: Serotonin spinotalamik hücrelere doğrudan ya da enkefalinerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder. Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki alfa 2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir (8).

Gama amino bütirik asit (GABA) ve glisin dorsal boynuzda etkili olan NMDA reseptörleri ile ilişkili inhibitör nörotransmitterlerdir. Spinal GABA veya glisinin blokajı allodini (uyaran olmaksızın ağrı duyusunun oluşması) ile sonuçlanmaktayken aksine GABA reseptörlerinin artışı ile ağrı duyusunun oluşumu engellenir. Somatostatin de dorsal kök ganglion hücrelerinden salınan analjezik etkili bir peptiddir ve dorsal kök nöronlarında hiperpolarizasyon yaparak tetikleme hızını azaltırlar. Ancak somatostatinin analjezik dozunun daha üstünde intratekal verilmesi kalıcı motor paraliziye yol açacağı için potansiyel nörotoksisite etkisi araştırılmalıdır (20). (Şekil 6)

Persepsiyon: Analjezik tedavi geleneksel olarak ağrı yolağının persepsiyon kısmını hedeflemektedir. Genel anestetikler, alfa 2 agonistler ve opioid analjezikler nosiseptif ikincil nöronların sonlandığı bölgeyi baskılamaktadır (21). (Şekil 5)

POSTOPERATİF AĞRI KOMPLİKASYONLARI

1- **Solunum sistemi:** Vital Kapasitede (VC) azalma, birinci dakika zorlu ekspirium volümünde (FEV₁) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma, öksürüm, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi gelişebilir.

2- **Kardiyovasküler sistem:** Ağrıya bağlı katekolamin artışıyla birlikte sistemik damar direnci, kalp yükü ve miyokardın oksijen tüketimi artar.

3- **Nöroendokrin sistem:** Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeyleri artar. İnsülin, testosteron ve lipoliz artar. Renin- anjiotensin-aldosteron artışı ve sodyum-su retansiyonu sonucu vücutta ödem gelişir.

4- **Otonom Sinir Sistemi:** Terleme, bulantı, kusma görülür.

5- **Psikolojik etkiler:** Sıkıntı, anksiyete, depresyon.

6- **İmmobilizasyon:** Trombus, pulmoner emboli, dekübitus ülseri gelişebilir.

7- **İmmün etkiler:** Lökopeni, lenfositoz, immün depresyon ve enfeksiyona karşı duyarlılık artar.

8- **Hematolojik etkiler:** Hiperkoagülobilite ve fibrinolizis riski artar.

9- **Gastrointestinal ve Üriner etkiler:** Gastrik asit sekresyonu artar, barsak motilitesi azalır, abdominal distansiyonun artışıyla birlikte aspirasyon pnömonisi gelişebilir. İleus ve idrar retansiyonu görülebilir(2,22,23)

AĞRI ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Ağrının subjektif olması nedeniyle ölçümü zordur ve halen evrensel bir ağrı indeksi henüz mevcut değildir (2,6,25,26).

1. TİP 1 ÖLÇÜMLER: Objektif ölçümlerdir.

A- Fizyolojik Yöntemler: Plazma kortizol, glukagon, katekolamin düzeyi, kalp hızı, kan basıncı, transkutan oksijen saturasyonu değerlendirilir.

B- Nörofarmakolojik Yöntemler: Plazma β -endorfin düzeyi, cilt ısısı, EEG'dir.

C- Nörolojik Yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET)'dir (2,6,25).

2. TİP II ÖLÇÜMLER: Subjektif (hastaya bağlı) ölçümlerdir.

A- TEK BOYUTLU YÖNTEMLER

a)VAS (Vizüel analog skala)

Subjektif, tekrarlanabilen, basit ve etkin bir yöntemdir. 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Çizginin bir ucunda hiç ağrı yok yazılı iken diğer ucunda olabilecek en kötü ağrı diye yazılıdır. Hastadan bu çizgi üzerinde kendi ağrı şiddetinin nereye geldiğini işaretlenmesi istenir. Özellikle postoperatif ağrı ve bulantı takibinde kullanılmaktadır. Tek dezavantajı, ağrıyı tek boyutu ile değerlendirmesidir (2,6,25).



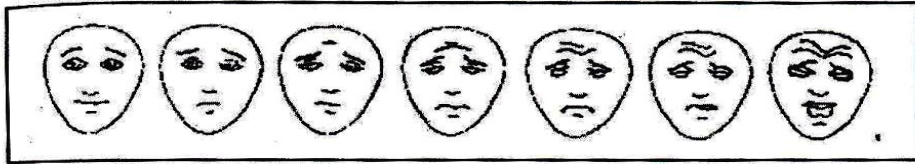
Şekil 7: Visüel analog skala

b. NRS: (Numeric Rating Scale) SAYISAL DEĞERLENDİRME SKALASI

VAS'a benzer ancak bir çizgi üzerinde eşit aralıklarla yazılmış sayılar vardır. 0-5, 0-10, 0-100 arası olabilir. Düşkün hastalarda VAS yerine kullanılabilir (2,6,25).

c. KATEGORİ DERECELENDİRME SKALALARI

Sözel tanımlayıcı skala veya yüz ifadesini gösteren skalalardır. Sözel skalada kelimeler, hafif, huzursuz edici, rahatsızlık verici, korkunç ve işkence edici diye sıralanabilir. sözel olmayan skalada ise ağrı şiddeti aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi farklı yüz ifadeleri ile ayırt edilmeye çalışılır (2,6,25).



Şekil 8: Kategori derecelendirme skalası

d. KATEGORİ ve VAS SKALALARINDAN TÜRETİLEN ÖLÇÜMLER

Sözel yanıtlar içermektedir. Uygulama kolaylığı ve ağrı yanıtına nitelik vardır.

PID: Ağrı şiddet farkı(Pain intensity difference) ve **PAR:** Ağrı azalması(Pain relief), verbal rating skalalar (VRS)'dir. (0: Hiç ağrı yok; 1: Önemsiz; 2: Orta şiddette; 3: Şiddetli 4: Dayanılmaz) şeklinde puanlamaları mevcuttur.

Ölçüm sonunda **SPID:** Toplam ağrı şiddet farkı (Summed pain intensity difference) veya **TOTPAR:** Toplam ağrı azalması (Total pain relief) değerlendirilir (25,26).

B-ÇOK BOYUTLU YÖNTEMLER

a) McGill Ağrı Anketi (MAA): Bu anket ile ağrının duyuşal ve affektif boyutları ayrı ayrı değerlendirilir ancak rutinde kullanılmayacak kadar uzundur.

b) West Haven-Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri: MAA'den daha kısadır. Kronik ağrıları değerlendirmek için geliştirilmiştir. Ağrının günlük yaşama, iş ve aile hayatına olan etkileri değerlendirilir.

c) Kısa Ağrı Envanteri: Kronik ağrısı olan hastalarda kullanılan hızlı, çok boyutlu bir ağrı değerlendirme yöntemidir. Tedavi ile ağrıdaki azalma, yaşam kalitesi, ağrının lokalizasyonu ve şiddeti ile ilgili bilgiler edinilir (2,6,25).

AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

1- Ağrı Yollarının Kesintiye Uğratılması

a) Geçici Yöntemler: Spinal, epidural, interkostal, ganglion ve tetik noktaya lokal anestezi veya opioid enjeksiyonları uygulanır.

b) Kalıcı Yöntemler: Fenol, alkol, klorokresol gibi nörolitik ajanlar, termokoagülasyon, krio-analjezi ve cerrahi yöntemlerle ilgili ağrı yolunun kalıcı olarak tahrip edilmesidir.

2- Stimülasyon Yöntemleri: Örneğin hiperstimülasyon analjezisi, elektrik stimülasyonu, transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), akupunktur yöntemleri.

3- Psikolojik Kontrol: Psikolojik destek, relaksasyon, davranış terapisi, biofeedback, hipnoz yöntemleridir.

4- İlaç Tedavisi (Sistemik Uygulamalar): Hastalarda tüm major cerrahi girişim öncesinde var olan ölüm korkusunun yerini cerrahi sonrasında postoperatif ağrı korkusu alır. Anksiyetenin artması, kontrol kaybı hissi, izole edilme ve normal sosyal hayattan

uzaklaşma korkusu, ekonomik ve ailesel sorunlar ağrı seviyesinin ve analjezik gereksiniminin artmasına neden olur. Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçilmelidir. Böylece erken iyileşmeyi sağlamak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak, kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önlemek günümüzde artık olasıdır. Postoperatif ağrı diğer akut ağrılardan farklı olarak psikolojik faktörleri de içerir.

Akut ve kronik ağrının tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), opioidler, parasetamol, metamizol ve antidepressanlar kullanılmaktadır (2,27,28,29).

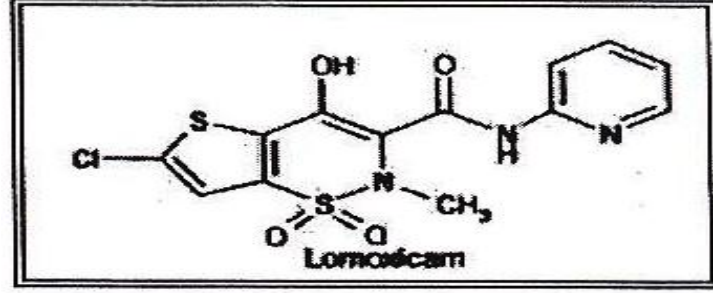
PREEMPTİF ANALJEZİ

Periferal doku hasarı sinir sisteminde iki bölgede cevap oluşturur. Periferal sensitizasyon, periferal terminallerde noziseptif afferent eşliğinin azalmasıdır. Santral sensitizasyon ise spinal nöronların aktiviteye bağımlı olarak uyarılabilirliğinin artmasıdır. Bu iki prosedür postoperatif dönemde görülen hipersensitivitenin, ağrılı uyarana artmış cevabın ve ağrı eşliğinde azalmanın sorumlusudur (2,24). Preemptif analjezide amaç periferal ve santral sensitizasyonu önleyerek postoperatif ağrı algılamasını azaltmaktır.

Postoperatif ağrıda inflamasyonun rolü kabul edilen bir gerçektir. NSAİ ilaçların prostaglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşliğini yükselttiği bilinmektedir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi enflamatuvar mediatörler salınmadan önce proflaktik olarak uygulanır. Preemptif analjezi için rejyonel anestezi, opioidler, NSAİ ilaçlar, NMDA reseptör antagonistleri, alfa 2 agonistler, diğer analjezikler ve psikolojik yöntemler kullanılmaktadır (2,23,30).

LORNOKSİKAM (KLORTENOKSİKAM)

Lornoksikamın farmakolojik açılımı: 6-kloro-4hidroksi-2-metil-N-piridil-2H-thieno(2,3e)-1,2-tiazine-3-karboksamid-1,1-dioksit'dir (Şekil 9).



Şekil 9: Lornoksikamın kimyasal yapısı

Piroksikamla menşei ve tenoksikama benzeyen yeni bir oksikam türevi olup analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik etkinliği olan bir NSAİ ilaçtır (31).

Etki Şekli:Lornoksikam, diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi siklooksijenazı baskılar, ancak 5-lipooksijenazı baskılayamaz (35,37). Siklooksijenaz 1 (COX-1) yolunun ürünleri gastroprotektif etkilidirler ve gastrik mukoza korumasında rol alırlar. Siklooksijenaz 2 (COX-2) yolunun ürünleri ise, ağrı ve inflamatuvar yanıtta görev alır (31,32)

Farmakokinetik Özelliği: Lornoksikam oral alımdan 2,5 saat sonra en yüksek plazma volümüne ulaşır ve gıdalarla emilimi % 20 oranında azalır. Plazmada albümine bağlanır sinoviyal sıvı da dahil interstisiyel alanlara kolayca nüfuz eder. Karaciğerde metabolize edilir, hepatik sitokrom P450(2C9) izoenzimi ile oksidasyona uğrar, aktif olmayan 5-hidroksi-lornoksikam metabolitine dönüşür. Gastrointestinal (%51) ve renal (%42) yolla elimine olur. Diğer NSAİ ilaçlardan farklı olarak plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) çok kısa olup ortalama 3-5 saattir ve metaboliti olan 5-hidroksilinin ortalama yarı ömrü ($t_{1/2\beta}$) ise 11 saat olarak bulunmuştur. Lornoksikamın farmakokinetikleri ileri yaş veya renal bozukluk halinde bile enterohepatik eliminasyonun artması nedeniyle pek fazla değişmez (31,32,33,34,35).

Farmakodinamik Özellikleri: Yapılan çalışmalarda lornoksikamın (16mg/gün), naproksen (1000 mg/gün)'e göre, daha az gastroduodenal hasar yaptığı endoskopik açıdan doğrulanmıştır. Lornoksikam (8 mg/gün), indometazin (100 mg/gün)'e göre daha az fekal kan kaybına yol açmıştır. Lornoksikam; 2 hafta süreyle günde iki kez 4 mg verildiğinde, serum pepsinojen 1 seviyeleri (gastrik mukozal durum endeksi) artmamıştır(26,36). Sağlıklı gönüllüler ve renal bozukluğu olan hastalarda yapılan araştırmalarda, (\leq 16mg/gün, \leq 3 hafta süreyle) lornoksikama bağlı nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır (31,36).

Terapötik Etkinliği: Ratlarda *in vitro* çalışmalarda lornoksikam PGD₂'yi tenoksikamdan 100 kat daha fazla baskılar (32). *In vivo* çalışmalarda ise farelerde araşidonik asite bağlı gelişen öldürücü olayları indometazin ve piroksikama göre daha güçlü baskıladığı gösterilmiştir (35). Akut sırt ağrısı olan hastalarda günde 2 kez 4 mg IV yoldan 5 gün verilen lornoksikamın plazma dynorfin ve β -endorfin düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum lornoksikamın aynı zamanda endojen opioid salınımında rol aldığını göstermiştir(37). İnsan diş çekimi modelinde ve fareler üzerinde yapılan çalışmada tenoksikoma göre 10 kat daha fazla analjezi ve antiinflamatuvar etki göstermiştir (32).

Akut Ağrı: İntravenöz yoldan verilen lornoksikamın (8 mg) pethidin (50 mg) kadar etkili olduğu ve jinekolojik veya ortopedik cerrahinin ardından intravenöz analjezi sağlama konusunda en az tramadol (50 mg) kadar etkili olduğu bildirilmiştir(31,39,40). Lornoksikam ortopedik operasyonlarda hasta kontrollü analjezi için de morfin ile karşılaştırılabilen bir ilaçtır. Ağız cerrahisinden sonra kullanıldığında, oral alınan lornoksikam 8 mg; oral alınan ketorolak 10 mg, ibuprofen 400 mg, aspirin (asetil salisilik asit) 650 mg kadar etkilidir(26,31,35,38). Akut siyatik ve lumbosakralji hastalarında, günde iki kez kullanılan lornoksikam 8mg, plasebodan üstündür ve günde üç kez alınan diklofenak 50 mg ile karşılaştırılabilir düzeydedir (31,34,36).

Mandibuler 3. molar dişin çekilmesi sonrası gözlenen ağrı insanlarda analjezik etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir ayraç olarak kabul edilmiş olup; lornoksikam 16 mg ve 32 mg'in analjezik etkinliğinin 4 mg'a göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diğer güçlü bir NSAİ olan ketorolağın da etkinliğinin ve etkinlik süresinin lornoksikam 8 mg ve 16 mg arasında olduğu gösterilmiştir (38).

Kronik Ağrı: Kısa süreli (3 aya kadar), randomize, çift kör araştırmalarda, lornoksikamın etkinliğinin günde 2 kez 4 mg'dan günde 2 kez 8 mg kadar değişen dozda oral verilmesiyle, osteoartritte; diklofenakla, romatoid artritte; diklofenak, naproksen veya piroksikamla, ankilozan spodilitte; indometazinle ve bel ağrısında diklofenak ve naproksenle benzer olduğu tespit edilmiştir (35,41). Osteoartrit veya romatoid artrit hastalarında 1 yıl süreli yapılan araştırmalarda, lornoksikamın etkinliğinin korunduğu görölmüştür. Günde 3 kez alınan lornoksikam 4 mg'ın da migren profilaksisinde plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir.

Yan Etkileri: NSAİ ilaçlara bağlı yan etkiler daha çok GİS üzerine olup (dispepsi, bulantı, kusma) GİS ülserasyonu ve hemarojiye kadar değişebilmektedir. Bu etkiler NSAİ ilaçların COX enzimini inhibe etmesi sonucu proinflamatuvar ve gastroprotektif etkili prostaglandinleri inhibe etmesi nedeniyle (41,42). Klinik sonuçlar artriti veya kronik bel ağrısı olan hastalarda, oral lornoksikamın tolerabilitesi indometazinin tolerabilitesinden daha iyidir ve diklofenakın tolerabilitesine benzerdir. Postoperatif ağrısı olan hastalarda, Parenteral yoldan alınan lornoksikam, parenteral opioidlere göre daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (43).

NSAİ ilaçlara bağlı ödem, elektrolit bozuklukları akut-kronik böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Ancak asıl risk altında olan kişiler renal fonksiyonu bozuk olan hastalardır. Bu nefrotoksik etki NSAİ ilaçların renal prostoglandin sentezini önlemelerinden kaynaklanmaktadır. Lornoksikamın kısa etki süreli olması nedeniyle renal fonksiyonlar en az düzeyde etkilenir ve doz aralıklarında böbrek fonksiyonları kendini yenileme fırsatı bulabilmektedir. Hatta hafif orta derece renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dahi nefrotoksisitenin görölmediği bildirilmiştir (44).

NSAİ ilaçların bir diğer yan etkileri de hemostaz mekanizması üzerinedir. Tromboksan A2 ve prostaglandin endoperoksidazları etkileyip trombosit agregasyonunu baskılayarak hemostaz ve koagulasyonu bozarlar. Ancak çalışmalar lornoksikam 8 mg/gün'ün hemostaz ve koagulasyonu bozmadığını göstermiştir (44).

İlaç Etkileşimleri: Lornoksikam, ranitidin ve antiasitlerle belirgin bir etkileşim göstermezken; simetidin, varfarin, sülfanilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla etkileşimi diğer NSAİ ilaçlar gibidir. Lornoksikamın hepatik ilaç metabolize edici enzimleri etkilemediği, fenazon (antipirin) klirensini değiştirmedeği görülmüştür. Nifedipin, dietilstilbesterol, klotrimazol, mikanazol, fenprokurmon ve akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-Hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler (31,45).

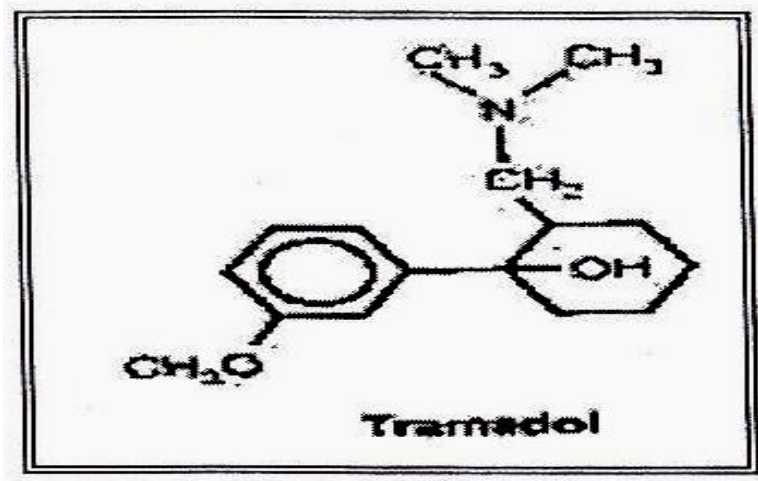
Renal fonksiyon bozukluğu olan ve varfarin, oral sülfanilüre, loop veya tiyazid diüretici veya digoksin kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagülan veya antiagreganlarla birlikte kullanımda kanama zamanını uzatabilirler.

Kontrendikasyonları: Lornoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı allerjisi olanlarda, salisilat veya diğer NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer veya ağır kalp yetmezliği olan hastalarda, hipovolemik veya dehidrate olan hastalarda, bilinen veya şüpheli intrakranial kanaması olan hastalarda kontrendikedir. Kooagülasyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (31,45).

Doz ve Kullanım Şekli: Artralji, lumbalji ve ankilozan spondilit tedavisi için günde iki veya üç kez 4 mg veya günde iki kez 8 mg'dır. Postoperatif ağrı yönetimi için 4 mg, 8 mg veya 16 mg tek doz, veya tekrarlayan dozlarda kullanılır. Günlük doz 16 mg'ı aşmamalıdır. Bazan 16mg/gün'lük dozun yetersiz olması halinde sadece bir gün için 24 mg/gün dozunda kullanılabilir. Oral, iv, im formları mevcuttur (31,40,46).

TRAMADOL

Tramadol HCl, yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür (Şekil:10).



Şekil 10: Tramadolün kimyasal yapısı

Farmakodinamiği: Analjezik etkisi morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük olup μ reseptörlerine afinitesi kodeine göre 10 kat, metadona göre 100 kez ve morfine göre 6000 kez daha azdır (47). Metaboliti olan 0-desmetilin ise tramadole göre analjezik etkisi 2-4 kat daha fazla olup μ reseptörüne afinitesi de ise yine tramadole göre 4-200 kat daha fazladır (5,48). Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

1- μ (mü) reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımını engeller.

2- Suprasipinal sinapslarda serotonin ve noradrenalin geri alımını baskılayarak ağrı duyusu iletimini yavaşlatır.

Tramadol mü, kappa, delta opioid reseptörlerine eşit oranda bağlansa da en fazla etkinliğini mü reseptörleri üzerinden göstermektedir(5,49). Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerde görülen yan etkilere kıyasla önemli avantajlar sağlanmıştır (50). Naloksan ile tramadolün analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik, tramadolün,

morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaması ile desteklenmektedir. Tramadol antitussif etkiye sahiptir. Morfin gibi solunum sistemini deprese etmez. Gastrointestinal motiliteyi etkilemez ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri daha azdır (50).

Farmakokinetiği: Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir (%80). İki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Tramadol ve metaboliti metabolize olduktan sonra % 90'ı idrarla, % 10'u safra ile atılır. Tramadolün yarı ömrü ortalama 6.3 ± 1.4 saattir (Parenteral uygulama ile 5.16 ± 0.81 saat). Karaciğerde metabolize edilir. Oral, rektal, iv, im, yol ile günde 3-4 kez kullanılabilir. Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda veya tekrarlayan doz uygulamalarında eliminasyon yarı ömrü uzamaktadır (5,50,51).

Terapötik Etkinlik: Yapılan çalışmalarda tramadol orta dereceli postoperatif ağrıda meperidine eşdeğer, nalbufine göre ise 1/5 oranında analjezik etki göstermiştir. Ayrıca orta dereceli postoperatif ağrıda iv 50-100 mg tramadol 5-15 mg morfine eş değer düzeyde etkin bulunmuştur (51). Postoperatif ağrı tedavisinde oral, iv, hasta kontrollü analjezi cihazı ile veya epidural kateterden infüzyon şeklinde kullanılabilir. Ayrıca diğer akut ağrı çeşitleri olan doğum sancılarında im, üreteral taş veya diş ağrısında, travmalarda ve hatta miyokard infarktüsü ve anstabil anjina ağrısı tedavisinde dahi başarı ile kullanılmıştır (48). Kronik ağrı tedavisinde ise kanser ağrıları olan visseral ağrıda, kemik ağrısında ve nöral ağrıda kullanılmaktadır. Kanser ağrısı dışında sırt ağrısı, eklem rahatsızlıklarında, nöropatik ağrıda, primer fibrozis ve osteitis deformansta kullanılabilir (5,48).

Tolerabilite ve Yan Etkileri: Tramadolün oral ya da parenteral kullanımında en sık görülen yan etki, bulantı, baş dönmesi, sersemlik, halsizlik, terleme, kusma ve ağız kuruluğudur. Yan etkiler hastaların % 15'inde ortaya çıkmıştır ve bu yan etkilerin en çok hızlı enjeksiyon sonrası görüldüğü bildirilmiştir (5,48). Tramadol yüksek doz kullanımında morfine göre yine daha az oranda solunum depresyonu yapmaktadır. Bu etkiler önerilen doz aralığında görülmemektedir. Endtidal karbondioksit basıncını veya tidal volümü etkilemez (52).

Tramadol ile bağımlılık veya sistimal riski düşüktür. Fiziksel bağımlılık ve çekilme semptomları yüksek doz tramadol kullanan hastalarda bildirilmiştir (5,50). Doz aşımı ile ilgili en yaygın semptomlar letarji, bulantı, taşikardi, ajitasyon, nöbetler, koma, hipertansiyon ve solunum depresyonudur. Tramadol doz aşımı ile kardiyotoksisite gözlenmemiş olup naloksan ile tedavisinde hastaların % 50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir (5,50). SSS'de ise en sık baş dönmesi, sersemlik, yorgunluk hissi ve baş ağrısına neden olmaktadır. Yüksek oral veya iv doz sonrasında nöbet gelişebilmektedir. Ancak bu etki daha çok epilepsi, kafa travması, metabolik bozukluğu, alkol-ilaç bağımlılığı, SSS enfeksiyonu olan kişilerde tramadol kullanımında gözlenir. Kodein allerjisi olan hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar görülebilmektedir (5,48).

İlaç Etkileşimi: Tramadol ile TCA, SSRI'lar, MAO inhibitörleri, nöroleptikler ve nöbet eşğini düşüren diğer ilaçlar ile dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir (5,50).

Kontrendikasyonları: İçerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, alkol, analjezikler, hipnotikler ve diğer psikotrop ilaçlar veya opioidler ile akut zehirlenmelerde, MAO inhibitörleri kullananlarda, opioid bağımlılığında, kafa travmaları, nedeni bilinmeyen bilinç kaybı ve şokta, solunum merkezi ve solunum fonksiyonlarındaki bozukluklarda, intrakranial basıncın arttığı durumlarda kullanılmamalıdır (5,53).

Dozu ve Kullanım Şekli: Tramadolün, iv, im, oral, yavaş salınımlı tablet, damla ve rektal formları mevcuttur. Günde 4 defa 50-100 mg alınması yeterli olup yaşlılarda günlük maksimum doz 300 mg'dır. Yan etkileri açısından iv uygulamada yavaş enjeksiyonu önerilmektedir. Çocuklarda 1-2 mg/kg dozunda kullanılabilir (5,50,51).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, hastanemiz etik kurul onayı alınarak 1 Mayıs 2007 ve 1 Nisan 2008 tarihleri arasında yapılan tek merkezli randomize bir çalışma olup ASAI - II vücut kitle indeksi (BMI) \pm 15 olan 18-60 yaş arasında olup L₁ – S₁ tek seviye elektif lomber diskektomi uygulanan 60 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Hastaların operasyon öncesi fizik muayene, vital bulgular ve rutin laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Hastalara uygulama hakkında bilgi verildi, yazılı onamları alınıp soruları cevaplandırıldı.

Bilinen NSAİ allerjisi, kanama bozukluğu, kronik ağrı, malignite, hamilelik, emzirme, antikoagulan ve sitotoksik ilaç kullanım öyküsü olmayan, astım, mide-duodenum ülseri, ağır kalp yetmezliği, böbrek-karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunmayan, hipovolemi dehidratasyon, bilinen veya şüpheli serebrovasküler kanama hali olmayan hastalarda lornoksikam kullanımında sakınca görülmedi.

Opioid bağımlılığı ve allerjisi olmayan, sık alkol kullanımı, sitotoksik ilaç, SSRI, TCA, MAO inhibitörleri, nöroleptik ilaç kullanımı olmayan, malignite, kronik ağrı, astım, ağır kalp yetmezliği, böbrek ve karaciğer hastalığı olmayan, hamilelik, emzirme, konvülsiyon hikayesi bulunmayan, hipovolemi, şok, dehidratasyon, serebravasküler kanama varlığı ya da şüphesi, KİBAS, kafa travması, nedeni bilinmeyen bilinç kaybı, solunum merkezi ve solunum fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda da tramadol kullanmakta sakınca görülmedi.

Operasyon süresi 2,5 saatten uzun süreler, ciddi bradikardi, bulantı-kusma, hipotansiyon, apne, sedasyon, dispepsi, kanama gibi komplikasyon gelişen ve çalışma protokolü dışında analjezik uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara premedikasyon amacıyla ameliyathaneye gelmeden yarım saat önce 0,5 mg atropin im ve 10 mg diazepam im uygulandı. Hastalar postoperatif analjezi amaçlı olarak randomize 2 gruba ayrıldı:

Grup L (n= 30): Lornoksikam 8 mg iv yavaş bolus şeklinde, ilk dozu anestezi indüksiyonuna başlarken sonrasında da 8 saatlik aralıklarla 2 kez yani 24mg/gün (3x8mg) olacak şekilde uygulandı, 2. ve 3. dozları postoperatif dönemde yapıldı.

Grup T (n= 30): Tramadol 1,5 mg/kg 10 dakika iv infüzyon şeklinde, ilk dozu anestezi indüksiyonuna başlarken sonrasında da 8 saatlik aralıklarla 2 kez yani 3x1.5mg/kg/gün uygulandı, 2. ve 3. dozları postoperatif dönemde yapıldı.

Hastalar ameliyat salonuna alındıktan sonra damar yolu açılarak %0.9 NaCl infüzyonu başlandı. EKG, noninvaziv sistemik arteriyel basıncı (NIBP), periferik oksijen satürasyonu (SPO₂) monitörizasyonu yapıldı. Grup T’de indüksiyona başlarken 1,5 mg/kg tramadol; grup L’de ise 8 mg lornoksikam iv yoldan verildi. Her iki grupta da anestezi indüksiyonu, fentanyl 2 mcg/kg, tiyopental sodyum 5-7 mg/kg, vekuronyum bromid 1 ile mg/kg ile yapıldı. Anestezi idamesi için % 1-2 isofluran % 50 O₂+ % 50 N₂O ayarlanarak kontrollü ventilasyona geçildi.

Peroperatif dönemde standart monitörizasyon olarak hastaların EKG noninvaziv sistolik-diyastolik ve ortalama arteriyel basınçları (NIBP), periferik oksijen satürasyonu (SPO₂) değerleri, kapnograf ile ETCO₂ değerleri ve infrared anestezi gaz monitörü ile end tidal isofluran konsantrasyonları takip edildi. Gerekli sıvı ve kan replasmanı sağlandı. Peroperatif dönemde analjezik ilaçların mekanizmasını ve çalışma metodunu etkileyecek herhangi bir başka ilaç ya da ek doz ilaç kullanılmadı. Cilt altı kapatılma aşamasında her hastaya 10 mg metoklopramid iv yapıldı. Deküarizasyon amacıyla 0.01 mg/kg atropin ve 0.05 mg/kg neostigmin kullanıldı. İlaçların veriliş saatleri, anestezi süresi ve cerrahi süresi kaydedildi. Ekstübasyon saati postoperatif 0. dakika olarak kabul edildi.

Postoperatif **30. dakika ve 1., 2., 4., 6., 8., 12., 24. saatlerde SKB** (sistolik kan basıncı), **DKB** (diyastolik kan basıncı), **KAH** (kalp atım hızı), **SPO₂** (periferik oksijen satürasyonu) değerleri, **VAS** (vizüel analog skoru) 0-10 cm arasında: 0 cm: Hiç ağrının olmaması; 10 cm: Dayanılamayacak şiddette ağrının olması, **PID** (pain intensity difference: Ağrı şiddet değişim skoru): 0: Hiç ağrı yok; 1: Önemsiz; 2: Orta şiddette; 3: Şiddetli; 4: Dayanılmaz, **RSS** (ramsay sedasyon skoru): 1: Huzursuz, ajite, anksiyöz; 2: Sakin, koopere-oryante; 3: Uyuyor, verbal komutla koopere; 4: Uyuyor glabella hafif vurmakla veya sesli komutla kolaylıkla koopere; 5: Uyuyor, glabellaya vurmakla veya yüksek sesli komutla zorlukla koopere; 6: Uyuyor, kooperasyon kurulamıyor, **YAN ETKİ PROFİLİ** (bulantı, kusma, baş dönmesi, kaşıntı, dispepsi, hipotansiyon, bradikardi, kaşıntı, konvülsiyon, cilt döküntüsü, idrar retansiyonu), 24. saatin sonunda **SPID** (Sum of pain difference: Tüm PID’ların toplamı) ve **HASTA MEMNUNİYETİ** (1: Kötü; 2: Fena değil; 3: İyi; 4: Çok iyi; 5: Mükemmel) değerlendirildi.

Postoperatif dönemde VAS ≥ 3 olan hastalara ek analjezik olarak metamizol 1 gr iv yavaş bolus uygulandı. İlk ek analjezik ihtiyaç zamanı ve ek analjezik sayısı kaydedildi. Bulantı-kusma şikayeti olan hastaya 10 mg metoklopramid iv yapıldı.

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi (yaş, boy, kilo, ilk ek analjezik zamanı, SKB, DKB, KAH, SPO2); normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi (VAS, PID, RSS, SPID, Hasta memnuniyeti) kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi (cinsiyet, ek analjezik ihtiyaç sayısı, bulantı, kusma, baş dönmesi) ve Fisher's Exact Ki-Kare testi (kaşıntı, dispepsi, indüksiyon komplikasyonu, peroperatif komplikasyon) kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 1 Mayıs 2007 ve 1 Nisan 2008 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirurji Kliniği'nde yaşları 23 ile 58 arasında değişmekte olan; 32'si (%53.3) kadın ve 28'i (%46.7) erkek olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı 41.68 ± 9.59 'dur.

Tablo 1: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Grup L	Grup T	p
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş		42,1±4,4	44,2±9,1	0,331
Kilo		75,3±11,7	72,8±12,8	0,426
Boy		1,7±0,1	1,7±0,1	0,946
Cinsiyet	Kadın	13 (%43,3)	19 (%63,3)	0,121
	Erkek	17 (%56,7)	11 (%36,7)	
Anestezi Süresi		161,2±28,4	151,6±23,8	0,161
Cerrahi Süresi		120,7±25,7	118,4±22,5	0,718

Gruplar arası olguların yaş, kilo, boy, cinsiyet, anestezi süresi ve cerrahi süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

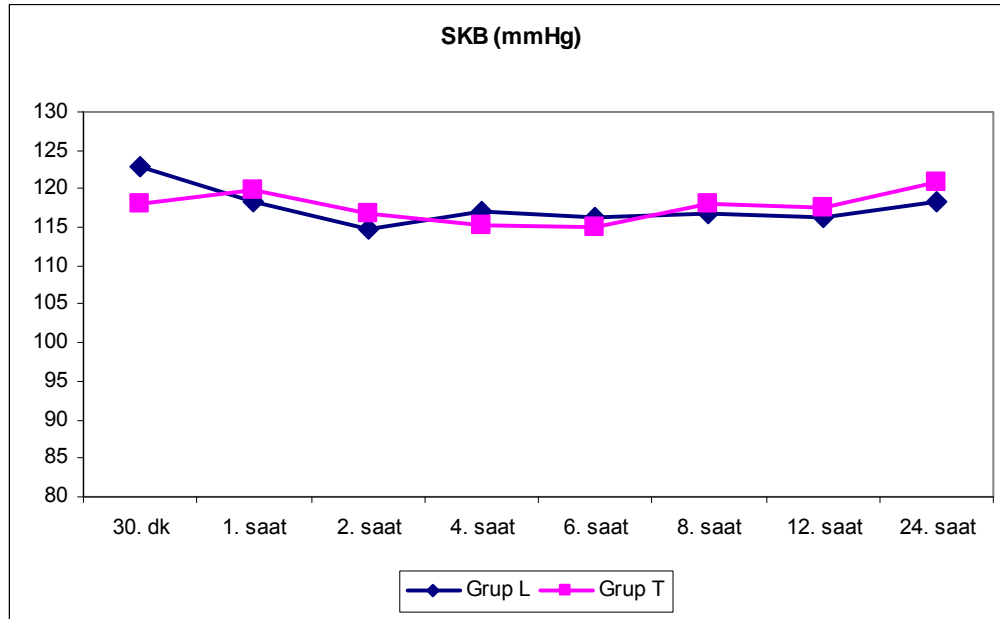
İndüksiyon komplikasyonu gelişen olgu oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). İndüksiyonda Grup L' de 1 hastada cilt döküntüsü, Grup T' de 1 hastada hipotansiyon ve bradikardi gözlenmiştir.

Peroperatif komplikasyon gelişen olgu oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Grup L' de peroperatif dönemde 1 hastada taşikardi ve 1 hastada da hipertansiyon gözlenmiştir. Grup T' de peroperatif komplikasyon gözlenmemiştir.

Tablo2:GruplaraGörePostoperatif Dönem Sistolik Kan Basıncı (SKB) Değerlendirilmesi

SKB (mmHg)	Grup L Ort±SD	Grup T Ort±SD	p
30. dk (Bazal Değer)	123,0±12,0	118,2±10,8	0,106
1. saat	118,3±12,1	119,8±11,3	0,743
2. saat	114,8±12,4	116,8±12,5	0,535
4. saat	117,0±9,1	115,3±12,0	0,547
6. saat	116,4±11,5	115,0±10,5	0,632
8. saat	116,9±10,5	118,0±10,4	0,686
12. saat	116,3±8,7	117,5±10,7	0,627
24. saat	118,2±10,3	120,8±11,7	0,370

Gruplar arasında olguların sistolik kan basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

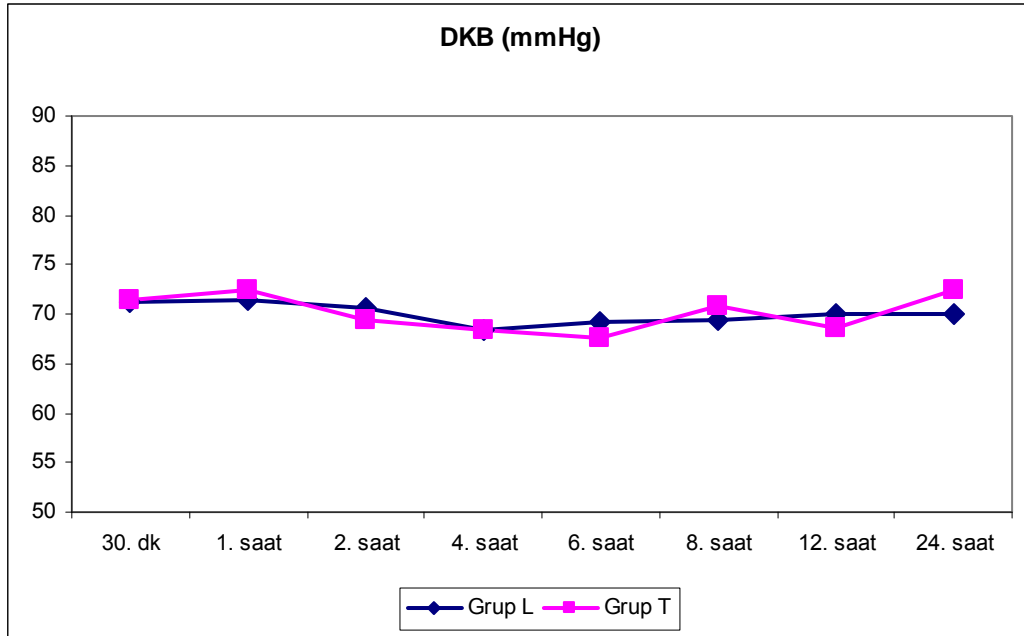


Şekil 11: Gruplara Göre Postoperatif Dönem SKB Dağılımı

Tablo3:GruplaraGöre Postoperatif DönemDiastolikKanBasıncı(DKB) Değerlendirilmesi

DKB (mmHg)	Grup L Ort±SD	Grup T Ort±SD	p
30. dk (Bazal Değer)	71,2±9,7	71,5±8,9	0,890
1. saat	71,3±8,7	72,3±9,3	0,668
2. saat	70,7±10,2	69,4±9,2	0,623
4. saat	68,3±9,0	68,3±9,2	0,832
6. saat	69,1±7,3	67,6±7,4	0,417
8. saat	69,4±9,0	70,8±8,0	0,513
12. saat	70,0±7,6	68,7±6,9	0,487
24. saat	70,0±6,8	72,3±6,1	0,175

Gruplar arasında olguların diastolik kan basıncı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

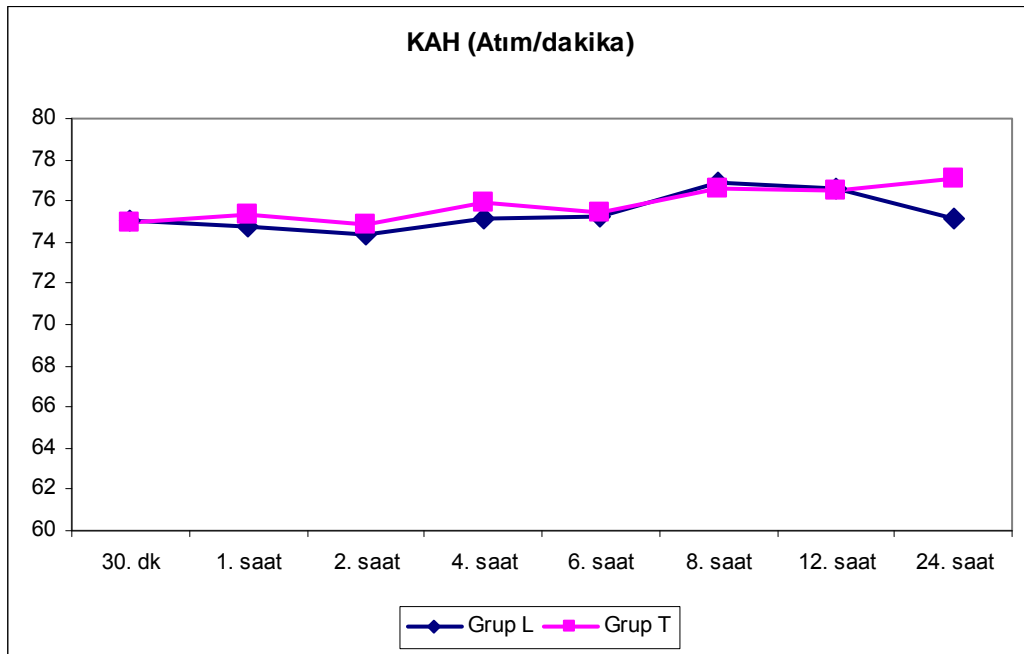


Şekil 12: Gruplara Göre Postoperatif Dönem DKB Dağılımı

Tablo 4: Gruplara Göre Postoperatif Dönem Kalp Atım Hızı (KAH) Değerlendirilmesi

KAH(atım/dakika)	Grup L Ort±SD	Grup T Ort±SD	<i>p</i>
30. dk	75,1±4,5	75,0±5,3	0,938
1. saat	74,8±4,1	75,4±5,2	0,640
2. saat	74,4±5,6	74,9±5,7	0,715
4. saat	75,1±4,9	76,0±4,5	0,496
6. saat	75,3±6,5	75,5±4,2	0,888
8. saat	76,9±5,3	76,6±5,1	0,804
12. saat	76,7±5,9	76,5±3,9	0,925
24. saat	75,2±4,9	77,1±4,7	0,123

Gruplar arasında olguların kalp atım hızı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

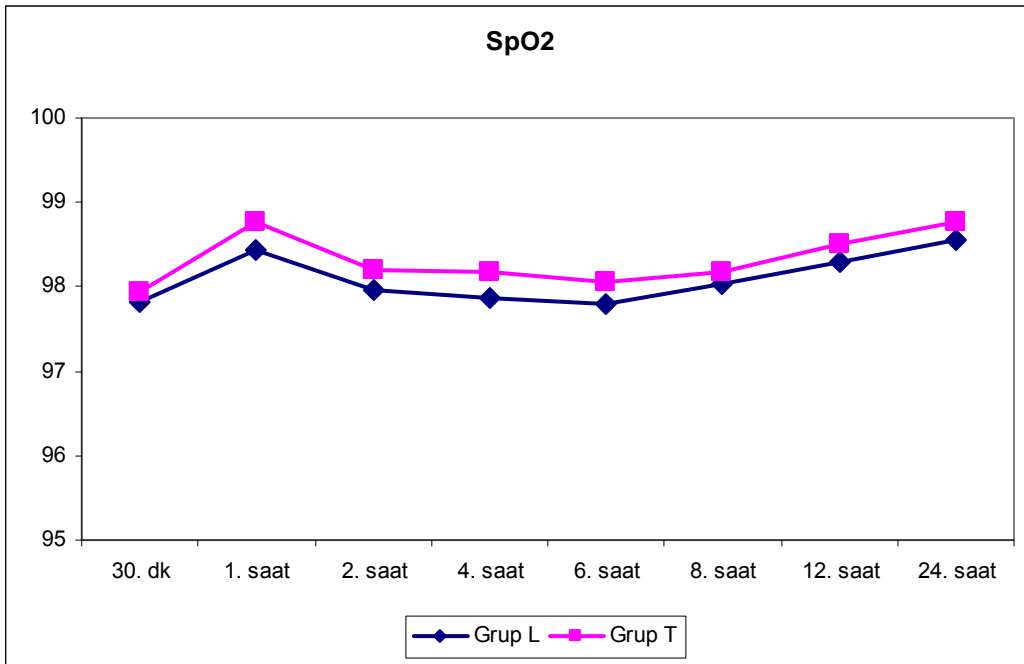


Şekil 13: Gruplara Göre Postoperatif Dönem KAH Dağılımı

Tablo 5: Gruplara Göre Postoperatif Dönem SpO₂ Değerlendirilmesi

SpO ₂	Grup L Ort±SD	Grup T Ort±SD	<i>p</i>
30. dk	97,8±0,8	97,9±0,9	0,643
1. saat	98,4±0,7	98,8±0,9	0,110
2. saat	98,0±0,6	98,2±0,8	0,197
4. saat	97,9±0,8	98,2±0,9	0,165
6. saat	97,8±0,7	98,1±0,8	0,161
8. saat	98,0±0,4	98,2±0,7	0,373
12. saat	98,3±0,6	98,5±0,6	0,211
24. saat	98,6±0,6	98,8±0,5	0,155

Gruplar arası olguların SpO₂ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 14: Gruplara Göre Postoperatif Dönem SpO₂ Dağılımı

Tablo6: Gruplara Göre Ek Analjezik İhtiyaç Sayısı ve İlk Ek Analjezik Zamanı Değerlendirilmesi

		Grup L	Grup T	p
		n (%)	n (%)	
Ek Analjezik İhtiyaç Sayısı	1 kez	7 (%23,3)	10 (%33,3)	0,759
	2 kez	2 (%6,7)	3 (%10,0)	
	3 kez	1 (%3,3)	1 (%3,3)	
		Ort±SD	Ort±SD	
İlk Ek Analjezik Zamanı (dk.)		229,0±29,4	214,6±19,7	0,289

Ek analjezik ihtiyacına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

İlk ek analjezik zamanına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Grup L' de 10 hastada (%33.3), Grup T'de 14 hastada (% 46.7) ek analjezik ihtiyacı saptanmıştır.

Grup L'de postoperatif dönemde 30 dakika içinde 3 hastada, 1 saat içinde 4 hastada, 1.5 saat sonra 6 hastada ek analjezik ihtiyacı olduğunu gözlemlerken; Grup T'de ise postoperatif dönemde 30 dakika içinde 5 hastada, 1 saat içinde 10 hastada, 1.5 saat sonra 4 hastada ek analjezik ihtiyacı olduğunu gözlemledik.

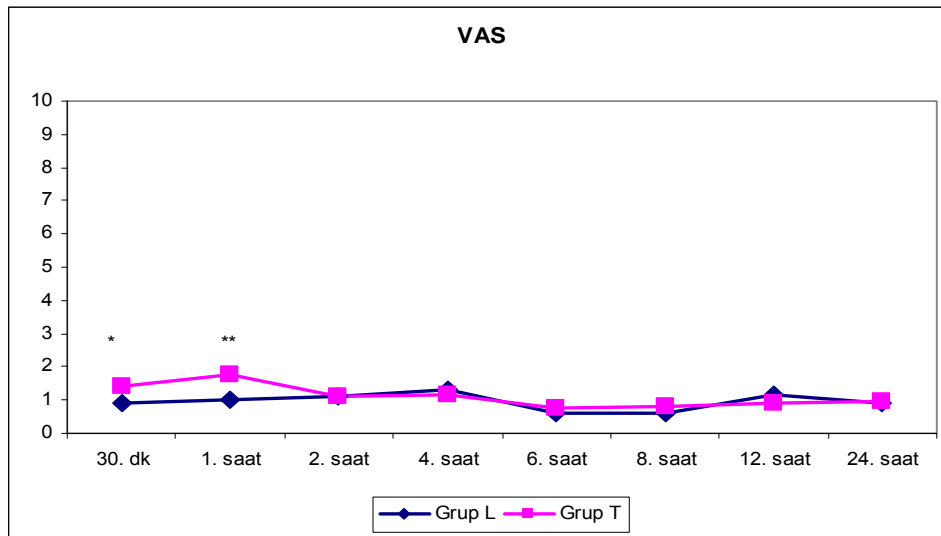
Tablo 7: Gruplara Göre VAS (NRS) Değerlendirilmesi

VAS (NRS)	Grup L Ort±SD	Grup T Ort±SD	p
30. dk	0,9±1,0	1,4±1,0	0,037*
1. saat	1,0±0,9	1,8±0,9	0,003**
2. saat	1,1±0,9	1,1±0,7	0,934
4. saat	1,3±0,9	1,2±0,8	0,535
6. saat	0,6±0,6	0,8±0,8	0,667
8. saat	0,6±0,7	0,8±1,0	0,690
12. saat	1,2±0,8	0,9±0,8	0,177
24. saat	0,9±0,7	1,0±0,7	0,764

* Gruplar arası değerlendirildiğinde $p<0.05$ düzeyinde anlamlı

** Gruplar arası değerlendirildiğinde $p<0.01$ düzeyinde anlamlı

Grup T'deki olguların 30. dk VAS skorları, Grup L'deki olguların 30. dk VAS skorlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$). Grup T'deki olguların 1. saat VAS skorları, Grup L'deki olguların 1. saat VAS skorlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Gruplar arası olguların 2. saat, 4. saat, 6. saat, 8. saat, 12. saat ve 24. saat VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 14: Gruplara Göre VAS Dağılımı

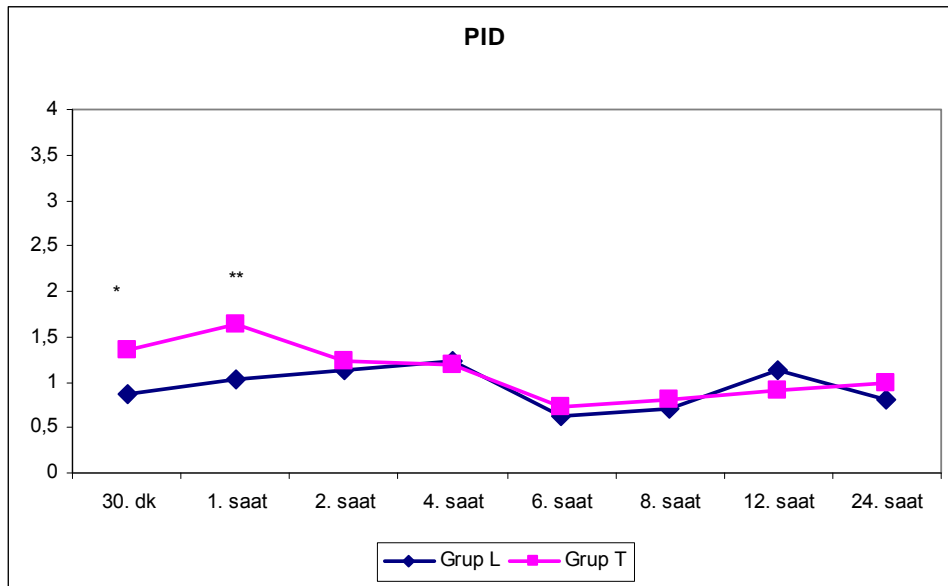
Tablo 8: Gruplara Göre PID (VRS) Değerlendirilmesi

PID (VRS)	Grup L Ort±SD	Grup T Ort±SD	<i>p</i>
30. dk	0,9±1,0	1,4±1,0	0,050*
1. saat	1,0±1,0	1,6±0,9	0,005**
2. saat	1,1±1,0	1,2±0,7	0,469
4. saat	1,2±0,9	1,2±0,8	0,930
6. saat	0,6±0,6	0,7±0,7	0,678
8. saat	0,7±0,8	0,8±1,0	0,929
12. saat	1,1±0,9	0,9±0,8	0,294
24. saat	0,8±0,6	1,0±0,6	0,224

* Gruplar arası değerlendirildiğinde $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

** Gruplar arası değerlendirildiğinde $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı

Grup T'deki olguların 30. dk PID skorları, Grup L'deki olguların 30. dk PID skorlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$). Grup T'deki olguların 1. saat PID skorları, Grup L'deki olguların 1. saat PID skorlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0.01$). Gruplara göre olguların 2. saat, 4. saat, 6. saat, 8. saat, 12. saat ve 24. saat PID skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

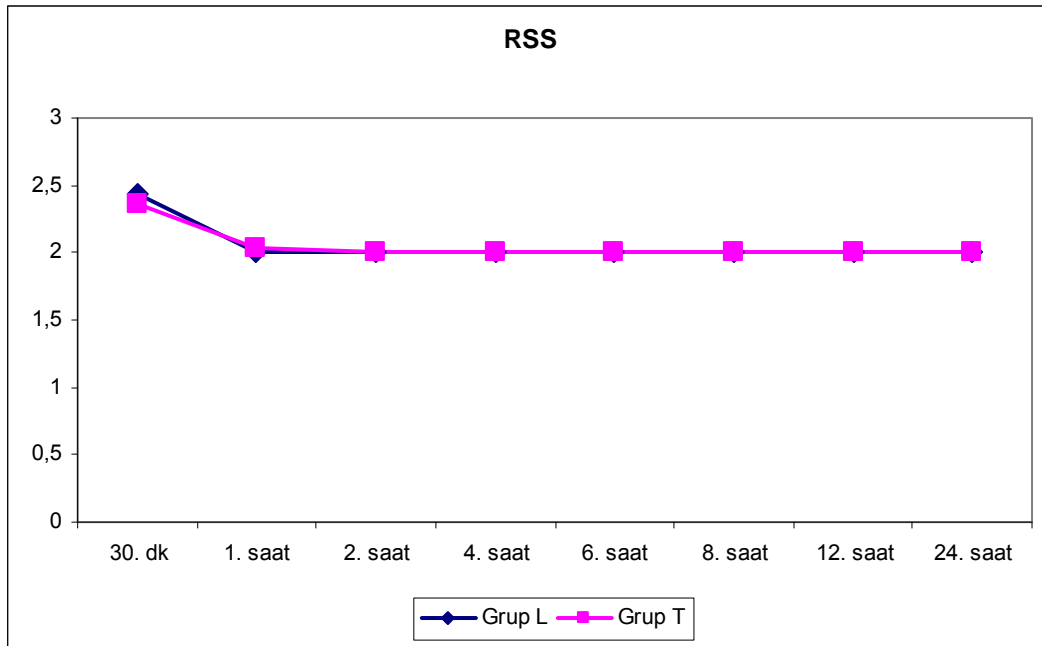


Şekil 15: Gruplara Göre PID Dağılımı

Tablo 9: Gruplara Göre Ramsay Sedasyon Skalası (RSS) Değerlendirilmesi

RSS	Grup L Ort±SD	Grup T Ort±SD	<i>p</i>
30. dk	2,4±0,8	2,4±0,6	0,871
1. saat	2,0±0,0	2,0±0,2	0,317
2. saat	2,0±0,0	2,0±0,0	1,000
4. saat	2,0±0,0	2,0±0,0	1,000
6. saat	2,0±0,0	2,0±0,0	1,000
8. saat	2,0±0,0	2,0±0,0	1,000
12. saat	2,0±0,0	2,0±0,0	1,000
24. saat	2,0±0,0	2,0±0,0	1,000

Gruplar arası olguların RSS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 16: Gruplara Göre RSS Dağılımı

Tablo 10: Yan Etkilere Göre Grupların Değerlendirilmesi

	Grup L n (%)	Grup T n (%)	p
Bulantı	9 (%30,0)	11 (%36,7)	0,584
Kusma	4 (%13,3)	8 (%26,7)	0,197
Baş Dönmesi	3 (%10,0)	5 (%16,7)	0,706
Kaşıntı	0 (%0)	1 (%3,3)	1,000
Dispepsi	2 (%6,7)	0 (%0)	0,492
Hipotansiyon	-	-	-
Kanama	-	-	-
Bradikardi	-	-	-
Konvülsiyon	-	-	-
Cilt Döküntüsü	-	-	-
Hıçkırık	-	-	-
İdrar Retansiyonu	-	-	-

Gruplar arası olgularda bulantı, kusma, baş dönmesi, kaşıntı ve dispepsi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

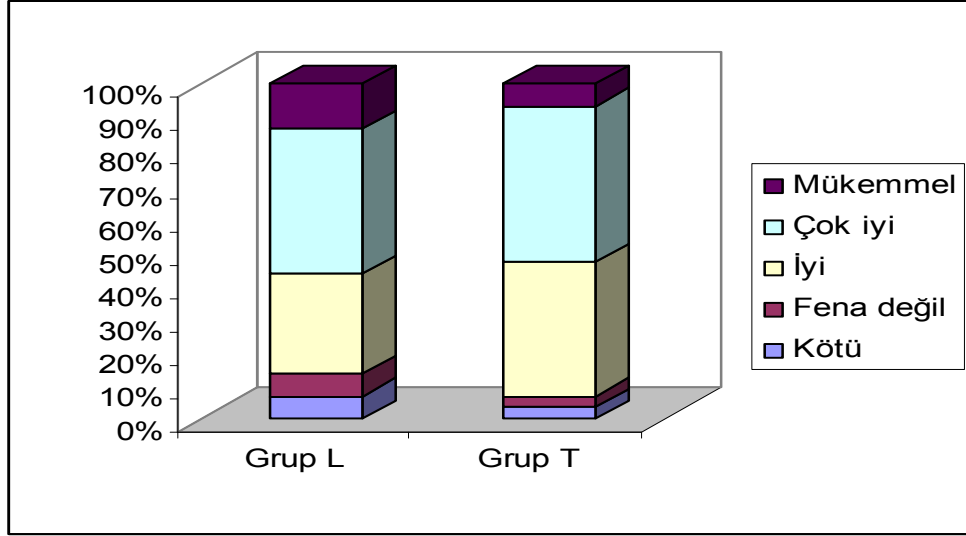
Her iki grupta da hiçbir olguda hipotansiyon, kanama, bradikardi, konvülsiyon, cilt döküntüsü, hıçkırık ve idrar retansiyonu görülmemiştir.

Tablo 11: Gruplara Göre Hasta Memnuniyeti ve SPID (30 dk-24 saat) Değerlendirilmesi

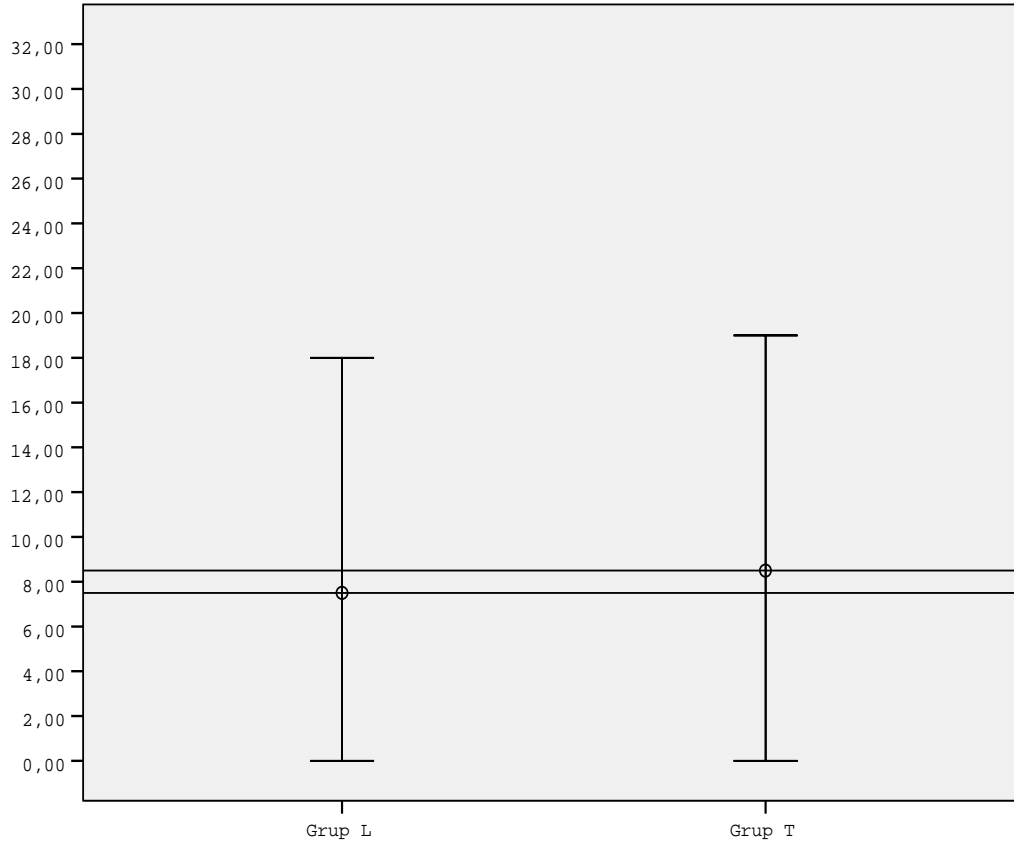
	Grup L Ort±SD	Grup T Ort±SD	p
Hasta Memnuniyeti	3,5±1,0	3,5±0,8	0,812
SPID	7,8±4,4	8,7±4,1	0,299

Gruplar arası olguların hasta memnuniyet düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup L'deki olguların %90'ı, Grup T'deki olguların %93.3'ü tedaviyi "iyi-çok iyi-mükemmel" olarak tanımlamıştır.

Gruplar arası olguların SPID düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).



Şekil 17: Gruplara Göre Hasta memnuniyeti



Şeki18: Gruplara Göre. SPID Düzeyleri

TARTIŞMA

Cerrahi sonrası oluşan akut ağrı, iyileşmeyi geciktirerek hastanın taburcu olma süresini uzatmaktadır. Periferik dokuda hasar meydana geldiğinde 2 çeşit değişiklik olur: Birincisi doku hasarı sonucu salınan inflamatuvar maddelerin, nosiseptörleri duyarlılaştırması ile ağrı eşiğinde düşüşe ve bu sinyallerin iletiminde artışa yol açan periferik sensitizasyon, diğeri ise medulla spinalisteki nöronların uyarılabilirliğini arttıran santral sensitizasyondur. İlaçların preemptif olarak uygulanması ile amaçlanan, oluşacak santral sensitizasyon sürecini engellemek ve ameliyat sonrasında iyi bir analjezi kalitesine ulaşmaktır. Santral sensitizasyonu önleme işlemi insizyondan önce başlar, cerrahi süresince ve postoperatif dönemde de devam eder. Böylece fizyolojik ağrı tedavi edildiği gibi gelişebilecek patolojik ağrı önlenir (11, 24).

Postoperatif ağrının tedavisinde geleneksel olarak opioid analjezikler kullanılmaktadır. Ancak opioidlerin sedasyon, solunum depresyonu ve bulantı-kusma gibi istenmeyen yan etkileri nedeniyle ve son yıllarda gelişen teknolojiye bağlı olarak daha etkili sentetik NSAİ ilaçların bulunması ile ağrı tedavisinde NSAİ ilaçlar önem kazanmaya başlamıştır. Bu grup ilaçlar arasında yeni NSAİ ilaçlardan olan lornoksikamın postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerle kıyaslandığında en iyi sonuç veren NSAİ ilaçlardan olduğu belirtilmektedir (9, 10, 15, 17, 39, 40).

Opioidler ve NSAİ ilaçlar hem preemptif hem de postoperatif analjezi amaçlı kullanılabilen ilaçlardandır(2). Ancak yapılan çalışmalarda preemptif analjezi yönteminin postoperatif analjeziye olan katkısı araştırılmakta olup halen tartışmalıdır. Ayrıca preemptif uygulamalarda nosiseptif uyarının süresi önemlidir.

Biz de çalışmamızda operasyon süresi 2,5 saati geçmeyen, postoperatif dönemde orta veya şiddetli ağrıya sebep olabilecek lomber disk operasyonu geçiren hastalarda yeni ve güçlü bir NSAİ ilaç olan lornoksikamla, analjezik etkinliği güçlü diğeri opioidlere göre tolerabilitesi daha iyi olan tramadolü preemptif ve postoperatif uygulayarak postoperatif analjezik etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Lornoksikam veya tramadolün preemptif uygulandığı çalışmaların birçoğunda çalışma gruplarının ve metodlarının homojen özellik göstermesi nedeniyle indüksiyon ve peroperatif döneme ait hemodinamik veriler değerlendirmeye alınmamıştır. İndüksiyon ve peroperatif döneme ait hemodinamik verileri değerlendiren bazı çalışmalar, her iki döneme ait hemodinamik parametreler arasında klinik gözlem ve/veya istatistiksel inceleme açısından anlamlı bir sonuç bulunmadığını belirtmişlerdir (54,55).

Bizim çalışmamızda da, gruplar arasında indüksiyon aşaması veya peroperatif döneme ait hemodinamik değerlerin takibinde klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hastalarımızda her iki dönemde de hemodinamik açıdan komplikasyon görülmemiştir.

Anesteziye veya cerrahiye bağlı etkenlerin ortadan kalktığı postoperatif dönemde, ilaçların hemodinami üzerine etkisi değerlendirildi ve ağrı duyan hastalarda güvenilir bir gösterge olabileceği düşünülerek hastaların SKB (Sistolik kan basıncı), DKB (Diyastolik kan basıncı) ve KAH (Kalp atım hızı) ile ilgili ölçümler kaydedildi. Hastalarımızın hiçbirinde SKB, DKB ve KAH'da klinik olarak belirgin artış veya azalmalar görülmemiş, hastalarımızın hemodinamikleri her iki ilaç grubunda da stabil seyretmiştir. Gruplar arasında hemodinamik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tramadol kullanılarak yapılan çalışmaların bazıları, hemodinamik sorunların tramadolün yüksek dozda ve hızlı verilmesiyle gelişebileceğini belirtmişlerdir (46, 54, 55, 56, 57, 58, 59). Çalışmamızda her iki hasta grubumuzda da hemodinaminin stabil seyretmesini; seçilen hastaların ASA I-II olmasına, ilaçlarımızın preemptif kullanılmasına, yüksek dozda kullanılmaması ve yavaş verilmesine, hastalarda analjezi takibinin $VAS \geq 3$ olmasına izin vermeyecek sıklıkta yapılmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Gruplara göre preemptif dozdan sonra ilk ek analjezik ihtiyaç zamanına bakıldığında; Grup L'de 229.0 ± 29.4 dakika, Grup T'de $214,7 \pm 19.8$ dakika saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lornoksikamın yarı ömrü 3-5 saat ve tramadolün yarı ömrü 5-6 saattir (5, 31, 32, 51). Her iki ilaç içinde ilk ek analjezik ihtiyaç zamanlarının yarı ömürleriyle uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Grup L'de 30 hastadan 20 (%66.7) tanesinin, Grup T'de ise 30 hastadan 16 (%53.3) tanesinin ek analjezik ihtiyacı olmamıştır.

Akan ve ark.(54), laparoskopik kolesistektomi planlanan 30 hastaya preemptif uygulanan tramadol 1.5 mg/kg (iv) veya diklofenak sodyum 1 mg/kg'ın (iv) analjezik etkinliklerini karşılaştırmışlar, 24 saatlik takiplerinde VAS>5 hastalara ek analjezik uygulamışlardır. Tramadol grubunda hiçbir hastanın ek analjezik ihtiyacı olmazken, diklofenak sodyum uygulanan hastalarda ise 6 hastada postoperatif ilk 1. saat içinde ek analjezik ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir. Biz 60 hasta üzerinde yaptığımız çalışmamızda, her iki ilacımızın ilk dozlarını preemptif kullanarak, lornoksikam 3x8 mg iv yavaş bolus, tramadol 1.5 mg/kg 10 dakikalık iv infüzyon şeklinde uyguladık. Postoperatif dönemde VAS \geq 3 olan hastalarımıza ek analjezik yaptık. Lornoksikam grubunda postoperatif 30 dakika içinde 3 hastada, 1 saat içinde 4 hastada, 1.5 saat sonra 6 hastada ek analjezik ihtiyacı olduğunu gözlemlerken; Tramadol grubunda ise postoperatif 30 dakika içinde 5 hastada, 1 saat içinde 10 hastada, 1.5 saat sonra 4 hastada ek analjezik ihtiyacı olduğunu gözlemledik.

Rosenow ve ark.(39), laminektomi sonrası 80 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında; ortalama ek analjezik ihtiyaç zamanını plasebo için 35 dakika, lornoksikam 4 mg (iv) için 38 dakika, lornoksikam 8 mg (iv) için 100 dakika petidin 50 mg (iv) için 75 dakika saptamışlardır. Biz lomber diskektomi yapılan 60 hastadan oluşan çalışmamızda, ilk ek analjezik ihtiyaç zamanı lornoksikam 8 mg için 229,0 \pm 29,4 dakika, tramadol 1.5 mg/kg için 214,7 \pm 19,8 dakika bulunmuş olup; çalışmamızda ilk ek analjezik ihtiyaç süresinin daha uzun bulunmasını ve hatta Grup L'de %66.7, Grup T'de %53.3 hastada ek analjezik gereksiniminin olmamasını seçtiğimiz yöntemde preemptif olarak analjezik uygulanmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Staunstrup ve ark.'nın (40) 76 hastada ön çapraz bağın artroskopik rekonstrüksiyonundan sonra tek doz lornoksikam 16 mg veya postoperatif dönemde tramadol 3x100 mg kullandıkları çalışmada; ortalama ilk analjezik ihtiyaç zamanı lornoksikam grubu için 5-9 saat, tramadol grubu için 7-4 saat bulunmuşlardır. Lornoksikam grubunda %58 oranında ek analjezik gereksinimi olurken, tramadol grubunda ise %77 oranında olmuş. Bizim çalışmamızda lornoksikam 8 mg, tramadol 1,5 mg/kg kullanıldı. Lornoksikam grubumuzda %33.3, tramadol grubumuzda %46.7 hastada ek analjezik ihtiyacı olmuştur. Çalışmamızda Staunstrup ve ark.'nın çalışmasına göre daha düşük dozda lornoksikam (8 mg) kullanılmıştır. Çalışmamızda ek analjezik ihtiyaç zamanının daha kısa saptanması ilaçlarımızın ilk dozunun preemptif uygulanmasına

bağlı olabileceği gibi ek analjezik ihtiyacı olmayan hasta oranlarımızı da göz ardı etmemek gerekir. Ayrıca Staunstrup ve ark.'nın çalışmasında analjezi dozunun çok uzun olması lornoksikam dozunun daha yüksek olmasına ve cerrahinin tipine de bağlı olabilir.

Lornoksikam veya tramadolün preemtif etkinliklerinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır:

Trampitsch ve ark.'ları (46), jinekolojik operasyon yapılacak 66 hastada plasebo ve lornoksikam karşılaştırarak Grup I'e preoperatif, Grup II'ye operasyon bitiminden önce 24 saatte 24 mg/gün lornoksikamı 3 eşit doza bölerek vermişler ve Grup III'e operasyon öncesi ve sonrasında plasebo uygulamışlardır. Kontrol grubuna göre Grup I ve Grup II'de anlamlı derecede azalmış ağrı değerleri tespit etmişler ve preemtif lornoksikam verilen grupta opioid ihtiyacını diğer gruplara göre anlamlı derecede az olduğunu saptamışlardır.

Özyılmaz ve ark. (60), mikrocerrahi yöntemiyle lomber diskektomi uygulanan 60 hastanın dahil edildiği çalışmalarında preoperatif verilen lornoksikam 8 mg'ı (preemtif grup), cilt kapatılırken verilen lornoksikam 8 mg (preventif grup) ve cilt kapatılırken plasebo uygulanan gruplarla karşılaştırmışlar ve preemtif verilen lornoksikamın postoperatif analjezi kalitesini iyileştirdiğini ve postoperatif dönemde opioid tüketiminde azalmaya yol açtığını gözlemişlerdir. Kontrol grubunun kullanılmadığı lornoksikam ve tramadolün preemtif kullanımının karşılaştırıldığı çalışmamızda, lornoksikam grubunun sonuçları analjezi kalitesi ve ek analjezik ihtiyacı bakımından Trampitsch ve ark.'nın ve Özyılmaz ve ark.'nın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Ünlügenç ve ark. (56), major abdominal cerrahi geçiren 90 hastada preemtif olarak kullandıkları 1 mg/kg tramadolü, 0.1 mg/kg morfini ve plaseboyu karşılaştırmışlar, ağrı skorları arasında gruplar arasında fark bulmazken, total morfin tüketiminin tramadol ve morfin gruplarında plaseboya göre klinik olarak anlamlı derecede daha az olduğunu belirtmişlerdir. Preemtif analjezik etkinlikte gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamasının nedeni olarak da, santral sensitizasyon blokajının genel anestezi ile baskılanmış olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Thientong ve ark. (61), mikrocerrahi ile lomber diskektomi ve laminektomi geçiren 56 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, insizyon kapatma aşamasında 16 mg lornoksikam veya plasebo uygulamışlar ve postoperatif ilk 2 saat ağrıyla VRS ile takip

etmişlerdir. Lornoksikam grubu ile plasebo grubu arasında ilk analjezik ihtiyaç zamanı arasında fark olmadığı gibi lornoksikam 16 mg'ın yetersiz analjezi sağladığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda lornoksikam 8 mg kullanmamıza rağmen tramadole benzer ve yeterli analjezik etkinliğin sağlanmasını ilacın preemtif uygulamasına bağlıyoruz.

Wordliczek ve ark (62), hemikolektomi yapılacak 90 hastaya indüksiyonda 100 mg tramadol veya periton kapatma aşamasında 100 mg tramadol veya postoperatif dönemde 100 mg tramadol uyguladıkları çalışmanın sonucunda; her 3 grupta da analjezik etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamazken, postoperatif tramadol verilen grupta total tramadol tüketimini diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0.05$) fazla saptamışlardır.

Hein ve ark. (63), elektif gebelik terminasyonu planlanan 210 hastaya 8 mg lornoksikam veya 1 gr parasetamol veya plasebo uygulayarak, preemtif lornoksikam uygulanan hastalarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az ağrı görüldüğünü belirtmişlerdir.

Cooper ve ark. (26), gömülü dişi olan 383 hastaya cerrahi müdahaleden 30 dakika önce ve 3 saat sonra verilecek şekilde lornoksikam 8 mg veya ibuprofen 400 mg veya plasebo uyguladıkları çalışmalarında, tekrar ilaç alma zamanını daha uzun ve toplam ağrı azalmasını lornoksikam grubunda daha fazla bulmuşlardır.

Görüldüğü üzere bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer birçok preemtif uygulamanın yapıldığı çalışmalar, opioid veya NSAİ ilaçlarla yapılan premedikasyonun intraoperatif uyaranlar sonucu gelişen hipersensitiviteyi azaltabileceği ve analjezik etkinliği arttırabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Çalışmamızda ilaçların analjezik etkinliğini değerlendirirken olguların VAS ve PID değerlerini karşılaştırdığımızda; tramadol alan hastaların postoperatif 30. dakika ve 1. sa. ağrı skorlarının lornoksikam grubuna göre daha yüksek ölçüldüğünü diğer zamanlardaki ölçümlerin benzer olduğunu saptadık. Her iki ilacın ilk ek analjezik ihtiyaç zamanları ve ek analjezik sayıları arasında istatistiksel farklılık bulunmasa da, lornoksikam grubunda ek analjezik ihtiyaç zamanının tramadol grubuna göre daha uzun olduğunu gözlemledik.

Vickers ve ark.'nın (52) abdominal cerrahi geçiren 523 hastada postoperatif dönemde 100 mg tramadol veya 5 mg morfin bolus dozlarından sonra ihtiyaç halinde 50

mg tramadol ya da 5 mg morfin kullanılarak yaptıkları çalışmalarında; tramadol ve morfinin benzer analjezik etkileri olduğunu saptamışlardır.

Rosenow ve ark. (39,64), çalışmalarında lornoksikamın analjezik etkinliğinin opioidlerle benzer olduğunu göstermişlerdir.

İlias ve ark. (65), histerektomi geçiren 78 kadın hastada 4 mg veya 8 mg lornoksikam veya 50 mg tramadolü plaseboyla karşılaştırdıkları çalışmalarında; lornoksikam 8 mg'ın lornoksikam 4 mg ve plaseboya göre analjezik etkisinin daha fazla olduğunu, ayrıca tramadol 50 mg'a göre eşdeğer analjezi sağladığını belirtmişlerdir.

Straunstrup ve ark. (40), 76 hastada dizde ön çapraz bağın artroskopik rekonstrüksiyonu sonrası 76 hastada tek doz 16 mg lornoksikam ya da 3x100 mg tramadol uygulamışlar ve lornoksikamın tramadole göre ağrıları daha fazla azalttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da tramadol ve lornoksikam arasında istatistiksel olarak hiçbir açıdan anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen klinik gözlemlerimiz, straunstrup ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumludur.

Rodriguez ve ark. (66), abdominal histerektomi sonrası 160 hastada tramadol, metamizol, ketorolak, lysin'i iv PCA kullanarak analjezik etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, tramadolün diğer ilaçlara göre daha etkin analjezi sağladığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda, güçlü bir NSAİ olan lornoksikam en az tramadol kadar etkin analjezi sağlamıştır.

Dejoncheere ve ark. (67), tiroidektomi sonrası 80 hastaya 1.5 mg/kg tramadol (iv) veya 2 gr propacetamol (iv) uygulamışlar ve sonrasında iv PCA tekniğiyle morfin kullanmışlardır. Çalışmalarının sonucunda tramadol grubunda VAS düzeyinde düşüş daha hızlı olmuştur ancak her iki grupta da ek analjezik olarak morfin ihtiyacı olmuştur. Çalışmamızda tramadol ve lornoksikam gruplarında ek analjezik ihtiyacı benzerdir ve optimal analjeziyi sağlamak için ek analjezik olarak 1 gr metamizol daha eklenmesi yeterli olmuştur.

Özdoğan ve ark. (55), tiroidektomi planlanan 80 hastaya, preemptif olarak induksiyonda 4 mg lornoksikam veya 50 mg tramadol uygulamışlar postoperatif dönemde iv PCA cihazı ile lornoksikam 1 mg/dk. veya tramadol 4 mg/dk. vermişlerdir. Her iki grupta da peroperatif ve postoperatif hemodinamik parametreler, VAS değerleri ve yan etkiler açısından istatistiksel farklılık görülmediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan lornoksikam 8 mg ve tramadol 1.5 mg/kg dozlarında preemptif ve postoperatif

aynı dozlarda iv uygulanmış ve peroperatif ve postoperatif hemodinamik parametrelerde fark bulunmamıştır. Lornoksikam grubundaki olguların 30. dakika VAS değerleri tramadol grubundaki olguların 30. dakika VAS değerlerinden anlamlı düzeyde düşük bulunurken ($p<0.05$); lornoksikam grubunun 1. saat VAS değerleri tramadol grubunun 1. saat VAS değerlerinden ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.01$).

Opioidlerin sedasyon yapıcı etkileri nedeniyle, anestezi ajanlarının sedatif hipnotik etkilerine additif etki gösterdikleri, ya da tam tersi, tramadolün anestezi ajanlarının bu etkilerini antagonize ettiklerine dair görüşler öne sürülmüştür. Tramadolün midazolam, tiyopental, etomidat gibi hipnotiklerle kullanımı bifazik yanıt göstermekte, EEG fenomeni ve uyanıklığa sebep olduğu bilinmektedir (Tramadolün hem zayıf μ reseptör antagonisti hem de serotonin ve nöradrenalin geri alımını inhibe ederek retiküler aktivasyon merkezini (RAS) uyarabileceği ve uyanıklığa yol açabileceği düşüncesinden yola çıkılmıştır) (57).

Coetzee ve ark. (57), abdominal cerrahi uygulanan 40 hastada insizyonu kapatma aşamasında 3 mg/kg tramadol veya 0.2 mg/kg morfin kullanmışlardır. Her iki grubun da uyanma süreleri benzer bulunmuştur. Her iki grupta da P delesyon testinde hiçbir hasta başarı gösteremezken 30. dakikada tramadol grubunda 5 hasta, morfin grubunda 4 hasta testi geçebilmiştir. Tramadolün EEG aktivasyonunda peroperatif dönemde uyanıklığa yakın olmadığı, ancak EEG amplitüdünde azalma, frekansında artma olduğu gözlenmiştir. Coetze ve ark.'ı tramadolün volatil anesteziğin hipnotik etkilerini potansiyelize etmediği gibi, antagonize etmediğini de öne sürmüşlerdir. Çalışmalarında, tramadol grubunda psikomotor iyileşmenin morfin grubuna göre daha hızlı olduğu sonucunu almışlardır.

Stamer ve Maier (68), jinekolojik ve obstetrik operasyon sonrası 180 hastada iv PCA tekniğiyle morfin veya tramadol uyguladıkları çalışmalarında; uyuyan hastaların morfin kullananlarda daha fazla görüldüğünü, tramadol grubunda günlük maksimum 1000 mg kullanmasına rağmen böyle bir komplikasyon görülmediğini belirtmişlerdir.

Ünlüenç ve ark. (56), majör abdominal cerrahi geçiren 90 hastaya preemtif olarak 1 mg/kg tramadol veya 0.1 mg/kg morfin ve plasebo uyguladıkları çalışmalarda gruplar arasında derlenme zamanları ve sedasyon düzeyleri arasında fark bulunmamışlardır. Akan ve ark. (54), laparoskopik kolesistektomi yapılacak 30 hastada, indüksiyonda 1.5 mg/kg tramadol veya 1 mg/kg diklofenak sodyum kullandıkları çalışmalarında gruplar

arasında derlenme zamanları ve sedasyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamışlardır.

Biz çalışmamızda, postoperatif dönemde, hastalarda anesteziden uyanmanın tam olduğu ve ölçümlerimizin daha güvenilir olacağına inandığımız için, ilk ölçüm zamanını postoperatif 30. dakika olarak belirledik. Lornoksikam veya tramadolü preemptif ve postoperatif dönemde uyguladığımız çalışmamızda, gruplar arasında 24 saat süren sedasyon takiplerimizde, ölçülen RSS'ları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunumu deprese edici etkileri gelmektedir. Stamer ve Maier (68), jinekolojik ve obstetrik operasyon sonrası 180 hastaya iv PCA tekniğiyle morfin veya tramadol kullanmışlar, morfin grubunda 2 hastada solunum depresyonu ($SPO_2 < 80$) saptamışlardır. Tramadol grubunda böyle bir komplikasyon gözlemediklerini belirtmişleridir. Stamer ve Maier'in sonuçları ve lornoksikam veya tramadolün kullandığı birçok çalışmanın sonuçları (40, 55, 62, 65, 67), lornoksikam veya tramadole bağlı solunum depresyonu olmadığı yönündedir.

Çalışmamızda opioidlerin solunum depresyonu yapıcı etkilerini gözardı etmemek için postoperatif 24 saat süren takiplerimizde hastalarımızın satürasyon düzeyleri değerlendirildi. Hiçbir hastamızda solunum komplikasyonu olmadı ve SPO_2 ölçümlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Opioid kullanımına bağlı sıklıkla GİS'e ait yan etkiler özellikle de bulantı ve kusma görülebilmektedir. Bulantı-kusma insidansı NSAİ ilaçlarda opioidlere göre biraz daha az olmaktadır. Ancak postoperatif dönemde görülen bulantı- kusmanın anestezik gazların artık etkisi ve cerrahi prosedürlerle ilişkili olduğu da bilinen bir gerçektir.

Coetzee ve ark.'nın (57) abdominal cerrahide tramadol veya morfinin preemptif kullanımını karşılaştırılmasında, Vickers ve Paravicini'nin (52) abdominal cerrahi sonrası ve Stamer ve Maier'in (68) jinekolojik ve obstetrik operasyon sonrası iv PCA tekniği ile morfin veya tramadol kullandıkları çalışmalarında morfin ve tramadolün bulantı-kusma insidanslarını benzer saptamışlardır.

Radriguez ve ark. (66), abdominal histerektomide postoperatif dönemde iv PCA ile tramadol, metamizol, ketorolak, iysin uygulamışlar, tramadol ve lysin gruplarında antiemetik ihtiyacının daha az olduğunu belirtmişlerdir; Akan ve ark.(54), laparoskopik kolesistektomide tramadol veya diklofenak sodyumu preemptif uygulamışlar ve hastalarda bulantı-kusma insidansını benzer saptamışlardır.

Özdoğan ve ark.(55), tiroidektomi uygulanacak 80 hastada preemptif lornoksikam veya tramadol uyguladıkları çalışmalarında her iki grupta da benzer oranda bulantı-kusma insidansı görülmüştür.

İlias ve ark. (65), histerektomi sonrası 78 hastada 4 mg, 8 mg lornoksikam dozlarını 50 mg tramadol veya plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; lornoksikam gruplarında bulantı-kusmanın daha az görüldüğünü belirtmişlerdir. Straunstrup ve ark.'nın (40), ön çapraz bağın artroskopik rekonstrüksiyonu yapılan 76 hastada tramadol ve lornoksikamı karşılaştırdıkları çalışmanın sonucunda, bulantı-kusma insidansı lornoksikam grubundan daha az bulmuşlardır. Bizim çalışmamızın sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmasa da, lornoksikam grubunda bulantı-kusma tramadole grubuna göre daha az oranda görülmüştür.

Özyılmaz ve ark. (55), lomber diskektomi uygulanan 60 hastaya induksiyonda veya peroperatif dönemde lornoksikam uygulayarak plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, induksiyon veya peroperatif dönemde lornoksikam verilen gruplarda bulantı-kusma insidansının plasebo grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu saptamışlardır.

Lornoksikamın farklı dozlarının plasebo, ketarolak, ibuprofen, morfin, petidin ile karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda; bulantı-kusma görülmesi açısından istatistiksel sonuçlar, lornoksikamın daha az bulantı-kusma yaptığı lornoksikam dozu ile bulantı-kusma insidansında korelasyon olmadığı yönündedir (26, 38, 39, 62, 63, 70).

Çalışmamızda postoperatif dönemde her iki grupta da bulantı-kusma en sık görülen yan etkiler olmuştur. Her iki çalışma grubu arasında bulantı-kusma açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamış olsa da; tramadol grubunda 30 hastada bulantı-kusma oranı 11/8 iken lornoksikam grubundaki 30 hastada bu oran 9/4 oranında olmuştur. Hastalarda bulantı-kusmanın daha çok postoperatif ilk saatlerde olduğunu gözlemledik.

NSAİ ilaç kullanımıyla karşılaşılabileceğimiz en önemli komplikasyonlardan birisi de kanamadır:

Aabbaken ve ark. (69), 18 gönüllü üzerinde lornoksikam 2x8 mg/gün veya naproksen 2x500 mg/gün kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında; lornoksikam kullananlarda mide-duodenum bulbusu ve orta distal duodenumda daha az mukozal hasar oluştuğunu göstermişlerdir.

Peptik ulcus ve kanama riski olabilecek hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Çalışmamızda peroperatif ve postoperatif dönemde hiçbir hastamızda kanama artışına ait bulguya rastlanmamıştır.

Bazı çalışmalarda analjezinin yeterli olup olmadığına karar verebilecek en doğru kişinin hastanın kendisi olduğundan yola çıkılarak, hastaların analjezi tedavisinden memnuniyetleri değerlendirilmiştir:

Lehman ve ark.'nın (59), jinekolojik ve ortopedik operasyon sonrası 40 hastada iv PCA tekniğiyle tramadol kullandıkları çalışmalarında; hasta memnuniyeti mükemmele yakın değerlendirmişlerdir. Rodriguez ve ark. (66), abdominal histerektomi sonrası 180 hastada iv PCA yoluyla tramadol, ketorolak, metamizol ve lysini karşılaştırdıkları çalışmalarında; en fazla tramadol kullanılan hastalarda %79.5 oranında fiziksel ve ruhsal açıdan mükemmele yanıt sonucunu almışlardır. Bizim çalışmamızda tramadol kullanan hastalarda bu oran %93.3 olmuştur.

İlias ve ark.'nın (65), histerektomi sonrası 78 hastada plaseboyu, 8 mg lornoksikam veya 50 mg tramadol ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; lornoksikam grubuna kıyasla, tramadol veya plasebo grubunda “tedaviye cevap vermeme” nedeniyle araştırmayı bırakan hasta sayısı daha fazla olmuştur. Bizim çalışmamızda 60 hastadan lornoksikam grubunda 3 hasta tedaviyi “kötü - fena değil” olarak yorumlarken, tramadol grubunda 2 hasta tedaviyi “kötü – fena değil ” olarak değerlendirmiştir ancak tedaviyi bırakan hasta olmamıştır.

Rosenow ve ark. (39), laminektomi sonrası 80 hastada 4 mg ve 8 mg lornoksikamı, 50 mg petidin veya plaseboyla karşılaştırdıkları çalışmalarında; hasta memnuniyetini lornoksikam 8 mg ve petidin 50 mg kullanılan gruplarda diğer gruplara göre daha iyi olarak yorumlamışlardır.

Straunstrup ve ark.'nın (40), ön çapraz bağın artroskopik rekonstrüksiyonu sonrası tek doz 16 mg lornoksikamı 3x100 mg tramadol ile karşılaştırdıkları çalışmalarında; hastaların lornoksikamdan %82 oranında, tramadolden %49 oranında memnun kaldığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise lornoksikam 3x8 mg, tramadol 3x1.5 mg/kg dozlarında kullanılmış olup hasta memnuniyeti, lornoksikam için %90, tramadol için %93.3 bulunmuştur. Çalışmamızda hasta memnuniyetinin Straunstrup ve ark.'nın çalışmasına göre daha fazla olmasının nedeni ilaçlarımızın preemptif kullanımına bağlı olabilir.

SONUÇ

Hastaların ameliyat sonrası erken dönem ağrılarını tedavi edebilmek, postoperatif analjezik gereksinimlerini azaltmak, patolojik ağrı gelişimini önlemek veya ağrıya bağlı morbidite ve mortalite gelişimini önleyerek erken taburcu olmalarını sağlamak için, uygulanacak ideal ağrı tedavisi; cerrahi öncesi dönemi, cerrahi dönemi ve postoperatif dönemi kapsamalıdır.

Biz lomber disk cerrahisinde; yeni geliştirilmiş bir NSAİ ilaç olan lornoksikam 8 mg'ın preemtif ve postoperatif analjezi amacıyla kullanımının en az tramadol 1.5 mg/kg kadar yeterli ve etkin bir analjezi sağlayacağı kanısındayız.

ÖZET

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan bir akut ağrı tipidir. Ağrının oluşması ve iletilmesinde; endojen ve eksojen doku hasarı sonucu salınan endojen aljezik maddelerin nosiseptörleri uyarması (transdüksiyon), nosiseptörler (AS ve C lifleri) aracılığıyla kortekse iletilmesi (transmisyon), burada inhibe olması (modülasyon) ve sonuçta algılanması (persepsiyon) evreleri rol oynamaktadır.

Periferal doku hasarı sinir sisteminde iki bölgede cevap oluşturur: periferal sensitizasyon ile periferal terminallerde nosiseptif afferent eşiğini azaltır. Santral sensitizasyon ile spinal nöronların aktiviteye bağımlı olarak uyarılabilirliğini artırır. Bu iki prosedür ağırlı uyarana artmış hipersensitivitenin, ağırlı uyarana artmış cevabın sorumlusudur. Preemptif tedavinin temel amacı, santral sensitizasyonu önlemektir. Santral sensitizasyonu önleme işlemi doku hasarından (cerrahi insizyon) önce başlamalı, peroperatif ve postoperatif dönemde de devam etmelidir. Böylece preemptif analjezi ile fizyolojik ağrı tedavi edildiği gibi patolojik ağrı gelişimi de önlenmiş veya azaltılmış olur.

Cerrahi travma ile dokularda oluşan hasar, yara iyileşme süreci ile tamir edilir. Postoperatif ağrının patofizyolojik sürecinde; endokrin işlevler, solunumsal, renal, gastrointestinal, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birçok sistemin rolü vardır. Bunlara bağılı olarak postoperatif ağrı nedeniyle hastalarda pek çok komplikasyonlar görülebilir.

Biz çalışmamızda; lomber disk cerrahisinde bir NSAİ ilaç olan lornoksikam 8 mg ile zayıf bir opioid türevi olan tramadol 1.5 mg/kg'ın preemptif ve postoperatif dönemde uygulayarak postoperatif analjezik etkinliklerini karşılaştırdık.

ASA I-II olan 60 hasta randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Kardiyovasküler, serebrovasküler, pulmoner, hepatik, renal, allerjik hastalığı, kronik ağrısı ve epilepsi öyküsü olanlar, hamileler veya emziren anneler, alkol veya ilaç suistima meyili olanlar, MAO inhibitörleri, trisiklik antidepressan veya semptomimetik ilaç kullananlar, koagülasyon bozukluğu, peptik ülser öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmediler.

Cerrahi öncesi premedikasyon olarak 10 mg diazem ve 0.5 mg atropin uygulanan hastalara indüksiyon öncesi lornoksikam 8 mg veya tramadol 1.5 mg/kg 10 dakikalık iv infüzyonu sonrası, fentanyl 2mcg/kg, tiyopental sodyum 5-7 mg/kg, vekuronyum bromid 1 mg/kg ile anestezi indüksiyonu sağlandı. N₂O/O₂ ve isofluran ile anestezi idamesine geçildi. Cilt altı kapatılırken 10 mg metoklopramid yapıldı. Ekstübasyon saati postoperatif 0. dakika olarak alındı.

Postoperatif dönemde ilk doz indüksiyon dozu olacak şekilde lornoksikam 3x8mg/gün ya da tramadol 1.5 mg/kg/gün 10 dakikalık iv infüzyon yoluyla analjeziye devam edildi. Hastalara ek analjezik ihtiyacı için 1 gr metamizol, ek antiemetik ihtiyacı için 10 mg metoklopramid yapıldı.

Hastaların postoperatif dönemde ilk analjezik ihtiyaç zamanı sıklığı, 30. dakika, 1.,2., 4., 6., 8., 12., 24., saatlerdeki sistolik–diyastolik kan basınçları, kalp atım hızları, SPO₂ değerleri, Ramsay sedasyon skalaları, VAS ve PID ağrı skalaları, yan etki profili (bulantı-kusma, baş dönmesi, kaşıntı, dispepsi, hipotansiyon, bradikardi, kanama, konvülsiyon, cilt döküntüsü, hıçkırık, idrar retansiyon) değerlendirildi. Postoperatif 24. saatin sonunda hasta memnuniyeti (VRS) ve SPID düzeylerine bakıldı.

Yapılan değerlendirmelerle hiçbir hastada hemodinamiyi etkileyecek kadar ağrının olmadığı, her iki ilaç grubunda da ek analjezik zamanı-sıklığı arasında ve yan etki açısından komplikasyon gelişmediği gibi, bulantı-kusma görülme sıklığı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü.

Çalışmamızda; lomber disk cerrahisinde 8 mg lornoksikamın preemtif ve postoperatif analjezi amacıyla kullanımının, en az 1.5mg/kg tramadol kadar yeterli ve etkin analjezi sağladığı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Raj P.P. Ağrı taksonomisi. In: Erdine S. (ed). Ağrı. 1. Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi; 2002: 12-19.
- 2- Morgan G.E. Mikhail M.S. Ağrı tedavisi. In: Lüleci N. (çeviri editörü). Klinik anesteziyoloji. İstanbul, Nobel kitabevi; 2008: 359-412.
- 3- Rawal N. Postoperatif Ağrı Tedavisi. In: Erdine S. Ağrı. İstanbul, Nobel Kitabevi; 2002: 118-135.
- 4- McCrory CR, LindahlSGE; Cyclooxygenase İnhibition for Postoperative Analgesia. Anesth Analg 2002; 95: 169-76
- 5- Scott LJ, Perr CM; Tramadol. Drugs 2000 Jul 60 (1): 139-176.
- 6- Kayhan Z., Ağrı Klinik Anestezi; İstanbul, Nobel Kitabevi; 2004:922-954.
- 7- Erdine S: Ağrı Ağrı Mekanizmaları. Ağrı: İstanbul Nobel Kitabevi; 2002:20-29.
- 8- Moskovitz Goodman RR: Autoradiographic distrubition of mu1 and mu, and Delta Opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptör deficient) mice brain 1985. Res. Vol 360 p108-129.
- 9- Bowsher D. Role of reticular formation in responses to noxious stimulation. Pain 1976; 2: 361-78.
- 10- Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul. 2003: 17-20.
- 11- Kelly DJ Ahmad M. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anesth 2001; 48 (10): 1000-1010.
- 12- Birrel GJ, McQueen DS, Iggo A Coleman RA, Gruub BD, PGI2 induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. Neurosci Lett 1991;124:5-8.
- 13- Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. J Neurosci 1993; 13: 2273-86.
- 14- Cohen RH, Perl ER. Contributions of arachidonic acid derivatives and substance P to the sensitization of cutaneous nociceptors. J Neurophysiol 1990; 64: 457-64.

- 15- Dray A. Inflammatory mediators of pain .Br J Anaesth 1995;75:125-31.
- 16- Suzuki H. Recent topics in the management of pain: development concept of the preemptive analgesia.Cell Transplant 1995; 4 (Supple.1): S 3-6.
- 17- Schneider SP, Perl ER. Selective excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn by aspartate and glutamate in vitro: correlation with location and excitatory input. Brain Res 1985; 360: 339-43.
- 18- Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N- methyl- D-aspartic acid and substance P. Pain 1991;47: 85-93.
- 19-Coderre TR, Katz J, Vaccarino AL, Melzac R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence.Pain 1993; 52: 259-85.
- 20- Mallenholt P, Post C, Rawal N, Freedman J, Hokfelt T, Paulsson I. Antinociceptive and “neurotoxic” actions of somatostatin in rat spinal cord after intrathecal administration.Pain 1988; 32: 95-105.
- 21- Yuge O, Kitahata LM, Collins JG, et al. Fentanyl and alfentanil suppress brainstem pain transmission.Anesth Analg 1985;64:597-600.
- 22- Kenny GNC: Trometamol; a new non opioid analgesic. Br. J. Anaest. 1990; 65: 445-47.
- 23- Aldemir T.Akut ağrı fizyopatolojisi. In:Erdine S. (ed). Ağrı.1.Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi; 2000:111-119.
- 24- Woolf CJ, Chang M-S. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993;77: 362-79.
- 25- Tulunay M, Tulunay F.C. Ağrının değerlendirilmesi ve Ağrı ölçümleri. İn: Erdine S. (ed). Ağrı. 1. Baskı. İstanbul, Nobel kitabevi; 2000: 91-110.
- 26- Cooper S., Hersh E., Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxycam derivate, Advances in therapy, 1996; 13: 67-77.

- 27- Erkin Y. Akut postoperatif ağrıya yaklaşım. Elar Z, çeviri ed. Klinik anestezi el kitabı, Üçüncü baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık 1999:526-535.
- 28- Kayhan Z., Ağrı, Klinik Anestezi (2. Baskı) İstanbul: Nobel Kitabevi; 2004: 936-953.
- 29- Lavies N, Hart L, Rousefell B, Runcimann W. Identification of patient, medical and nursing staff attitudes to postoperative opioid analgesia:stage 1 of a longitudinal study of postoperative pain. Pain 1992;48: 313-319.
- 30- Collins JV.: Principles of Anesthesiology. Thirt editions, Lea & Febiger. Pennsylvania.1993: 88-105.
- 31- Balfour JA, Fitton A, Barradel LB. Lornoxicam: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. Drugs 1996; 51 (4): 639-657.
- 32- Pruss TP, Stroussnig H, Radhofer-Welte et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assesment of lornoxicam. Postgrad Med J 1990; 66 Suppl.4: S 18-21.
- 33- Van Der A. HE: A comperative trial of the analgesic effect of tiaprofenic acid and indomethacin in post-operative painfollowing spinal surgery in patients with radicular synrome. Pharmacotherapeutica 1984; 4: 43-47.
- 34- Colguhoun AD, Feil d: Failure of rectal Diclofenac to augment opioid analgesia after cholecystectomy.Anaesthesia 1989; 44: 57-60.
- 35- Serpell MG, Thomson MF: Comparison of Piroxicam with pacebo in the management of pain after total hip replacement. Br. J. Anaest. 1989; 163: 354-356.
- 36- Tigerstedt I, Janhune L, Tammisto T,: Efficacy of diclofenac in a single prophlactic dose in post operative pain.Annais of Clinical Research 1987;19: 18-22.
- 37- Kulich W, Klein G. Influence of the non-steroidal anti-inflammatory drug lornoxicam i.v. on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorfin and β -endorfin (in German). Aktuel Rheumatol 1992: 17: 128-32.

- 38- Nohrholt SE, Sindet-Pederson S, Bugge C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J. Clin Pharmacol* 1995; 35: 606-14.
- 39- Rosenow DE, Frans van Krieken. Intravenous Administration of Lornoxicam, a New NSAİ and Pethidine for postoperative pain. *Clin. Drug. invest* 1996; 11 (1); 11-19.
- 40- Henrik Straunstrup, Janne Ovesen. Efficacy and Tolerability of Lornoxicam versus Tramadol in Postoperative Pain. *Journal of clinical Pharmacology*, 1999; 39: 1-8.
- 41- Pneholm S, Forrest M, Hjorts E, Lemwingh E: Pain relief following herniotomy; a double-blind randomized comparison to plasebo, acetaminophen plus codein. *J. Clin. Phar.* 1983; 1232: 37-43.
- 42- Ivey KJ. Mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drug. İnduced gastric damage. *Actions of therapeutic agents. Am J Med* 1989; 86: 449-58.
- 43- Dianne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Burkonghan B: Supression of postoperative pain hy preoperative administration of ibuprofen in comparison to plasebo, acetaminophen plus codein. *J. Clin Pharmacol.* 1983; 232: 37-43.
- 44- Warrington SJ, Levis Y. Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on haemostasis and hepatic microsomal oxidation. *Postgrad Med J* 1990; 66: Suppl .4: S 35-40.
- 45- Owen H, Giavin RJ, Show NA. Ibuprofen in the mangement of post operative pain. *British Journal Anaest.* 1985; 61: 702-706.
- 46- Trampitsch E, Pipam W, Moertl M et al. Preemptive randomized double-blind study with lornoxicam in gynecological surgery. *Schmerz.* 2003 Jan ; 17 (1) :4-10.
- 47- Dayer P, Collard L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 1): 3-7.
- 48- Levis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 643-657.

- 49- Pedronetto S, Garini F, Mandelli V, Fucella LM: Double-blind trial of the new analgesic and antiinflammatory drug. Indoprofen in post-episiotomic pain. Journal of International medical Research. 1975; 3: 16-20.
- 50- Kayaalp Oğuz S.: Tıbbi Farmakoloji. İstanbul, Nobel Kitabevi, 2. Baskı. 2007; S: 810.
- 51- Lee CR, Mc Tavish D, Sorkin EM. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs 1993; 46: 315-340.
- 52- M.D. Vickers and D. Paravicini. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. Eur J Anaesthesiology. 1995; 12: 265-271.
- 53- Nightingale SL. Important new safety information for tramadol hydrochloride. JAMA 1996; 275: 1224.
- 54- Akan B., Kırdemir P.: Erişkinlerde preemtif analjezi için tramadol ve diklofenak sodyum kullanımı. Anestezi Dergisi 2005; 13 (3) :169-172.
- 55- Özdoğan L., Pala Y.ve ark.: Troidektomilerde Hasta kontrollü analjezi uygulamasında lornoksikam' ın tramadol ile karşılaştırılması. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Derneği 2004: Cilt : 32 Ek Sayı:1 Sayfa: 118.
- 56- Unlugenc H., Ozalevli M., Gunes Y., Guler T., Isık G.: Pre-emptive analgesic efficacy of tramadol compared with morphine after major abdominal surgery. Br J Anaesth 2003 Aug; 91 (2): 209-13.
- 57- Coetzee, Loggerenberg: tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effect after abdominal hysterectomy. British J. Anaesthesia 1998;81: 737-741.
- 58- Babacan A, İzdeş S, Aldemir Ö. Hasta kontrollü analjezi yöntemi ile subkutan ve intravenöz tramadolün postoperatif analjezi, hemodinami ve solunuma etkilerinin karşılaştırılması. Ağrı. 1999; 11(3): 48-53.

- 59- Lehman K.A., Kratzenberg U.; Postoperative patient-controlled Analgesia with tramadol: Analgesic Efficacy and Minimum Effective Concentrations. *The Clinical Journal of Pain*: 1990; 639: 212-220.
- 60- Özyılmaz M.A., Ölmez G.: Lomber disk cerrahisinde preemtif lornoksikam'ın analjezik etkinliği. *Anestezi Dergisi* 2005; 13 (4): 258-262.
- 61- Thienthong S., Jirattanaphochai K.; Treatment of pain after Spinal Surgery in the Recovery Room by Single Dose Lornoxicam: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Med Assoc Thai* Vol. 87 No. 6 2004 (JUN) 650-655.
- 62- Wordliczec J, Banach M, Garlicki J et al. Influence of pre-or intraoperational use of tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. *Pol. J. Pharmacol.*, 2002; 54: 693-697.
- 63- Hein A. et al.: Is pain prophylaxis in minor gynaecological surgery of clinical value? a double-blind placebo controlled study of paracetamol 1 g versus lornoxicam 8 mg given orally. *Ambulatory Surgery* 9 (2001) 91-94.
- 64- Rosenow DE, Albrechtsen M, Stolke D. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth Analg* 1998; 86 (5): 1045-1050.
- 65- İlias W., Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomized trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract* . 1996; 50 (4): 197-202.
- 66- Rodriguez M.J. et al: Comparative study of tramadol versus NSAİDS as intravenous continuous infusion for managing postoperative pain. *Current Therapeutic Research* Vol. 54. No. 4, October 1993.
- 67- Dejoncheere M., Desjeux L., Deneu S., Evalenks P.: Intravenous tramadol compared to propacetamol for postoperative analgesia following thyroidectomy. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001; 52 (1) :29-33.
- 68- Stamer UM, Maier C. et al. Tramadol in the management of post-operative pain: a double-blind, placebo-and active drug-controlled study. *Eur. J Anaest.*1997; 14 (6): 646-654.
- 69- Aabbaken L., Osnes M., Frenzel W., Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healthy male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 ; 10: 151-156