

**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ŞİŞLİ ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**1.ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ**

**ŞEF: UZM. DR. SİBEL OBA**

**LORNOKSİKAM'IN FARELERDE**  
**PREEMPTİF**  
**ANALJEZİK ETKİNLİĞİ**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**DR.GÜNERİ ATALAN**

**İSTANBUL--2007**

*teşekkür,*

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini sabrı ve ilgisi ile birleştiren ve her zaman desteğini hissettiren ve asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıymetli hocam ve şefim Dr. Sibel Oba'ya ve II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik şefi Dr. Ayşe Hancı'ya,

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, I. ve II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinikleri, şef muavini, başasistan ve uzmanlarına,

Dahiliye rotasyonumu yaptığım III. Dahiliye Klinik şefi Dr. Fatih Borlu ve ekibine,

Yoğun çalışma temposunda beraber zevkle çalıştığım, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknisyenlerine ve yoğun bakım ekibine,

Varlığından büyük güç aldığım sabır ve anlayışla her an yanımda olan sevgili eşim Gülcihan'a ve biricik çocuklarım Burak, Berkay ve Elif'ime,

Ve hayatımın her döneminde yanımda olan ve her daim desteklerini hissettiğim anneme ve babama

Minnettarlığımı takdim eder, teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	4
2.GENEL BİLGİLER .....	5
AĞRININ TANIMI .....	2.5
ENFLAMATUAR AĞRI VE HİPERALJEZİ .....	2.17
POSTOPERATİF AĞRI OLUŞUMU VE HİPERSENSİTİVİTE .....	2.20
AĞRININ SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLER.....	2.23
POSTOPERATİF ANALJEZİNİN ÖNEMİ VE KULLANILAN YÖNTEMLER ...	2.27
PREEMPTİF ANALJEZİ .....	2.30
NON-STEROİD İLAÇLAR .....	2.32
LORNOKSİKAM .....	2.37
3.MATERYAL VE METOD .....	42
4.BULGULAR .....	44
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
6.ÖZET.....	54
7.KAYNAKLAR .....	55

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Postoperatif ağrı ameliyat olan hastalar için önemli bir problem oluşturmaktadır. Preemptif analjezi; ağrı kontrolünde kullanılan, ağrı oluşmadan analjezik verilerek oluşacak ağrının şiddetini ve kullanılacak ağrı kesici ihtiyacını azaltan bir yöntemdir. Postoperatif ağrı kontrolünde kullanılan bu yöntem ilk olarak 1988 de Wall tarafından uygulanmıştır. Wall ağrı iletilmesinde medulla spinalis dorsal kök ve buna yakın santral uyarılmanın önemli olduğunu öne sürmüş ve postoperatif ağrı azaltılmasında preemptif analjezinin yararlı olabileceğini bildirmiştir.(1) Yine aynı yıllarda McQuay ve ark. lokal anestetik ve opioidin preemptif analjezide kullanılıp postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını tesbit etmişlerdir.(2) Bach ve ark.'ları da preemptif analjezi yöntemi olarak epidural lokal anestezi ve opioidin ekstremitte amputasyon operasyonunda postoperatif bir yıla kadar ağrı gelişimini önlediğini göstermişlerdir.(3) Goldstein ve ark. 1996 yılında yaptıkları çalışmada preemptif verilen morfin ile postoperatif hasta kontrollü analjezik ihtiyacının azaldığını tesbit etmişlerdir.(4) Karamanlioğlu ve ark. larıda preemptif COX 2 inhibitörü olarak verilen refekoksib'in plaseboya oranla postoperatif tramadol ihtiyacını azalttığını tesbit etmişlerdir.(5) Yine Goldstein ve ark. preop olarak verilen morfin sülfatın postoperatif osteopatik manüplasyon terapisinde daha az ağrıya neden olduğunu göstermişlerdir.(6)

Biz bu çalışmamız ile preemptif olarak verilecek Lornoksikam'ın farelerde etkinliğini araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.5 AĞRININ TANIMI:

Ağrı latince poena (ceza, intikam, işkence) kelimesinden kaynaklanmaktadır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre "Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir". Bu tanıma göre ağrı, bir duyum ve hoş gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznedir. Bu nedenle ağrı dediğimiz deneyimi değerlendirirken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerini birlikte değerlendirmek zorundayız(7).

Ağrının algılanması bireyler arasında farklılıklar taşımaktadır. Bu farklılığın sebebi, kişilerin yaşam boyu karşılaştıkları ağrılı durumlardan edindikleri deneyimlerdir. Doku harabiyeti veya patolojik değişiklikler olmadan da ağrı hissinden bahsedilebilir. Bu durum ağrının emosyonel yönünün önemini göstermektedir(8).

Ağrı bir nosisepsiyon algılamasıdır ve diğer algılamalar gibi nörosensoriyel aktivite ile organik ve psikolojik faktörler arasındaki etkileşim tarafından belirlenir. Ağrı olayında değişik mekanizmalar rol alır. Bu mekanizmalar şu şekilde sınıflandırılabilir.(8)

-Somatik refleksler: Kaçma, kurtulma reaksiyonları gibi.

-Otonom refleksler: Ağrı sırasında gelişen taşikardi, terleme, piloereksiyon, pupil çapı değişiklikleri gibi.

-İstemli hareketler: Ağrı sırasında bağırma, yardım isteme gibi.

Nörofizyolojide ağrı kavramı genellikle nosisepsiyon ile birlikte kullanılmaktadır. Ağrı, vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, hoş olmayan ve kişiyi kaçış ve panik reaksiyonuna sürükleyen bir algılama olarak tanımlanırken, nosisepsiyon ise vücudun belli bir bölgesinde bulunan nosiseptör adı verilen özelleşmiş sinir uçları ile santral sinir sistemine taşınan, ilgili bölge veya nöral yapıda entegre edilerek zararlı tehdit durumunun (noksiyus stimulus) algılanması ve bu duruma karşı fizyolojik, biyosimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır(9).

Fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon hoş olmayan bir algılama biçimi olarak görünse de amacı organizmayı zararlı etkilerden korumak için ilgili savunma mekanizmasını harekete geçirmektir. Fakat nörolojik kaynaklı olan veya olmayan bir çok durumda ağrı fizyolojik savunma olmaktan çıkmakta, kişinin tek yakınma sebebi haline gelmektedir.

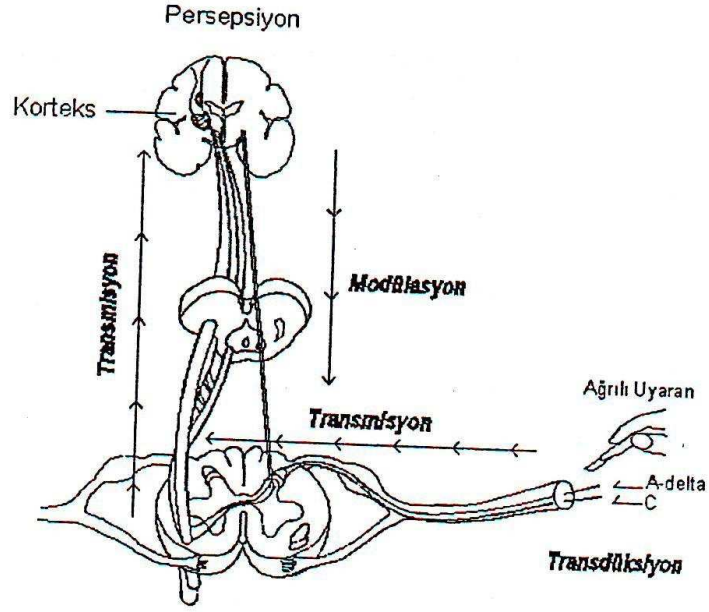
Nosisepsiyon ise kimi durumlarda organizmanın aleyhine çalışmaktadır. Bu durum patolojik ağrı olarak adlandırılmaktadır(9). Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan 4 fizyolojik olayı içerir (Şekil-1)(10).

- 1.Transdüksiyon
- 2.Transmisyon
- 3.Modülasyon
- 4.Persepsiyon

Transdüksiyon ve transmisyon periferde, modülasyon spinal kordda, persepsiyon ise daha üst merkezlerde gerçekleşir. Nosiseptörler ağrılı uyarana duyarlılık gösteren primer afferent sinirlerin periferik terminali olarak transmisyon ve transdüksiyon olarak iki temel fonksiyonu vardır(9).

Transdüksiyon sensoryal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir(10). Örneğin mekanik, kimyasal ve termal bir uyarın kendileri ile ilgili reseptörleri uyardığı gibi nosiseptörleri de etkiler. Bu uyarınların elektrik enerjisine dönüştürülmesine transdüksiyon adı verilir(9). Transmisyon ise ilgili yapılardaki bilginin merkezi sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda nöral yollar 3 bileşenden oluşur, spinal korda ulaşan primer sensoryal afferent nöronları, spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları ve talamokortikal projeksiyon(10).

Modülasyon da transmisyon iletinin inen nöral yollar ile azaltılmasıdır(10). Transmisyon, transdüksiyon ve persepsiyon birlikte sübjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır(10).



Şekil-1 . Nosisepsiyon aşamalarının şematik görünümü(10)

Ağrı olayına katılan bölgeleri ve sistemleri 4 ana başlık altında inceleyebiliriz.

- Nosiseptörler ve çevresi
- Spinal kord dorsal kök ganglionları
- Afferent sistemler (Nosiseptif çıkıcı sistemler)
- Antinosiseptif inisi sistemler

### **Nosiseptörler ve çevresi**

Zararlı bir uyarın, vücudun deri gibi hassas bir bölgesini uyardığı zaman ağrıya sonuçlanan bir dizi olaylar başlar. Dokunun ağrıyı algılaması nosiseptör adı verilen reseptörler tarafından sağlanmaktadır. Nosiseptörler A delta ve C liflerinden oluşmaktadır. Bu lifler epidermal veya internal reseptör alanlarında serbest sinir uçları olarak sonlanırlar. Nosiseptörlerin hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur(9).

Miyelinli A delta lifleri hızlı ileten liflerdir (20 m/sn.). İnce uçlu iğne ve forseps gibi aletlerin uyarılarına hassastır. Reseptif alanları küme kümedir. Mekanik uyarınların yanı sıra %20-50 oranında ısıya karşı da duyarlıdırlar. Bu nedenle mekanotermal nosiseptörler

adını alırlar. Bu nosiseptör sensitizasyona uğrar. Sensitizasyon reseptörün tekrarlayan uyarılara karşı duyarlılığının artmasıdır(9).

Miyelinsiz C liflerinin ileti hızı 2 m/sn dir. Reseptif alanı küçüktür, insanda C liflerinin tümüne yakınının nosiseptif özelliği taşıdığı sanılmaktadır. C liflen yalnızca mekanotermal uyarılara değil, hem mekanik hem termal hem de kimyasal uyarılara karşı duyarlılığı ile polimodal özellik gösterir. Nosiseptör alanları küme şeklinde değil dağınıktır. C nosiseptörleri de sensitizasyon gösterirler(9).

Nosiseptörler ile bunların çevresindeki düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları nosiseptörlerin mikroçevresini oluştururlar. Ağrı spesifik bir duyu olmasına ve belirli reseptörler aracılığı ile algılanmasına rağmen bu ilişki yalnızca uyarı ve algılama düzeyinde kalmamakta bir çok çevresel etken için içine girmektedir. Nosiseptörler mekanik, kimyasal, termal uyarılarla uyarılabildikleri gibi endojen aljezik maddeler adı verilen bir takım biyokimyasal maddelerle de uyarılabirler veya bu maddeler ile duyarlılıkları artabilir. Endojen aljeziklerin salgılandığı an az 3 kaynak bilinmektedir(9).

1.Dokudan salınan maddeler:Serotonin, histamin, bradikinin, potasyum, araşidonik asit ürünleri, lökotrienler ve prostaglandinler

2.Plazmadan salınan maddeler:Kininler

3.Sinir uçlarından salgılanan maddeler:P maddesi

Deriye uygulanan zararlı uyarıyı izleyen periferik nosisepsiyon olayı şu şekilde cereyan eder(11):

1-Mekanik uyarı direkt bir şekilde nosiseptörü uyarır. Bu uyarı A delta lifleri ile hızlı bir şekilde taşınıp ani ve erken ağrı olarak algılanmayı sağlar.

2-Zararlı mekanik uyarı o bölgedeki dokuların hücre zarı geçirgenliğini ve hücre bütünlüğünü bozar. Lokal hücre yıkımı sonucu ortaya çıkan öncü maddeler bradikininini oluşturur. Bradikinin nosiseptörleri direkt uyardığı gibi çevre damarlarda vazodilatasyona neden olur. Bradikinin ayrıca hücre zarlarını etkileyerek prostaglandinlerin oluşmasına katkıda bulunur.

3-Trombositlerden açığa çıkan serotonin, bradikinin gibi hem nosiseptörleri aktive eder hem de hücre zarlarını etkileyerek prostaglandin salgılanmasına yardımcı olur.

4-Hücre yıkımıyla açığa çıkan potasyum nosiseptörleri aktive eder.

5-Gerek doku travması sonucunda gerekse serotonin ve bradikininin hücre membranındaki fosfolipidleri etkilemesiyle prostaglandin ve lökotrienler serbest hale gelir.

Prostaglandinler hem nosiseptör duyarlılığını artırır hem de yapmış oldukları vazodilatasyon ile daha fazla aljezik madde birikimine neden olurlar.

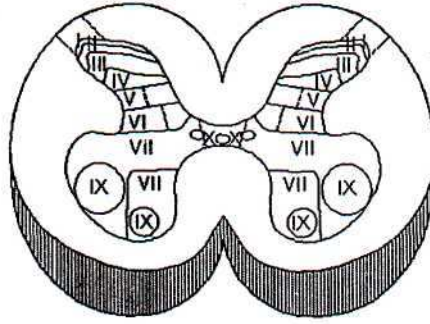
Bir akson refleksi mekanizması ile duyarlı hale gelen nosiseptörlerden çevre dokuya nöropeptidler salınır. Özellikle substans P ve CGRP (kalsitonin geni ile ilişkili peptid) gibi taşıyıcılar hasarlı bölgede ödem ve yangı olayını başlatırlar. Aynı zamanda yapmış oldukları güçlü vazodilatasyonla hem nosiseptör aktivasyonunu hem de ödem ve yangıyı artırır. Nosiseptörlerin ağrı oluşumunda önemli yerleri olmasına karşın bazı nöropatik ağrıların oluşumunda (örneğin deafferentasyon ağrısı olan fantom ağrısı) gerekli olmayabilirler. Kozalji, refleks sempatik distrofi gibi ağrılarda periferik nosiseptörler birinci derecede önem taşımazlar. Özellikle parsiyel sinir travmalarından sonra ortaya çıkan kozaljilerde periferik sempatik aktivite söz konusudur. Burada önemli mekanizmalardan bir tanesi afferent nosiseptif sinir lifi ile efferent sempatik sinir lifi arasında yapay bir sinaps meydana gelmesidir. Buna " ephatic geçiş" veya "cross talk" adı verilir. Böylece efferent sempatik lifinden gelen impulslar, A delta ve C lifine kısa devre yapıp atlayarak sinir gövdesi üzerinden zedelenmiş duysal nörona ulaşır periferik afferent, impulsları artırır(11).

### **Spinal kord dorsal kök ganglionları**

Merkezi sinir sistemi periferik sinir sistemine göre daha karmaşık bir yapı göstermektedir. Primer afferentler daha dar bir alanı kapsarken, merkezi sinir sistemi nöronları çok geniş bir algılama alanına sahiptir. Merkezi sinir sistemi nöronlarının ağırlı uyarana cevabı farklıdır. Beyindeki inhibitor etkiler de işe karışmaktadır. Kural olarak primer afferent nöronlar spinal kordda aynı tarafta ve arka köklerde sonlanırlar. Buna karşın bir kısım afferent lifler karşı tarafa geçebilirler. Afferent liflerin büyük bölümünün arka köklerde sonlanmasına rağmen Bell ve Magendie kanununa göre bir kısmı da ön köklere girmektedir. Dorsal rizostomide sonra ağrının tekrar ortaya çıkmasının primer afferent nöronların bir kısmının ön köklerle spinal korda girmesine bağlı olduğu düşünülmektedir(9).

Primer afferentler arka köke ulaştıklarında, miyelinli ve miyelinsiz aksonlar kökün ventrolateral kısmında ayrılırlar. Miyelinli lifler mediale, miyelinsiz lifler ise inen ve çıkan dallara ayrılarak spinal gri maddenin dorsolateral kısmına giderler ve burada Lissauer traktusunu oluşturduktan sonra Rexed'in I.II.V ve X. laminalarında sonlanırlar(9).

Rexed tarafından 10 adet lamina yapı tarif edilmiştir. Lamina I'den VI'ya dorsal boynuz, lamina VII'den IX'a ventral boynuz oluşur ve lamina X ise spinal kordun santral kanalının çevresini saran hücreleri içerir. Ağrı iletiminde dorsal boynuzun lamina I kısmını oluşturan ve marjinal zone adını alan bölüm ile lamina II'yi oluşturan, iç ve dış olarak iki kısma ayrılan substantia jelatinozanın önemli rolü vardır. (Şekil-2) (10).



Şekil-2.Rexed'in tanımladığı laminaer yapıların şematik görünümü(10)

Nosiseptif nöronlar arka boynuzda projeksiyon nöronları denilen 2. sıra nöronları ile sinaps yaparlar. Dorsal boynuzda 3 tip nöron bulunur(12).

**Projeksiyon nöronları;** Bu hücreler uyarıldıkları zaman meydana gelen impulslar anterolateral afferent sisteme geçer ve ağrı üst merkezler tarafından algılanır. Bu nöronların aktivitesi bazı daha küçük ara nöronlar tarafından kontrol edilir.

**Lokal eksitatör ara nöronlar;** Bunlar gelen duysal bilgiyi veya ağrılı sinyalleri projeksiyon nöronlarına geçirir ve uyarılmalarına yol açar. A delta ve C liflerinden gelen sinyallerle aktive olan bu lokal ara nöronlar ağrılı sinyalleri projeksiyon nöronlarına geçirmekle görevlidirler.

**İnhibitor ara nöronlar;** Daha yüksek merkezlere ağrı sinyallerinin iletimini düzenler.Genellikle geniş çaplı ve miyelinli olan A beta lifleri ile uyarılırlar ve projeksiyon nöronlarında inhibisyon meydana getirirler.

Spinal kord dorsal boynuzunda iki tip projeksiyon nöronu bulunur(12).

**Nosiseptif spesifik nöronlar;** Daha çok lamina I'de yoğun olarak bulunurlar. Sadece A delta ve C lifleri tarafından uyarılırlar.

**Wide dynamic range nöronlar;** Hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alırlar.

Merkezi sinir sistemi ve periferik afferentler arasındaki ilk durak primer afferentler ve spinal kord nöronları arasındaki sinapslardır. Bu sinapslarda periferden gelen bilginin iletiminde önemli rol oynayan kimyasal maddeler vardır. Bu maddelere nörotransmitter adı verilir. Nörotransmitterlerin belli özelliklerinin olması gerekmektedir(12). Bu özellikler şöyle sıralanabilir;

- Primer afferent sinapsta bulunmalı,
- Ağrılı uyaranla serbestleşmeli,
- Her nöronda primer afferentte yaptığı etkiyi göstermeli,
- Antagonist bulunmalı.

Dorsal boynuzdaki nosiseptif nöronlar bir veya birden fazla eksitator aminoasit ve peptid nörotransmitter salgılayabilirler. Bunlar; Eksitator aminoasitlerden olan Glutamat, Aspartat ile peptid yapılı nörotransmitterlerden olan Substans P, Kolesistokinin, Somatostatin, Bombesin, Kalsitonin, Nörokinin A dır.

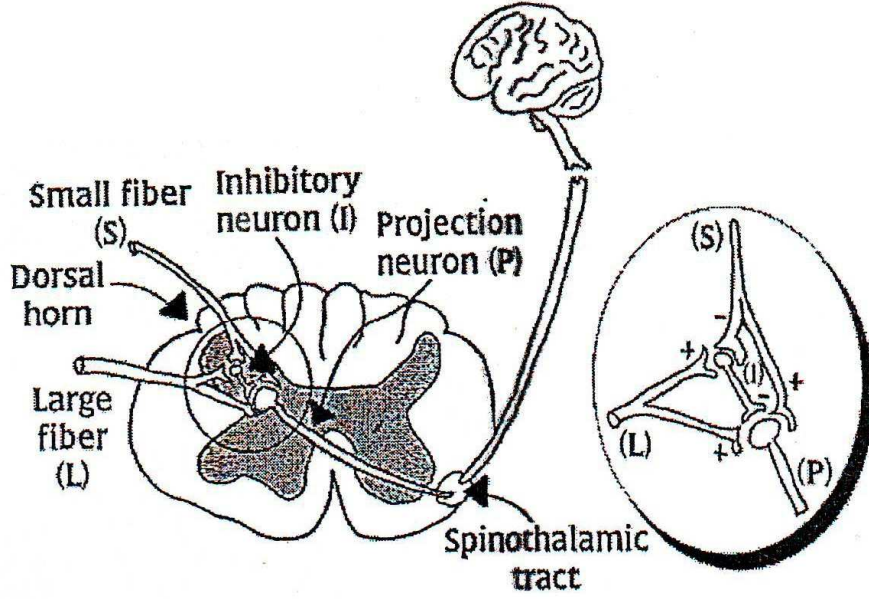
Omurgalılarda sinaptik eksitasyon yapan primer nörotransmitter glutamattır. Glutamat başlıca A delta ve motor nöronlar ile sinaps yapan 1 A afferentlerinden salgılanır. Glutamat NMDA reseptörlerini etkilediğinde uzun bir depolarizasyon meydana getirirken, nonNMDA reseptörlerini etkilediğinde çok kısa süreli depolarizasyona neden olur. Kısa depolarizasyon glutamatın "ligand kapılı" Na<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> iyon kanallarını açması ile meydana gelir. Uzun depolarizasyon ise glutamatın NMDA reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu etkidir. Peptid nörotransmitterler ise daha çok C lifleri tarafından salgılanır ve projeksiyon nöronlarında çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona neden olur. C liflerinin santral ucundan salgılanan peptid nörotransmitterler spinal korda ağrı olayını ve devamını bildirirken, periferdeki sinir ucundan da salgılanıp periferik dokunun bütünlüğünü korumaya ve savunmaya yönelik bir takım olayları da tetikler. Projeksiyon nöronları üzerine özellikle

beyin sapı üzerinden inisi nöronal bağlantılar gelir. Bu inisi bağlantılar projeksiyon nöronları üzerinde antinosiseptif kontrol sağlamaya yönelik çalışırlar(12).

Sürekli orta yada sürekli sabit şiddette ağırlı uyaran verilmesi ağırlının daha şiddetli algılanmasına yol açar. Bu duruma sumasyon adı verilir. Sumasyon C liflerini sensitize etmeyen şiddetteki uyarılarla da görülebilir. Miyelinli A delta lifleri uyarıldığında keskin, iğne batması şeklinde bir ağırlı, C lifleri uyarıldığında ise kunt, yanma tarzında bir ağırlı ortaya çıkmaktadır. Miyelinli lifler bloke edildiğinde keskin ağırlı kaybolmakta, yanma tarzındaki ağırlının hem şiddeti hem de süresi artmaktadır. Bu gözlem miyelinli liflerin spinal kord düzeyinde hem inhibitor hem de eksitator olarak etki gösterdiği anlamına gelmektedir. Miyelinli nosiseptörlerden gelen uyarı daha hızlı iletildiği için spinal korda daha erken ulaşır. Projeksiyon hücrelerini uyararak keskin ağırlıya neden olurken, inhibitor nöronları aktive etmektedir. Primat spinotalamik traktus nöronlarında bu inhibitor mekanizmaların varlığı gösterilmiştir. Spinotalamik traktus nöronları eksitatuvar inputlara ek olarak derin tabakalardan ve vücut yüzeyinden geniş bir inhibitor input almaktadır. Miyelinli A delta nosiseptörlerinin aktivasyonu ile kuvvetli bir inhibisyon ortaya çıkmaktadır. Kapı kontrol teorisinin temelini de bu veriler oluşturmaktadır(12).

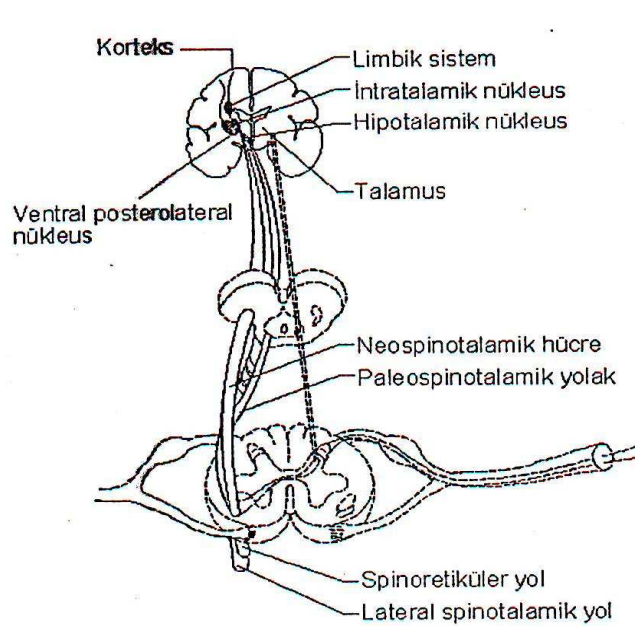
### ***Kapı kontrol teorisi:***

Bu teoride miyelinli ve miyelinsiz lifler arasındaki interaksiyonun spinal kordda; substantia gelatinosa(SG), lamina III inhibitor intern nöronları ve arka boynuz ağırlı transmisyon nöronlarında meydana geldiği ileri sürülmüştür. Hem miyelinli hem miyelinsiz primer afferentler ağırlı transmisyon nöronları üzerinde doğrudan eksitatuvar etki gösterirler. SG nöronları her iki tip primer afferent için inhibitor etki gösterirler. Böylelikle presinaptik olarak ağırlı transmisyon hücrelerine iletinin gelmesini engellemektedirler. Miyelinli afferentler SG inhibitor nöronlarını eksite ederek T hücrelerine girişi azaltmakta ve ağırlıyı inhibe etmektedir. Bu durum miyelinli liflerin selektif olarak uyarılmasının analjezi oluşturması ile gösterilmiştir. Miyelinsiz nosiseptörlerin harekete geçmesi inhibitor SG nöronunu inhibe etmekte ve T hücrelerinin çalışmasını sağlamaktadır. Bu durum miyelinsiz afferentlerin iki türlü etkili olduğunu, yani hem sinapfik eksitasyona hem de indirekt eksitasyona yol açtığını göstermektedir(9)(Şekil-3).



Şekil 3. Kapı kontrol teorisi

Ağrılı olmayan uyarının ağrıya yol açması da (Allodini) "kapı kontrol teorisi" ile açıklanabilmektedir. Sürekli ağrılı uyarın bilindiği gibi hem miyelinli hem de miyelinsiz lifleri sensitize etmektedir. Nosiseptörlerin sensitizasyonu sonucu allodini ortaya çıkar. Başlangıçta eksite olmayan afferentlerin daha sonra hassas hale geldiği bilinmektedir. Son yıllarda ortaya konulan bu görüşe göre bu afferentlere sessiz afferentler adı verilmektedir(13).



Şekil 4. Ağrı iletimini sağlayan çıkan yolların şematik görünümü(10).

**Nosiseptif çıkıcı sistemler;** ön komissurada çaprazlaşarak karşı tarafa geçen projeksiyon nöronlarının aksonlarında meydana gelen yollardır. Medulla spinalis beyaz cevherinin anterolateral kolonunda yukarıya doğru yükselen, başlıca 3 grupta incelenir(14)(Şekil-4).

**Spinotalamik traktus;** Lamina I, V, VII'deki projeksiyon nöronlarından başlar. Talamusun ventral posterolateral çekirdeğinde sonlanır. Bu lifler ağırlı impulsları en hızlı ileten ve somatik lokalizasyon değeri en yüksek olan liflerdir. Talamustan postsantral girusa spesifik olarak ulaşır. Talamusun anterolateral çekirdeğine ulaşan liflerin taşıdığı impulslar daha çok sensoriyal uyanmayı sağlayıcı, nonspesifik limbik ve kortikal etkilenme meydana getirir. Esasen talamusun bu intralaminar çekirdeğine spinoretiküler lifler de ulaşır ve ağrıya karşı kortikal/subkortikal dikkati(arousal) sağlar.

**Spinoretiküler traktus;** bu yolda anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve ponstaki retiküler çekirdek gruplarına ulaşır veya kollateraller verir. Liflerin bir kısmı talamusun intralaminar çekirdeklerine ulaşır. Bir kısım kollaterallerde karşı yarıya geçer ve bilateral inervasyon sağlar. Spinoretiküler sistem ağırlı impulsların lokalizasyonu ve spesifitesi ile ilişkili olmaktan çok korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel alarm hali yaratmakla görevlidir. Bunu talamusu kullanarak ve kullanmadan ARAS (Asendan Retiküler Aktivasyon Sistemi) yardımı ile yapar.

**Spinomezensefalik traktus;** dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları yine anterolateral sistem içinde yer alarak ve spinoretiküler yola çok yakın olarak, yukarıya mezensefalik periakuaduktal gri cevhere kadar yükselir. Burada diğer mezensefalik bağlantılarla da sinaps yapar. Bu yolun periakuaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon bakımından çok önemli görünmektedir. Burada analjezik etkiyi sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır. Ayrıca bu bölge hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile bağlantılıdır. Periakuaduktal gri cevher, antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri gibi görünmektedir. Bu nedenle buraya özel bir nosiseptif spinomezensefalik yolun bağlanması belirli bir fizyolojik anlam taşımaktadır. Dorsal funikulus ve spinoservikal traktuslar da ağırlı sinyalleri götürebilme yeteneğine

sahiptir. Fakat birinci derecede önem taşımazlar. Örneğin ağrı cerrahisinde anterolateral traktusun kesilmesine rağmen bir süre sonra ağrı yeniden algılanabilmektedir.

**Serebral korteks ve ağrı;** beyinde ağrı ile ilgili bölgeler, birinci ve ikinci duysal alanlar, frontal lob özellikle IX ve XII. alanlar ve posterior bölgelerle, beyin çeşitli bölümlerini birbirine bağlayan assosiyasyon lifleridir. Birinci duysal alan (postsantral girus) özellikle hızlı ağrının somatotopik örnek içinde temsil edildiği yerdir. Bu bölgelerin lezyonlarında diğer duyum tiplerinde bozulma ile birlikte hipoaljezi ortaya çıkabilir. Bu kortikal bölgenin , ağrının diskriminatif boyutu ile ilgili olduğu söylenebilir. Posterior pariyetal ve frontal bölgelerin ise ağrının sembolizasyonu ile ilgili olduğu söylenebilir. Frontal lobun IX. Ve XII. alanları ile talamus arasındaki ilişkilerin kesilmesi halinde ağrılı uyaranlar yine algılanabildiği halde, kişi bunlardan yakınmaz. Ağrı ile birlikte görülen affektif reaksiyonlar ortadan kalkar. Bunun yanısıra şiddetli kişilik değişimleri görülür. Kültürel değerler, anksiyete, dikkat, telkin ve geçmiş deneyimler gerek ağrı eşiğini ve gerekse ağrıya karşı reaksiyonları belirleyen önemli etmenlerdir. Ağrı olayındaki ilişkilerin bir kısmı kortikal mekanizmalar ile ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir(13).

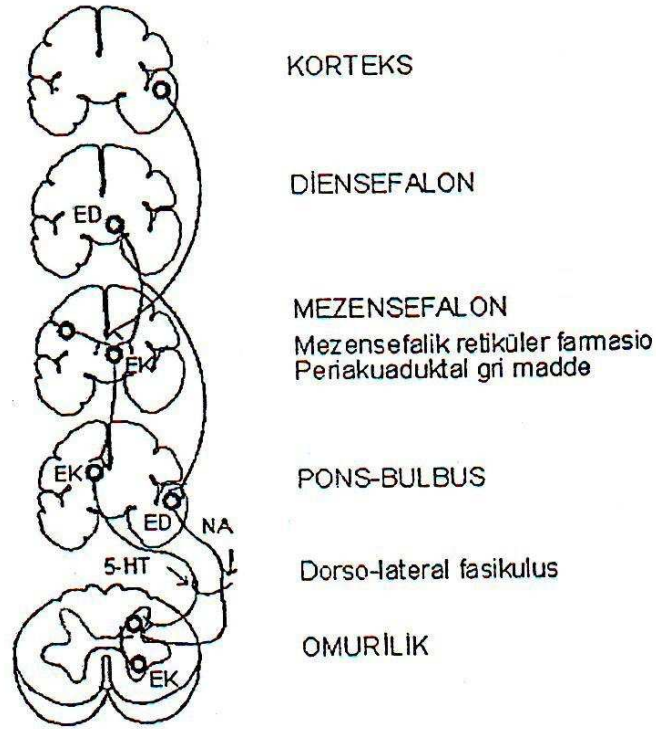
### **Antinosiseptif inisi sistemler**

Kapı kontrol teorisi ile yeni bir fikir ortaya atılmıştır. Ağrı varlığı ve ağrının algılanması, hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan sinyallerin aktivite düzeyine duyarlı bir olaydır. Sadece dorsal boynuzda değil, aynı zamanda beyin sapındaki merkezlerde ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiği saptanmıştır. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir(11,13) (Şekil-5). Bunlar 3 grupta incelenebilir.

*Mezensefalik periakvaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergic nöronlar.* Serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantıları bulunmaktadır. Hipotalamik kökenli olanların endorfin taşıdığı düşünülmektedir. Enkefalinergic mezensefalik nöronlar bulbusta nukleus rafe magnus ve nukleus retikularis gigantosellularis'de bulunan serotoninerjik nöronlarla sinaps yapar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını eksite ederler. Bu nöronlarda omurilikte dorsolateral fasikulus içinden inerek dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerine presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon meydana getirirler.

*Bulbus ve pons üzerinde daha lateral yerleşimli çekirdekler bulunmaktadır. Bunların temel nörotransmitterleri noradrenalindir. Bu sistem dorsolateral funikulus ile dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerine projekte olur. Noradrenalin nöronları kısmen diensefalik endorfin nöronları ile ilişkilidir ve dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerine etkileri inhibitördür. Burada alfa adrenerjik reseptörler yolu ile etkili olurlar.*

*Antinosiseptif spinal segmental mekanizma, özellikle spinal yerleşimli enkefalinergic nöronlar önemli rol alırlar. Dinorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğunudur. Lokal enkefalinergic nöronlar hem C lifleri hem de A delta liflerinden gelen kollateraller ile eksite olurlar ve böylece hem presinaptik hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirirler. Spinal enkefalinergic nöronlar ayrıca serotonin ve noradrenalin taşıyan inisiyator sistemlerin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon meydana getirirler(11,13).*



Şekil-5. Ağrı modülasyonundan sorumlu inen yolların şematik görünümü(10)

Tüm bu monoaminergic ve enkefalinergic antinosiseptif etkiler, hücresel düzeyde lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde  $K\text{-}\beta$  iyonunun membran iletkenliğini artırarak ve hiperpolarizasyon meydana getirerek ortaya çıkar. Ayrıca genel bir

inhibitor madde olarak GABA'nın da antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi periferik veya ara nöronlardan çıkan nöropeptidlerin inhibitor etkiler yaptığı gösterilmiştir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok monoaminerjik transmitterler, GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile meydana gelmektedir(11,13).

## 2.17. ENFLAMATUAR AĞRI VE HİPERALJEZİ:

Ağrı(dolor) Celcus(İ.Ö.30-I.S.30) tarafından tanımlanan enflamasyonun belli başlı 4 belirtisinden biridir; diğerleri ateş(calor), Kızarma(rubor) ve şişmedir(tumor). Dokuların enfeksiyon ya da hasara tepkisi olan enflamatuar yanıt, kimyasal aracılar(medyatör) ve hücreler arasındaki şaşkırtıcı bir etkileşim zincirinin tetikleyip sürdürdüğü çok etkili bir koruma ve onarım mekanizmasıdır. Ateş, kızarma ve şişme kan damarlarının dilatasyonu ve geçirgenliğindeki artış sonucu gelişir. Bu hasarlı bölgede lökositlerin ve onarıcı proteinlerin bir araya toplanmasını kolaylaştıran bir tepkidir. Ağrıya, hasarlı doku ve bağışıklık hücrelerinden ağrı oluşturan maddelerin salınması yol açar(15).

Enflamasyonda yaşanan hiperaljezinin muhtemel fizyolojik nedenleri hareketsiz kalınmasını sağlamak ve böylece enerji harcanmasını sınırlayıp onarımı kolaylaştırmaktır(16). Bu temelde koruyucu bir yanıt olsa da, uygun olmayan bir uyarana kronik enflamatuar tepki ağırlı ve güçsüz bırakan bir hastalığa dönüşür.

Enflamasyon yerinde oluşan lokal değişiklikler birbirinden farklı özellikteki proenflamatuar ve antienflamatuar aracılardan oluşumunun sonucudur. Histamin ve serotonin gibi doku aminleri, kininler, lipid aracılardan, prostaglandinler ve kemotaktik lökotrien B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>) lokal vazodilatasyonu ve vasküler geçirgenlik artışını indükleyerek lökositlerin lokal birikimini kolaylaştırır. Lökositler de lokal patolojik değişiklikleri şiddetlendiren ve ağrıya neden olan ek maddeleri salar.

Enflamatuar yanıtın asıl aracısı, tetikleyen olayın doğasına göre değişebilir. Bununla birlikte, enflamasyonun akut evresinde mast hücrelerinden tümör nekrozis faktörü- a(TNF-a) salınır ve doku makrofajları ortaya çıkar. Bu sitokin interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-8'in salınmasını tetikler(16). Bu maddeler enflamatuar yanıtı artıran bir dizi etkinlik sergilerler. Vasküler endotel hücreleri üzerinde, dolaşımdaki lökositlerin üzerindeki benzeri adezyon

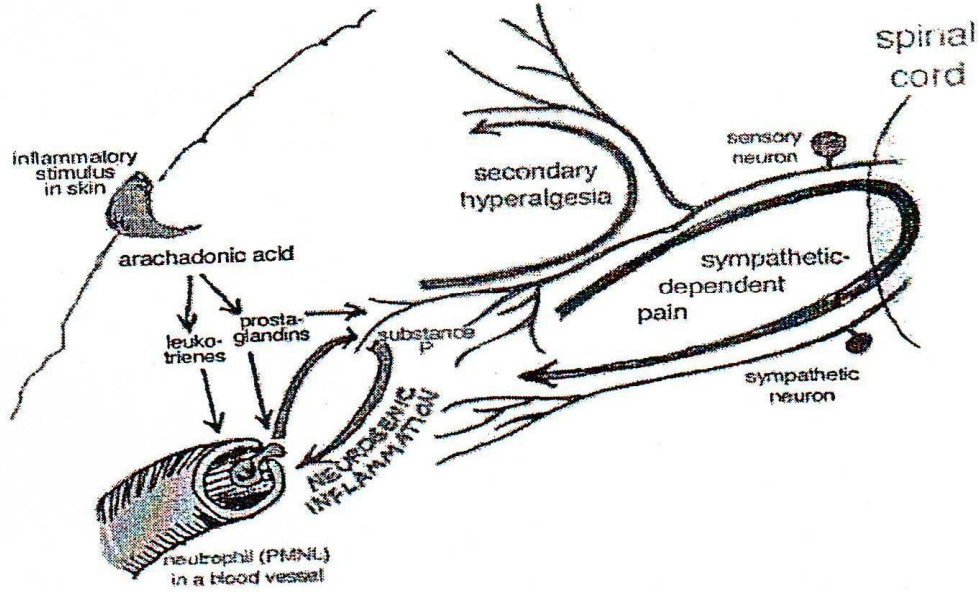
molekülleri ile reaksiyona giren adezyon reseptörlerinin oluşumunu başlatırlar ve bunların kan damarının iç yüzüne geçici olarak yapışıp yüzey boyunca yuvarlanmalarını sağlarlar. Bu lökositleri bağışıklık hücrelerinden ve diğer hücrelerden oluşan özelleşmiş sitokinlerle biraraya getirmiş olur. Bu sitokinler endotel hücre yüzeyi glikoproteinlerine bağlanarak lökosit membranı üzerindeki reseptörleri etkinleştirir. Bu da hücrenin endotel hücre yüzeyine sıkıca tutunmasını sağlayan güçlü adezyon moleküllerinin oluşumuyla sonuçlanır. Bu reseptör etkinleşmesi, aynı zamanda hücrenin ekstrasvasküler doku boşluğuna göçüyle sonuçlanan hücre içi ikincil haberci sistemleri de tetikler. Lökositlerin enflamasyonlu bölgelere kitleler halinde göç etmesine neden olan bu özelleşmiş sitokinlere toplu olarak kemokinler denir. IL-8, enflasyonun akut evresinde seçici olarak nötrofilleri çeken kemokindir. Daha sonraki kronik evrede monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) ve makrofaj enflamatuar protein-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) monosit hücrelerinin birikimine yol açar(17).

Her ne kadar TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinler enflamasyon sürecini sürdürse de, enflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde kininlerin asıl tetikleyici olduğu yolundaki kanıtlar giderek artmaktadır. Nonapeptid bradikinin ve dekaeptid lizin-bradikinin(kallidin) kininojenler adı verilen daha büyük peptidlerdendir. Kininler ağrı oluşturur ve vazodilatasyon yaparlar. Kapiller geçirgenliği artırır ve yapısal olarak pek çok hücrede açığa çıkan B2 reseptörü üzerindeki etkinlikleri sonucu prostaglandin salınımına yol açarlar.

Bir başka kinin reseptörü olan B1, yapısal olarak serbestlen-memekle birlikte şok ve enflamasyon gibi patolojik durumlarda vasküler hücrelerde ve olasılıkla duysal sinir liflerinde indüklenir. Her ne kadar bradikinin ve lizin-bradikinin B1 reseptörleriyle reaksiyona girebilirse de, bu reseptörün kininaz I enzimi tarafından kininlerden oluşturulan metabolitlere, yani des-Arg9-bradikinin(DABK) ve des-ArgiO-lis-bradikinin(Lis-DABK) afinitesi daha yüksektir.Bu metabolitlerin B2 reseptörleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Afferent duysal nöronlar üzerinde etkili olan ve asıl ağrı oluşturan madde, olasılıkla başlangıçta B2 reseptörleri üzerinde etkili olan bradikininidir. Enflamasyonda tipik olarak görülen normalde zararsız olan uyarıların belirgin bir ağrıya yol açtığı kronik hiperaljezi, duysal afferentleri duyarlılaştıran 2 grup enflamatuar aracıya bağlı olarak gelişir. Prostaglandinler(PG) ve sempatomimetik aminler(Şekil-6). Ferreira, subdermal PGE2 infüzyonlarının ağrı oluşturmadığını ancak aynı yere subdermal uygulanan düşük konsantrasyonda bradikininin oluşturduğu ağrının şiddetini belirgin olarak artırdıklarını

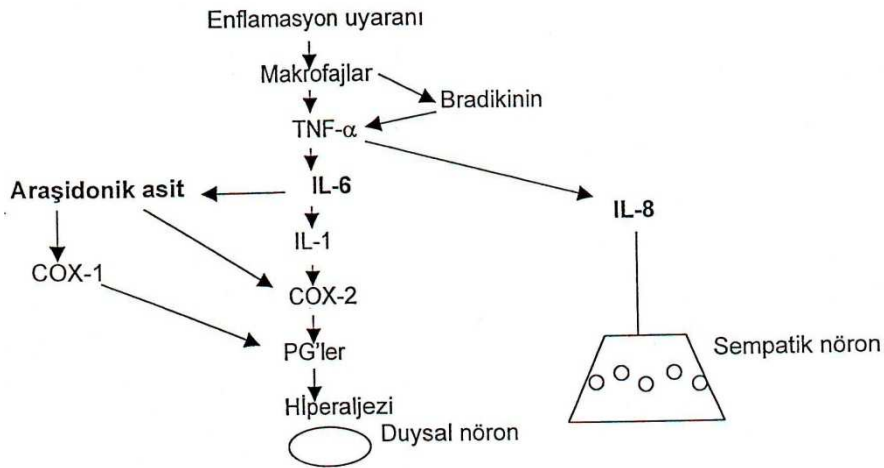
göstermiştir. Çeşitli insan ve hayvan modellerinde yapılan çok sayıdaki diğer deneylerde de herhangi bir tipteki doku hasarı sırasında salınan prostaglandinlerin, ağrı reseptörlerini kimyasal ya da mekanik hasara karşı duyarlılaştırdığı ve enflamasyon sırasında salınan diğer araçların ancak prostanoidler tarafından yaratılan duyarlılaştırma zemininde güçlü ağrı oluşturuca etki gösterdiği anlaşılmıştır. Prostaglandinlerin hiperaljezik etki mekanizmasına göre duysal afferentlerin üzerindeki prostanoid reseptörlerin etkileşmesi adenilat siklaz ve fosfolipaz C'yi uyarır, bunun üzerine protein kinaz A ve protein kinaz C etkinleşir. Bu protein kinazlar membrandaki iyon kanallarında değişiklik yaparak dışarıya K<sup>+</sup> akımını baskılar ve tetrodotoksine dirençli Na<sup>+</sup> kanallarının etkinleşme eşliğini düşürürler. Böylece hücre eksitabilitesi artmış olur. Geleneksel olarak PGE<sub>2</sub>'nin duysal afferentler üzerindeki EP reseptörleri üzerinde etkili olan asıl proenflamatuar hiperaljezik prostanoid olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte duysal nöronlar üzerinde IP reseptörleri de bulunmuştur ki, bu da prostaglandin-I<sub>2</sub>'nin de(prostasiklin) enflamasyon ağrısında önemli olabileceğini akla getirir.



Şekil 6. Hiperaljezinin Periferik mekanizması (18)

Enflamatuar hiperaljezinin sempatik ögesi daha az anlaşılmış durumdadır. Norepinefrin(noradrenalin) nosiseptörlerin artmasına yol açabilir ve sıçan ön ayağına karagenin enjeksiyonuyla tetiklenen hiperaljezi, guanetidin,  $\beta$ -adrenoreseptör antagonistleri ve dopamin DA<sub>1</sub> reseptör antagonistleri tarafından ortadan kaldırılabildi(19).

Enflamasyon sırasında hiperaljezik aracı salınımının düzenlenmesi çeşitli sitokinlerin ardışık olarak oluşmasıyla sağlanır. Enfeksiyon yada doku hasarını saptayan asıl tetikleyici makrofajlar gibi görünmektedir(20). Asıl olay doku makrofajlarından TNF- $\alpha$ 'nın mobilize olmasıdır. Bu da IL-8'in oluşmasına neden olur ve hiperaljezik semptomimetik aminlerin salınmasını etkiler. Yani, IL-8 doku hasarı ve sempatik sinir sisteminin etkinleşmesiyle tetiklenen hiperaljezi arasındaki bağlantı gibi görünmektedir. TNF- $\alpha$  eş zamanlı olarak IL-6 salar, bu da IL-1  $\beta$  üretimini uyarır. Hem IL-6 hem de IL-1 $\beta$  hiperaljezik prostaglandinlerin üretimlerinin artmasına yol açarlar. IL-6 araşidonik asidi mobilize ederken IL-1 $\beta$  siklooksijenaz-2(COX-2) geninin salınmasını indükleyerek bu sonucu yaratır. Karageninin indüklediği hiperaljezi, bradikinin B2 reseptör antagonisti İkatibant(TNF-  $\alpha$  'ya yanıtı etkilemeyen) tarafından bloke edildiğinden hiperaljezi oluşturan sitokin diziliminin bradikinin oluşumuyla hızlanması söz konusu olabilir. Bununla birlikte bakteriyel lipopolisakkarid gibi bazı enflamasyon faktörleri sitokin hiperaljezik yanıtını doğrudan etkinleştirebilir ve böylece kinin oluşumu atlanmış olur(Şekil-7).



Şekil 7. Enflamasyon sonrası hiperaljezi gelişiminin olası mekanizması (21)

## 2.20. POSTOPERATİF AĞRI OLUŞUMU VE HİPERSENSİTİVİTE

19. yüzyılın ortalarında, postoperatif analjezinin önemi anlaşılmış ve etkin bir analjezi sağlanmadığı sürece cerrahinin başarısını olumsuz etkileyeceği konusunda ilk ciddi adımlar atılmıştır(22). 1980'lerin ortasında mikroçip teknolojisinde sağlanan gelişmelere paralel

olarak hasta kontrollü analjezi cihazlarında da büyük gelişmeler sağlanmıştır, özellikle yüksek doz ilaç infüzyonuna engel olacak kilit sistemleri geliştirilmiş cihazlar kullanıma sunulmuştur. Bu gelişmeler sonucunda özellikle 1990'lı yıllarda hasta kontrollü analjezi artık postoperatif ağrı kontrolünde çok önemli bir silah haline gelmiştir(23).

Postoperatif ağrı 3 komponentten oluşur:

-Kutanöz komponent: Kutanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.

-Derin somatik komponent: Algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşiğin düşmesi sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasarlanmış sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.

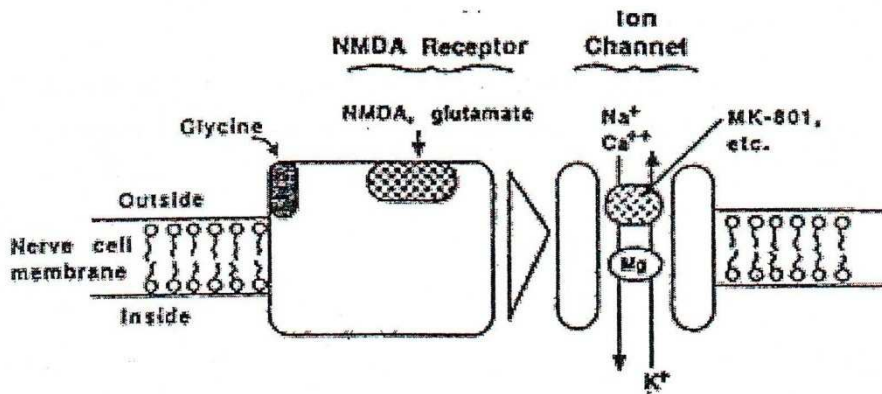
-Visseral komponent: Uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı, künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir(22).

Cerrahi girişim, bölgesel doku hasarına neden olur. Bunun sonucunda bir hücum şeklinde uyanlar serbestlenirken, algojenik, ağrı oluşturan maddeler salınır. Cerrahi insizyon alanında primer hiperaljezi oluşur. Ayrıca komşu bölgelerde sekonder hiperaljezi ve allodini oluşumu da gözlenebilir. Bu ağrılı durumların mekanizmasıyla ilgili değişik görüşler ortaya konmuştur. Başlangıçta, hiperaljezi ve allodininin oluşumundan periferik mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Birçok araştırmacı, hiperaljezinin oluşumunun periferik nosiseptörlerin duyarlılığındaki artışa bağlı olduğunu savunmuştur. Allodininin ise bu duyarlılığın daha da artmasıyla geliştiğini ileri sürmüşlerdir(22).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hiperaljezi ve allodininin oluşum mekanizmasının periferden gelen uyarıların spinal kordda oluşturduğu santral değişimler ile ilişkisi olabileceği saptanmıştır(22). Cerrahi insizyona bağlı oluşan spinal hipereksitabilite nöropatik ağrılara yol açmaktadır. Wind-up fenomeni olarak da adlandırılan bu nörojenik kökenli ağrıların santral mekanizmalarda nosisepsiyonun artması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Mekanik veya termal uyarılar periferden A delta ve C lifleri ile iletilerek arka boynuzun lamina I ve V nöronlarına ulaşır(22).

Normal koşullarda lamina I ve V'de dar olan regresif alan sürekli bir uyarın olması halinde genişlemektedir. Deneysel araştırmalarda örneğin salin testi kullanılarak bu santral değişim gösterilmiştir. Nöropatik ağrıların oluşmasından sorumlu tutulan reseptif alandaki

değişme ile ilgili olarak bazı santral mekanizmalar ileri sürülmüştür. Glutamil asit ve nitrik oksitin spinal dolaşımında kullanımına ait açıklamalar bu konudaki en yeni ve en kabul gören görüştür. Ayrıca bu mekanizmada NMDA (N-metil D aspartat) reseptörlerini hiperaljezi ve allodini oluşumundaki oynadığı rol de ortaya konmuştur. Spinal kordda sonlanan primer afferentler, substans P, kalsitonin geni ile bağlantılı peptit ve glutamik asidi salgılar. Eksitatuvar özellikte olan bu nörotransmitterler arka boynuz nöronlarının uyarılmasına yol açarlar. Ayrıca arka boynuzda bir ikincil haberci olarak hareket eden nitrik oksiti sentezleyen nöronlar da bulunmaktadır. Nitrik oksit nörotransmitter gibi hareket eden diffüzyon özelliği fazla olan bir gazdır. Nitrik oksit etkisini, nörotransmitterlerden farklı olarak, postsinaptik membrandaki spesifik reseptörlere bağlanıp, hem pre hem de postsinaptik elementlerin diffüzyonunu artırarak hareketlerini sağlar. Nosiseptörleri inerve eden akson uçlarından salgılanan glutamik asit ise NMDA reseptörleri adı verilen özel reseptörlere bağlanırlar. Bu da nitrik oksit sentezine neden olan intrasellüler  $Ca^{+}$  artışına yol açar. Nitrik oksit hücre dışında ve primer afferentlerin terminal bölgelerine yayılır ve daha fazla substans P ve kalsitonin geni ile bağlantılı peptit salınımına neden olur. Bu pozitif feedback ile, nosiseptör uzun süreli olarak uyarılmakta ve arka boynuz nöronlarında, lamina I ve V'in uyarılmasında ve nitrik oksit seviyesinde artış olmaktadır. Bu durum sonucunda ortaya çıkan aktivite hiperplaziye yol açmaktadır. Santral hipersensitizasyonda (wind-up fenomeni) bir eksitatuvar aminoasit olan NMDA reseptörünün rolü, uyarın girişinde inhibisyonun azalmasını sağlaması ile açıklanmaktadır(22)(Şekil-8)



Şekil 8. NMDA reseptörleri (24)

Sinir hasarını takiben nosiseptörlere ait aksonlar sürekli uyarılırlar. Bu nedenle arka boynuzda uzun süreli nitrik oksit salınımı oluşur. Bunun sonucunda da normalde sessiz duran ve efektif olmayan spinal kord alanlarındaki sinapslar kuvvetlenir. Bu sinapsların

aktivasyonu ile reseptif alanlar genişler ve sonuçta birbiri üstüne binen bir çok reseptif alan ortaya çıkar. Normal olarak tek bir sinir ile tek bir alan uyarılır. Ancak reseptif alanın genişlediği bu durumda tek bir nöronun uyarılması bir çok alanda hissedilir. Buna uyarının sumasyonu denir. Bu sumasyonun ağrısız uyarılarla lamina I ve V'de aşırı bir cevaba yol açması allodininin oluş mekanizması olarak açıklanmıştır. Bu güncel teori aynı zamanda pre-emptif analjezinin etki mekanizması ile ilgili açıklamalara ışık tutmaktadır(22).

### **2.23. AĞRININ SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ağrı algılanması nosiseptörlerin direkt veya indirekt yollardan uyarılması ile başlar. Nosiseptörlerce algılanan ağrılı uyarın afferent lifler ile spinal korda taşınır ve arka boynuzdan daha üst merkezlere doğru iletilir(9).

Ağrı iki komponente ayrılmaktadır:

-Sensoryal diskriminatif: Ağrılı uyarının yerinin belirlenmesi ve tanımlanmasıdır. Ağrının her zaman sübjektif olan şiddet ve benzeri özellikleri de sensoryal diskriminatif yönü oluşturur. Yani ağrının olabildiği ölçüdeki objektif kriterlerinden meydana gelir. İletimini sağlayan miyelinli A delta lifleri ve iletilerin algılandığı neotalamus ile somatosensoryal korteksten ibarettir(25,26).

-Affektif motivasyonel: Ağrının hoş olmayan hisler ve diğer duygusal öğelerini içerir. Ağrının hoşnutsuzluk, tedirginlik gibi kişiler arasında değişiklik gösteren özellikleri vardır. Burada beyin sapı retiküler formasyonunun önemli rolü bulunmaktadır. Frontal lobektomi sonrası ağrının algılanmasında değişiklik olmamakla birlikte ağrıya karşı davranışların değiştiği saptanmıştır. Paramedianyol, limbik sistem ve frontal lobun ağrının motivasyonel affektif komponentinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Miyelinsiz C lifleriyle daha yavaş bir ileti sağlar. İletim pek çok sinapstan geçtikten sonra kortikal limbik sisteme gelir. Bu bölüm aynı zamanda ağrıya karşı davranış biçimlendirilmesini ve kaçınmayı öğrenmeyi de sağlar(25,26).

Postoperatif dönemde cerrahi travmaya verilen stres yanıt ve ağrı hastanın iyileşmesini geciktiren, mortalite ve morbiditeyi arttıran faktörlerdir. Uygulanacak olan analjezi preoperatif dönemde başlamalı peroperatif dönemde devam etmeli ve postoperatif dönemi de kapsamlıdır. Bu şekilde oluşturulan dengeli analjezi ile stres yanıtın organizmada oluşturacağı zararlı etkiler en aza indirilebilir(23).

Akut cerrahi girişimi takiben gelişen fizyopatolojik değişiklikler:

-Yaralanma olan yer ve yakın çevresinde ağrı algılanmasında nörohümorale değişiklikler

-Sinaptik fonksiyonda ve spinal kordda nosiseptif yolda değişiklikler

-Nöroendokrin yanıtlar sonucunda hiperglisemi ve negatif nitrojen balansı

-Sempatoadrenal aktivite ile kalp hızı ve kan basıncında artış ve rejyonel kan akımında azalma görülür(23).

Büyük bir doku yaralanmasından sonra hipotalamusta nörojenik uyarının etkisi ve sekretuar hedef organlardaki nöroendokrin cevapta değişiklikler uyandırılır. Bu değişiklikler yaralanmaya stres cevap olarak adlandırılır ve katabolik sekresyonun artması (kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler) ve anabolik mediatörlerin inhibisyonu, özellikle insülin ve testosteron ile karakterizedir. Bu değişiklikler substrat modülasyonunu hızlandırır, hiperglisemi ve negatif azot dengesine sebep olurlar. Bunlara eşlik eden metabolik değişiklikler glikoneogenesis, glikojenoliz, proteoliz ve lipid yıkımının artmasıdır. Bunlar yaralanmış organizmanın kısa dönemde enerji üretimini artırır(23). Bununla birlikte artan ve uzayan katabolik stres cevabının cerrahi sonrası iyileşmede kötü etkileri şöyledir:

1.Aşırı protein kaybı, kas incilmesi, güçsüzlüğü ve uzayan iyileşmeye sebep olur.

2.Azalmış immünglobulin sentezi ve bozulmuş fagositozis ikincil immün yetmezliğe sebep olur. Bu da enfeksiyona direnci düşürür(23).

Hume ve Egdahl, nosiseptif etkileri ve psişik uyarıların serebral korteksten hipotalamik merkezleri aktive etmesi ve nöroendokrin stres cevabının başlamasına sebep olduğunu ilk söyleyenlerdendir. Aktivasyondan sonra nöronların preoptik bölgede salgıladıkları proopiomelanokortin, ACTH'nın beta endorfin ve diğer anterior hipofiz hormonlarının salınımını artırır(27).

Belirgin hiperglisemi ve plazma kortizol düzeyindeki yükselme cerrahi sonrası dönemde çoğunlukla gözlenir. Bromage ve arkadaşları batın operasyonlarından veya torakotomilerden sonra kan glikoz ve kortizol düzeylerinin kontrol değerlerinin %65'in üzerinde bir değere ulaştığını ve bu değer 24 saatten fazla devam ettiğini göstermişlerdir. Stresin indüklediği hipergliseminin altında yatan mekanizmalar şunlardır:

-Adrenal medulladan salgılanan epinefrin, hepatik glikojenolizi uyarır

-Hepatik enzimlerin direkt splanknik aktivasyonu, glikojen fosfataz ve glikoz-6-fosfataz

-Adrenal korteksten salınan kortizol ve diğer glikokortikoidlerin diabetojenik etkileri

-Stres etkisiyle insülin salınımının baskılanması veya periferik insülin rezistansı(28).

Negatif azot dengesinin cerrahi travma sonrası stres hormonlarının aktivitesi, aşırı açlık ve insülin/glukagon oranındaki değişikliğe bağlı olduğu söylenmektedir. Beta adrenerjik blokaj ve siklik AMP'deki düşüş post travmatik protein yıkımını da azaltır. Artan proteolizis ve protein sentezinin azalması; hücre bölünmesini, kollajen üretimini akut faz ve lökositik cevapları inhibe eder. Adrenal kortikoidlerin artması immün cevabın baskılanmasına sebep olur. Bu inhibisyon stresin arttırdığı lenfopeni, granülositozis, natürel killer ve T-hücre aktivitesinin azalması ve makrofaj derivesi peptid ve immünglobulin sentezi veya salınımındaki bozukluklarla ilişkilidir(26).

Diğer nöroendokrin değişiklikler, akut cerrahi travmayla birlikte prolaktin, tiroid hormonları, beta endorfin ve arginin vasopresin salınımındaki artma henüz yeterli düzeyde tanımlanamamıştır. Daha önceleri prolaktinin cerrahi stres cevabın birincil modülatörü olduğu savunulmaktaydı. Bu, prolaktinin cerrahi sonrası doruk düzeyine hipofiz ve adrenal hormonlardan önce ulaşmasına bağlıyordu. Bugün ise genel anestezi, parenteral opioidler ve epidural fentanil uygulamasının prolaktin salınımını tetiklediği anlaşılmıştır(26).

Beta endorfinlerin plazma düzeyinin cerrahi insizyon sonrası yükseldiği postoperatif dönemde de yüksek kaldığı tespit edilmiştir. Beta endorfinlerin ruhsal durum değişiklikleri, immüsupresyon, kompleman salınımı, periferik vasküler rezistansın düzenlenmesi ve şok başlangıcı gibi sistemik olaylarda aracı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, TSH sekresyonu, T3 ve tiroksin plazma düzeyleri insizyon sonrası ve postoperatif ilk 24-36 saatte belirgin olarak yükselmektedir(26).

Lokal anestetiklerle epidural blok biraz baskılsa da cerrahi travmaya bağlı oluşan tüm nöroendokrin cevabı baskılayamaz. Bu baskılamanın en efektif olduğu müdahaleler alt batin ve ekstremiteler iken, üst abdominal cerrahi ve torakotomilerde buna ulaşmak zordur. Segmenter epidural blok uygulanmış üst abdominal girişim yapılmış hastalarda stresin indüklediği kan şekerindeki yükselmeler görülmemekle beraber kortizol düzeyine belirgin bir

etkisinin olmadığı görülmüştür. Ayrıca epidural analjezinin postoperatif azot dengesini de düzenlediği gösterilmiştir(26).

Spinal opioidler tam olarak ağrıdan kurtulmayı sağlasa da, nöroendokrin stres cevap oluşmasında, lokal anestezi uygulamalarından daha az etkilidir.

Ağrıya sempatoadrenal cevaplar, organizmayı çeşitli dış etkilerden korur. Nosiseptif uyarılar yaralanma sonrası anterolateral boynuzdan sempatik preganglionik nöronları stimüle eder. Bu hücreler kardiyak inotropik etki ve kronotrop aktiviteyi arttırmak, periferik vasküler rezistansın artırılması, kan akımının viseral organlardan kalp ve beyne doğru yönlendirilmesi gibi değişik uyarıcı etkilerin başlangıcını yaparlar. Bunlarla beraber kan basıncını ve kardiyak outputu korumak, bir çok patofizyolojik değişikliği başlatan sempatik aktivitenin süresinin uzaması, bölgesel perfüzyon değişiklikleri, anahtar hedef organlardaki uyumun sağlanması, renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu ve refleks efferent aktivite gibi uyumsal cevapları aktive ederler(23).

Cerrahi travma kesin bir plazma epinefrin ve norepinefrin yükselmesi ile devam eder(23). Katekolamin salınımının büyüklüğü ve süresi, cerrahi yaralanma ve hasta yaşı ile direkt ilgilidir. En yüksek kan düzeyleri geniş cerrahi girişimlerde ve genç yaş grubunda görülür (26).

Geniş cerrahi girişimden çıkan hastada katekolamin salınımı postoperatif yakın zamanda en üst düzeydedir. Bundan sonra 12-24 saat içinde epinefrin konsantrasyonu normal düzeyine iner, fakat norepinefrin düzeyleri 4-5 gün yüksek kalır.

Sempatik tonusun artması ve bölgesel perfüzyon değişiklikleri ile beraber patofizyolojik değişiklikler şunlardır(29,23):

1.Cerrahi sonrası hipertansiyon sıklığı küçük cerrahi müdahalelerden sonra %5 iken, inkomplike büyük vasküler cerrahiden sonra yaklaşık %50 gibidir.Postoperatif dönemdeki hipertansiyonu önlemek için rejyonel lokal anestetik enjeksiyonu katekolamin salınımını azaltır. Adrenerjik antagonistler reseptör aracılığıyla blokaj yapar.

2.Yükselen kardiyak output ile beraber miyokardiyal kontraktilite, oksijen alımı artar ve organizma yüksek outputu korur. Miyokard oksijen ihtiyacı genç hastalar tarafından rahat tolere edilirken koroner arter hastalığı olanlarda miyokardiyal iskemi görülebilir. Yükselen kan basıncı damar operasyonları sonrası risk yaratırken, vazospazmlarda distal greft için risk oluşturur.

3.Perfüzyon öncelikli organlara yönlendirilirken, yaralanmış dokudaki kanın mikrosirkülasyonu, kas dokusu ve viseral organlarda kan akımı oldukça düşer. Dolaşımdaki azalma yara iyileşmesini geciktirdiği gibi, nosiseptörlerin sensitizasyonunun artması, kas spazmının artması, viseral somatik iskeminin oluşması ve asidoza sebep olur.

4.Renal hipoperfüzyon renin-anjiotensin-aldosteron aktivasyonuna sebep olur. Anjiotensin potent bir vazokonstrüktördür ve renal perfüzyonu artırma yeteneği olsa da salınan katekolaminler bu etkiyi örter, renal kan akımını bozar.

5.Son bulgular katekolaminler, anjiotensin ve cerrahi stres ile ilgili diğer faktörlerin trombosit aktivasyonunu arttırıp, koagulasyonu artırdığını göstermektedir.

Tuman ve arkadaşları, tromboelstogramdan yararlanarak, vasküler cerrahi sonrası hastalarda dramatik olarak stresin artırdığı fibrinojen ve Trombosit aktivitesini göstermişlerdir. Hiperkoagulasyon durumu bupivakain ve fentanil ile epidural anestezi uygulanan hastalarda elimine edilmiştir.(30).

## **2.27. POSTOPERATİF ANALJEZİNİN ÖNEMİ VE KULLANILAN YÖNTEMLER**

Postoperatif analjezide aşağıdaki yöntemlerin bir veya birkaçı birlikte kullanılabilmektedir(31, 32).

<b>Tablo I: Postoperatif analjezi yöntemleri</b>
<b>I. Opioid uygulanması</b>
İntramusküler injeksiyon
Subkütan (intermitan bolus injeksiyon, sürekli infüzyon)
Oral (tablet, karışım)
Hasta kontrollü analjezi (PCA)
Rektal
İntravenöz (intermitan bolus, sürekli infüzyon)
Epidural (intermitan bolus, sürekli infüzyon)
Sublingual
Oral fransmukozal

Transdermal (normal "patch", iyontoforez "patch")
İntranazal
<b>II.Nonopioid analjezik uygulanması</b>
Parasetamol (oral, rektal)
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (oral, rektal, i.m., i.v.,intraartiküler)
Metamizol (oral, rektal, i.m., i.v.)
<b>III.Bölgesel yöntemler</b>
Epidural (lokal anestezikler ve/veya opioidler, ve/veya klonidin)
Spinal (lokal anestezikler ve/veya opioidler, ve/veya klonidin)
Paravertebral
Periferik sinir bloğu
Yara infiltrasyonu
İntraplevral
İntraartiküler (lokal anestezik ve/veya opioid)
<b>IV.Nonfarmakolojik yöntemler</b>
Transküfan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
Kriyoanaljezi
Akupunktur
<b>V.Psikolojik yöntemler</b>
<b>VI.Preemptif analjezi</b>

Postoperatif analjezide en sık kullanılan yöntemler analjezik uygulamasıdır. Sistemik olarak analjezikler, intramüsküler, intravenöz, oral ve rektal yolla verilir.

İntramüsküler yol, postoperatif analjezide sık kullanılan yoldur. Bir çok intramüsküler doz rejimi geliştirilmiş olmasına rağmen cerrahi girişimin türü, insizyon yeri, ve bireyler arası farmakokinetik farklılıklara bağlı olarak analjezik gereksinimi çok farklılık göstermektedir. İntramüsküler enjeksiyonlar ağırlıdır ve daima deneyimli bir personel gözetimi altında yapılmalıdır.

Erken postoperatif dönemde, hızlı bir şekilde analjezi sağlamak için, düşük dozda opioid intravenöz olarak verilir. Burada amaç, opioidlerin hızla, en yüksek plazma konsantrasyon düzeyine ulaşması ve diğer yollar kullanıldığında bu düzey elde edilene kadar geçen süredeki değişikliklerin elimine edilmesidir. İntravenöz enjeksiyonlarda

plazma düzeyi, oral ve intramüsküler enjeksiyonlara göre çok daha stabildir ve en önemli avantajı analjezik etkinin hızla başlamasıdır. Hızla en yüksek plazma konsantrasyon düzeyine ulaşılması, kullanılan opioid dozunun hastanın gereksinimine göre ayarlanmasını kolaylaştırmaktadır. Ancak erken dönemde ortaya çıkan yan etkilerin görülme olasılığını da artırır. Bu nedenle intravenöz düşük dozda opioid, yavaş yavaş enjekte edilir. Böylece intramüsküler yoldan daha az opioid verilmiş olur. Erken postoperatif dönemde, oral yoldan opioidlerin verilmesi pek etkin değildir.

Postoperatif analjezide epidural ve intratekal opioid uygulamasının etkili olduğunu destekleyen birçok çalışma vardır(33,34,35). Sistemik uygulamaya göre daha düşük dozda analjezikle daha etkili analjezi sağlanırken, risk de bu oranda azdır(36). Lokal analjeziklerin epidural olarak verilmesiyle somatomotor ve sempatik fonksiyonlar etkilenmeden analjezi sağlanırken, intraspinal olarak verilen opioidlere postoperatif refleks yanıt oldukça azalmaktadır. Böylece hastanın hemodinamiği sabit kalır. Çoğu hastada tek doz intraspinal opioid enjekte edilmesiyle 24 saat veya daha uzun süreyle analjezi sağlanmaktadır(37). Epidural yol postoperatif analjezi amacıyla daha sık kullanılmaktadır. Opioidlerin spinal olarak uygulanmasının en büyük avantajı, motor blok ve belirgin merkezi sinir sistemi depresyonu yapmadan güçlü postoperatif analjezi sağlamasıdır(38).

Postoperatif analjezide rejyonel bloklar da kullanılmaktadır. Postoperatif analjezi amacıyla uygulanan sinir bloklarında uzun etkili lokal analjeziklerin kullanılması önerilir. El bileği, dirsek ve dizde rejyonel blok yapılması kolaydır. Uzun süreli rejyonel blok sağlamak amacıyla brakial pleksus, femoral sinir, lomber pleksus ve interkostal alana kateter yerleştirilmektedir(39).

Üst abdominal ve torasik ameliyatlardan sonra, interkostal blokla etkin analjezi sağlanabilir. Tek doz %0.5 bupivakainle 3-18 saat arasında analjezi sağlanır(39). Bu uygulamanın dezavantajı, istenen sürede analjezi sağlanamaması nedeniyle tekrar doz uygulamasının gerekliliğidir. Ayrıca uygulama sırasında pnömotoraks riski de bulunmaktadır.

Postoperatif analjezi amacıyla bir çok yeni analjezik ve yöntem geliştirilirken, son yıllarda preemtif analjezi fikri ortaya atılmıştır. Bu yöntemde amaç merkezi hipersensitizasyonun inhibisyonudur. Cerrahi travma ile afferent nosiseptif geçiş engellenir. Böylece periferik ve merkezi nöronlardaki eksitabilite değişir. Spinal korddaki elektrofizyolojik ve morfolojik değişikliklerin nöroplastik değişikliklere neden olduğu kabul

edilmektedir. Genel anestezi sırasında spinal kord hafif olarak anestezi etkisindedir ve cerrahi alandan devamlı bir şekilde yoğun afferent nosiseptif uyarı almaktadır. Rejyonel anestezi sırasında ise spinal korda nosiseptif geçiş yoktur. İnsizyon öncesinde, rejyonel anestetik tekniklerin uygulanmasıyla afferent nosiseptif input önlenir. Buna bağlı olarak preemptif analjezinin spinal korddaki nöroplastik değişiklikleri ve buna eşlik eden fizyolojik sekelleri önleyebileceği ileri sürülmüştür.

Laboratuar çalışmalarında merkezi hipersensitizasyon bir kez yerleştikten sonra suprese edilebilmesi için gerekli opioid dozunun çok yüksek olduğu gösterilmiştir.

Bununla beraber nosiseptif geçiş öncesinde ufak dozda verilen opioid merkezi hipereksitabiliteyi önlemektedir. Peroperatif dönemde opioid uygulaması, postoperatif dönemdeki ağrıyı etkili bir şekilde önlemektedir. Preemptif analjezi yaklaşımını destekleyen bir çok klinik çalışma vardır(40).

### **2.30. PREEMPTİF ANALJEZİ**

Son yıllarda, postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasına ilişkin araştırmalar "pre-emptif analjezi" kavramını gündeme getirmiştir. Bu uygulamalar stres yanıtın önlenmesinde de önemli bir etkidir. Postoperatif ağrı ve bunun yaratacağı anksiyete sistemler üzerinde olumsuz etki yapmakta, organizmanın cerrahiye vereceği stres yanıtı şiddetlendirmektedir. Pre-emptif analjezi, ağrıdan korumak veya oluşan ağrıyı azaltmak amacıyla ağrılı uyarandan önce uygulanır. Bu konuda yapılan ilk araştırmalarda ağrılı uyarana bağlı olarak nöral fonksiyon değişiklikleri olduğu gösterilmiştir(41,42).

Ağrılı uyarının iletiminin düzenlenmesinde periferik ve santral yolların öneminin artması pre-emptif analjezinin de üzerinde önemle durulmasına sebep olmuştur. Ağrının periferik düzenlenmesi nosiseptörlerde ve bunların nöronlarında olur. Ard arda gelen uyarılar burada hassaslaşmaya sebep olur. Bu hassaslaşma, ağrılı uyarının daha şiddetli algılanmasının yanında, ağrısız uyarılarında ağrılı uyarı gibi algılanmasına sebep olabilir(42).

Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda preoperatif olarak sinir bloklarının uygulanmasının veya analjeziklerin kullanılmasının cerrahi travma sonucu oluşan santral hipereksitabiliteyi önleyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca pre-emptif analjezi uygulanmasıyla

ağrılı uyaran sonucu sinir sisteminde oluşan ağrı hafızasının önlenilebileceği veya geriletilebileceği ileri sürülmüştür. Ancak cerrahi bölgeden gelen uyarılar devam ettiği sürece periferik ve santral sensitizasyon olayının da süreceği göz önünde bulundurulmalı ve pre-emptif analjezi ile birlikte sürekli postoepratif analjezi dengeli bir biçimde uygulanmalıdır.

Cerrahi insizyon alanında primer hiperaljezi oluşur. Ayrıca komşu bölgelerde de sekonder hiperaljezi ve allodini oluşumu da gözlenebilir. Başlangıçta periferik mekanizmalar hiperaljezi ve allodini oluşumundan sorumlu tutulmuşlardır. Nosiseptörlerin hassaslaşması, ağrı eşiğinin düşmesi, aynı şiddette uyarana karşı oluşan cevabın artması, uyaran kesildiği halde şikayetin sürmesini primer hiperaljezi diye tanımlamaktayız. Primer hiperaljeziyi oluşturan, hasarlı dokulardan salınan alojenlerdir. Histamin, mast hücreleri, bazofil ve trombositlerden salınır. Bradikinin faktör XII'nin aktivasyonu ile hasarlı dokudan salınır ve serbest sinir uçlarını spesifik reseptörleri olan B1, B2 ile aktive eder(42). Bir çok araştırmacı hiperaljezinin Periferik nosiseptörlerin duyarlılığındaki artışa bağlı olduğunu savunmuştur. Allodininin ise bu duyarlılığın daha da artmasıyla geliştiği ileri sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda periferden gelen uyarıların spinal kordda oluşturduğu santral değişimlerin hiperaljezi ve allodiniye yol açabileceği saptanmıştır. Cerrahi insizyona bağlı olarak gelişen spinal hipereksitabilite nöropatik ağrıya neden olmaktadır. A delta ve C lifleri periferdeki mekanik ve termal uyarıları arka boynuzdaki lamina I ve V nöronlarına iletir. Normal koşullarda dar olan reseptif alan uyaran sürekli hal aldığında genişlemektedir. Nöropatik ağrı oluşumunda reseptif alanlardaki bu değişimin, yanısıra glutamat, NO ve NMDA reseptörleri de rol oynamaktadır.

Spinal kordda sonlanan primer afferentlerden glutamat, substans-P, kalsitonin gen related peptid gibi eksitator bazı maddeler salgılanır. Bu eksitator maddelerin en önemlisi olan glutamat hem glutamat hem de NMDA reseptörlerini uyarır. NMDA reseptörlerinin uyarılması intrasellüler  $Ca^{++}$  artışına bu da NO sentezine neden olur. NO arka boynuzdaki nöronları etkilediği gibi geri dönerek primer afferentlerin terminal bölgesini de etkiler. Bu pozitif feed back primer afferentleri uzun süreli olarak uyarılmakta, lamina I ve V'teki nöronların uyarılmasına ve NO seviyesinde artışa neden olmaktadır. Arka boynuzdaki uzun süreli NO salınımı spinal kordda normalde sessiz duran ve efektif olmayan sinapsları kuvvetlendirir. Bu sinapsların aktivasyonu ile reseptif alanlar genişler. Bir biri üzerine binen birçok reseptif alan ortaya çıkar. Normalde tek bir sinir ile tek bir alan uyarılır. Ancak reseptif alanların genişlediği durumda tek bir nöronun uyarılması bir çok alanda hissedilir.

Buna uyarının sumasyonu denir. Bu sumasyonun ağrısız uyarın ile lamina I ve V'te aşırı bir cevaba yol açması allodininin oluşum mekanizmasını açıklamaktadır(8,43).

Prostaglandinlerde, hasarlı dokudan fosfolipaz A2'nin aktivasyonu ile hücre membranından, araşidonik asitten dönüşerek salınır. Siklooksijenaz yoluyla daha sonra endoperoksitler ve sonra da prostasiklin ve prostaglandin E2'ye dönüşür. PGE2 serbest sinir uçlarını aktive ederken, prostasiklin de ödem oluşumunda bradikinin etkisini artırır. Lipoksijenaz yoluyla araşidonik asitten hidroperoksit ve sonra da lökotrienler oluşur. Lökotrienlerin daha sonra izledikleri yol iyi bilinmemekle beraber sonuç olarak ağrıyı potansiyelize ederler. Asetilsalisilik asit, asetaminofen ve NSAİİ'lar gibi farmakolojik ajanlar siklooksijenaz yolunu inhibe ederek analjezi oluşturur(42).

### **2.32. NONSTEROİD ANTİ ENFLAMATUAR İLAÇLAR**

Non steroid anti enflamatuar ilaçların(NSAİİ) çoğu zayıf organik asittir. Sıklıkla kimyasal olarak ortak özellik göstermeyen fakat belirli terapötik etkilerle ve yan etkilere sahip heterojen yapıda bileşikler grubundandır(Tablo-II). Bu ilaçların prototipi aspirin olduğundan "aspirin benzeri" ilaçlar da denir. Anti enflamatuar, antipiretik ve analjezik etkilidirler. Major yan etkileri böbrek ve gastrointestinal sistem üzerinedir. NSAİİ'ların etkilerinin periferik ve santral prostoglandin(PG) sentez inhibisyonuna bağlı olduğu bilinmektedir(44).

---

#### **Tablo-II. NSAİİ'ların sınıflaması**

---

COX-1 Seçici

-Aspirin

-Piroksikam

---

---

-Indometasin

-Sulindak

---

#### COX-2 Seçici

-Meloksikam

-Nimesulid

-Etodolak

---

#### Seçici olmayan

-Flurbiprofen

-İbuprofen

-Iornoksikam

---

#### Spesifik COX-2 inhibitörleri

-Rofekoksib

-Selekoksib

---

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, opioid olmayan analjeziklerdir. Bu grup ilaçların farmakolojik etki mekanizmasına uygun olarak non-steroidal antienflamatuar ilaçlar yada antienflamatuar analjezikler denir. Bu grup analjeziklerin antienflamatuar etkinliği steroid yapıda olan glikokortikoidlere oranla daha zayıftır. Ancak ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı oluşturmadıklarından ağrılı hastalarda çoğunlukla tercih edilirler(44).

Non-opioid analjezikler özellikle ağrı hafif veya orta derecede ve künt nitelikte ise yeterli analjezi sağlarlar. Baş ağrısı, miyalji, artralji, diş ağrısı gibi genellikle iltihabi reaksiyona bağlı ağrı çeşitlerinde kullanılırlar. Bu gruptaki ilaçların büyük bir kısmında analjezik etkiye ek olarak antipiretik etki de bulunur. Anti-inflamatuar etkileri nedeni ile

iltihabın 4 ana belirtisi olan ağrı, şişlik, kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal etkileri giderebilirler(44).

Antienflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde periferik etkilerine bağlıdır. Ağrı oluşturan kimyasal ve mekanik etkenlerin periferde prostaglandin sentezini artırdığı bilinmektedir. Opioid olmayan analjeziklerin pek çoğunda bulunan ortak özellik dokularda araşidonik asitten prostaglandin ve diğer bazı eikosanoidlerin oluşumunu katalize eden siklo-oksijenaz enzimini inhibe etmeleridir(44).

Çoğunlukla nonsteroid antienflamatuvar ilaçların analjezik etkilerinin periferde yaptıkları prostaglandin sentez inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu gruptaki bir çok ilaç için esas ağrı giderici etkilerinin kronik inflamasyonu gidermelerine sekonder olduğu kabul edilmiştir. Prostaglandin sentez inhibisyonunun analjezik etkilerinin primer mekanizması olduğuna dair çalışmalar 1963 yılında Horton tarafından başlatılmıştır. Daha sonraki yıllarda Ferreira tarafından bu çalışmalara devam edilmiştir. Daha önce de söz konusu olduğu gibi lokal doku hasarı çeşitli mediatörlerin salınımına yol açmaktadır. Ferreira, histamin, bradikinin veya alprostadin(PGE1) insan ön koluna büyük miktarlarda enjekte edilmesi sonucu orta şiddetli ağrı oluşturduklarını fakat aynı maddelerin küçük dozlarının ağrı oluşturmadıklarını göstermiştir. Ayrıca histamin ve bradikininin yalnız başlarına ağrı oluşturmazken PGE1 ile uygulandıklarında ağrı oluşturdıkları tesbit edilmiştir. Bu sonuçlar prostaglandinlerin önemli ağrı mediatörleri olmadıkları ancak duysal sinir uçlarında sensitizasyon ile hiperaleji oluşturdıkları iddiasına yol açmıştır(45,46).

Prostaglandinler eikosanoidlerdendir. 20 karbonlu linolat'ın(bir yağ esteri) bir türevidir. Bunlar otakoid'dirler ve etkilerini lokal olarak gösterirler. Bu etki parakrin (komşu hücreler) ve otokrin(salındıkları hücreler) olarak görülür. Bu etki doku hasarına olan cevapta yer alır. Eikosanoidler yan zincirlerine bağlanan çift bağların sayısına göre monoenoik, dienoik, trienoik vs. olarak alt gruplara ayrılır. Memelilerdeki major prostaglandin dienoik(PGG2) ve araşidonat türevleridir(47).

Araşidonat esansiyel yağ asidinden sentezlenir veya gıdalardan sindirilerek alınır. Daha sonra hücre membran fosfolipidlerine veya diğer kompleks lipidiere esterlenerek dönüşürler. Bu lipid depolarından serbest araşidonatın fosfolipaz A ve C olarak serbestleşmesi eikosanoidlerin sentezindeki regülasyonu sağlar. Bir takım hormonlar, otokoidler ve diğer substratlar(anjiyotensin II, bradikinin, adrenalin, trombin v.s.) hücre membran reseptörleri ile etkileşerek çiftleşip bir guanin nükleotidine bağlı düzenleyici

protein (G protein: ikinci mesajcı adenil siklazı içerir) oluşturur. Bu da fosfolipazları direkt veya  $Ca^{+}$  düzeyini artırarak stimüle eder. Ayrıca bu yollar  $Ca^{++}$  yararlanımını azaltan ilaçlarla ve glikokortikoidlerle inhibe olur.

Serbest araşidonat konsantrasyonundaki değişiklikler eikosanoidlerin biyosentezini düzenler(47).

Araşidonik asit metabolizması siklo-oksijenazın prostaglandin, prostasiklin ve tromboksanlara ayrıca lipoksijenazın lökotrienlere (diğerleri ile beraber) ve sitokrom P450 sistemi ile hepsoksinler ve diğer bileşenlere dönüşmesi şeklinde olur(48). Siklo-oksijenaz yolunun NSAİİ'lar tarafından inhibe edilmesi, alternatif yol için gerekli substratın artırılması ile prostaglandin konsantrasyonu düşer ve lökotrienlerin (veya her ikisinde) konsantrasyonu yükselir(47).

Yağ asit siklo-oksijenaz (= prostaglandin endoperoksit sentetaz) stabil olmayan siklik endoperoksidad PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub>'leri şekillendirir. Buradan prostasiklin(PGI<sub>2</sub>), tromboksan(TXA<sub>2</sub>) ve prostaglandinler(PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>) değişik enzimlerce şekillendirilir(47). Lipoksijenazlar sitozolik enzimlerin ailesindedir ve araşidonata etki ederek lipid hidroperoksitler(HPETE), PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub> analoglarını şekillendirirler. Bu stabil olmayan ara ürünler daha sonra lökotrienler gibi( LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>,...) değişik bileşimlere metabolize olurlar. Genelde araşidonattan üretilen eikosanoidler stabil değildir veya kolayca inaktif bileşimlere metabolize edilebilir şekildedirler. Bu durumda pulmoner vasküler yatak etkili bir filtre görevi oluşturur(47).

Prostanoidler eritrositler hariç tüm vücut dokularında bulunurlar. Bunlar prostaglandin reseptörleri ile ilişkiye geçerek değişik etkiler oluştururlar. Bu reseptörler 5 tipe ayrılırlar: Afinitelerinin en fazla olduğu yere göre prostaglandinlerden sonra adlandırılırlar (DP, FP, IP, EP ve TP prostaglandinlerden sonra D, F, I, E ve tromboksan). Son iki tip bunun ötesinde subgruplara ayrılmıştır, sebebi otokoidlerin bireysel etkilerindeki değişikliklerin mantık çerçevesinde olabilmeleridir. EP<sub>1</sub> düz kas kontraksiyonu, EP<sub>2</sub> düz kasların gevşemesi, TP<sub>γ</sub> düz kas kontraksiyonu, TP<sub>α</sub> trombosit agregasyonu yapar(48).

Prostaglandinler ve lökotrienler doku hasarı ile salınırlar. Lökotrienler vasküler permeabilityi artırır ve lökositler için kemotaktik etki oluştururlar. Prostaglandinler permeabilityi direkt etkilemezler fakat PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> inflamatuvar alana kan akımını artırır ve ödem formasyonunu geliştirir. Prostaglandinler kendi kendilerine ağrı mediatörü değildir. Fakat nosiseptif afferentleri duyarlılaştırıp doku

hasarı ile oluşan diğer mediatörlerle beraber primer hiperaljezi oluşumuna ve ikincil hiperaljeziye neden olurlar(49). Beyinde ve omurilikte prostaglandinler sentez edilmekle birlikte bunların ağırlı impulsların sinaptik aşırımına katkılarının olup olmadığı henüz tartışmalıdır. Söz konusu ilaçlar genellikle merkezi sinir sistemine geçer ve orada da prostaglandin sentezini inhibe eder. Burada değerlendirildiği gibi periferik sensitizasyonun yanında spinal prostaglandinlerde santral sensitizasyonda(wind-up) rol alırlar. Wind-up postoperatif ağrı da dahil olmak üzere pek çok ağrı tipinde oldukça önemli bir kavram olarak tanımlanmaktadır(48). Bu cevabı değiştirmenin veya pre-emptif olarak bloke etmenin pek çok yararı olabilir(47,50,51,52).

Akut hasardan sonra C-liflerinin ard arda gelen uyarısı "wind-up" olarak adlandırılan ardı sıra gelen uyarıların arka boynuz nöronlarında şiddetli yanıtlara, reseptif alanda genişlemeye yol açmasıdır. Bu fenomeni düzenleyen NK-1 tipi SP reseptörleri ve NMDA tipi glutamat reseptörleridir. Bu spinal reseptör sistemleri etkilerini PG formasyonunun da dahil olduğu kimi intrasellüler olayların aktivasyonları ile sağlarlar. Malmberg ve Yaksh'ın 1992 yılında yaptıkları bir çalışmada intratekal uygulanan NSAİİ'lerin SP ve NMDA reseptörlerinin spinal etkileri ile ortaya çıkan davranışsal hiperaljeziyi azalttıkları ortaya çıkmıştır. Spinal nosiseptif süreçteki bu direkt etki NSAİİ'lerin spinal etkilerinin periferik PG sentez inhibisyonundan, anti-inflamatuar etkilerinden bağımsız mekanizmalar ile olduğunu düşündürmektedir(45).

NSAİİ'lar anti-inflamatuardırlar ve romatolojik hastalıklarda da yaygın bir şekilde uzun süre kullanılmalarının nedeni de bu ve anti nosiseptif etkisidir. Buna rağmen antienflamatuar aktivite ile antinosiseptif aktivite arasındaki ilişki henüz açık değildir(49). Glukokortikoidler kuvvetli anti-inflamatuardırlar fakat analjezik değildirler ve eikosanoid sentezini de inhibe ederler (protein sentezinin indüklenmesinde lipokortin veya makrokortin ile fosfolipaz A2 aktivitesini baskılar). Buna ters olarak salisilik asit analjezik konsantrasyonunda siklo-oksijenaz aktivitesini inhibe etmez. Fakat bir çok ağrı modelinde asetil salisilik asidin analjezik etkisine eşittir(49). Benzer olarak parasetamolün etki mekanizması santral prostaglandin sentez inhibisyonu şeklindedir. Parasetamol çok zayıf periferik prostaglandin sentez inhibisyon etkisine sahiptir. Bazı NSAİİ'ların santral anti nosiseptif mekanizmaları üzerine kesin deliller vardır(48,46). Bu ajanların muhtemelen arka boynuzda nosisepsiyonun iletiminde rol alan nöroaktif substansları etkilemesine bağlıdır(49).

NSAİ'ların kimyasal yapılarındaki farklılıklarla beraber aynı grup altında toplanmış olmalarındaki sebep değişik derecelerde de olsa siklo-oksijenaz inhibisyonu sağlayarak analjezik etki göstermelerindedir. Siklo-oksijenazın 2 koenzimi vardır. Tip I siklo-oksijenaz(COX-1) bir çok dokuda bulunur. Tip II siklo-oksijenaz(COX-2) özellikle inflamasyon ile birlikte bulunur ayrıca interlökin-1 ve endotoksin tarafından indüklenebilir. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar değişen oranlarda olmak üzere COX-1'i, COX-2'den daha fazla inhibe ederler(44)

### **2.37. LORNOKSİKAM (KLORTENOKSİKAM)**

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

Analjezik, anti-enflamatuar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının ,yeni nonsteroidal anti-enflamatuar ilacı Lornoksikam'ın, oral ve parenteral formülleri mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır (3 ila 5 saat). Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir (56).

**Fizikokimyasal özellikleri:** Lornoksikam; sarı renkli kristalize bir maddedir, pKa sı 4.7 olan oktanol/fosfat çözeltisi içinde (pH:7.4)dağılım katsayısı 1.8 olarak saptanır. Lornoksikam; fizyolojik pH'ta yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağ dokusunda yüksek dağılım hacmi gösterir.

**Lornoksikamın etki şekli;** Siklooksigenaz-1 ve siklooksigenaz-2 izoenzimlerinin dengeli biçimde geçici olarak baskılanması yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonuna dayanır (57).

Birinci derece klinik deneylerinden elde edilen veriler lornoksikam'ın; jinekolojik veya ortopedik bir cerrahi müdahalenin ardından meydana gelen postoperatif ağrının tedavi edilmesinde, opioid analjeziklerden morfin, petidin (meperidin) ve tramadol kadar etkili olduğunu ve ağız cerrahisinin ardından ağrıların tedavisinde diğer NSAİ ilaçlar kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Lornoksikam ayrıca, osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut siyatik ve bel ağrısı semptomlarının ortadan kaldırılmasında, diğer NSAİ'ler kadar etkilidir(58). Lornoksikam'ın tolerabilite profili NSAİ İlaç karakterindedir ve gözlenen en sık yan etki gastrointestinal rahatsızlıklardır (59).

Bugüne kadar elde edilen sınırlı klinik tecrübeler, diğer birçok NSAİİ’te olduğu gibi lornoksikamın, orta ve şiddetli ağrı tedavisi için opioid analjeziklere, daha iyi tolere edilen bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır(71,72). Artrit ve diğer ağrılı veya enflamatuar koşulların yönetiminde diğer NSAİ’lere alternatif olma potansiyeli de göstermiştir. Bu preliminere bulgularının ileride yapılacak karşılaştırmalı ve uzun vadeli araştırmalarla teyit edilmesi gerekmektedir.

### **Farmakodinamik Özellikleri**

Diğer non-steroidal anti-enflamatuar ajanlarda (NSAİ) olduğu gibi Lornoksikam siklooksigenaz inhibisyonu aracılığıyla prostaglandin (PG) sentezini baskılar. Fakat 5-lipoksigenazı baskılamaz. Lornoksikam’ın, in vitre olarak, sıçan polimorfonükleer lökositlerde, PGD2 formasyonunu inhibe etme açısından tenoksikamdan 100 kat daha kuvvetli (molar bazda) olduğu ve in vivo olarak farelerde, araşidonik asitle indüklenen letaliteyi engelleme açısından indometasin veya piroksikamdan daha etkin olduğu bildirilmiştir (59,60).

Lornoksikam hem hayvan hem de insan modellerinde analjezik ve anti-enflamatuar etkinlik göstermiştir. İnsan diş çekimi modelinde dozla ilişkili analjezi göstermiş ve fareler üzerinde asetilkolinle indüklenen ağrı testinde tenoksikamdan, yaklaşık 10 kat daha fazla analjezik aktivite göstermiştir. Ayrıca, poliartirite bağlı ayak şişkinliğini inhibe etmede tenoksikamdan 10 kat daha etkilidir (61,76).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan karşılaştırmalı araştırmalarda, Lornoksikam (16 mg/gün), naproksen(1000 mg/gün)’e göre, daha az gastroduodenal hasar yaptığı endoskopik açıdan doğrulanmıştır. Lornoksikam(8 mg/gün), indometasin(100 mg/gün) ‘e göre daha az fekal kan kaybına yol açma eğilimi göstermiştir. Lornoksikam; 2 hafta süreyle günde iki kez 4 mg dozunda verildiğinde, serum pepsinojen I seviyelerini (gastrik mukozal durum endeksi) artırmamıştır (56,62).

Sağlıklı gönüllüler ve renal bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, lornoksikam verildikten sonra herhangi bir nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır ( $\leq 16$  mg/gün,  $\leq 3$  hafta süreyle) (53,62).

## **Farmakokinetik Özellikleri**

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

Lornoksikam düşük dağılım hacmi ile (0,2 L/kg), plazma proteinlerine (büyük oranda albumine-HSA) yüksek konsantrasyonlarda bağlanır (%99). Sinovial sıvı da dahil perivasküler interstisyel alanlara kolayca nüfuz eder(60,63).

Lornoksikamın kısa yarılanma ömrüne bağlı olarak tekrarlanan dozlarında farmakokinetik özelliklerinde belirgin bir değişiklik bildirilmemiştir(61,73,74). Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5'-hidroksi-lornoksikam metabolitine metabolize olur. Renal (%42) ve fekal (%51) yolla elimine olur. Lornoksikamın, bireyler arasında önemli ölçüde çeşitlilik gösteren, nispeten kısa bir terminal plazma eliminasyonu yarı ömrü (sağlıklı genç gönüllülerde ortalama 3 ila 5 saat) vardır (64). Lornoksikamın farmakokinetikleri ileri yaş veya renal bozukluk nedeni ile önemli ölçüde değişmeyecekmiş gibi görünmektedir. Ancak hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin olmayan metabolit birikmesi meydana gelmiştir. İlacın enterohepatik eliminasyonunun artması, ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal eliminasyonun azalmasını telafi edebilir.

## **Terapötik Potansiyel**

### **Akut ağrı:**

Az sayıda plasebo kontrollü öncül araştırmalar ve diğer karşılaştırmalı klinik araştırmalar, lornoksikamın ağız cerrahisi veya başka bir cerrahi müdahalenin ardından etkili analjezi sağladığını göstermiştir. İntravenöz yoldan verilen lornoksikam (8 mg), petidin (50 mg) kadar etkili olduğu ve jinekolojik veya ortopedik cerrahinin ardından intravenöz analjezi sağlama konusunda en az tramadol 50 mg kadar etkili olduğu bildirilmiştir (64). Lornoksikam ortopedik operasyonlarda hasta kontrollü analjezi için de morfin ile karşılaştırılabilen bir

ilaçtır. Ağız cerrahisinden sonra kullanıldığında, ağız yoluyla alınan lornoksikam 8 mg; ağız yoluyla alınan ketolorak 10 mg, ibuprofen 400 mg ve aspirin (asetilsalisilik asit) 650 mg kadar etkilidir (64,65).

Akut sıyatık ve lumbosakralji hastalarında, günde iki kez kullanılan lornoksikam 8 mg, plasebodan üstündür ve günde üç kez oral alınan diklofenak 50 mg ile karşılaştırılabilir düzeydedir (59,62,63).

### **Kronik Ağrı**

Kısa süreli (3 aya kadar), randomize, çift-kör araştırmalarda, lornoksikamın etkinliğinin günde iki kez 4 mg'dan günde iki kez 8 mg kadar değişen dozda oral yoldan verilmesiyle, osteoartrite; diklofenakla, romatoid artiritte; diklofenak, naproksen veya piroksikamla, ankilozan spondilitte; indometasinle ve bel ağrısında; diklofenak veya naproksenle benzer olduğu tespit edilmiştir (64,65).

Etkinlik parametrelerinde bazı küçük farklılıklara rastlanmış olmasına karşın, bunların hiçbiri istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Osteoartrit veya romatoid artirit hastalarında 1 yıla kadar yürütülen uzun süreli araştırmalarda, lornoksikamın etkinliğinin korunduğu görülmüştür. Günde üç kez alınan lornoksikam 4 mg'ın da, migren profilaksisinde plasebodan üstün olduğu bildirilmiştir (66).

### **Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri**

Lornoksikamın tolerabilite profili NSAI karakterindedir ve gastrointestinal rahatsızlıklar (ağrı, dispepsi, mide bulantısı, kusma) en yaygın görülen istenmeyen olaylardır. Bu etkiler NSAI'lerin COX ezimini inhibe etmesi sonucunda hem proinflatuar hemde gastroprotektif yararı olan prostoglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (65).

Güvenlik çalışmalarında yapılan ölçümlerde 160mg'a kadar lornoksikamın tek dozunun ciddi toksisite yaratmadığı saptanmıştır (66).

Karşılaştırmalı klinik deneylerde, artiriti veya kronik bel ağrısı olan hastalarda, oral lornoksikamın tolerabilitesi indometasinin tolerabilitesinden daha iyidir ve diklofenakin tolerabilitesine benzerdir. Beklendiği gibi parenteral yoldan alınan lornoksikam postoperatif ağrısı olan hastalarda, parenteral opioid analjeziklerden daha iyi tolere edilme eğilimi göstermiştir (67).

Lornoksikamın farmakokinetikleri birlikte alınan antasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilmez (68). Lornoksikam; simetidin, varfarin, sülfonilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer NSAİİ'lerle aynıdır. Lornoksikam, hepatik ilaç metabolize edici enzimleri etkilemeyerek, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, fenazon(antipirin) klirensini değiştirmemiştir. Nifedipin, dietilstilbestazol, klotrimatazol, mikanozol, fenprokurmon ve akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-Hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler (69).

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve varfarin, oral sülfonilüre, loop veya tiazid diüretik veya digoksin kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagülanlar veya trombosit agregasyonunu inhibe edici ilaçlar ile beraber kullanımda kanama süresinin uzamasına neden olabilmektedir.

### **Kontrendikasyonları**

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

### **Doz ve Kullanım Şekli**

Klinik deneylerde kullanılan en yaygın lornoksikam dozları, artritlik koşullar, bel ağrısı ve ankilozan spondilit tedavisi için, günde iki veya üç kez 4 mg veya günde iki kez 8 mg'dır (oral ). Postoperatif ağrı yönetimi için 4 mg , 8 mg veya 16mg tek ve tekrar dozlarıdır oral veya intravenöz yoldan kullanılır (54,25,70).

### 3. MATERYAL METOD

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Balb/C cinsi 3-4 aylık erkek farelerden 10 adetlik iki grup oluşturuldu. Standart ağrı modeli olarak farelerin sağ ön ayak plantar cilt altına 50 µl % 1'lik formalin 28 g insülin iğnesi ile enjekte edildi.(77) Gruplar sırasıyla volum olarak 0,3 – 0,5 ml arasında değişen şekilde;

- Preemptif **lornoksikam grubuna (Grup P, n= 10)** formalin enjeksiyonundan 25 dk önce intraperitoneal olarak lornoksikam 1.3 mg/kg . (78)

- Simultane **lornoksikam grubuna (Grup S, n= 10 )** formalin enjeksiyonundan hemen önce intraperitoneal olarak lornoksikam 1.3 mg/kg . (79) uygulandı.

Her seferinde tek bir fare olacak şekilde fareler, havalanması iyi saydam 15X15X30 cm bir kutuya ağırlı uyarana verildikten hemen sonra kondu. Bir saat süreyle hayvanların pençelerindeki ağırlı uyarana karşı yaptıkları davranışları dijital kamera ile kesintisiz olarak kaydedildi. Farelerin pençesini, yalama veya ısırma, zeminden kaldırma, sallama şeklindeki davranışları ağrıdan kurtulma veya ağrıya cevap kabul edildi.(80) Bu davranışlar süre olarak sumasyon şeklinde kronometre ile toplandı. Süre iki faza ayrıldı erken faz 0-10 dk. Geç faz 11-60 dk. Elde edilen süre olarak verileri gruplar arasında istatistiksel olarak One Way Varyans analizi (ANOVA) Post Hoc Dunnett testi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p \leq 0,05$  düzeyinde kabul edildi.



---

**Şekil 11.** Sağ pençesindeki ağrıya yalama cevabı

---



---

**Şekil 12.** Sağ pençesindeki ağrıya yalama cevabı (soldan görünüm)

---

#### 4. BULGULAR

Farelerin ağırlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Fareler ortalama 24 gr idi. ( $p \geq 0.05$ )

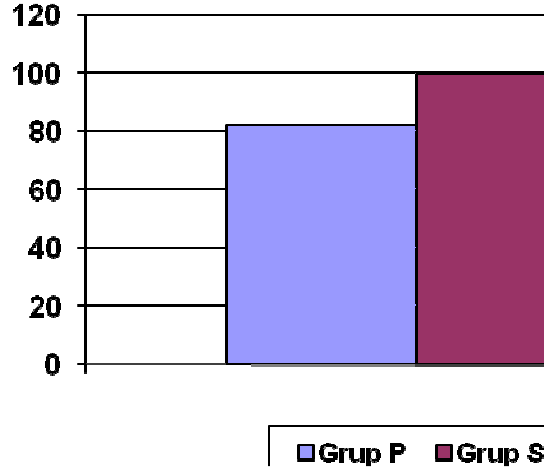
**Tablo IV. Farelerin gruplara göre ağırlık ortalamaları ve standart sapmaları**

	<b>Grup P</b>	<b>Grup S</b>
<b>Standart sapma</b>	0,699206	0,823273
<b>Ortalama (gr)</b>	24,4	24,3

0-10 dk ağrı süreleri karşılaştırıldığında Preemptif Lornoksikam(P) ile Simultane Lornoksikam(S) grubunda fark olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p \geq 0.05$ )(Tablo V.-VI.)

**Tablo VI. I.Preemptif Lornoksikam'ın(grup P), Simultane Lornoksikam(grup S) grubuna göre 0-10 dk ağrı süresi karşılaştırmaları (sn olarak)**

	Ortalama farkları	Standart hata	Sig.(p)
Grup P Grup S	-18,00	19,15	0,55

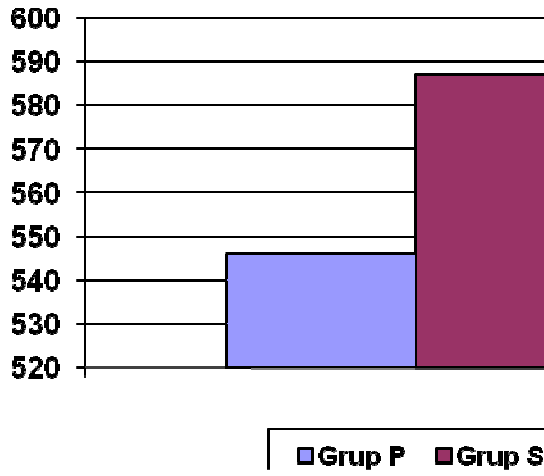


**Grafik 1.** Grupların 0-10 dakikadaki süre (saniye) ortalamaları  
**Grup P:** Preemptif Lornoksikam **Grup S:** Simultane Lornoksikam

11-60 dk ağrı süreleri karşılaştırıldığında Preemptif Lornoksikam (Grup P) ile Simultane Lornoksikam(S) grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p \geq 0.05$ ) (Tablo V.-VI.)

**Tablo VI.** Preemptif Lornoksikam'ın(grup P), Simultane Lornoksikam(grup S) grubuna göre 11-60 dk ağrı süresi karşılaştırmaları (sn olarak)

	Ortalama farkları	Standart hata	Sig.(p)
Grup P Grup S	-40,50	67,79	0,77

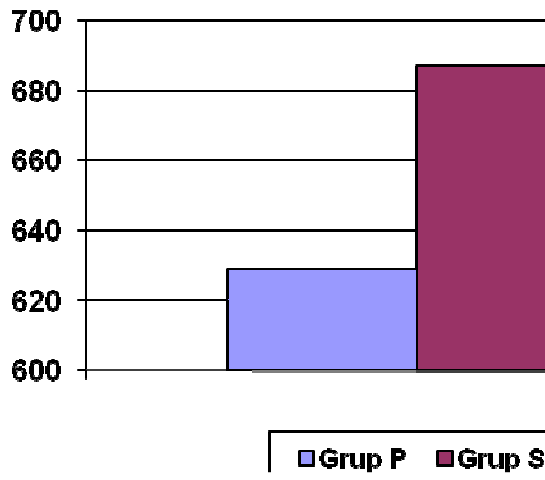


**Grafik 2. .** Grupların 11-50 dakikadaki süre (saniye) ortalamaları **Grup P:** Preemptif Lornoksikam **Grup S:** Simultane Lornoksikam

0-60 dk ağrı süreleri karşılaştırıldığında Preemptif Lornoksikam (Grup P) ile Simultane Lornoksikam(S) grubu arasındaki fark anlamlı değildi. ( $p \leq 0.01$ ) (Tablo IX-X)

**Tablo VI.** Preemptif Lornoksikam'ın(grup P), Simultane Lornoksikam(grup S) grubuna göre 0-60 dk ağrı süresi karşılaştırmaları (sn olarak)

	Ortalama farkları	Standart hata	Sig.(p)
Grup P Grup S	-58,50	71,36	0,62



**Grafik 3** Grupların 0-60 dakikadaki süre (saniye) ortalamaları **Grup P:** Preemptif Lornoksikam **Grup S:** Simultane Lornoksikam

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Postoperatif ağrının önlenmesiyle mortalitenin azalacağı ve yara iyileşmesinin hızlanacağından sonra postoperatif ağrı tedavisi için yeni ve daha etkili yöntemler aranmaya başlanmıştır. Preemptif analjezi ve dengeli analjezi gibi yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Preemptif analjezide analjezik ajan ağrılı uyaran oluşmadan önce kullanılır. Cerrahi travma veya başka nedenlerden meydana gelen periferik ve santral sensitizasyon preemptif analjezi ile önlenir. Ancak cerrahi bölgeden gelen uyarıların postoperatif dönemde de sürebileceği göz önüne alınarak preemptif analjezi etkin bir postoperatif analjezi ile desteklenmelidir(8,81,82)

Non steroid antienflamatuar ilaçlar postoperatif ağrı tedavisi için kullanıldığında bazı avantajlara sahiptir. Birincisi, opioidlerden farklı olarak hasta bağımlılığı riski taşımaz. İkincisi, parasetamolden farklı olarak postoperatif hastada lokal enflamasyonu, ödemi ve bunlara bağlı ağrıyı gidermeye yardımcı olacak antienflamatuar etkileri vardır(83). Lornoksikamla ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen tedavi edici dozu ve toksik etkileri konusunda halen görüş birliğine varılamamıştır(84). Diğer yandan Buritova ve Besson, sıçanlarda lornoksikamın 0.3 mg/kg'lık dozunun bile nosisepsiyonu azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir.(85).

Bianchi ve ark.'ları lornoksikam, piroksikam ve meloksikam'ın % 10 'luk formaldehitte kuyuruklarını termal hasara uğrattıkları ratlarda ağrıya cevabı incelemişlerdir. Bu ajanların termal ağrıya oluşan cevabın sumasyonunu değiştirmede, fakat önemli ölçüde hiperaljeziyi azalttığı ortaya konmuştur. Bununla birlikte sadece lornoksikam verilen grupta hiperaljezik etki tam olarak önlenmiştir. Çalışmamızda bu çalışmada etkinliği tesbit edilmiş olan lornoksikamı kullandık. Fakat preemptif kullanım yönteminin etkinliğini yetersiz değerlendirdik. (78)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, NSAİ ilaçların sadece periferde etkili olmadığı, santral mekanizmaların da analjezik etkide rol oynayabileceği bildirilmiştir (86).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, spinal seviyede COX enziminin mevcut olduğu ve periferik analjezik etkinin santral yolla da desteklendiği gösterilmiştir (87). Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar santral etkilerini opioidlerjik, serotonerjik, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri ve eksituar aminoasitler yoluyla da gösterebilirler (88). Aynı zamanda bu ilaçların antienflamatuar etkilerini, indüklenebilen NO üzerinden gösterdiği bildirilmiştir (89).

Preemptif analjezide NSAİİ santral sentizasyonu önleyerek etkisini gösterirken periferik olarak nitrik oksit siklik GMP yolağının modulasyonu da ek bir mekanizma oluşturmaktadır.(90)

Sen ve arkadaşlarının yaptığı sıçan çalışmasında sıçanların, peritonları içine, her 100 gramları için 1 ml olacak şekilde hazırlanan ilaçlar verilmiştir. Birinci gruptaki sıçanlara serum fizyolojik, ikinci gruba Lornoksikam 1.3 mg/kg, üçüncü gruba Lornoksikam 1.3 mg/kg ile nitrogliserin 1 mg/kg, dördüncü gruba 2.6 mg/kg Lornoksikam ve beşinci gruba ise Lornoksikam 2.6 mg/kg ile nitrogliserin 1 mg/kg birlikte verilmiştir. İlaçlar verilmeden önce ve verildikten sonra 30,60,90 dakika sonra tail-flick testi yapılmış, sıçanların kuyruk çekme süreleri karşılaştırılmışlar. Sonuçta gruplar arasında önemli fark görülmemiştir. Üstelik lornoksikamın dozunu artırmalarına rağmen etkinliğinin değişmediğini gözlemişlerdir.(91) Biz alışmamızda preemptif lornoksikam kullanımı ile simultane kullanım arasında fark gözlemedik.

Özkarakaş ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada lornoksikam ve ketaminin hiperaljezik etkileri sıçanlarda karşılaştırılmış, bu amaçla sıçanların kuyruklarının distal kısımlarına formalin enjeksiyonu uygulanmış, formalin enjeksiyonundan 30 dak önce Lornoksikam 1.3 mg/kg ve ketamin 10 mg/kg intraperitoneal uygulanmış. 30-60-90-120 dak. sonrasında, plantar test düzeneği kullanılarak sıçanın sol arka ayağını çekmesine kadar süre ölçülmüş, gruplar arasında fark bulunamamış.(115) Biz alışmamızda preemptif lornoksikam kullanımı ile simultane kullanım arasında fark gözlemedik.

Hayvansal standart enflamatuar ağrı modeli olarak farelerde ve sıçanlarda penelerine subkutan formalin enjeksiyonu önceki çalışmalarda kullanılmıştır.(92) Oluşturulan ağrıya hayvanların kurtulma davranışları süre olarak 2 faza ayrılır. Başlangıç akut faz 0-10 dk lık dönem ve 11-60 dk lık uzamış tonik fazdır. (93) Akut fazı insan modelinde cerrahi uygulamaya başlangıç dönemi, dokuda bulunan serbest sinir uçlarının uyarılması ile oluşan ağrıya denk ağrı olarak tanımlarken tonik fazı ise doku hasarı ile enflamatuar mediatörlerin salınması sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlayabiliriz.

Bir dizi teknikle, dental ağrı, postoperatif ağrı ve travma ağrısı gibi bir çok ağrıda puanlama sistemi geliştirilerek ağrının şiddeti ölçülmeye çalışılmaktadır. Bauduin ve Famaey, 12 sağlıklı gönüllüde 6 ön üst dişin nosiseptif eşiklerini değerlendirmişlerdir. 20 mg'lık piroksikam  $\beta$ -siklodekstrin, 50 mg'lık diklofenak ve 275 mg'lık naproksenin oral dozlarının etkilerini çift kör, çapraz geçişli bir çalışmada karşılaştırmışlar ve bütün tedavilerle çabuk

başlangıçlı eşdeğer bir analjezi sağlandığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada plasebo grubu yer almamaktadır(94). Randomize yöntemle gruplanmış karşılaştırmalı çalışmalarda oral piroksikam  $\beta$ -siklodekstrinin analjezik etki başlangıç süresinin, osteoartritli hastalarda diklofenak ya da ketoprofenden ya da primer dismenoreli ya da omuz rotator cuff tendiniti olan hastalarda naproksenden daha kısa olduğu gösterilmesine rağmen lornoksikamda bu etkiyi gözleyemedik(95,96,97).

Ayrıca, çok merkezli, randomize yöntemle gruplanmış, kontrollü bir çalışmada 20 mg piroksikam  $\beta$ -siklodekstrinle 3-6 aylık tedaviyle osteoartritli hastaların günlük yaşam etkinlikleri anlamlı bir biçimde düzelmiştir. 100 mg diklofenak alan hastaların günlük yaşam etkinliklerinde 6 aydan önce herhangi bir anlamlı değişiklik gözlenmemiştir(98). Tamburro ve Galasso, travma sonrası ağrısı olan hastalarda supozituar olarak uygulanan piroksikam  $\beta$ -siklodekstrinle piroksikamın analjezik etkinliklerini kıyaslamış, ilk 3 saatte piroksikam  $\beta$ -siklodekstrin lehine anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir(99).

Karşılaştırmalı olmayan çalışmalarda, hastalara cerrahiden önce ya da sonra uygulandığında piroksikam  $\beta$ -siklodekstrinin mükemmel analjezi sağladığı gösterilmiştir(83). Arru ve arkadaşları, ortopedik cerrahi uygulanan 30 hastaya anesteziyenin uyardıktan sonra ya da operasyondan 2 gün önce günde 20 mg oral piroksikam  $\beta$ -siklodekstrin vermişler, lokal ve yaygın ağrı olmasına rağmen, her iki tedavi grubunda da ağrının yayılması ve lokal şişme, etkili bir biçimde azalmıştır. Cerrahiden önce ilaç verilen hastalar özellikle postoperatif 3 saat daha az ağrı çekmişlerdir. Piroksikam  $\beta$ -siklodekstrin profilaksisi periferik sinir uçlarının ağrı eşliğinde bir artışla sonuçlanmıştır. Yalnızca 2 hasta ilaçla ilgili yan etki olarak hafif retrosternal yanma ve epigastrik ağrı bildirmiştir. Yani cerrahiden önce ve sonra uygulanan oral piroksikam  $\beta$  siklodekstrin ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda etkili ve iyi tolere edilen bir analjeziktir. Biz preempitif uygulanan lornoksikam ile simultane uygulanan lornoksikam arasında biz fark gözlemedik. (100).

NSAİ ilaçlar ile yapılan premedikasyon çalışmalarının analjezik etkileri ve preempitif etkileri olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır.(101,102,103)

Diklofenak, indometazin, flurbiprofen, naproksen ve ketorolak dahil bir çok ajanın çeşitli ameliyat sonrası ortamlarda opioidlerle elde edilene eşdeğer veya ondan üstün analjezi sağladığı kanıtlanmıştır.(104)

Rosenow ve arkadaşları lornoksikamın postoperatif ağrı üzerindeki etkinliğini tayin etmek için, laminektomi sonrası orta ile şiddetli ağrısı olan 80 hasta üzerinde yaptıkları

araştırmada; hastalara ilk analjezi talepleri üzerine, izotonik distile su (plasebo) veya İV. yoldan petidin 50 mg veya İV yoldan 4 mg veya 8 mg Lornoksikam vermişler. Yeniden ilaç alma zamanı medyan değeri, plasebo için 35 dakika, Lornoksikam 4 mg için 38 dakika, Lornoksikam 8 mg için 100 dakika ve petidin için 75 dakika bulmuşlar. Lornoksikam 8 mg olan hastalar, 24 saat içerisinde ortalama 2.6 doza, diğer gruplar ise 3 doza ihtiyaç duymuşlardır. Yani İV yoldan alınan Lornoksikam 8 mg'ı orta ile şiddetli postlaminektomi ağrısını dindirmede İV yoldan verilen petidin 50 mg kadar etkili bulmuşlar ve az sayıda yan etki tespit etmişlerdir.( 105)

Rosenow ve arkadaşlarının (41) yaptığı bir diğer çalışmada ise, laminektomi uygulanmış olan hastalara postoperatif hasta kontrollü analjezi aleti ile lornoksikam ve morfin verilmiş, sonrasında analjezik etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Lornoksikam ve morfinle istatistiksel olarak yeterli analjezi düzeyine ulaşılmıştır. Çalışmamızda ise lornoksikam ile oluşturulan preemtif analjezi seviyesini yetersiz bulduk.

Özyılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada lomber disk cerrahisinde preemtif lornoksikam'ın analjezik etkinliği araştırılmış. Grup-I'e ( preemtif grup) indüksiyondan hemen önce iV. 8 mg lornoksikam, ameliyat sırasında ciltaltı kapatılırken 2 mL serum fizyolojik (SF), Grup-II' ye ( intraoperatif grup) operasyon öncesi 2 mL SF, operasyon bitiminde ciltaltı kapatılırken iV. 8 mg lornoksikam verilmiş. Grup-III' e ( kontrol grubu) operasyon öncesi ve ciltaltı kapatılırken 2 mL SF İV yoldan uygulanmış. Postoperatif analjezi, hasta kontrollü İV morfinle sağlanmış. Hastaların ağrı düzeyleri görsel analog skala (VAS) ile belirlenmiş.Grupların 0, 15, 30, 45, 60. dk. ve 2, 4, 6, 12, 24. saatlerdeki VAS skorları, morfin tüketim miktarları(MTM) ve 24 saatlik total morfin tüketimi (TMT) karşılaştırılmış. Grup-I'in postoperatif VAS skorları, MTM ve 24 saatlik TMT'i Grup-II ve Grup-III'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş. Grup-II'in VAS skorları geç postoperatif dönemde Grup-III'e göre düşük olmakla birlikte MTM ve 24 saatlik TMT'inde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmada preemtif olarak uygulanmış olan lornoksikamın postoperatif analjezi kalitesini iyileştirdiği ve ameliyat sonrası narkotik tüketiminde azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir.(106). Biz çalışmamızda bu çalışmada etkinliği tespit edilen lornoksikamı kullandık, fakat preemtif kullanım yönteminin etkinliğini yetersiz bulduk.

Preemtif analjezi tedavisinin ana amacı, insizyonal ve inflamatuvar hasar sonucu gelişen santral sensitizasyonu önleyebilmektir. Santral sensitizasyonu önleme işlemi insizyondan önce başlar, cerrahi süresince ve hemen postoperatif dönemde de devam eder.

Böylece preemptif analjezi yöntemi ile fizyolojik ağrıdan farklı olan patolojik ağrı azaltılmış veya önlenmiş olur. (47,42) Yapılan çalışmalarla preemptif analjezi yönteminin postoperatif analjeziye olan katkısı araştırılmakta olup çıkan sonuçlar tartışmalıdır.

Lornoksikam, etkisini araziidonik asitten eikosonaidlerin üretimini engelleyerek gösterir. Böylece periferal sensitizasyonu önler ve nosiseptörleri aktive eder (107). Siklooksijenaz inhibitörlerinin operasyon öncesinde kullanılmasıyla, doku hasarı sonrasında görülebilecek olan inflamasyon ve nosisepsiyonu tetikleyecek olan ağrı mediatörlerinin salınımı engellenmiş olur (108).

İlias ve arkadaşları (109) postoperatif abdominal histerektomi vakalarında lornoksikam 4 mg, 8 mg ve tramadol 50 mg'ın etkinliğini karşılaştırmışlardır. Lornoksikam 8 mg'ın , lornoksikam 4 mg ve kontrol grubuna göre daha etkili olduğunu, ayrıca tramadol 50 mg' a eş düzeyde analjezi sağladığını tespit etmişlerdir. Aynı zamanda her iki lornoksikam dozunun hastalar tarafından tramadole göre daha rahat tolere edildiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda sonuçların istatistiksel olarak yetersiz olması belki de ilaç konsantrasyonunun az olması sonuda, lornoksikam ile oluşturulan preemptif analjezi seviyesinin yetersiz olabileceğini bizlere düşündürmüştür.

Trampitsch ve arkadaşlarının (43) yaptığı çalışmada 66 jinekolojik operasyon geçirecek olan hastada lornoksikam preoperatif veya periton kapatılması öncesinde verilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Postoperatif dönemde de hastalara her 8 saatte bir 8 mg lornoksikam 24 saat sonunda 24 mg olacak şekilde vermeye devam etmişlerdir. Kontrol grubuna göre azalmış ağrı değerleri tespit etmişlerdir. Preoperatif lornoksikam verilen grupta çok az da olsa morfin isteminde azalma tespit etmişlerdir.

Lornoksikama benzer şekilde literatürde tramadolün preemptif analjezik etkinliği üzerine yapılmış çok az çalışma vardır. Wordliczek ve arkadaşlarının (110) yaptığı çalışmada 90 kolon cerrahisi uygulanacak olan hastaya periton kapatılmasından önce ve sonra tramadol 100 mg vererek kontrol grubu ile karşılaştırılmasını yapmışlardır. Erken postoperatif dönemde toplam tramadol kullanımının kontrol grubuna göre daha az olduğunu bulmuşlardır.

Li GY. ve ark.'nın yaptığı çalışmada 3 grup rata plantar subkutan formalin enjeksiyonundan sonra aynı taraf ekstremite cilt altına periferik lornoksikam enjekte edilmiştir. Akut fazda ağrıya cevabın değişmediğini tonik fazda ağrıyı azalttığını tesbit etmişlerdir. Çalışmamızda ise lornoksikamın ağrının her iki fazında da preemptif uygulama

etkinliğini yetersiz bulduk. Lokal uygulamanın bilmediğimiz değişik yollar ile preemtif etkinliği değiştirebileceğini düşündürdü.(111)

Joshi A. ve ark.'larının yaptığı çalışmada 3. molar gömülü diş çekimi sonrasında analjezik etki araştırılmıştır. Genel anestezi altında 119 hastada yapılan bu çalışmada preoperatif olarak ibuprofen, diklofenak, parasetamol plasebo tablet ile karşılaştırılmıştır. Plaseboya göre fark görmemişlerdir. İlaçların oral biyoyararlanımının farklı olması postoperatif analjezik etkiye efektif bir yarar sağlamaması bir sebep olabilir de çalışmamız benzer sonuçları desteklemiştir.(112)

Mather LE. ve ark.'larının koyunlarda yaptığı bir çalışmada fentanil, ketorolak, ve serum fizyolojik torasik insizyon öncesi preemtif olarak uygulanmıştır. Santral sensitizasyon ve hiperaljezide fark olmadığı tesbit edilmiştir. Çalışmamızda ise NSAİİ olarak kullandığımız lornoksikamın preemtif analjezide her iki ağrı fazında da etkin olmadığını tesbit ettik.(113)

Nikoda VV ve arkadaşlarının 64 hastada postoperatif erken dönemde lornoksikam ve promedol dozunu % 27-44 oranında azalttığını tesbit etmiştir. Çalışmamızda analjezik etkinlik bakımından preemtif kullanımın avantajının olmadığını tesbit ettik. (114)

İnsanlarda yapılan lornoksikamın preemtif kullanımına ait çalışmalar olmakla birlikte hayvan çalışmaları sınırlı sayıdadır. Son yıllarda klinik kullanıma giren parenteral lornoksikam formunun bundan sonraki çalışmalarda yerini bulacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak; çalışmamızda ağrının her iki fazında da preemtif uygulanan lornoksikam'ın simultane uygulanan lornoksikam'a üstün olmadığını tespit ettik.

## 6. ÖZET

Postoperatif ağrı ameliyat olan hastalar için önemli bir problem oluşturmaktadır. Preemptif analjezi; ağrı kontrolünde kullanılan, ağrı oluşmadan analjezik verilerek oluşacak ağrının şiddetini ve kullanılacak ağrı kesici ihtiyacını azaltan bir yöntemdir. Postoperatif ağrı kontrolünde kullanılan bu yöntemi Lornoksikam'ı (NSAII) preemptif ve simultane intraperitoneal olarak verdiğimiz farelerde, etkinliğini karşılaştırıp hem hasta konforu hem de ekonomik yarar sağlamayı amaçladık.

İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra her biri 10 ar adetten oluşan Balb/C cinsi 3-4 aylık erkek fareden iki grup oluşturuldu. Standart ağrı modeli olarak farelerin sağ ön ayak plantar cilt altına 50 µl % 1 lik formalin 28 g insülin iğnesi ile enjekte edildi.(92) Gruplar sırasıyla volüm olarak 0,3-0,5 ml arasında değişen şekilde

- Preemptif **lornoksikam grubuna (Grup P n=10)** formalin enjeksiyonundan 25 dk önce intraperitoneal olarak lornoksikam 1.3 mg/kg . (93)

- Simultane **lornoksikam grubuna (Grup S n=10)** formalin enjeksiyonundan hemen önce intraperitoneal olarak lornoksikam 1.3 mg/kg .

uygulandı.

Her seferinde tek bir fare olacak şekilde fareleri havalandırma iyi saydam 15X15X30 cm bir kutuya, ağırlı uyarı verildikten hemen sonra kondu. Bir saat süreyle hayvanların pençelerindeki ağırlı uyarıya karşı yaptıkları davranışlar dijital kamera ile kesintisiz olarak kaydedildi. Farelerin pençesini, yalama veya ısırma, zeminden kaldırma, sallama şeklindeki davranışları ağrıdan kurtulma veya ağrıya cevap olarak kabul edildi.(95) Bu davranışları süre olarak sumasyon şeklinde kronometre ile toplandı. Süre iki faza ayrıldı; erken faz 0-10 dk. Geç faz 11-60 dk. Elde edilen, süre olarak veriler, gruplar arasında istatistiksel olarak One Way Varyans analizi (ANOVA) Post Hoc Dunnett testi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p \leq 0,05$  düzeyinde kabul edildi.

Sonuç olarak; çalışmamızda ağrının her iki fazında da preemptif uygulanan lornoksikamın simultane uygulanan lornoksikama üstün olmadığını tespit ettik.

## 7. KAYNAKLAR

1. Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain. 1988;33:289 –290.
2. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain—the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks.Pain . 1988;33:291 –295
3. Bach S, Noreng MF, Tjellden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. Pain.1988; 33:297 –301.
4. Goldstein FJ, Berman MA, Jeck S, Brunvoll G. Effect of preoperative morphine (MOR) upon postop pain after total abdominal hysterectomy (TAH) or myomectomy . J Am Osteopath Assoc.1996 :96;555.P15 .
5. Karamanlioglu B, Turan A, Memis D,Ture M. Preoperative oral rofecoxib reduces postoperative pain and tramadol consumption in patients after abdominal hysterectomy. Anesth Analg.2004; 98:1039 –1043.
6. Goldstein FJ, Jeck S, Nicholas AS, Berman MJ, Lerario M. Preoperative intravenous morphine sulfate with postoperative osteopathic manipulative treatment reduces patient analgesic use after total abdominal hysterectomy. J Am Osteopath Assoc. 2005 Jun;105(6):273-9.
7. Merskey H.: Classification of chronic pain:description of chronicpain syndromes and definition of pain terms. Pain, suppl,1986;3:s1
8. Raj P, Prithvi. Ağrı taksonomisi, Editor.Erdine S, Ağrı, 2000; s12-19
9. Erdine S.Sinir blokları,1993;s25-48,s124-142.
10. Yücel A, Özyalçm S.Çocukluk çağında ağrı,2002;s17-19
11. Yegül 1: Ağrı ve tedavisi, 1993,s1-15.
12. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg LM: Acute Pain, Mechanism and Management,

1992;s29-39.

13. Bonica's management of pain, second edition, 1990.

14. Matzke H.A, Foltz F.M: Nöroanatomi, 1971(Çeviri:Zileli T, Balkan S),s:23-27.

15. Dray A. Inflammatory mediators of pain. Br. J anaesth 1995;75:125-31.

16. Watkins L., Maier S., Goehler L, Immune activation:The role of proinflammation, illness responses and pathological pain states. Pain 1995;63: 289-302.

17. Adams D, Lloyd A. Chemokines: Leucocyte recruitment and activation cytokines.Lancet 1997;349:490-5.

18. [www.keck.ucsf.edu/physio/courses/Reichling/reichling.htm](http://www.keck.ucsf.edu/physio/courses/Reichling/reichling.htm)

19. Poole S, Cunha F, Ferreira S. Hyperalgesia from subcutaneous cytokines. In:Watkins L, Maier S, editors. Cytokines and pain. Basel: Birkhauser Verlag,1998:59-87.

20.Ferreira S. Are macrophages thhe body's alarm cells? Agents actions 1980;10:229-30.

21. Regina M. Botting and Jack H. Botting. The pathogenesis and mecanisms ofenflammation and pain.Clin Drug invest 2000;1-7

22. Raj P, Prithvi: The problem of postoperatif pain: An epidemiologic perspective. In F. M. Ferrante, T. R. VadeBoncouer eds.: Postoperative pain management, New york, Churchill Livingston Inc.,1993.

23. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi, 1998.

24. [www.cures-not-wars.org/dana1.html](http://www.cures-not-wars.org/dana1.html)

25. Ellis JR, Busse JE, Foss JF, et al: Postoperative management of myocardial ischemia, Anesthesiol Clin, 9: 609-635, 1991.

26. Breslow MJ: Neuroendocrine responses to surgery. In breslow MJ, Miller CF, Rogers MC editors: Perioperative management, St Luis, 1990, Mosby- year Book.

27. Hume DM, Egdahl RH: The importance of brain in the endocrine response to injury, An Surg 1959;150:697-706.

28. Bromage PR, Shibata HR, Willoughby HW: Influence of prolonged epidural

- blockade and blood sugar and Cortisol responses, Surg Gynecol Obstet  
1971;132:1051-1055
29. Chernow B: Humoral responses to graded surgical stress, Arch Intern Med  
1987;147:1273-1278.
30. Tuman KJ, McCarthy RJ, Spiess BD, et al: Epidural anaesthesia and analgesia  
decreases postoperative hypercoagulability in high risk vascular patients, Anesth  
Analg 70:s414,1990.
31. Bonica J. J.: Postoperatif Pain. John J. Bonica eds: The management of pain,  
Philadelphia, Lea&Febiger, 1990.
32. Erdine S. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı Genişletilmiş 2. Baskı 2002
33. Chadwick H. S. And ready L. B.: Intratekal and epidural morphine sulfate for postcesarean  
section analgesia, Anesthesiology, 68:925, 1988.
34. Rutter D. V., Skewes D. G., Morgan M. : Ekstradural opioids for postoperative  
analgesia: A double blind comparison of pethidine, fentanyl, morphine. Br J  
Anesth, 53:915,1981
35. Yeager M.P., Glass D. G., Neff R. K., et al: Epidural anaesthesia and analgesia in  
high risk surgical patients. Anesthesiology, 66: 729, 1987
36. Portenoy R. K.: Clinical application of opioid analgesics. In R. S. Sinatra, A. H.  
Hord. B. Ginsberg, L M. Preble eds.: Acute pain: Mechanism and management, 5t. Luis,  
Mosby-year book Inc.,1992.
37. Ready L. B.: Regional analgesia with intraspinal opioids. In J. Bonica eds.: The  
management of pain, Philadelphia, Lea and Febiger, 1990.
38. Preble L. M., Guveyan J. A., Sinatra R. S.: Patient characteristics influencing  
postoperative pain management. In R. S. Sinatra, A. H. Hord, B. Ginsberg, L. M.  
Preble eds.: Acute Pain: Mechanism and Management, St. Luis, Mosby year book

Inc., 1992.

39. Rawal N.: Postoperative pain and its management. In Raj P. Prithivi eds. Practice management of pain, St. Luis, Mosby year book Inc., 1992
40. Wall P. D.: The prevention of postoperative pain (editorial). *Pain*, 33, 289,1988.
41. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, et al. Pre-emptive, analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992;77:439-46.
42. Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitisation. *Anest Analg.* 1993;77:362-379.
43. Jeffrey A. Grass: Problems in Anesthesia, Management of Acute Pain, Jan. S:8-20, 45-71.
44. Kayaalp O: Klinik farmakoloji, 1995
45. A Review on Non-steroid Antiinflammatory Drugs, *Pain* 1994; 59:9-43.
46. Merry A, Power I: Perioperative NSAIDs: Towards greater safety, *Pain Reviews* 1995;2:268-291
47. Campbell WB. Lipid-driven autocooids: eicosanoids and platelet activating factor. In: Goodman AG, Roll TW, Neis AS, Taylor P eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, eight (international) edition. New York Mc Grow-Hill, 1991: 600-617.
48. Bunting S, Montana S, Vane JR. The prostacyclin-tromboxane A<sub>2</sub> balance. Pathophysiological and therapeutic implications. *Br Med Bull* 1983; 39: 217-76.
49. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9-43.
50. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66: 703-12.

51. Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1993; 70:434-39.
52. Schulze S, Sommer P, Bigler D et al. Effect of combined prednisolone, epidural analgesia and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. *Arch Surg* 1992; 127: 325-31.
53. Radhovan S, Rabasseda X., Lornoxicam-a new potent NSAID with an improved tolerability profile, 2000 :55-76
54. Micaela M., Buckley T, Brogden N.R.: *DRUGS*. Focus on ketorolac. London. 1990 ; 39 : 86 109
55. Kayaalp Oğuz, S.: *Tıbbi Farmakoloji.*, Ankara, 1990 ; 1, 2, 3, 1918-1919
56. Cooper S., Hersh E., Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxycam derivative, *Advances in therapy*, 1996 ; 13: 67-77
57. Futaki N, Takashi S, Kitagawa T. Anti inflammatory, analgesic, antipyretic and cyclooxygenase inhibitory effect of a NSAID agent, lornoxicam. *Jpn pharmacol Ther* 1997 ; 25: 55-71
58. L. Aabakken, Osnes M. Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healthy male volunteers, *Blackwell science Ltd*, 1996. 151-156
59. Serpell MG, Thomson MF: Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *Br.J.Anaest.* 1989 ; 163 :354-356 .
60. Van Der A. HE: A comparative trial of the analgesic effect of tiaprofenic acid and indomethacin in post-operative pain following spinal surgery in patients with radicular syndrome. *Pharmacotherapeutica* 1984.; 4 :43-47 .
61. Dickson JF, Wilkens RF, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of rheumatoids. *Clin Immunother* 1994; 2:185-91
62. Tigerstedt I, Janhune L, Tammisto, T: Efficacy of diclofenac in a single prophylactic dose in post operative pain. *Annals of Clinical Research* 1987; 19 :18-22.
63. Colguhoun AD, Feil D: Failure of rectal Diclofenac to augment opioid analgesia after Cholecystectomy. *Anaesthesia* 1989; 44 :57-60,
64. Serpell MG, Thomson MF: Comparison of Piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *Br.J.Anaest.* 1989 ; 163 :354-356 63
65. Sunshine A, Roure L, Colon A, Olson NZ, Gonzales L, Siegel C, Laske E: Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment post operative pain. *American Journal of Medicine.* 1988 ; 184 :16 22,

66. Pneholm S, Forrest M, Hjorts E, Lemwigh E: Pain Relief following herniotomy; a double-blind randomized comparison to placebo, acetaminophen plus codein. *J.Clin.Pharm.*1983 ;1 232 :37-43,
67. Dupuis R, Lemoy H, Bushnelle Mc, Duncan GH: Pre operative flurbiprofen in oral surgery, A method of choice in controllign post operative pain. *Pharmacotherapy*1988; 1 8 :193-200
68. Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, Hall DL, Burkonghan B: Supression of post operative pain hy pre operative administration of iboprofen in comparison to placebo, acetaminophen plus codeine. *J.Clin.Pharmacol.*1983 ; 232 :37-43
69. Jonsonn T, Rude C, Randberg FA, Johansen T, Lang Öensen T, Jensen NH: Post operative pain treated with piroxicam and buprenorphine, each drug alone or in a combination. *Pain (Suppl.5)* 1990.; 41 :71-80.
70. Owen H, Giavin RJ, Shaw NA: 'Iboprofen in the management of post operative pain. *Brith.J.Anaest.*1985.; 61 :702-706.
71. Staunstrup H, Ovensen J, Larsen UT, Efficacy and tolerability of lornoxicam in postoperative pain, *J.Clin pharmacol*, August 1999 :834-41
72. Yee J, Brown C, Allison C, Wildmann K: Analgesia from 1M Ketorolac Trometamine compared to morphine (MS) in severe pain following majör surgery. *Ciin. Pharmacol. Ther.*1985 p37-239. 64
73. Cashman JN, Jones RM, Fester JMG, Adams AP: Comparison of infusions of morphine and lysine acetyl salicylate for the relief of pain after surgery. *Brit. J.Anaest.*1985;157 :255-258
74. King J.S. Dexametasone- a helpful adjunct in manegemant after lumbar discectomy , *Neurosurgery* 1984; 14; 697-700
75. S.Radhofer-Welte; lornoksikam , A new potent NSAID with an imroved tolerability profile; *drugs of today*, 2000,p:55-73
76. Balfour J.A, Fitton A, Brarradell LB, Lornoxicam, areview of its pharmacology and theropatic potential in the manegement of painful and inflamatory conditions, *Drugs* 1996( April) 51 p:639
77. Shibata M, Ohkubo T, Takashi H, Inoki R. Modified formalin test, characteristic biphasic pain response. *Pain* 1989; 38:347-52.

78. Bianchi M, Panerai AE. Effects of lornoxicam, piroxicam, and meloxicam in a model of thermal hindpaw hyperalgesia induced by formalin injection in rat tail. *Pharmacol Res.* 2002 Feb;45(2):101-5.
79. Kwon MS, Shim EJ, Seo YJ, Choi SS, Lee JY, Lee HK, Suh HW. Effect of aspirin and acetaminophen on proinflammatory cytokine-induced pain behavior in mice. *Pharmacology.* 2005 Jun;74(3):152-6. Epub 2005 Mar 17
80. Li GY, Yang BX, Liu H. Analgesic actions after local peripheral administration of Lornoxicam in a model of formalin test in the rat. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2005 Sep;36(5):703-5.
81. Jeffry A. Grass: Problems in Anesthesia, Management of Acute Pain, Jan. S:8-20,45-71.
82. Özyalçın S: Preemptif analjezi, *Ağrı dergisi*,1998,7(2)s:5-10.
83. Martens M. Postoperative pain. *Clin Drug Invest* 2000;s47-50.
84. Skjodt NM, Davies NM.: Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxicom. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 421-428.
85. Buritova J and Besson M.: Dose-related anti-inflammatory/analgesic effects of lornoxicam: A spinal c-Fos protein study in the rat. *Inflamm Res* 1998; 47: 18-25.
86. Berg J, Fellier H, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D.: The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/2, inducible nitric oxide (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res* 1999; 48: 369-379.
87. McCormack KJ.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processes. *Pain* 1994; 59: 9-43.
88. Eroğlu L.: Periferik Analjezikler. *Ağrı*, Ed. Erdine S. Abdi ibrahim Abdi. *Algoloji Derneği istanbul*, 2002: 487-495.
89. Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham MB, Cirino G.: Novel nonsteroidal anti inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. *Gastroenterology* 1994; 107: 173-179.
90. Analysis of the mechanism underlying the peripheral antinociceptive action of sildenafil in the formalin test. *European Journal of Pharmacology* 512 (2005) 121– 127
91. Sen S, Dost T, Aydin ON, Oğurlu M, Temuçin S, Gürsoy F. The effects of combination of two lornoxicam doses and nitroglycerine on acute pain in rats. *Pain.* 2005 Oct;17(4):47-52.
92. Improving the efficiency of the formalin test. *Pain* 83 (1999) 561-569.

93. Bauduin H, Famaey JP. Comparison of the analgesic effects of  $\beta$ -cyclodextrin- piroxicam, sodium naproxen and potassium diclofenac utilizing the dental pain model. *J Pharm Care Pain Symptom Control* 1995;3:19-29.
94. Tamburro P, Galasso G. Studio clinico controllato sull'effetto antalgico del complesso piroxicam-beta-ciclodestrina nel dolore acuto musculo-scheletrico e/o articolare. *Reumatologo* 1989;6:237-41.
95. Costa S, Mioli M, Ravaioli R, et al. Prostaglandin synthetase inhibitor piroxicam beta-cyclodextrin in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res* 1987;42:156-64.
96. Di Matteo L, Fratelli V, Oliani C, et al. La spalla dolorosa semplice: efficacia antalgica e tollerabilita del trattamento con il complesso piroxicam-beta ciclodestrina. *Arch Med internal* 1989;41(4):261-72.
98. La Montagna G, Tirri G, Cacaè E, et al. Quality of life assessment during six months of NSAID treatment[Gonarthrosis and Quality of life(GOAL) study]. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:49-54.
99. Tamburro P, Galasso G. Efficacia e tollerabilita del piroxicam-beta- ciclodestrina nel trattamento del dolore musculo-scheletrico. *Reumatologo* 1989; 10:104.,
100. Arm G, Figola A, Ghinelli M, et al. Trattamento dell'algia post-chirurgica o post-traumatica con piroxicam beta-ciclodestrina per via orale. *Minerva Ortop Traumatol* 1988;39(6):447-55.
101. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-73.
102. Ong KS, Seymour RA, Chen FG, Ho VC. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 771-6.
103. Akarsu T, Karaman S, Akercan F, Kazandi M, Yucebilgin MS, Firat V. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31: 133-6.
104. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992;44 (Suppl 5): 14-30.
105. Rosenow DE, van Krieken F, Stolke D, Kursten FW. Intravenous administration of lornoxicam, a new NSAID, and pethidine for postoperative pain: a placebo-controlled pilot study. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 11-19.

106. M. Özyılmaz, G. Ölmez, D.G. Uluç. Lornoxicam administered preemptively appeared to improve the quality of postoperative analgesia and led to reduced consumption of opioid analgesic postoperatively. 2005; 13 (4) : 258- 262 Journal of anesthesia
107. Bruno E.Porcellini A, Farronato GP, et al. II dolore post-estrattivo. Trattamento analgesico con piroxicam. Dental Cadmos 1987;14:61-8.
108. Marcucci M.Panelli G.Cambini S. Clinical experience in the treatment of dental pain. Clin J Pain 1991;75 Suppl. 1: s72-76
109. Dolci G.Ripari M.Pacifici L,et al. Evaluation of piroxicam  $\beta$ -cyclodextrin, piroxicam, paracetamol and placebo in post-operative oral surgery pain. Int J Clin Pharm Res 1994; 14(5/6): 185-91. 71. Watson, M.W., Watson, M.J., Frame, W.T., A double blind, randomized trial to compare the analgesic effect of oral premedication with paracetamol, diclofenac, or diclofenac and paracetamol, on postoperative pain following surgical suction termination of pregnancy. J. Ambulatory Surgery, 12, (2005), 35-38.
110. Watson, M.W., Watson, M.J., Frame, W.T., A double blind, randomized trial to compare the analgesic effect of oral premedication with paracetamol, diclofenac, or diclofenac and paracetamol, on postoperative pain following surgical suction termination of pregnancy. J. Ambulatory Surgery, 12, (2005), 35-38.
111. Botting, R., Ayoub, S.S., COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. Prostaglandins, Leucotriens and Essential Fatty Acids, Phormakol Res. 72, (2005), 85-87.
112. Cram DJ, Cram JM. Host-guest chemistry. Science 1974;183(4127):803-9.
113. Mather LE, Cousins MJ, Huang YF, Pryor ME, Barratt SM. Lack of secondary hyperalgesia and central sensitization in an acute sheep model. Reg Anesth Pain Med. 2000 Mar-Apr;25(2):174-80.
114. Nikoda VV, Maiachkin RB, Bondarenko AV, Mikhaïlov IuE, Anosova NP. Use of lornoxicam for analgesia in the early postoperative period. Anesteziol Reanimatol. 2001 May-Jun;(6):47-50
115. Ö.Özkarakaş, Ö.Canbay, N.Çelebi, A.Şahin,A.H.Karagöz. Sıçanlarda İnflamasyon ve Mekanik Hiperaleji Modelinde Lornoksikam ve Ketaminin Etkileri; Türk Anest Reanm. Dern. Dergisi 2007: 35(4): 227- 234.