

T.C. Sağlık Bakanlığı
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1.Anestezi ve Reanimasyon Kliniği
şef. Dr. Zuhal ARIKAN

LOMBER DİSK CERRAHİSİNDE
POSTOPERATİF AğRI TEDAVİSİ İÇİN
LORNOKSİKAM VE TRAMADOL
UYGULAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yasin YENER

İstanbul - 2005

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca kişiliği, deneyimi, bilgi ve birikimi ile yetişmemiz için destek veren değerli Klinik Şefimiz Sayın Dr. Zuhal ARIKAN'a , II. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Şefi Sayın Dr Serhan ÇOLAKOĞLU'na, birinci ve ikinci anestezi klinikleri şef yardımcısı, başasistan ve uzmanlarına, beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, tüm hastanemiz çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Dr . Yasin YENER

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR-----	3
GİRİŞ -----	4
GENEL BİLGİLER -----	5
MATERYAL METOT -----	32
BULGULAR -----	35
TARTIŞMA -----	54
SONUÇ-----	58
ÖZET -----	59
KAYNAKLAR -----	60

KISALTMALAR

NSAİİ :Non-Steroid Anti İnflamatuar ilaç

LA: Lokal anestezi

IASP: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı

ASA: American Society of Anesthesiologists
(Amerikan Anestezistler Birliği)

VC: Vital kapasite

FEV 1: Birinci dakika zorlu expirium volumü

FRC: Fonksiyonel residüel kapasite

K⁺ potasyum

SG: Substantia nigra

PET: Pozitron emisyon tomografisi

VAS: Visuel analog skalası

CGRP: Calcitonin gene related peptid

THAL: Talamus

LS: Limbik sistem

nSTT: Neo Spinothalamic Tract
(spinothalamik yol)

PAG: Periaqueductal gri madde

RVM: Rostro ventral medulla

DLF: Dorsolateral funikulus

TENS: Trans-kutan sinir stimülasyonu

PG: Prostaglandin

COX: Siklooksijenaz

VRS : Verbal Rating Skala

PID: Pain intensity difference
(ağrı şiddeti değişimi)

PAR: Pain relief (saatlik ağrı azalması)

HSA: Human Serum Albumin

NIBP: Non İnvaziv Blood Pressure
(Non İnvaziv Kan Basıncı)

GİRİŞ

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanımında olmasına karşın, halen birçok hasta, cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi görmeye mahkum edilmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların % 30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir (1).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli payı vardır. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkilemektedir (2).

Stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından salgı maddelerinin salınımı ile belirlenen bir tablo olarak tanımlanmaktadır (3).

Tüm bu bilgilerin ışığında, uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme ve iyileşmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasına katkı sağlayan önemli bir faktördür(4).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde diğer yöntemlerin yanında üç ilaç grubu kullanılmaktadır. Bunlar :1-Opioidler, 2-Non-opioidler, 3-Bölgesel tekniklerle uygulanan lokal anestezi(LA) grup ilaçlardır (5,6).

Lornoksikam; yeni geliştirilmiş non steroid anti-enflamatuar bir ilaçtır(NSAİİ)(7,8).

Tramadol hidroklorür ise; hem opioid hem de nonopioid etkileri olan sentetik bir kodein türevidir(9).

Bu çalışmada vertebral diskektomi operasyonu uygulanan hastalarda, non steroid bir ilaç olan lornoksikam ve zayıf opioid türevidir tramadol hidroklorür' ün postoperatif analjezi etkinliği ve yan etkileri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Ağrı Nedir?

Ağrı (pain); latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (5,6).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

Ağrının Tarihçesi:

İnsanlık tarihi kadar eski olan ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye dek pek çok evreden geçmiştir (1).

M.Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, Akupunktur'un ağrı giderici özelliğini tanımladılar.

M.Ö. 2000'lü yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı.

1806 yılında Serturmer; opium alkaloidlerinden morfin'i izole etti.

1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi.

1884'de Caris Koller; kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi.

1948'de Kele; ilk ağrı çizelgesini önerdi

1965’de Melzack ve Wail, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisi’ni yayınladılar.

1973’de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi.

1975’de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa’da toplandı.

1979’da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar.

Ağrının Sınıflaması:

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi, standart bir sınıflamayı olanaksız kılmaktadır. Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür(1).

- 1- Fizyolojik –kliniğe göre
- 2- Süresine göre (akut veya kronik)
- 3- Kaynaklandığı bölgeye göre (somatik, visseral , sempatik)
- 4- Mekanizmalarına göre (nosiseptif, nöropatik, deaferantasyon, reaktif, psikosomatik)

Ağrı belirleyicileri:

Ağrı olayı ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Genellikle ağrının kaba şekilde algılanması uyarı hipotalamusa geldiğinde, tam algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır.

Ağrılı uyarana motor yanıtlar:

A- İstemli yanıtlar: Konuşma, sızlanma, yüzün buruşturulması, ağrıyan bölgenin uyarandan uzaklaştırılması, belli pozisyona girme, kıvrınma gibi yanıtlar olup, kişinin ağrı duyduğunu gösteren davranış biçimlerini oluştururlar.

B- Otonom yanıtlar: Ağrı; müsküler, vasküler, visseral ve endokrin olmak üzere bir çok otonom yanıtı neden olur. Spinal seviyede uzanan segmental refleksiyle fleksiyon ve çekilme sağlanır. Medulla ve ponda dolaşım ve solunum merkezleri uyarılır. Hipofizin hormon sekresyonu etkilenir. Aynı zamanda hipotalamusun sempatik sistemi uyarması ile

kızgınlık ve korku ifadeleri oluşur. Retiküler formasyon uyarılarak uyanıklık sağlanır. Nahoş bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir. Frontal lobun uyarılması da hafızayı etkiler(9).

Ağrılı uyarılar:

Çeşitli uyarılar genellikle de doğal uyarıların aşırı şiddette olanları ağrı uyandırmaktadır. Bu uyarıların ortak özellikleri dokulara zararlı olmalarıdır. Bunlar:

üç grupta toplanırlar:

- 1- Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyarılar
- 2- Laktik asit birikimine neden olan iskemi
- 3- Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon

Son yıllarda hem ağrılı uyarıları algılayan reseptör (**nosiseptör**) lerin hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediatör işlevi gören bir çok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır (10).

Ağrı Reseptörleri:

Ağrı reseptörleri; cilt, derin dokular ve organlarda bulunan nosiseptör adı verilen serbest sinir uçlarıdır. Bu reseptörler vücuttan salgılanan ağrı yapıcı maddeler olan **asetilkolin, hidrojen iyonları** (pH < 3 olacak şekilde hidroklorik asit veya laktik asit), **K⁺ iyonları, prostaglandin, lökotrien** gibi **araşidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler** ve **P maddesi** gibi maddeler tarafından uyarılabilirler(10).

Opioid Reseptörleri ve Endojen Opioid Peptidler

(Endojen Analjezik Sistem)

İlk kez 1973'de gösterilen opioid reseptörleri beyin sapı, talamus, n.amygdalus, arka hipofiz ve m.spinalis s. gelatinosa'sında yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opioidler bu reseptörlere spesifik bir biçimde bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin opioidlerle veya elektrikle uyarılması sonucu analjezi meydana gelmekte ve bu etki

antagonistlerle ortadan kaldırılmaktadır. Bu reseptörler; mü, kappa, epsilon, delta ve sigma olmak üzere 5 ana grupta toplanmaktadır (11).

Endojen opioid peptidler: Bu kadar spesifik reseptörlerin bulunuşu, reseptörlere bağlanan özel endojen maddelerin varlığına dikkat çekmiş ve çalışmalar sonucu üç peptid sisteminin varlığı ortaya konmuştur.

1- Pro-enkefalin A sistemi: Delta ve mü reseptörlerini uyarırlar.

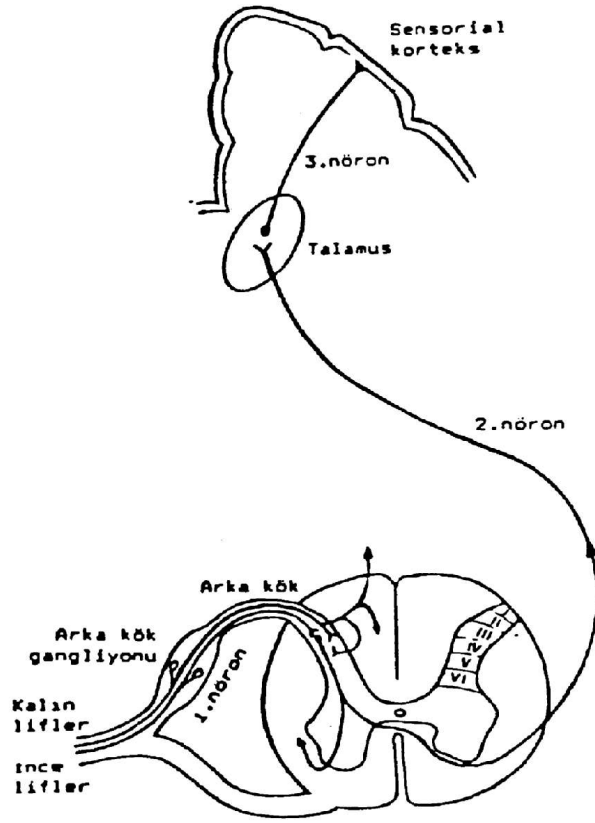
2- Pro-enfekalin B (Prodinorfin) sistemi: Kappa reseptörlerini uyarırlar.

3- Endorfinler (Endojen morfinler): Mü reseptörlerini uyarırlar.

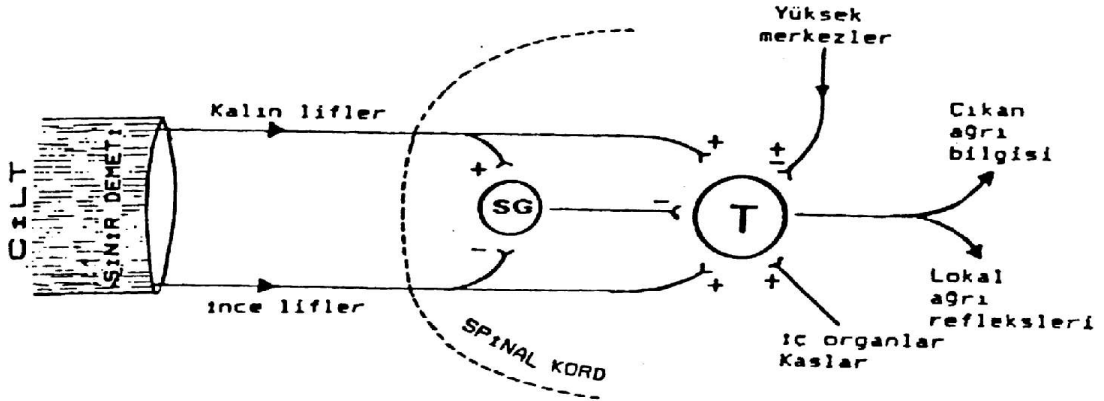
Ağrı Teorileri:

1965'te Melzack ve Wail tarafından ileri sürülen ve günümüzde işlevine mantıklı şekilde açıklık getirilen '**Kapı-Kontrol Teorisi**' otoritelerce en çok kabul gören teori olarak günümüzde de kabul görmektedir (12).

Kapı Kontrol Teorisi : Bu teoriye göre, ağrılı uyaranlar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir (Şekil 1). Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, substantia gelatinosa (SG) 'yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmission (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır



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



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

Bu bilgilere dayanarak Kapı Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir (Şekil 2).

1- Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.

2- Kapı; kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler

(A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).

3- T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağırlı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır .Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.

4- Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar.

Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi:

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir.

Tip 1 Ölçümler:

Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir;

1-Fizyolojik yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme

2- Nörofarmakolojik yöntemler : Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi)

3- Nörolojik yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET)dir

Tip 2 Ölçümler:

Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır

A-Tek boyutlu yöntemler: Kategori skalaları, sayısal skalalar, vizuel analog skala (VAS)'ları hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

a- Kategori skalası, ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere 5 bölüme ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer.

b- Sayısal skalada; 0 (ağrı yok) - 100 (olabilecek en şiddetli ağrı)

c-Vizuel analog skala'da(VAS); Bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde ağrısını ifade eder.

B-Çok Boyutlu Yöntemler: En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı Sorgulaması olup, ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir.

Ağrının Nörofizyolojisi:

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissinin, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir(1)

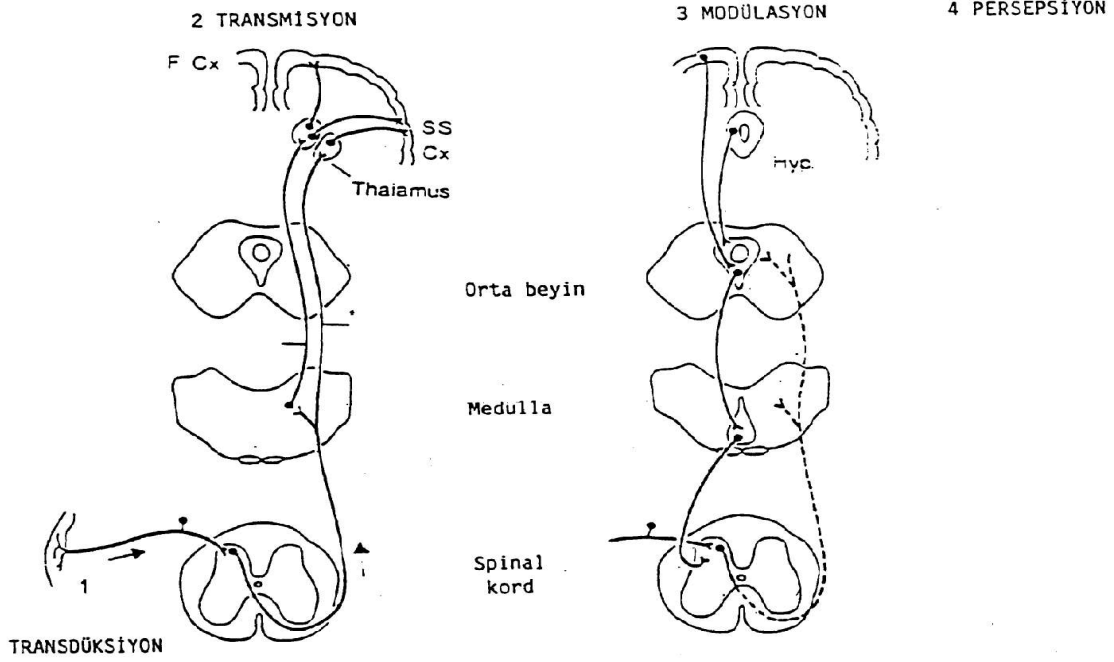
Ağrılı uyaran 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir:

1-Transdüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarması

2- Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi

3- Modülasyon: Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu

4- Persepsiyon: Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması



Şekil 3: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları

Transdüksiyon(1) ve transmisyon(2) dört ayrı bölümde incelenebilir:

A. Periferik sistem

B. Spinal kordun arka boynuzu ve trigeminal subnukleus caudalis(medüller arka boynuz)

C. Assendan sistem

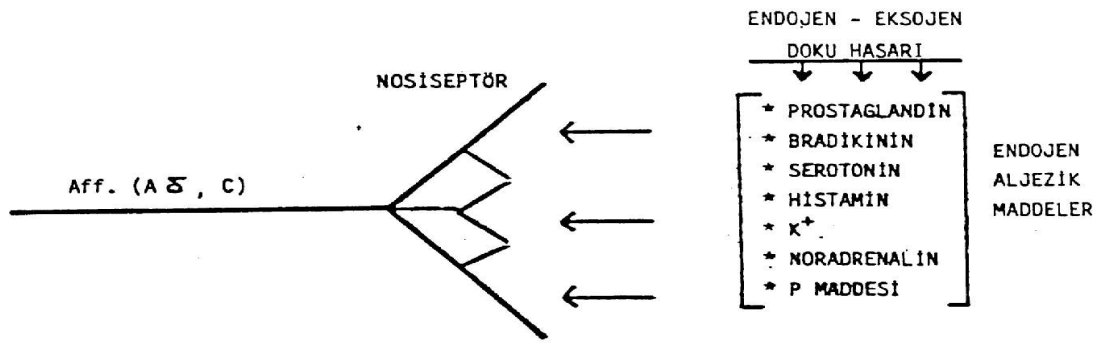
D. Supraspinal sistem

A. Periferik Sistem

Sensoryel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Ağrı reseptörleri, en yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalize olmuşlardır.

Ağrı reseptörlerinin uyarılmaları, endojen ve eksojen doku hasarı sonucu açığa çıkan potasyum(K) bradikinin, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), serotonin, histamin, noradrenalin P maddesi gibi endojen aljezik maddeler ile olur

(**transdüksiyon**) (Şekil 4). Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi AS ve C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna gelir (1.nöron,1.sinaps).



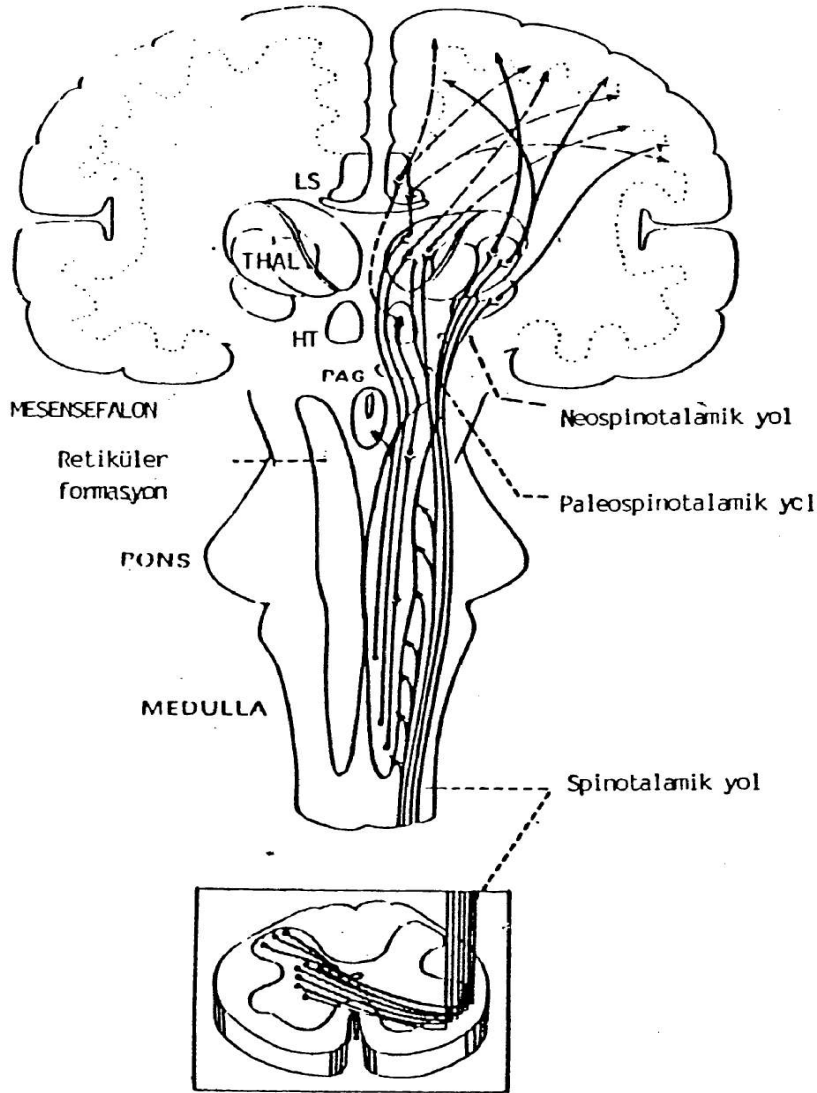
Şekil 4: Transduksiyon

B- Spinal Kord Arka Boynuzu

Aδ ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik refleksi, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor refleksi neden olur. Böylece oluşan spinal refleksi nosiseptif stimulusun segmental refleksi cevabını oluştururlar. Transmisyonunda asıl önemli olan, arka boynuzda gelen nosiseptif impulsun aynı segmentte substantia gelatinosa'yı çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral gadrant'da spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerlemesidir (Şekil5).

C- Assendan Sistem

Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamus'a gelen (2. nöron) assendan sistem, (spinotalamik sistem - STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur (Şekil 5).



Şekil 5: Transmisyon

THAL: Talamus

LS: Limbik sistem

PAG: Periaquaduktal gri madde

STS; filogenetik gelişimlerine, talamusta sonlanmalarına ve beyin bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki ayrı ana yoldan oluşmaktadır(11).

Neospinothalamik yol (nSTT) ve paleospinothalamik yol (pSTT).

A- n-STT; filogenetik olarak daha yenidir. Kalın liflerden oluşur. Talamus'un lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosiseptif sistemin 3. nöronu ile sinaps yaparak nosiseptif bilgiyi somatosensoriel kortekse projekte eder Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler vermektedir.

B - pSTS; paramedial assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden meydana gelmektedir. n-STs'nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapı gösterir.

D- Supraspinal Sistem

Paleospinotalamik yolun (pSTT) taşıdığı impulsu formatio reticularis'e, periaquaduktal gri maddeye , hipotalamus'a, limbik sisteme ve medial talamus'a projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur.

3-Modülasyon

Bu şekilde santral sinir sistemi içinde iletilen ağrı bilgisi, yine santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir. Ağrının modülasyonu denilen bu olay santral sinir sisteminde yer alan 3 major anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır(11) :

1- Orta beyin (PAG)

2- Pons: Lateral ve dorsal pontin tegmentum

3-Rostroventral medulla(RVM) : Nukleus raphe magnus ve formatio retukularis

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda iner ve nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunun yüzeyel laminalarında (Lamina I, II , V) sonlanır (inen inhibe dicit sistem).

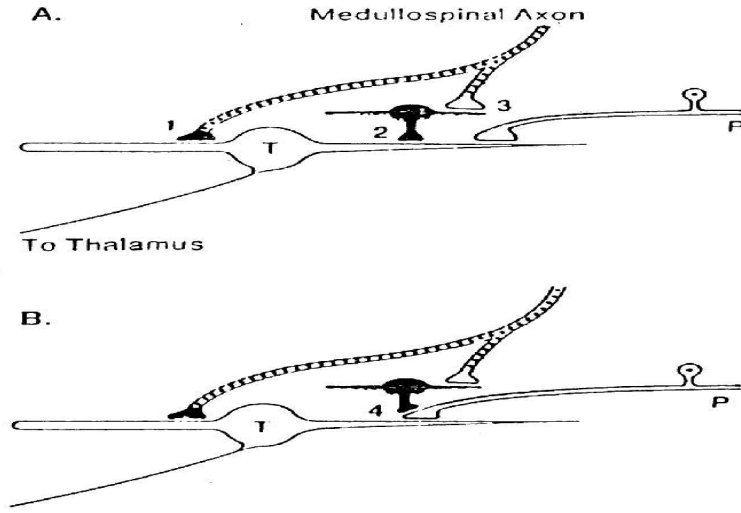
DLF içerisinde spinal korda inen inhibe edici sistem liflerinin doğrudan PAG dan projekte olanları önemsiz kabul edilebilecek kadar azdır. Esas olan, Pons ve

RVM'den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM'den serotonerjik nöronlarla (nörotransmitter olarak serotonin kullanılarak), pons'dan da nöroadrenerjik nöronlarla (noradrenalin ile) spinal korda projekte olmaktadır. Serotonin spinotalamik hücrelere doğrudan ya da enkefalinerjik inhihe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder .Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki alfa 2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir(11).

4- Persepsiyon

Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Ağrı bilgisi, periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilmekte,arka boynuz, talamus ve korteks'deki nöronlar uygulanan ağırlı uyaran şiddeti ile orantılı yanıtlar vermektedir. Psikofizik laboratuarlarda yapılan deneysel çalışmalarda uyaran şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında ileri derecede korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda çok benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrı aynı korelasyonu göstermemekte kişiden kişiye , ortama ve duruma göre farklılık göstermektedir.

Bu faktörlerin santral sinir sisteminde ağrı iletisini kontrol eden yollara nasıl etki edebildiği ve bireyler arasındaki persepsiyon değişkenliğine ne ölçüde katkıda bulunduğu henüz tam olarak ortaya konulamamışsa da persepsiyonun, sonuçta iletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve humoral faktörlerin etkileşiminin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (12).



Şekil 6. Ağrı İletisinin Desenden İnhibisyonunun Spinal Düzeyde Gösterimi

A) bir kısmı serotonerjik olan inen medullo spinal axonlar, STT nöronlarını ya doğrudan postsinaptik olarak (1) ya da postsinaptik olarak T hücrelerini (2) inhibe edecek olan inhibe edici bir ara nöronu (3) aktive etmek suretiyle inhibe ederler

B) bir diğer olasılık da inhibe edici aranöronların primer afferent (P) nin spinal ucunu presinaptik olarak inhibe (4) etmesidir

POSTOPERATİF AĞRININ FİZYOLOJİSİ VE ETKİLERİ

Postoperatif ağrı genellikle tanısal bir önem göstermez. Temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı; akut ağrının farklı bir tipidir ve akut ağrı tedavisindeki prensipler burada da geçerlidir. Bazı olgularda, insizyona veya kapanmayan yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer dokulara ait ek bir hasar oluşabilir. Böyle olgularda postoperatif ağrı tanısal önem kazanır. Eğer ağrı bütünüyle ortadan kaldırılsa visseral distansiyon (genellikle mesane), kompartman sendromu, basınç nekrozu, enfeksiyon, iskemi veya sinir hasarının varlığını belirlemek için diğer belirti ve bulgulara güvenilmek zorunda kalınır (13,58).

Rutin cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve sonuç olarak dokularda cerrahiye bağlı bir yara oluşur. Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir. Bu süreç **yara iyileşmesi** olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin **enflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme)** olmak üzere üç fazı vardır (14).

Enflamasyon (eksüdatif faz) ; yaraya bağlı ilk 1 ila 5. günler arasında oluşur. Postop ağrı bu dönemdeki değişiklikler ile birlikte görülür. Enflamasyon normal bir dokunun travmaya verdiği akut cevaptır. İlk olay yaralı damarları nevroz kontraksiyonudur. Küçük damarlarda vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma fenomeni ile birlikte kesilen damar ağzından primer hemostatik tıkaç meydana gelir. Yaralanma sonucu yaralı yüzey kanla örtülür. Buradaki trombositler yaralı damar subendotelinde bulunan kollajen ile yapışır ve kümeleşir. Açığa çıkan çeşitli vazoaktif maddeler kesik damar ucunun bu primer tıkaç etrafında daha fazla kontraksiyonunu sağlarlar. Kan subendotelyal kollajenle bir araya gelince Hageman faktörü aktive olur, trombosit granül depolarını boşaltarak degranüle olur, serotonin gibi maddeleri açığa çıkarır ve çökerler(14). Trombositler ayrıca trombosit kökenli büyüme faktörü , serotonin , PAF, adenosin difosfat ve tromboksan gibi endojen aljezik maddeler açığa çıkarırlar.(şekil 4)

Tüm bu bilgilerin ışığında postoperatif ağrı mekanizması sürecinde; insizyon ile damar kesisine ve dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem , sinir kesisine bağlı nöropati ,kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmalar rol oynamaktadır.

Postoperatif ağrı periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (**A-delta ve C**) yoluyla olur. İnsizyon ile cilt afferentleri aktive edilir, insizyon veya traksiyon (ekartman) ile kas afferentleri aktive edilir ve inatçı (kalıcı) refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur. Sonuçta organ distansiyonu oluşabilir ve visseral afferentler cerrahi (diatermi veya traksiyon) tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir. Postoperatif ağrı; ölüm korkusu, sakat kalmak, kontrol kaybı ekonomik ve ailesel faktörler içerebilir. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur . Ameliyat sonrası dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar(15).

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde; nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonel, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Tedavi edilemeyen ciddi ameliyat sonrası ağrı öksürememeye

bağlı atelektazi, hareketliliğin azalmasına bağlı tromboembolik komplikasyonlar gibi problemler artar.

Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direncinin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır(16).

Post-operatif ağrı nedeniyle oluşabilen bu komplikasyonlar 5 ana grupta toplanabilir:

- 1- **Solunum sistemi üzerine etkileri:** Vital Kapasite (VC)'de azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV₁) azalma. fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) de azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi sıklığında artma.
- 2- **Nöroendokrin sistem üzerine etkileri:** Plazma adrenalin. noradrenalin ve kortizol düzeylerindeki değişimler.
- 3- **İmmobilizasyon dolayısı ile gelişen komplikasyonlar:** Trombus, pulmoner emboli dekübitus ülserleri sıklığındaki artmalar
- 4- **Psikolojik etkileri:** Sıkıntı, anksiyete, depresyon yaratabilir.
- 5 - **Otonom Sinir Sistemi üzerine etkileri:** Terleme, bulantı.

Post-operatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde bu komplikasyonların hemen hepsini önlemek günümüzde artık olanaklar dahilindedir.

TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, her iki komponenti de etkileyen (anksiyete veya depresyon) ve ağrıya karşı cevabı artıran diğer nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir.

Postoperatif ağrı tedavisinde ; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek günümüzde artık olasıdır.

Akut ve postoperatif ağrı tedavisinde genel prensipler şu şekilde sıralanabilir.

1. Periferik antiinflamatuvar ilaç tedavisi,
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı (topikal),
3. Periferik sinir blokları (lokal anestetiklerle),
4. Bölgesel sinir blokları - Spinal blok (narkotik ve non-narkotikler),
-epidural blok (narkotik ve non-narkotikler)
5. Santral analjezi (yüksek merkezler),
6. Bu yöntemlerin kombinasyonu.

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres (**sempatik cevap**), biyolojik olarak yararlıdır. Ancak postoperatif devredeki stress cevap tüm fizyolojik sistemlerde birtakım yan etkiler etkiler oluşturur.

Postoperatif ağrının geçirilmesinin cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Perioperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önleyebilmek de olasıdır. Postoperatif ağrı akut ağrıdan farklı psikolojik faktörler içerir. Son yıllarda ağrı mekanizması, fizyopatolojisi ve ağrı iletimindeki yeni gelişmelerin yanında yeni analjezik ilaçlar ve komplike cihazların tedavi alanına verilmiş olmasına karşın cerrahi girişim geçiren hastaların çoğunda hala, eski alışkanlıkları ya hiç ya da çok az değişiklik içeren postoperatif tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hastaların analjezik gereksinimindeki değişiklikler ya çok yüksek, daha sıklıkla da tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Örneğin; opioidlerin kan seviyesindeki dalgalanmalar, kan seviyesi yüksek ise yan etkiler veya sedasyona, kan seviyesi düşük ise yetersiz analjeziye neden olur. Yetersiz analjezinin diğer bir nedeni de doz tekrarındaki

gecikmedir. Hastanın ağrısı bir kez başladıktan sonra başlangıçtaki etkinin tekrar sağlanması için gerekli dozun ayarlanması zordur.

TEDAVİ EDİLMEYEN AKUT AĞRININ OLUMSUZ ETKİLERİ

Tüm majör cerrahi girişimlerde başlangıçta hastalarda ölüm korkusu söz konusudur. Daha sonra bu korku yerini anksiyete ve postoperatif ağrı korkusuna terk eder. Postoperatif ağrı ile anksiyete arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Anksiyetenin artması ve korku, ağrı seviyesinin ve analjezik gereksiniminin artmasına neden olur. Korku, anksiyete, kontrol kaybı hissi, izole edilme ve normal sosyal hayattan uzaklaşma korkusu, ağrıya karşı öğrenilmiş ailesel veya kültürel cevaplar, kişisel deneyimler gibi psikolojik faktörler, postoperatif ağrı cevabını artırır veya azaltabilir. Ağrının ifade edilme şeklinde de büyük değişiklikler vardır. Bazı hastalar yüksek toleransları nedeniyle çok az veya hiç ağrı duymayabilirler

POSTOPERATİF AĞRININ ÖNLENMESİ (PREEMPTİF ANALJEZİ)

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimülasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuğundan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Ancak, proflaktik olarak uygulanan düşük dozda opioidler bu santral hipereksitabiliteyi tamamen ortadan kaldırır. Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonel bloklarla önlenir ve opioidlerle değiştirilebilir. Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek iyi tanımlanmıştır. NSAİ ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinmektedir. Prostoglandinler cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperanaljezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi, enflamatuar mediatörler salınmadan önce proflaktik olarak (**preemptif analjezi**) uygulanır. Ağrının önlenmesinde psikolojik yöntemlere de başvurulabilir. Preoperatif vizitin ; postoperatif ağrı, opioid uygulaması ve hastanede kalış süresi üzerinde çok önemli etkileri vardır. Postoperatif ağrı tedavisinde anksiyeteyi azaltıcı uygulamaların proflaktik etkisi vardır.

Hastanın iyi hazırlanması, derin solunum ve gevşeme teknikleri gibi psikolojik yöntemler anksiyolitik ve analjezik gereksinimini azaltır. Akut ağrının etkin tedavisi kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önler. Bazı inatçı (kalıcı) postoperatif sendromların tedavisi özellikle zordur. Bu nedenle major klinik proflaktik teknikler uygulamalardır (17).

AĞRININ GİDERİLMESİ

Ağrının tedavisi planlanırken ağrının tipi, yeri, şiddeti, hastanın yaşı fizik durumu göz önünde bulundurularak aşağıdaki yöntemlerden birisi seçilmelidir (17).

A- AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ

1- Geçici Yöntemler:

Bölgesel infiltratif Yöntemler

a-Lokal Anestezik Uygulanan Yöntemler

b-Epidural ve İntratekal LA ve Opioid Enjeksiyonu

2- Uzun Süreli veya Kalıcı Yöntemler:

a-Nörolitik yöntemler

b-Termokoagülasyon (Radyofrekans)

c-Krio-analjezi

d-Cerrahi yöntemler

B- STİMÜLASYON YÖNTEMLERİ:

a-Hiperstimülasyon analjezisi

b-Elektrik stimülasyonu

c-Trans-kütan sinir stimülasyonu (TENS)

d-Akupunktur

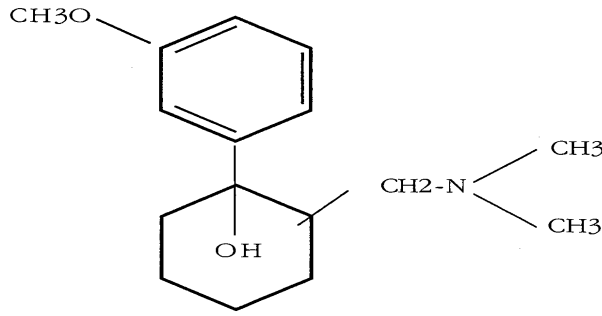
C-SİSTEMİK UYGULAMALAR(İLAÇ TEDAVİSİ)

a-Non-Steroid Anti-İnfiyamatuar İlaçlar (NSAID)

b-Opioidler

TRAMADOL

Tramadol HCL, yapıca kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür. Kimyasal yapısı şekil 7'de gösterilmiştir(18).



Tramadol

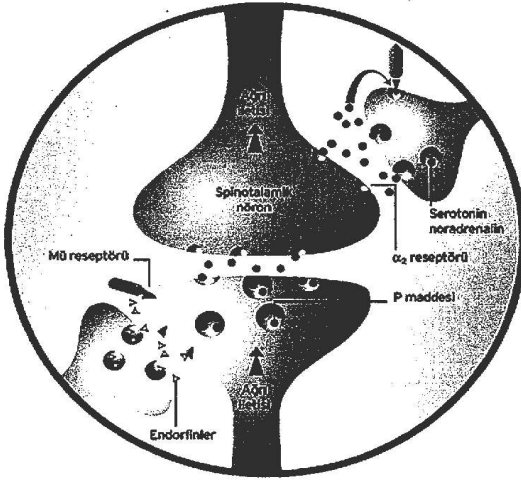
Şekil 7:

Tramadolün kimyasal yapısı

Analjezik olarak gravimetrik etki gücü,

morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Tramadol opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan nalokson tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik tramadolün, morfin yoksunluk semptomlarını baskılayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol, tavan etkisi de göstermemektedir. Tramadol, bir yandan mü reseptörlerine bağlanıp, agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, bir yandan da özellikle monoaminerjik yollar ile serotonin ve noradrenalinin geri emilimini baskılamakta ve

analjezik iletiyi güçlendirmektedir. Deneysel olarak mü, kappa, delta reseptörlerine eşit derecede affinite gösterir. Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte, aktif metabolitlerinin afinitesi, tramadolden 5-6 kat daha fazladır. Serotonin ve noradrenalin için geri alımı(reuptake) inhibe edici etkisi imipraminden daha zayıf olmakla birlikte aktif metabolitlerinde bu etki de güçlenmekte ve hızlı gerçekleşmektedir. Ancak, tramadolün etki mekanizmasında etkinin asıl ortaya çıkmasını sağlayan bu iki etki noktası arasındaki sinerjidir. Çift etki noktası sayesinde morfin ve türevlerine yakın bir analjezik etki sağlanabilmektedir(15,18,19).



Şekil 8: Tramadolün etki mekanizması

Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

- 1-Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımı engellenir
- 2-Supraspinal sinapsiarda monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimi yavaşlar

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre önemli avantajlar sağlanmıştır (17).

Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir. Oral dozun yaklaşık % 80'i sistemik olarak yararlanılabilen dozdur ve iki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Rektal olarak da etkindir. Böylelikle ilacı intramusküler, intravenöz ve gastrointestinal yol aracılığıyla eş dozlarla uygulamak mümkündür. Tramadol'ün yarı ömrü uzundur (genç gönüllülerde yaklaşık

6 saattir-parenteral uygulama ile (5.16±0.81 saat) ve 3-4 kez/gün şekilde uygulanır. Yavaş salınımlı tablet ve damla formları günde 2 kez kullanıma olanak verir. Tramadol ve metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Metabolitlerin yarı ömrü metabolize olmamış madde ile aynıdır. Son olarak etki şekli, sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile sonuçlanan tipik opioid yan etki riski korkusu, belirgin şekilde daha düşüktür. Özellikle, solunumun merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemi olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir problemdir(18).

Tolerabilite ve ilaç etkileşimleri

Genelde, tramadol klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Tramadolün oral yada parenteral uygulamaları ile en sık görülen yan etki, bulantı (% 6,1), baş dönmesi (% 4,6), sersemlik (% 2,4), halsizlik (% 2,3), terleme (% 1,9), kusma (% 1,7) ve ağız kuruluğu (% 1,6)'dur. Yan etkiler hastaların % 15'inde ortaya çıkmıştır. Özellikle morfin gibi diğer opioidlere benzemeksizin, tramadol önerilen terapötik dozlarda klinik olarak anlamlı bir solunum depresyonuna yol açmamıştır. Tramadol alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının <% 1 olduğu saptanmıştır (18,19).

Tramadol ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür (100.000'de 0,7-1,5 suistimal yakası). Dozaşımı ile ilişkili en yaygın semptomlar letarji (% 30), bulantı (% 14), taşikardi (% 13), ajitasyon(%10), nöbetler (% 8), koma (% 5), hipertansiyon (%5) ve solunum depresyonu (% 2)'dur. Tramadol doz aşımı ile ciddi bir kardiyotoksisite gözlenmemiş olup nalokson ile tedavisinde hastaların % 50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir. Tramadol ile trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar, MAO inhibitörleri, nöreleptikler, nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçlar ile dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir.(15,16,18,19,20)

Tramadolün farmakodinamik özelliklerinin özeti

Opioid etkileri : Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve K reseptörlerine afinitesi çok düşüktür. Mü afinitesi morfin ve kodeinden çok daha düşüktür. Aktif

metabolitlerinin mü afinitesi daha yüksektir. Etkisinin sadece % 30'u nalokson tarafından antagonize edilmektedir.

Monoaminerjik etkileri : Supraspinal sinapslarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe etmektedir (analjezik etkisi yohimbin ile büyük oranda azaltılabilir). Bu etki mekanizması sayesinde ağrı iletimi yavaşlar ve azalır.

Respiratuar etkiler: Postoperatif dönemde erişkinde, çocuklarda solunum depresyonuna yol açmaz. Tramadol alan erişkin ve çocuklarda oksijen saturasyonunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. İnspiratuar—ekspiratuar oksijen farkı, end-tidal karbondioksit yoğunluğu, solunum hızı gibi ölçümlerdeki değişiklikler plaseboya eşdeğerdir.

Çocuklarda ve erişkinlerde postoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde değişiklik oluşturmaz. Abdominal cerrahi sonrasında kullanımı, GIS işlevlerinde bozulmalara yol açmaz(14,20).

Postoperatif Tramadol Kullanımı;

Vickers'ın 1995 yılında yaptığı çalışma, tramadol'ün postoperatif dönemdeki kullanımını oldukça detaylı bir şekilde araştırmıştır (21). Günümüze kadar postoperatif kullanımı konusunda çok fazla klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada İngiltere'deki genel uygulamalar ve tramadol ile ilgili deneyimler açısından detaylı bilgiler yer almaktadır

Sürekli, fakat giderek azalan bir olgu olan postoperatif ağrı, klinik pratikte 3 fazdan meydana gelir: faz 1, yoğun bakım odasındaki ilk 1-2 saattir; faz 2, sonraki 12-24 saattir; ve faz 3, postoperatif ilk gün ve takip eden günlerdir. Bu fazlar farklı klinik sorumluluklar altında geçmektedir.

Tramadol'ün diğer opioidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması ve bilincin geri kazanılma süresini kısaltması gibi üstünlükleri de vardır (20,22,23).

Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulanın yaklaşık yarısıdır. Hastaların çoğu bir parenteral analjeziğe ihtiyaç duymaz ve etkin oral

analjeziklerin kullanımı, barsak fonksiyonunu kazanıp kazanmadıklarına bağlıdır Tramadol; kodein, parasetamol ve dekstropoksifen gibi diğer oral olarak kullanılan aktif analjeziklerden daha etkin olduğu için bu aşamada değer kazanmaktadır (23).

LORNOKSİKAM (KLORTENOKSİKAM)

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

Analjezik, anti-enfiyamatuar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının ,yeni non-steroidal 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 (24).

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 (25).

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. Lornoksikam'ın tolerabilite profili NSAİ İlaç karakterindedir ve gözlenen en sık yan etki gastrointestinal rahatsızlıklardır (26).

Bugüne kadar elde edilen sınırlı klinik tecrübeler, diğer birçok NSAİİ'te olduğu gibi lornoksikamın, orta ve şiddetli ağrı tedavisi için opioid analjezıklere, daha iyi tolere edilen bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır(44,45). Artrit ve diğer ağrılı veya enflamatuar

koşulların yönetiminde diğer NSAİ'lere alternatif olma potansiyeli de göstermiştir. Bu preliminer 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 vitro 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 (27,28).

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, poliartrite bağlı ayak şişkinliğini inhibe etmede tenoksikamdan 10 kat daha etkilidir (29,62).

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 pepsinojen1 seviyelerini (gastrik mukozal durum endeksi) artırmamıştır (24,30).

Sağlıklı gönüllüler ve renal bozukluğu olan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, lornoksikam verildikten sonra herhangi bir nefrotoksisite kanıtına rastlanmamıştır (≤ 16 mg/gün, ≤ 3 hafta süreyle) (7,30).

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 $\mu\text{g/L}$ 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(28,31).

Lornoksikamın kısa yarılanma ömrüne bağlı olarak tekrarlanan dozlarında farmakokinetik özelliklerinde belirgin bir değişiklik bildirilmemiştir(29,53,59).

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 (32).

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 (32). 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 (32,33).

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 (27,30,31).

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, osteoartritte; diklofenakla, romatoid artiritte; diklofenak, naproksen veya piroksikamla, ankilozan spondilitte; indometasinle ve bel ağrısında; diklofenak veya naproksenle benzer olduğu tespit edilmiştir (32,34). 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 (33).

Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri

Lornoksikamın tolerabilite profili NSAİ karakterindedir ve gastrointestinal rahatsızlıklar (ağrı, dispepsi, mide bulantısı, kusma) en yaygın görülen istenmeyen

olaylardır.Bu etkiler NSAİİ'lerin COX ezimini inhibe etmesi sonucunda hem proinflamatuvar hemde gastroprotektif yararı olan prostoglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (34).

Güvenlik çalışmalarında yapılan ölçümlerde 160mg'a kadar lornoksikamın tek dozunun ciddi toksisite yaratmadığı saptanmıştır (35).

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 (36).

Lornoksikamın farmakokinetikleri birlikte alınan antasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilmez (37). Lornoksikam; simetidin, varfarin, sülfonilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer NSAİİ'lerle aynıdır. Lornoksikam, hepatic ilaç metabolize edici enzimleri etkilemeyerek, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, fenazon(antipirin) klirensini değiştirmemiştir. Nifedipin, dietilstilbestarol, klotrimatazol, mikanozol, fenprokurmon ve akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5-Hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler (38).

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

Kontraendikasyonları

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, artritik 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 (6,18,41).

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, hastanemiz etik komite onayının ardından, 5 Temmuz - 24 Eylül 2003 tarihleri arasında tek merkezli, paralel grup çalışması olarak ASA I-II,18-65 yaş arasında ve L1-S1 laminektomi ve diskektomi operasyonu geçirecek olan 56 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Operasyon esnasında komplikasyon gelişenler, operasyon süresi 2 saatten fazla sürenler, NSAİİ karşı alerjisi olanlar, pıhtılaşma bozukluğu veya kan diskrazisi olanlar, malignite saptananlar veya sitotoksik ilaç kullananlar, astma şikayeti olanlar, aspirine duyarlılığı olanlar, GİS hastalığı olanlar (son 6 aylık sürede gastrit, ülser, ösafagial varisi olanlar), son 30 gün içerisinde herhangi bir ilaç araştırmasına katılanlar ve hamilelik, böbrek yetmezliği, alkol bağımlılığı, solunum problemi olan ve konvülsiyon anemnezi veren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların operasyon öncesi; fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Tüm laboratuvar testleri hastanemizde standart yöntemler kullanılarak yapıldı. Yapılan testlerde tüm hastaların hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit,

koagülasyon parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzim değerleri (SGOT, SGPT), BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, total bilirubin değerleri kontrol edildi.

Hastalara uygulama hakkında bilgi verildi, bu bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bu çalışmaya dahil edildi.

Broca vucut kitle indesine göre \pm % 15 değerine göre hasta seçimi yapılarak ilaçlar hastalara standart dozlarda uygulandı.

Hastalar post operatif analjezi amaçlı olarak randomize 3 gruba ayrıldı.

Grup 1 : (iv. 8mg lornoksikam) (n:19)

Grup 2 : (iv. 16mg lornoksikam) (n:17)

Grup 3 : (iv . 100mg tramadol) (n:20) kullanılacak şekilde gruplandırıldı.

Premedikasyon uygulanmayan tüm hastalara; induksiyonda fentanil (1 μ g/kg), tiopental (5-7mg/kg i.v) , vekuronyum bromid (0.1mg/kg) uygulandı. 3dk sonra sorunsuz orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi; %40/60 O₂-N₂O ve sevofloran (%1-1.5) kullanılarak sürdürüldü.

Operasyon süresince standart monitorizasyon olarak hastaların EKG, non invazif sistolik-diyastolikve ortalama kan basınçları(NIBP), SpO₂ değerleri, kapnograf ileETCO₂ değerleri ve infrared anestezi gaz monitorü ile endtidal sevofloran konsantrasyonları takip edilmiştir.

Operasyon bitimine doğru insizyon kapatılmaya başlandığında her 3 gruba belirtilen dozlarda analjezik ilaçlar enjekte edildi.İlaç enjeksiyonu sonrası ekspire edilen sevofloran konsantrasyonları %0.5'e azaltıldı ve son cilt dikişi ile birlikte anestezi gazlar kapatılıp 6lt/dak'dan oksijen uygulandı .

Gerektiğinde, dekürarizan olarak atropin: 0.25-1 mg ve neostigmin: 0.5-2 mg kullanıldı.

İlaçların etkinliğini değerlendirebilmek için tüm hastalarda 15.,30.,45. dakikalarda ve 1.,2.,3.,4, 6.,12.,24. saatlerde 5 değerlikli **VRS** (verbal rating skala) (0-ağrı yok , 1-hafif, 2-orta, 3- ciddi, 4- katlanılamaz) **PID** (Pain intensity difference / ağrı şiddeti değişimi), **PAR** (pain relief / saatlik ağrı azalması) ve **Ramsey Sedasyon Skala'sı** (1-uyanık oriente, 2-uykulu, 3-gözleri kapalı, sesli uyarılara açıyor, 4-gözlerini hafif fiziksel uyarılara açıyor, 5-fiziksel uyarılar ile uyanmıyor) kullanıldı. **Ağrı şiddeti farkı:** çalışmaya başlandığı zamandaki ağrı şiddeti - her ölçüm zamanındaki ağrı şiddeti şeklinde tanımlandı.

Hastalar tam olarak uyanık ve ağrısını ifade edene kadar derlenme odasında yaklaşık 1 saat tutuldu. Bu süreçteki aşağıdaki yan etkiler kaydedildi:

- 1-bulantı
- 2-kusma
- 3-hipotansiyon,
- 4- bradikardi
- 5-baş dönmesi .

Postoperatif ilk bir saatteki 4 değerlendirmede periferik oksijen saturasyonu (spO₂) değerleri ve ağrılarının değerlendirildiği zamanlarda tüm hastaların kalp atım hızı(KAH), sistolik arter basıncı (SAB) , diyastolik arter basıncı(DAB) ortalama arter basıncı(OAB) ve kaydedildi.

VRS \geq 3 olan ve ek analjezik ihtiyacı olan hastaların ilk analjezik ihtiyaç süreleri kaydedildi.

Şiddetli bulantı kusma şikayeti olan hastalar metakloropropamid 10mg İ.V ile tedavi edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için **SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0** programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel

verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında **Oneway Anova testi** ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde **Tukey HDS testi** kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında **Kruskal Wallis testi** ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde **Mann Whitney U test** kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında **Paired sample t testi**, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise **Wilcoxon işaret testi** kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise **Ki-Kare** testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışma 5 temmuz -24 eylül 20004 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi 1.Anestezi ve Reanimasyon servisinde yaşları 28 ile 71 arasında değişmekte olan, 29’u kadın (% 51.8) ve 27’si erkek (% 48.2) olmak üzere toplam 56 olgu üzerinde uygulandı.

8 mg lornoksikam uygulanan 19 kişi “Grup I”,
16 mg lornoksikam uygulanan 17 kişi “Grup II”
100 mg tramadol uygulanan 20 kişi “Grup III” olarak adlandırıldı.

Hastaların tamamı ASA I veya II idi
Olguların ortalama yaşı 46.82 ± 12.42 ’idi.

Hastaların demografik verileri tablo 1’de gösterildiği şekilde idi.

Tablo 1
Kişisel demografik veri tablosu

Demografik Özellikler		Grup I		Grup II		Grup III		p
		Ort ±	SD	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	
Yaş		46,89	13,88	47,12	14,11	46,50	9,82	0,989
Kilo		71,37	10,40	69,88	12,61	71,00	8,43	0,909
		N	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	9	47,4	9	52,9	11	55,0	0,887
	Erkek	10	52,6	8	47,1	9	45,0	

ASA	I	16	84,2	13	76,5	12	60,0	0,218
	II	3	15,8	4	23,5	8	40,0	

** $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

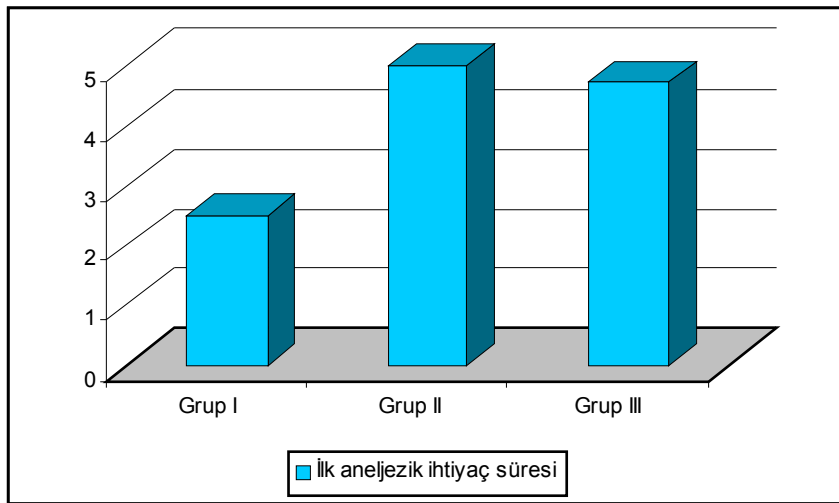
Gruplara göre olguların demografik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 2:
İlk analjezik ihtiyaç süresi

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		P
	Ort±	SD	Ort±	SD	Ort±	SD	
İlk analjezik ihtiyaç süresi	2.51	1,09	5,00	1,73	4.71	1,91	0.001*

* $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Grup I'deki olguların ilk analjeziğe ihtiyaç duyma süreleri Grup II ve Grup III'e göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p < 0,01$).



Şekil 10: Gruplara göre ilk analjezik ihtiyaç süresi dağılımı

Tablo 3:
Gruplara göre VRS dağılımı

VRS	Grup I		Grup II		Grup III		p
15. dakika	Ort: 58±	SD: 0,87	Ort: 53±	SD: 0,72	Ort: 10±	SD: 0,78	0,001**
30. dakika	2,74	0,87	1,47	0,72	1,75†	0,78	0,001**
45. dakika	2,74	0,73	1,88	0,60	1,70†	0,92	0,001**
1. saat	2,89	0,81	2,12†	0,86	1,85	0,82	0,001**
2. saat	3,26†	0,99	2,23‡	0,66	2,05	0,60	0,001**
3. saat	2,79	0,85	2,59‡	0,79	2,35	0,93	0,393
4. saat	2,37	0,89	3,06‡	0,75	3,00‡	0,86	0,014*
6. saat	1,79‡	0,63	2,94‡	0,97	2,50‡	0,89	0,001**
12. saat	1,79‡	0,63	1,94†	0,55	1,75†	0,55	0,572
24. saat	1,79‡	0,63	1,35	0,61	1,60†	0,68	0,095

* Gruplar arasında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı

** Gruplar arasında $p<0.01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p<0.01$ ileri düzeyde anlamlı

VRS'nin 15. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 15. dakika VRS değeri ortalaması Grup II'den ileri düzeyde anlamlı yüksek iken, grup III'ten de anlamlı düzeyde yüksekti. Grup II'deki olguların 15. dakika VRS değeri, Grup III'e göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$).

VRS'nin 30. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 30. dakika VRS değeri ortalaması Grup II ve Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı yüksek iken ($p<0,01$), Grup II ile Grup III'ün 30. dakika VRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

VRS'nin 45. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmakta idi ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 45. dakika VRS değeri ortalaması Grup II ve Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı yüksekken ($p<0,01$), Grup II ile Grup III'ün 45. dakika VRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

VRS'nin 1. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 1. saat VRS değeri ortalaması Grup II ve

Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı derecede yüksek iken ($p<0,01$), Grup II ile Grup III'ün 1. saat VRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

VRS'nin 2. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 2. saat VRS değeri ortalaması Grup II ve Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı derecede yüksekken ($p<0,01$), Grup II ile Grup III'ün 2. saat VRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta idi ($p>0,05$).

VRS'nin 3. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

VRS'nin 4. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmakta idi ($p<0,05$). Grup I'deki olguların 4. saat VRS değeri ortalaması Grup II'den ileri düzeyde anlamlı derecede düşükken ($p<0,01$), Grup III'ten anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,05$). Grup II ile Grup III'ün 4. saat VRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

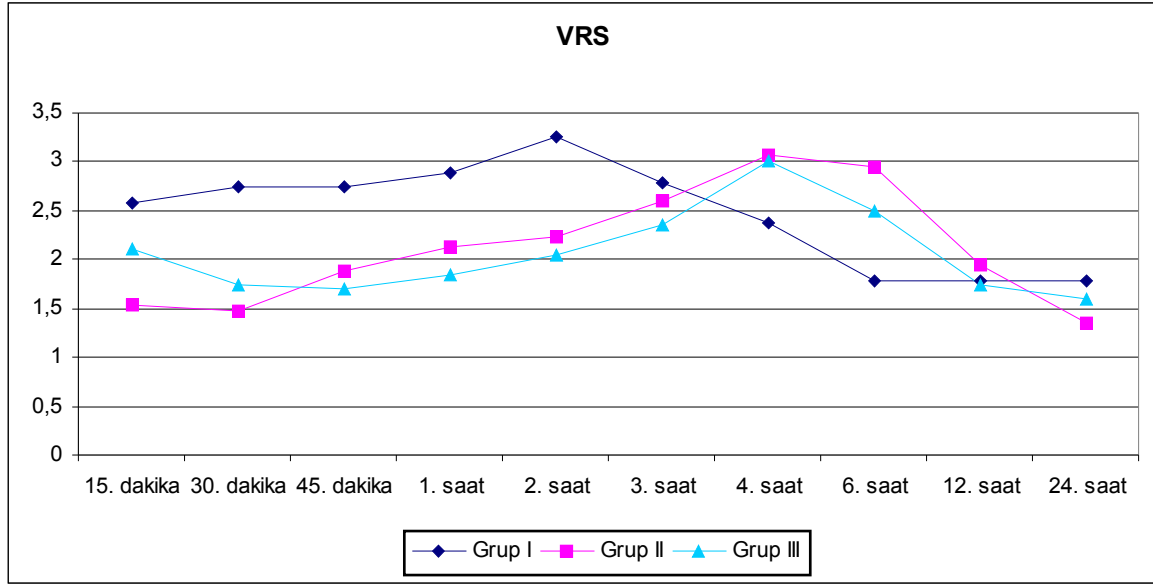
VRS'nin 6. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p<0,05$). Grup I'deki olguların 6. saat VRS değeri ortalaması Grup II'den ileri düzeyde anlamlı derecede düşük iken ($p<0,01$), Grup III'ten anlamlı düzeyde düşüktü. ($p<0,05$). Grup II ile Grup III'ün 6. saat VRS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

VRS'nin 12. ve 24. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

Grup I'de; VRS'nin 15. dakika değerine göre 30. dk, 45. dk, 1. saat, 3. saat ve 4. saat VRS değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 15. dakika VRS değerine göre 2. saat VRS değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$); 15. dakika VRS değerine göre 6., 12. ve 24. saat VRS değerinde görülen düşüşlerin istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu saptandı ($p<0,01$).

Grup II'de; VRS'nin 15. dakika değerine göre 30. dk, 45. dk ve 24. saat VRS değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 15. dakika VRS değerine göre 1. ve 12. saat VRS değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$); 15. dakika VRS değerine göre 2., 3., 4. ve 6. saat VRS değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Grup III'de; 15. dakika VRS değerine göre 1., 2. ve 3. saat VRS değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 15. dakika VRS değerine göre 30. dk, 45. dk, 12. ve 24. saat VRS değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$); 15. dakika VRS değerine göre 4. ve 6. saat VRS değerinde görülen artışların istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu saptandı ($p<0,01$).



Şekil 11: Gruplara göre VRS dağılımı

Tablo 4:
Gruplara göre PAR karşılaştırılması

PAR	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	
15. dakika	2,63	0,68	1,29	0,47	2,10	0,85	0,001**
30. dakika	2,37	0,68	1,41	0,71	1,75†	0,64	0,001**
45. dakika	2,42	0,61	1,70†	0,47	1,45‡	0,60	0,011**
1. saat	2,31	0,82	1,76†	0,66	1,60†	0,60	0,013*
2. saat	2,84	0,83	2,12‡	0,78	1,70†	0,66	0,001**
3. saat	2,53	0,84	2,12‡	0,86	2,00	0,72	0,203
4. saat	2,37	0,89	2,35‡	0,99	2,25	0,91	0,892
6. saat	1,68‡	0,67	2,41‡	0,71	2,05	0,76	0,016*
12. saat	1,63‡	0,60	1,65†	0,49	1,50†	0,51	0,659
24. saat	1,26‡	0,56	1,23	0,44	1,20‡	0,41	0,967

* Gruplar arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

** Gruplar arasında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

PAR'ın 15. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmakta idi ($p < 0,01$). Grup I'deki olguların 15. dakika PAR değeri ortalaması Grup II'den ileri düzeyde anlamlı derecede yüksekken ($p < 0,01$), Grup III'ten anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,05$). Grup II'deki olguların 15. dakika PAR değeri, Grup III'e göre ileri düzeyde anlamlı düşük olarak bulundu ($p < 0,01$).

PAR'ın 30. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmadı ($p < 0,01$). Grup I'deki olguların 30. dakika PAR değeri ortalaması Grup II ve Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı yüksekken ($p < 0,01$), Grup II ile Grup III'ün 30. dakika PAR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$).

PAR'ın 45. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmakta idi ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 45. dakika PAR değeri ortalaması Grup II ve Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı yüksekken ($p<0,01$), Grup II ile Grup III'ün 45. dakika PAR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

PAR'ın 1. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmadı ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 1. saat PAR değeri ortalaması Grup II'den anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0,05$), Grup III'ten de ileri düzeyde anlamlı yüksekti ($p<0,01$). Grup II ile Grup III'ün 1. saat PAR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

PAR'ın 2. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 2. saat PAR değeri ortalaması Grup II'den anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0,05$), Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı yüksekti ($p<0,01$). Grup II ile Grup III'ün 2. saat PAR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

PAR'ın 3. ve 4. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

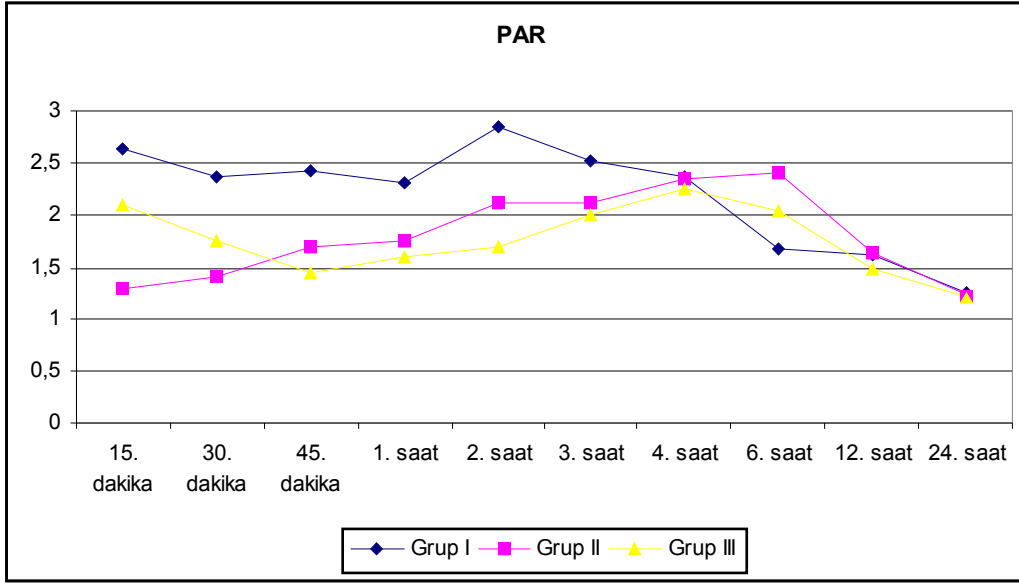
PAR'ın 6. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$). Grup I'deki olguların 6. saat PAR değeri ortalaması Grup II'den ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p<0,01$), Grup III ile Grup I ($p>0,05$) ve Grup II'nin ($p>0,05$) 6. saat PAR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta idi.

PAR'ın 12. ve 24. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Grup I'de; 15. dakika PAR değerine göre 30. dk, 45. dk, 1. saat, 2. saat, 3. saat ve 4. saat PAR değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). PAR'ın 15. dakika değerine göre 6., 12. ve 24. saat PAR değerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olduğu saptandı ($p<0,01$).

Grup II'de; 15. dakika PAR değerine göre 30. dk ve 24. saat PAR değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 15. dakika PAR değerine göre 45. dk, 1. ve 12. saat PAR değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$); 15. dakika PAR değerine göre 2., 3., 4. ve 6. saat PAR değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi ($p<0,01$).

Grup III'de; 15. dakika PAR değerine göre 3., 4. ve 6. saat PAR değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 15. dakika PAR değerine göre 30. dk, 1., 2. ve 12. saat PAR değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$); 15. dakika PAR değerine göre 45. dk ve 24. saat PAR değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,01$).



Şekil 12: Gruplara göre PAR dağılımı

Tablo 5:
Gruplara göre PID karşılaştırılması

PID	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort.	± SD	Ort.	± SD	Ort.	± SD	
15. dakika	2,37	0,60	1,23	0,44	1,90	0,91	0,001**
30. dakika	2,26	0,87	1,35	0,60	1,55	0,51	0,001**
45. dakika	2,31	0,67	1,65†	0,49	1,55	0,60	0,001**
1. saat	2,10	0,74	1,76†	0,75	1,80	0,77	0,311
2. saat	2,47	0,84	1,94†	0,75	1,55	0,60	0,003**
3. saat	2,31	0,82	2,17‡	0,88	1,75	0,72	0,088
4. saat	2,00	0,74	2,23‡	0,75	2,20	0,77	0,445
6. saat	1,47‡	0,51	2,12‡	0,70	1,70	0,86	0,034*
12. saat	1,37‡	0,49	1,59†	0,2	1,40†	0,50	0,509
24. saat	1,37‡	0,49	1,23	0,56	1,10‡	0,31	0,132

* Gruplar arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

** Gruplar arasında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

PID'nin 15. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık yoktu ($p < 0,01$). Grup II'deki olguların 15. dakika PID değeri ortalaması Grup II'den ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p < 0,01$), Grup III'ten anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,05$). Grup I ile Grup III'ün 15. dakika PID değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$).

PID'nin 30. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,01$). Grup I'deki olguların 30. dakika PID değeri ortalaması Grup II ve

Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı yüksek iken ($p<0,01$), Grup II ile Grup III'ün 30. dakika PID değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

PID'nin 45. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 45. dakika PID değeri ortalaması Grup II ve Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı yüksekken ($p<0,01$), Grup II ile Grup III'ün 45. dakika PID değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta idi ($p>0,05$).

PID'nin 1. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

PID'nin 2. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 2. saat PID değeri ortalaması Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı yüksekti. ($p<0,01$). Grup II ile Grup I ($p>0,05$) ve Grup III'ün ($p>0,05$) 2. saat PID değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

PID'nin 3. ve 4. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

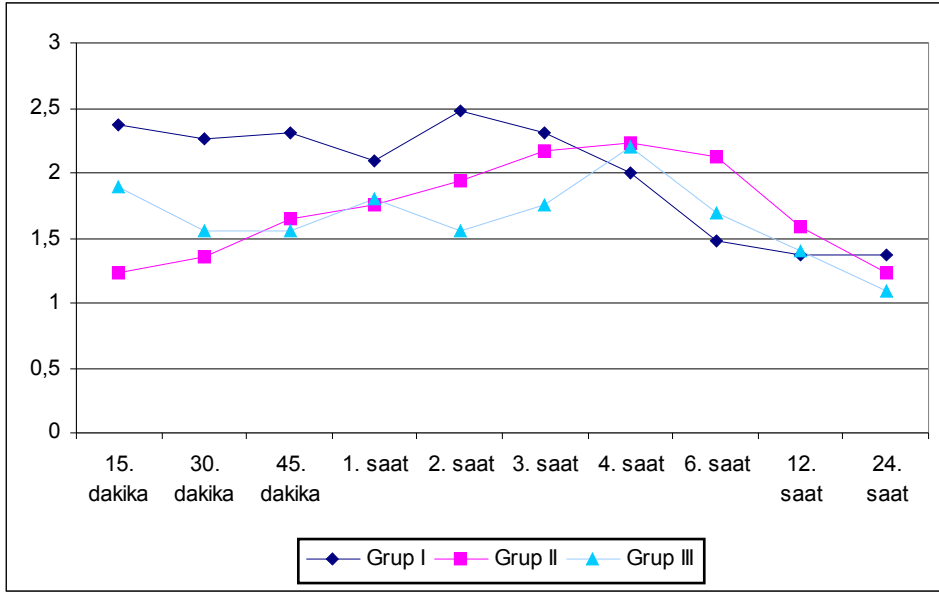
PID'nin 6. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$). Grup I'deki olguların 6. saat PID değeri ortalaması Grup II'den ileri düzeyde anlamlı düşüken ($p<0,01$), Grup III ile Grup I ve Grup II'nin 6. saat PID değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

PID'nin 12. ve 24saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

Grup I'de; 15. dakika PID değerine göre 30. dk, 45. dk, 1. saat, 2. saat, 3. saat ve 4. saat PID değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 15. dakika PID değerine göre 6., 12. ve 24. saat PID değerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı kabul edildi ($p<0,01$).

Grup II'de; 15. dakika PID değerine göre 30. dk ve 24. saat PID değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 15. dakika PID değerine göre 45. dk, 1. saat, 2. saat ve 12. saat PID değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$); 15. dakika PID değerine göre 3., 4. ve 6. saat PID değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olarak bulundu ($p<0,01$).

Grup III'de; 15. dakika PID değerine göre 30. dk, 45. dk, 1., 2., 3., 4. ve 6. saat PID değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). 15. dakika PID değerine göre 12. saat PID değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$); 15. dakika PID değerine göre 24. saat PID değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi ($p<0,01$).



Şekil 13: Gruplara göre PID dağılımı

Tablo 6:
Grupların RAMSEY skorları karşılaştırılması

RAMSEY skoru	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	
15. dakika	2,26	0,65	2,29	0,47	2,45	0,69	0,480
30. dakika	1,53 ‡	0,61	1,70 ‡	0,68	2,05 ‡	0,66	0,050*
45. dakika	1,21 ‡	0,42	1,12 ‡	0,33	1,55 ‡	0,51	0,010*
1. saat	1,16 ‡	0,37	1,00 ‡	0,00	1,35 ‡	0,59	0,047*
2. saat	1,10 ‡	0,31	1,06 ‡	0,24	1,45 ‡	0,60	0,016*
3. saat	1,26 ‡	0,45	1,18 ‡	0,39	1,40 ‡	0,50	0,320
4. saat	1,42 ‡	0,51	1,06 ‡	0,24	1,40 ‡	0,50	0,033*
6. saat	1,21 ‡	0,42	1,12 ‡	0,33	1,15 ‡	0,36	0,745
12. saat	1,10 ‡	0,31	1,17 ‡	0,39	1,30 ‡	0,47	0,307
24. saat	1,00 ‡	0,00	1,00 ‡	0,00	1,05 ‡	0,22	0,407

* Gruplar arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

RAMSEY'in 15.dakika değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

RAMSEY'in 30. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p < 0,05$). Grup I'deki olguların 30. dakika RAMSEY değeri ortalaması Grup III'ten anlamlı düzeyde düşükken ($p < 0,05$), Grup II ile Grup I ($p > 0,05$) ve Grup III'ün ($p > 0,05$) 30. dakika RAMSEY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

RAMSEY'in 45. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,05$). Grup III'ün 45. dakika RAMSEY değeri ortalaması Grup I ve Grup II'den anlamlı düzeyde yüksekken ($p < 0,05$), Grup I ile Grup II'nin 45. dakika RAMSEY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$).

RAMSEY'in 1. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$). Grup III'ün 1. saat RAMSEY değeri ortalaması Grup II'den anlamlı düzeyde yüksek iken ($p<0,05$), Grup I ile Grup II ($p>0,05$) ve Grup III'ün ($p>0,05$) 1. saat RAMSEY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı.

RAMSEY'in 2. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$). Grup III'ün 2. saat RAMSEY değeri ortalaması Grup I ve Grup II'den anlamlı düzeyde yüksekken ($p<0,05$), Grup I ile Grup II'nin 2. saat RAMSEY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu($p>0,05$).

RAMSEY'in 3. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

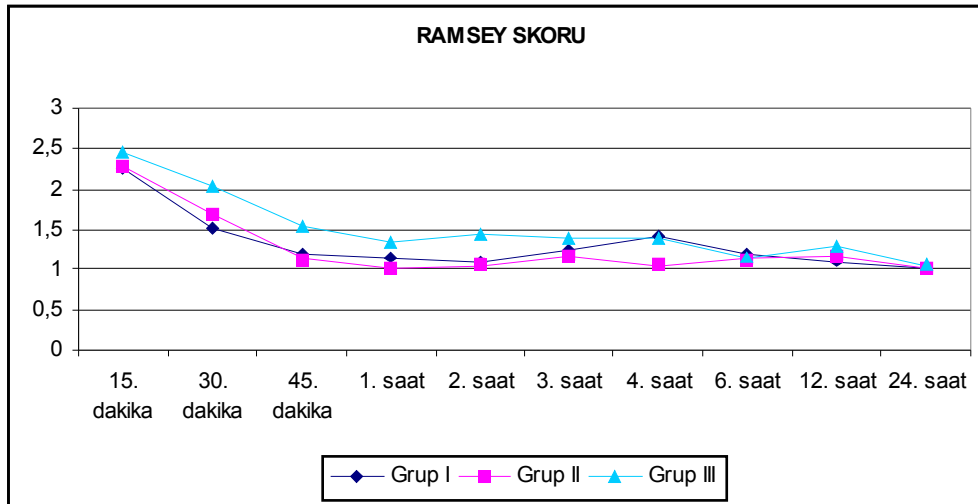
RAMSEY'in 4. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$). Grup II'nin 4. saat RAMSEY değeri ortalaması Grup I ve Grup III'ten anlamlı düzeyde düşükken ($p<0,05$), Grup I ile Grup III'ün 4. saat RAMSEY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

RAMSEY'in 6., 12. ve 24. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta idi ($p>0,05$).

Grup I'de; 15. dakika RAMSEY değerine göre 30. dk, 45. dk, 1. saat, 2. saat, 3. saat, 4. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat RAMSEY değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi ($p<0,01$).

Grup II'de; 15. dakika RAMSEY değerine göre 30. dk, 45. dk, 1. saat, 2. saat, 3. saat, 4. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat RAMSEY değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Grup III'de; 15. dakika RAMSEY değerine göre 30. dk, 45. dk, 1. saat, 2. saat, 3. saat, 4. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat RAMSEY değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı kabul edildi ($p<0,01$).



Şekil 14: Gruplara göre RAMSEY SKORU dağılımı

Tablo 7:
Gruplara göre KAH karşılaştırılması

KAH (Kalp Atım Hızı)	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	
15. dakika	80,26	17,71	64,94	11,45	74,95	18,64	0,025*
30. dakika	83,10†	18,10	65,76	12,42	76,25	15,70	0,007**
45. dakika	83,21†	14,93	69,35†	14,39	77,35	16,46	0,032*
1. saat	84,68†	15,70	73,47‡	9,66	75,95	12,11	0,026*
2. saat	87,31‡	16,14	74,29‡	9,93	77,40	12,31	0,011*
3. saat	85,89†	13,52	76,70‡	13,52	78,90	12,37	0,095
4. saat	82,31	11,94	75,65‡	10,97	88,75†	14,77	0,012*
6. saat	76,37	14,10	81,53‡	12,77	81,35	14,98	0,447
12. saat	73,58†	12,33	68,59	7,49	75,95	12,93	0,147
24. saat	73,21†	10,49	69,59†	6,98	75,00	10,64	0,236

* Gruplar arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

** Gruplar arasında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

KAH 'nın 15. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Grup I'in 15. dakika KAH değeri ortalaması Grup II'den anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

KAH'nın 30. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,01$). Grup I'in 30. dakika KAH değeri ortalaması Grup II'den ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu.

KAH'nın 45. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Grup I'in 45. dakika KAH değeri ortalaması Grup II'den anlamlı düzeyde yüksekken ($p < 0,05$), Grup III ile Grup I'in ve Grup II'nin 45. dakika KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmakta idi.

KAH'nın 1. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Grup I'in 1. saat KAH değeri ortalaması Grup II'den anlamlı düzeyde yüksekken ($p < 0,05$), Grup III ile Grup I'in ($p > 0,05$) ve Grup II'nin ($p > 0,05$) 1. saat KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

KAH'nın 2. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Grup I'in 2. saat KAH değeri ortalaması Grup II'den ($p > 0,05$) ve Grup III'ten ($p < 0,05$) anlamlı düzeyde yüksekken, Grup III ile Grup II'nin 2. saat KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

KAH'nın 3. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$).

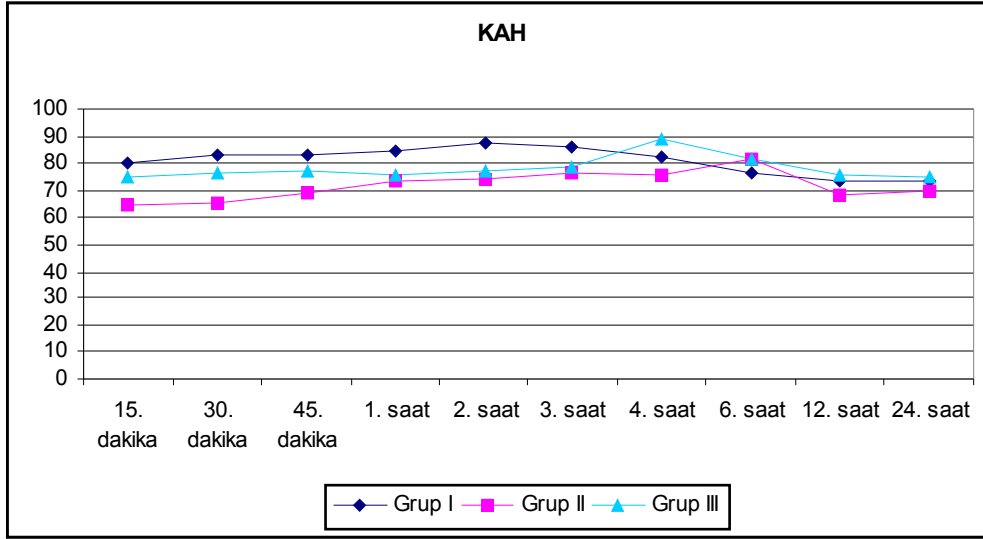
KAH'nın 4. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Grup II'nin 4. saat KAH değeri ortalaması Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p < 0,01$), Grup I ile Grup II'nin ($p > 0,05$) ve Grup III'ün ($p > 0,05$) 4. saat KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktaydı.

KAH'nın 6., 12. ve 24. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Grup I'de; 15. dakika KAH değerine göre 4. saat ve 6. saat KAH değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). 15. dakika KAH değerine göre 30. dakika, 45. dakika, 1. ve 3. saat KAH değerlerinde görülen artış ve 12. ve 24. saat KAH değerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$); 15. dakika KAH değerine göre 2. saat KAH değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p < 0,01$).

Grup II'de; 15. dakika KAH değerine göre 30. dakika ve 12. saat KAH değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). 15. dakika KAH değerine göre 45. dakika ve 24. saat KAH değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$); 15. dakika KAH değerine göre 1., 2., 3., 4. ve 6. saat KAH değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı kabul edildi ($p < 0,01$).

Grup III'de; 15. dakika KAH değerine göre 4. saat KAH değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$); 15. dakika KAH değerine göre 30. dakika, 45. dakika, 1., 2., 3., 6., 12. ve 24. saat KAH değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).



Şekil 15: Gruplara göre KAH dağılımı

Tablo 8:
Gruplara göre SAB
karşılaştırılması

SAB	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	
15. dakika	128,42	20,88	116,17	17,28	127,75	27,55	0,202
30. dakika	134,21†	23,64	119,70	21,39	130,50	27,99	0,201
45. dakika	133,16	17,97	125,29†	18,41	124,50	30,34	0,454
1. saat	142,10‡	17,82	131,47‡	20,13	130,75	20,02	0,139
2. saat	146,84‡	12,49	130,00‡	20,31	136,50	17,85	0,016*
3. saat	144,21‡	17,74	137,94‡	21,87	141,50†	21,83	0,660
4. saat	137,89	18,13	138,53‡	21,63	147,75‡	19,90	0,234
6. saat	135,26	17,12	143,23‡	21,43	141,00†	17,14	0,411
12. saat	130,00	12,02	123,53†	11,56	131,50	14,96	0,161
24. saat	128,95	14,87	120,00	9,35	129,00	13,34	0,065

* Gruplar arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

2. saat SAB değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Grup I'in 2. saat SAB değeri, Grup II'den anlamlı düzeyde yüksekken ($p < 0,05$); Grup III'ün 2. saat SAB değeri ile Grup I'in ($p > 0,05$) ve Grup II'nin ($p > 0,05$) 2. saat SAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

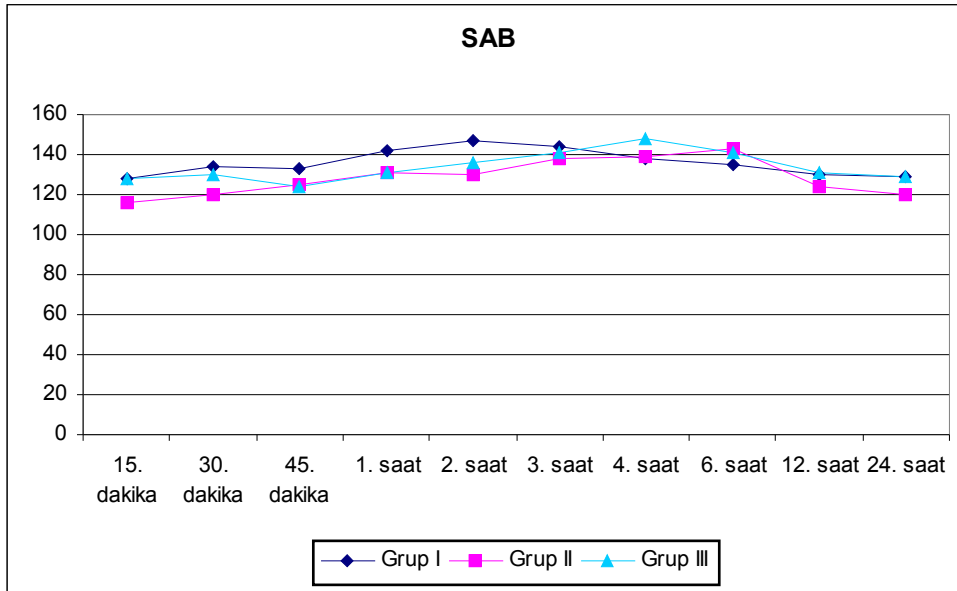
SAB'nın 15. dakika, 30. dakika, 45. dakika, 1., 3., 4., 6., 12. ve 24. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$).

Grup I'de; 15. dakika SAB değerine göre 45. dakika, 4., 6., 12. ve 24. saat SAB değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). 15. dakika SAB değerine göre 30. dakika SAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$); 15. dakika SAB

değerine göre 1., 2. ve 3. saat SAB değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi ($p < 0,01$).

Grup II'de; 15. dakika SAB değerine göre 30. dakika ve 24. saat SAB değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). 15. dakika SAB değerine göre 45. dakika ve 12. saat SAB değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$); 15. dakika SAB değerine göre 1., 2., 3., 4. ve 6. saat SAB değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

Grup III'te; 15. dakika SAB değerine göre 3. ve 6. saat SAB değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$); 15. dakika SAB değerine göre 4. saat SAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0,01$). 15. dakika SAB değerine göre 30. dakika, 45. dakika, 1., 2., 12. ve 24. saat SAB değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).



Şekil 16: Gruplara göre SAB dağılımı

Tablo 9:
Gruplara göre DAB karşılaştırılması

DAB	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	
15. dakika	81,47	9,23	75,88	10,64	82,50	14,46	0,182
30. dakika	83,42	11,79	78,82	8,39	82,75	15,68	0,444
45. dakika	83,42	8,17	80,59	9,66	83,00	10,81	0,585

1. saat	85,26	8,41	83,23†	8,47	82,00	7,85	0,523
2. saat	88,68‡	4,03	82,65†	11,74	85,75	10,16	0,128
3. saat	85,26	8,57	83,23‡	10,74	87,50	8,51	0,300
4. saat	80,52	7,97	84,71†	13,97	90,40	12,27	0,026*
6. saat	82,37	9,18	89,41‡	7,26	85,50	13,94	0,089
12. saat	80,52	7,24	79,41	6,82	79,00	10,71	0,900
24. saat	80,79	7,12	77,06	7,72	80,25	8,35	0,270

* Gruplar arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

‡ Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

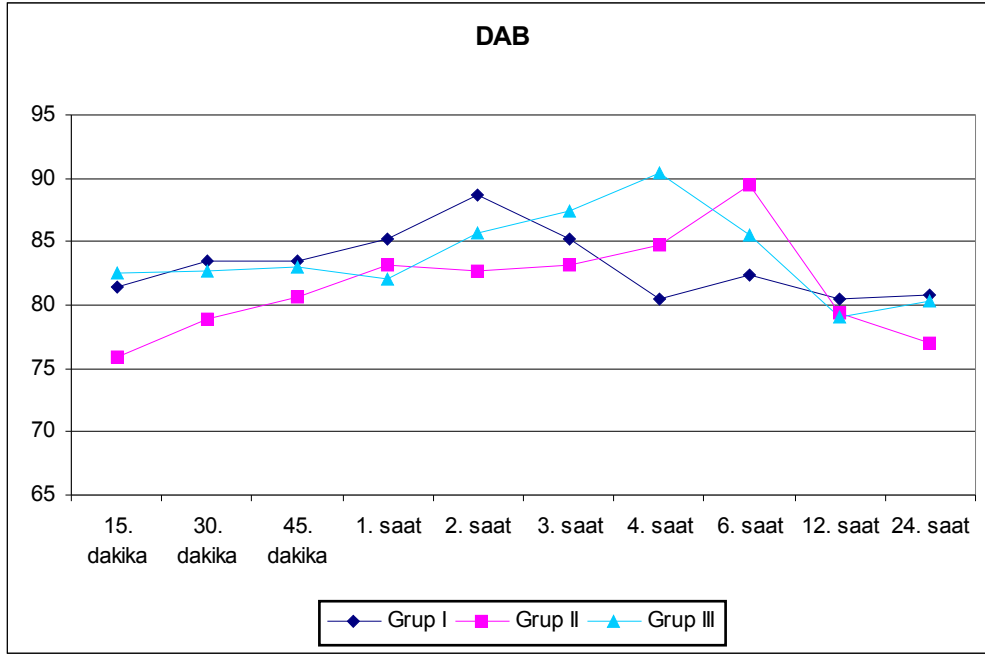
DAB'nin 4. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Grup I'in 4. saat DAB değeri, Grup III'ten ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p < 0,01$); Grup II'nin 4. saat DAB değeri ile Grup I'in ($p > 0,05$) ve Grup III'ün ($p > 0,05$) 4. saat DAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.

DAB'nin 15. dakika, 30. dakika, 45. dakika, 1., 2., 3., 6., 12. ve 24. saat değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$).

Grup I'de; 15. dakika DAB değerine göre 2. saat DAB değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$); 15. dakika DAB değerine göre 30. dakika, 45. dakika, 1., 3., 4., 6., 12. ve 24. saat DAB değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Grup II'de; 15. dakika DAB değerine göre 30. dakika, 45. dakika, 12. ve 24. saat DAB değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). 15. dakika DAB değerine göre 1., 2. ve 4. saat DAB değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,05$); 15. dakika DAB değerine göre 3. ve 6. saat DAB değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p < 0,01$).

Grup III'te; 15. dakika DAB değerine göre diğer ölçüm zamanlarındaki DAB değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).



Şekil 17: Gruplara göre DAB dağılımı

Tablo 10:
Gruplara göre SpO₂
karşılaştırılması

SpO ₂	Grup I		Grup II		Grup III		p
	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	Ort. ±	SD	
15. dakika	97,68	1,11	97,06	1,25	96,05	1,05	0,001**
30. dakika	97,68	1,25	97,24	0,75	96,15	1,46	0,001**
45. dakika	98,00	1,25	97,88†	0,86	96,40	0,75	0,001**
1. saat	98,31†	0,67	98,06†	0,83	96,70†	0,73	0,001**

** Gruplar arasında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı

SpO₂ 'nin 15. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,01$). Grup III'teki olguların 15. dakika SpO₂ değeri ortalaması Grup I'den ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p < 0,01$), Grup II'den anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,05$). Grup I ile Grup II'nin 15. dakika SpO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$).

SpO₂ 'nin 30. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,01$). Grup III'teki olguların 30. dakika SpO₂ değeri ortalaması Grup I'den ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p < 0,01$), Grup II'den anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,05$).

Grup I ile Grup II'nin 30. dakika SpO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (p>0,05).

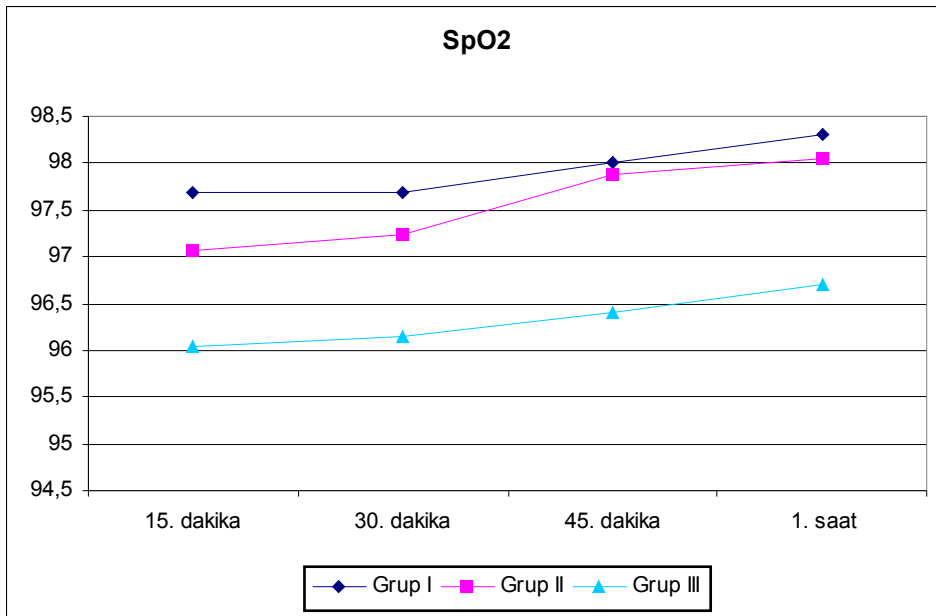
SpO₂ 'nin 45. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmadı(p<0,01). Grup III'teki olguların 45. dakika SpO₂ değeri ortalaması Grup I'den ve Grup II'den ileri düzeyde anlamlı düşüken (p<0,01), Grup I ile Grup II'nin 45. dakika SpO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (p>0,05).

SpO₂ 'nin 1. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktaydı (p<0,01). Grup III'teki olguların 1. saat SpO₂ değeri ortalaması Grup I'den ve Grup II'den ileri düzeyde anlamlı düşüken (p<0,01), Grup I ile Grup II'nin 1. saat SpO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı (p>0,05).

Grup I'de; 15. dakika SpO₂ değerine göre 1. saat SpO₂ değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0,05); 15. dakika SpO₂ değerine göre 30. dakika ve 45. dakika SpO₂ değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Grup II'de; 15. dakika SpO₂ değerine göre 45. dakika ve 1. saat SpO₂ değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0,05); 15. dakika SpO₂ değerine göre 30. dakika SpO₂ değerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Grup III'te; 15. dakika SpO₂ değerine göre 1. saat SpO₂ değerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı iken (p<0,05); 15. dakika SpO₂ değerine göre 30. dakika ve 45. dakika SpO₂ değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).



Şekil18: Gruplara göre SpO₂ dağılımı

Tablo 11:
Gruplara göre yan etkilerin dağılımı

Yan Etkiler	Grup I		Grup II		Grup III	
	(n: 20)	(%)	(n:19)	(%)	(n:17)	(%)
Hipotansiyon	1	5,3	-	-	1	5,0
Bradikardi	-	-	1	5,9	1	5,0
Bulantı/Kusma	2	10,5	1	5,9	7	35,0
Kaşıntı	-	-	-	-	3	15,0
Baş dönmesi	-	-	-	-	1	5,0

n: vaka sayısını göstermektedir

Grup I ve Grup III'te birer olguda hipotansiyon görülürken, Grup II'de hiçbir olguda hipotansiyon görülmedi.

Grup II ve Grup III'te birer olguda bradikardi görülürken, Grup I'de hiçbir olguda bradikardi görülmedi.

Grup I'de 2 olguda (% 10.5), Grup II'de 1 olguda (% 5.9) ve Grup III'te 7 olguda (% 35) bulantı/kusma görüldü.

Grup I ve II'deki hiçbir olguda kaşıntı görülmezken, Grup III'te 3 olguda kaşıntı saptandı.

Grup I ve II'deki hiçbir olguda baş dönmesi görülmezken, Grup III'te 1 olguda baş dönmesi görülmüştür.

TARTIŞMA

İyi bir post-op analjezi, ağrının neden olduğu negatif etkilerin bir çoğunu önlemektedir , bu nedenle post-operatif ağrının giderilmesi gerekliliği artık tüm otoritelerce kabul edilmektedir. (36,37,4649,57).

Post-op ağrının tedavisinde opioidlerin kullanımı modern cerrahinin başlangıç dönemleri kadar eski olmakla beraber, NSAİ ilaçların kullanımı yenidir. Bunun en önemli sebeplerinden biri bu grup ilaçların postop analjezi amacıyla kullanımlarında yeterince etkin olamamalarıdır(59)

. Ancak son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile daha etkili sentetik moleküllerin bulunması kullanım alanlarını genişletmiştir (38). Bu grup ilaçlar arasında yeni geliştirilen lornoksikam'ın post-operatif ağrı tedavisinde ayrı bir önemi vardır (39,59). Lornoksikam'ın pek çok ağırlı durumda ve post-op ağrı tedavisinde narkotikler ile kıyaslandığında en iyi sonuç veren NSAİ ilaçlarından olduğu belirtilmektedir (32,39,57).

Vertebra cerahisinden sonra geleneksel olarak opioid analjezikler kullanılmaktaydı. Tedaviye steroid ilavesi ile analjezik etkinin artması, laminektomi ve diskektomi sonrası oluşan ağrıda inflamasyonun da önemli bir rol oynadığını göstermiştir (40,48,53,58). Bu sebepten bu tür operasyonlarda NSAİ ilaçların kullanımı araştırılmaya başlanmıştır. Biz de, lornoksikam'ı lomber disk operasyonu geçiren hastalarda hem analjezik hemde antiinflamatuvar etkileri nedeniyle kullandık ve analjezik etkinliğini bir opioid türevi olan tramadol ile kıyaslamayı planladık (41,62).

Gruplara göre ilk analjezik ihtiyaç süresi dağılımına bakıldığında, en erken analjezi ihtiyacı 8 mg lornoksikam grubunda (2.5 saat) , en geç (5 saat) 16 mg lornoksikam grubunda olduğu saptandı.100 mg tramadol grubunda ise ortalama 4.7 saat olarak bulundu. Tramadolün yarı ömrü 5.16 saat ve lornoksikamın yarı ömrü 3-5 saat olarak kaynaklarda bildirilmiştir. Bu sonuçlar yarılanma ömürlerine yakın değerlerde bulundu (14,42,62)

İlk analjezik ihtiyacı süresi, Rosenow Detlet E. ve arkadaşlarının(40) yaptığı çalışmada 4mg lornoksikam için 38 dakika ve 8mg lornoksikam için 100 dakika olarak bulunmuştur. Hernik Staunstrup ve arkadaşlarının(41) yaptığı çalışmada ilk analjezik süresi; 16mg lornoksikam grubunda 7 saat ,100mg tramadol grubunda 5.5 saat olarak bulunmuştur.Bizim çalışmamızda ise 8mg lornoksikam grubunda 2.5 saat,16mg grubunda 5 saat ve 100mg tramadol grubunda 4.7 saat olarak bulundu.Sonuçlar diğer çalışmalar ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur .

Yapılan değerlendirmelerde VRS'ye göre başlangıçtaki ilk 30 dakikalık ölçüm değerlerinde 16 mg lornoksikam grubundaki değerler, 8mg lornoksikama göre ileri derecede anlamlı 100mg tramadole göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Daha sonraki değerlendirmelerde tramadol grubunun lornoksikam gruplarına göre daha düşük VRS değerleri ile seyrettiği gözlemlendi. Bu sonuçlara göre lornoksikam ve tramadolün etki başlangıç süreleri yakın olsa da 16 mg lornoksikamın analjezik etki başlangıcının tramadole göre daha hızlı olduğu, ancak ilerleyen dönemde tramadolün etki gücünün ve etki süresinin daha fazla olduğu görüldü.

Yaptığımız çalışmada hastaların PID ve PAR değerlerinin derecelendirilmesi zordu. Hastalar değerlendirmenin başlangıcında henüz tam olarak uyanmamış olduklarından net bir karşılaştırma yapmaları zor oldu ancak hastaların postoperatif bu ilk dönemdeki rahat durumları belirgin bir ağrıları olmadığı şeklinde de yorumlanabilir. Hastalar operasyon öncesi induksiyon döneminde fentanil almış olmalarına rağmen ilacın etki süresi nedeniyle hastaların değerleri üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmayacağı, her üç grubada uygulandığından sonuçlar üzerine eşit etki oluşturacağı düşünüldü. W.İlias ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları da (43) yaptığımız çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Hastalar tam olarak istenen bilinç düzeyine ulaştıklarında değişen değerlerde ağrı azalması değerleri ifade etmişlerdir.

Lornoksikamın orta ve ciddi post operatif ağrıda analjezik potansiyelini ortaya koymayı amaçlayan, plasebo, diğer NSAİ ilaçlar ve opioidler ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır (32,36,40,41,43,54,56,57,63). W.İlias ve arkadaşlarının(43) yaptığı histerektomi sonrası ağrı kontrolü çalışmasında, 4 ve 8mg lornoksikamın, 50mg tramadol ile yapılan plasebo kontrollü karşılaştırmalarda, 8mg lornoksikamın 50mg tramadol kadar etkili olduğu ve daha iyi tolerabilite

profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da 16 mg lornoksikam ile 100mg tramadol kıyaslandığında benzer bir sonuç çıkması bu bulguları desteklemektedir.

Akut bel ağrısı hastalarında IM lornoksikamının etkinliği ve tolerabilitesi üzerine Rainer F. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(63) seksenüç hastaya İM yoldan 16mg lornoksikam verilmiş ve daha sonra üçgün süreyle, gerekirse günde iki kereye kadar opsiyonel 8mg İM lornoksikam verilmiştir. Araştırma süresi içerisinde verilen ortalama toplam doz 40mgdır. Hastaların ağrı dereceleri VRS veVAS kullanılarak değerlendirilmiştir Hastaların %52'si ilk lornoksikam dozunu aldıktan sonra, VAS değerlerinde, harekette görülen ağrı açısından iyileşme göstermişlerdir. Hastaların %94'ü araştırmanın sonunda iyileşme göstermişlerdir. Yapılan değerlendirmelerde ortalama analjezi süresi sekiz ila dokuz saat bulunmuş ve hastaların %76'sında, ağrılarının daha fazla azalmasına yönelik bir ihtiyaç duymamışlardır. Çalışma boyunca üç gün süre ile izlenen hastaların % 93'ü lornoksikamın tolerabilitesinin 'iyi' olduğunu belirtmişlerdir. Sonuçlar çalışmamız ile uyumlu olarak, lornoksikamın iyi tolere edildiğini ve akut bel ağrısı tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.

Lornoksikam ve tramadolün analjezik etkileri yaklaşık 20 dakika sonra başladığından(22,52) hastalara ilaç enjeksiyonları erken dönemde; operasyon bitiminden yaklaşık olarak 30 dakika önce yapıldı. Detlef E. ve arkadaşlarının (40) yaptığı lomber disk operasyonu geçiren hastalarda lornoksikam ve morfinin kıyaslandığı çalışmada, hastalara başlangıçta bolus ilaç yapılmamış ve ilaçlar sadece PCA (Patient Controlled Anegesia/ Hasta kontrollü analjezi) ile infuzyon şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmada hastaların VRS, PID, PAR veTOTPAR değerleri izlenmiş ve postoperatif ilk üç saatte hastalarda orta ve şiddetli ölçüde ağrı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise ilaçlar operasyon bitiminden yarım saat kadar önce, insizyon kapatılmaya başlandığında, tek doz bolus olarak yapılmış ve hastalarda her üç grupta da postoperatif ilk iki saat, sonraki ölçümlere göre daha düşük ağrı değerleri kaydedilmiştir ve hastaların uyanma anındaki konforunun daha iyi olduğu görülmüştür.

Hernik Staunstrup ve arkadaşlarının (41) yaptığı anterior cruciat ligamanın artroskopik rekonstriksiyonu sonrası postoperatif analjezi amaçlı tekdoz 16mg lornoksikam ve 100mg tramadol uygulamasının karşılaştırılmasında hastalar postoperatif ilk 8 saat izlenmiş ve 16mg lornoksikam alan

hastalarına ağrılarının, tramadol 100mg alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla azaldığı saptanmıştır. Bizim çalışmamız da 16mg lornoksikam alan hastaların ağrıları 100mg tramadol grubuna göre ilk 1 saat süresince daha az bulunmuş daha sonrasında tramadol grubunun daha etkin bir analjezi sağladığı saptanmıştır .

Thientong S. ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada ise mikrocerrahi ile lumbar diskektomi operasyonu geçiren 50 hasta üzerinde yapılan çalışmada; randomize olarak iki gruba ayrılan hastalara insizyon kapatılmaya başlandığında bir gruba 16 mg lornoksikam diğerine ise plasebo yapılmış ve hastalar postoperatif gözlem odasında postoperatif ilk iki saat VRS değerleri ile takip edilmişlerdir. Yapılan değerlendirmede 16 mg lornoksikamın yetersiz analjezi sağladığı ve plasebo ile eşdeğer olduğu saptanmış. Her iki grubun da ilk analjezik ihtiyaç süresi ve bulantı/ kusma yan etki profili aynı bulunmuştur. Bizim çalışmamıza benzer bir yöntem ile yapılan bu çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarımızdan farklı olarak bulunmuştur.

Nikoda V.V ve arkadaşlarının(42) yaptığı erken postoperatif dönemde lornoksikam kullanımı ile ilgili çalışmada lornoksikamın promedrol(steriod) kullanımını %25-50 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Bu bulgular bize göstermiştir ki cerrahi bir prosedürün son aşamalarında analjezik uygulanması, operasyondan hemen sonraki süreçte hastaların ağrılarını gidermeye katkıda bulunmaktadır. Bu sebepten bizde çalışmamızda erken dönem tek doz uygulamasını tercih ettik..

Hernik Staunstrup ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmada başlangıç dozunu takiben 8 saatlik bir takibin yeterli olacağı düşünülmüştür. Rosenow ve arkadaşlarının (40) yaptığı çalışmada ise oluşabilecek komplikasyonları takip edebilmek ve ağrı şikayeti nedeniyle ek doz yapılan hastaları gözlemek için çalışma 24 saatlik yapılmıştır. Biz de çalışmamızda aynı nedenlerden dolayı takiplerimizi 24 saat olarak planladık.

İlaçların hemodinami üzerine etkisi ve ağrı duyan hastalarda bir gösterge olabileceği düşünülerek hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik (SAB),diyastolik (DAB) ve ortalama arter basıncı değerleri (NIBP) ölçüldü. Yapılan ölçümlerde hastaların ağrı duyduklarını ifade ettiklerinde kalp atım hızlarının ve kan basıncı değerlerinin paralel şekilde arttığı saptandı. Bakılan

parametrelerde en yüksek değerler, ilk analjezik ihtiyacı duydukları sürelerde saptandı. Grup 1'deki 19 hastadan birinde (%5,3) hipotansiyon görüldü, Grup 2'deki 17 hastadan birinde (%5,9) bradikardi görüldü. Grup 3'teki 20 hastadan birinde (%5) bradikardi ve yine bir olguda hipotansiyon görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçlara rağmen herhangi bir müdahale gerektirecek durum oluşmadı. Bu oranlar diğer çalışmalar ile uyumludur (14,18,20,45,56,59,60).

Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunum fonksiyonları üzerine kötü etkileri ve sedasyon nedeniyle uyanmayı geciktirici etkileri gelmektedir(23,44,55,56). Bravo B. Ve arkadaşlarının(64) yaptığı çalışmada NSAİ bir ilaç olan ketorolak ile morfinin ventilasyona etkilerini araştıran bir çalışmada ketorolak 100mg İM ve morfin 10mg İM uygulanmış ve ardından yapılan kan gazları takibi ile CO₂ düzeylerindeki değişimler kaydedilmiştir. Grupların başlangıç CO₂ düzeyleri normal iken ilaç uygulamasını takiben 4 saat süre ile 30 dakikalık aralıklarla kan gazı takibi yapılmış ve ortalamaları karşılaştırılmıştır ve morfin grubunda CO₂ düzeylerindeki yükselme ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Yapılan çalışmada tramadolun opioid reseptörlerine bağlanmasına ve nalokson ile antagonize edilmesine karşın terapötik dozlarda opioid yan etkilerini göstermediği gözlemlenmiştir(9,17,18). Ancak zayıf bir mü-agonisti olan tramadolun anestezik ilaçların etkisini arttırdığı bilinmektedir ve bu nedenle operasyon sırasında anestetik ajanlarla birlikte kullanılmaması önerilir (43)

Çalışmamızda bu etkiyi göz ardı etmemek için, post-operatif dönemdeki ilk bir saat içinde hastaların saturasyon düzeyleri gözlemlendi ve hastaların ağrı değerleri ile birlikte Ramsey sedasyon skorlamaları yapıldı.

Yapılan SPO₂ değeri ölçümlerinde, tramadol uygulanan grupta SPO₂ değerleri lornoksikam grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür.(p<0.001). Ancak bu anlamlı düşüğe rağmen naloksan kullanımını gerektirecek şiddette solunum depresyonu olmamıştır.

Hastaların Ramsey değerlerinde, 15.dakikada anlamlı fark bulunmadı ancak daha sonraki 2. saate kadar yapılan ölçümlerde tramadol grubunda Ramsey değerleri anlamlı yüksek iken lornoksikam grupları arasında fark bulunmamıştır.

J.F.Coetze ve arkadaşlarının(23) yaptığı post-operatif tramadol ve morfin karşılaştırılmasında, kognitif fonksiyonlar p-delesyon testi ile değerlendirilmiş ve tramadol grubundaki hastaların ilk 15 dakikada tamamının ve 30. dakikada %50'sinin p-delesyon testini uygulayamadıkları görülmüştür. Sonuçlar, bizim çalışmamızdaki tramadol grubu sonuçlarını desteklemektedir ve sonuç olarak tramadol opioiler kadar belirgin solunum depresyonu ve sedasyon yapmasa da NSAİ ilaçlar ile karşılaştırıldığında bu yan etkileri daha fazla görülür.

NSAİ ilaçlarla tedavide beklenen komplikasyonların başında kanama eğilimindeki artış gelmektedir(18,52). Lornoksikam için de aynı durum söz konusudur, ancak literatürlerde kısa etki süresi nedeniyle bizim kullandığımız dozların kanama riskini arttırmadığı ve güvenle kullanılabilceği belirtilmiştir. Çalışmamızda cerrahi ekibede durum bildirilerek kanama takibi açısından hastalar izlenmiş ve hiçbir hastada kanama artışına ait bulguya rastlanamamıştır. Bu sonuç benzer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur(28,40,44). Yinede peptik ulkus ve kanama riski olan hastalarda dikkatli kullanımı önerildiğinden bu grup hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Opioid benzeri bir ilaç olan tramadolün en sık görülen yan etkilerinden birisi bulantı kusmadır. Bu sebepten genellikle antiemetik ilaçlarla ve yavaş infuzyon şeklinde yapılması önerilir.

Bizde çalışmamızda tramadolün bu yan etkisini gözlemledik ve postoperatif dönemdeki tramadol grubu hastalarında %35'e varan oranda bulantı kusma şikayeti gözlemledik. Bu oran 8mg lornoksikam grubunda %10 ve 16 mg lornoksikam grubunda %5 olarak saptandı. Hafif ve orta şiddetteki bulantı kusma bu çalışmada en sık görülen yan etki olmuştur. Bu hem tramadol hem de lornoksikam için beklenen bir sonuçtur ve diğer çalışmalarda da gösterildiği üzere bu komplikasyon, tramadolde çok daha fazla oranda görülür (9,31,44,45). Ancak unutulmamalıdır ki post operatif bulantı kusmanın anestezik gazların artık etkisi ve cerrahi prosedürler ile de ilişkisi vardır (65).

SONUÇ

Post-operatif ağrı tedavisinde kullanılacak ajanın; ağrıyı etkin biçimde gidermesi yan etkilerinin en az olması ve uygulamasının kolay olması istenir.

Bu çalışmada lornoksikamın üç özelliğe de sahip olduğu görüldü.16 miligramlık lornoksikam ağrıyı gidermede tramadol kadar etkili fakat yan etkileri ondan daha az rahatsız edici idi.

Lornoksikam'ın; postoperatif ağrı tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlarla beraber kullanımda yeni ve etkin bir seçenek olabileceği sonucuna varıldı.

ÖZET

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Ağrının oluşması ve iletilmesinde ;endojen veya eksojen bir doku hasarı ile endojen aljezik maddelerin salınması (transduksiyon) ve nosiseptörler(Aδ ve C) aracılığı ile kortekse iletmesi (transmisyon), burada inhibe olması (modülasyon) ve sonuçta algılanması(persepsiyon) evreleri rol oynamaktadırlar. Cerrahi travma ile dokularda oluşan hasar, yara iyileşme süreci ile tamir edilir.

Postoperatif ağrının patofizyolojik sürecinde; nöroendokrin işlevler, solunumsal, renal, gastrointestinal, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birçok sistemim rolü vardır . Bunlara bağlı olarak, postoperatif ağrı nedeniyle hastalarda pek çok komplikasyonlar görülebilir.

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmamızda; lomber diskektomi operasyonu sonrası postoperatif analjezi için NSAİ bir ilaç olan Lornoksikam ile zayıf bir opioid türevi olan Tramadol Hidroklorür'ün etkinlik ve yan etkilerini karşılaştırdık.

ASA 1ve 2 grubundan 56 hasta randomize olarak üç gruba ayrıldı, 1.gruba 8mg IV Lornoksikam, 2.gruba 16mg IV Lornoksikam ve 3. gruba 100mg IV Tramadol verildi. İlaçların etkinliğini değerlendirmek için 15,30,45. dakikalarda ve 1,2,3,4,6,12,24. saatlerde; VRS, PID , PAR Ramsey ve kalp atım hızı,sistolik-diyastolik-ortalama kan basıncı değerlerine bakıldı ve ayrıca ilk 1 saatteki SpO2 değerleri takip edildi. Bulantı, kusma , hipotansiyon, bradikardi, baş dönmesi gibi yan etkiler kaydedildi.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda postoperatif ağrı tedavisinde 8mg Lornoksikam'ın yetersiz kaldığı,16mg Lornoksikam'ın 100 mg Tramadol kadar etkili olduğu ancak etki süresinin daha kısa olduğu görüldü.

Yan etkiler bakımından tramadolün bulantı, kusma, sedasyon ve bradikardi gibi yan etkilerinin lornoksikam'a oranla daha fazla görüldüğü saptandı

Çalışmamızın sonucuna göre; 16 mg lornoksikam postoperatif ağrıyı gidermede 100mg tamadol kadar etkin ancak yan etkilerinin daha az olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

- 1- Erdine S.,post operatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi.İstanbul. 2003; 33-43
- 2- Bonica J.J.: The management of pain.Vol (1).2.ed. Lea and Febiger. Philadelphia,1990: 461

- 3- Howard L , Fields M.D. Pain. New York , Mc Graw Hill Book Company.1987; 520-565
- 4- Mitchell RVD, Smith G.: The Control of acute post-operative pain. British Journal Anaesthesia. 3 1988 ; 63.:58-62
- 5- Keskin A, operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı.2004; 16(2) :42-43
- 6- Micaela M., Buckley T, Brogden N.R.: DRUGS.Focus on ketorolac. London.1990 ; 39 : 86-109
- 7-Radhover S,Rabasseda X.,lornoxicam-a new potent NSAID with an improved tolerability profile ,2000 :55-76
- 8-PrusTP,Stroissnig,H,Radhover-WelteS.Overview of thepharmacological properties ,Pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam .Postgrad Med J 1990;66(suppl 4):: 18-35
- 9- Erdine S.,Yücel A ,Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü aneljezi.Ağrı2004 ;ek,14:4
- 10- Kayhan Z.,ağrı,Klinik anestezi (2. baskı) İstanbul ,1997, :759-769,
- 11- Moskowitz A, Goodman RR : Autoradiographic distrubution of MU1 and MU, and Delta Opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptör deficient) mice brain. 1985. Res. Vol 360 plO8-129,
- 12-Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine1980 ; 80; 3-9
- 13- Kenny G: The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. Current opinion anaesthesiology. 1991;4 :568-573,
- 14-Kurt N., Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul .2003: 17-20
- 15-Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H.: Tromadol an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional anaesthesia. Williamsburg. Virginia , USA,1988.
- 16- Kenny GNC: Trometamol; a new non opioid analgesic. Br.J.Anaest. 1990; 65 :44.5-447
- 17- Collins J V. : Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea & Febiger. Pennsylvania.1993:88-105
- 18- Kayaalp Oğuz, S.: Tıbbi Farmakoloji., Ankara,1990 ; 1, 2, 3, 1918-1919
- 19- Lee,Mc Tavish: Tramadol :A review, Drugs 1993; 46(2):313-340

- 20-Özyalçın, Yücel, Erdine; postoperatif analjezide tramadol,petidin,morfin ve fentanil ile intravenöz PCA , Türk Anestezi reanimasyon Mec.1993 ;52 :207-213
- 21- Vickers: The efficacy of tramadolhydrochloride in treatment of postoperative pain. Rev. Contemp. Pharmacoter, 1995:499-506
- 22- Scott, Perry; Tramadol A review of its use in perioperative pain; Drugs 2000 Jul;60(1);139-176
- 23-Coetzee, Loggerenberg: tramadol or morphine administered during operation : a study of immediate postoperative affects after abdominal hysterectomy. British J. Anesthesia 1998;81: 510-514
- 24-Cooper S., Hersh E.,Smith B. Lornoxicam:Analgesic efficacy and safety of a new oxicam derivate, Advances in therapy, 1996 ; 13: 67-77
- 25- Futaki N,Takashi S,Kitagava T. Anti inflammatory ,analgesic, antipiretic and cyclooxigenase inhibitory effect of a NSAİ agent ,lornoxicam. Jpn pharmacol Ther 1997 ;25: 55-71
- 26-L.Aabaken, Osnes M.Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healty male volenteers,Blackwell scienceLtd ,1996. 151-156
- 27- 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 .
- 28- Van Der A. HE: A comparative trial of the analgesic effect of tiaprofenic acid and indomethacin in post-operative painjollowing spinal surgery in patients with radicular syndrome. Pharmacotherapeutica 1984.; 4 :43-47 .
- 29-Dickson JF,Wilkens RF,Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of rheumatoids. Clin İmmunother 1994;2185-91
- 30- Tigerstedt I, Janhune L, Tammisto, T: Efficacy of diclofenac in a single prophlactic dose in post operative pain. Annais of Ciinical Research 1987; 19 :18-22.
- 31- Colguhoun AD, Feil D: Failure of rectal Diclofenacto augment opioid analgesia after cholecystectomy. Anaesthesia 1989; 44 :57-60,
- 32- 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

- 33- 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 ;1 84 :16-22,
- 34- 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,
- 35- Dupuis R, Lemoy H, Bushnelle Mc, Duncan GH: Pre operative flurbiprofen in oral surgery, A method of choice in controllign post operative pain. Pharmacotherapy1988; 1 8 :193-200
- 36- 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
- 37-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.
- 38- Owen H, Giavin RJ, Shaw NA: 'Iboprofen in the management of post operative pain. Brith.J.Anaest.1985.; 61 :702-706.
- 39- 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.1998 ; 84 :16-22.
- 40-Detlet E,Albreshten M, Stolke D.A comparison of patient controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery, Anesthesia Anelgesia 1998 ;86; 1045-50
- 41- Staunstrup H, Ovensen J, Larsen UT, Efficacy and tolerability of lornoxicam in postoperative pain, J.Clin pharmacol, August 1999 :834-41
- 42- Nikoda VV.,Maiachkin RB, Bondarenko AV, Use of lornoxicam in the early postoperative pain,Anestseia reanimatol, May 2001 :47-50
- 43-W.İlias, M.Jansen, Pain control after hysterectomy: An observer –blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol, Br J.Clin pract, 1996, :197-202
- 44- 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.

- 45- 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
- 46- Aflietti P, Saggini R, Piscini S: I.V Indoprofen in the prevention of post operative pain. *Current Therapy and Research.* 1984; 36 :1235-1241
- 47- Filtzer RS: A Double-Blind randomized comparison of naproxen sodium, acetaminophen and pentazocine in postoperative pain. *Current Therapy and Research.* 1980 ; 27 :293-301,
- 48- Matarushi MR, Keis NA, Smouse DJ, Workman ML: The effects of steroids on post operative nausea and vomiting. *Nurse Anaest.* 1990 Vol 1 p183-189
- 49- Aflietti P, Saggini R, Piscini S: I.V Indoprofen in the prevention of post operative pain. *Current Therapy and Research.* 1984 ; 36 :1235-1241.
- 50- Engel C, Lund B, Kristensen SS, Axel G, Nielsen JB: Indomethacin as an analgesic after hysterectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 1989 ; 33, :498-501
- 51- Pedronetto S, Garini F, Mandelli V, Fucella LM: Double-blind trial of the new analgesic and anti inflammatory drug. Indoprofen in post-episiotomic pain. *Journal of International medical Research.* 1975; 3 :16-20.
- 52- Adams SS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs plasma half lives and adverse reactions *Lancet* 1987; p21204-5
- 53- King J.S. Dexametasone- a helpful adjunct in management after lumbar discectomy , *Neurosurgery* 1984; 14; 697-700
- 54- Breivik H, Stenseth R, Apalseth K, Spisberg AM.: Piroxicam, Acetyl salicylic acid and placebo for post operative pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1984 ; 28 :37-39.
- 55- Carlborg L, Lindoff C. Heliman A: Diclofenac versus, Pethidine in treatment of pain after hysterectomy. *Europ. J of Anaest.* 1987 ; 4 :241-247
- 56- Jones RM, Cashman JN, Foster JMG, Wedley JR, Adams AP, Comparison of infusions of morphine and lysine acetyl salicylate for the relief of pain following thoracic surgery. *Br.J. Anaest.* 1985; 57 :259-263.

- 57- Jonsson 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 Vol 41 p71-80.
- 58- Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine 1980Vol 80, p3-9
- 59 –S.Radhofer-Welte; lornoksikam , A new potent NSAID with an improved tolerability profile; drugs of today, 2000,p:55-73
- 60- Bitsch, Emmrich: Obstetric analgesia with tramadol. Fortschritte medicine, Nov 1986;632-634
- 61- Thienthong S, Jirattanaphochai K, Krisanaprakornkit W, Treatment of pain after spinal surgery in the recovery room ,single dose lornoksikam ;a randomised, double blind, placebo controlled trial; J. Med Assoc Thai, 2004 (JUN)87: 650-655
- 62- Balfour J.A, Fitton A,Brarradell LB, Lornoxicam, a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions, Drugs 1996(April) 51 p:639-657
- 63- Rainer F.,Klein G.,Mayrhofer F., A kut bel ağrısı hastalarında IM lornoksikamın etkinliği, güvenilirliği ve tolerabilitesi üzerine yapılan prospektif çok merkezli, açık etiketli, kontrolsüz faz 2 araştırması, European Journal Clinical research 1996; 8 : 1-13
- 64-Bravo B, Mattie H, Spierdijk O.H., J.G., Burm AGL.: The effects on ventilation of Ketorolac in Comparison with Morphine. Eur. J.Clin. Pharmacol.1988: p35-49
- 65-Ronald D Miller. Anesthesia .churcill Livingstone. Newyork 1994. ; 1 p: 461-558
- 66-Stephan A. Cooper, Alan F. Fielding, Dan Lucyk, Lornoksikam: Analgesic efficacy and safety of a new oxycam derivative, Advances in therapy ,january 1996, 13 :67-75

