

T.C.

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

II.Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Şef: Uz. Dr. Ayşe HANCI

TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ OLGULARINDA PREEMPTİF
LORNOKSİKAM VE ROFEKOKSİB'İN ÇİFT KÖR YOLLA
POSTOPERATİF MORFİN TÜKETİMİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yıldız YÜZBAŞIOĞLU BEKTAŞ

İstanbul, 2005

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ

1

GENEL BİLGİLER.....

3

MATERYAL VE METOD 24

BULGULAR

27

TARTIŞMA

48

ÖZET

53

KAYNAKLAR

54

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her zaman hoşgörü ile sorunlarımızı çözümlleyen değerli hocalarım Dr. Ayşe HANCI ve Dr.Sibel OBA'ya,

Tezimin hazırlanmasında her aşamada ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yardımlarını ve desteğini yanımda bulduğum, bana motivasyon kaynağı olan uzmanım Dr.Birsen EKŞİOĞLU'na,

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen Kadın Doğum Klinikleri şeflerine, uzmanlarına ve asistanlarına,

Eğitimim boyunca acı, tatlı birçok anı paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Berber hizmet verdiğimiz anestezi teknisyeni, hemşire ve personellere,

Bana daima hoşgörü ve sevgi ile yaklaşarak maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen, her zaman yanımda olan anneme ve babama,

Sonsuz teŖekkür ve sayılarımla.

Dr. Yıldız YÜZBAŖIOĐLU BEKTAŖ

GİRİŖ

Ameliyat sonrası yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileŖmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki geliŖmelere, bilgilerimizin derinleŖmesine, yeni ilaçların ve karmaŖık ilaç uygulama sistemlerinin kullanıma geçmesine karŖın, ne yazık ki halen bir çok hasta cerrahi sonrasında ağrıları için yetersiz tedavi görmeye devam etmektedir.

Ameliyat sonrası dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmayı gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen ciddi ameliyat sonrası ağrı, özellikle büyük göğüs ve karın ameliyatları geçiren hastalarda olmak üzere azalmıŖ solunum hareketleri, öksürememe, atelektazi ve ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir. Aynı zamanda erken ayağa kalkmayı engelleyen Ŗiddetli ağrı tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Ŗiddetli ağrı artmıŖ 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 kiŖiler için zararlıdır .(1)

Ağrı kontrolünün yetersiz olması kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine yol açar. Miyokard enfarktüsü riskinin erken ameliyat sonrası

dönemde, geç döneme oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Dahası artmış sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımının azalmasına derin ven trombozunun artmasına neden olur. Gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşımdaki azalma da ağrının neden olduğu katekolamin yanıtının diğer zararlı sonuçlarıdır.

Postoperatif ağrının epidemiyolojisi ve patofizyolojisi hakkında bilgilerin artmasıyla, bu yöndeki çalışmalar hız kazanmış ve bir çok analjezi yöntemi geliştirilmiştir. Preemptif analjezi terimi ağrılı uyarandan önce analjezik ilaç veya tekniğin uygulanması ile ağrının azalması ya da engellenmesini ifade eder. Bu santral ya da periferik sensitizasyonun, beraber veya ayrı ayrı suprese edilmesi ile olabilir. Preemptif etki; opioid ile dorsal boynuzun uyarılabilirliğini azaltarak, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile dokuda prostoglandin sentezini azaltarak veya cerrahi kesi hattında, kesi yapılmadan önce lokal anestezi yapılarak sağlanabilir. Preemptif analjezide en az yan etkili ama en etkili ilaç arayışı halen sürmektedir.(2)

COX-2 inhibitörlerinin klinik kullanıma sunulması, gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması nedeniyle ağrıdan yakınan hastalar açısından önemli bir gelişme olmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu ilaçların akut ve postoperatif ağrıda etkinliklerinin belirlenmesi halen kullanılan analjeziklere bir alternatif ve adjuvan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada total abdominal histerektomi geçirecek olgularda preemptif analjezik olarak nonsteroid analjezik (lornoksikam) veya selektif COX-2 inhibitörü (rofekoksib) kullandık. Lornoksikam ve rofekoksibin postoperatif analjezik etkinliklerini plasebo ile karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği Toksonomi Komitesi tarafından yapılan ve en çok kabul gören tanıma göre; “Ağrı: Vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur, davranış şeklidir.

Ağrı basit bir nosiseptör uyarısının korku, anksiyete depresyon gibi emosyonel etkenler ve daha önce geçirilmiş ağrı tecrübeleri gibi faktörlerden çok büyük ölçüde etkilenen, merkezi modülasyon ile ortaya çıkan çok kompleks bir sistemdir. Ağrı hoş olmayan bir duyu ve aktif veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan emosyonel bir deneyim veya zararın adı olarak tanımlanabilir. Yakın zamana kadar bir çok hastalığın semptomu olarak görülen ağrı, artık günümüzde bir sendrom olarak ele alınmaktadır.

Ağrının Komponenteleri: 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 biçimini oluşturur.
- b. **Otonom Yanıtlar :** Ağrı, muskuler, vasküler, visseral ve endokrin olmak üzere bir çok otonom yanıtta da neden olur. Spinal seviyede uyanan segmental refleksle fleksiyon veya çekilme sağlanır. Medulla ve pons'ta dolaşım ve solunum merkezleri uyarılır. Hipofizin hormon sekresyonu etkilenir. Aynı zamanda hipotalamusun sempatik sistemi uyarılması ile kızgınlık ve korku ifadeleri oluşur. Retiküler formasyon uyarılarak uyanıklık sağlanır. Nahoş bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir, frontal lobun uyarılması da hafızayı uyarır.

1. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI :

Ağrı başlama süresine göre, akut veya kronik; mekanizmalarına göre nosiseptif, nöropatik, deafferantasyon, reaktif ve psikosomatik; kaynaklandığı bölgeye göre somatik, visseral ve sempatik ağrı olarak sınıflandırılır(1,2).

- a. **Akut / Kronik Ağrı:** Akut ve kronik ağrı arasında kesin olarak tanımlanmış bir ayrım yoktur. Genelde akut ağrı belirli bir hastalık ya da zedelenme sonucu ortaya çıkmaktadır ve süresi söz konusu ağrının önlenmesi için geçen süreye bağlıdır. Yine de bazı durumlarda akut ağrı kronik ağrıya dönüşebilir.(3)

Bir hastada ortaya çıkan akut ağrıda bu faktörlerden hangisinin, ne ölçüde yeri olduğunu kantitatif olarak belirlemek zordur. Akut ağrıyı değerlendirmede, tüm bu faktörlerin belli ölçülerde göze alınması önemlidir. Çünkü değerlendirmedeki zorluklara karşın tedaviyi etkilemeleri söz konusu olabilir. Bu, pratikte önemli zorluklara neden olabilir ve daha çok kronik ağrı için kullanılan ve

genelde akut ağrı için uygun olmayan kompleks, çok boyutlu skorlama tekniklerinin kullanılmasını gerektirebilir.

Hastaların akut ağrıya cevaplarında çok büyük bireysel çeşitlilik bulunmaktadır. Pek çok klinisyen, major cerrahi girişimler sonrasında bile analjezik ihtiyacı duymayan hastalar yanında, tüm çabalara karşın yeterli analjezinin sağlanamadığı hastalara da tanık olmuşlardır. Psikolojik değişikliklerin gözlenen bu tip farklılıklarda önemli ölçüde sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Yukarıda da söz edildiği gibi ağrı duyusu nosiseptif giriş, sosyal etkiler, emosyonel faktörler gibi pek çok faktörlerin toplamı ile ortaya çıkmaktadır. Psikolojik yaklaşım, etkin tedavinin düzenlenmesinde yararlı olabilmektedir(4). Bugün bilinen diğer bir gerçek rutin olarak ağrı kontrol mekanizmalarının etkinliğinin ölçülememesidir. Ağrı kontrolü konusundaki araştırmaların bir çoğu genelde kompleks kontrol sistemleri geliştirmişlerdir.

b. Mekanizmalarına Göre Ağrılar:

- (i) **Nosiseptif Ağrı :** Deri, kas, bağ dokusu ve iç organlarda nosiseptör denen özel ağrı algılayıcılar vardır. Fizyopatolojik olaylarda bunlar uyarılırlar. Somatik doku hasarına bağlı ise, sızlama, bıçak batar gibi, basınç hissi, zonklama şeklinde tarif edilir. Visseral doku hasarına bağlı ise, obstrüksiyona bağlı olanlarda kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülü ve mezenteri de etkilemişse sızlama, keskin ve zonklama şeklindedir.
- (ii) **Nöropatik Ağrı :** Somatosensoryal sistemin anormal uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkarlar. Diabete veya sinir kompresyonuna bağlı nöropatiler bu gruptandır. Otonomik disfonksiyon motor veya sensoryal bölgelerde bir disestezi oluştuğunda hemen akla gelmelidir.
- (iii) **Deafferantasyon Ağrısı:** Somatosensoryal uyarı iletiminin yaralanma sonucu merkezi sinir sistemine akışının kesilmesi ile ortaya çıkar. Fantom ağrılar gibi.

(iv) **Reaktif Ağrı** : Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak çıkar. Myofasiyal ağrılar gibi,

(v) **Psikosomatik Ağrı** : Psikojenik ağrı da denir.

c. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrılar:

(i) **Somatik Ağrı**: Somatik sinirlerden kaynaklanan, iyi lokalize edilen, ani ve keskin başlayan, tanısı kolay olan ağrılardır.

(ii) **Visseral Ağrı** : Yavaş başlar. Künt ve sızlayıcıdır. Kolik veya kramp tarzındadır.

2. Ağrılı uyaranlar, ağrı mediatör ve reseptörleri: Ağrılı uyaranların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Üç grupta toplanabilirler:

1. Fizik hasara neden olan mekanik ve termal uyaranlar,
2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
3. Toksin, infeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon.

Son yıllarda hem ağrılı uyaranları algılayan reseptörlerin (nosiseptör), hem de ya ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören bir çok endojen maddenin (Endojen Aljezik ve Analjezik Sistemler) varlığı saptanmıştır.

Ağrı Reseptörleri: Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup:

- Mekanoreseptör (dokunma ve hareket),
- Termoreseptör (ısı değişiklikleri),
- Nosiseptör (kuvvetli mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir. Bu reseptörler vücuttan salgılanan ve nöromediatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılabilirler.

Nöromediatörlerin Sınıflandırılması : Nöromediatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler:

1. Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit).

2. Amin yapısında olanlar (Dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin).
3. Peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostin, vazoaktif intestinal peptid- VIP).

Bu nöromediatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir:

İnen kontrol sisteminde; Noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin,

İnternöronlarda; GABA asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin,

Primer afferent terminallerinde; VIP, somatostatin ve P maddesi.

Ağrı Fizyopatolojisi: Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Bu ağrı, hareketlerin azalması, yüzyüsel soluma ve öksürük gibi koruyucu manevraların kısıtlanmasını ve otonom sinir sistemi düzensizliklerini beraberinde getirmektedir. Postoperatif ağrının cerrahi travmaya bağlı olmayan diğer yönü de; sosyal, kültürel ve psikolojik faktörlerden etkilenmesi ve bunun ağrının algılanmasında yarattığı değişikliklerdir.

Acaba ağrı da tıpkı görme, duyma, takdil duyu sistemleri gibi özelleşmiş bir duyu sisteminin sonucu oluşan bir algılama mıdır? Şu anki geçerli görüş ağrı için kendine ait reseptör duyu yolu ve kortikal alanları olan spesifik bir duyu sistemi olduğudur. Ancak bu görüşü yalanlayan bazı kanıtlar da ağrının ayrı bir ağrı sisteminin aktivasyonu sonucu değil somatosensoryal sistemin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Bu karmaşanın en büyük nedeni de rahatsız edici, hoş olmayan, irrite eden, huzursuzluk veren, ağır, stres verici, tolere edilmeyen veya fonksiyon kaybına yol açacak düzeye varan bir çok duyunun ağrı kelimesi ile ifade edilmesidir. Bu gün ağrı birbirinden farklı ve kalitatif olarak ayrı iki kategoriye ayrılmaktadır. Normal duyunun sonucu ortaya çıkan fizyolojik ağrı, anormal bir olayın sonucu ortaya çıkan patolojik ağrıdır (5).

Ağrının oluşumundan tek bir mekanizma sorumlu tutulmamaktadır. Fizyolojik ağrı, spinal kord ve beyne kompleks assendan yollarla informasyonu

iletken, bir takım yüksek eşik değerli periferik reseptörlerin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Buna karşın inflamatuvar ve nöropatik ağrı, somatosensoryal sistem içinde oluşan uyum sağlayıcı yada sağlamayan olaylar zinciri sonucu oluşmaktadır.

A-Delta ve C tipi nosiseptörlerin hepsinin uyarı eşiği çok yüksektir ve aktive olmaları için yoğun uyarı gerekmektedir. Ancak ağrının algılanması, nosiseptörlerin basit, önceden bilinen şekilde uyarılmasını takip etmektedir. Afferent bilginin merkezdeki işlemleri, bilgilerin bir araya getirilmesi ve kısıtlayıcı ilişkiler de göz önüne alınırsa çok önemlidir. Periferik doku harabiyeti sonrası hasar alanında ve komşu çevre alanda ağrı için eşik değer düşmektedir. Hasar alanında artan duyarlılık, termal ve mekanik uyarılara, çevre alanda duyarlılık ise mekanik uyarılara karşı oluşmaktadır. Doku hasarı sonrası nosiseptör duyarlılığında değişiklikten sorumlu moleküler mekanizma bilinmemektedir. Doku hasarı ile direkt ve indirekt ilgili bir çok biyokimyasal ajan, nosiseptörleri ya uyarmak, ya da duyarlılıklarını arttırmak yeteneğine sahiptirler. Bu değişikliklerde mast hücrelerinin de rolü olmasına karşı yeni bulgular göstermektedir ki, postganglionik afferentlerin sonladıkları yerlerde bir nöropeptid ya da ATP salgılanması rol oynamaktadır. Spinal kordda arka boynuzda santral terminal merkezlerini dorsoventral dağılımı uyarı eşiğini ve duyarlılık modelini yansıtırken, mediolateral pozisyonları periferik reseptif alanların yerleşimi ile ilgilidir(6),

Arka boynuz nöronlarının derideki alanlarının değerlendirilmesi ve klasifikasyonu geniş ölçüde bu nöronların reseptif saha özelliklerinin sabit ve değişmez olduğu varsayımına dayanmaktadır. Ancak bu reseptif saha özelliklerinde aşağı inen etkilere, farmakolojik ajanlara, nosiseptif afferentlerin verilerine göre değişmeler gözlenmiştir (7,8).

C liflerin arka boynuzda yarattığı uzun süreli değişiklikleri üç tür etkinin oluşturduğu saptanmıştır. Birincisi; C liflerinin direkt monosinaptik ilişki kurduğu hücrelere mediatör iletimini hızlandırması ve böylece, yüksek şiddetteki periferik uyarının başlangıç, şiddet ve süresine ait bilginin iletilmesi. İkincisi;

nöromodülatörlerin salınımı sonucu yavaş uyarıcı bir potansiyel gelişmesiyle afferentlere tekrar tekrar uyarı geldiği zaman oluşan progresif yanıt kapasitesini içermesi ve böylece benzer uyarıların yavaş potansiyellerinin birikmesi sonucu giderek artan yanıtlar oluşturması. Üçüncüsü; kısa C lifinin verileri reseptif saha özelliklerinde uzayan değişiklikler yaratması.

Hızlı uyarı ileticileri, glutamat gibi bir aminoasittir ve diğer reseptörlere etkiyerek kısa süreli, içeri yönlü bir akım yaratır. Aynı afferent terminalde bulunan P maddesi ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid gibi maddelerin aynı anda salınımı, kalsiyum, sodyum kanallarına etki ederek ve dışarıya akımını azaltarak daha uzun süreli içeri yönlü akım doğurur(9,10). Bu küçük çaplı afferentlerin milisaniyeden saniyeler kadar süren postsinaptik hareketi saatler süren değişikliklere yol açmaktadır. Bu, intrasellüler kalsiyum veya yavaş potansiyelin gelişimi sırasında oluşan ikinci habercilere ait bir olaydır. Depolarizasyonun bizzat kendisi voltaja bağlı kalsiyum kanallarını açarak hücreye kalsiyum girişini hızlandırmaktadır. Alterne olarak ikinci habercilerdeki bu değişiklikler depolarizasyondan bağımsız olabilmekte ve onun yerine Ca, c-AMP, c-GMP artışına bağlı olmaktadır. İkinci haberci sistemleri protein kinaz yolundan etki ederek iyon kanallarının veya membrana bağlı reseptörlerin fosforilasyonu yolu ile uzun süreli eksitabilite yaratabilmektedir. Gen ekspresyonunu değiştirerek çok daha uzun süren etkilere yol açabilmektedir (11,12).

Klinik ağrının patogenezindeki bu bilgiler ağrının tedavisini üç önemli kavramı ortaya çıkarmaktadır:

- Böyle bir ağrının tedavisi için gerekli teknikler sadece duysal sinyallerin iletisinin kesilmesinden çok merkezi sinir sistemindeki değişiklikleri düzeltmeye yönelik olmalıdır. Diğer bir deyişle hedef hem fizyolojik hem de patolojik ağrıyı yok edecek tam bir analjezi sağlamak olmalı fakat santral nöronlarda afferentlerde uyarılan uyarılabilirlik değişikliklerini bastırmak veya geri döndürmek olmalıdır. Uygun dozlarda bu işi yapan opioidler iyi bir örnektir.

- Klinik ağrıyı tedavide çok etkin bir başka yöntem de sinir sisteminde oluşan plastisiteyi önlemektir. C liflerinde oluşan eksitabilitenin oluşmasını önleyen morfin dozu bu değişikliği oluşturduktan sonra baskılamak için gerekenden daha azdır. Küçük lifli afferentlerde oluşturulan cerrahi yolla meydana gelmiş bir baraj hafif anestezi almış bir hastada merkezi sistemde postoperatif ağrının daha uzun ve fazla olmasına yol açabilir. İdeal olarak ağrının tedavisine gerekli olmadan başlanmamalıdır.
- Ortaya çıkmış ağrının tedavisinin etkin olması için bozulmuş sinir sistemini normale getirme çabaları sadece sinir sistemindeki değişiklikleri oluşturan afferent yolu kırmaya yönelik olmamalı aynı zamanda bozukluğu arttıran sempatik hasara da yönelik olmalıdır.

Preemptif Analjezi

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemptif Analjezi” kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyarılardan korunmak için bölgesel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya neden olabileceğiydi.(13)

Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon), ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde, hem de sağlam çevre dokuda hiperaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür.

Dokulardaki hasar (yaralanma) sonrası ortaya çıkan hiperaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak

kanıtlamasına kadar preemptif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir. Bu tarihlerde özellikle Wolf ve Wall'un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin, m.spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır(14,15). Bu çalışmalara dayanarak Wall, çalışmasında, cerrahi öncesi uygulanan antinosiseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunun engelleyebileceğini savunmuştur(15).

Santral hipersensitizasyon ve preemptif analjezi konusuna girmeden fizyolojik ve klinik ağrı kavramlarına değinmek yerinde olacaktır.

Fizyolojik ağrı: Ağrılı uyaranlarla ortaya çıkan, iyi lokalize ve geçicidir. İnce Ad ve C lifleri ile iletilirler.

Klinik ağrı : Periferik doku hasarı sırasında ortaya çıkan inflamatuvar ağrı ve sinir sisteminde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır.

Klinik ağrıyı, fizyolojik ağrıdan ayıran fark patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani, klinik ağrıda sensitivite değişikliği vardır. Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği üzere iki mekanizma sorumlu tutulur:

- a. Periferik sensitizasyon (primer duysal nöronlardaki sensitivite artışıdır),
- b. Santral sensitizasyon (tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulsların m.spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişikliği nedeniyle oluşur).

Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların Ad ve C liflerindeki duyarlılık artışı ve buna bağlı olarak ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur. Santral sensitizasyonda ise Ab liflerinin santrall sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlaması vardır.

Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için

hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir. Bu amaçla değişik preemtif analjezi modelleri denenmektedir.

Santral sensitizasyonun hücresel boyutuna, kısaca bakacak olursak: Ad ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkininler (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa bu yavaş potansiyellerin birleşmesi söz konusu olmaktadır ve bunun sonucu dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progressif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta birkaç saniyelik C lifleri uyarısının dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açması söz konusu olmaktadır. Bu durum Glutamat'ın NMDA reseptörlerini, taşıkinin'lerin ise taşıkinin reseptörlerini uyarmalarıyla olmaktadır (16,17,18).

NMDA ve taşıkinin reseptör antagonistleri kullanıldığında, santral sensitizasyonun önüne geçilebilir mi? diye soru akla gelebilir. 1992'de Dubner ve arkadaşları deneysel hayvan çalışmalarında bu durumun olacağını göstermişlerdir (19).

NMDA reseptör antagonistlerinden bazıları (MK801, LY274614, CGS19755) belirgin psikomimetik ve potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır. Ketamin ve dekstrometorfan gibi non- kompetitif antagonistlerinin klinikte opioidlere ek olarak ağrı tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir(18,19,20)

Deneysel çalışmalarda, elektriksel uyarı ya da kimyasal uyarı gibi uyarının türü, cilde ya da kas lifine yapılması gibi uyarının yapıldığı yer yada uyarının süresi gibi pek çok faktörün, santral sensitizasyon süresinin farklı çıkması üzerine etkili oldukları saptanmıştır. Hele cerrahi uyarıların, santral sensitizasyon üzerindeki etkisi düşünülecek olursa bu faktörleri çok daha fazla çeşitlendirmemiz gerekecektir. Bu yüzden santral sensitizasyonu, ne miktardaki uyarının

başlatabileceği, sensitizasyonun ne kadar süreceği, daha yoğun uyarılardaki etkinin nasıl olacağı konularında henüz bir açıklık bulunmamaktadır.

Buraya kadarki bilgilerimizden bir sonuca varmak istersek: Santral sensitizasyon oluştuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir. Preemptif analjezi kavramından ise; postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli, anlaşılmalıdır(15,18,19,20,21,22).

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar: Opioidler (morfin, fentanil, meperidin), Lokal anestetikler (lidokain, bupivakain) ve nonstroid antiinflamatuvar (NSAİ) (indometazin, diklofenak, diflunisal, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam, tramadol) ilaçlardır. Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir.

MORFİN

Morfin, yeni üretilen analjeziklerin özelliklerinin karşılaştırıldığı standart bir analjeziktir. Sentezi zor olduğundan, opiumdan elde edilmektedir. Prototipik mü agonistidir(23,24,25)

Morfin ve benzeri mü agonistleri santral sinir sisteminde ve diğer dokularda etkilerini özellikle mü reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Ancak, delta ve kappa reseptörlerine de önemli affiniteleri vardır. Ağrıyı modüle eden sistemlere etkileri ile analjezi, uykuya meyil, solunum depresyonu, ruh hali değişiklikleri, gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, bulantı, kusmaya ve endokrin ve otonom sinir sisteminde değişikliklere yol açabilir. Opioid analjezisinin önemli özelliği bilinç kaybı olmaksızın analjezi oluşmasıdır.

Analjezi

Selektifdir, proprioepsiyon ya da dokunma gibi diğer duyuşal fonksiyonlar etkilenmez. Ağrı vardır ancak ağrı olarak algılanmaz. Keskin, aralıklı ağrıdan çok,

sürekli ve künt ağrıda daha etkin ise de yeterli dozlarda kolik tipi ağrıda da kullanılabilir. Nosiseptif reseptörlerin uyarılması ve nöral yollar ile iletisi sonucu oluşan nosiseptif ağrı morfine yanıt verirken, nöral yapılara hasar veren ve nöral aşırı duyarlılığı içeren nöropatik ağrı opioid analjeziklere zayıf yanıt verir.

Opioide bağlı analjezi, santral sinir sisteminde opioidlerin çeşitli bölgelerdeki etkilerine bağlıdır. Hem spinal hem de çeşitli supraspinal bölgeler belirlenmiştir. Morfin ve benzeri mü agonistleri selektif olarak çeşitli nosiseptif refleksleri engelleyerek intratekal ya da dorsal boynuza doğrudan uygulandıklarında derin analjezi oluştururlar. Diğer duyu (dokunma ve propriosepsiyon) etkilenmez. Morfinin mü reseptörüne bağlanması ile adenilat siklaz aktivitesi engellenir, nöron hiperpolarize olarak nosiseptif uyarının algılanma eşiği yükselir. Bunun sonucu olarak spontan deşarj ve nosiseptif uyarana karşı oluşan yanıtlar baskılanır. Ağrı vardır ancak algılanması modüle edilmiştir. Ayrıca, kalsiyum iyonlarının transportu ile ilişkisi vardır. Presinaptik olarak asetil kolin, dopamin, norepinefrin ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını engeller. Morfin ayrıca eksojen uygulanan P maddesi etkilerini de engellemektedir. Bunu spinotalamik yolun nöronlarındaki ve internöronlardaki postsinaptik inhibitör etkileri ile yapar. Delta ve kapa agonistleri de aynı şekilde etkilidirler. Ancak kapa agonistleri termal uyarıları az baskılarla ve visseral ağrı üzerindeki etkileri zayıftır(23,24,25). Analjezi, özellikle ağrılı uyarı verilmeden önce morfin uygulandığında belirgindir(26).

Diğer Santral Sinir Sistemi Etkileri

Yüksek opioid dozları kas rijiditesi yapabilir. Sıçanlarda, katalepsi, kıvrınma gibi etkiler bildirilmiştir. Bu etkilerin, substansiya nigra ve striatum'daki opioid reseptörleri ile dopaminerjik ve GABA-erjik nöronlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Öfori, disfori, vücut sıcaklığı değişiklikleri diğer santral sinir sistemi etkileridir.

Beyin sapındaki solunum merkezine doğrudan etkisi ile solunumu deprese eder.

Kemoreseptör trigger zonun doğrudan uyarılması ile bulantı, kusma oluşur.

Terapötik dozların, yatan hastalarda kan basıncı, kalp atım hızı ya da ritmine bir etkileri yoktur. Periferik vazodilatasyon yapar, periferik direnci düşürür ve baroreseptör refleksi inhibe eder. Ortostatik hipotansiyon oluşabilir. Histamin salınımına neden olur.

Gastrik motiliteyi azaltır, gastrik boşlama süresini uzatır, bu nedenle, özafageal reflü olasılığı artar.

Biliyer, pankreatik ve intestinal sekresyonları azaltır. Tonus artar, periyodik spazmlar gözlenebilir. Nonpropulsif, ritmik, segmental kontraksiyonlar olabilir. Hipertonisiteyi relatif atoni izleyebilir.

Propulsif peristaltik dalgalar yok olur ve tonus spazma neden olacak düzeyde artar. Konstipasyon oluşur.

Oddi sfinkter kontraksiyonu ve safra yollarında basınç artışı izlenir.

Kaşıntı, kutanöz vazodilatasyon, histamin salınımı, eksternal mesane sfinkter tonusu ve mesane hacmi artışı da izlenir(23,25)

Emilim

Genellikle gastrointestinal sistemden emilir. Rektal mukoza, nazal ya da bukkal mukozadan da emilimi vardır. Subkutan, intramuskular, epidural ya da intratekal yolla da uygulanabilir(23).

Dağılım

Terapötik konsantrasyonlarda morfinin 1/3'ü proteine bağlıdır. Dokulardan uzun süre kalmaz, 24 saat sonra doku konsantrasyonu ileri derecede azalır. Ana etki yeri santral sinir sistemi olmasına karşın, çok az bir kısmı kan beyin bariyerini geçer(23,25).

Metabolizma

Glukronik asit ile konjugasyon sonucu inaktif ve aktif morfin –3- glukronid ve morfin-6-glukronide dönüşür(23,25).

Atılım

Glomeruler filtrasyonla, daha çok morfin-3- glukronid olarak idrarla atılır. Enterohepatik dolaşımı da vardır ve feçesle de atılır(23,24,25).

NONSTEROİD ANTİENFLAMATUARLAR VE COX2 İNHİBİTÖRLERİ

Basamak ilkesini göre analjezikler gruplar halinde en düşük etkiliden en yüksek etkiliye göre sıralanmışlardır. Üç ana grupta toplanırlar. Non opioidler (NSAI, antipiretikler), zayıf opioidler, (kodein, tramadol), kuvvetli opioidler (morfin).(26)

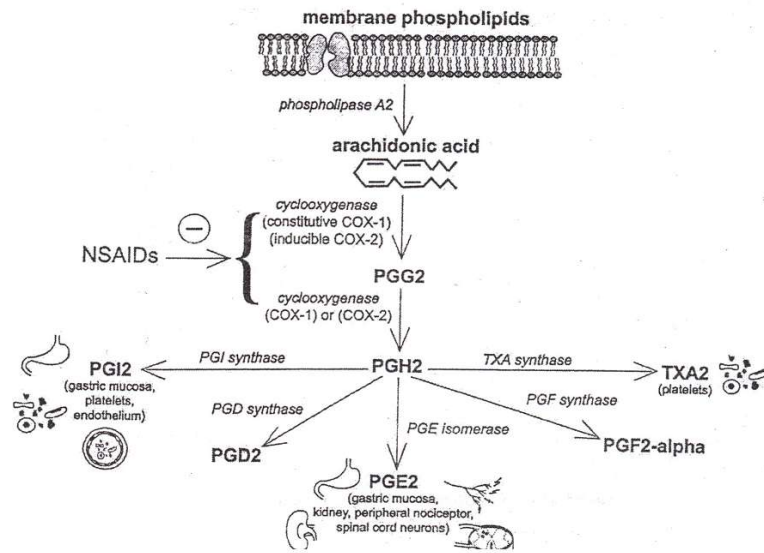
Non-opioidler, teorik olarak opioidlerden daha düşük güce sahip olmalarına karşın, ağrının nedenine (somatik- visseral ağrıda) yönelik seçilip uygulandıklarında, ağrının oluş mekanizmasını engelleyerek etki edebildikleri için pek çok ağrı sendromunda opioidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opioidlerin etkinliklerini artırabilirler.

Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar (NSAI): Hepsinin analjezik özelliği bulunduğu halde pek azının parenteral formu mevcut olduğundan nadiren ciddi akut ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. NSAI'lar, kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun olduğu olgularda başarı ile uygulanmaktadır. Postporetaif ağrının major komponenti olan visseral ağrının giderilmesinde opioid ile kombinasyonları daha verimlidir. Tüm NSAI ilaçlar siklooksijenaz yolunu inhibe ederek prostoglandin sentezini engellemektedir.

Non-steroid analjezikler, kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri farklı, heterojen bir gruptan oluşur. Ağrının kaynaklandığı periferik

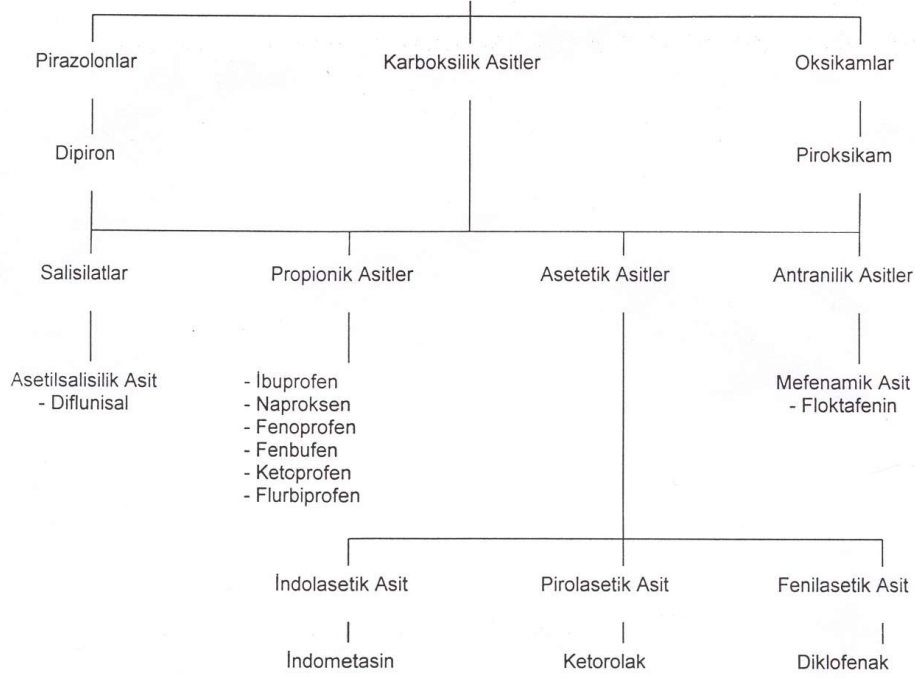
bölgelere etki ile analjezi oluşturdıklarından bu gruptaki ilaçlara periferik etkili analjezikler veya prototip aspirin olduğundan aspirine benzer ilaçlar adı da verilir. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bu ajanlar opiatlardan farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına veya diğer analjezik adjuvanlarla beraber veya opioidler ile kombine edilerek kullanılırlar.

Nonsteroid analjezikler, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini, siklooksijenaz enzim inhibisyonu sonucu prostaglandin sentezini inhibe ederek oluştururlar. Şekil (1)'de NSAİ'ların etki yeri ve şekli (2)'de sınıflama yer almaktadır.



Şekil 1: NSAİ'ların etki yeri

NON-STEROID ANALJEZİKLER



Şekil 2: NSA ilaçlarının sınıflaması

Siklooksijenazların iki değişik gen kodu 1991’de keşfedildikten sonra bunların tüm özellikleri ortaya çıkarılmıştır. (COX-1 ve COX-2). Her iki enzim için seçici inhibitörler geliştirilmiştir. Bu enzimler, hücre membranından geçişi sağlayan hidrofobik oluk veya kanal oluştururlar. Araşidonik asit veya bir inhibitör bu oluğa bağlanır. İlginç olarak COX-2 proteini COX-1’den biraz daha geniş kanal oluşturur ve buraya COX-2’nin seçici inhibitörü bağlanır. COX-1 ve COX-2 genleri sırayla 9 ve 1 insan kromozomları üzerinde bulunur. COX-1 geni TATA kutusu içermezken COX-2 TATA kutusu içermekte olup nükleer faktör- κ B (NF- κ B), nükleer faktör interleukin-6 (NF-IL-6) ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) yanıt elementine bağlanan protein (CREB) gibi birçok transkripsiyon faktörlerini bağlama kapasitesine sahiptir. Dolayısıyla COX-2, inflamasyonda yer alan çeşitli mediatörlere regüle edilmektedir. Lipopolisakkarid, proinflamatuvar sitokinler (interleukin-1 β , tümör nekrotizan faktör (TNF)) ve büyüme faktörleri COX-2’yi indüklerken glukokortikoidler, interleukin-4, interleukin-13 ve antiinflamatuvar sitokin olan interleukin-10 inhibe eder. Prostaglandin E₂, COX-2’nin majör

ürünüdür; çeşitli hücre tiplerinde bulunan cAMP-artırıcı kapasitesiyle COX-2'yi geribildirim mekanizmayla regüle etmektedir. COX-2 ayrıca posttranskripsiyonal seviyede de regüle edilmektedir; kolon karsinogenezinde önemlidir.

Antipiretik analjeziklerin antinositif inflamasyon bölgesinde ve santral sinir sisteminde prostaglandin yapımını inhibe etmelerinden kaynaklanır. Yıllarca antipiretik analjeziklerin esas etki mekanizmasının inflamasyon bölgesinde prostaglandin inhibisyonu yapmasından kaynaklandığına inanılmaktaydı. Prostaglandinler primer afferent C liflerini sensitize ve “sessiz nosiseptörleri” aktive ederek primer hiperaljeziyi oluşturur. Bu olayda prostaglandinlerin moleküler hedefi olarak tetrodotoksin- dirençli Na⁺ kanalları gösterilmektedir. Son zamanlarda, sekonder hiperaljezi ve allodiniye bağlı olarak gelişen periferik inflamasyona yanıt olarak omurilik arka kökte prostaglandinlerin oluştuğu bildirilmektedir. Moleküler mekanizma açık değildir; omurilikte glisinerjik inhibisyon ile prostaglandinlerin etkileşimi olabilir.

COX'ın aktif yeri hidrofobik kanalın son bölümüdür. Bu aktif yere NSAİ'lar muhtelif şekilde etki ederler. Aspirin COX-1 ve COX-2'yi aktif yerlerinde asetilasyonla irreversibl olarak inaktive eder; araşidonik asidin buraya bağlanmasını bozar. Buna karşın, ibuprofen gibi reversibl kompetitif inhibitörler ile araşidonik asit COX'ın aktif yerine bağlanmak için yarışmaya girer. Flurbiprofen, indometasin gibi 3. sınıf NSAİ'lar COX-1 ve COX-2'nin yavaş, zaman bağımlı, reversibl inhibisyonunu gerçekleştirir.

Aspirin yüksek dozlarda (>3g/gün) sadece ateş ve ağrıyı geçirmez inflamasyonu da engeller. Diğer NSAİ'larla birçok yönden farklılığı vardır. Önemli NSAİ'lar Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Tablo 1: Nonasidik antipiretik analjezikler

Kimyasal / Faramakokinetik Altgruplar	PKa (Plazma porteinerine bağlanma oranı)	Plazma tepe konsantrasyonuna erişme zamanı (saat)	Eliminasyon yarı-zamanı	Oral biyoyararlanım (%)	Tek doz; günlük maksimum doz
Anilin türevleri Parasetamol Fenazon Türevleri	5-50	0,5-1,5	1,5-2,5	70-100	1-6 G (0,5 g)

Fenazon (antipirin)	<10	0,5-2	5-24	- 100	1-6 g (0,5-2 g)
Propifenazon	-10	0,5-1,5	1-2,5	- 100	1-6 g (0,5-1 g)
Metamizol-Na					
4-metilaminofenazon	<20	-	-	-	1-6 g (0,5-2 g)
4-aminofenazon	-50	1-2	2-4	-100	-
(4_AP)	-50	-	4-5,5	-	-
Seçici COX-2 İnhibitörleri					
Selekoksib	>90	2-4	9-15	- 100	400 mg(40-200 mg)
Rofekoksib	>80	2-4	-12	-100	25 mg (12,5-50 mg)

Tablo 2:Asidik antipiretik analjezikler

Kimyasal / Faramakokinetik Altgruplar	PKa (Plazma porteinlerine bağlanma oranı)	Plazma tepe konsantrasyonuna erişme zamanı (saat)	Eliminasyon yarı-zamanı	Oral biyoyararlanım (%)	Tek doz; günlük maksimum doz
Düşük potansiyel Hızlı Eliminasyon					
Salisilatlar:					
Aspirin	3,5 (>80)	-0,25	-20 dak.	20-70	0,05-0,1 g;-6 g
Salisilik asit	2,9 (>90)	0,5-2	2,5-7 saat	80-100	0,5-1 g; 6 g
Arilpropionik asit:					
İbuprofen	4,4 (99)	0,5-2	2-4 saat	80-100	0,2-0,4 g;3,2 g
Yüksek potansiyel Hızlı Eliminasyon					
Arilpropionik asit					
Flurbiprofen	4,2 (99)	0,5-2	1,1-4 saat	- 90	15-100 mg; 300mg
Ketoprofen					
Arilasetik asit:					
Diklofenak	4 (99)	0,5-24	1-2 saat	30-80	25-75 mg; 200 mg
İndometasin	4,5 (99)	0,5-2	2,6-11,2 saat	90-100	25-75 mg; 200 mg
Oksikamlar:					
Lornoksikam	4,9 (99)	0,5-2	4-10 saat	- 100	4 – 12 mg;16 mg
Orta derecede Potansiyel , Eliminasyon					
Salisilatlar:					
Diflunisal	3,8 (98-99)	2-3	8-12 saat	80-100	250-500 mg;1 g
Arilpropionik asit:					
Naproksen	4,15 (99)	2-4	13-15 saat	-95	0,5-1 g; 2 g
Arilasetik asit:					
6 MNA	4,2	3-6	20-24 saat	20-50 saat	0,5-1 g ; 1,5 g
Yüksek Potansiyel					

Hızlı Eliminasyon Oksikamları:					
Meloksikam	5,1 (>99)	3-5	14-160	- 100	20-40 mg; başlangıçta 40 mg
Piroksikam					
Tenoksikam	5,0 (>99)	3-5	25-175	- 100	20-40 mg

COX-2 inhibitörleri

Siklooksijenazların iki formu olan COX-1 ve COX-2, prostaglandin ve tromboksan sentezinde belirli oranlarda etkili olan enzimlerdir. Bu bileşiklerin keşfedilmesi COX-2 izoformunu selektif ve spesifik olarak inhibe eden ilaçların geliştirilmesine neden olmuştur. COX-1 gastrointestinal sistem ve platelet gibi hücrelerde devamlı olarak eksprese edilmekte iken; COX-2 ekspresyonu büyük oranlarda değişkenlik gösterilmektedir(27). Bir çok hücrede COX-2'nin düşük oranlardaki ekspresyonu, inflamatuvar sitokinler, bakteri toksinleri, büyüme faktörleri ve mitojenler gibi çeşitli uyarılar vasıtası ile artırılabilir. Dolayısıyla, COX-2'in inflamasyon, infeksiyon ve hücre çoğalmasında da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. COX enzimi büyüme faktörlerinin uyarılmasıyla fibroblastlarda, inflamasyon durumlarında ise lipopolisakkarit ve IL-1 vasıtasıyla makrofajlarda eksprese edilmektedir. COX-2 vasıtasıyla üretilen prostoglandinlerin inflamatuvar olaya major katkıda bulunduğu inanılmaktadır. Yani, inflamatuvar bölgede patolojik prostoglandinlerin üretiminden sorumlu olduğu düşünülmekte ve bu enzimin inhibisyonunun antiinflamatuvar etki ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(28).

Spesifik olarak, COX-2'yi bloke edip COX-1 üzerine bloke edici etki göstermeyen yeni geliştirilen ilaçlar, GIS prostaglandinlerini ve plateletlerde tromboksan sentezini inhibe etmezken, antiinflamatuvar özellikler gösterebilirler. GIS ülserleri ve kanamalar; klasik NSAİ'ların klinik yan etkileri olup, bu ilaçlar hem COX-1 hem de COX-2'yi bloke ederler. Meloksikam ve nimesulid, Birleşik

Devletler dışındaki ülkelerde selektif COX-2 inhibitörü olarak da kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar, NSAİ'lar kadar etkili olursa da benzer GİS yan etkilerine sahiptirler(29). Celecoxib ve rofecoxib COX-2 inhibitörü olarak onay almıştır ve inflamasyon ve ağrı durumlarında klasik NSAİ'lar kadar etkilidirler. Bununla birlikte, celecoxib verofecoxib'in antiplatelet aktiviteleri yoktur ve NSAİ'lara göre daha düşük oranlarda endoskopik gastrik ve duodenal ülser neden olurlar(30). NSAİ'ların yeni bir ailesi olan COX-2 inhibitörlerinden celecoxib ve rofecoxib, Birleşik Devletlerde osteoartritin tedavisi için onay almıştır. Celecoxib ayrıca, romatoid artritin tedavisi için de onay almıştır. Diğer taraftan, rofecoxib akut ağrı ve menstruel ağrıların tedavisinde kullanabileceğini onaylanmıştır(31,32)

Klasik NSAİ'lar ve aspirin; hem COX-1, hem de COX-2'yi inhibe ettiklerinden koruyucu etki gösteren prostoglandinlerin gastrointestinal sentezini azaltarak ülserasyona ve kanamaya eğilimi artırır. Diğer taraftan, COX-2 diğer bir çok hücrede çok düşük miktarlarda eksprese edilmekte ise de, ekspresyon inflamatuvar sitokinler olan TNF alfa ve IL-1 ve PDGF, EGF mitojenler ve LPS gibi uyaranlarla dramatik şekilde artar. Böbrekte makula densada NOS aktivitesinin artışına cevap olarak COX-2 metabolitleri artar ve bu artışa TNF önemli rol oynar. Selektif COX-2 inhibitörleri ve çift etkili COX-1 ve COX-2 inhibitörleri, inflamasyon bölgesinde sitokinlerin neden olduğu COX-2 kaynaklı prostaglandin üretimini azaltırlar. Bundan dolayı, klasik NSAİ kullanılması ilişkili morbidite ve mortalite COX-2 inhibitörlerinin kullanılması ile azalır. Ayrıca, COX-2 inhibitörleri alanlarda ülser profilaksisinin gereksiz olduğuna inanılmaktadır(33). Klasik NSAİ'lar Na⁺ retansiyonuna yol açarak kilo artışına ve ödem oluşumuna, K⁺retansiyonu ise hiperkalemiye ve seyrek olarak akut renal yetersizliği neden olabilirler(34). Çünkü, hem COX-1 hem de COX-2 böbrekte önemli miktarda bulunur. Selektif COX-2 inhibitörlerinin bu etkiyi gösterip göstermedikleri belli değildir.

COX-2 inhibitörleri ile de tedaviye bağlı olarak ödem oluşmasından dolayı, hem COX-1 hem de COX-2 inhibitörlerinin sıvı retansiyonuna yol açmaları nedeni ile ağır kalp yetersizliği, hipertansiyon, kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği olan

hastalarda dikkatli kullanılması gerekir(35). COX-2 kaynaklı PGH₂'den sentez edilen prostoglandinler bazı büyüme faktörlerinin mitojenik etkilerini düzenlerler.

COX-2 inhibitörlerinin kısa süreli uygulamalarında kardiyovasküler (KV) sistem üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir, kısa ve uzun dönem kullanılan COX-2 inhibitörlerinin KV etkilerinin belirlenebilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmekte iken; Kolorektal adenom öyküsü olan hastalarda 25 mg rofekoksib ile 156 haftalık (3yıl) tedavinin etkilerini belirlemek amacıyla yapılan ve 2600 hastayı içeren çok merkezli, randomize çalışmada (APPROVE) 18 aylık tedaviden sonra, KV olayların (kalp krizi ve strok) göreceli riskinde plaseboya göre artış eğilimi saptanması nedeniyle üretici firma (Merck Sharp& Dohme) rofekoksibi tüm Dünya'da gönüllü olarak, pazardan çektiğini açıklamıştır.

Bizim çalışmamızda COX-2 selektif inhibitör ilaç preemptif olarak bir kez uygulandı. Literatürde preemptif uygulamaya ait herhangi bir komplikasyon bildirilmemektedir.

MATERYAL METOD

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde gerçekleştirilen çalışmaya ASA I-II grubu 35- 52 yaş arası TAH geçirerek 57 vaka dahil edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 1- NSAI'lerin kontredike olduğu durumlar:
 - a- Renal bozukluk
 - b- Hipovolemi
 - c- Diüretik, ACE inhibitörü, B-Bloker, Siklosporin, Metotrexat kullanımı.
 - d- Hiperkalemi
 - e- Dolaşım bozukluğu
 - f- Ciddi karaciğer disfonksiyonu
 - g- Kanama riski
 - h- Gastrointestinal ülser hastalığı
- 2- Solunum fonksiyonları sınırdan ve yetersiz hastalar.
- 3- Kardiyovasküler sistemle ilgili hastalığı olanlar.
- 4- Acil hastalar
- 5- ASA III ve üzeri hastalar
- 6- Ciddi konstipasyon şikayeti olan hastalar

Vakalar operasyondan 1 gün önce yatağında görülerek çalışma hakkında bilgilendirildi. Yazılı onayları alındı. Hasta kontrollü analjezi (HKA) pompasının kullanımı ve ağrının şiddetini değerlendiren visual analog skorlaması (VAS)

hakkında hastalara ayrıntılı bilgi verildi. Vakalar 3 gruba ayrıldı. Çift kör yolla induksiyondan 30 dk. önce Grup I'e 2 cc xefo 8mg iv (Lornoksikam), Grup II'ye Vioxx 50mg p.o. (Rofekoksib), Grup III'e serum fizyolojik verildi.

Olgular operasyon salonuna alarak monitorize edildi. Standart monitorizasyon Petaş KMA 275 monitör ile kalp tepe atımı, Non invaziv SAB, DAB,OAB, periferik O₂ satürasyonu takibi şeklinde yapıldı.

İnduksiyonda: Pentothal 4-6mg/kg, Atracuryum 0,5 mg/kg, morfin 10 mg uygulandı. İdame sevoflurane %1,5-2 ile yapıldı. Peroperatif 0, 5, 15, 30,45, 60,75, 90, 105,..... dk. lardaki SAB, DAB, OAB, kalp tepe atımı, periferik O₂ satürasyonu kaydedildi. Operasyon bitimine 15 dk. kala metokopramid 10 mg iv yapıldı. Operasyon bitiminde nöromuskuler blok atropin 0,5 mg, neostigmin 1,5 mg ile antagonize edildi. Hastalara iv HKA pompası uyanma odasında takılarak servislerine gönderildi.

Morfin HKA pompası 1mg bolus- 10 dk. kilit- 4 saat limit 10 mg olacak şekilde hazırlandı.

Uyanmada, 1. saatte, 2. saatte, 3. saatte, 4. saatte, 8. saatte, 12. saatte ve 24. saatlerde VAS skoru, solunum sayısı, barsak sesleri, bulantı, kusma, sedasyon, SAB, DAB, KTA, Antiemetik kullanımı ve sayısı takip edilerek kaydedildi.

VAS skoru 0-10'luk skora göre(0: Hiç ağrı yok, 10 dayanılamayacak kadar çok ağrı) değerlendirildi. Sedasyon takibi Ramsey Sedasyon skalasına göre yapıldı

Ramsey Sedasyon Skalası:

- 1- Sinirli, ayite ve / veya huzursuz hasta
- 2- Koopere, oryante sakin hasta
- 3- Sadece emirlere uyan hasta
- 4- Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sesle hemen cevap veren hasta
- 5- Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sesle yavaş yanıt veren hasta
- 6- Bu uyarılara hiç yanıt vermeyen hasta

Bulantı- kusma takibi:

0= Yok

1= Hafif

2= Orta

3= Şiddetli

İlk analjezik ihtiyacı zamanı kaydedildi.

Morfin tüketimi ilk 2 saat ve 24 saat kaydedildi.

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) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler Oneway Anova test ve t Student testi ile normal dağılım göstermeyen parametreler ise Kruskal Wallis test ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi; başlangıç değerlerine göre olan değişimler iki eş arasındaki t testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

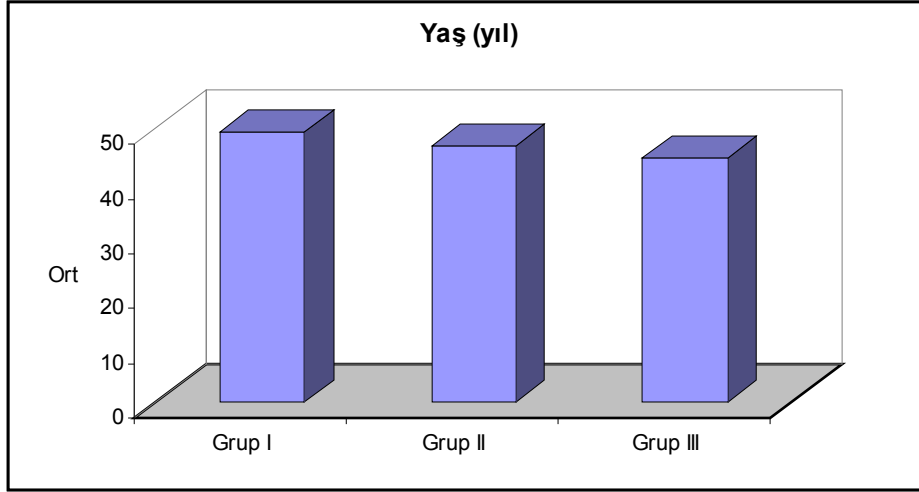
BULGULAR

Çalışmamız Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon servisinde toplam 57 olgu üzerinde yapılmıştır. Olgularımızı, 2cc Lornoksikam 8 mg alan 19 kişiyi Grup I; Rofekoksib alan 18 kişiyi Grup II ve Serum F alan 20 kişiyi Grup III olacak şekilde sınıfladık. Hastaların özelliklerine göre dağılımı Tablo 3’de görülmektedir. Olguların yaşları 35 ile 52 arasında değişmekte olup ortalama yaş $46,21 \pm 8,27$ ’dir.

Tablo 3: Hastaların yaş, ağırlık, ASA ve operasyon sürelerinin gruplara göre dağılımı

	Grup I (n=19)		Grup II (n=18)		Grup III (n=20)		P
	Ort.±S.S.		Ort.±S.S.		Ort.±S.S.		
Yaş	49,31±8,47		46,83±3,95		44,70±4,25		0,061
Ağırlık	71,21±8,50		70,66±8,59		73,70±11,85		0,596
Operasyon süresi	95,00±23,74		101,94±30,0		103,0±25,51		0,600
ASA	n	%	n	%	n	%	P
I	8	42,1	13	72,2	12	60,0	0,174
II	11	57,9	5	27,8	8	40,0	

Gruplarının yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Ağırlık ve operasyon süresi dağılımları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Grupların ASA dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 3: Grupların yaş ortalamalarına göre dağılımları

Tablo 4: Grupların SAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SS)

SAB	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	p
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
İÖ	136,42±24,90	137,27±24,65	138,85±15,95	0,941
5.dk	131,15±26,35	128,61±30,99	131,60±21,33	0,933
15.dk	128,63±22,29	127,16±15,11†	125,85±21,31†	0,910
30.dk	125,42±20,10	122,94±22,16†	128,45±19,46†	0,712
45.dk	124,05±18,39	118,94±13,79†	122,05±16,02††	0,631
60.dk	127,47±21,63	120,72±13,38†	121,75±12,28††	0,397
75.dk	126,47±20,63	125,82±15,32†	119,47±13,23††	0,377
90.dk	132,30±18,21	127,15±15,10†	127,35±14,99††	0,643
105. dk	125,5±10,08	126,8±14,14	128,40±20,82	0,974

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

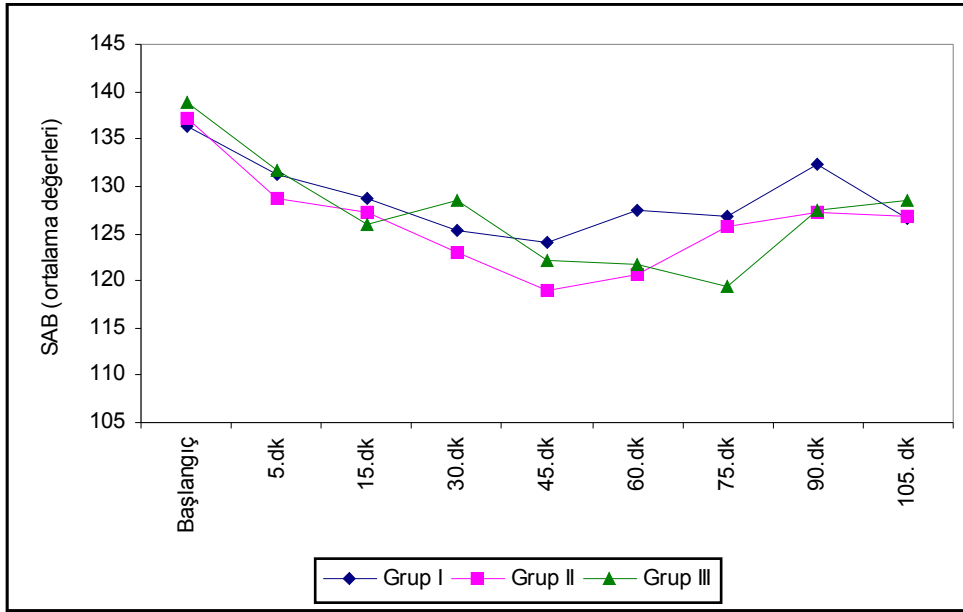
†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı

Grupların SAB değerleri; başlangıçta, indüksiyondan önce, (İÖ) 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk larda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Grup I’de İÖ’ne göre 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 90.dk’larda SAB değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Grup II’de İÖ’ne göre 5.dk ve 105.dk değişimi anlamlı bulunmazken ($p>0,05$); 15.dk’dan 90.dk’ya kadar SAB değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Grup III’de de İÖ’ne göre 5.dk ve 105.dk değişimi anlamlı bulunmazken ($p>0,05$) 15.dk’dan 90.dk’ya kadar SAB değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 4: SAB değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

Tablo 5: Grupların DAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

DAB	Grup I	Grup II	Grup III	p
	(n=19)	(n=18)	(n=20)	
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	

İÖ	83,10±10,29	85,05±18,92	88,60±12,05	0,472
5.dk	88,00±26,07	83,33±19,57	83,20±15,47	0,722
15.dk	84,94±15,0	81,38±10,32	84,05±17,98	0,754
30.dk	86,21±16,85	81,72±12,72	87,75±19,07	0,516
45.dk	81,10±14,99	77,66±11,10	79,95±14,25†	0,739
60.dk	82,15±13,30	77,00±10,27	80,05±9,67†	0,378
75.dk	82,17±11,78	78,88±9,68	77,42±10,52††	0,406
90.dk	86,15±8,91	81,76±8,30	81,23±10,90†	0,345
105. dk	84,25±17,21	80,0±9,16	82,30±14,8	0,856

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

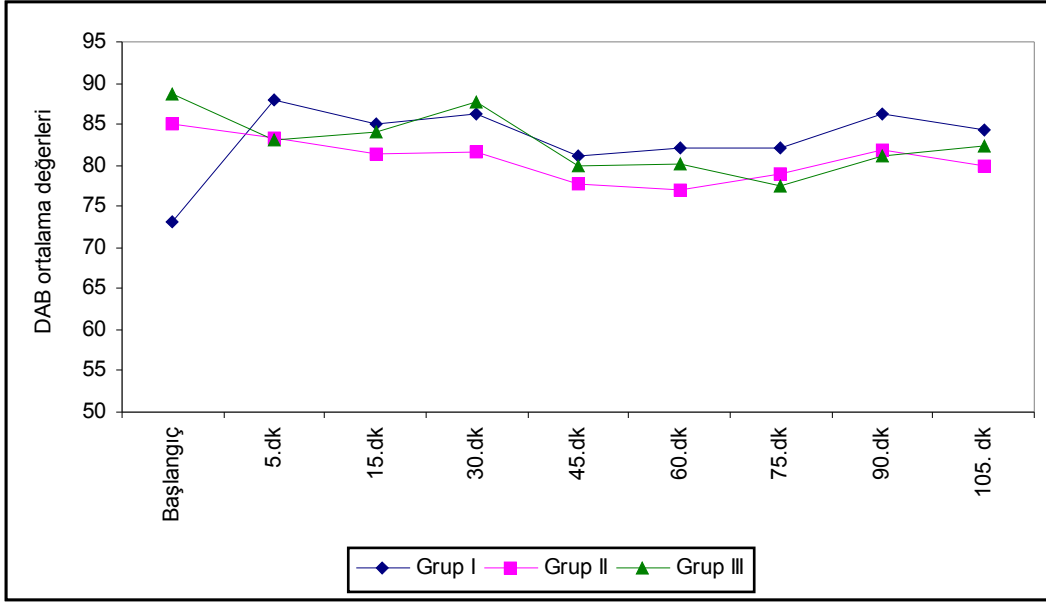
†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı

Grupların DAB değerleri; İÖ 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk larda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Grup I'de İÖ göre 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk ve 105.dk'larda DAB değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup II'de İÖ göre 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk ve 105.dk'larda DAB değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup III'de de İÖ göre 5.dk dan 30.dk ya kadarki değişim ve 105.dk daki değişim anlamlı bulunmazken ($p > 0,05$) 45.dk'dan 90.dk'ya kadar DAB değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 5: DAB değerlerinin ölçüm zamanlarına göre grupların dağılımı

Tablo 6: Grupların OAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

OAB	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	P
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
İÖ	105,26±15,71	103,0±23,80	105,8±15,21	0,887
5.dk	105,10±24,95	98,27±19,35	102,20±16,95	0,605
15.dk	101,10±17,94	97,77±11,02	100,45±19,70	0,817
30.dk	100,52±16,92	98,00±14,95	103,95±18,58	0,557
45.dk	99,47±15,92	94,83±13,51	94,90±12,02††	0,503
60.dk	99,84±14,36	94,00±13,65	94,15±10,02††	0,283
75.dk	96,88±16,79	96,94±13,78	91,21±10,78††	0,366
90.dk	102,92±10,89	98,15±11,70	99,47±13,82†	0,598
105. dk	98,00±18,20	93,88±10,63	101,60±19,42	0,596

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

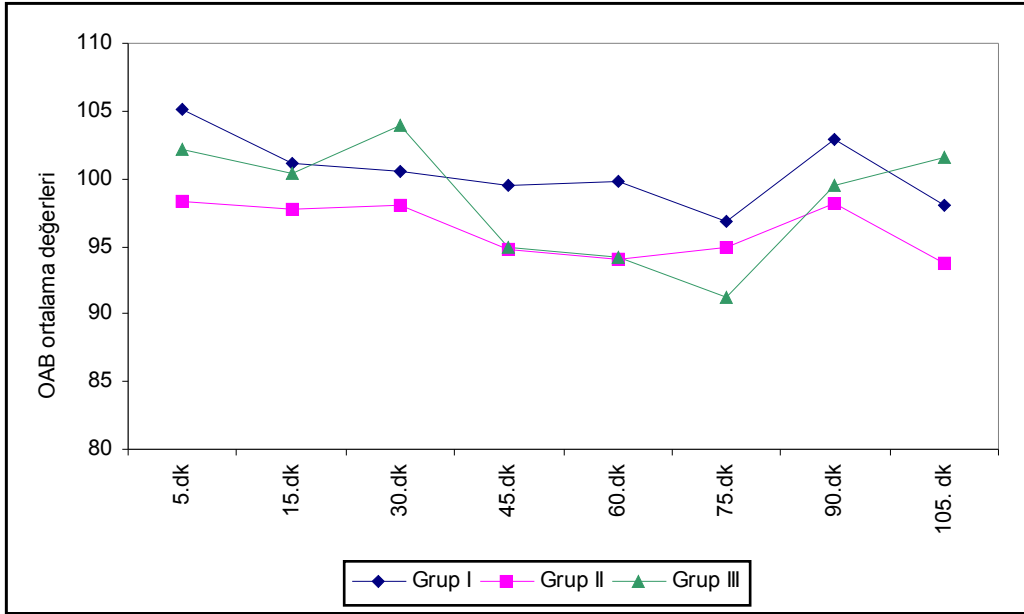
†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Grupların OAB değerleri; İÖ, 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk larda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Grup I'de İÖ göre 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk'larda OAB değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Grup II'de de İÖ göre 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk'larda OAB değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Grup III'de de İÖ göre 5.dk dan 30.dk ya kadarki değişim ve 105.dk daki değişim anlamlı bulunmazken ($p>0,05$). 45.dk'dan 90.dk'ya kadar OAB değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).



Şekil 6: OAB değerleri ölçüm zamanlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 7: Grupların KTA değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

KTA	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	P
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
İÖ	87,31±14,51	82,11±15,43	88,05±11,79	0,374
5.dk	79,26±15,92†	81,16±15,43	85,05±12,12	0,435
15.dk	73,73±14,68††	75,27±11,87	81,00±11,70†	0,185
30.dk	69,68±12,63††	68,72±11,85††	75,85±9,46††	0,115
45.dk	68,26±11,89††	67,55±12,34††	72,50±9,23††	0,338
60.dk	68,21±10,77††	69,27±11,27††	71,75±8,69††	0,546
75.dk	69,41±9,04††	68,64±10,60††	73,63±12,27††	0,331
90.dk	69,69±9,15††	72,38±11,76†	79,00±15,64	0,117
105. dk	75,75±11,50	70,66±12,10	78,70±8,06	0,716

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

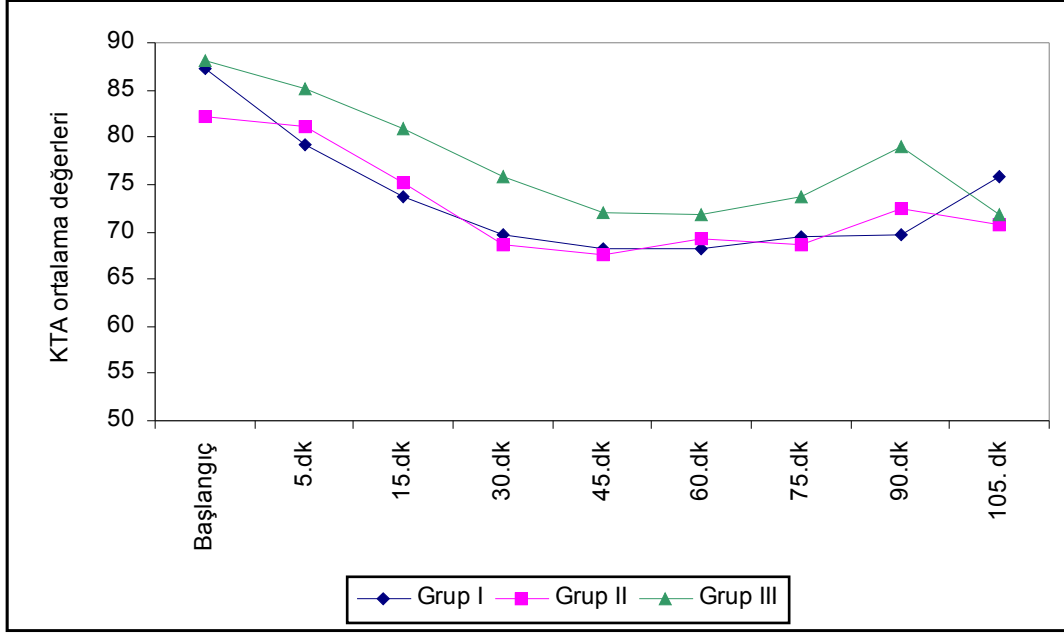
†† Grup içi bazal değerler ile karşılaştırıldığında $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı

Grupların KTA değerleri; İÖ, 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk larda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Grup I’de İÖ göre 5.dk da görülen düşüş $p < 0,05$ düzeyinde; 15.dk dan 90.dk ya kadar görülen KTA değerlerindeki değişim istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). 105.dk da anlamlı bir değişim olmamıştır ($p > 0,05$).

Grup II’de de İÖ göre 5.dk, 15.dk ve 105.dk değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0,05$). 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk KTA değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı, 90.dk düşüş ise $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

Grup III'de de İÖ göre 5.dk değişim görülmezken ($p>0,05$); 15.dk dan 75.dk ya KTA değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$); 90.dk ve 105.dk daki değişimde önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 7: Ölçüm zamanlarına göre KTA değerlerinin gruplara dağılımı

Tablo 8: Grupların SPO2 değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

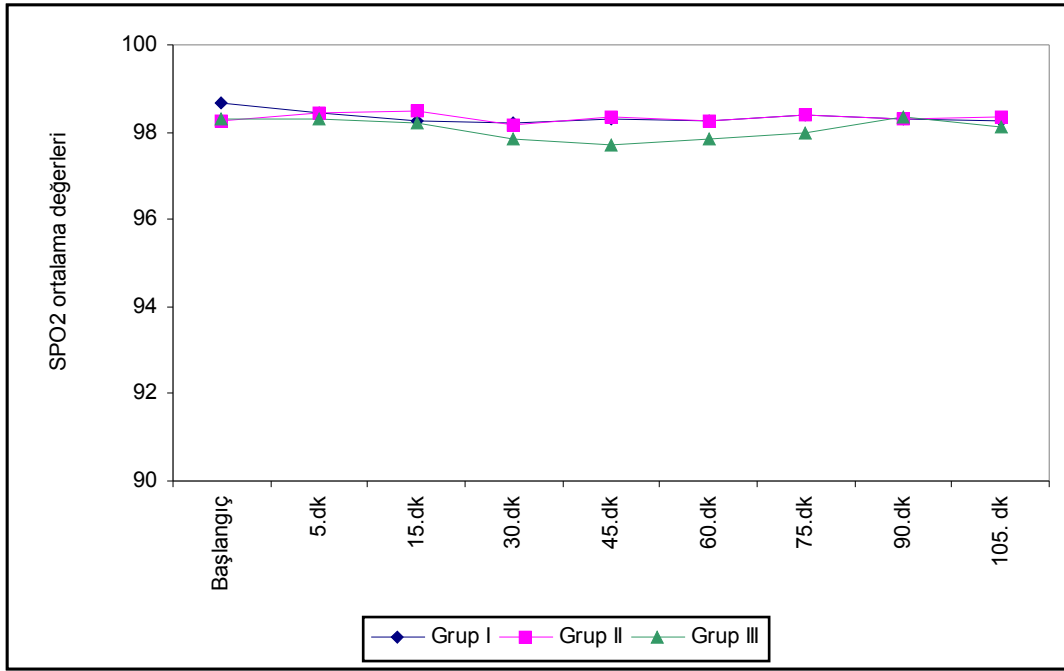
SPO2	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	P
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
İÖ	98,68±0,47	98,27±0,46	98,30±0,92	0,117
5.dk	98,42±0,50	98,44±0,61	98,30±1,17	0,845
15.dk	98,26±0,65	98,50±0,61	98,20±0,95	0,454
30.dk	98,21±0,53	98,16±0,51	97,85±1,30	0,387
45.dk	98,31±0,58	98,33±0,59	97,70±1,34	0,061
60.dk	98,26±0,56	98,27±0,57	97,85±0,81	0,084
75.dk	98,41±0,61	98,41±0,50	98,00±0,57	0,055
90.dk	98,30±0,48	98,30±0,48	98,35±0,49	0,956
105. dk	98,25±0,50	98,33±0,50	98,10±0,73	0,713

Grupların SPO2 değerleri; İÖ, 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk larda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Grup I'de İÖ göre 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk larda SPO2 ortalama değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$)

Grup II'de de İÖ göre 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk lar da SPO2 ortalama değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$)

Grup III'de de İÖ göre 5.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk, 75.dk, 90.dk ve 105.dk lar da SPO2 ortalama değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

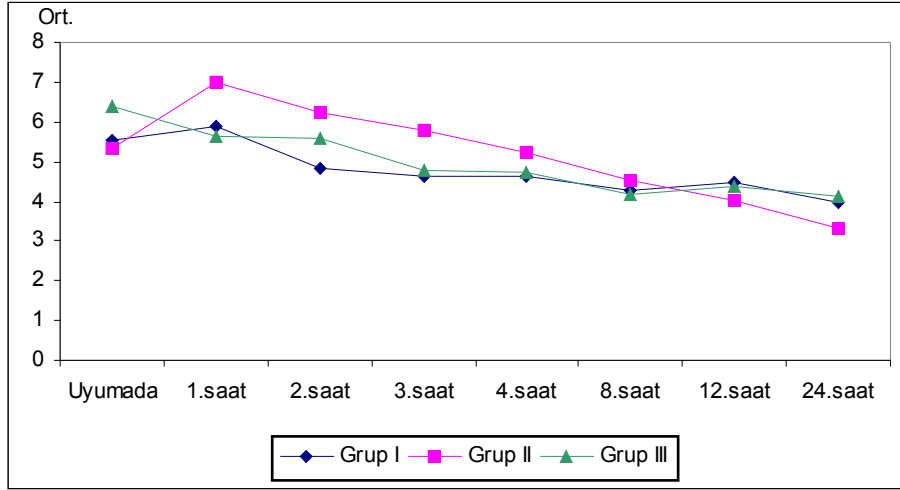


Şekil 8: Ölçüm zamanlarına göre SPO2 değerlerinin gruplara dağılımı

Tablo 9: Grupların postop VAS değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	Grup I-II P	Grup I-III P	Grup II-III P
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.			
Uyanma	5,52±3,96	5,33±4,48	6,40±3,82	0,890	0,488	0,434
1.saat	5,89±2,55	7,00±2,42	5,65±2,75	0,187	0,776	0,120
2.saat	4,84±2,33	6,22±2,18	5,60±2,90	0,072	0,377	0,465
3.saat	4,63±2,29	5,77±2,01	4,80±2,76	0,116	0,837	0,218
4.saat	4,63±2,38	5,22±1,69	4,75±2,76	0,394	0,887	0,536
8.saat	4,26±1,99	4,55±1,61	4,20±2,44	0,629	0,930	0,604
12.saat	4,47±2,03	4,05±1,43	4,40±2,74	0,477	0,925	0,636
24.saat	4,00±1,56	3,33±1,90	4,15±2,49	0,252	0,824	0,269

Uyanmada, 1.saatte, 2.saate, 3.saatte, 4.saate, 8.saatte, 12.saatte ve 24 saatte alınan VAS değerleri Grup I ve II arasında; Grup I ve III arasında; Grup II- ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

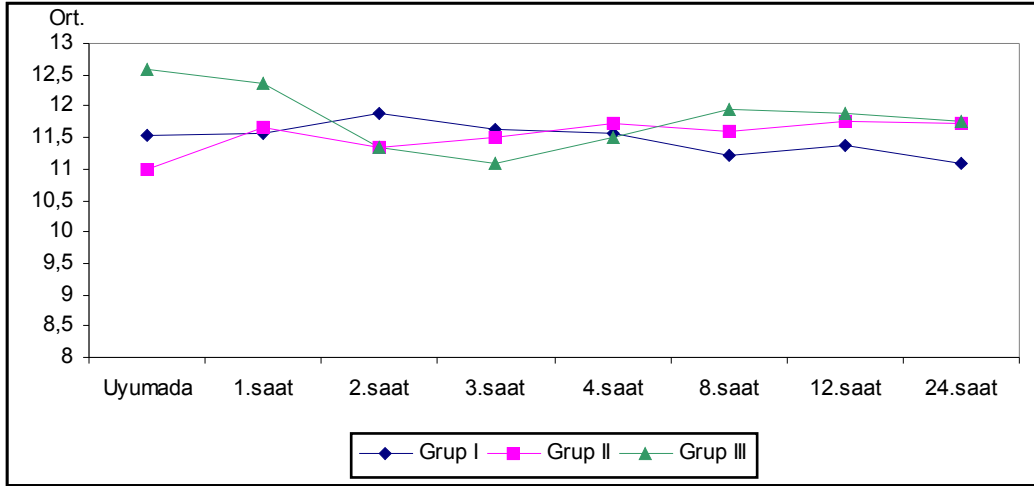


Şekil 9: Ölçüm zamanlarında postop VAS değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 10: Grupların solunum sayılarına göre karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

Solunum sayısı	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	P
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
Uyanma	11,52±2,03	11,00±2,72	12,60±1,81	0,082
1. saat	11,57±1,54	11,66±1,45	12,35±1,78	0,268
2. saat	11,89±2,13	11,33±1,13	11,35±2,52	0,630
3. saat	11,63±1,42	11,50±1,15	11,10±1,33	0,423
4. saat	11,57±1,16	11,72±1,36	11,50±1,70	0,891
8. saat	11,21±0,91	11,61±1,28	11,95±1,65	0,234
12. saat	11,36±0,95	11,77±1,35	11,90±1,33	0,378
24. saat	11,10±0,93	11,72±1,27	11,75±1,41	0,195

Uyanmada, 1.saatte, 2.saatte, 3.saatte, 4.saate, 8.saatte, 12.saatte ve 24 saatte alınan solunum sayıları ortalama değerleri arasında gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).



Şekil 10: Solunum sayıları ortalama değerlerinin ölçüm zamanlarında dağılımı

Tablo 11: Grupların barsak seslerine göre karşılaştırılması

Barsak sesleri varlığı	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Uyanma	-	-	-	-
1. saat	-	-	-	-
2. saat	-	-	-	-
3. saat	-	-	-	-
4. saat	-	-	-	-
8. saat	2 (%10,5)	2 (%11,1)	2 (%10,0)	0,994
12. saat	11 (%57,9)	13 (%72,2)	8 (%40,0)	0,133
24. saat	11 (%57,9)	17 (%94,4)	19 (%95,0)	0,003**

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Tüm gruplarda uyanmada, 1.saatte, 2.saate, 3.saatte ve 4.saate barsak sesleri duyulmamıştır. 8.saatte ve 12.saatte görülen barsak sesleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). 24 saatte Grup I’de alınan barsak sesleri oranı diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo 12: Grupların bulantı karşılaştırılması

Bulantı varlığı		Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	Grup I-II p	Grup I-III p	Grup II-III p
		n (%)	n (%)	n (%)			
Uyanma	Yok	15 (%78,9)	12 (%66,7)	13 (%65,0)	0,401	0,333	0,914
	Hafif	4 (%21,1)	6 (% 33,3)	7 (%35,0)			
1.saat	Yok	11(%57,9)	11 (%61,1)	11 (%55,0)	0,808	0,746	0,928
	Hafif	4 (%21,1)	4 (%22,2)	5 (%25,0)			
	Orta	3 (%15,8)	3 (%16,7)	4 (%20,0)			
	Şiddetli	1 (%5,3)	-	-			
2.saat	Yok	11 (%57,9)	10 (%55,6)	13 (%65,0)	0,225	0,175	0,819
	Hafif	7 (%36,8)	5 (% 27,8)	4 (%20,0)			
	Orta	-	3 (%16,7)	3 (%15,0)			
	Şiddetli	1 (%5,3)	-	-			
3.saat	Yok	10 (% 52,6)	10 (%55,6)	15 (%75,0)	0,230	0,230	0,407
	Hafif	8 (%42,1)	4 (%22,2)	4 (%20,0)			
	Orta	-	3 (%16,7)	1 (%5,0)			
	Şiddetli	1 (% 5,3)	1 (%5,6)	-			
4.saat	Yok	11 (%57,9)	9 (%50,0)	13 (%65,0)	0,138	0,565	0,083
	Hafif	7 (%36,8)	5 (%27,8)	7 (%35,0)			
	Orta	-	4 (%22,2)	-			
	Şiddetli	1 (%5,3)	-	-			
8.saat	Yok	9 (%47,4)	8 (%44,4)	15 (%75,0)	0,258	0,244	0,043 *
	Hafif	8 (%42,1)	4 (%22,2)	5 (%25,0)			
	Orta	1 (%5,3)	5 (%27,8)	-			
	Şiddetli	1 (%5,3)	1 (%5,6)	-			
12.saat	Yok	7 (%36,8)	9 (%50,0)	14 (%70,0)	0,147	0,108	0,151
	Hafif	9 (%47,4)	3 (%16,7)	5 (% 25,0)			
	Orta	3 (%15,8)	4 (% 22,2)	1 (%5,0)			
	Şiddetli	-	2(% 11,1)	-			
24.saat	Yok	9 (%47,4)	12 (%66,7)	12 (%60,0)	0,139	0,320	0,525
	Hafif	6 (% 31,6)	5 (%27,8)	7 (%35,0)			
	Orta	4 (% 21,1)	-	1 (% 5,0)			
	Şiddetli	-	1 (% 5,6)	-			

Uyanmada, 1.saatte, 2.saate, 3.saatte ve 4.saate, 12.saatte ve 24.saatte görülen bulantı şiddeti Grup I ve II; Grup I ve III; Grup II ve III arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). 8.saatte ise Grup I ve II arasında ve Grup I ile III arasında anlamlı farklılık görülmezken ($p>0,05$); Grup II ile Grup III arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$), II.Grubun orta ve şiddetli bulantı varlığı anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 13: Grupların kusma karşılaştırılması

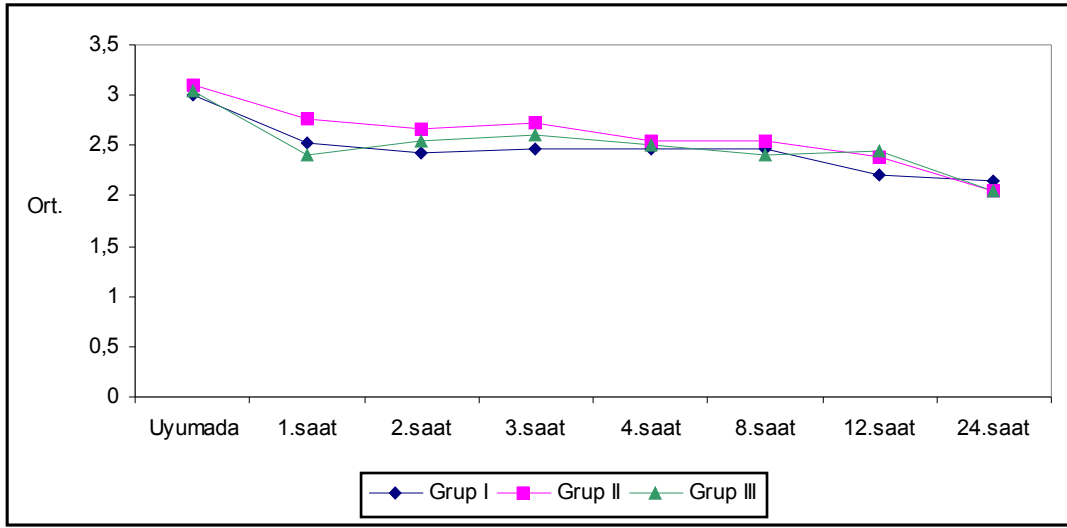
Kusma varlığı		Grup I	Grup II	Grup III	Grup I-II P	Grup I-III P	Grup II-III P
		(n=19) n (%)	(n=18) n (%)	(n=20) n (%)			
Uyanma	Var	1 (%5,3)	1 (%5,6)	1 (%5,0)	1,000	1,000	1,000
	Yok	18 (%94,7)	17 (%94,4)	19 (%95,0)			
1.saat	Var	2 (%10,5)	-	3 (%15,0)	0,436	1,000	0,232
	Yok	17 (%89,5)	18 (%100)	17 (%85,0)			
2.saat	Var	-	1 (%5,6)	1 (%5,0)	0,486	1,000	1,000
	Yok	19 (%100)	17(%94,4)	19 (%95,0)			
3.saat	Var	-	2 (%11,1)	2 (%10,0)	0,230	0,487	1,000
	Yok	19 (%100)	16 (%88,9)	18 (%90,0)			
4.saat	Var	-	2 (%11,1)	3 (%15,0)	0,230	0,231	1,000
	Yok	19 (%100)	16 (%88,9)	17 (%85,0)			
8.saat	Var	2 (%10,5)	3 (%16,7)	3 (%15,0)	0,660	1,000	1,000
	Yok	17 (%89,5)	15 (%83,3)	17 (%85,0)			
12.saat	Var	2 (%10,5)	6 (%33,0)	3 (%15,0)	0,124	1,000	0,260
	Yok	17 (%89,5)	12 (%66,7)	17(%85,0)			
24.saat	Var	3 (%15,8)	3 (%16,7)	4 (%20,0)	1,000	1,000	1,000
	Yok	16(%84,2)	15 (%83,3)	16 (%80,0)			

Uyanmada, 1.saatte, 2.saate, 3.saatte ve 4.saate, 8.saatte, 12.saatte ve 24.saatte görülen kusma varlığı Grup I ve II; Grup I ve III; Grup II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 14: Grupların sedasyon skorlarının karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

Sedasyon skoru	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	P
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
Uyanma	3,00±1,15	3,11±0,67	3,05±0,68	0,927
1.saate	2,52±0,90	2,77±0,64	2,40±0,75	0,325
2.saate	2,42±0,83	2,66±0,48	2,55±0,68	0,558
3.saate	2,47±0,84	2,72±0,46	2,60±0,68	0,545
4.saate	2,47±0,84	2,55±0,51	2,50±0,61	0,931
8.saate	2,47±0,69	2,55±0,51	2,40±0,68	0,756
12.saate	2,21±0,53	2,38±0,50	2,45±0,76	0,459
24.saate	2,15±0,50	2,05±0,23	2,05±0,39	0,639

Uyanmada, 1.saatte, 2.saate, 3.saate, 4.saate, 8.saate, 12.saate ve 24 saatte alınan sedasyon skorları ortalama değerleri arasında gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

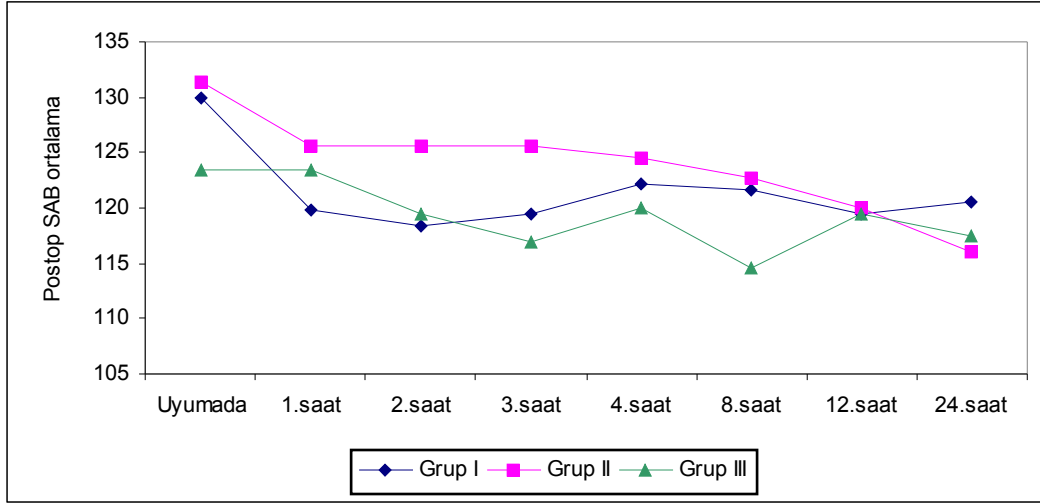


Şekil 11: Sedasyon skorlarının ölçüm zamanlarına ve gruplara göre dağılımı

Tablo 15: Grupların postop SAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

Postop SAB	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	p
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
Uyanma	129,94±16,57	131,33±18,81	123,50±16,81	0,334
1.saat	119,73±16,54	125,55±12,47	123,50±18,71	0,544
2.saat	118,42±14,62	125,55±16,52	119,50±12,76	0,289
3.saat	119,47±12,68	125,55±12,93	117,00±10,31	0,090
4.saat	122,10±12,28	124,44±15,03	120,00±12,56	0,593
8.saat	121,57±15,00	122,77±14,87	114,50±30,17	0,440
12.saat	119,47±13,11	120,00±11,88	119,50±24,16	0,995
24.saat	120,52±12,68	116,11±14,60	117,50±16,50	0,647

Uyanmada, 1.saatte, 2.saate, 3.saatte, 4.saate, 8.saatte, 12.saatte ve 24 saatte alınan postop sistolik arter basıçları ortalama değerleri arasında gruplara göre anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

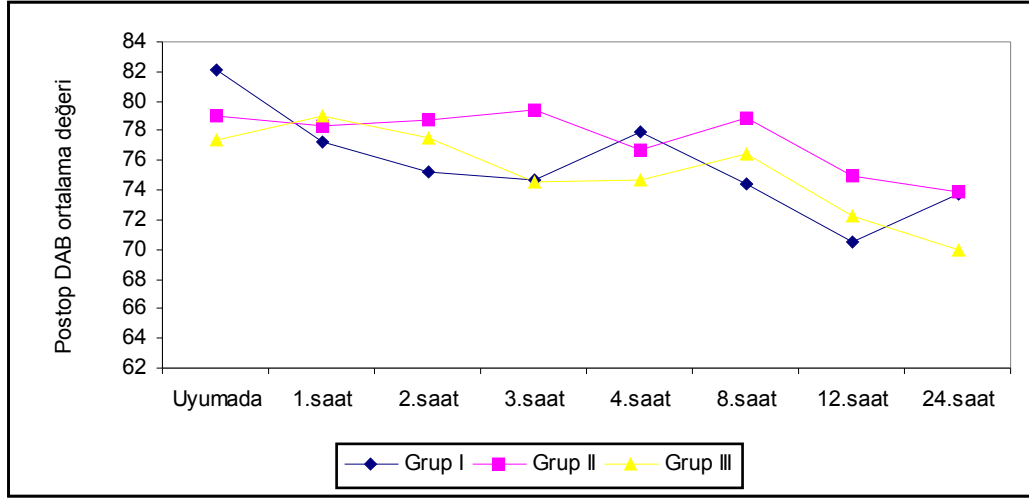


Şekil 12: Postop SAB değerlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 16: Grupların postop DAB değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

Postop DAB	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	p
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
Uyanma	82,10±11,19	78,94±12,23	77,40±10,84	0,431
1. saat	77,31±8,11	78,33±10,98	79,00±13,72	0,895
2. saat	75,26±9,04	78,88±9,63	77,50±11,18	0,542
3. saat	74,73±10,73	79,44±6,39	74,50±7,59	0,144
4. saat	77,89±7,13	76,66±10,28	74,75±9,93	0,565
8. saat	74,36±9,32	78,88±11,31	76,50±9,33	0,220
12. saat	70,52±8,48	75,00±10,98	72,25±11,29	0,421
24. saat	73,68±8,30	73,88±11,95	70,00±10,25	0,418

Uyanmada, 1. saatte, 2. saatte, 3. saatte, 4. saatte, 8. saatte, 12. saatte ve 24 saatte alınan postop diastolik arter basınçları ortalama değerleri arasında gruplara göre anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).



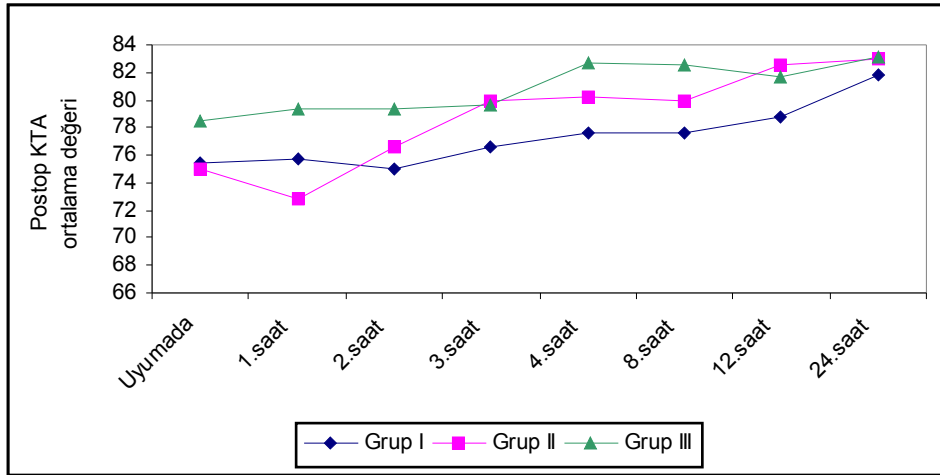
Şekil 13: Postop DAB değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

Tablo 17: Grupların postop KTA değerlerinin karşılaştırılması (Ort.±S.S.)

Postop KTA	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	Grup III (n=20)	p
	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	Ort. ± S.S.	
Uyanma	75,42±6,20	74,94±11,59	78,55±7,95	0,389
1. saat	75,68±6,57	72,88±8,20	79,40±6,68	0,025*
2. saat	74,94±6,23	76,55±8,59	79,30±6,23	0,159
3. saat	76,63±7,45	79,88±8,01	79,60±5,17	0,287
4. saat	77,68±8,41	80,22±6,50	82,70±4,64	0,073
8. saat	77,57±8,50	82,00±5,65	82,50±5,83	0,056
12. saat	78,84±7,19	82,55±4,59	81,70±4,78	0,118
24. saat	81,78±6,06	83,05±6,47	83,10±7,88	0,801

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Uyanmada, 2.saate, 3.saatte, 4.saate, 8.saatte, 12.saatte ve 24 saatte alınan postop kalp atım hızları ortalama değerleri arasında gruplara göre anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$). 1.saate ise Grup II'nin kalp atım hızı Grup III'e göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).



Şekil 14: Postop KTA değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

Tablo 18 : Grupların antiemetik kullanımlarının karşılaştırılması

Antiemetik kullanımı		Grup I	Grup II	Grup III	p
		(n=19)	(n=18)	(n=20)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Uyanma	Var	-	-	-	-
	Yok	19 (%100)	18 (%100)	20 (%100)	
1. saat	Var	-	-	-	-
	Yok	19 (%100)	18 (%100)	20 (%100)	
2. saat	Var	-	-	1 (%5,0)	0,390
	Yok	19 (%100)	18 (%100)	19 (%95,0)	
3. saat	Var	-	-	-	-
	Yok	19 (%100)	18 (%100)	20 (%100)	
4. saat	Var	-	1 (%5,6)	4 (%20,0)	0,074
	Yok	19 (%100)	17 (%94,4)	16 (%80,0)	
8. saat	Var	1 (%5,3)	4 (%22,2)	2 (%10,0)	0,270
	Yok	18 (%94,7)	14 (%77,8)	18 (%90,0)	
12. saat	Var	5 (%26,3)	3 (%16,7)	1 (%5,0)	0,188
	Yok	14 (%73,7)	15 (%83,3)	19 (%95,0)	
24. saat	Var	5 (%26,3)	5 (%27,8)	1 (%5,0)	0,132
	Yok	14 (%73,7)	13 (%72,2)	19 (%95,0)	

Uyanmada, 1. saatte, 2. saatte, 3. saatte, 4. saatte, 8. saatte, 12. saatte ve 24 saatte alınan antiemetik kullanımları arasında gruplara göre anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 19 : İlk analjezik ihtiyacı zamanı ve morfin durumunun gruplara göre dağılımı

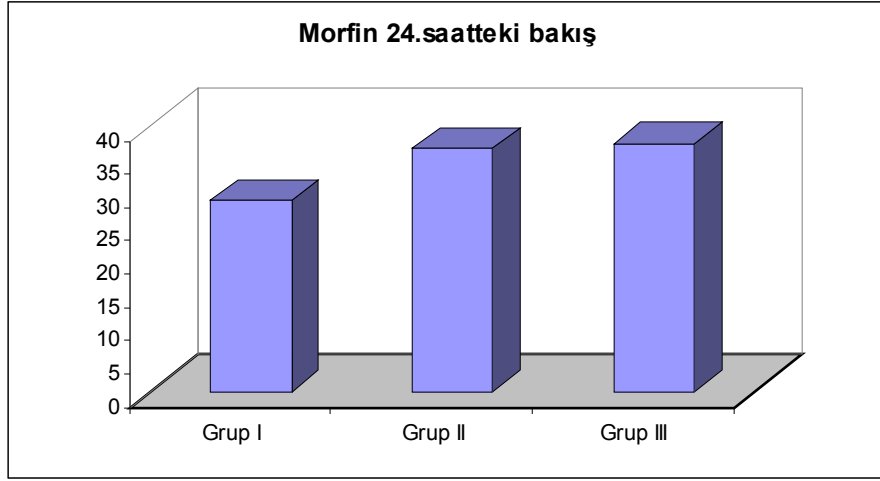
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup I-II <i>p</i>	Grup I-III <i>p</i>	Grup II-III <i>p</i>
	(n=19)	(n=18)	(n=20)			
	Ort.±S.S.	Ort.±S.S.	Ort.±S.S.			
İlk analjezi(saate) ihtiyacı zamanı	1,05±0,22	1,00±0,00	1,10±0,30	0,331	0,591	0,163
Morfin tüketimi 2. saatte	2,89±1,14	3,77±1,59	2,85±1,69	0,060	0,924	0,092
Morfin tüketimi 24.saatte	28,78±9,73	36,61±9,13	37,25±10,64	0,017*	0,014*	0,845

* $p < 0,05$ anlamlı

İlk analjezi ihtiyacı genellikle 1.saatte olup Grup I-II arasında; Grup I-II arasında ve Grup II-III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Morfinin 2. saatteki doz miktarları Grup I-II arasında; Grup I-II arasında ve Grup II-III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Morfin 24.saatteki doz miktarları Grup I ile Grup II arasında anlamlı farklılık göstermiş olup Grup II'de yüksek miktarda verildiği görülmüştür ($p < 0,05$); Grup III'te de Grup I'e göre yüksek miktarda morfin kullanımı mevcut olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup II ile Grup III arasında ise anlamlı farklılık yoktur ($p > 0,05$).



Şekil 15: 24.saateki morfin kullanımına göre grupların dağılımı

TARTIŞMA

Geleneksel NSAİ'nin postoperatif opioid kullanımını azaltarak yan etkilerini azalttığı ve analjezi kalitesini arttırdığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Perioperatif dönemde oldukça sık kullanılmaktadır. Ancak renal, gastrointestinal ve homeostatik yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır.⁽³⁷⁾ Selektif COX2 inhibitörlerinin daha az gastrointestinal, renal ve homeostatik yan etkileri ile geleneksel NSAİ'ler gibi periferik ağrıyı azalttığı ve santral duyarlılaşmada da etkili rolleri olabileceği belirtilmektedir. Preemptif amaçla NSAİ'ler ile COX-2 selektif ajanların karşılaştırıldığı çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.⁽⁴⁶⁾

Preemptif analjezi uygulamalarında analjezik ilaçlar ameliyat öncesi dönemde uygulanırlar. Birçok preemptif analjezi çalışmasında anestezi indüksiyon ve idamesi için ilave narkotikler kullanılmaktadır.⁽³⁸⁾ Karaaslan ve ark. histerektomilerde preemptif selekoksib kullandıkları çalışmalarında operasyon süresince ek opioid kullanmamışlardır.⁽³⁹⁾ Biz çalışmamızda standart 10 mg morfin ile intraoperatif dönemde ek analjezi uyguladık. Perioperatif SAB, DAB, OAB, KTA, SPO2 takiplerimizde, gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. SAB takiplerinde grup içi karşılaştırmalarda rofekoksib grubunda 15. dakikadan 60. dakikaya kadar, plasebo grubunda 15. dakikadan 90. dakikaya kadar düşüşler kaydedilmiştir. SAB değerleri başlangıç değerinin %20 altına inmediği için klinik olarak anlamlı bulunmamıştır, medikal bir tedavi uygulanmamıştır. DAB takibinde de indüksiyon sonrası plasebo grubunda 45. dakikadan 90. dakikaya kadar düşüşler görülmüş, indüksiyon değerlerine göre %20'den az olduğu için klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. KTA takibinde ise lornoxicam grubunda 5. dakikadan 90. dakikaya kadar, rofekoksib grubunda 30. dakikadan 90. dakikaya kadar, plaseboda 15. dakikadan 75. dakikaya kadar KTA

azalmaları olmuştur. Bu azalmalar ek ilaç ve müdahale gerektirmemiş, klinik yönden anlamlı bulunmamıştır.

Preemptif tedavilerin etkinliklerini değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemler: Görsel ağrı skalası (VAS), ilk analjezik istek zamanı ve postoperatif total analjezik miktarıdır.⁽⁴⁰⁾ Smith ve ark. VAS skorlarını, parekoksib grubunda plaseboya göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p=0.02$). Çalışmalarında TAH olgularında iv 40 mg parekoksib kullanmışlardır⁽⁵¹⁾. Huang ve ark. ise rofekoksib verilen grupta postoperatif VAS, 24 saat boyunca global ağrı ve iyileşme skorlarının plasebodan farksız olduğunu saptamıştır. Radikal prostatektomi geçiren hastalarda yapılan bu çalışmada preemptif 50 mg rofekoksib po. kullanılmıştır.⁽⁴¹⁾ Çalışmamızda preemptif 50 mg po. Rofekoksibi preoperatif 30 dakika önce verdiğimiz grupta biz de VAS değerlerinde plaseboya benzer anlamlı olmayan sonuçlar elde ettik. Akın ve ark. çalışmasında VAS değerleri kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir. Bu çalışmada total kalça protezi uygulanan hastalarda, piroxikam preemptif olarak 20 mg im. Yapılmıştır⁽⁴²⁾. Bizim çalışmamızda ise VAS değerleri lornoxicam grubunda plasebodan farklı bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda lornoxicamı 8mg iv preop 30 dakika önce uyguladık.VAS ağrı değerlendirilmesinde kullanılan basit, tek boyutlu bir değerlendirme olarak kabul edilir.⁽⁴³⁾ Çalışmamızda 24 saat önce hastalar VAS konusunda bilgilendirildiler. Postoperatif VAS değerlendirilmesi yapılırken, ağrısız, hafif sedatize hastaların bile, ilk söyledikleri sayıya yakın bir VAS değeri söylediklerini tespit ettik. Bu durumda hastalarımızın VAS değerlendirmelerinde belirgin değişiklikler kaydedilmedi. Bu değerlendirmenin bilişsel açıdan bizim hastalarımıza uygun olmadığı kanaatine vardık.

Preemptif analjezi çalışmalarında postoperatif ağrı yoğunluğu takibi yanısıra, ilk analjezik istek zamanı ve opiyoid tüketim miktarı rutin ölçümlerdir. Preemptif tedavi uygulanan olgularda antinosiseptif tedavinin klinik aktif süresinin geçtiği dönemlerde kontrol olgulara göre daha düşük analjezik ihtiyacı ve ağrı skorları saptanması preemptif analjezinin delili sayılmıştır.⁽³⁸⁾

Karaaslan ve ark. çalışmasında postoperatif 12 ile 24 saat arasındaki morfin tüketimleri selekoksib verilen olgularda daha düşük bulunmuştur. Selekoksibin yarılanma ömrü 11.2 saattir. Bu süre içinde selekoksib verilen grupta daha az morfin tüketimi olması selekoksibin preemtif analjezik etkinliğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir.⁽³⁹⁾ Akın ve ark. cerrahiden 1 saat önce 20 mg po piroksikam verdikleri çalışmalarında morfin tüketimini piroksikam grubunda 24,51+8,59 mg, kontrol grubunda 49,16+7,64mg, bulmuşlardır⁽⁴²⁾. Bizim çalışmamızda da lornoksikam verilen grupta morfin tüketimi 24 saatte anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 8mg lornoksikam verilen grupta 28,78+9,73mg, plasebo verilen grupta 37,25+10,64mg . Rogers ve ark. TAH olgularında preemtif 10mg iv ketorolak kullanmışlardır. Postoperatif analjezik tüketimi 2.saatte ketorolak grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.⁽⁴⁴⁾ Çalışmamızda biz de preemtif lornoksikam kullanılan grupta 2. saatteki morfin tüketimini plaseboya göre düşük bulduk ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yine Buggy ve ark. çalışmalarında, laparoskopik tüp ligasyonu yapılan olgularda birinci gruba operasyondan 1 saat önce, ikinci gruba ise ameliyat bitiminde 75mg im diklofenak uygulanmıştır. Postop morfin tüketimi preemtif grupta kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır.⁽⁴⁶⁾ Bizim çalışmamızda da morfin tüketimi rofekoksib grubunda 36,61+9,13 iken, plasebo grubunda 37,25+10,64 bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Postoperatif dönemdeki opiyoid tüketiminin preemtif analjeziyi değerlendirmede tek başına yeterli olmadığı, çünkü postoperatif ağrı yoğunluğu ile analjezik tüketimi arasında birebir ilişki olmadığı belirtilmektedir.^(40,47) Aubrun ve ark. VAS ölçümleri ile morfin tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sonuçta VAS ve morfin harcanması arasındaki ilişkinin lineer olmadığını bulmuşlardır. Ağrıyı geçirecek morfin dozu, farmakodinamik etkiyle ilgili olduğu kadar, farmakokinetik ve farmakogenetik etkilerle de alakalıdır.⁽⁴⁸⁾

Preemptif analjezi çalışmalarında erken postoperatif dönemde kontrol grubunda antinosiseptif tedavi uygulaması etik olarak zorunludur⁽³⁸⁾ Hasta kontrollü analjezi (HKA) postoperatif analjezi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak kullanılan opiyoidlerin dozuna bağlı solunum depresyonu, sedasyon, idrar retansiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar sonucu oluşabilen ölümlerin çoğu solunum depresyonuna bağlıdır.⁽⁴⁹⁾ Solunum depresyonunun erken farkedilmesinde sedasyonun değerli bir parametre olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁰⁾ Akın ve ark. çalışmasında 24 saatteki morfin tüketimi piroksikam grubunda 24,51+8,59mg, plasebo grubunda 49,16+7,64mg bulunmuş, fakat sedasyon skorları gruplar arasında benzer kaydedilmiştir.⁽⁴²⁾ Karaaslan ve ark. çalışmasında selekoksib grubunda toplam morfin tüketimi 24,78+5,95mg, kontrol grubunda ise 34,78+10,38mg bulunmuş, sedasyon skorları kontrol grubunda 4 ve 8. saatlerde yüksek tespit edilmiştir.⁽³⁹⁾ Smith ve ark. çalışmasında morfin tüketimi 24 saatte parekoksib grubunda 54mg, plasebo grubunda 72mg bulunmasına rağmen sedasyon skoru gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir.⁽⁵¹⁾ Bizim çalışmamızda da lornoksikam kullanılan grupta 24 saatteki toplam morfin tüketimi 28,78+9,73mg, kontrol grubunda 37,25+10,64mg bulunmuş, fakat gruplar arası karşılaştırmada sedasyon skorları anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda uyanmada, 1. ,2. , 3. ,4. ,8. ,12. , 24. saatte alınan solunum sayısı ortalama değerleri, lornoksikam, rofekoksib ve kontrol gruplarında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Postoperatif bulantı ve kusma etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Opiyoidler postoperatif bulantı ve kusma insidansını artıran en önemli faktörlerden biridir. HKA'da morfin kullanımı ile bu oran %50'lerin üzerine çıkmaktadır.^(52,53,54) Karaaslan ve ark. çalışmasında preemptif amaçla selekoksib kullanılmıştır, yan etkiler açısından gruplar arası anlamlı fark yoktur. Bu çalışmada morfin HKA 2mg yükleme, 1mg bolus, 10 dakika kilitli kalma süresi ve 20mg 4 saatlik limit olacak şekilde ayarlanmıştır.⁽³⁹⁾ Akın ve ark. çalışmasında da bulantı skorları açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu çalışmada preemptif amaçla piroksikam kullanılmıştı.

Morfin HKA bazal infüzyon 0,1mg/saat, bolus 0,5mg, kilitli kalma süresi 15 dakika olacak şekilde ayarlanmıştı⁽⁴²⁾ Smith ve ark. çalışmasında ise morfin HKA 1mg bolus, 5 dakika kilit şeklinde ayarlanmıştır. 24 saatte parekoksib grubunda 54mg, kontrol grubunda 72mg morfin tüketimi bulunmasına rağmen bulantı - kusma epizodları ve antiemetik kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.⁽⁵¹⁾ Biz de çalışmamızda morfin HKA kullandık. 1mg bolus, 10 dakika kilit, 4 saatlik limit 10mg olacak şekilde ayarladık. Bulantı şiddeti, kusma ve antiemetik kullanımı gruplar arası anlamlı farklılık göstermedi. Tüm hastalara uyanmadan önce proflaktik olarak metoklopramid uygulandı.

Sonuç olarak: Abdominal histerektomi sonrası postoperatif analjezi için, morfin ile hasta kontrollü analjeziye ek olarak uygulanan preemptif iv. 8mg lornoksikamın HKA morfin tüketimini azaltarak, güvenli ve etkin uygulanabilir olduğu, preemptif analjezi sağladığı kanaatine vardık.

ÖZET

Bu çalışmada, total abdominal histerektomi planlanan olgularda preemtif olarak verilen 8 mg iv.lornoksikam ve 50 mg po. rofekoksibin postoperatif ağrıya ve morfin tüketimine etkisini araştırmayı amaçladık.

ASA I-II grubu, 57 olgu çalışmaya alındı. Grup I'e 8 mg iv lornoksikam, grup II'ye 50 mg po. rofekoksib ameliyattan yarım saat önce verildi. Grup III ise kontrol grubunu oluşturdu. Olguların tümüne postoperatif dönemde hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile bolus doz 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dk, 4 saatlik limit 10 mg olacak şekilde ayarlanarak iv morfin başlandı.

Tüm hastalara standart genel anestezi uygulandı. Postoperatif 1., 2., 3., 4., 8., 12., 24., saatlerde ağrı skorları, sedasyon skorları bulantı-kusma değerlendirildi. Antiemetik ve morfin tüketim miktarları kaydedildi.

Toplam morfin tüketimi grup I'de $28,78 \pm 9,73$ mg, grup II'de $36,61 \pm 9,13$ mg, grup III'de $37,25 \pm 10,64$ mg bulundu. Grup I'deki toplam morfin tüketimi diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktü.

Sonuç olarak abdominal histerektomi sonrası postoperatif analjezi için, morfin ile hasta kontrollü analjeziye ek olarak uygulanan preemtif iv. 8 mg lornoksikamın HKA morfin tüketimini azaltarak, güvenli ve etkin preemtif analjezi sağladığı kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Erdine S.,Yücel A.: Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler. Anestezi Dergisi 1993;39:1(2)
2. Bridenbaugh PO Preemptive analgesia –Is it clinically revelant ? Anesth Analg 1994;78:203-4
3. Raja S.,Meyer R.A.:Peripheral mecanism of somatic pain Anesthesiology 1988,68:571-590
4. Price D.D.,Dubner R.:Peripheral supression of first parn and central summation of second parn evoked by noxious heat pulses pain. 1987, 3:57-68
5. Woolf,C.J.:The central termination of cutaneous mechanoreceptive afferents in the rut lumbal spinal cord .Journal of comperative neurology 1987,261:105-119.
6. Collins V.J. :Principles of Anesthesiology, Volum 1, 3..th Ed.,Lea and Febiger, Pennsylvania ,70-728,1993.
7. Colman, R.W.:Surface-mediated defense reactions.The plasma contact activation system.J.Clin.invest.,1994;73,1249.
8. Murase K.,Ryu P.P.,Rondic M.;Substance P :Augments a persistant slow inward calcium sensitive current in voltage clamped spinal dorsal horn neurones of the rat.Brain Research 1996;265:369-376.
9. Hunt S.P.,Pini A.,Evon G.:İnduction of Clas-like protein spinal cord neurones following sensory stimulation.Nature 1997,328:632-634.
- 10.Nowak L.M.,MacDonald R.L.,Substance P.:Ionic basis for depolarizing responses of mouse spinal cord neurons in cell culture.Journal of Neuroscience 1992;2:1119-1128.
- 11.Cuthbertson D.P.:The metabolic response to injury and it is nutritional implications. Respospect and prospect. J. Par. Ent. Nutr. 1999;108:3.

12. Woolf C.J.:Excitatory aminoacids increase glycagon phosphorylase activity in the rat spinal cord.Neuroscience letters.1997;73:209-21.
13. Crile G.W.:The kinetic theory of shock and it's prevention through anociassociation (shockless operation).Lancet,1993;185:716.
14. Woolf C.J.:Evidence for a central component of post injury pain hypersensitivity. Nature,1983;306:686-688.
15. Wall P.D.:The prevention of postoperative pain.Pain,1988;33:289-290.
16. Kissin I.:Preemptive analgesia.Why it's effect is not always obvius. Anesthesiology,1996;84:1015-1019.
17. Plesan A.,Hedman U., Xu J.X., Wiessen Z.: Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats.Anesth.Analg.,1998;86:825-829.
18. Baykara N.:Santral sensitizasyon ve preemptif analjezi.Sendrom, 2000;12(2):69-75.
19. Dubner R.,Ruda M.A.:Activity-dependent neuronal plascity following tissue injurjand inflamation.Trends Neurosci, 1992;15:96-102.
20. Özyalçın S.:Preemptif analjezi.Ağrı Değri ,7(2):9-10,1995.
21. Barış S,Sarıhasan B,Tür A:Preemptif analjezi.:Postoperatif ağrı tedavisindeki yeri. Sendrom, 11(1):110-113,1999.
22. Sungurtekin H.,Serin S.,Gürses E.,Gönüllü M.; Preemptif piroksikam analjezisinin laparoskopik batın cerrahisindeki etkinliği.Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası, 27:38-41,1999.
23. Goodman and Gilman Jaffe JH, Martin WR In Opioid analgesics and antagonists. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. New York, MacMillan 1990; 489-504
24. Ferrante FM In, Opioids, Postoperative Pain Management, New York, Churchill Livingtone 1993; 168-170

25. Stoelting RK In Opioid agonists and antagonists. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1991;70-101
26. Woolf C J, Wall P D Morphine sensitive and morphine insensitive actions of c-fibers input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986;64:221-5.
27. Hawkey, C J ; COX-2 inhibitors. *Lancet* 353:307-14,1999.
28. Cryer B, Feldman M: Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 104:413,1998.
29. Singh G., Triadafilopoulos G.: Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 26 (Suppl.56); 18-24,1999.
30. Schmassmann A: Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 104(3A):435,1998.
31. Celecoxib for arthritis; *Med Lett Drugs Ther* 41:11,1999.
32. Rofecoxib for osteoarthritis and pain. *Med Lett Drugs Ther* 41:59,1999.
33. Wolfe M M, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 340:1888,1999.
34. Perazella M A, Eras J .Are selective COX-2 inhibitors nephrotoxic. *Am J Kidney Dis* 2000 35:937
35. Dunn M J.: Are COX-2 selective inhibitors nephrotoxic? *Am J Kidney Dis* 2000.
36. Önal A.; Analjezikler. In : Önal A. (Ed.) *Algoloji*, Nobel Tıp Kitabevi 2004:47-53.
37. Thompson J P., Sharpe P., Kiani S., Smith OO.: Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaest.* 2000;84:151-4.
38. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom* 2000:12;69-75.

39. Karaaslan E., Durmuş M., Demirbilek S.; Total abdominal histerektomi olgularında selekoksibin preemtif analjezik etkinliği. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2003;31:84
40. MacQuay.H.J., Preemptive analgesia. Br. J. Anaesth. 69;1,1992.
41. Huang J., Taguchi Hsu H., et al.A preoperative oral rofecoxib does not decrease postoperative pain after radical prostatectomy. A prospective, randomize, double-blinded, placebo-controlled trial.ASA meeting Abstracts 2000; A-941.
42. Akın A.,Esmaoğlu A.,Boyacı A.; Total kalça protezi uygulanan hastalarda piroksikamın preemtif analjezik etkinliği. Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası 2002;30:161-165.
43. R.W.D.Mitchelland, G. Smith: The control of acute postoperative pain. Br. J. Anaesth. 63: 147-158,1989
44. J.E.G.Rogers, B.G. Fleming et al. Effect of timing of ketoraolak administratinon on patient-controlled opioid use. Br. J. Of Anaesth 1995;75:15-18
45. Buggy DJ, Wall C, Carton EG; Dreoperative or post operative diclofenace for laporoscopic tubal ligation Br. J. Anaesth 1994;73:767-70
46. Gilron I., Milne B., Hong M. (Wartier ed.); Cyelooxygenase-2 inhibitors in postoperative Pain Management. Anesthesiology 2003;99:1198-1208
47. Austin K., Stapleton JV., Methier LE: Relationship between blood meperidine cancentration and analgesic response A priliminary repert. Anesthesiology 53:460,1980
48. Aubrun F., Langeron O. et al.; Relationships between Measurement of Pain Using Visual Analog Score and Morphine Requirements during postopetative intravenous Morphine Titration. Anesthesiology 2003;98:1415-21

49. Kurt E, Aksoy M, Acar HV, Güzeldemir ME: Torakotomilerde postoperatif IV hasta kontrollü analjezide morfin ve fentanilin erken dönem solunum fonksiyon testlerine etkileri. Ağrı 1998;10:52-7.
50. Macintyre PE: Safeyt and efficacy of patient-controlled analgesia. Br. J. Anaesth 2001;87:36-46.
51. Smith G., Davidson C, A.Ng.: Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy Br. J Anaesth. 90(6):746-9(2003)
52. Benzon HT, Wang HY. et al. A.randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus PCA with morphin e for post thoracotomy pain. Anesth Analg. 1993;76(2):316-322.
53. Tramer MR. Arational approach to the control of postoperative nouse and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and horn of antiemetic interventions and some methodological issues. Acta Anaesthesia L. Scand 2001; 45:4-13
54. Tramer MR, B. Efficacy and adwers effects of prophylotic antiemetics during PCA therapy: a quantitative systematic review Anesth Analg 1999;88:1354-1361