

T(269)

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

İNDÜKSİYONDA İNTRAMUSKÜLER UYGULANAN  
TENOKSİKAM, DİKLOFENAK VE KETOROLAK'IN  
POSTOPERATİF ANALJEZİ VE KORTİZOL DÜZEYİNE  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

T(269/1-1

Uzmanlık Tezi

Dr.Özgür ATAY

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Erol İÇEL

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
Merkez Kütüphanesi

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1996

## TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim  
Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince,  
eđitimime emeđi geöen tüm hocalarıma ve  
katkılarından dolayı Doö.Dr.Metin ERKILIÖ'ya  
teőekkür ederim.

Dr.Özgür ATAY  
Antalya, 1996

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No :</u>
Giriş .....	1 - 3
Genel Bilgiler .....	4 - 24
Yöntem ve Gereç .....	25 - 29
Bulgular .....	30 - 36
Tartışma .....	37 - 44
Özet .....	45 - 46
Kaynaklar .....	47 - 53

## GİRİŞ

Akut postoperatif ağrı, çok sık karşılaşılan, hem hasta hem de hekimi rahatsız eden önemli bir sorundur. Postoperatif ağrının giderilmesinde kullanılan ajanlar ve uygulanış yollarındaki son gelişmelere rağmen, ağrının yeterli tedavi edilememesi büyük bir problem teşkil etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; geleneksel ağrı tedavi yöntemleri uygulanan hastaların % 40'ının hem yetersiz analjeziden, hem de orta ve şiddetli derecede ağrıdan şikayet ettikleri bildirilmiştir. Postoperatif ağrı tedavisindeki ilerlemeler, uygulanacak benzer yöntemlerden ziyade, daha üstün ve yeni metodların geliştirilmesine bağlıdır. (17,39,66) Postoperatif ağrıyı kontrol etmede en çok kullanılan ajanlar, parenteral yolla uygulanan opioidler olup, bunlar oldukça güçlü ve etkili analjeziklerdir. Tavan etkileri olmamasına rağmen, solunum depresyonu, sedasyon, bulantı-kusma, konstipasyon, bağımlılık ve hipotansiyon gibi önemli yan etkileri nedeniyle yüksek dozlarda kullanımından kaçınılmaktadır. Bu ilaçların isteğe bağlı uygulanabilmeleri, aşırı solunum depresyonunu ve sedasyonu önleyen popüler bir ölçüt olmakla birlikte, bu doz rejimi genellikle analjezik etkinliği kısıtlayabilir. Çünkü medikasyona, ağrı ortaya çıktıktan sonra izin verilmektedir. Böylece ağrının, muntazam olarak opioid analjezik uygulanarak önlenmesi yerine, oluştuğu anda tedavi edilmesi sağlanmaktadır. Epidural ve intravenöz uygulanan opioidler daha sürekli bir analjezi sağlar. Fakat doz ihtiyacındaki bireysel farklılıklar nedeniyle büyük bir solunum depresyonu riski taşıyabilmektedirler. Opioidlerin intravenöz yoldan düzenli bir şekilde uygulanması için geliştirilen Hasta Kontrollü Analjezi (PCA) yöntemi etkili olmakla birlikte, teknik beceri ve ekipman gerektirmektedir. (10,17,39).

Opioidlerin yan etkilerinin fazlalığı ve diğer yöntemlerin bir takım zorlukları nedeniyle son yıllarda Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)'ın postoperatif ağrı tedavisinde gittikçe artan bir şekilde kullanılmaya başlandığı, pekçok yayında ifade edilmektedir. NSAİİ'ın birçok ağrılı durumlarda etkin oldukları gösterilmiştir. (torakotomi, büyük ortopedik girişimler, üst ve alt batin cerrahisi ve minör günübürlük

cerrahiler gibi). Bu ajanlar şiddetli postoperatif ağrıları gidermede, opioid analjezikler ve lokal anesteziyiklerle birlikte kullanılabilirler. Bu kombinasyon, narkotik gereksiniminde azalmaya ve analjezi kalitesinin artmasına neden olur. NSAİİ'nin bir opioid ile birlikte kullanımının faydası; yalnız analjeziyi arttırmak değil, bulantı-kusma ve sedasyon düzeyini azaltmaktır. Ayrıca bu ilaçların iyileşmenin kalitesini ve hızını arttırdıklarına inanılmaktadır. Bazı araştırmacılara göre NSAİİ'nin rutin analjezik rejime eklenmesindeki amaç, postoperatif ağrının azaltılmasından çok, ağrı oluşumunu önlemektir. Bu ajanları daha etkili kullanmak için değişik NSAİİ arasındaki farkları anlamak, optimal doz sınırlarını bulmak, uygulama yollarını saptamak için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. (6,10,17,39).

NSAİİ'nin araziidonik asit kaskadını kırarak, ağrı yollarını inhibe etmeleri belli bir süre gerektirdiğinden, bu ilaçların etkinliği hemen başlamamaktadır. Bu yüzden NSAİİ'nin preoperatif olarak kullanımı teoride mantıklı gibi gözükmele birlikte, ilaçların preoperatif, intraoperatif veya postoperatif verilmesi ile ilgili yapılan az sayıdaki çalışmanın sonuçları çelişkili bulunmuştur. Örneğin; Durante ve arkadaşları, parenteral yolla verilen 10 mg. Ketorolak'ın analjezik etkisinin 45 dakikadan önce başlamadığını göstermişlerdir. NSAİİ'nin preoperatif kullanımı, bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu olup, postoperatif periyodun hemen başındaki ağrının tedavisi ve opioid gereksinimindeki azaltıcı yönleri ile avantaj sağlamaktadır (39). Günöbirlik laparoskopik cerrahi girişim geçiren olgularda, NSAİİ'nin preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kullanımının karşılaştırıldığı üç çalışmada (Bellamy-1991, Confort-1991, Rosenblum-1990 ve arkadaşları), preoperatif uygulanan NSAİİ'nin tek başına opioid kullanımına göre analjezik etkinin daha iyi olduğu, bulantının azaldığı ve derlenme zamanının daha kısa olduğu vurgulanmıştır. Bunun aksine, laparoskopik ve jinekolojik girişim geçiren olgularda yapılan üç farklı çalışmada da, intraoperatif ve postoperatif verilen Ketorolak ve Diklofenak'ın opioid dozunu azaltıcı etkisi saptanamamıştır. (Aho-1991, Edwards-1991, Prados-1991 ve arkadaşları) Murphy ve arkadaşlarının, elektif toraks cerrahisi geçiren 50 olguda, preoperatif ve postoperatif olarak verilen İndometazin'in analjezik etkilerinin karşılaştırdığı bir çalışmada, her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. (42). Tenoksikam ile yapılan az sayıdaki çalışmalarda da, verilmiş zamanının analjezik etkinlik üzerine fazla bir rolü olmadığı ifade edilmektedir (3,42,56,65).

Postoperatif analjezide kullanılan NSAİİ'dan İndometazin ve İbuprofen endokrin ve metabolik yanıtın bir göstergesi olan stres hormonlarına belirgin bir etki göstermezken, Ketorolak'ın plazma kortizolünü postoperatif olarak azalttığı belirtilmiştir. Yine de diğer NSAİİ'in stres yanıtı etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça az sayıdadır (2,10,29,64).

Bu nedenle çalışmamızı, parenteral formları bulunan üç NSAİİ ajan; Tenoksikam, Ketorolak ve Diklofenak'ın postoperatif ağrıdaki analjezik etkinliklerini karşılaştırmak ve stres yanıtı ne denli etkilediğini araştırmak amacıyla, septumplasti ameliyatı geçiren olgularda planladık.

## GENEL BİLGİLER

### POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Bu ağrı; sıklıkla tek bir duyu gibi algılanmasına rağmen, basit zararlı uyarıların oluşturduğu kompleks bir histir. Akut ağrı somatik ve viseral ağrının bir kombinasyonu olup, bunun da santralde algılanması korku, anksiyete, depresyon ve daha önceki ağrı deneyimi gibi emosyonel elemanlar tarafından modüle edilmektedir (12,52). Postoperatif ağrının yoğunluğunu, şiddetini, süresini ve niteliğini değiştiren faktörler;

- 1) Cerrahinin tipi, yeri ve süresi,
- 2) İnsizyonun tipi, uzunluğu ve diğer cerrahi travmalar
- 3) Operasyon öncesi hastanın fizyolojik, psikolojik ve farmakolojik olarak durumu ve hazırlığı
- 4) Cerrahiye bağlı bir komplikasyon bulunması
- 5) Cerrahi öncesi, sırası ve sonrasında anestetik tedavi
- 6) Postoperatif ağrının preemptif olarak tedavisi
- 7) Postoperatif bakımın kalitesi (54)

Bir cerrahi girişimden sonra ağrının algılanması ve analjezik gereksinimi, geniş bireysel farklılıklar göstermektedir. Büyük cerrahi girişimlerden sonra hastaların % 30'unda hiç bir analjezik ajan gereksinimi olmadığı bildirilmiştir. Postoperatif dönemde kontrol altına alınamayan ağrılar hasta ve hekim açısından önemli sorunlar yaratmaktadır. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyeteye yol açan ağrının giderilmesi öncelikle insani bir görevdir. Ayrıca ağrının önemli bir çok fizyolojik parametreleri etkileyen özellikleri de bulunmaktadır. (12,52)

## TEDAVİ EDİLMİYEN AKUT AĞRININ PATOFİZYOLOJİSİ VE KOMPLİKASYONLARI

Tedavi edilmeyen akut ağrılar, birçok anormal fizyolojik ve psikolojik yanıtlara ve bu yanıtı cevap reflekslerinin artmasıyla gittikçe yayılan patofizyolojik olaylara neden olur. Bu durum devam ettiği sürece bir çok organ ve sistemlerde önemli fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir ve kalıcı organ hasarına kadar ilerleyebilir. Bu yüzden şiddetli ve tedavi edilmeyen ağrılar belirgin morbiditeye ve hatta mortaliteye neden olabilir. (52,61). Ağrının sistemler üzerine etkileri incelendiğinde;

Solunum Sistemi : Özellikle toraks ve batin operasyonlarından sonra gelişen solunum fonksiyon bozukluğu, postoperatif ağrı komplikasyonlarının bir sonucudur. Hasarlı dokudaki uyarıya yanıt olarak, istemsiz spinal refleksler ve bu bölgedeki kaslarda refleks kas spazmları ortaya çıkar. Hastanın ağrıya yanıtı aynı zamanda karın ve göğüs bölgesindeki istemli kas hareketlerinde de azalmaya neden olur. Sonuç olarak hasarlı dokunun her iki tarafında, bölgenin hareketlerini kısıtlamak için kas kontraksiyonları oluşur. Akut ağrı ile birlikte akciğer tidal volümünde azalma ve inspratuvar-ekspratuvar basınçlarda artma olur. Tidal volümdeki azalmaya bağlı olarak ; vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite ve alveoler ventilasyon azalır. Bu sorunun gelişme olasılığı; sigara alışkanlığı ve solunum hastalığı olanlar ile yaşlı bireylerde daha yüksektir. Bu olaylar, bölgesel atelektazilere ve ventilasyon/perfüzyon oranında değişikliklerle, akciğerdeki gaz değişiminin bozulmasına, bu ise hipoksiye yol açar. Ventilasyon volümünün azalması ayrıca hiperkarbi ve hipoksemiyle sonuçlanır. Kas tonusunun artışıyla hastalar öksürüp, sekresyonlarını atamaz ve lobar veya lobüler kollaps gelişir. Bu olayı çoğu zaman enfeksiyon takip ederek pnomoni oluşur. Sonuçta pulmoner komplikasyonların uzun sürmesi ile hastaların hastanede kalma süreleri artmaktadır. (52,61)

Kardiyovasküler Sistem : Şiddetli akut ağrı ; kalp hızı, kan basıncı, periferik direnç ve kardiak output artışı ile karakterize aşırı sempatik aktiviteye neden olur. Miyokardın O<sub>2</sub> tüketimi ve kalp yükü artar. Ayrıca koronerlerdeki alfa reseptörler uyarılarak vazokonstrüksiyon oluşur. Anjinal ağrı ve enfarktüsle sonuçlanabilen miyokardial iskemi gelişebilir. Ağrı tedavisinin etkili bir şekilde uygulanması ile, gözlenen postoperatif



kardiovasküler komplikasyonların insidansında belirgin bir azalma olabilmektedir. (52,61)

Kas - İskelet Sistemi : Ağrıya yanıt olarak motor aktivite artışı ve buna bağlı kas spazmı gelişir. Bu ise ağrıyı daha da arttırır. Oluşan hareket kısıtlılığı, kas metabolizmasını bozarak kas atrofisine neden olur. Olay ağrı tedavisi ile bir miktar geri döndürülebilmektedir. (61)

Gastrointestinal Sistem ve Genitoüriner Sistem : Gastrik staz ve paralitik ileus oluşabilir. Bu değişiklikler sıklıkla şiddetli ağrı ve sempatik aktivite artışına bağlıdır. Uygulanan opioid analjezikler mide boşalma zamanını daha da arttırabilir. Artmış sempatik aktivite, sfinkter tonusunu fazlalaştırarak idrar retansiyona neden olur. Opioid analjezikler bu insidansı daha da arttırmaktadır. (61)

## POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

### I) PARENTERAL:

a) Opioidler; Postoperatif ağrıda parenteral yoldan en çok kullanılan ajanlar olup, özellikle şiddetli ağrılarda tercih edilmektedirler. Santral sinir sistemindeki spesifik opioid reseptörlerini etkileyerek analjezi oluştururlar. Parenteral uygulamada; intramüsküler, intravenöz ve subkutan enjeksiyonlar kullanılmaktadır. (6,12,39,54)

İntravenöz bolus enjeksiyonu, erken postoperatif dönemdeki ağrı tedavisi için kullanılmakta, doz hastaya göre titre edilmektedir. Analjezik etkisinin kısa sürmesi ve uzun süreli analjezide toksik plazma konsantrasyonuna ulaşabilmesi en önemli dezavantajıdır (12)

İntramüsküler opioid kullanımı, cerrahiden sonra hastaların ağrı tedavisinde en çok tercih edilen yoldur. Bunun nedeni ise tekniğin basitliği ve çok yaygın kullanılır olmasıdır. Yalnız hastanın ihtiyacı olduğu anda en düşük doz seçildiğinden, çoğu hastada analjezi yetersiz kalmaktadır. Etkili ve güvenli analjezi için doz miktarı ve uygulama sıklığının hastaya göre ayarlanması gerekmektedir(12,54)

Subkutan enjeksiyon, morfinin ilk kullanılan yoludur. Fakat yüksek volümlerle doku iritasyonu yapması nedeniyle günümüzde pek uygulanmamaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan opioidler; agonist (Morfin, Metadon, Levorfenol, Meperidin, Fentanil), agonist-antagonist (Pentazosin, Nalbufin) ve parsiyel agonistlerdir (Buprenorfin)

Bütün agonist ilaçların eşit analjezik dozları ile respiratuvar depresyon riski benzerlik göstermektedir. Genelde mevcut agonist-antagonist ilaçların saf agonistler üzerine büyük bir avantaj sağladığı gösterilememiştir. Respiratuvar depresyon riski düşük olanları, aynı zamanda analjezi için daha zayıf etkiye sahiptir. (12)

1970'li yıllarda, ağrılı dönemlerde verilen ajanların daha etkili bir analjezi sağlaması ve küçük total dozların yeterli olması hasta kontrollü analjezi yöntemini (PCA) gündeme getirmiştir. Bu, dozu önceden ayarlanan analjeziyi bir intravenöz kataterden hastanın düğmeye basması ile uygulayan infüzyon pompalarıdır. Cihazlarda, hastanın ikinci dozu hemen vermesini engelleyen mekanizma da bulunmaktadır. Bir çok çalışmada etkili ve güvenilir bir yol olduğu kabul edilmiştir. PCA'nın belli başlı avantajları; yüksek kalitede analjezi sağlaması, otonomisite, gecikmenin önlenmesi ve intramüsküler enjeksiyon ağrısından kaçınılmış olmasıdır. (12,54)

b) Etil alkol; Tatmin edici sonuçların alınmadığını belirten yayınların çoğunlukta olması, deliryum, baş ağrısı, bulantı-kusma ve venöz tromboz gibi yan etkileri nedeniyle, yalnızca opioid dozunu azaltmak amacıyla önerilmektedir. (12)

c) Lokal anestezipler; İntravenöz Prokain'in obstetrik ve postoperatif analjezide ağrıyı ve narkotik ihtiyacını azalttığı bilinmektedir. Lidokain'in de kolesistektomi uygulanmış hastalarda Meperidin ihtiyacını düşürdüğü gözlenmiştir. (12)

d) Ketamin; 0.4 mg/kg. subanestezi doz intramüsküler Ketamin ile postoperatif dönemde % 80 hastada yaklaşık bir saat süren analjezi elde edilmiştir. İnfüzyon şeklinde uygulanan Ketamin, aynı yolla uygulanan Morfin'e eş değer analjezi sağlayabilmektedir. Subanestezi dozlarında bile halüsinasyon ve deliryum görülmesi, bu ilacın kullanımını kısıtlamaktadır. (12)

e) NSAİİ

## II) NONPARENTERAL TEKNİKLER

a) Solunum sistemi yolu ile; Bu amaçla en sık N<sub>2</sub>O, Triklor etilen ve Metoksifluran kullanılmıştır. % 30-50 konsantrasyonlarda kullanılan N<sub>2</sub>O, 10 mg. intramüsküler Morfin'e eşdeğer analjezik etki gösterebilmektedir.

Triklor etilen (% 0.3-0.5 konsantrasyonlarda), etkili ve güçlü bir analjeziktir. Hoş olmayan kokusu ve bulantı-kusmaya yol açması nedeniyle postoperatif ağrı tedavisinde tercih edilmemektedir. Metoksifluran, renal toksisite nedeniyle kullanımı terk edilmiştir. (12)

b) Gastrointestinal Sistem (GİS) yolu ile;

Oral, sublingual ve rektal yolla kullanılır. Oral; NSAİİ, zayıf opioid analjezikler (Kodein, Dihidrokodein, Dekstropoksifen) ve güçlü opioid analjezikler (Morfin sülfat tablet, Levorfenol) bu amaçla kullanılabilir. Oral yol, en sık kullanılan ve hastanın en iyi tolere ettiği yoldur.

Rektal; Mide boşalma zamanı ve bulantı-kusmadan etkilenmemesi en büyük avantajı olsa da, absorpsiyonunun geç başlaması ve kişiden kişiye değişmesi, ayrıca tolerans zorluğu en önemli dezavantajlarıdır. Bir çok NSAİİ ve opioidler (Morfin, Oksimorfin, Pentazosin, Petidin) bu yolla uygulanabilmektedir.

Sublingual; Petazosin ve Buprenorfin verilebilir.

c) Cilt yolu ile; Transdermal yol ile etkili tek ajan Fentanil'dir.

d) İntranazal yol; Butorfenol, Ketamin, Fentanil, Alfentanil ve Sufentanil bu yoldan uygulanabilir.

e) Plevra yolu ile; Visseral ve parietal plevra yaprakları arasına bir katater yerleştirilip, 10-30 cc. lokal anestezi verilerek sağlanır. Mastektomi, posttorakotomi ve kolesistektomi ağrısı ile kot fraktürlerinde başarılı sonuçlar alınmıştır. (12,52)

## III) SPİNAL ANALJEZİ

a) Epidural analjezi; Gelişen kateterizasyon yöntemlerine bağlı olarak giderek yaygınlaşmaktadır. Major toraks ve alt abdominal cerrahi ile alt ekstremiteler operasyonları sırasında ve yüksek riskli hastalarda sıkça kullanılan bir yöntemdir. Solunum fonksiyonları, klasik yöntemlere göre daha çabuk düzelmekte ve akciğer komplikasyonları daha az

görülmektedir. Yüksek riskli hastalarda morbiditenin azaldığı ifade edilmektedir. Epidural analjezi için uzun etkili lokal anestezipler, opioidler veya bunların kombinasyonları kullanılır. Lokal anestezipler, major vasküler cerrahi sonrası tromboembolik komplikasyonları azaltmakta, T-6 seviyesine kadar olan blokaj cerrahiye endokrin ve metabolik yanıtı baskılayabilmektedir. Lokal anesteziplere opioidlerin eklenmesi, analjezi süresini yaklaşık 30-40 saate kadar arttırabilmektedir. (12,52,54)

b) İntratekal analjezi; opioidler ile yüksek BOS konsantrasyonuna erişilebilmekte ve sık solunum depresyonu görülmektedir. Fentanil 5-6, Morfin 24-36 saat analjezi sağlayabilmektedir. Bu teknik, hastanın bilinç ve solunum fonksiyonlarının kontrol altında tutulduğu yoğun bakım ünitelerinde de uygulanabilir. (12,54)

c) Kaudal blok; Özellikle çocuklarda, postoperatif ağrı ve alt batin cerrahisi için yaygın kullanılan bir tekniktir. (12,52)

#### IV) SOMATİK SİNİR BLOKLARI;

Doğru uygulandıklarında epidural analjezi kadar yüksek nitelikte analjezi sağlayabilirler. Kardiyovasküler irritabilite ve idrar retansiyonu yapmaması ise bir avantajdır. En uzun etki süresi 8-12 saattir. Daha uzun etki için sinir bloklarının tekrarlanması veya femoral ve brakial pleksus gibi sinirlerin fasiası yaprakları arasında yer aldığı durumlarda, yerleştirilen bir kateter aracılığıyla buradan enjeksiyonların tekrar edilmesi gerekir. Üst ekstremité için en sık brakial pleksus blokajı, göğüs ve karın cerrahisinde; interkostal, ilioinguinal-iliohipogastrik ve genitofemoral sinir blokları, alt ekstremité için; siyatik, femoral ve lumbal plexus blokajı yapılabilmektedir. Penis ameliyatlarında çocuklarda penil blok kullanılabilir. (12,52)

#### NON FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

##### 1) STİMÜLASYON ANALJEZİSİ;

Bu yöntemler, omurilikte aferent uyarıların kompetisyonu ile ağrılı uyarıların aktive eden inen kontrol sistemin aktivasyonuna neden olmaktadır.

a) Transkütanöz elektrik stimülasyonu (TENS); Kas, kemik ve ligament gibi yüzeysel ağrılarda etkilidir. İnsizyonun her iki tarafına yapışkan elektrotlar konarak bir stimülatöre bağlanır.

b) Akupunktur; Daha çok kas kökenli ve nörojenik ağrılarda, analjeziklerin kontrendike olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada % 42 olguda ağrı eşiğinde % 20 ve daha fazla artışa neden olmuştur.

## 2) PSİKOLOJİK YÖNTEMLER;

Hasta, ağrıya hazırlanmakta ve kendi kontrol mekanizmasını kullanarak ağrıyı yenmesi öğretilmektedir. Bir çok çalışmada, anksiyete ve postoperatif ağrı arasında doğrusal bir orantı tespit edilmiştir.

## 3) KRİOANALJEZİ;

(-) 20 dereceye kadar küçük problemler aracılığıyla sinirlerde oluşturulan geçici bir dejenerasyon yöntemi olup hem cerrahi, hem de ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. (12,52)

## POSTOPERATİF AĞRIDA NSAİİ'İN YERİ

Postoperatif ağrının önlenmesi, cerrahi hastalıkların tedavisinde önemli yer tutar. Tek bir ajanla, ilacın yan etkileri olmaksızın iyi bir analjezi elde edilemez. Yoğun çabalara, pahalı monitörlere ve uygulama cihazlarına ihtiyaç duyulur. (39)

Geleneksel ağrı tedavisi parenteral opioidlerle sağlansa da, çoğu çalışmada bu yöntemin fazlaca etkili olmadığı saptanmıştır. Analjezi kalitesini arttırmak amacıyla Fenotiazin ve Hidroksizin deriveleri gibi ikinci bir ajan eklenmiş, hastalarda bir miktar rahatlama sağlanmasına karşın, bu ilaçların yan etkilerinin fazla olması ve sedasyon yapmaları nedeniyle kullanımı yaygınlaşmamıştır. (17,54)

Güçlü analjezik etkileri, sedasyon yapmamaları, tolerans ve alışkanlık oluşturmamaları gibi avantajları ile NSAİİ, ya tek başlarına opioidlere alternatif olarak, yada opioidlerle birlikte kullanılmaya başlanmıştır. NSAİİ postoperatif ağrı tedavisinde oral, rektal ve parenteral yollarla kullanılabilen ajanlardır. Bulantı ve kusma; postoperatif periyodun hemen başında oral analjeziklerin etkinliğini azaltabileceğinden, özellikle gastrointestinal sistem operasyonu geçiren hastalarda, bu uygulama yolu pratik olmaz. Rektal uygulanan ilaç formları da her hasta için kabul edilmeyebilir. Postoperatif analjezi için en çok kullanılan yol intramüsküler yoldur. (25,39)

Şiddetli ağrı durumlarında NSAİİ, opioid gereksiniminde azalmayı da içeren yararları ile opioid tedavisine yardımcı ajanlar olarak kabul

edilirler. Kullanılan opioid dozunun azalması ile birlikte bulantı-kusma, sedasyon, solunum depresyonu insidansında da azalma olur. Oral tedaviye ve beslenmeye erken başlanabildiğinden, hastaların daha kısa sürede hastaneden erken taburcu olma şansları artmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar, opioid uygulanım zamanını da değiştirerek tedavi maliyetini de azaltırlar. Ağrının azalmaya başladığı postoperatif periyodun daha sonraki dönemlerinde ise NSAİİ tek başlarına yeterli analjezi sağlayabilirler. Postoperatif periyodun hemen başında, hafif ve orta dereceli ağrının bulunduğu durumlarda ise NSAİİ, tamamen opioidlerin yerini alabilmektedir. (3,39)

Santral yolla etkili sistemik opioidlerin, periferik etkili ve sedasyona yol açmayan NSAİİ ile birlikte kullanılması; her ajanın ayrı ayrı kullanımına göre daha avantajlı olmaktadır. Bu yöntemde kullanılan ajanlar sinerjik ve aditif etkiler oluşturduğundan, tek başına kullanımlarına göre dozaj ve yan etki sıklıkları azalmaktadır. (10,39)

Agonist opioidlerin; Diklofenak, Ketorolak ve Lizin-salisilat ile karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Elde edilen verilere göre her üç ajanın da opioid analjezisine alternatif olabileceği bildirilmiştir. Diğer NSAİİ, büyük olasılıkla zayıf güçte analjezikler olarak kabul edildiğinden, opioid analjezisine alternatif olarak düşünülmemiştir. (39) NSAİİ, postoperatif ağrıyı önleme amacıyla epidural opioidler ve lokal anesteziyelerle kombine edilmişlerdir. Bu yaklaşımın uygulandığı çalışmalarda; kolesistektomi ve sezeryan uygulanmış olan hastalarda ağrı şiddetine ait görsel analog skala (VAS) daha düşük bulunmuştur. Ketorolak ile intratekal bir opioidin kombinasyonunun uygulandığı abdominal ve ortopedik girişimlerde; tek başına uygulanan intratekal opioid ile daha düşük VAS değerleri elde edilmesine karşın, Ketorolak eklenen grupta, ağrı değerlendirmesinin bu ilaç lehine olduğu gözlenmiştir. Farklı bir çalışmada ise Gross ve arkadaşları; epidural yolla verilen Fentanil'e eklenen intramüsküler Ketorolak, kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında, Ketorolak'ın VAS ağrı skorları ve epidural yolla uygulanan Fentanil miktarını azalttığını saptanmışlardır. Öksürük, hareket, fizyoterapi gibi ağrıyı arttıran aktiviteler sırasında iyi bir analjezi sağlayabilmek güçtür. Bu durumlarda PCA'nın da yeterli bir analjezi oluşturamadığı gösterilmiştir. NSAİİ tedavisiyle torakotomi ameliyatlarından sonra öksürük ve hareket sırasında bile ağrıyı giderebilecek yeterlilikte derin analjezi oluşturulabilmiştir. Bu da NSAİİ'nin güçlü etkilerinin ve yardımcı analjezik rollerinin olduğunu vurgulamaktadır. (21,39)

## NON-STEROİD ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLAR HAKKINDA GENEL BİLGİ

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar ilaçların çoğu, organik asit yapısında olmakla birlikte; heterojen ilaç gruplarıdır. Aynı terapötik ve yan etkiler gösteren bu ilaçların ilki ve en yaygın kullanılanı Aspirin olup, bu nedenle "Aspirin benzeri ilaçlar" veya "Non-Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)" olarak adlandırılırlar. (20)

NSAİİ başlıca farmakolojik etkilerini santralden ziyade, ağrının başladığı periferik bölgede gösterdiklerinden "periferik etkili bileşikler" olarak da tanımlanırlar. Opioid reseptörlerine bağlanmadıklarından, etki mekanizmaları narkotik analjeziklerden farklıdır. Tek başlarına veya etkiyi arttırmak amacı ile analjeziklere adjuvan olarak ya da narkotik analjeziklerle kombine olarak kullanılırlar. Genellikle NSAİİ'ların çoğu oral yolla olmak üzere, suppozituar ve parenteral olarak da kullanılırlar. Narkotik analjeziklerde olduğu gibi tolerans ve fiziksel bağımlılık göstermezler. Bu grup ilaçların tavan etkileri mevcut olup, belirli bir seviyenin üzerindeki dozların ek bir analjezik etki oluşturmadıkları, fakat etki süresini uzattıkları bildirilmektedir. (20,26,61)

NSAİİ potent prostoglandin (PG) sentez inhibitörleri olup analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar ve antitrombotik özelliklere sahiptirler. Analjezik etkileri incelendiğinde ; bir kısmının Aspirin'e eşdeğer etkinliğinin olduğu, bazılarının ise Aspirin'den çok daha etkili olup daha şiddetli ağrılarda kullanılan Morfin ve Oksikodon kadar analjezi sağladığı bildirilmektedir. İlaçların analjezik etkinliğindeki bu değişkenlik, PG kaskadındaki farmakolojik etkilerinin bir sonucu olabilir. Ayrıca kişisel cevap farklılıkları da bulunabilmektedir. Bu, inflamatuvar cevabın kontrol edildiği, ağrı geçişinin azalmasını sağlayan ve modüle eden aracı yollardaki genetik farklılıklardan ileri gelmektedir. NSAİİ'ların önerilen dozdan sonraki kan seviyeleri; absorpsiyon oranındaki farklılıklar, metabolizma, eliminasyon veya serbest ilaç fraksiyonlarına bağlı olarak değişebilmektedir. Kan konsantrasyonundaki bu değişiklik, gözlenen cevap farklılıklarını açıklayabilir. Çünkü kan konsantrasyonu ile NSAİİ'nin klinik etkinliği arasındaki bağlantı Laska ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. (61)

Analjezik Etkileri : Narkotiklere göre genellikle daha zayıf olup ilaç bağımlılığı, bilinç bulanıklığı ile uyuşukluk hali oluşturmadığından, pek çok ağrılı hastalıkta tercih edilmektedir. Ayrıca hem antiinflamatuvar etkilerinin olması, hem de tolerans oluşturmaması, bu grup ilaçların önemini daha da arttırmaktadır. Hafif ve orta dereceli, künt nitelikli ağrılarda bu grup ilaçlar yeterli bir analjezi sağlarken; şiddetli ağrılarda ise yetersiz kalıp narkotik analjeziklere gereksinim duyulmaktadır. Lokal iltihabi reaksiyona bağlı ağrı çeşitlerinde de kullanılırlar. (25,26)

Ağrıya neden olan kimyasal ve mekanik etkilerin, periferde PG sentezini arttırdığı bilinmektedir. Analjezik etkilerini periferde gösteren NSAİİ'lerin büyük çoğunluğunda bulunan ortak özellik, dokularda araşidonik asitten PG ve diğer bazı prostanooidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmeleridir. (6,20,25,26,34,51)

Beyin ve omurilikde PG'ler sentez edilmekle beraber, ağrılı uyarıların sinaptik geçişine bir katkısının olup olmadığı bilinmemektedir. NSAİİ genellikle santral sinir sistemine (SSS) geçerek, burada da PG sentezini inhibe ederler. Yüksek lipofilik özelliği olan bazı antiinflamatuvarların santral sinir sistemine fazla miktarda girdiği, böylece etki gücünün de daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ağrının oluşmasında; lokal PG'ler ve prostosiklinlerin yanında (periferik etki), ağrılı uyarının SSS'e iletilmesi ile buradaki prostanooidlerin sentezinin artması, ayrıca nöronların ağrıya duyarlılık eşliğinin düşürülmesinin de (santral etki) rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ancak ağrının, PG'lerin beyin ve omurilikte oluşmasına dayanan bir santral komponentinin bulunması konusu halen tartışmalıdır. (26,34)

Ağrının; dokularda iki farklı ağrı mediatörü tarafından duyuşal sinir uçlarının (nosiseptörlerin) sinerjistik bir şekilde uyarılmasına bağılı olduğu gösterilmiştir. Birincisi, sinir ucunu doğrudan doğruya uyarır. Bunlara "aljezik mediatörler" denir. Örneğin; bradikinin, histamin ve serotonin gibi otokoid aminlerle, supstans-P ve anjiotensin gibi otokoid peptitlerdir. İkincisi, tek başlarına ağrı oluşturmazlar ancak duyuşal sinir uçlarının analjezik etkenlere karşı duyarlılığını arttıırırlar. Bu nedenle "Hiperanaljezik ağrı mediatörleri" adını alırlar. Bu gruptaki ağrı mediatörleri, araşidonik asitten oluşan prostasiklin ve PG'lerdir. (Özellikle PG E<sub>2</sub>) NSAİİ, hiperanaljezi komponentini baskı altına alarak analjezik etki sağlarlar. Araşidonik asitten, lipooksijenaz enzimlerinin aracılığıyla oluşan hidroperoksi ve hidroksi gibi serbest yağ asitlerinin ve lokotrienlerin de, siklooksijenaz



ürünleri kadar olmasa da hiperaljezik etkileri bulunmaktadır. Hiperaljezik maddelerin duyuşal sinir uçlarında adenilat siklazı aktive ederek c-AMP düzeyini yükselttikleri ve sinir son ucuna kalsiyum girişini arttırdıkları saptanmış olup, hiperaljezik etkinin bu temele dayandığı ileri sürülmüştür. (10,26,34,51)

NSAİİ'nin analjezik etkilerinin tamamen siklooksijenaz inhibisyonuna bağılı olduğu teorisine karşıt görüşler de vardır. Parasetamol, Dipiron gibi ilaçlar siklooksijenaz enzimine güçlü bir inhibisyon yapmamalarına rağmen, diğeri ilaçlar kadar analjezik etki gösterebilmektedirler. Aspirin'in metabolik ürünü olan Na-salisilatın, Aspirin kadar antiinflatuar etkinlik gösterdiği halde, siklooksijenaz enzim inhibisyonunun daha zayıf olduğu belirtilmektedir. Analjezik etkinin temelinde yatan mekanizmanın yalnızca PG sentez inhibisyonuna bağılı olmadığı, farklı yolların da olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.(10,25,26,34)

Mc Cormack ve Brune, oral NSAİİ'la yaptıkları bir seri çalışma sonucunda; analjezik etkinin yalnız PG sentez inhibisyonuna bağılı olmadığını çeşitli örneklerle açıklamışlardır. Potent PG sentez inhibitörü olduğu bilinen Diklofenak (100 mg), bu konuda referans ilaç olan Aspirin'e (650mg) göre eşit veya daha az analjezik etki göstermiştir. Zayıf PG sentez inhibitörleri olan Azopropazon (400 mg), Diflunisal (1000 mg), Naproxen'in (550 mg) analjezik etkilerinin Aspirin'den daha üstün olduğu saptanmıştır.

Çoğu NSAİİ ajanın kısa süreli kullanımlarında bile, BOS'a ölçülebilir düzeyde geçmesi ve burada ilacın serbest fraksiyonunun daha yüksek saptanması, santral etki görüşünü desteklemektedir. Bu etkide PG'lerden ziyade seratoninerjik ve dopaminerjik mekanizmaların rolü olabilir. (34)

### NSAİİ İlaçların Sistemler Üzerine Etkisi

Hematolojik Etkiler : Yeni NSAİİ'lar PG sentezini geçici olarak inhibe edip, trombosit agregasyonunu önler. Aspirin'in ise trombositler üzerine etkisi irreversibldir. NSAİİ'nin trombosit agregasyonunu önleyici etkileri, ajanın belirli konsantrasyonda bulunduğu sürece devam eder. Trombosit fonksiyonlarını bozduklarından, hastaların kanamaya eğilimleri artar. Antikoagülan alan hastalara, bu ilaçlar verilmeden önce iyi bir şekilde değerlendirilmelidir. İndometazin, İbuprofen, Naproxen ve Tolmetin ile nadir de olsa geçici bir agranülositoz bildirilmiş olup, mekanizması net değildir. (10,61)

Gastrointestinal Sistem (GIS) Etkileri : PG'ler, gastrik asit sekresyonunu inhibe ederek ve mukus üretimini artırarak GIS mukozasını zararlı ajanlara karşı korumaktadırlar. Bu nedenle NSAİİ'nin PG sentezini inhibe etmeleri, insanlarda dispepsi ve peptik ülser gibi GIS yan etkilerine yol açmaktadır. (10,25,61)

Renal Etki : Nefrotoksisite ve belirgin böbrek yetmezliği oluşturabilirler. Bunun mekanizması; ajanların renal vazodilatatör PG sentezini azaltması, interstisiyel nefrit, bozulan renin sekresyonu ve tübüllerde sodyum ve su reabsorpsiyonunu arttırmalarıdır. Renal PG'lerin sentez inhibisyonuna göre, oluşan renal etki değişir. İndometazin'de bu etki fazla iken, Aspirin'de azdır. Vazodilatatör renal PG'ler; PGE<sub>2</sub> ve prostosiklidir. Konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, siroz, sistemik lupus eritematozus (SLE), sıvı açığı ve aterosklerotik hastalığı bulunan yaşlılar ve diüretik tedavi görenler NSAİİ kullandıklarında, akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişme riski taşırlar. Çünkü bu hastalarda renal perfüzyon azalmıştır ve NSAİİ bu etkiyi daha da arttıracaktır. NSAİİ'la az da olsa allerjik interstisiyel nefrit ve nefrotik sendrom görülebilmekte, ilacın kesilmesi ile hızla geri dönebilmektedir. PG'ler renin ve aldosteron salınımını arttırmaları, antidiüretik hormon (ADH) etkisini antagonize ederler. NSAİİ'la PG'lerin inhibisyonu; hiperkalemi, su tutulması ve dilüsyonel hiponatremiye neden olur. (10,25,61)

Santral Sinir Sistemine Etki : Salisilat toksisitesinde ve indometazin'in yan etkisi olarak SSS disfonksiyonu gelişebilmektedir. Naproxen ve İndometazin alan yaşlı hastalarda da kognitif disfonksiyon, kısa süreli hafıza kaybı ve hesap yeteneğinde güçlük bildirilmiştir. Bu durumun diğer NSAİİ'la da olabileceği düşünülmektedir. (61)

## YAN ETKİLER

NSAİİ'da gözlenen yan etkiler, siklooksijenaz inhibisyonu, toksisite veya idiosenkrozik reaksiyonlara bağlıdır. NSAİİ'nin en sık görülen yan etkileri; gastrit, peptik ülserasyon ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasıdır. Peptik ülserasyon ile sonuçlanabilen gastrik iritasyon, mide koruyucu PG'lerin üretimindeki azalmaya bağlıdır. Bu, oral yolla uygulanımdan kaçınma ile en aza indirgenebilir. NSAİİ kullanımında, ilk birkaç ay , GIS yan etkileri yönünden en tehlikeli dönemdir. Bir hafta

süreyle NSAİİ kullanımıyla oluşabilecek GIS kanama riski bilinmemektedir (10,25)

Uzun süreli NSAİİ tedavisine bağlı oluşabilecek ciddi diğer bir yan etki de böbrek yetmezliğidir. Allerjik interstisiyal nefrit ve nefrotik sendromda nadir de olsa görülebilmektedir. Renal vazokonstriksiyonun bulunabileceği ve yetmezlik olasılığı yüksek olan, büyük operasyon geçirecek olgularda renal fonksiyon PG'lere bağlı olarak sürüyor olabileceğinden, NSAİİ'lar dikkatli kullanılmalıdır.(1,6,10,19,50,61)

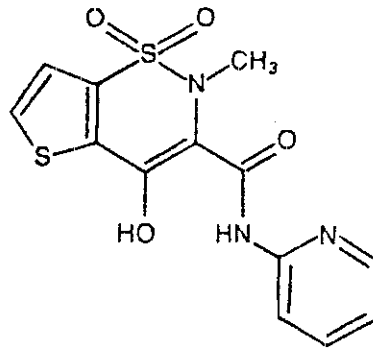
Ayrıca, çok seyrek olmakla birlikte kan diskrezileri, dermatolojik, pulmoner, hepatik reaksiyonlar ve anaflakside bildirilmiştir. Herediter anjiyonörotik ödeme benzeyen anaflaktik reaksiyonlar ve ürtikeri içeren dermatolojik komplikasyonlara, idiosenkrozik allerjik reaksiyonlar yol açar. (6,25,61)

Yapılan pek çok çalışmada, NSAİİ'nin koagülasyon ve kanama üzerine etkileri saptanmasına rağmen, peroperatif ve postoperatif kan kayıpları ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. (1,9,10,14,23,27,49)

NSAİİ tedavisi gören hastaların, streptokoksik enfeksiyonlara duyarlı olduklarına ait bildirimler bulunmaktadır. Fakat kısa süreli kullanımlarda, bu bir problem teşkil etmemektedir. (3)

### TENOKSİKAM

Oksikam yapısında olan, hayvan deneylerinde potent analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etki gösteren yeni bir NSAİİ' tır. (Şekil-1)



Şekil-1: Tenoksikam

Farmakokinetik Özellikleri : Gönüllü bireylerde, ilacın dağılım ve metabolizmasının incelendiği çalışmalarda; oral yolla uygulanım sonrası biyoyararlılığının % 100 olduğu ve bunun yiyecek, antiasit kullanımı ve Simetidin'den etkilenmediği gözlenmiştir. Maximum plazma konsantrasyona 1.3 saatte ulaşmaktadır. Plazma proteinlerine % 98.5'dan daha fazla oranla bağlanır. NSAİİ'lar arasında en düşük lipofilik özelliği olan Tenoksikam, düşük dağılım volümüne (0.12-0.15 lt/kg.) ve sistemik klerense (0.1 lt/saat) sahiptir. Santral sinir sistemine geçişi kısıtlıdır. Yarılanma ömrü 60 ile 70 saat arasında olup, diğer NSAİİ'a göre oldukça uzundur. Bu nedenle ilacın sabit kan konsantrasyon düzeyine ancak 2. haftada ulaşmaktadır. İlacın emilim ve dağılım karakteristiği; doz, yaş, cins, karaciğer veya böbrek yetmezliği, romatizmal hastalık gibi durumlardan etkilenmez. Rektal yoldan kullanıldığında ise biyoyararlılığı % 80 dir. Tenoksikam, oral antikoagülanlarla, antidiabetiklerle etkileşime girmez ve bunların etkilerini değiştirmez. (15,62)

Metabolizması : Vücuttan atılmadan önce tamamen farmakolojik olarak inaktif derivelerine metabolize edilir. Bunların 2/3'ü idrar yoluyla 5-OH Tenoksikam, kalanı ise safra yoluyla glükronit 6-OH Tenoksikam şeklinde feçesten atılır.

Tenoksikam, klinik kullanımda oral, rektal ve parenteral yoldan uygulanabilmektedir. Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit gibi kronik romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Günde 10, 20, 30 ve 40 mg dozlarda verilebilmektedir. 20 mg/gün gibi düşük dozda da yeterli farmakokinetik özellikler gösterebilmektedir. Tenoksikam dozunun belirlenmesi için yapılan çalışmaların çoğunda, 20 ve 40 mg'lık dozlar eşdeğer etkinlik sergilediğinden, 20 mg'lık günlük doz önerilmektedir. Japonya'da kullanılan doz, genellikle 10 mg/gün'dür. (15,62)

Tenoksikam'ın analjezik etkinliğini araştırmak amacıyla; kaolinle sıçanlarda oluşturulan inflamatuvar ödemin tedavisinde 10 mg/kg. tek doz Tenoksikam'ın inflamatuvar ödemi hızla azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca analjezik etkinlik Piroksikam, Diklofenak, Naproksen gibi diğer NSAİİ'la karşılaştırıldığında ağrı eşiğinde artma en yüksek 6. saatte olmuş ve 24. saate kadar uzayabilen analjezik etki gözlenmiştir. (15,62)

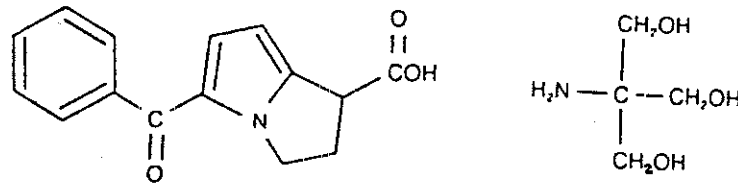
Yan Etkileri : Tenoksikam ile görülen yan etkiler, diğer NSAİİ'daki gibidir. Ancak insidansları daha düşük, etkileri de daha zayıf ve geçicidir. Günde

20 mg. Tenoksikam'ın 2-12 hafta gibi kısa dönem kullanımında yan etki insidansı % 10.8 olurken, uzun dönem uygulamalarda (6 ay) ise % 14.7 dir. Yan etkilerin büyük çoğunluğu gastralji ve yanma şeklinde gastrointestinal sistemde (%7.4-11.9) olmaktadır. Diğer yan etkiler; kaşıntı, eritematöz döküntü ve fotodermatit gibi cilt bulguları (% 1.3-1.7), baş ağrısı, uykuya meyil gibi nörolojik bulgular (% 2), sinirlilik, uykusuzluk, anksiyete, yorgunluk ve ödemdir

% 1-2 hastada hepatik ve renal fonksiyonlar etkilenebileceğinden, özellikle renal yetmezlik şüphesi bulunan olgularda kullanımına dikkat edilmesi önerilmektedir. (15,62)

### KETOROLAK TROMETAMİNE

Ketorolak trometamine, 5-benzoyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizine-1-carboxylic acid'in hidrosimetilaminometan tuzudur. (Şekil-2)



Şekil-2: Ketorolak trometamine

**Farmakokinetik Özellikleri :** Ketorolak sağlıklı bireylerde, oral yolla alındıktan sonra 30 ila 40 dk. gibi kısa bir sürede hızla absorbe olur ve maksimum plazma konsantrasyonuna erişir. İntramüsküler yolda bu süre 45 ila 60 dk.'dır. Ketorolak'ın biyoyararlılığı oral yolla yaklaşık % 80 dolayındadır ve plazma proteinlerine % 99 oranında bağlanmaktadır. Sağlıklı bireylerde dağılım volümü ise 0.25 lt/kg. veya daha az, plazma klerenside 0.021-0.037 lt/saat/kg.'dır. Yarılanma ömrü 4 ila 6 saattir. Plasentaya yaklaşık % 10 oranında geçmekte, fakat anne sütünde önemli miktarlarda bulunmamaktadır. (27,32,33,37,41)

**Metabolizması :** İnsanlardaki en önemli metabolizma yolu, glukronik asit konjugasyonudur. Bir miktarda parahidroksilasyona uğrayarak, hafif analjezik ve antiinflamatuvar etki gösteren p-hidroksi Ketorolak

oluşmaktadır. İlacın % 90 kadarı idrarla, geriye kalanı feçesle atılmaktadır. Klerensi 65 yaş ve üzerinde önemli ölçüde azaldığından bu yaş grubunda ilacın daha düşük aralıklarla uygulanması gerekmektedir. (27,37)

Ketorolak, klinik kullanımda oral, intramusküler ve intravenöz olarak uygulanabilmekte, ayrıca oftalmik solüsyonu da (% 0.5) bulunmaktadır. Hayvan deneylerinde, bilinen PG inhibitörleri arasında en güçlü analjezik etkiye sahip ajandır ve orta derecede antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir. Analjezik aktiviteyle ilgili bu çalışmalarda, Ketorolak Aspirin'e göre 800 kat daha fazla potent olduğu saptanmıştır. Diğer çalışmalarda da Ketorolak, İndometazin ve Naproksin'den güçlü, Fenilbutazon'a göre ise eşit veya daha etkin olduğu ifade edilmektedir. Bu aktiviteleri sergilemesindeki primer mekanizmanın, araşidonik asit-siklooksijenaz enzimini inhibe etmesiyle olmaktadır. Ayrıca Ketorolak'ın, Morfin'e benzer santral etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden, opioidlerde olduğu gibi Ketorolak'ta psikomotor etki gözlenmemektedir.

Ketorolak bazı NSAİİ gibi, ilave olarak lipooksijenaz enzimini de inhibe ederek analjeziyi daha da arttırabilmektedir. (27,37,67)

Postoperatif ağrı tedavisinde Ketorolak, ya tek, ya da altı saat ara ile tekrarlanan dozlarda kullanılmaktadır. Analjezik etkisi küçük ve orta büyüklükteki girişimlerde yeterli olurken, şiddetli ağrılarda bir opioid ile kombinasyona gereksinim duyulmaktadır. Ketorolak genellikle tek doz olarak intramusküler yoldan 10 ila 90 mg., oral yoldan ise 5 ila 30 mg. arasında uygulanmaktadır. Dozajın karşılaştırıldığı çalışmalarda, intramusküler verilen 30 mg. Ketorolak'ın çoğu olguda 90 mg.'lık intramusküler doz kadar etkin olduğu saptanmıştır. Bu nedenle 30 mg.'lık doz önerilmektedir. Analjezik etkisi opioidlerle karşılaştırıldığında 30 ila 90 mg.'lık Ketorolak dozu, 6-12 mg. Morfin, 50-100 mg Petidin ve 30 mg. Pentazosin'e eşdeğer bulunmuştur. (27,37)

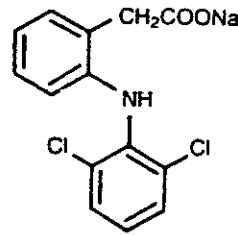
Yan Etkileri : 10 mg.'dan 90 mg.'a kadar farklı miktarlarda intramusküler tek doz uygulanan Ketorolak'ın yan etki insidansı opioidlerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Bu insidans Ketorolak'ta % 17-41, 6-12 mg. Morfin'de % 17-62 ve 50-100 mg. Pethidin'de % 59 dur. Gerek intramusküler gerekse oral kullanım dozunda gözlenen yan etkiler; somnolans, enjeksiyon yeri ağrısı, terleme, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, kaşıntı ve vazodilatasyondur. Özellikle oral yolla uzun süreli

kullanımda gastrointestinal sistem şikayetleri artmaktadır. Yüksek doz kullanıldığında, (genellikle 10 mg/kg'dan fazla) hafif santral sinir sistemi etkileri kardiyovasküler ve otonomik etkilere neden olabilmektedir. (27,37,41,67)

Ketorolak, postoperatif analjezi dışında renal kolik ve kanserli hastaların ağrı tedavisinde, ayrıca topikal olarak da oftalmolojide antiinflamatuvar ajan olarak kullanılmaktadır. (37,46,60)

### DİKLOFENAK SODYUM

Diklofenak sodyum, bir fenilasetikasit türevidir, analjezik, antipretik ve Aspirin benzeri antiinflamatuvar etkisi olan güçlü bir PG sentez inhibitörüdür. (Şekil-3)



Şekil-3: Diklofenak

Farmakokinetik Özellikleri : Oral, rektal ve intramusküler uygulama sonrası hızlı ve etkili bir şekilde emilir. İntramusküler olarak verildiğinde, ilaç 10 ila 30 dakikada en yüksek konsantrasyona ulaşırken, bu süre oral yol ile (aç hastada) 1.5 ila 2.5 saattir. Tekrarlanan dozlarında birikim oluşmaz. Diğer NSAİİ gibi yüksek oranda (% 99,5'dan fazla) proteinlere bağlanır. İlacın total dağılım volümü 0.12 ila 0.17 lt/kg., santral kompartmana dağılımı 0.04 lt/kg., yarılanma ömrü ise 1 saat dolayındadır. İlaç, iltihaplı synovial sıvılara etkin şekilde penetre olarak, plazma konsantrasyonuna oranla çok yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Diklofenac ve metabolitlerinin hayvanlarda plasentayı geçtiği ve ufak dozlarda anne sütünde bulunabildiği gösterilmiştir. (33,63)

Metabolizması : Eliminasyonu genellikle karaciğerde metabolize olarak gerçekleşmekte, az miktarda metabolitleri idrarla (% 20-30) ve safra yoluyla (%10-20) glikronat ve sülfat konjugatları şeklinde atılmaktadır. İnsanlardaki en önemli metaboliti 4'-hidroksidiklofenak olup ihmal edilebilir düzeyde antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir. Diklofenak'ın sağlıklı

bireylerde klerensi 16 lt/saat, ortalama eliminasyon yarı ömrü 1.1 ile 1.8 saat arasındadır. Yaş, böbrek ve karaciğer bozukluğu, ilacın plazma konsantrasyonu üzerine önemli bir etki yaratmamaktadır. Fakat şiddetli böbrek yetmezliğinde ilacın metabolitlerinin konsantrasyonu artabilmektedir. (63)

Farmakodinamik Özellikleri : Çeşitli hayvan modellerinde Diklofenak ile akut-kronik inflamasyon, ağrı ve hipertermi baskı altına alınabilir. Diklofenak'ın ED50 dozu, diğer NSAİİ'la karşılaştırıldığında Aspirin, İbuprofen, Naproksen ve Fenilbutazon'dan daha potent, İndometazin ile eş değer güçde, Piroksikam'dan ise daha az potenttir. Siklooksijenazı potent bir şekilde invivo ve invitro olarak inhibe ederek PG ve prostasiklin sentezini azaltır. Diklofenak trombosit agregasyonunun 2. fazını reversible olarak inhibe ederse de terapötik dozlarda kullanıldığında kanama zamanına etkisi minimaldir. Diclofenak'ın 75-150 mg'lık günlük dozlarının, diş ağrıları, ufak cerrahi girişimlerde, doğum sonrası ve baş ağrıları gibi klinik durumlarda etkili bir analjezik olduğu gösterilmiştir. 75 mg olarak bir kez intramusküler yoldan uygulanan Diklofenak'ın analjezik etkisinin araştırıldığı çalışmalarda; küçük cerrahi girişimlerde 10 mg Oksikodon kadar etkili olduğu, total kalça protezi ve histerektomi uygulanan olgularda 50 mg. Petidin'den, büyük elektif cerrahi geçiren olgularda da 100 mg. Petidin'den daha etkin olduğu gösterilmiştir. (63)

Hodsman ve arkadaşları, batın cerrahisi geçiren 62 olguda, operasyon bitiminden hemen sonra uyguladıkları 75 mg. intramusküler Diklofenak'ın postoperatif 24 saatlik periyotta Morfin gereksinimini plaseboya göre % 36 oranında azalttığını bulmuşlardır. (24)

Diklofenak, tolerabilite yönünden narkotik analjeziklere göre önemli bir avantaja sahiptir. Narkotiklerin iyi bilinen ve kullanımlarını sınırlayan santral sinir sistemi (bulantı-kusma, uykuya meyil ve baş ağrısı gibi ) yan etkileri göz önüne alındığında diğer NSAİİ'da olduğu gibi Diklofenak'ın da yan etkileri son derece nadirdir. Oluşan yan etkiler, olguların % 12'sinde hafif ve geçici iken, % 1.5-2'inde ise ilacın kullanımını sınırlamaktadır.

Genellikle tedavilerin ilk 6 ayı içinde gözlenen yan etkiler arasında en sık görüleni (% 10), gastrointestinal sistem şikayetleri (bulantı-kusma, gastrik rahatsızlık, ülser, hematemez vb.)'dir. Daha nadir olarak (% 0.3) santral sinir sistemi (baş ağrısı, baş dönmesi, uykuya meyil, sinirlilik) ve lokal semptomlar (döküntü vb.), allerji ve diğerleri (görsel ve işitsel bozukluklar, ödem vb.)'de oluşabilmektedir. (63)



## STRES YANIT

Genel vücut travması, gerek cerrahi gerekse kaza sonucu olsun, metabolik hormonal ve hemodinamik cevabı arttırır. (4) Cerrahi; karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında değişikliklerle ve sodyum retansiyonu şeklinde nöroendokrin yanıtı neden olur. Metabolik değişikliklerin büyüklüğü cerrahinin şiddeti ile doğru orantılıdır. Küçük yüzeysel cerrahi işlemler, geçici metabolik değişiklikler oluştururken kardiyovasküler cerrahi, etkisi günlerce sürebilen büyük değişiklikler oluşturabilir. (43)

Bu endokrin ve metabolik yanıtı başlatan ve kuvvetlendiren mekanizmalar henüz tam olarak saptanamamıştır. Travmalı hastalarda kortizol, glukagon ve katekolamin gibi antiinsülin hormonlarda yükselme olduğu uzun süredir bilinmektedir. Growth Hormon (GH), aldosteron ve vazopressin gibi diğer hormonların da yükseldiği ve bu yükselmenin, en azından kısmen nöroendokrin aks yoluyla olduğu düşünülmektedir. Büyük operasyonlarda görülen metabolik, immünolojik ve hematolojik değişikliklerin tümünün klasik hormonların artmış sekresyonu ile açıklanamayacağı artık netlik kazanmıştır. Bu nedenle, doku hasarı sonucu açığa çıkan sitokinler ve interleukin-1' in klasik hormonlara bağlı olmayan çoğu yanıtta yardımcı rol alabileceği görüşü üzerinde durulmaktadır. Hormonal ve metabolik yanıtı modüle eden diğer faktörler; olguların operasyon öncesi aç olması, dehidratasyon ve operasyon sırasında şiddetli hemoraji gelişmesidir. (Adrenokortikal hücrelerin sensitivitesini değiştirerek) Hipotermi, sepsis ve ateş ise, bu hormonal ve metabolik yanıtı tek başlarına başlatamazlar fakat var olan değişiklikleri arttırabilirler. (4,29,43)

Kortizol, tipik bir stress hormonudur. Glikoneogenezi stimüle etmek, alanin sentezlemek, adipoz dokuyu lipolitik enzimlere karşı duyarlandırmak, insüline karşı direnç oluşturmak ve antiinflamatuvar etki gibi pekçok özelliğe sahiptir. (4)

ACTH kontrolü altında hipofizden salınan kortizolün maximum seviyeleri sabah saat 6 ila 8 arasında olup gün boyunca giderek azalan sirkadiyen bir ritim gösterir. Bu ritim, cerrahi ile tamamen kaybolmasa da değişmektedir. Büyük cerrahi girişimlerde, kortizol düzeyi postoperatif ilk 6 saatlik süre içerisinde maksimuma ulaşabilen bir artış gösterebilmektedir. Kortizolün stress yanıtın en önemli mediatörü olduğu düşünülmektedir. Adrenelektomi yapılmış olan addisonlu insan ve

hayvanların, oluşturulan strese daha zayıf yanıt verdikleri bildirilmiştir. Bu olay, pratikte steroid hormon inhibisyonu yaptığı bilinen Etomidat'ın, kritik hastalarda sedasyon amacıyla kullanımı sonucunda, hastaların mortalite oranında bir artış gösterilmesiyle de desteklenmektedir. Ayrıca kortizolün bir yaşamsal hormon olduğu düşünülmektedir. Çünkü glikozun ütilizasyonunu kaslardan beyne yönlendirir, katekolaminlerin etkilerini kolaylaştırır ve travmaya bağlı immün sistemin aşırı reaksiyonunu engeller. Katekolaminlere olan bu etkisiyle, cerrahi stres sırasında kardiovasküler stabilitenin sağlanmasına yardım eder. Bu nedenle, çoğu çalışmacılar cerrahiye stres yanıtta kortizol'ü araştırmışlardır. Ayrıca stress hormonunun tipik göstergesi olarak kortizolün seçilmesindeki bir diğer neden de ölçüm kolaylığıdır. Barton ve Passingham, sadece total serum kortizolünün ölçülmesinin, cerrahiye ve travmaya karşı gelişen yanıtının değerlendirilmesinde yeterli olabileceğini belirtmişlerdir. (4,43)

Kortizol'deki artış, cerrahi uyarının şiddetine paralel olarak belli bir süre bazal seviyenin üzerinde devam eder. Cerrahiye stres yanıt olarak artan plazma kortizol konsantrasyonun, özellikle küçük pelvik girişimlerde postoperatif ilk 12. saate kadar normale dönerken, kardiyovasküler cerrahiden sonra günlerce yüksek düzeyde kalabilmektedir. (43)

Strese yanıt, yalnızca cerrahi sırasında ve sonrasında olmayıp, pek çok hastada korku ve anksiyete nedeniyle katekolaminlerin yükselmesi sonucu preoperatif dönemde gözlenebilmektedir. Anestezi ve cerrahi, kendileri organizma için bir stres oluşturdukları gibi, stres yanıtı değiştirebilen faktörlerin arasında da yer alırlar. Bu yanıtın değişmesinde, pratikte uygulanan anestezik ajan ve tekniklerin büyük rollerinin olduğu bilinmektedir. (4,13,29,43)

Anestezik ajanların endokrin yanıtta etkileri incelendiğinde; en çok ilgiyi çekenler intravenöz indüksiyon, inhalasyon ajanları ve opioidler olmuştur. Benzodiazepinler premedikasyon amacıyla uygulandıklarında, endokrin ve metabolik yanıtı değiştirememelerine rağmen, indüksiyonda hipofiz hormonlarına etki gösterebilmektedirler. (43)

İntravenöz indüksiyon ajanları; Etomidat, adrenal supresyon ile kortizol ve aldosteron düzeyini azaltırken, ketamin arttırır. Diğer indüksiyon ajanlarının bu hormon üzerine belirgin bir etkisi yoktur. (13,43)

Opioidler; Yüksek doz opioidler, üst abdominal ve pelvik girişimler ile kardiyovasküler cerrahide plazma kortizol cevabını baskımlarken, klinik kullanım dozlarında ise bu yanıtı etkilemede yetersiz kalmaktadırlar. (4,13,29,43)

Stres yanıtı önlemede anestezi teknikleri; Bölgesel anestezi; Epidural ve spinal anestezi, stres yanıtı anestezi düzeyi ve cerrahi girişim yerine göre azaltır. Alt abdominal ve pelvik girişimlerde S-5'ten T-4'e kadar uygulanan epidural bloğun cerrahiye stres yanıtı tamamen önleyebildiği, ancak üst abdominal ve torasik cerrahide iyi bir analjezi sağlamasına karşın stres yanıtı baskılamada yetersiz kalabilmektedir. Bu durumdan büyük olasılıkla afferent somatik yolların yeterince bloke olamaması, diyafram ve peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılması sorumlu olabilir. Epidural ve spinal uygulanan opioidler, tek başına yeterli analjezi düzeyi sağlarken, stres yanıtı önlemeye yetmemektedir. Lokal anestetiklerle birlikte kullanıldıklarında ise, stres yanıtı azaltırlar. (4,13,29,59)

Sonuç olarak, cerrahiye hormonal ve metabolik yanıtın önlenmesinin, postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği görüşü oldukça ilgi çekicidir. En iyi verilerin lokal anestezi teknikleriyle elde edildiği belirtilmektedir. (43)

Postoperatif analjezide kullanılan NSAİİ'nin stres hormonlarına (özellikle kortizol seviyesi) etkilerini içeren çok az sayıda çalışma vardır. Örneğin; İndometazin ve İbuprofen ile yapılan çalışmalarda; endokrin ve metabolik yanıtta önemli bir değişiklik bulunmazken, Ketrorolak'ın, postoperatif 2 ve 6. saatlerde, plazma kortizolünü anlamlı bir şekilde azalttığı bildirilmektedir. (2,29,64)

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Araştırmamızı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında; ASA I ve II gruplarında yer alan, elektif septumplasti operasyonu geçirecek, 18-45 yaş arası, 9 kadın, 39 erkek; toplam 48 olgu üzerinde gerçekleştirdik. Mide kanaması, peptik ülser, renal-hepatik yetmezlik ve kanama diatezi öyküsü olanlar, ilaç ve alkol alışkanlığı ile NSAİİ'a karşı bilinen hassasiyeti bulunanlar, ayrıca gebelik ve laktasyon dönemindeki olgular da çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalarla yapılan preoperatif görüşmede, çalışmanın amacı ve ağrı skorumlama sistemi anlatılarak izinleri alındı. Ağrı; hem görsel (VAS) hemde sözel (Verbal) skorumlama sistemi kullanılarak birlikte değerlendirildi. Kullanılan Vizüel Analog Skala (VAS) 100 mm'lik dikey bir çizgi üzerinde, alt ucu; hiç ağrının olmadığı, üst ucu ise; en şiddetli ağrıyı gösterecek şekilde düzenlendi. Görüşme sırasında hastalardan, duydukları ağrılarının şiddeti doğrultusunda çizgi üzerine işaret koymaları istendi. Ayrıca ağrının şiddeti, 5 basamaklı verbal analog skalaya (0:Ağrı yok, 1:Hafif 2:Orta 3:Şiddetli 4:Çok şiddetli olmak üzere) da kaydedildi.

Rastgele seçilmiş, elektif septumplasti ameliyatı geçirecek olgular, operasyon sabahı herhangi bir premedikasyon uygulanmadan anestezi hazırlık odasına alındı. Bir intravenöz kateter ile damar yolu açılarak preoperatif kortizol tayini için venöz kan alındı. % 0.9 sodyum klörür ile damar yolu açık kalacak şekilde sıvı infüzyonuna başlandı.

Çalışmamızdaki 48 olguyu; Ketorolak, Diklofenak, Tenoksikam ve kontrol olmak üzere 4 eşit gruba ayırdık. Gruplara, anestezi indüksiyonunu takiben çalışmanın standardizasyonunu sağlamak amacıyla, aynı taraf glüteal bölgeye;

- I : (Kontrol grubu) 3 cc serum fizyolojik  
II : (Tenoksikam grubu) 20 mg Tenoksikam (Tilkotil)  
III : (Diklofenak grubu) 75 mg Diklofenak Sodyum (Voltaren)  
IV : (Ketorolak grubu) 30 mg Ketorolak Tromethamine (Ketrodol)  
olmak üzere tüm olgulara intramusküler olarak uygulandı.

Olgularımıza ait özellikler Tablo I, II, III ve IV' de gösterilmiştir.

**Tablo I :** Kontrol grubundaki yaş, cins, ağırlık ve operasyon süresi değerleri;

Grup I	Yaş	Cins	Ağırlık(kg)	Op.Süre (dk)
1	30	K	62	65
2	20	E	71	90
3	22	E	80	70
4	45	K	85	60
5	21	E	58	30
6	21	E	70	75
7	21	E	63	90
8	22	E	68	55
9	21	E	73	45
10	33	E	80	85
11	21	E	70	60
12	18	K	63	85

**Tablo II :** Tenoksikam grubundaki yaş, cins, ağırlık ve operasyon süresi değerleri;

Grup II	Yaş	Cins	Ağırlık(kg)	Op.Süre (dk)
1	32	E	74	50
2	22	E	60	75
3	29	E	78	90
4	22	E	58	60
5	23	E	68	85
6	21	E	73	50
7	21	E	76	145
8	22	E	50	70
9	20	E	60	95
10	35	E	85	75
11	23	E	75	95
12	21	E	56	65

**Tablo III :** Diklofenak grubundaki yaş, cins, ağırlık ve operasyon süresi değerleri;

Grup I	Yaş	Cins	Ağırlık(kg)	Op.Süre (dk)
1	20	E	75	50
2	19	E	75	95
3	20	E	65	65
4	19	K	40	40
5	22	E	85	85
6	18	E	60	60
7	26	E	65	65
8	19	E	70	70
9	23	E	65	65
10	21	E	50	50
11	22	E	95	95
12	21	E	45	45

**Tablo IV :** Ketorolak grubundaki yaş, cins, ağırlık ve operasyon süresi değerleri;

Grup IV	Yaş	Cins	Ağırlık(kg)	Op.Süre (dk)
1	41	K	60	60
2	45	K	65	65
3	18	E	67	55
4	40	K	70	75
5	45	K	67	65
6	20	E	72	70
7	32	K	66	80
8	40	E	85	55
9	34	E	85	55
10	21	E	90	60
11	21	K	50	55
12	35	E	74	95

Ameliyathaneye alınan olgular monitörize edildi. Operasyon öncesi ortalama kan basınçları ve kalp hızı değerleri kaydedilerek operasyon boyunca izlendi. İndüksiyona Fentanil 0.001 mg/kg ve Propofol 2-2.5 mg/kg ile başlandı. Endotrakeal entübasyon 0.1 mg/kg Veküronyum verilerek gerçekleştirildi. Anestezinin devamı, % 30 Oksijen + % 70 N<sub>2</sub>O içinde İzoflurane (% 0.5-1.5) ile sağlandı. Operasyon süresi boyunca başka herhangi bir analjezik ajan uygulanmadı. Olguların ortalama operasyon süreleri de kaydedildi.

Ağrının değerlendirilmesi; çalışma ile ilgisi olmayan bir gözlemci tarafından postoperatif 1., 4., 12., ve 24. saatlerde yapıldı. Ağrının şiddetli olduğu tespit edilen olgulara postoperatif ilk 4 saat içinde intravenöz Metamizol sodyum (Novaljin), daha sonra gereksinim duyulduğunda 500 mg oral Parasetamol tablet uygulandı. Yirmidört saatlik gözlem periyodu boyunca analjezik ajanlara ihtiyaç duyduğu saatler ile ilk analjezik uygulanımına kadar geçen süreler kaydedildi. Stres yanıtın göstergesi olan kortizol düzeyi, sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyede ve gittikçe azalan sirkadiyen bir ritim gösterdiğinden, olgular ilk sırada operasyona girdiler. Kortizol düzeyi için kan örnekleri, preoperatif ve postoperatif 1, 4, 12 ve 24. saatlerde, ağrı skorlaması ile eş zamanlı olarak alındı. Alınan kan örnekleri, tekniğe uygun olarak hemen santrifüj edildi

ve plazmasına ayrıldı. Çalışmanın standardizasyonu ve olası hataların minimuma indirilmesi amacıyla deep-freeze de saklanan plazma örnekleri aynı kit (Amashan-Kodak) ve yöntem (RIA-yöntemi) kullanılarak aynı teknisyen tarafından bakıldı. Postoperatif NSAİİ'a bağlı oluşabilecek yan etkiler (Tablo-V) izlenerek kaydedildi. Şiddetli bulantı ve kusması bulunan olgulara 20 mg metklopropamid IV. olarak uygulandı.

Olguların istatistiksel değerlendirilmesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgi İşlem Merkezi'nde VAS ve Verbal Skor için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Kortizol düzeyleri için ise; zaman ve gruplar içindeki gözlemler Varians analizi ile (Repeated Measures Analysis) test edilip, farklılık gösteren zaman noktalarını bulmak için Eşlenmiş örnekler t-testi uygulandı. P değeri 0.05 olarak kabul edildi.

Tablo V :

NSAİİ'a Bağlı Oluşabilecek Yan Etkiler	
* Terleme	* Ağız kuruluğu
* Bulantı	* Sinirlilik hali
* Kusma	* Karın ağrısı
* Baş ağrısı	* Enjeksiyon yerinde ağrı ve kızarıklık
* Uykuya meyil	* Diğerleri
* Kaşıntı	
* Yüzde kızarıklık	



## BULGULAR

Elektif septumplasti operasyonu geçiren, postoperatif analjezi amacıyla parenteral yolla Tenoksikam, Diklofenak, Ketorolak ve serum fizyolojik uyguladığımız olgularımızın yaş, ağırlık ve operasyon süresi ortalamaları Tablo VI'da görülmektedir. Gruplar arasında ağırlık ve operasyon süresi ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmazken ( $P>0.05$ ), yaş ortalaması ise yalnızca Ketorolak grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. ( $P<0.05$ )

Tablo VI : Olguların yaş, ağırlık ve operasyon süresi ortalamaları;

	Yaş	Ağırlık (kg)	Op.Süresi (dk)
<b>Grup I</b> (Kontrol)	24.58 ±7.73 (18-45)	70.25±8.22 (58-80)	67.50±8.76 (30-90)
<b>Grup II</b> (Tenoksikam)	26.66±5.77 (20-37)	67.75±10.69 (50-85)	75.41±16.84 (50-95)
<b>Grup III</b> (Diklofenak)	20.83±2.20 (18-26)	70.66±8.61 (60-90)	61.66±16.28 (40-95)
<b>Grup IV</b> (Ketorolak)	32.66±10.16 (18-45)	70.91±11.35 (50-90)	65.41±12.51 (35-95)

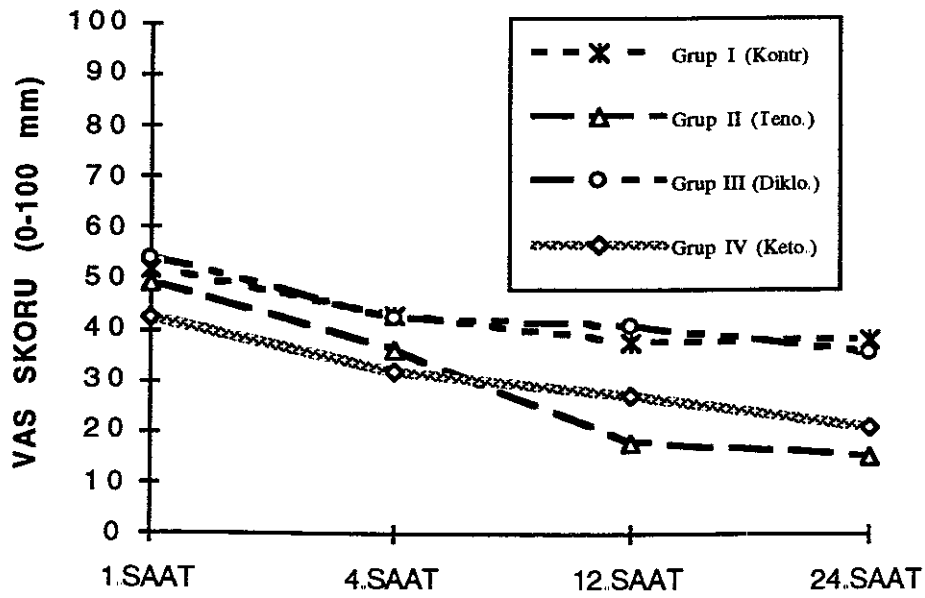
Ayrıca dört grupta kullanılan Propofol, Vekuronyum ve Fentanil dozları arasında herhangi bir anlamlılık yoktu.

Olgularımızın, 1., 4., 12. ve 24. saatlerde olmak üzere yapılan postoperatif görüşmelerde VAS ve Verbal Ağrı Skorlarının ortalamaları Tablo VII ve VIII ile Grafik 1 ve 2'de görülmektedir.

Tablo VII: Grupların VAS ağrı skoru ortalamaları;  
VAS (0-100 mm)

	1.Saat	4.Saat	12.Saat	24.Saat
<b>Grup I</b> (Kontrol)	51.88±24.95 (13-99)	42.75±15.77 (13-62)	37.91±20.11 (16-70)	38.25±16.3 (12-64)
<b>Grup II</b> (Tenoksikam)	49.41±25.41 (12-87)	36.08±20.04 (0-70)	17.83±18.37 (0-62)	15.16±14.3 (0-53)
<b>Grup III</b> (Diklofenak)	53.84±12.06 (29-77)	42.41±18.44 (20-72)	40.91±25.93 (5-90)	35.41±24.3 (0-77)
<b>Grup IV</b> (Ketorolak)	42.50±18.86 (15-72)	31.83±20.83 (7-73)	27.41±29.04 (2-95)	21.25±23.7 (0-69)

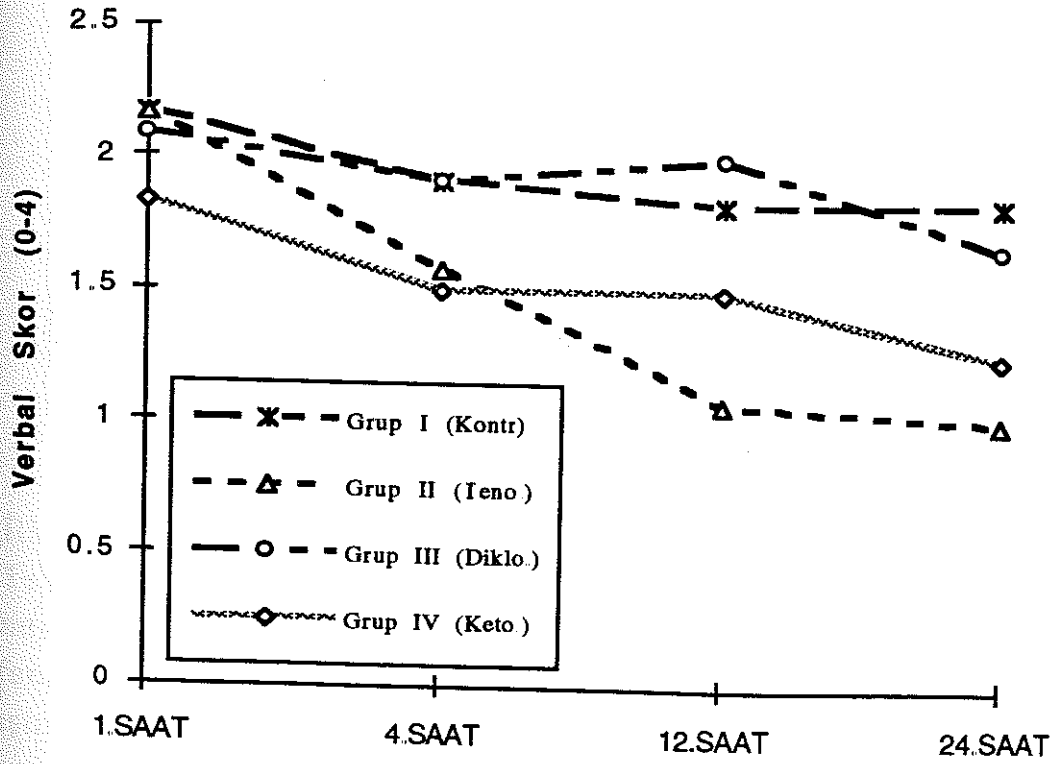
Grafik 1.



**Tablo VIII:** Grupların Verbal ağrı skoru ortalamaları ;

Verbal Skor (0-4)				
	1.Saat	4.Saat	12.Saat	24.Saat
<b>Grup I</b> (Kontrol)	2.16±1.02 (1-4)	1.91±0.66 (1-3)	1.83±0.57 (1-3)	1.83±0.71 (1-3)
<b>Grup II</b> (Tenoksikam)	2.16±0.83 (1-3)	1.58±0.76 (0-3)	1.08±0.90 (0-3)	1.00±0.60 (0-2)
<b>Grup III</b> (Diklofenak)	2.08±0.51 (1-3)	1.91±0.66 (1-3)	2.00±0.95 (1-4)	1.66±0.88 (0-3)
<b>Grup IV</b> (Ketorolak)	1.83±0.57 (1-3)	1.50±0.52 (1-2)	1.50±1.08 (0-4)	1.25±0.75 (0-3)

**Grafik 2.**



24 saatlik VAS ve Verbal Skorlar incelendiğinde; postoperatif 1. ve 4. saatlerdeki VAS ve Verbal Skor değerleri en düşük Ketorolak grubunda olmak üzere, ilaç uygulanan her üç grupta da, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi.

12. saatteki VAS ve Verbal Skor ortalamaları yalnızca Tenoksikam grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $P<0.05$ )

24. saat VAS ve Verbal Skor değerleri; Tenoksikam grubunda ( $P=0.001$ ) daha belirgin olmak üzere, hem Ketorolak, hem Tenoksikam grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı. ( $P<0.05$ )

Sonuç olarak; Tenoksikam grubunda, hem 12., hemde 24. saatlerde, Ketorolak grubunda ise sadece 24. saat VAS ve Verbal Ağrı Skorlarında anlamlılık gözlendi. Diklofenak grubunda bulunan değerler hemen hemen kontrol grubuna yakındı.

Postoperatif 24 saat süreyle analjezi düzeylerini gözlediğimiz olgularımızda; ilk analjezik uygulanımına kadar geçen süre ortalamaları Tablo IX'da görülmektedir.

**Tablo IX :** Olguların ilk analjezik uygulanımına kadar geçen süre ortalamaları;

GRUPLAR	İlk Analjezik Uygulanımına Kadar Geçen Süre Ort. (dk)
Grup I (Kontrol)	367.91 ± 110.80 (10-1440)
Grup II (Tenoksikam)	669.58 ± 145.04 (150-1440)
Grup III (Diklofenak)	650.83 ± 153.27 (60-1440)
Grup IV (Ketorolak)	639.16 ± 122.07 (130-1440)

İlk analjezik uygulanımına kadar geçen sürelerin ortalamaları  $367.91 \pm 110.80$  dk. ile en düşük kontrol grubundaydı. Bu süre, Ketorolak grubunda kontrole göre anlamlı bulunurken ( $P<0.05$ ), Tenoksikam ve Diklofenak gruplarında ise anlamsızdı. İlaç gruplarında kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamsız bulundu. ( $P>0.05$ )

Postoperatif 24 saatlik gözlem periyodu süresince; ilave analjezik uygulanan hasta sayılarının, gruplar arasında zamana göre dağılımları Tablo X'da verilmiştir.

**Tablo X :** Olguların, ilave analjezik uygulama zamanlarına göre dağılımları;

	0-4 S	4-12 S	12-24 S
<b>Grup I</b> (Kontrol)	6 (% 50)	5 (% 41)	0 (% 0)
<b>Grup II</b> (Tenoksikam)	3 (% 25)	5 (% 41)	1 (% 8)
<b>Grup III</b> (Diklofenak)	4 (% 33)	3 (% 25)	2 (% 16)
<b>Grup IV</b> (Ketorolak)	1 (% 8.3)	8 (% 75)	1 (% 8)

Postoperatif ilk dört saatlik gözlem periyodu süresince, en çok ilave analjeziğe gereksinim duyulan grup % 50 ile kontrol grubu olurken, en az ihtiyaç gösteren ise % 8.3 ile Ketorolak grubuna aittir. 24 saatlik gözlem süresince; Kontrol grubunda bir, Ketorolak grubunda iki, Tenoksikam ve Diklofenak grubunda ise üçer olguda herhangi bir analjeziğe gereksinim duyulmamıştır.

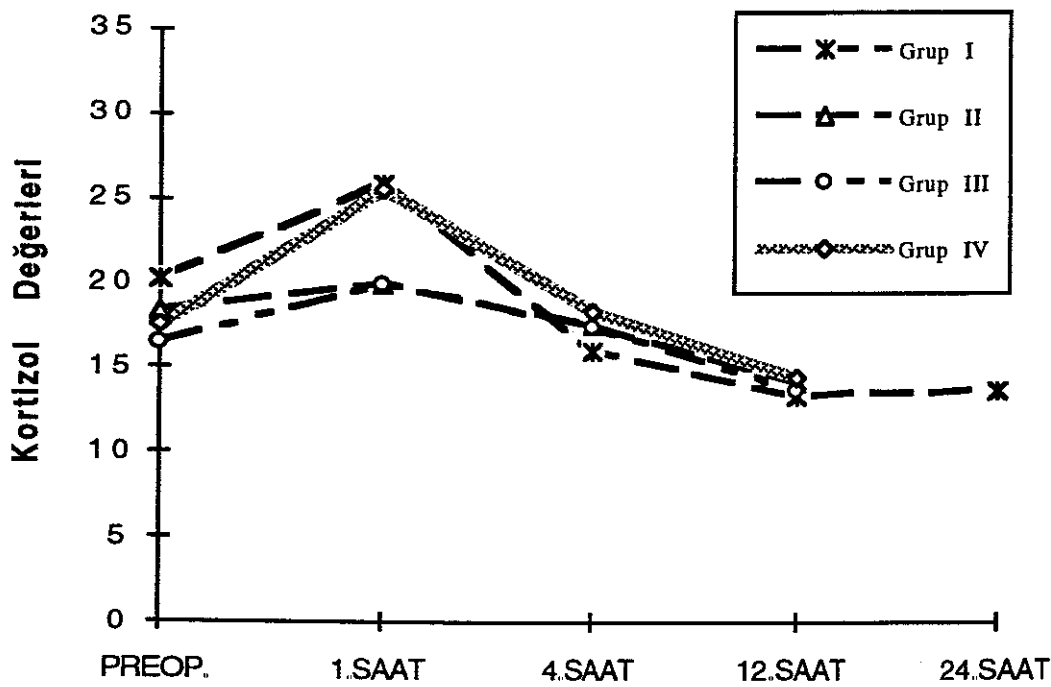
#### KAN KORTİZOL DÜZEYLERİ

Olguların, preoperatif operasyonun hemen başında ve postoperatif 1., 4. ve 12. saatlerde alınan kan örneklerindeki kortizol düzeyi ortalamaları Tablo XI'de ve Grafik 3'de verilmiştir. Çalışmanın standardizasyonunu sağlamak amacıyla kortizol düzeylerinin ilk olarak çalışıldığı kontrol grubunda, postoperatif hem 12. hemde 24. saatteki değerleri birbirlerine çok yakın olması nedeniyle, diğer çalışma grupları için 24. saat kortizol değerleri ölçülmedi.

**Tablo XI :** Grupların 24 saat süresince kan kortizol düzeyi ortalamaları;

	Preop.	1.S	4.S.	12.S	24.S
<b>Grup I</b>	20.3±4.4	25.9±7.9	16.0±7.3	13.3±5.8	13.7±5.4
<b>Grup II</b>	18.3±5.3	20.0±6.2	17.5±5.5	14.1±4.7	--
<b>Grup III</b>	16.5±4.0	19.9±7.5	17.4±8.6	13.7±6.0	--
<b>Grup IV</b>	17.6±3.8	25.6±9.2	18.3±6.1	14.5±5.4	--

**GRAFİK 3.**



Postoperatif 12. saate kadar ölçülen kortizol düzeyi ortalamaları incelendi, ilaç gruplarında saptanan değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (Tekrarlı gözlemler varians analizi ile) anlamsız bulundu. ( $P>0.05$ )

Bu zaman süreci içindeki tüm gruplarda kortizol düzeyleri anlamlı ve doğrusal bir trende sahipti. ( $P<0.05$ )

Ölçülen kortizol değerleri sırasıyla; preoperatif-1., postoperatif 1-4. ve 4.-12. saat olmak üzere karşılaştırdığımızda; bu zaman süreçlerinde gözlenen değişimlerin tüm gruplarda anlamlı olduğunu bulduk. ( $P<0.05$ )

Kortizol düzeylerinin ölçüldüğü zaman dilimlerinde ise, gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır. (P>0.05)

Sonuç olarak; Saptadığımız kortizol düzeylerinin zaman içindeki değişimleri anlamlı olmakla birlikte, bu değişimlere Ketorolak, Diklofenak ve Tenoksikam'ın anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Postoperatif 24 saat boyunca izlenen yan etki insidansları Tablo XI'de görülmektedir.

Tablo XI : Gruplara göre yan etki insidansları;

YAN ETKİLER	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Baş ağrısı	10	11	11	12
Ağız kuruluğu	10	12	11	12
Uykuya meyil	8	8	4	7
Bulantı - kusma	6	5	4	6
Terleme	2	3	2	2
Kaşıntı	0	1	0	0
Yüzde kızarıklık	2	3	0	1
İdrar retansiyonu	0	0	0	0
Sinirlilik	4	0	1	2
Enjeksiyon yeri ağrısı	0	0	1	1
Enjeksiyon yerinde kızarıklık	0	0	0	0
Diğerleri	2	3	3	2
Ateş	1	0	0	0
Baş dönmesi	0	1	1	0
Kulak çınlaması	0	0	1	0
Nefes darlığı	0	0	0	1

Olgularımızda en çok saptanan yan etkiler baş ağrısı ve ağız kuruluğu olurken, gruplar arasındaki değerler birbirlerine yakın düzeylerde görülmektedir. Diklofenak ve Ketorolak gruplarında sadece birer hastada enjeksiyon yeri ağrısı saptanırken, hiçbir olguda enjeksiyon yerinde kızarıklığa rastlanamamıştır.

## TARTIŞMA

Postoperatif ağrının klasik yöntemlerle tedavisi sırasında karşılaşılan; yetersiz analjezi ve özellikle opioidlere bağlı gelişen solunum depresyonu, idrar retansiyonu, bulantı ve kusma, seyrekte olsa tolerans gelişimi gibi problemler, bu yan etkileri taşımayan NSAİ ajanların kullanımını son yıllarda gündeme getirmiştir. (10,39,54)

Bu grubun değişik ajanlarının farklı operasyon türlerinde kullanılarak yapıldığı pek çok çalışmada, analjezik etkiler ya standart opioid tedavileriyle ya da kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Genellikle NSAİİ'nin, kullanılan opioid dozunu veya ilave analjezik gereksinimini azalttığı ve analjezi kalitesini arttırdığı vurgulansa da, aynı ajanın farklı doz ve zaman aralıklarıyla değişik operasyonlarda kullanılmış olması nedeniyle, elde edilen sonuçlar çelişkili olabilmektedir.

NSAİİ'nin opioid dozunu azalttığını bildiren çalışmalar gözden geçirildiğinde; Abdominal ve torasik cerrahiden sonra rektal yolla verilen İndometazin'in, kullanılan opioid gereksinimini azalttığı, farklı bir çalışmada da; intravenöz yolla kullanımının bu gereksinimi plaseboya göre % 29 oranında azalttığı belirtilmiştir. (17)

Hodsman ve arkadaşları, 12 saat arayla 75 mg. intramusküler Diklofenak uyguladıkları abdominal cerrahi girişim geçiren 31 olguyu, kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, kullanılan morfin dozunun % 19 oranında azaldığını bulmuşlardır. ((24) Perttunen ve arkadaşları, torakotomi ameliyatlarından sonra infüzyon şeklinde uygulanan Diklofenak'ın, PCA ile verilen Fentanil miktarını birinci gün % 60, ikinci gün ise % 76 oranında azalttığını rapor etmişlerdir (47). Benzer bir çalışmada da, total kalça protezi geçiren olgularda 75 mg'lık bir yükleme dozundan sonra uygulanan Diklofenak infüzyonunun, kontrole göre ilk 16 saatlik dönemde PCA ile verilen Fentanil miktarını ve ağrı skorunu azalttığı saptanmıştır. (31)



Ketorolak'ın postoperatif 1.5 mg/saat ve 3 mg/saat gibi iki farklı dozda intramusküler infüzyon şeklinde uygulandığı bir çalışmada; her iki grupta da Morfine duyulan gereksinimin kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır. (18)

Benzer bir çalışmada, infüzyon ve aralıklı intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanan Ketorolak grupları; postoperatif ilk 24 saatte kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Morfine duyulan gereksinimdeki azalmanın anlamsız olduğu saptanmıştır. İkinci günde ise sadece infüzyon grubundaki azalma (% 49) anlamlı bulunmuştur. (5)

Gross ve arkadaşları, hasta kontrollü epidural Fentanil uygulanarak radikal prostatektomi operasyonu geçiren olgularda, postoperatif intramusküler yolla verilen Ketorolak'ın, kontrol grubuna göre kullanılan Fentanil miktarını azalttığını belirtmişlerdir. (21)

NSAİİ'nin opioid dozunu azalttığı görüşünü destekleyen, Tenoksikam ile yapılmış yayınlar literatürde oldukça az sayıdadır. Merry ve arkadaşları, toraks operasyonu geçiren olgularda, göğüs kapatılırken intravenöz olarak verdikleri 20 mg tek Tenoksikam dozunun, postoperatif PCA yöntemi ile tüm olgulara uygulanan Papaveratum miktarını, kontrol grubuna göre özellikle ilk 12 saatlik sürede azalttığını bildirmişlerdir. (36)

NSAİİ'nin opioid dozunu azalttığı görüşüyle bağdaşmayan, literatürde bulabildiğimiz Ketorolak ile yapılmış iki çalışmada ise; postoperatif kullanılan Fentanil miktarlarında azalma olmadığı rapor edilmiştir (22,53)

NSAİİ'nin opioidlerle analjezik etkilerinin karşılaştırıldığı pek çok çalışma olmasına rağmen, kendi aralarında analjezik etkilerinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Peroperatuar olarak parenteral yolla uygulanan NSAİ ajanların; tek başlarına postoperatif hafif ve orta derecedeki ağrılı durumlarda opioidler kadar analjezi sağladığı bilinmektedir (6). Çalışmamızı, orta şiddette postoperatif ağrı beklenen ve literatür taramamızda çalışıldığına rastlayamadığımız septumplasti operasyonlarında gerçekleştirdik. Amacımız; ülkemizde parenteral formları bulunan Tenoksikam, Diklofenak ve Ketorolak'ın önerilen dozlarda postoperatif analjezik etkinliklerini birbirleri ile karşılaştırmak ve stres yanıtın göstergesi olan kortizol düzeylerinin, bu analjezik etki ile uyumlu olarak ne ölçüde değiştiğini belirlemektir. Tek tek NSAİ ajanların analjezik etkilerinin opioidlerle karşılaştırıldığı çalışmalar gözden geçirildiğinde; Büyük abdominal ve ortopedik cerrahi girişim geçiren olgularda intramusküler tek doz olarak

uygulanan 10, 30 ve 90 mg. Ketorolak dozları, postoperatif uygulanan 6 ve 12 mg. Morfin grupları ile karşılaştırıldığında; 30 ve 60 mg. Ketorolak'ın hem Morfin (6-12 mg.) hem de 10 mg. Ketorolak dozundan daha iyi analjezi sağladığı gösterilmiştir. Özellikle ilk 3 saatte 30-60 mg. Ketorolak ile elde edilen analjezinin 12 mg. Morfin'e eşdeğer olduğu da belirtilmiştir.(45)

Falsland ve arkadaşları, postoperatif analjezi amacıyla 10 ve 30 mg. olarak tek doz uyguladıkları intramüsküler Ketorolak'ı, 100 mg. Pethidin ile karşılaştırmışlar; izlenen postoperatif 8 saatlik sürede 10 mg'lık Ketorolak dozu etkisiz kalırken 30 mg'lık dozun Pethidin'e eş değer analjezik etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. (16)

Bir çalışmada da Ketorolak'ın analjezik etkinliğinin Alfentanil'e eşit olabileceği ifade edilmiştir.(28) Daha önce güçlü antiplatelet ve zayıf analjezik etkili ajanlar olarak kabul edilen NSAİİ'nin, son çalışmalarda analjezik etkilerinin, periferik bölge dışında hem spinal kord, hem de santral sinir sisteminde (Tenoksikam'ın bu bölgeye kısıtlı geçişi dışında) güçlü olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle son zamanlara kadar postoperatif ağrı tedavisinde kullanımları sınırlı kalmış olup, parenteral formlarının geliştirilmesi ile bu alandaki kullanımları hız kazanmıştır.(15,30)

Bu yüzden, iyi bir postoperatif analjezi için NSAİİ'lerin uygun dozlar ve preemptif analjezide belirtildiği gibi ağrılı uyaran başlamadan önce, ilacın farmakokinetiğine uygun yeterli süre tanınarak uygulanması önerilmektedir. (3) Bu nedenle çalışma gruplarındaki ilaçları, gerek kullanım kolaylığı gerekse etki başlama sürelerini (30-90 dk.) göz önüne alarak parenteral formlarda ve indüksiyondan hemen sonra uyguladık. Farklı NSAİİ'nin analjezik etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Dental cerrahide, operasyon sırasında intravenöz olarak 20 mg. ve daha sonra 6 gün boyunca 20 mg/gün Tenoksikam tablet alan grup ile sırasıyla 75 mg. intramüsküler ve 6 saat arayla oral 50 mg. Diklofenak alan olgular karşılaştırılmış; postoperatif ilk 3 saatte Diklofenak Tenoksikam'a göre daha etkili bulunurken, her ikisinde de 3. saatten sonra benzer analjezik etki görülmüştür. (56)

NSAİİ'nin analjezik etkilerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda, değerlendirme için genellikle VAS ve Verbal ağrı skorlarına bakıldığı, ilk analjezik uygulanımına kadar geçen süreler ve ilave analjezik gereksinimi duyan hasta sayılarının da dikkate alındığı görülmektedir. Kullanılan ilave analjeziklerin ağrı skorlarını etkilemesine rağmen,

bunların kullanımını etiksel açıdan gerekmektedir. Belli bir ilaç için elde edilen ağrı skorları; operasyonun tipi, ilacın dozajı, uygulama yöntemi ve kullanılan ilave analjeziklerin gücüne bağlı olarak büyük değişkenlikler gösterebilmektedir.

Radikal prostatektomi girişiminden sonra 3 gün boyunca intramusküler olarak verilen Ketorolak, PCEA uygulanmış kontrol grubuna göre postoperatif ilk 4 saatlik VAS değerini anlamlı bir şekilde azaltmış, daha sonra ise benzer seyretmiştir. İlave analjezik olarak verilen epidural fentanil miktarının da daha düşük olduğu saptanmıştır. (21) Bir çalışmada postoperatif analjezide Ketorolak'ın, Morfin gereksinimini azalttığını belirttikleri Burns ve arkadaşları; posroperatif birinci gün 2. ve 6. saatler, 2. ve 3. gün ise sabah ve öğleden sonra baktıkları VAS değerlerinin Ketorolak grubunda kontrole göre daha düşük olarak bulmuşlar fakat herhangi bir anlamlılık gösterememişlerdir. (5)

Chaumont ve arkadaşları, operasyon bitiminden yaklaşık 1 saat önce 60 mg. intramusküler tek doz uyguladıkları Ketorolak'ın, postoperatif 3 saat boyunca gözlenen VAS değerlerini değiştirmedeğini ve uygulanan morfin miktarını azaltmadığını saptamışlardır. (8)

Hodsman, abdominal cerrahi sonrası Diklofenak uyguladığı çalışmada, postoperatif ilk 4 saatte Diklofenak'a ait VAS değerlerinin, kontrole göre anlamlı ve daha düşük olduğunu, bu dönemde kullanılan Morfin dozunun azaldığını, daha sonraki saatlerde ise değişmediğini gözlemiştir. (24)

Artroskopi girişimi geçiren 54 olgu rastgele 3 eşit gruba ayrılarak; 1 mg/kg. intramusküler Diklofenak ve 1 µg/kg intravenöz Fentanil verilen gruplar kontrol grubu ile karşılaştırılmış; postoperatif 30 ve 90. dakikalarda ölçülen VAS değerlerinin her iki ilaç grubunda, kontrole göre daha düşük bulunmakla birlikte anlamsız olduğu belirtilmiştir. İlave analjezik gereksinimine Tenoksikam'da 1, Diklofenak'da 2, kontrol grubunda ise 9 olguda ihtiyaç duyulmuştur. (35)

Rorarius ve arkadaşları elektif sezeryan girişimi geçiren 90 kadın olguda; sabit bir hızda infüzyon şeklinde uyguladıkları 150 mg/gün Diklofenak ve 200 mg/gün Ketorolak gruplarını kontrol ile karşılaştırdıklarında, ilave analjezik olarak verilen Oksikodon süresini Diklofenak grubunda, hem Ketorolak hem de kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde daha uzun olarak bulmuşlardır. (57)

Morrow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; artroskopilerde indüksiyon sonrası uygulanan tek doz intramusküler 75 mg. Diklofenak ile 30 mg. Ketorolak karşılaştırılmış, postoperatif 1. saatteki VAS değeri Ketorolak grubunda daha düşük saptanırken, 2. ve 4. saatlerde fark olmadığı görülmüştür. İlave analjezik uygulanımına kadar geçen süre, gruplar arasında farklılık göstermeyip, opioid verilen olgu sayısı ise Diklofenak grubunda (35 olguda) 6, Ketorolak'da (36 olguda) ise 1'dir. (40)

Merry'nin Tenoksikam ile ilgili daha önce söz ettiğimiz çalışmasında Tenoksikam, postoperatif opioid dozunu azaltırken, 1, 4, 12 ve 24. saatlerdeki VAS değerleri de kontrolden farklı bulunamamıştır. (36)

Olgularımıza uyguladığımız Ketorolak, Diklofenak ve Tenoksikam'ın postoperatif analjezi amacıyla kendi aralarında karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle sonuçlarımızı NSAİİ'nin analjezik etkilerinin değerlendirildiği önceden söz ettiğimiz benzer çalışmalarla karşılaştırdık. İlacın dozu, veriliş yolu ve zamanı yapılan çalışmalarda çeşitli farklılıklar gösterdiğinden, Ketorolak ve Diklofenak'ın etki sürelerini aşan dönemlerdeki ağrı skorlarının değişebileceği düşüncesindeyiz. Bu nedenle Ketorolak için ilk 4 saatlik dönemi tartıştık.

Postoperatif 1. ve 4. saatlerde Ketorolak grubunda en düşük fakat anlamsız olarak saptadığımız ağrı skorları, Burns ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumludur.

Diklofenak ile ilgili bir anlamlılık saptayamadığımız ağrı skoru sonuçlarımız, bizim gibi Diklofenak'ın intramusküler tek dozda kullanıldığı Mc.Loughlin'in çalışmasıyla paralellik göstermektedir.

Ketorolak ile Diklofenak'ın karşılaştırıldığı Morrow'un çalışmasında, 1. saatteki VAS değerinin Ketorolak grubunda anlamlı olması dışında postoperatif 4. saatteki sonuçları bizim verilerimize benzemektedir.

Merry ve arkadaşlarının çalışmasında da, Tenoksikam ile postoperatif 24 saatlik periyotta herhangi bir anlamlılık gösterilemezken biz, çalışmamızda 12 ve 24. saatlerde kontrol grubuna göre anlamlılık saptadık. (36)

Postoperatif 12 ve 24. saatlerdeki VAS ve Verbal ağrı skorları; 12. saatte yalnız Tenoksikam'da, 24. saatte ise hem Tenoksikam, hem de Ketorolak grubunda anlamlıydı. En küçük değere sahip, fakat anlamlılık gösteren Ketorolak grubu dışında, ilk analjezik uygulanımına kadar geçen süreler, diğer gruplarda uzun olmasına rağmen anlamsız olarak saptadık. İlk analjezik kullanımına kadar geçen süre ve ilaç alan hasta sayısı birlikte değerlendirildiğinde; ilk 4 saatte en az analjeziğe gereksinim gösteren

hasta grubu yalnız bir olgu ile Ketorolak'a aitti. Sonraki dönemlerde her üç grupta da kontrol grubuna yakın, hatta daha fazla analjezik gereksinimi olmuştur. Belki de erken postoperatif dönemde ilaç uygulanan gruplardaki hastalar analjeziye alışmış olabilirler. Daha sonraki dönemlerde ilaçların etki sürelerinin azalmaya başladığı ve ilave analjezik ihtiyaçlarının devam ettiği, kontrol grubunun ise bu dönemde daha yüksek ağrı skoru ortalamaları göstermelerine karşın ağrıya adaptasyonları nedeniyle analjezik ihtiyacı göstermedikleri şeklinde bir yorum getirmektediriz.

Kısa etki süresi ile Ketorolak özellikle postoperatif periyodun hemen başında analjezik gereksinimi gösteren hasta sayısını azaltmış fakat ağrı skoruna bu dönemdeki etkisi anlamlı bulunmamıştır. Tenoksikam ise, yarılanma ömrünün ve etki süresinin uzun olması nedeniyle 12. saatten sonra analjezik etkisi anlamlı gözükmemektedir. Diklofenak ile hem ağrı skorları hem de analjezik gereksinimi ve süresi yönünden çalışmamızda Ketorolak ve Tenoksikam'a bir üstünlüğünü gösteremedik.

Postoperatif analjezi amacıyla uygulanan epidural ve spinal anestezi ile yüksek doz opioidlerin, cerrahi stres yanıtı ve kortizol düzeyini azaltabildikleri bilinmektedir (4,13,29). NSAİİ'nin stres yanıtı ve kortizol düzeyine etkileri ile ilgili yapılmış çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu konudaki ilk çalışmalar İndometazin ve İbuprofen ile olup, endokrin ve metabolik yanıtı önemli ölçüde etkilemediği ifade edilmektedir. (2,29)

Tsukasa ve arkadaşları; elektif gastrektomi geçiren 14 olguda postoperatif 3 gün süre ile 6 saatte bir 50 mg. rektal yoldan uyguladıkları İndometazin'in stres yanıtı etkilerini araştırmışlar; İndometazin'in plazma kortizol konsantrasyonunu kontrol grubuna göre postoperatif 1. günde etkilemez iken, 2. ve 3. günlerde belirgin bir şekilde azalttığını ifade etmişlerdir. (2)

Varrassi ve arkadaşları; intraoperatif infüzyon şeklinde uygulanan Ketorolak'ın postoperatif ağrı ile endokrin metabolik yanıtı olan etkilerini araştırmak amacıyla 2, 6, 12 ve 24. saatlerde kortizol düzeyini ölçmüşler, özellikle 2. ve 6. saat arasında kortizol düzeyleri, kontrole göre anlamlı saptanmasına rağmen, stres yanıtı önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır. (64)

Erken postoperatif dönemde Ketorolak ile iyi bir analjezi sağlamamıza rağmen, Varrasi'nin aksine kortizol düzeylerinde herhangi bir anlamlı değişiklik saptayamadık. Bu da, ilacın farklı operasyonlarda ve infüzyon şeklinde uygulanmış olmasına bağlı olabilir. Elimizdeki kortizol

ile ilgili sonuçlar, Ketorolak, Diklofenak ve Tenoksikam gibi NSAİ ajanların, Tsukasa ve Varrasi'nin çalışmalarında olduğu gibi, stres yanıtı önemli bir etkisinin olmadığı görüşünü desteklemektedir.

NSAİ ile oluşan yan etkilerin opioidlere göre daha az, hafif ve geçici nitelikte olduğu, bu ilaçların yan etkiler açısından karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (7,16,28,47,48,55,59,68).

Postoperatif analjezide kullanılan NSAİ'in opioid gereksinimini azaltmaları da, bu ajanlara bağlı oluşan solunum depresyonu, idrar retansiyonu, bulantı-kusma gibi yan etlilerin insidanslarını belirgin ölçüde düşürmektedir. NSAİ ajanların etki mekanizmaları aynı olduğundan, yan etkileri birbirlerine benzerlik gösterse de, bazı ajanların belli sistemler üzerine etkileri daha güçlü olabilmektedir. (25) En sık görülen yan etki gastrointestinal sisteme ait olup, bu ajanların özellikle uzun süreli kullanılmalarına bağlı görülmektedir. Olgularımızda gastrointestinal sisteme ait şikayetlerin az görülmesinin nedeni, bu tür yakınmaları olan olguları çalışma kapsamına dahil etmememize ve ilaçları tek dozda kullanmamıza bağlı olabilir.

Postoperatif analjezi için Diklofenak'ın suppozituar formunun kullanıldığı Ejnell ve arkadaşlarının çalışmasında; nonopioid bir ajan olan Parasetamol kullanılmış, yan etkileri incelendiğinde Diklofenak ve kontrol grupları arasında bir farklılık saptanamamıştır (11). Yine aynı amaçla Diklofenak'a ilave olarak Nefopam'ın kullanıldığı benzer bir çalışmada da, aynı sonuçlar elde edilmiştir. (38) Artroskopilerde Ketorolak ile Diklofenak'ın analjezik etkilerinin karşılaştırıldığı ve enjeksiyon yeri ağrılarının değerlendirildiği Morrow ve arkadaşlarının çalışmasında, bu yan etkinin Ketorolak grubunda daha düşük olduğu ifade edilmiştir. (40)

Postoperatif analjezi amacıyla Tenoksikam'ın kullanıldığı çalışmada da, yan etki insidansının kontrol grubuna benzer olduğu ifade edilmektedir. (36)

Çalışmamızda Diklofenak'ta bir, Ketorolak'da bir olmak üzere iki olguda enjeksiyon yeri ağrısı saptadık. Gruplar arasında birbirine yakın olmakla birlikte en sık gözlediğimiz yan etkiler; baş ağrısı ve ağız kuruluğuydu. Belkide, septumplasti operasyonundan sonra konulan burun tamponunun basısı ve hastaların ağızdan solunum yapmak zorunda kalmaları bu şikayetlerin gelişmesinden sorumlu olabilir. Ayrıca kullandığımız analjeziklerden gerek NSAİ, gerekse Metamizol/ Parasetamol'ün baş ağrısını önleyemediğini gözlemledik. Çalışmamızda

kullanılan her üç NSAİ ajan arasında anlamlı bir yan etki farklılığına rastlayamadık.

Sonuç olarak, postoperatif analjezi ve stres yanıtı etkilerini araştırmak amacıyla Tenoksikam, Diklofenak ve Ketorolak uygulanan olgularımızda; en iyi analjezinin, postoperatif dönemin hemen başında (0-4 saat) Ketorolak grubunda, geç postoperatif dönemde (12-24 saat) ise Tenoksikam grubunda olduğunu gözlemledik. Bu dönemlerde anlamlılık saptayamadığımız, günlük önerilen tek dozda kullanılan Diklofenak'ın septumplastisi operasyonunda yeterli bir analjezi sağlayamadığını gördük. Ayrıca kortizol düzeylerini incelediğimiz bu üç ajanın stres yanıtı önemli bir etkisinin olmadığını saptadık. Tenoksikam'ın uzun yarılanma ömrü ve sonuçlarımız gözönüne alınırsa; erken postoperatif dönemde (0-4 saat) iyi bir analjezi sağlayabilmek için, ilacın anestezi indüksiyonundan daha önce uygulanması önerilebilir. Belkide postoperatif analjezi ve stres yanıtı daha iyi değerlendirebilmek için, NSAİİ'nin hem daha büyük serilerde hem de infüzyon şeklinde verilmesinin uygun olacağını düşünüyoruz.

## ÖZET

Çalışmamızı, ASA-I ve II gruplarında yer alan, elektif septumplasti operasyonu geçirecek 48 hasta üzerinde gerçekleştirdik. Amacımız; anestezi indüksiyonunu takiben uyguladığımız tek doz Tenoksikam, Diklofenak ve Ketorolak'ın intramusküler enjeksiyonlarının postoperatif analjeziye ve stres yanıtın bir göstergesi olan kortizol düzeylerine etkilerini araştırmaktır.

48 olguyu; Tenoksikam, Diklofenak Ketorolak ve kontrol olmak üzere 4 eşit gruba ayırdık. Gruplara anestezi indüksiyonunu takiben çalışmanın standardizasyonunu sağlamak amacıyla aynı taraf gluteal bölgeye;

- I) (Kontrol grubu) 3 cc serum fizyolojik
- II) (Tenoksikam grubu) 20 mg. Tenoksikam (Tilkotil)
- III) (Diklofenak grubu) 75 mg. Diklofenak-Na (Voltaren)

IV) (Ketorolak grubu) 30 mg. Ketorolak Tromethamine (Ketrodol) intramusküler olarak uygulandı. İndüksiyona Fentanil 0.001 mg/kg. ve Propofol 2-2.5 mg/kg. ile başlandı. Endotrakeal entübasyon 0.1 mg/kg. Veküronyum verilerek gerçekleştirildi. Anestezi devamı % 30 Oksijen + % 70 N<sub>2</sub>O içinde İsoflurane (% 0.5-1.5) ile sağlandı. Operasyon boyunca hiçbir analjezik ajan uygulanmadı. Analjezi, postoperatif 1, 4, 12 ve 24. saatlerde VAS ve Verbal ağrı skorlarıyla değerlendirilerek, kullanılan ilave analjezikler, veriliş süreleri ve oluşan yan etkiler kaydedildi. Kortizol düzeyleri için kan örnekleri preoperatif ve postoperatif ağrı skorları ile eşzamanlı olarak alındı.

Postoperatif analjezi değerlendirildiğinde; Ketorolak grubunun erken postoperatif dönemde (0-4 saat) en düşük fakat anlamlılık göstermeyen ağrı skorları ile ve en az olguda analjezik gereksinimi oluşturduğunu saptadık. Geç postoperatif dönemde (12-24 saat) ise, ağrı skorlarında Tenoksikam grubu lehine anlamlılık gözledik. Diklofenak ile ilgili sonuçlarımıza göre; septumplasti operasyonu geçiren olgularımızda önemli



bir analjezik etkisini gözlemleyemedik. Kullandığımız NSAİ üç ajanın da postoperatif 24 saatlik dönemde Kortizol düzeylerine anlamlı bir etkisini saptayamadık.

Çalışmamızın sonuçlarına ve literatür bulgularına dayanarak analjezinin, postoperatif erken döneminde en iyi Ketorolak, geç dönemde ise Tenoksikam grubunda olduğunu gözledik. Diklofenak'ın ise septumplasti operasyonunda yeterli bir analjezi sağlayamadığını gördük. Olgularımızın tümünde, kullandığımız ajanların stres yanıtına herhangi bir etkisinin olmadığını ve analjezik etki ile uyumlu bulunmadığını saptadık.

## KAYNAKLAR

1. Aitken HA, Burns JW, McArdle CS, Kenny GN.; Effects of Ketorolac Trometamol on Renal Function. *British Journal of Anaesthesia*, 68 ; 481-5, 1992.
2. Asoh T., Shirasaka C., Vchida I. and Tsuji H.; Effects of Indomethacin on Endocrine Responses and Nitrogen Loss after surgery. *Annals of Surgery*, December: 770-776, 1987.
3. Baker A.B. ; Analgesia for day surgery. *The Medical J. of Australia*, vol:156 ; 274-80, 1992
4. Brebuyck J.F. ; The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology*, 73:308-327, 1990.
5. Burns J.W. Aitken H.A., Bullingham R.E.S. ; Double blind comperison of the morphine sparing effect of continuous and intermittant i.m. administration of Ketorolac. *British Journal of Anaesthesia*; 67 : 235-238, 1991.
6. Bushnell T.G. and Justins D.M. ; Choosing the right analgesic. *Drugs* ; 46 : 394-408, 1993.
7. Calhoun B., Viani B. and Larve D. ; The effect of Ketoroloc on patients undergoing outpatient laparoscopy *Anesthesiology*, 77: A 48 Sep., 1992.
8. Chaumont J., Vandercar D., Farrell C.; Intraoperative Ketorolac does not reduce postoperative pain. *Anesthesiology*, 79 ; A42, 1993.

9. Conrad K.A., Fagan T.C., Mackie M.J., Mayshar P.V.; Effects of Ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers. *Clin.Pharmacology and Theropatics*, 43 ; 542-6, 1988.
10. Dahl J.B., Kahlet H.; Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs : Rationale for use in severe postoperative Pain. *British Journal of Anaesthesia*, 66 : 703-12, 1991.
11. Ejnell H., Björkman R., Wahlander L. and Hedner J.; Treatment of postoperative pain with Diclofenac in uvulopalatopharyngoplasty. *British Journal of Anaesthesia*, 68:76-80, 1992.
12. Erdine S.; Sınır Blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul ; 325-344, 1993.
13. Esener Z.; Klinik Anestezi Yayıncılık 291-296, 1991.
14. Fauno P., Petersen K.D., Husted S.E. ; Increased blood loss after preoperative NSAID. *Acta Orthopeda Scand.*, 64 ; 522-4, 1993.
15. Fenner H., Stoiber W.; Tenoksikam, A new nonsteroidal anti inflematory drug. *Litera Rheumatologica*, 1 - 70, 1987.
16. Folsland B., Skulberg A., Halvorsen P. and Helgesen K.G. ; Placebo-controlled comperison of single intramuscular doses of Ketorolac Tromethamine and Pethidine for post-operative Analgesia. *The Journal of International Medical Research* ; 18 : 305-314, 1990.
17. Fox R., Sharp D., Evans I. ; Postoperatif Pain Relief and non-opioid analgesics. *The Lancet*, 337 : 524-5, 1991.
18. Gillies G.W.A., Kenny G.N.C., Bullingham R.E.S. ; The morphine sparing effect of Ketorolac tromethamine. *Anaesthesia* 42 ; 727-731, 1987.
19. Giovanni J.L. : Tenoksikam and renal function. *Schweiz.-Med.-Wochenschr.*, 26 : 793-7, 1990.
20. Goodman and Gilman's ; *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eight Edition, Member of Matwell MacMillian Pergamon Publishing Co. ; 638-44, 668-9, 1990.

21. Grass J.A., Sakima N.T., Valley M., Fischer K. ; Assessment of Ketorolac as an Adjuvant to Fentanyl Patient-Controlled Epidural Analgesia after Radical Retropubic Prostatectomy. *Anesthesiology*, 78 : 642-8, 1993.
22. Green C.R., Pendit S.K., Kothary S.P. ; No Fentanyl sparing effect of intraoperative I.V. Ketorolac after laparoscopic tubal ligation. *Anesthesiology*, 77 ; A7, 1992.
23. Greer I.A. ; Effects of Ketorolac Tromethamine on Hemostasis. *Pharmacotherapy*, 10 ; 715-765, 1990.
24. Hodsman N.B.A, Burns J., Blyth A. ; The morphine sparing effects of Diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia*, 42 : 1005-1008, 1987.
25. Kantor T.G.; Control of Pain by Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs. *Medical Clinics of North America*, 66 : 1053-9, 1982.
26. Kayaalp O. ; Narkotik Olmayan Analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji* 4.Baskı, cilt II ; 1929-84, 1988.
27. Kenny G.N.C. ; Ketorolac Trometamol-A New non opioid analgesic. *British Journal of Anaesthesia*, 65:445-447, 1990.
28. Kenny G.N., McArdle C.S. and Aitken H.A. ; Parenteral Ketorolac : Opiate-sparing effect and Lack of Cardiorespiratory Depression in the perioperative patient. *Pharmacotherapy* ; 10 : 127S-131S, 1990.
29. Kehlet H. ; Surgical stress: The role of pain and analgesia. *British Journal of Anaesthesiology*, 63:189-195, 1989.
30. Koroğlu F. ; Postoperatif ağrı tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, cilt 6, sayı 6 ; 7-9, 1993.
31. Laitinen J., Nuutinen L. ; Intravenous Diclofenac coupled with PCA Fentanyl for pain relief after total HİP Replacement. *Anesthesiology*, 76:194-198, 1992.

32. Macdonald F.C., Gough K.J., Nicoll R.A.G. ; Psychomotor effects of Ketorolac in comparison with buprenorphine and Diclofenac. *Br.J.Clin. Pharmacology*, 27:453-459, 1989.
33. Mather L.E. ; Do the pharmacodynamics of NSAID suggest a role in the management of postoperative pain. *Drugs*, 44:1-12, 1992.
34. McCormack K and Brune K. ; Dissociation Between the Antinociceptive and Anti-inflammatory Effects of the Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Drugs* ; 41 : 533-47, 1991.
35. Mc. Loughlin C., Mc Kinney M.S., Fee J.P.H. and Boules Z.; Diclofenac for day-care arthroscopy surgery: comparison with a standard opioid therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 65: 620-623, 1990.
36. Merry A.F., Wardall G.J., Cameron R.J. ; Prospective, controlled, double-blind study of I.V. Tenoxicam for analgesia after Thoracotomy. *British Journal of Anaesthesia*, 69:92-94, 1992.
37. Micaela M., Buckley T. and Brogden R.N. ; Ketorolac A. Review of its Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 39:86-109, 1990.
38. Moffat A.C., Kenny G.N.C. and Prentice J.W. ; Postoperative Nefopam and Diclofenac. *Anaesthesia*, 45:302-305, 1990.
39. Moore C. ; Efficacy of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* ; 44 : 14-30, 1992.
40. Morrow B.C., Buntina H. and Milligan K.R. ; A comparison of Diclofenac and Ketorolac for postoperative analgesia following day-case arthroscopy of the joint. *Anaesthesia*, 48:585-587, 1993.
41. Mroszczak E.J., Jung D., Yee J. ; Ketorolac tromethamine pharmacokinetics and metabolism after intravenous, intramuscular, and oral administration in Humans and Animals. *Pharmacotherapy*, 10:33-39S, 1990.

42. Murphy D.F. and Medley C. ; Preoperative Indomethacin for pain relief after thoracotomy: Comparison with postoperative Indomethacin. *British Journal of Anaesthesiology*, 70:298-300, 1993.
43. Nimmo W.S., Smith G. ; *Anaesthesia*, Blackwell scientific publications. Vol:1, 396-405, 1989.
44. Nissen I., Jensen K.A. and Öhrström J.K. ; Indomethacin in the management of postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia*, 69:304-306, 1992.
45. O Hara D.A., Fragen R.J., Kinzer M. and Pemberton D. ; Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative Pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* ; 41 : 556-61, 1987.
46. Ooterlinck W., Philip N.H., Charig C., Gillies G. ; A double blind single dose comparison of intramuscular Ketorolac Tromethamine and Pethidine in the treatment of renal colic. *J.Clin.Pharmac.*, 30 ; 336-41, 1990.
47. Perttunen K., Kalso E., Heinonen J. and Saloj. ; *British Journal Of Anaesthesia*, 68:474-480, 1992.
48. Parker R.K., Holtman B., White P.F. ; Effect of Ketorolac on the postoperative opioid requirement and recovery profile. *Anesthesiology*, 75 : A758, 1991.
49. Power I., Chambers W.A., Greer I.A., Remage D. ; Platelet function after intramuscular Diclofenac. *Anaesthesia*, 45 ; 916-9, 1990.
50. Power I., Cumming A.D. and Pugh G.C. ; Effect of Diclofenac on Renal Function and Prostacyclin Generation after surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 69 ; 451-6, 1992.
51. Raja SN, Meyer RA, Campbell JN : Peripheral Mechanisms of Somatic Pain. *Anesthesiology*, 68 : 571-90, 1988.

52. Rawal N. ; Postoperative pain and its management. Practical management of pain sec. Adition. Mosby Year Book, America, 367-386, 1992.
53. Prados W., Blaylock S. ; The effect of Ketorolac on the postoperative narcotic requirements of gynecological surgery outpatients. *Anesthesiology*, 75 ; A6, 1991.
54. Ready L.B. ; Acute postoperative pain. *Miller Vol: II*, 2327-2339, 1994.
55. Ready L.B., Brown C.R., Stahlgren L.H. ; Evaluation of intravenous Ketorolac administered by bolus or infusion for treatment of postoperative pain. *Anesthesiology*, 80 : 1277-86, 1994.
56. Roelofse J.A., Joubert J.J., Van-der Bijl P. ; An open comperative study of the analgesic effects of Tenoksikam and Diclofenac sodium after third moler surgery. *Anesth - Pain - Control - Dent*, 2 (4): 217-22, 1993.
57. Rorarius M.G.F., Suominen P., Baer G.A. ; Diclofenac and Ketoprofen for Pain Treatment after elective caesarean section. *British Journal of Anaesthesia*, 70:293-297, 1993.
58. Scott N.B., Mogensen T., Bigler D., Lund C. and Kehlet H. ; Continuous Thoracic Extradural %0,5 Bupivacaine with or wirhout morphine : Effect on quality of Blockade, Lung function and the surgical stress response. *British Journal of Anaesthesia*, 62 : 252-7, 1989.
59. Shenton O., Jabrick J., Peguleyan G. ; Evaluation of Toradol for pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology*, 77: A 440 Sep., 1992.
60. Staquet M.J. ; A double blind study with placebo control of intramuscular Ketorolac Tromethamine in the treatment of cancer Pain. *J.Clin.Pharmac.*, 29 ; 1031-6, 1989.
61. Sunshine A. and Olson N.Z. ; Non-narcotic analgesics. *Texbook of Pain*, 47 ; 290-6, 670-83.

62. Todd P.A., Clissold S.P.; Tenoksikam An update of its pharmacology and Therapeutic Efficacy in Rheumatic Disease. *Drugs*, 41:625-646, 1991.
63. Todd P.A., Sorkin E.M.: ; Diclofenac sodium A Reappraisal of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 35:244-285, 1988.
64. Varrassl G., Panella L., Piroli A. ; The effects of perioperative ketorolac infusion on postoperative pain and Endocrine-Metabolic Response. *Anesthesia Analgesia*, 78:514-519, 1994.
65. Van-Jaarsveld C., Groeneveld H.T. ; Evaluation of tenoksikam for control of postoperative pain and swelling following surgical removal of impacted molars. *J.Dent - Assoc. S. Afric*, 46 (12):575-8, 1991.
66. Warfield C.A., Kohn C.H. ; Acute pain management. *Anesthesiology*, 83:1090-1094, 1995.
67. Wandell R.R.; Pharmacology and pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*, 10:30 -32S, 1990.
68. Wong H.Y., Carpenter R.L., Fragen R.J. ; A randomized, double-blind evaluation of Ketorolac Tromethamine for postoperative analgesia in ambulatory surgery patients. *Anesthesiology*, 78: 6-14, 1993.

ARDENI...  
...