



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

LAPAROSKOPIK KOLESİSTEKTOMİ UYGULANAN OLGULARDA
LORNOKSİKAM İLE LORNOKSİKAM-GABAPENTİN
KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF ANALJEZİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gültekin ORHAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



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

LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ UYGULANAN OLGULARDA
LORNOKSİKAM İLE LORNOKSİKAM-GABAPENTİN
KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF ANALJEZİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gültekin ORHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Belgin YAVAŞCAOĞLU

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	9
Bulgular.....	12
Tartışma ve Sonuç.....	25
Kaynaklar.....	35
Ekler.....	42
Teşekkür.....	44
Özgeçmiş.....	45

ÖZET

Preemptif analjezi, nosiseptif afferent ağrı yollarının periferik ve santral sinir sisteminde bloke edilmesi ile santral sensitizasyon ve postoperatif ağrı oluşumunu engellemeyi amaçlar. Çalışmamızda, elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan olgularda, operasyondan önce peroral uygulanan lornoksikam ile lornoksikam-gabapentin kombinasyonunun postoperatif analjezi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Etik kurul onayı ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra, randomize olarak planlanan çalışmaya ASA I-II grubu, 18-75 yaş aralığında elektif laparoskopik kolesistektomi planlanan 50 olgu dahil edilerek iki gruba ayrıldı. Lornoksikam grubuna (n=25) operasyondan 1 saat önce, peroral 8 mg lornoksikam, Lornoksikam-Gabapentin grubuna (n=25) peroral 8 mg lornoksikam ile 800 mg gabapentin verildi. İntraoperatif dönemde hemodinamik parametreler, postoperatif dönemde ise ilk analjezik gereksinim zamanı, ek analjezik gereksinimleri, ağrı ve sedasyon skorları, morfin tüketim miktarları, yan etkiler ve hasta memnuniyeti takip edilerek kayıt edildi.

Demografik veriler, anestezi ve cerrahi süreleri, intraoperatif hemodinamik parametreler, postoperatif sedasyon skorları ve hasta memnuniyeti her iki grupta benzer bulundu. Grup Lornoksikam-Gabapentin' de 24 saatlik morfin tüketiminin daha az olduğu görüldü ($p<0.001$). Postoperatif 18. saatte ağrı skorları Lornoksikam-Gabapentin grubunda daha düşük bulundu ($p=0.036$). Postoperatif dönemde ek analjezik gereksinimi olan hasta sayısı Grup Lornoksikam'da daha fazla olarak saptandı ($p=0.002$). Yine postoperatif dönemde ilk analjezik gereksinim zamanları Grup Lornoksikam'da daha kısa bulundu ($p<0.001$).

Preemptif 8 mg lornoksikam - 800 mg gabapentin kombinasyonu ile yalnızca 8 mg lornoksikam uygulanan olguları karşılaştırdığımızda, Lornoksikam-Gabapentin grubunda postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketimlerinin daha düşük olduğunu, ilk analjezik gereksinim zamanlarının

daha uzun olduğunu, ek analjezik gereksinimlerinin daha az olduğunu saptadık. Lornoksikam-gabapentin kombinasyonunun, lornoksikama göre daha etkin postoperatif analjezi sağladığı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Laparoskopik kolesistektomi, gabapentin, lornoksikam, postoperatif, analjezi.

SUMMARY

Comparison of Lornoxicam Versus Lornoxicam-Gabapentine Combination for Postoperative Analgesia Following Laparoscopic Cholecystectomy

The purpose of preemptive analgesia is blockage of nociceptive afferent pain pathways in peripheral and central nervous system and preventing the establishment of central sensitization and postoperative pain. The aim of our study was to investigate the effects of preoperative administered peroral lornoxicam and lornoxicam-gabapentine combination on postoperative pain scores.

After approval from ethical committee, randomized study, ASA I-II, aged 18-75 years who were undergo elective laparoscopic cholecystectomy 50 cases were enrolled and divided into two groups. In group lornoxicam (n=25), 8 mg lornoxicam were given 1 hour prior to surgical incision, in group lornoxicam-gabapentine (n=25) 800 mg gabapentine added with 8 mg lornoxicam. Intraoperative hemodynamic parameters and postoperative first analgesic requirement, additional analgesic requirement, pain and sedation scores, morphine consumption, adverse effects and patient satisfaction scores were recorded.

There were no significant differences in demographic data, duration of anesthesia and surgery, intraoperative hemodynamic parameters, postoperative sedation scores, and patient satisfaction scores between the groups. Total morphine consumption in postoperative 24 hours was lower in group lornoxicam-gabapentine when compared with other group ($p < 0.001$). Postoperative 18. hour pain scores were lower in Group Lornoxicam-Gabapentine ($p = 0.036$). Postoperative additional analgesic requirement was higher in Group Lornoxicam ($p = 0.002$). Also first analgesic requirement time was lower in Group Lornoxicam ($p < 0.001$).

When we compare preemptive administration of 8 mg lornoxicam-800 mg gabapentine combination with 8 mg lornoxicam; we found that the administration of lornoxicam-gabapentine provides effective analgesia with decreasing postoperative opioid consumption, prolonged first analgesic requirement and additional analgesic requirement was also lower. Lornoxicam-gabapentine combination can provide effective postoperative analgesia, than lornoxicam alone.

Key words: Laparoscopic cholecystectomy, gabapentine, lornoxicam, postoperative, analgesia.

GİRİŞ

Ağrı, yakın geçmişe kadar cerrahi operasyon geçirmiş hastaların yaşamak zorunda oldukları bir süreç olarak kabul edilirdi. Ağrı; latince poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı [International Association for the Study of Pain (IASP)] ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek yada olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (1, 2).

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Postoperatif dönemde ortaya çıkan ağrı, organ fonksiyonlarını etkileyerek postoperatif morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkiler (3, 4). İyi sağlanmış bir analjezi, hastanın postoperatif konforunu artıracak gibi, hastanede yatış süresini azaltmanın yanında, yetersiz analjeziye bağlı komplikasyonların gelişimini önler ve maliyetin azalmasını sağlar (5).

Opioidlerin geleneksel uygulama yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen küçük dozlarda ve sık aralıklarla analjezik uygulaması prensibine dayalı olarak geliştirilen pompa sistemleri "Hasta Kontrollü Analjezi" (HKA) tedavisine olanak sağlamıştır. Postoperatif ağrı tedavisinde sık olarak kullanılan HKA, 1968 yılında Philip Sechzer (6) tarafından tanımlanmış; kullanılacak analjezik dozunun hastanın kendisinin kontrol edeceği bir sistem olarak tarif edilmiştir. Hasta ağrı şiddetindeki değişikliklerden etkilenmeksizin yeterli bir analjezi elde edebilir. Yapılan bir çok çalışmada, hastaların kendi tedavilerini uygun bir şekilde gerçekleştirdikleri, opioidleri etkin bir şekilde titre ettikleri ve bunun sonucunda uygulanan toplam analjezik dozunun kas içine uygulamaya göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (7).

İlk olarak Kehlet ve ark. (8) tarafından tanımlanan multimodal analjezi terimi; postoperatif ağrı tedavisinde iki veya daha fazla analjezik ajanın birlikte uygulanmasıdır. Aynı yoldan verilen ve farklı mekanizma ile etki eden

iki ilacın beraber kullanımı ile daha etkin analjezi sağlanırken, yan etkiler azaltılabilir. Multimodal analjezi teknikleri, perioperatif ağrı tedavisinde giderek artan bir önem kazanmıştır (9). Perioperatif analjezi sağlamak için iki farklı yoldan verilen ilaçlar, tek yola kıyasla daha etkindirler.

Crile (10), genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde yol açacağı değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkacak intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyebileceğini, bunun da postoperatif mortaliteyi, ağrının yoğunluğunu ve süresini azaltacağını ileri sürerek 20. yüzyıl başlarında ilk preemtif analjezi kavramını ortaya atmıştır. Crile'nin bu görüşü, ancak 70 yıl sonra Woolf (11) tarafından yapılan hayvan araştırmaları sonunda desteklenmiştir. Woolf, yaptığı deneysel çalışmalarda streten önce uygulanan antinosiseptif tedavinin afferent iletide meydana gelen değişiklikleri engelleyerek "preemptif analjezi" adı verilen kavramın doğmasına yol açmıştır. Preemptif analjezi, bir yandan periferik sensitizasyon ve santral sensitizasyonu engellerken, diğer taraftan da inflamatuvar ve nöropatik ağrı tiplerini de önlemelidir (12).

Preemptif analjezi uygulamasında birçok farklı yöntem kullanılabilir. Kullanılacak yöntem ve ilaç seçilirken ağrı patofizyolojisi ve ağrı yollarının her aşamasında etkili olmalarına dikkat edilmelidir (13). Preemptif analjezide lokal anestezikler, non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, opioidler, N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonistleri ve rejyonel anestezi gibi bir çok farklı yöntem ve ilaç uygulanabilir. Preemptif analjezi oluşturmada opioidlerin etkin olduğunu, hasardan önce uygulanmasının santral sensitizasyonu önlediğini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur (14-16). Ancak opioidlerle uygulanan preemptif analjeziye karşı akut tolerans gelişmektedir (17). Bu durum opioidlerin preemptif analjezik etkisini sınırlayabilir. NSAİ ilaçların premedikasyonda uygulanmasının analjezik ve preemptif etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (18, 19). NSAİ ilaçların, araziidonik asitten eikosanoidlerin üretimini inhibe ederek etki gösterdikleri bilinmektedir, böylece periferik sensitizasyon ve nosiseptör aktivitesi azalmaktadır. Diğer taraftan bu ilaçların analjezik etkilerinin santral yolla da meydana geldiği

gösterilmiştir (20). Ancak NSAİ ilaçların bildirilmiş yan etkileri, kullanımlarını sınırlamaktadır.

Preemptif tedavilerin etkilerini değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemler (10);

- Vizüel analog skala (VAS: Ek-1),
- İlk analjezik gereksinim zamanı,
- Postoperatif tüketilen toplam analjezik miktarıdır.

Ağrı yoğunluğu ve opioid tüketimi rutin ölçümlerdir. Opioid tüketiminin preemptif etkiyi değerlendirmede tek başına yeterli olmadığı, çünkü postoperatif ağrı yoğunluğu ile analjezik tüketimi arasında birebir ilişki olmadığı belirtilmektedir (21, 22).

Tedavi protokolleri aynı olsa bile, cerrahinin süresi ve genişliği, cerrahi işlemler arasındaki farklılıklar, kullanılan standart anesteziik yöntem ve kullanılan analjeziğin tipi gibi etkenler, karşılaştırmaları güçleştirmektedir. Preemptif analjezi uygulamalarında riskleri azaltan, istenen derecede analjezi sağlayan 3 yöntem mevcuttur (21).

Dengeli analjezi sağlamak için lokal anesteziikler, opioidler ve NSAİ ilaçlarla farklı yollardan, farklı analjezi rejimlerinin uygulanması;

- 1) İlaçlar arasındaki pozitif sinerjistik etkileşimlerden yararlanılacak kombinasyonların kullanımı,
- 2) Uygun preoperatif ve intraoperatif analjezi yöntemleri kullanarak santral sensitizasyonun önlenmesidir.

Sürekli analjezi uygulaması santral sensitizasyonu başlatarak, periferik uyarıları önleyerek opioidlerin ve diğer analjeziklerin dozlarının azaltılmasını sağlar. Böylece opioidlere bağlı yan etkilerde de azalma izlenir. Preemptif analjezinin etkinliğini değerlendirmede en doğru yöntemin HKA olduğu bildirilmektedir (10, 23, 24).

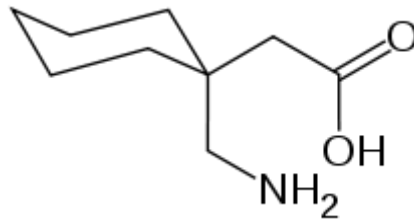
Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bunlar; objektif izleme dayanan yöntemler olan Tip 1 ölçümler ve ağrının kendisini ölçmede kullanılan ve hastanın kendisinin ağrısını değerlendirdiği Tip 2 ölçümler olarak 2 gruba ayrılır. Tip 1 ölçümler, fizyolojik yöntemler (plazma

kortizol ve katekolamin düzeylerinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme), nörofarmakolojik yöntemler [plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi)] ve nörolojik yöntemler [sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi (PET)] olarak 3 alt gruba ayrılır. Tip 2 ölçümler ise tek boyutlu ve çok boyutlu yöntemler olarak 2 alt gruba ayrılır. Tek boyutlu ölçümler; kategori skalası, sayısal skala ve VAS olup, hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

- a) Kategori skalası; ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere bölümlere ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer.
- b) Sayısal skala; 0 (ağrı yok) – 100 (olabilecek en şiddetli ağrı).
- c) Vizüel analog skala; bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm' lik bir cetvel üzerinde hasta ağrısını ifade eder.

Çok boyutlu yöntemlerden ise en çok kullanılan yöntem Mc Gill ağrı sorgulaması olup, ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir (25).

Çalışmamızda hasta ağrı derecelendirmesinde VAS yöntemini kullandık.

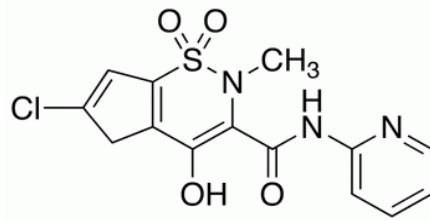


Şekil-1: Gabapentinin kimyasal yapısı

Gabapentin [1-(aminometil)sikloheksilasetikası], yapısal olarak γ -aminobütirik asit (GABA) analogu bir antikonvülsandır (Şekil-1) (26). Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt birimine bağlanarak glutamat, substance P, noradrenalin gibi eksitator nörotransmitterlerin salınımını önler (27). Aynı zamanda periferik afferentler, spinal kord, supraspinal bölgelerde etkilidir

(28). 1995 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration = FDA) tarafından 12 yaşından büyük hastalarda jeneralize ve diğer parsiyel epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılmasına onay verilmiştir (29). Daha sonra yapılan çalışmalarda, antiepileptik etkinliği dışında geniş bir yelpazede nörolojik ve psikiyatrik durumların tedavisinde yarar sağladığı gösterilmiştir (30). Gabapentinin en geniş nonpileptik kullanım alanı, nöropatik ağrıdır (31). Gabapentinin postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, refleks sempatik distrofi ve trigeminal nevralji tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (29). Ağrı giderici etkisini, duyuların subjektif doğasını değiştirerek, yoğunluğu ya da frekansını azaltarak ve vücut üzerindeki dağılımını şekillendirerek gerçekleştirir. Ağrı giderilmesinde kullanılan ajanlar, teknikler ve işlemler ağrıya bir veya birkaç düzeyde etki eder. Nöroleptik ilaçlar dayanılmaz olan ağrıları, ağrının fiziksel ve emosyonel bölümünü ayırmak yoluyla etkileyerek, ağrının duyusal olarak tolere edilebilmesini sağlarlar. Önceden gabapentin tedavisi ile hiperaljezi gelişimi önlenir. Gabapentin nosiseptif süreçte santral sensitizasyon yapar. Çalışmalarda deneysel olarak oluşturulmuş ısıyla indüklenmiş ve mekanik olarak yaratılmış hiperaljezik modellerde sekonder hiperaljezinin ortak mekanizmayı paylaştığı gösterilmiştir (32). Gabapentin, santral sensitizasyonu da içeren nosiseptif yolun üzerinde selektif olarak etkisini gösterir. Gabapentin, doz miktarı ya da formülasyonundan bağımsız olarak, oral yoldan tek doz uygulandıktan sonra, ortalama C_{maks} plazma konsantrasyonuna yaklaşık 3 saatte ulaşır. Oral yoldan uygulanan 300 mg'lık gabapentinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. Tekrarlayan doz uygulamalarında biyoyararlanım değişmez. Gabapentinin atılım yarılanma ömrü 5-7 saattir. Plazma yarılanma süresi ve renal klirensi, doza bağlı değildir ve tekrarlayan dozlarda değişmez. Renal klirens, gabapentin için başlıca atılım yoludur. Gabapentin, GABA a ve GABA b reseptörlerinde ve beyindeki GABA alım taşıyıcılarında aktif değildir. İlacın analjezik etkisinde, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta_1$ subünitlerine bağlanmasının rolü olduğu belirtilmektedir (33). Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları spinal kord süperfisiyel lamina ile dorsal kök ganglionlarında presinaptik olarak sıkça bulunmaktadır. Bu kanalların inflamatuvar ve

nöropatik ağrı sürecinde, üst kontrol olarak glutamat ve diğer nörotransmitter salınımını artırdığı ve hiperaljeziye neden olduğu gösterilmiştir (34, 35). Gabapentin ise $\alpha 2\delta 1$ kalsiyum subünitlerine bağlanıp, nörotransmitter salınımını azaltarak, antihiperalezik etki oluşturmaktadır (36). Gabapentin gibi antihiperalezik ilaç ile santral sensitizasyonun azaltılması, akut postoperatif ağrıyı da azaltabilmektedir. Gabapentin ve morfin, hayvan ve insanlarda sinerjistik analjezik etkiye sahiptir. Çalışmalarda, postoperatif oral gabapentinin, morfin tüketimini azalttığı gösterilmiştir (37, 38). Literatürde yapılan diğer çalışmalarda, hiperaljezik etkinin yalnızca cerrahi alanda bulunmadığı, yarayı kuşatan ikincil bir hiperaljezi bölgesi bulunduğu gösterilmiştir. Gabapentin aynı mekanizma ile dorsal kök nöronlarında etki göstererek ikincil hiperaljezi bölgesinde de antihiperalezik etki göstermektedir. Bu da postoperatif analjeziye katkıda bulunmaktadır (39). Gabapentinin direkt analjezik etkisinin dışında, opioid toleransı gelişimini önlediği ve oluşan opioid toleransını da azalttığı gösterilmiştir (40). Yapılan bir meta analizde gabapentinin preoperatif olarak alınmasının, postoperatif ağrı yönetiminde diğer analjezik ilaçlardan farklı bir etki mekanizmasıyla etki gösterdiği için, multimodal analjeziye uygun bir ilaç olduğu vurgulanmıştır (41). Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda da preemtif etkili olduğu gösterilmiştir (41, 42).



Şekil-2: Lornoksikam kimyasal yapısı

Lornoksikam [6 kloro- 4 hidroksi- 2 metil N-piridil- 2 H-thieno (2,3)- 1,2- tiazine- 3 karboksamid- 1,1- dioksit] (43), analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının yeni, nonsteroidal antiinflamatuvar ilacıdır (Şekil-2). Oral ve parenteral formları mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa (3-5 saat) olmasıdır. Bu tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir.

Analjezik etkisi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların karakteristiği olan prostoglandinler (PG) üzerine olan etkisinin yanında, endojen dinorfin ve beta endorfin düzeylerinde yükselme yapması ile ilgilidir. Bir siklooksijenaz inhibitörü olarak yüksek potensli olmasına rağmen, bileşik 5-lipooksijenazın inhibisyonuna neden olmaz ve araziidonik asidi bu yolla metabolize ettiği görülmemiştir. Siklooksijenazın bu güçlü inhibisyonu, hayvan araştırmalarında kendisini oldukça kuvvetli bir analjezik ve antiinflamatuvar olarak göstermiştir (44). Lornoksikam, oral yoldan alındıktan sonra tamamen emilir. Emilimi gıda varlığında gecikir ve %29 oranında azalır. Diğer oksikam grubu NSAİ ilaçlarda olduğu gibi belirgin düşük dağılım hacmiyle plazma proteinlerine bağlanır (%99). Sinovyal sıvı da dahil perivasküler intertisiyel alanlara kolayca nüfuz eder. Lornoksikamın kısa yarılanma ömrüne bağlı tekrarlanan dozlarında farmakokinetik özelliklerinde belirgin bir değişiklik belirtilmemiştir (45-47). Lornoksikam, karaciğerde etkin olmayan 5'-hidroksi lornoksikam metabolitine yüksek oranda metabolize olur. Renal (%42) ve fekal (%51) yolla vücuttan atılır. Farmakokinetikleri ileri yaş ve renal bozukluk nedeniyle önemli ölçüde değişmez, ancak hepatik fonksiyon bozukluğunda etkin olmayan metabolitleri birikir (48). Lornoksikam, literatürde daha çok postoperatif analjezide kullanılmış ve preemptif analjezik özelliği gösterilmiştir (49).

Literatürde yapılmış çalışmalarda gabapentinin tek olarak veya bir başka ilaç ile kombinasyonunda postoperatif analjeziye etkileri incelenmiştir. Hurley ve ark. (41) gabapentinin oral olarak preoperatif 4 saat önce uygulanmasının etkinliğini meta analiz ile göstermişlerdir. Bir başka çalışmada mastektomi geçirecek hastalara operasyondan 1 saat önce 600 mg tek doz gabapentin verilmesinin postoperatif morfin gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (50). Ratlarda, gabapentine tramadol eklenerek yapılan bir çalışmada da postoperatif ağrının azaldığı izlenmiştir (51). Karaman ve ark. (52) preemptif lornoksikam verdikleri hastalarda, postoperatif ağrı skorlarının düştüğünü ve HKA kullanımının azaldığını saptamışlar. Literatürde lornoksikam ve gabapentinin birlikte kullanılarak postoperatif ağrıya etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, daha önce

yapılmış araştırmalarda preemptif özelliği kanıtlanmış ve etkin doz olarak, 800 mg tek doz peroral verilen gabapentin ve yine daha önce yapılmış çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış preoperatif peroral uygulanan 8 mg tek doz lornoksikamı kullanmayı planladık (41,49).

Biz çalışmamızda elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan olgularda, operasyondan önce peroral yoldan uygulanan lornoksikam ile lornoksikam-gabapentin kombinasyonunun postoperatif analjezi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 05/05/2009 tarihinde 2009-8/18 no'lu onay alındıktan sonra laparoskopik kolesistektomi uygulanacak, Amerikan Anestezistler Topluluğu (American Society of Anesthesiologists=ASA) sınıflamasına (Ek-2) göre I-II grubuna giren 18-75 yaş arası toplam 50 hasta dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- <18 yaş ve >75 yaş olan hastalar
- Kooperasyon kurulamayanlar
- Hamile ve emzirenler
- Kronik analjezik kullanımı hikayesi olanlar
- Kronik alkol kullanımı hikayesi olanlar
- Kontrol altına alınmamış sistemik hastalık öyküsü bulunanlar
- Kullanılan ilaçlara karşı alerjisi olanlar
- Akut pankreatitli hastalar
- Galaktozemili hastalar
- Gastrointestinal ülser, crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalar
- Kanama bozukluğu olan veya antikoagülan tedavi gören hastalar
- Psikiyatrik hastalığı olanlar

Ameliyattan önce hastalar ziyaret edilerek çalışma onamı alındı, uygulanacak anestezi yöntemi, HKA cihazı kullanımı ve VAS hakkında bilgi verildi. Operasyondan 8 saat önce aç bırakılan hastalar, kapalı zarf yöntemi ile rastgele 2 gruba ayrıldı. Operasyondan 1 saat önce, 50 ml su ile Lornoksikam grubuna peroral 8 mg lornoksikam tablet, Lornoksikam-Gabapentin grubuna peroral 8 mg lornoksikam tablete ek olarak 800 mg gabapentin tablet verildi. Hastalar operasyon odasına alındıklarında standart DII derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), noninvaziv arter basıncı monitorizasyonu uygulandı. Deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından genel anestezi uygulandı. 3 dakika %100 O₂ ile tidal volüm solunumuyla preoksijenizasyon sonrası 1 mg/kg lidokain, 2-2.5 mg/kg

propofol, 1-2 µg/kg fentanil ve 0.6-1 mg/kg roküronyum ile anestezi indüksiyonunu takiben entübasyon yapılarak, 8 ml/kg tidal volüm ile mekanik ventilasyon uygulandı. Hastaların, indüksiyon öncesi, hemodinamik parametreleri [sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), SpO₂, kalp hızı (KH)], kontrol değerleri olarak kaydedildi. İndüksiyon ve entübasyondan sonra, hastaların hemodinamik parametreleri, soluk sonu karbondioksit (EtCO₂) değerleri belli aralıklarla takip ve kayıt edildi.

Solunum dakika sayısı, inspire edilen oksijen miktarı ve diğer ventilasyon parametreleri, SpO₂≥95 ve EtCO₂ 35-45 mmHg arasında olacak şekilde ayarlandı. Anestezi idamesi %50 O₂, %50 N₂O ve 1 MAC sevofluran ile sağlandı. Hastaların, yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, anestezi süreleri kaydedildi.

Hipotansiyon; kontrol değerine göre 60 sn süreyle SAB'nın < 90 mmHg ölçülmesi yada ortalama arter basıncı (OAB)'nin kontrol değerine göre %20'den daha fazla azalması olarak tanımlandı ve iv. 0,1-0,3 mg/kg efedrin hidroklorür ile tedavi edilmesi planlandı. Bradikardi ise; KH'nin 60 sn süre ile < 50 atım/dk olması şeklinde tanımlandı ve iv. 0,5 mg atropin sülfat ile tedavi edilmesi planlandı. Taşikardi; KH'nin 60 sn süre ile >100 atım/dk olması şeklinde tanımlandı. Hipoksi; SpO₂'nin %95'in altına düşmesi, hiperkapni; EtCO₂'in 45 mmHg'nin üzerine çıkması olarak değerlendirildi.

Cilt kapatılmasından sonra 10 µg/kg atropin ve 20 µg/kg neostigmin ile kas gevşetici etki antagonize edildi. Hastalara kullanılan toplam propofol, fentanil ve roküronyum miktarları kayıt edildi.

Operasyon sonrası tüm hastalara, morfin 1 mg/ml konsantrasyonunda, 2 mg bolus doz, 15 dakika kilit süresi ve 24 mg/4 saat limitli olacak şekilde ayarlanan HKA cihazı bağlandı. Postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanı, eğer olursa ek analjezik gereksinimleri kayıt edildi. Postoperatif dönemde HKA ile yeterli analjezik düzey elde edilemeyen hastalarda iv 20 mg tenoksikam ile ek analjezi sağlanması planlandı. Yine postoperatif dönemde, VAS ile ağrı düzeyleri, hemodinamik parametreleri, tüketilen morfin miktarları, hasta memnuniyet skorları (HMS: Ek-3) ve Ramsay sedasyon skalası (RSS: Ek-4) ile sedasyon düzeyleri ve eğer varsa

bulantı-kusması olanlar, operasyondan sonra derlenme ünitesinde ve postoperatif 2., 4., 8., 12., 18., 24. saatlerde kayıt edildi. Bulantı-kusması olanların iv 10 mg metoklopramid ile tedavi edilmesi planlandı.

Verilerin istatistiksel analizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın uygulama laboratuvarında SPSS 13.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanıldı. Zamana bağlı olarak elde edilen ölçümlerin başlangıç zamanına göre yüzde değişimleri hesaplanarak karşılaştırma yapıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi. Çalışma için post hoc power analizi yapıldı ve ilk analjezik gereksinim zamanına göre inceleme yapıldığında 0.05 anlamlılık için %98 olarak bulundu.

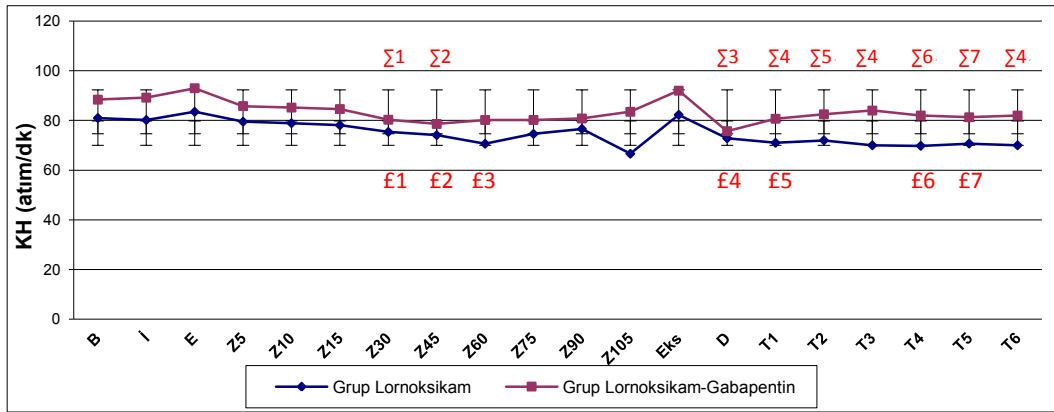
BULGULAR

Çalışmaya kabul edilen 50 hastadan çalışma dışı bırakılan olmadı. Hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo-1).

Tablo-1: Hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri (n, ort±SS)

	Grup Lornoksikam (n=25)	Grup Lornoksikam-Gabapentin (n=25)	p
Yaş (yıl)	49.80 (±13.14)	47.36 (±12.03)	0.497
Boy (cm)	164.84 (±7.27)	165.08 (±7.27)	0.845
Ağırlık (kg)	75.72 (±16.24)	78.68 (±13.93)	0.493
Cinsiyet (K/E) (n)	18/7	20/5	0.508
ASA I/II (%)	60/40	68/32	0.556
Anestezi süresi (dk)	72.32 (±21.02)	83.40 (±27.67)	0.204

Hastaların intraoperatif ve postoperatif KH değerleri, gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Grup Lornoksikam'da grup içi KH değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında entübasyon sonrası 30., 45. dakikalarda, derleme ünitesinde, postoperatif 2., 4., 8., 12., 18., 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulunmasına ($p=0.031$, $p<0.001$, $p=0.012$, $p=0.003$, $p=0.015$, $p=0.003$, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.003$) ve Grup Lornoksikam-Gabapentin'de grup içi KH değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında entübasyon sonrası 30., 45., 60. dakikalarda, derleme ünitesinde, postoperatif 2., 12., 18. saatlerde anlamlı olarak düşük bulunmasına ($p=0.006$, $p=0.001$, $p=0.007$, $p=0.004$, $p=0.039$, $p=0.049$, $p=0.029$) rağmen, klinik olarak tedaviye gereksinim olmadığı gözlemlendi (Şekil-3).



Şekil-3: İntraoperatif ve postoperatif kalp hızı (KH) değerlerinin karşılaştırılması (atım/dk; ort±SS)

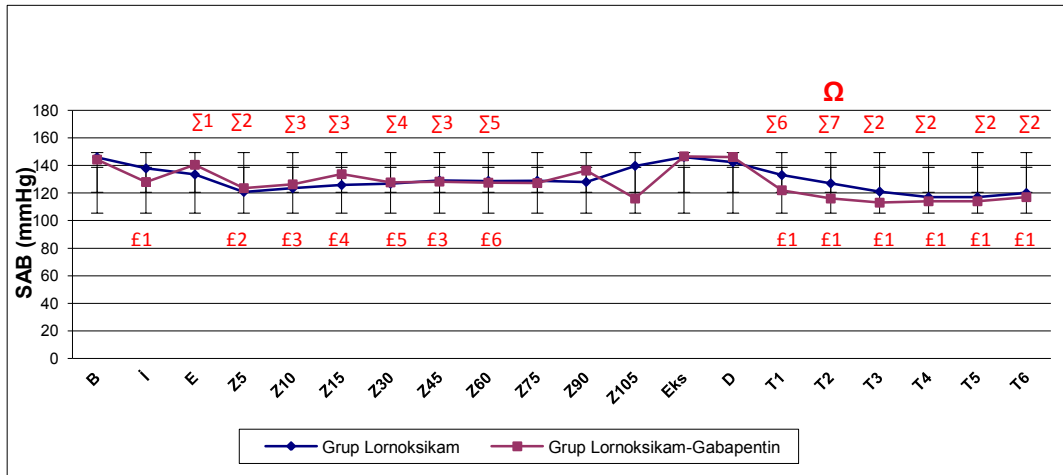
B: Başlangıç (kontrol), İ: İndüksiyon sonrası, E: Entübasyon sonrası, Z5: Entübasyon sonrası 5.dk, Z10: Entübasyon sonrası 10.dk, Z15: Entübasyon sonrası 15.dk, Z30: Entübasyon sonrası 30.dk, Z45: Entübasyon sonrası 45.dk, Z60: Entübasyon sonrası 60.dk, Z75: Entübasyon sonrası 75.dk, Z90: Entübasyon sonrası 90.dk, Z105: Entübasyon sonrası 105.dk, Eks: Ekstübasyon sonrası, D: Derleme ünitesine geldiğinde, T1: Postoperatif 2.saat, T2: Postoperatif 4.saat, T3: Postoperatif 8.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 18.saat, T6: Postoperatif 24.saat

Grup Lornoksikam, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında;

Σ1 $p=0.031$, Σ2 $p<0.001$, Σ3 $p=0.012$, Σ4 $p=0.003$, Σ5 $p=0.015$, Σ6 $p=0.002$, Σ7 $p=0.001$,

Grup Lornoksikam-Gabapentin, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında;
£1 $p=0.006$, £2 $p=0.001$, £3 $p=0.007$, £4 $p=0.004$, £5 $p=0.039$, £6 $p=0.049$, £7 $p=0.029$

Hastaların intraoperatif ve postoperatif SAB değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, postoperatif 4. saatte Grup Lornoksikam-Gabapentin'de Grup Lornoksikam'a göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,041). Grup Lornoksikam'da grup içi SAB değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında entübasyonda, entübasyon sonrası 5., 10., 15., 30., 45., 60. dakikalarda, postoperatif 2., 4., 8., 12., 18., 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulunmasına (p=0.039, p<0.001, p=0.007, p=0.007, p=0.002, p=0.007, p=0.038, p=0.029, p=0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001) ve Grup Lornoksikam-Gabapentin'de grup içi SAB değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında indüksiyonda, entübasyon sonrası 5., 10., 15., 30., 45., 60. dakikalarda, postoperatif 2., 4., 8., 12., 18., 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulunmasına (p<0.001, p=0.001, p=0.004, p=0.015, p=0.006, p=0.004, p=0.002, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001) rağmen, klinik olarak tedaviye gereksinim olmadığı gözlemlendi (Şekil-4).



Şekil-4: İntraoperatif ve postoperatif sistolik arter basıncı (SAB) değerlerinin karşılaştırılması (mmHg; ort±SS)

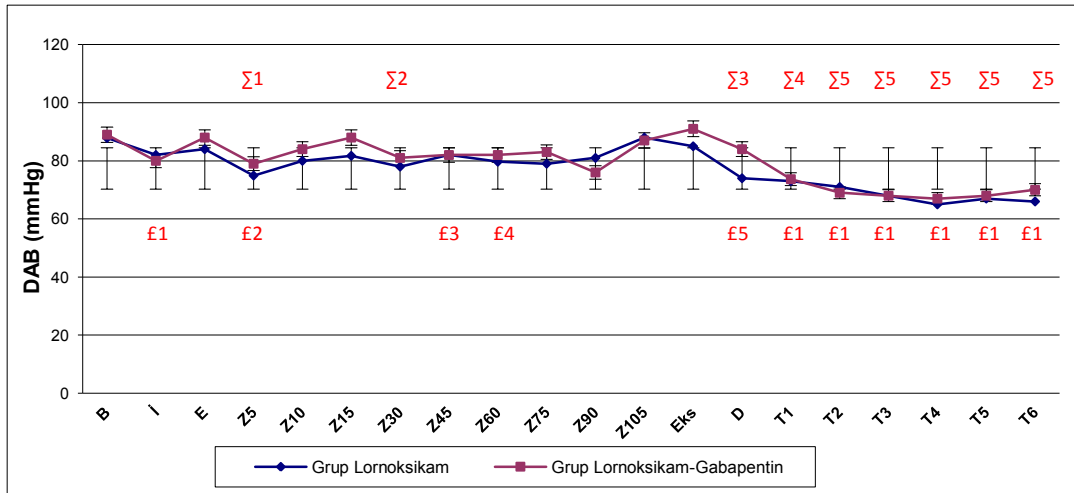
B: Başlangıç (kontrol), İ: İndüksiyon sonrası, E: Entübasyon sonrası, Z5: Entübasyon sonrası 5.dk, Z10: Entübasyon sonrası 10.dk, Z15: Entübasyon sonrası 15.dk, Z30: Entübasyon sonrası 30.dk, Z45: Entübasyon sonrası 45.dk, Z60: Entübasyon sonrası 60.dk, Z75: Entübasyon sonrası 75.dk, Z90: Entübasyon sonrası 90.dk, Z105: Entübasyon sonrası 105.dk, Eks: Ekstübasyon sonrası, D: Derlenme ünitesine geldiğinde, T1: Postoperatif 2.saat, T2: Postoperatif 4.saat, T3: Postoperatif 8.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 18.saat, T6: Postoperatif 24.saat

Gruplar arası karşılaştırma; Ω p=0.041.

Grup Lornoksikam, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında; $\Sigma 1$ p=0.039, $\Sigma 2$ p<0.001, $\Sigma 3$ p=0.007, $\Sigma 4$ p=0.002, $\Sigma 5$ p=0.038, $\Sigma 6$ p=0.029, $\Sigma 7$ p=0.001.

Grup Lornoksikam-Gabapentin, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında; $\£ 1$ p<0.001, $\£ 2$ p=0.001, $\£ 3$ p=0.004, $\£ 4$ p=0.015, $\£ 5$ p=0.006, $\£ 6$ p=0.002

Hastaların intraoperatif ve postoperatif DAB değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Grup Lornoksikam'da grup içi DAB değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında entübasyondan sonra 5., 30. dakikalarda, derlenme ünitesinde, postoperatif 2., 4., 8., 12., 18., 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulunmasına ($p=0.011$, $p=0.015$, $p=0.004$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) ve Grup Lornoksikam-Gabapentin'de grup içi DAB değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında induksiyonda, entübasyondan sonra 5., 45., 60. dakikalarda, derlenme ünitesinde, postoperatif 2., 4., 8., 12., 18., 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulunmasına ($p<0.001$, $p=0.002$, $p=0.018$, $p=0.015$, $p=0.049$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) rağmen, klinik olarak tedaviye gereksinim olmadığı gözlemlendi (Şekil-5).



Şekil-5: İntraoperatif ve postoperatif diastolik arter basıncı (DAB) değerlerinin karşılaştırılması (mmHg; ort±SS)

B: Başlangıç (kontrol), İ: İndüksiyon sonrası, E: Entübasyon sonrası, Z5: Entübasyon sonrası 5.dk, Z10: Entübasyon sonrası 10.dk, Z15: Entübasyon sonrası 15.dk, Z30: Entübasyon sonrası 30.dk, Z45: Entübasyon sonrası 45.dk, Z60: Entübasyon sonrası 60.dk, Z75: Entübasyon sonrası 75.dk, Z90: Entübasyon sonrası 90.dk, Z105: Entübasyon sonrası 105.dk, Eks: Ekstübasyon sonrası, D: Derlenme ünitesine geldiğinde, T1: Postoperatif 2.saat, T2: Postoperatif 4.saat, T3: Postoperatif 8.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 18.saat, T6: Postoperatif 24.saat

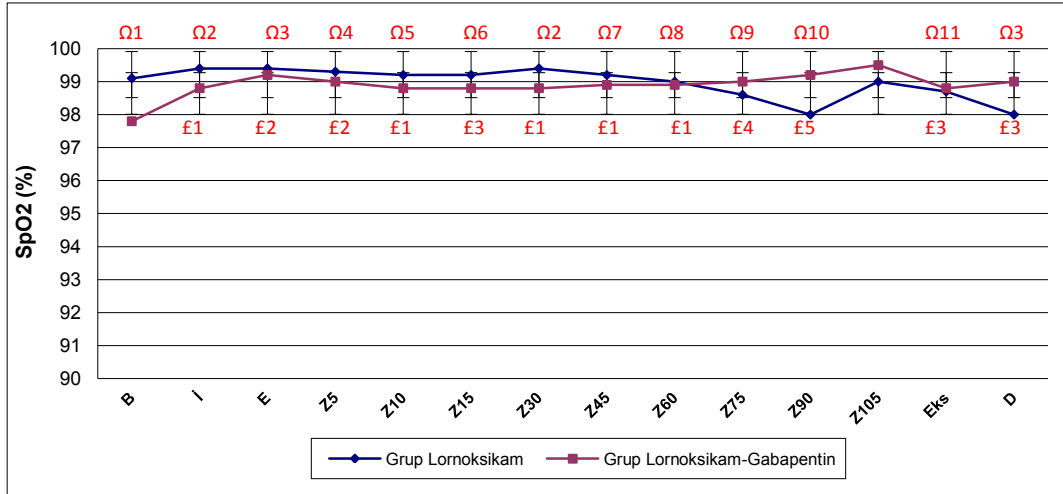
Grup Lornoksikam, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında;

Σ1 $p=0.011$, Σ2 $p=0.015$, Σ3 $p=0.004$, Σ4 $p=0.001$, Σ5 $p<0.001$,

Grup Lornoksikam-Gabapentin, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında;

£1 $p<0.001$, £2 $p=0.002$, £3 $p=0.018$, £4 $p=0.015$, £5 $p=0.049$

Hastaların intraoperatif SpO₂ değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında Grup Lornoksikam'da, Grup Lornoksikam-Gabapentin'e göre başlangıçta, indüksiyonda, entübasyonda, entübasyon sonrası 5., 10., 15., 30., 45., 60. dakikalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001, p=0.016, p=0.001, p=0.004, p=0.015, p=0.018, p=0.016, p=0.012, p=0.025), entübasyon sonrası 75., 90. dakikalarda, ekstübasyonda, derlenme ünitesinde anlamlı olarak düşük (p=0.019, p=0.020, p=0.003, p=0.001) bulundu. Grup Lornoksikam-Gabapentin'de grup içi SpO₂ değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında, indüksiyonda, entübasyonda, entübasyon sonrası 5., 10., 15., 30., 45., 60., 75., 90. dakikalarda, ekstübasyonda, derlenme ünitesinde anlamlı olarak yüksek bulunmasına (p=0.001, p<0.001, p<0.001, p=0.001, p=0.004, p=0.001, p=0.001, p=0.001, p=0.005, p=0.010, p=0.004, p=0.004) rağmen, klinik olarak tedaviye gereksinim olmadığı gözlemlendi. Grup Lornoksikam'da grup içi SpO₂ değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-6).



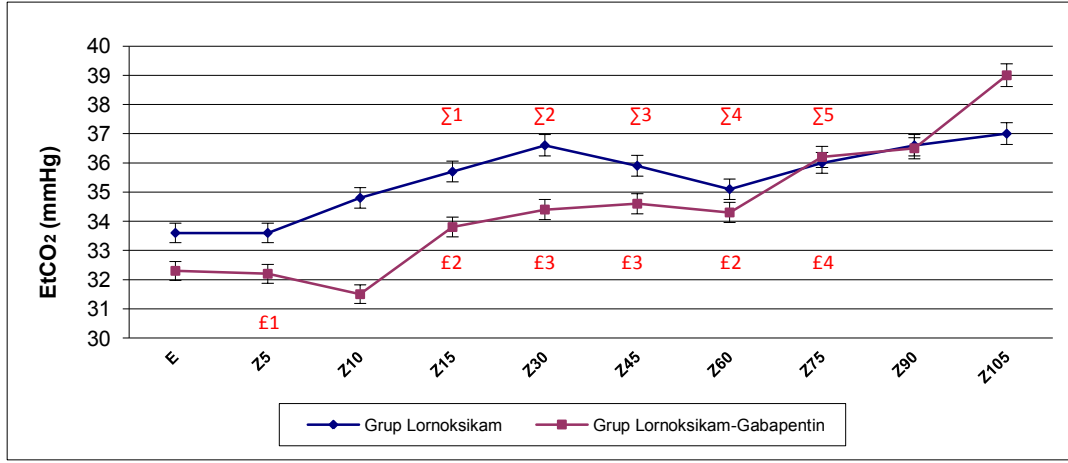
Şekil-6: İntraoperatif SpO₂ değerlerinin karşılaştırılması (%; ort±SS)

B: Başlangıç (kontrol), İ: İndüksiyon sonrası, E: Entübasyon sonrası, Z5: Entübasyon sonrası 5.dk, Z10: Entübasyon sonrası 10.dk, Z15: Entübasyon sonrası 15.dk, Z30: Entübasyon sonrası 30.dk, Z45: Entübasyon sonrası 45.dk, Z60: Entübasyon sonrası 60.dk, Z75: Entübasyon sonrası 75.dk, Z90: Entübasyon sonrası 90.dk, Z105: Entübasyon sonrası 105.dk, Eks: Ekstübasyon sonrası, D: Derlenme ünitesine geldiğinde

Gruplar arası karşılaştırma; **Ω1** p<0.001, **Ω2** p=0.016, **Ω3** p=0.001, **Ω4** p=0.004, **Ω5** p=0.015, **Ω6** p=0.018, **Ω7** p=0.012, **Ω8** p=0.025, **Ω9** p=0.019, **Ω10** p=0.020, **Ω11** p=0.003,

Grup Lornoksikam-Gabapentin, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında; **£1** p=0.001, **£2** p<0.001, **£3** p=0.004, **£4** p=0.005, **£5** p=0.010

Hastaların intraoperatif EtCO₂ değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Grup Lornoksikam'da grup içi EtCO₂ değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında, entübasyon sonrası 15., 30., 45., 60., 75. dakikalarda anlamlı olarak yüksek bulunmasına (p=0.017, p=0.008, p=0.025, p=0.020, p=0.042) ve Grup Lornoksikam-Gabapentin'de grup içi EtCO₂ değerleri, kontrol değerine göre karşılaştırıldığında entübasyon sonrası 5., 15., 30., 45., 60., 75. dakikalarda anlamlı olarak yüksek bulunmasına (p=0.025, p=0.002, p=0.001, p=0.001, p=0.002, p=0.018) rağmen, klinik olarak tedaviye gereksinim olmadığı gözlemlendi (Şekil-7).



Şekil-7: İntraoperatif EtCO₂ değerlerinin karşılaştırılması (mmHg; ort±SS)

E: Entübasyon sonrası, Z5: Entübasyon sonrası 5.dk, Z10: Entübasyon sonrası 10.dk, Z15: Entübasyon sonrası 15.dk, Z30: Entübasyon sonrası 30.dk, Z45: Entübasyon sonrası 45.dk, Z60: Entübasyon sonrası 60.dk, Z75: Entübasyon sonrası 75.dk, Z90: Entübasyon sonrası 90.dk, Z105: Entübasyon sonrası 105.dk

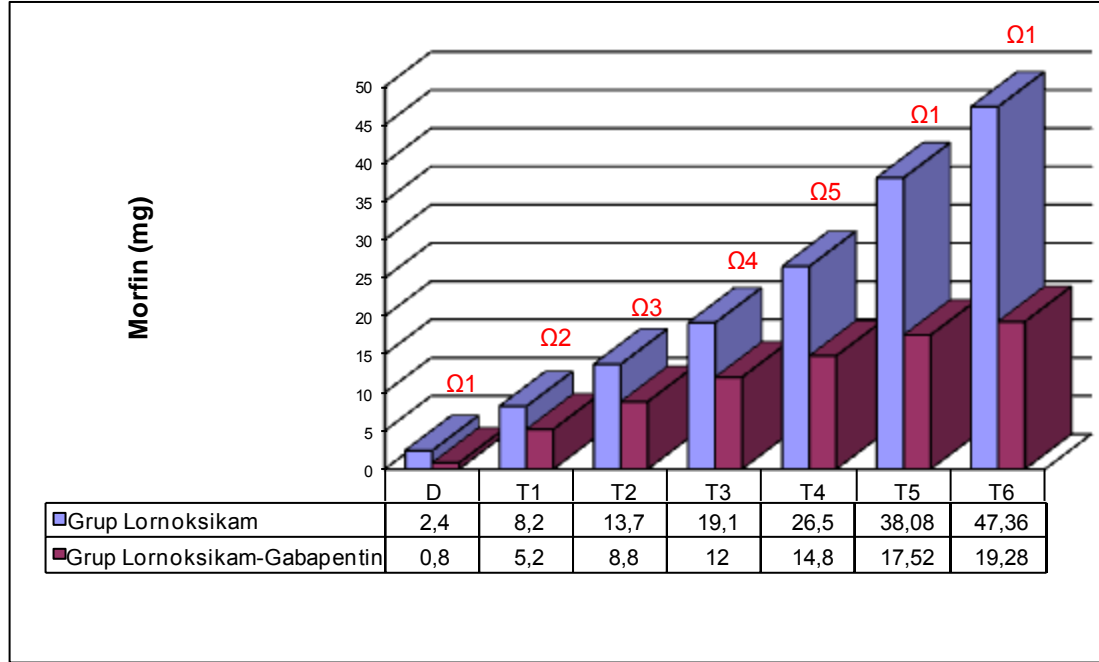
Grup Lornoksikam, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında;

Σ1 p=0.017, Σ2 p=0.008, Σ3 p=0.025, Σ4 p=0.020, Σ5 p=0.042,

Grup Lornoksikam-Gabapentin, grup içi kontrol değeri ile karşılaştırıldığında;

£1 p=0.025, £2 p=0.002, £3 p=0.001, £4 p=0.018

Hastaların postoperatif tüketilen morfin miktarları, gruplar arası karşılaştırıldığında Grup Lornoksikam-Gabapentin'de morfin tüketiminin, Grup Lornoksikam'a göre derlenme ünitesinde, postoperatif 2., 4., 8., 12., 18., 24. saatlerde anlamlı olarak düşük olduğu ($p<0.001$, $p=0.043$, $p=0.045$, $p=0.030$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) saptandı (Şekil-8).



Şekil-8: Postoperatif tüketilen morfin miktarlarının karşılaştırılması (mg; ort \pm SS)

D: Derlenme ünitesinde, T1: Postoperatif 2.saat, T2: Postoperatif 4.saat
T3: Postoperatif 8.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 18.saat, T6: Postoperatif 24.saat

Gruplar arası karşılaştırma;

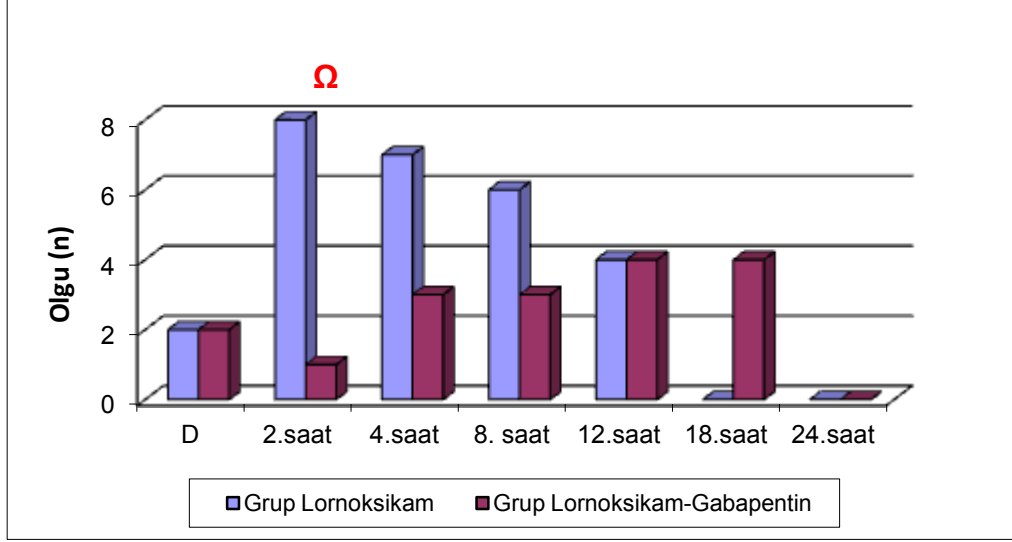
$\Omega 1$ $p<0.001$, $\Omega 2$ $p=0.043$, $\Omega 3$ $p=0.045$, $\Omega 4$ $p=0.030$, $\Omega 5$ $p=0.001$

Gruplar arası intraoperatif ve postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar yönünden anlamlı fark bulunmadı (Tablo-2).

Tablo-2: İntraoperatif ve postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar (n, %)

	Komplikasyon	Grup Lornoksikam n=25	Grup Lornoksikam- Gabapentin n=25
İntraoperatif dönem	Hipotansiyon	1(%4)	2 (%8)
	Bradikardi	1(%4)	1(%4)
	Taşikardi	0(%0)	0(%0)
	Hipoksi	0(%0)	0(%0)
	Hiperkapni	0(%0)	0(%0)
Postoperatif dönem	Hipotansiyon	2(%8)	3(%12)
	Bradikardi	0(%0)	0(%)
	Taşikardi	2(%8)	0(%0)
	Hipoksi	0(%0)	0(%0)

Postoperatif dönemde bulantı-kusma görülen olgular gruplar arası karşılaştırıldığında 2. saatte ($p=0.023$) anlamlı fark bulundu (Şekil-9).



Şekil-9: Postoperatif bulantı-kusma görülen olguların karşılaştırılması (n)

D: Derlenme ünitesinde, 2.saat: Postoperatif 2.saat, 4.saat: Postoperatif 4.saat, 8.saat: Postoperatif 8.saat, 12.saat: Postoperatif 12.saat, 18.saat: Postoperatif 18.saat, 24.saat: Postoperatif 24.saat
Gruplar arası karşılaştırma; Ω $p=0.023$

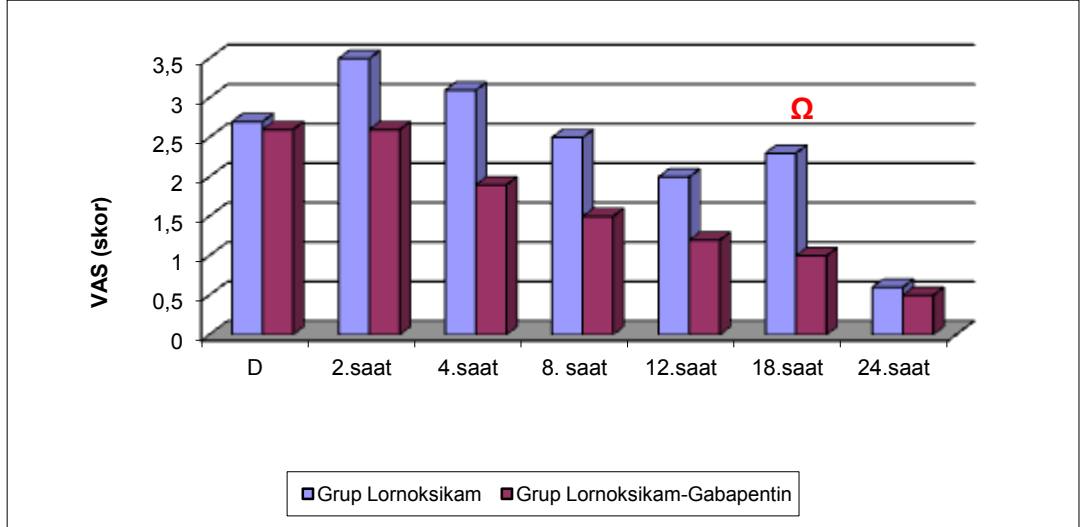
Postoperatif dönemde ek analjezik gereksinimi olan hasta sayısı Grup Lornoksikam'da, Grup Lornoksikam-Gabapentin'e göre anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0.002$). Postoperatif dönemde ilk analjezik gereksinim zamanları gruplar arası karşılaştırıldığında, Grup Lornoksikam'da, Grup Lornoksikam-Gabapentin'e göre anlamlı olarak kısa bulundu ($p<0.001$) (Tablo-3).

Tablo-3: Gruplar arası postoperatif ek analjezik gereksiniminin ve ilk analjezik gereksinim zamanlarının karşılaştırılması (n, dk)

	Grup Lornoksikam (n=25)	Grup Lornoksikam-Gabapentin (n=25)	p
EAG (n,%)	18 (%72)	7(%28)	0.002
İAG (dk)	13.6 (± 8.10)	52.2 (± 44.76)	<0.001

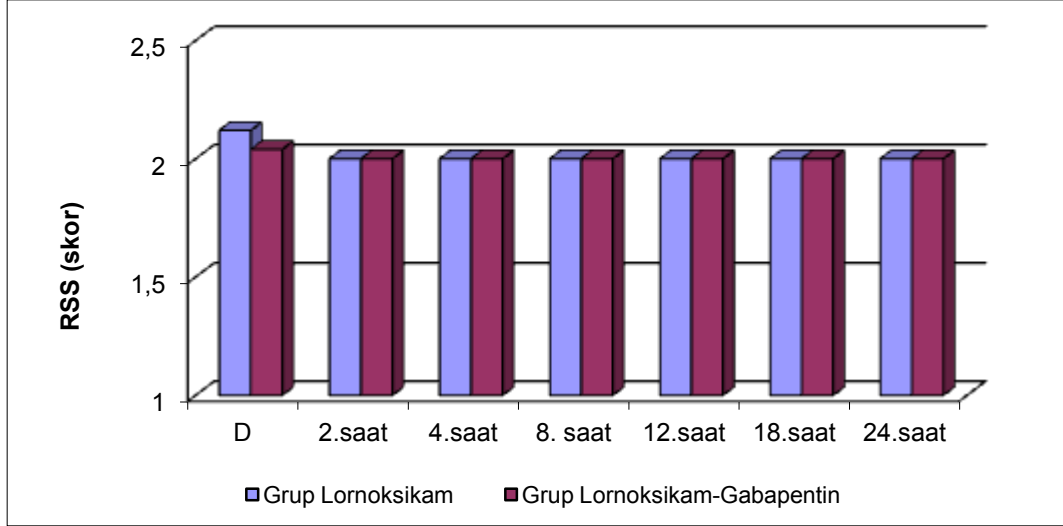
EAG: Ek analjezik gereksinimi, İAG: İlk analjezik gereksinim zamanı

Postoperatif 24 saat içinde gruplar arasındaki VAS değerleri karşılaştırıldığında; 18. saatte ($p=0.036$) anlamlı olmak üzere, tüm zamanlardaki VAS değerleri lornoksikam-gabapentin uygulanan grupta, lornoksikam uygulanan gruba göre daha düşük değerler olarak saptandı (Şekil-10).



Şekil-10: Postoperatif VAS skorlarının karşılaştırılması (skor; $ort \pm SS$)
D: Derlenme ünitesinde, 2. saat: Postoperatif 2. saat, 4. saat: Postoperatif 4. saat, 8. saat: Postoperatif 8. saat, 12. saat: Postoperatif 12. saat, 18. saat: Postoperatif 18. saat, 24. saat: Postoperatif 24. saat
Gruplar arası karşılaştırma; $\Omega p=0.036$

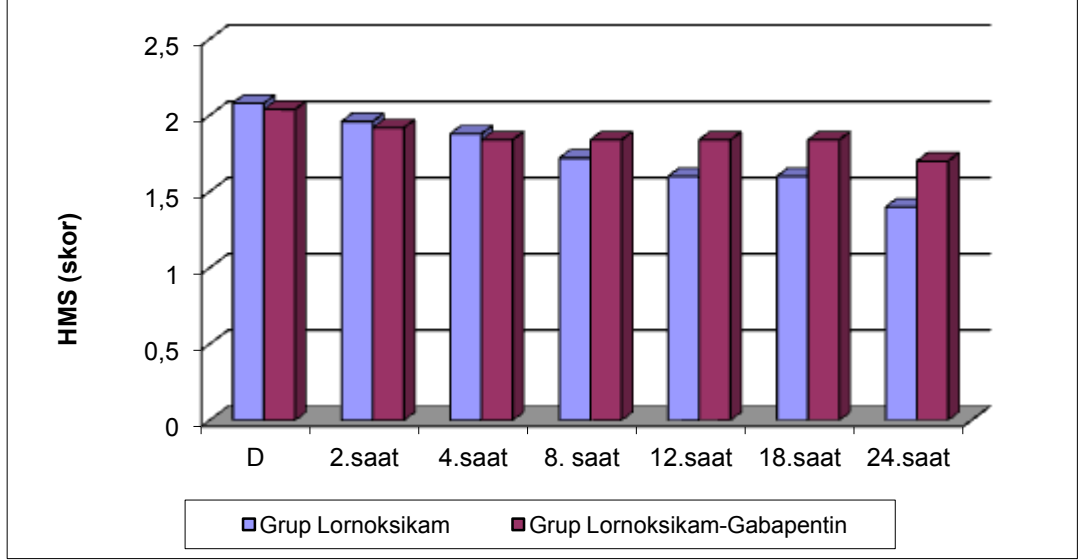
Postoperatif dönemde hastaların RSS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (şekil-11).



şekil-11: Postoperatif Ramsay sedasyon skalası (RSS) değerlerinin karşılaştırılması (skor; ort \pm SS)

D: Derlenme ünitesi, 2.saat: Postoperatif 2.saat, 4.saat: Postoperatif 4.saat, 8.saat: Postoperatif 8.saat, 12.saat: Postoperatif 12.saat, 18.saat: Postoperatif 18.saat, 24.saat: Postoperatif 24.saat

Postoperatif dönemde hastaların HMS değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil-12).



Şekil-12: Hasta memnuniyet skoru (HMS) değerlerinin karşılaştırılması (skor; ort±SS)

D: Derlenme ünitesi, 2. saat: Postoperatif 2. saat, 4. saat: Postoperatif 4. saat, 8. saat: Postoperatif 8. saat, 12. saat: Postoperatif 12. saat, 18. saat: Postoperatif 18. saat, 24. saat: Postoperatif 24. saat

TARTIŞMA ve SONUÇ

Postoperatif ağrı, hasta üzerinde oluşturduğu ajitasyon ve komplikasyonlar nedeniyle hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. İyi bir postoperatif analjezi, ağrının neden olduğu negatif etkilerin birçoğunu önlemektedir. Postoperatif ağrının giderilmesi gerekliliği, artık tüm otoritelerce kabul edilmektedir (53-57). Postoperatif ağrı, nosiseptif veya nöropatik ağrı şeklinde oluşabilir. Postoperatif ağrıyı önlemek amacıyla birçok yöntem ve ilaç kullanılmaktadır. Analjezik ajan seçiminde ağrının mekanizması göz önünde bulundurulmalı, hem nosiseptif uyarının periferden merkeze ulaşması, hem de spinal kordda meydana gelen plastisite değişiklikleri önlenmeye çalışmalıdır (58).

Preemptif analjezide amaç; cerrahi öncesi sağlanan analjezi ile santral sinir sistemini ağırlı uyarandan, hastayı hiperaljeziden, allodiniden ve artmış ağrıdan korumaktır (59).

Pasqualicci'ye göre (60) preemptif analjezi ile ilgili çalışmalardaki farklı sonuçların en önemli nedeni; konunun sadece cerrahi öncesi başlanan analjezi olarak algılanması, yeterli analjezik düzey ve yoğunluğuna erişilememesi ve analjezinin preoperatif dönemden başlayarak postoperatif döneme kadar sürdürülmemesidir.

Kissin'e göre (61), preemptif analjezi; sadece fizyolojik ağrıya yönelik olan konvansiyonel perioperatif analjezi stratejisinin aksine, patolojik ağrıya yönelik bir yöntem olarak kabul edilmelidir. Fizyolojik ağrı tedavisinde yeri olmayan, ancak santral sensitizasyon sürecini değiştirerek patolojik ağrıya etkili olabilen ajanlara dikkati çeken Kissin, sonuç olarak santral sensitizasyonun; glutamat reseptör agonistleri ile direkt etki veya afferent yolun blokajı ile indirekt etki olmak üzere iki yolla önlenebileceğini, bu iki yolun kombine edilmesinin de klinik sonuçlardaki iyileşmeyi belirgin olarak arttırabileceğini ileri sürmüştür.

Moiniche (62), preemptif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda sadece preinsizyonel ve postinsizyonel yöntemlerin karşılaştırıldığı 80 çalışmayı ele

olarak, uygulama metodu ve uygulanan ajana göre sınıflamıştır. NSAİ ilaçlar, intravenöz opioidler, intramusküler veya intravenöz NMDA reseptör agonistleri, çeşitli kaudal, epidural, spinal uygulamaları, periferik lokal anestezi uygulamalarını ayrı ayrı değerlendirmiştir. Sonuçta; hiçbir uygulamada preinsizyonel analjezi uygulanmasının, postinsizyonel analjezi uygulamasına göre bir üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Ancak; “Preemptif analjezi yararsızdır” sonucunun aksine, bu derlemede elde edilen sonuç iki yönlüdür. Özellikle tek dozlu bir analjezi yönteminin zamanlanması ile ilgili (preinsizyonel-postinsizyonel) yeni çalışmalara artık gereksinim yoktur. Bununla birlikte, preemptif analjezi ile ilgili yeni çalışmaların analjezi zamanlaması yerine protektif analjeziye, yani ağrı hipersensitivitesinin önlenmesine yönelik olması gerekir.

Niv ve ark.’na göre (63), preemptif analjezi klinik olarak fazla önemli olmasa da postoperatif subakut ağrının kesilmesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yararlıdır.

Özellikle parsiyel epilepsi nöbetlerine yönelik bir antiepileptik olarak piyasaya sürülen gabapentin ve morfin arasında, analjezik etkinlik açısından dikkate değer sinerjistik etkileşim bulunmaktadır (64-66). Morfin ve gabapentin verilen gönüllü denekler üzerinde soğuk stimülasyonla yapılan artmış ağrı tolerans testinde (67) ve nöropatik kanser ağrılarında, morfin ve gabapentinin beraber kullanımının, morfinin tek başına kullanılmasından daha etkili olduğu belirtilmektedir (68).

Literatür incelendiğinde iv HKA yönteminin hem analjezik etkinlik hem de yan etkiler açısından, diğer postoperatif analjezi uygulamaları ile karşılaştırıldığında büyük avantajlar sağladığı görülmüştür (69-72).

Aynı zamanda VAS ile birlikte HKA postoperatif ağrının değerlendirilmesinde objektif bir metod olarak kullanılmaktadır (73). Bu nedenle çalışmamızda tüm gruplara morfin ile HKA uygulandı.

Gabapentin ve lornoksikam kombinasyonunun preemptif analjezik etkinliğini lornoksikamın tek başına kullanımı ile karşılaştırdığımız çalışmamızda, Gabapentin-Lornoksikam grubunda postoperatif ilk 24 saatte toplam morfin tüketiminin, Lornoksikam grubuna göre daha düşük olduğunu

saptadık. Bu da gabapentin ile lornoksikam arasında additif bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Gabapentin kullanımında toplam morfin tüketiminin, plasebo verilen kontrol grubundan daha düşük olduğunu daha önce yapılan çalışmalar göstermektedir (37, 74, 75).

Turan ve ark. (37), rinoplasti ve endoskopik sinüs cerrahisine giren hastaların 25'ine cerrahi öncesi 1200 mg gabapentin, diğer 25 kişilik hasta grubuna da plasebo vermişler. Cerrahi boyunca 5., 15., 30., 45. ve 60. dk'lardaki ağrı skorlarını değerlendirdiklerinde, 45. ve 60. dk'larda intraoperatif ağrı skorlarının ve operasyon boyunca fentanil tüketiminin, gabapentin grubunda, plaseboya göre anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Radhakrishnan ve ark. (76), hayvan deneylerinde insizyonel ağrı modelleri üzerinde gabapentinin intraoperatif morfin tüketimi üzerine olan etkisini araştırmışlar ve gabapentinin perioperatif ağrı üzerine etkisinin çelişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Yoon ve Taksh (77), intratekal gabapentinin ağrı ve hemodinami üzerine olan etkisini araştırdıkları bir çalışmada; ratlara subkutanöz olarak 50 ml %5 formol solüsyonu vermişler ve ağrı ile ilişkili yanıtları pençenin sallanması ve uzaklaştırılması olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında, formol enjeksiyonundan önce ve sonra gabapentini intratekal olarak vermişlerdir. 100 mcg ve 300 mcg olarak verilen gabapentin ile sonuçta somatosempatik refleksin ve somatosensoriel refleksin azaldığını göstermişlerdir. Pandey ve ark. (78), laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirecek hastalara; operasyondan 2 saat önce 300 mg gabapentin verdiklerinde, postoperatif 0. ve 24. saatlerde VAS'ın gabapentin grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu ve fentanil tüketiminin anlamlı olarak az olduğunu saptamışlardır. Rorarius ve ark. (79), vajinal histerektomi operasyonu geçirecek hastalara operasyondan 2.5 saat önce 1200 mg gabapentin ve kontrol grubuna 15 mg oksazepam vermişlerdir. VAS'ın postoperatif 1., 2., 4., 8. ve 20. saatte azaldığını ve postoperatif 0-20. saatler arasında fentanil tüketiminin gabapentin grubunda azaldığını ortaya koymuşlardır. Fassoulaki ve ark. (80), mastektomi operasyonuna giren 46 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, cerrahiden bir gece önce 22 hastaya 1200 mg oral gabapentin ve 24 hastaya plasebo vermişler, VAS ve

parasetamol tüketiminin gabapentin grubunda anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Gabapentin ile postoperatif ağrı üzerine yapılmış hayvan modelli çalışmalarda; Singh ve ark. (81), farelere subkutan formol enjekte etmeden önce 30 mg/kg, 100 mg/kg, 300 mg/kg subkutan gabapentin enjekte etmişlerdir. Gabapentin verilmesini takiben 30 dk sonra plantar subkutan formol uygulamışlar ve iki yüksek dozun farelerde yalanma/ısıрма süresini kısalttığını göstermişlerdir. Gabapentinin, ilk noisepatif stimulusu etkilemediğini, ancak inflamasyon ile tetiklenen ağrıyı azalttığını bildirmişlerdir.

Dixit ve ark. (82), farelerde 50 mcg'lik %5 formol enjeksiyonundan önce 10 mg/kg, 30 mg/kg, 90 mg/kg subkutan olarak gabapentin, kontrol grubuna ise serum fizyolojik enjeksiyonu yapmışlar. Formolün subkutan plantar enjeksiyonu sonrasında 2000 saniye boyunca fareleri gözlemlemişler ve gabapentinin doza bağlı olarak ağrıyı azalttığını saptamışlardır.

Ian Gilron ve ark.'nın (83) gabapentin, rofekoksib ve bu iki ilacın kombine kullanılmasının total abdominal histerektomi sonrası oluşan ağrı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; rofekoksib ve gabapentin arasında sinerjik bir etki bulunamamış, ancak toplam morfin gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Rofekoksibin kardiyovasküler sistem üzerine olan ölümcül etkileri nedeniyle piyasadan kaldırılması gözönüne alındığında, gabapentin-lornoksikam kombinasyonu daha üstün olarak değerlendirilebilir.

Driks ve ark. (74), tek doz gabapentinin mastektomi sonrası postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; toplam morfin tüketimini gabapentin grubunda (15 mg), kontrol grubuna (29 mg) göre daha düşük olarak bulmuşlardır ($p < 0.001$). Bu çalışma da gabapentinin postoperatif analjezik etkinliğini desteklemektedir. Biz de çalışmamızda Lornoksikam-Gabapentin grubunda (21.29 mg) morfin tüketimini, Lornoksikam grubuna (47.36 mg) göre daha düşük bulduk. Toplam morfin tüketiminin bizim yaptığımız çalışmada daha yüksek bulunmasının nedeni laparoskopik kolesistektominin mastektomiyle kıyaslandığında cerrahi alan nedeniyle hareketle, öksürükle, solunumla birlikte artan batın içi basıncın daha fazla ağrıya neden olmasıdır.

NSAİ ilaçlar postoperatif ağrı tedavisi için kullanıldığında bazı avantajlara sahiptir. Birincisi, opioidlerden farklı olarak hasta bağımlılığı riski taşımazlar; ikincisi, parasetamolden farklı olarak postoperatif hastada lokal enflamasyonu, ödemi ve bunlara bağlı ağrıyı gidermeye yardımcı olacak antienflamatuar etkileri vardır (84). Lornoksikamla ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen, tedavi edici dozu ve toksik etkileri konusunda halen görüş birliğine varılamamıştır (85). Diğer yandan Buritova ve Besson (86), sıçanlarda lornoksikamın 0.3 mg/kg'lık dozunun bile nosisepsiyonu azaltmada etkili olduğunu göstermişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, NSAİ ilaçların sadece periferde etkili olmadığı, santral mekanizmaların da analjezik etkide rol oynayabileceği bildirilmiştir (87). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, spinal seviyede COX enziminin mevcut olduğu ve periferik analjezik etkinin santral yolla da desteklendiği gösterilmiştir (88). NSAİ ilaçlar santral etkilerini opioidler, serotonerjik, NMDA reseptörleri ve eksitatuar aminoasitler yoluyla da gösterebilirler (89). Aynı zamanda bu ilaçların antienflamatuar etkilerini, indüklenebilen nitrikoksit (NO) üzerinden gösterdiği bildirilmiştir (90). Preemptif analjezide NSAİ ilaçların santral sentezasyonu önleyerek etkisini gösterirken, periferik olarak NO siklik GMP yolağının modülasyonu da ek bir mekanizma oluşturmaktadır (91).

Sen ve ark.'nın (92) yaptığı sıçan çalışmasında sıçanların, peritonları içine, her 100 gramları için 1 ml olacak şekilde hazırlanan ilaçlar verilmiş. Birinci gruptaki sıçanlara serum fizyolojik, ikinci gruba lornoksikam 1.3 mg/kg, üçüncü gruba lornoksikam 1.3 mg/kg ile nitrogliserin 1 mg/kg, dördüncü gruba lornoksikam 2.6 mg/kg ve beşinci gruba ise lornoksikam 2.6 mg/kg ile nitrogliserin 1 mg/kg birlikte verilmiş. İlaçlar verilmeden önce ve verildikten sonra 30., 60., 90. dakikalarda "tail-flick" testi yapmışlar, sıçanların kuyruk çekme sürelerini karşılaştırmışlar. Sonuçta gruplar arasında önemli fark olmadığını ve lornoksikamın dozunu artırmalarına rağmen etkinliğinin değişmediğini gözlemlemişler.

Özkarakaş ve ark.'nın (93) yaptıkları bir diğer çalışmada lornoksikam ve ketaminin hiperanaljezik etkileri sıçanlarda karşılaştırılmış, bu amaçla

sıçanların kuyruklarının distal kısımlarına formalin injeksiyonu uygulanmış, formalin enjeksiyonundan 30 dk önce lornoksikam 1.3 mg/kg ve ketamin 10 mg/kg intraperitoneal uygulanmış. 30, 60, 90, 120 dk sonra plantar test düzeneği kullanılarak sıçanın sol arka ayağını çekmesine kadar geçen süre ölçülmüş, gruplar arasında fark bulunamamıştır.

Geleneksel NSAİ ilaçların postoperatif opioid kullanımını azaltarak, opioide bağlı yan etkileri azalttığı ve analjezi kalitesini arttırdığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. NSAİ ilaçlar perioperatif dönemde oldukça sık kullanılmaktadır, ancak renal, gastrointestinal ve homeostatik yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (94). Selektif COX-2 inhibitörlerinin daha az gastrointestinal, renal ve homeostatik yan etkileri ile geleneksel NSAİ ilaçlar gibi periferik ağrıyı azalttığı ve santral duyarlılaşmada da etkili rolleri olabileceği belirtilmektedir (95).

Karaaslan ve ark. (96), çalışmalarında postoperatif 12 ile 24 saat arasındaki morfin tüketimlerini, preemptif selekoksib verilen olgularda daha düşük bulmuşlardır. Selekoksibin yarılanma ömrü 11.2 saattir. Bu süre içinde selekoksib verilen grupta daha az morfin tüketimi olması selekoksibin preemptif analjezik etkinliğinin göstergesi olarak kabul etmişlerdir. Akın ve ark. (72), cerrahiden 1 saat önce 20 mg peroral piroksikam verdikleri çalışmalarında morfin tüketimini piroksikam grubunda 24.51 ± 8.59 mg, kontrol grubunda 49.16 ± 7.64 mg, bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da lornoksikam verilen grupta morfin tüketimi 24 saatte 47.36 ± 11.70 mg, gabapentin-lornoksikam verilen grupta ise 21.29 ± 14.21 mg olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Rosenow ve ark. (97) lornoksikamın postoperatif ağrı üzerindeki etkinliğini tayin etmek için, laminektomi sonrası orta ile şiddetli ağrısı olan 80 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada; hastalara, ilk analjezi talepleri üzerine, izotonik distile su (plasebo) veya iv yoldan petidin 50 mg veya iv yoldan 4 mg veya 8 mg lornoksikam vermişler. Yeniden ilaç alma zamanı medyan değerini, plasebo için 35 dakika, lornoksikam 4 mg için 38 dakika, lornoksikam 8 mg için 100 dakika ve petidin için 75 dakika bulmuşlar. Lornoksikam 8 mg alan hastalar, 24 saat içerisinde ortalama 2.6 doza, diğer

gruplar ise 3 doza ihtiyaç duymuşlardır. Yani iv yoldan alınan lornoksikamın 8 mg'ını orta ile şiddetli post laminektomi ağrısını dindirmede iv yoldan verilen petidin 50 mg kadar etkili bulmuşlar ve az sayıda yan etki tespit etmişlerdir. Katz ve ark.'nın (98) yaptığı bir diğer çalışmada ise, laminektomi uygulanmış olan hastalara postoperatif HKA aleti ile lornoksikam ve morfin verilmiş, sonrasında analjezik etkilerini karşılaştırmışlar. Lornoksikam ve morfinle istatistiksel olarak yeterli analjezi düzeyine ulaşmışlar. Özyılmaz ve ark.'nın (99) yaptığı bir diğer çalışmada lomber disk cerrahisinde preemtif verilen lornoksikamın analjezik etkinliği araştırılmış. Grup-I'e (preemtif grup) induksiyondan hemen önce iv 8 mg lornoksikam, ameliyat sırasında ciltaltı kapatılırken 2 ml serum fizyolojik (SF), Grup-II'ye (intraoperatif grup) operasyon öncesi 2 ml SF, operasyon bitiminde ciltaltı kapatılırken iv 8 mg lornoksikam verilmiş. Grup-III'e (kontrol grubu) operasyon öncesi ve ciltaltı kapatılırken 2 ml SF iv yoldan uygulanmış. Postoperatif analjezi, hasta kontrollü iv morfinle sağlanmış. Hastaların ağrı düzeyleri VAS ile belirlenmiş. Grupların 0., 15., 30., 45., 60. dk'lardaki ve 2., 4., 6., 12., 24. saatlerdeki VAS skorları, morfin tüketim miktarları ve 24 saatlik toplam morfin tüketimi karşılaştırılmış. Grup-I'in postoperatif VAS skorları, morfin tüketim miktarları ve 24 saatlik toplam morfin tüketimi Grup-II ve Grup-III'e göre anlamlı derecede düşük bulunmuş. Grup-II'nin VAS skorları geç postoperatif dönemde Grup-III'e göre düşük olmakla birlikte morfin tüketim miktarı ve 24 saatlik toplam morfin tüketiminde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmada preemtif olarak uygulanmış olan lornoksikamın postoperatif analjezi kalitesini iyileştirdiği ve ameliyat sonrası morfin tüketiminde azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Biz çalışmamızda lornoksikamın tek başına preemtif özelliğini araştırmak yerine, preemtif özelliği daha önce yapılan çalışmalarda yayınlanmış olan gabapentin ile lornoksikam kombinasyonunun daha etkin postoperatif analjezi sağlayacağını düşünerek, bir gruba preemtif lornoksikam, diğer gruba preemtif lornoksikam-gabapentin kombinasyonu verilen hastaların postoperatif analjezik gereksinimlerini araştırdık.

Postoperatif dönemdeki opioid tüketiminin preemtif analjeziyi değerlendirmede tek başına yeterli olmadığı, çünkü postoperatif ağrı

yoğunluğu ile analjezik tüketimi arasında birebir ilişki olmadığı belirtilmektedir (100, 101). Aubrun ve ark. (102) VAS ölçümleri ile morfin tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sonuçta VAS ve morfin tüketimi arasındaki ilişkinin orantılı olmadığını bulmuşlardır. Ağrıyı geçirecek morfin dozu, farmakodinamik etki yanında, farmakokinetik ve farmakogenetik etkilerle de ilgilidir. İnanoğlu ve ark. (103), varikozel ligasyonu uygulanacak 44 hastaya cilt insizyonundan 30 dk önce verilen 8 mg lornoksikamın, postoperatif verilen lornoksikama göre, postoperatif 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerdeki VAS skorlarının anlamlı olarak ($p<0.005$) düşük olduğunu ve hastaların ek analjezik gereksinimlerinin azaldığını ($p=0.001$) saptamışlardır. Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmadığı için lornoksikamın tek başına kullanıldığında postoperatif 2., 4., 8., 12., 18. ve 24. saatlerde bakılan VAS değerlerini düşürüp düşürmediğini değerlendiremedik, fakat lornoksikam-gabapentin kombinasyonunda postoperatif 18. saatteki VAS değerleri, lornoksikam grubuna göre anlamlı olarak daha düşük ($p=0.036$), ek analjezik gereksinimi anlamlı olarak daha az ($p=0.002$) bulundu.

Preemptif analjezi çalışmalarında erken postoperatif dönemde kontrol grubunda antinosiseptif tedavi uygulaması etik olarak zorunludur (104). HKA postoperatif analjezi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak kullanılan opioidlerin dozuna bağlı solunum depresyonu, sedasyon, idrar retansiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar sonucu oluşabilen ölümlerin çoğu solunum depresyonuna bağlıdır (105). Solunum depresyonunun erken fark edilmesinde sedasyonun değerli bir parametre olduğu bildirilmektedir (106). Akın ve ark.'nın (72) çalışmasında 24 saatteki morfin tüketimi piroksikam grubunda 24.51 ± 8.59 mg, plasebo grubunda 49.16 ± 7.64 mg bulunmuş, fakat sedasyon skorları gruplar arasında benzer kaydedilmiştir. Karaaslan ve ark.'nın (96) çalışmasında, selekoksib grubunda toplam morfin tüketimi 24.78 ± 5.95 mg, kontrol grubunda ise 34.78 ± 10.38 mg bulunmuş, sedasyon skorları kontrol grubunda 4 ve 8. saatlerde yüksek tespit edilmiştir. Smith ve ark.'nın (107) çalışmasında morfin tüketimi 24 saatte parekoksib grubunda 54 mg, plasebo grubunda 72 mg bulunmasına rağmen sedasyon skoru gruplar arası anlamlı farklılık

göstermemiştir. Bizim çalışmamızda da lornoksikam kullanılan grupta 24 saatteki toplam morfin tüketimini 47.36 ± 11.70 mg, lornoksikam-gabapentin grubunda 21.29 ± 14.21 mg olmasına rağmen, gruplar arası karşılaştırmada Ramsay sedasyon skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Postoperatif bulantı ve kusma etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Opioidler postoperatif bulantı ve kusma insidansını artıran en önemli faktörlerden biridir. HKA'da morfin kullanımı ile bu oran %50'lerin üzerine çıkmaktadır (108-110). Karaaslan ve ark.'nın (96) çalışmasında preemptif amaçla selekoksib kullanılmıştır, yan etkiler açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada morfin HKA ile 2mg yükleme, 1mg bolus, 10 dakika kilitli kalma süresi ve 20 mg 4 saatlik limit olacak şekilde ayarlanmıştır. Akın ve ark.'nın (72) çalışmasında da bulantı skorları açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada preemptif amaçla piroksikam kullanılmıştır. Morfin ile hazırlanmış HKA cihazında bazal infüzyon 0.1 mg/saat, bolus 0.5 mg, kilitli kalma süresi 15 dakika olacak şekilde ayarlanmış. Smith ve ark.'nın (107) çalışmasında ise HKA, morfin ile 1mg bolus, 5 dakika kilit olacak şekilde ayarlanmıştır. 24 saatte parekoksib grubunda 54 mg, kontrol grubunda 72 mg morfin tüketimi bulunmasına rağmen bulantı - kusma epizodları ve antiemetik kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Biz de çalışmamızda morfin ile hazırlanmış HKA kullandık. HKA cihazını, morfin 1 mg/ml konsantrasyonda, 2 mg bolus doz, 15 dk kilit süresi ve 24 mg/4 saat limit olacak şekilde ayarladık. Postoperatif bulantı-kusma sıklığını karşılaştırdığımızda, postperatif 2. saatte Lornoksikam grubunda bulantı-kusma anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0.023$).

Sonuç olarak: Laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirmiş hastalarda, preoperatif 1 saat önce peroral verilen 8 mg lornoksikama ek olarak peroral verilen 800 mg gabapentin kombinasyonu uygulanan olguların, yalnızca peroral 8 mg lornoksikam uygulanan olgulara göre postoperatif VAS değerlerinin ve HKA ile morfin tüketimlerinin daha düşük olduğunu, ilk analjezik gereksinim zamanlarının daha uzun olduğunu, ek analjezik

gereksinimlerinin daha az olduğunu saptadık. Lornoksikam-gabapentin kombinasyonunun lornoksikama göre daha etkin postoperatif analjezi sağladığı kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Micaela M, Buckley T, Brogden NR. Drugs focus on ketorolac. London 1990; 39:86-109.
2. Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı 2004;16:42-3.
3. Jay RC, Mollie A, Bourgain JL, et al. Postoperative pulmonary complications: General anesthesia with postoperative parenteral morphine. Surgery 1988;104:57-63.
4. Gust R, Pecher S, Gust A, et al. Effect of patient controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. Crit Care Med 1999;27: 2218-23.
5. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Erdine S (editör) Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002.124-8.
6. Sechzer PH. Patient controlled analgesia: a retrospective. Anesthesiology 1990;72:735-6.
7. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. Anesthesiology 2002;96:725-41.
8. Kehlet H, Dahl JB. The value of 'multimodal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993;77:1048-56.
9. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. Anesthesiol Clin North America 2005;23:185-202.
10. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). Lancet 1913;185:7-16.
11. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993;77:362-79.
12. Craig TH. Multimodal postoperative pain management. Am J Health-Syst Pharm 2004;61:4-10.
13. Kelly JD, Ahmed M, Brull SJ. Preemptive analgesia II. Recent advances and current trends. Can J Anesth 2001;48:1091-101.
14. Wilson RTJ, Leith S, Jackson IJB, Hunter D. Preemptive analgesia from intravenous administration of opioids. Anaesthesia 1994;49:591-3.
15. Kiss IE, Killian M. Does opiate premedication influence postoperative analgesia ? A prospective study. Pain 1992; 48:157-8.
16. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain –the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. Pain 1988;33:291-5.
17. Simpson KH, Madej TH, McDowell JM, et al. Comparison of extradural morphine after caesarean section. Br J Anaesth 1988;60:627-31.
18. Serpell MG, Thomson MF. Comparasion of piraxicam with placebo in the management of pain after hip replacement. Br J Anaesth 1989;63:354-6.
19. Owen J, Glavin RJ, Shaw NA. Ibuprofen in the management of postoperative pain. Br J Anaesth 1988;58:1371-5.

20. Malmgrem AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P reseptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992;257:1276-9.
21. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth* 1992;69:1-3.
22. Austin KI, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentration and analgesic response: A preliminary report. *Anesthesiology* 1980;53:460-6.
23. Richmond CE, Bromley LM, Woolf CJ. Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet* 1993;342:73-5.
24. Owen H, Mather LE, Rowley K. The development and clinical use of patient- controlled analgesia. *Anaesth Intensive Care* 1988;16:437-47.
25. Navil FS. Pediatric Postoperative Pain Management. In: F. Michael Ferrante, Timothy R. VadeBoncouer (eds). *Postoperative Pain Management*. 1st edition. New York: Churchill Livingstone;1993. 485-518.
26. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998;29:233-49.
27. Oin N, Yagel S, Momplaisir ML, Codd EE, D'Adrea MR. Molecular cloning and characterization of the human voltage-gated calcium channel alfa2 delta4 subunit. *Mol Pharmacol* 2002;62:485-96.
28. Butt A, Mohammad K, Ommid M, et al. A randomized double blind placebo controlled study of prophylactic gabapentin for prevention of postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing mastectomy. *The Internet Journal of Anesthesiology* 2011;30:1-3.
29. Neville MW. Gabapentin in the management of neuropathic pain. *Am J of Pain manag* 2000;10:6-12.
30. Magnus L. Nonepileptic uses of gabapentin. *Epilepsia* 1999;40:66-72.
31. Backonja RLG. Gabapentin dosing for neuropatic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25:81-104.
32. Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Gabapentin supresses cutaneous hyperalgesia following heat- capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002;97:102-7.
33. Gee NS, Brown JP, Dissanyake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (neurontin) binds to the alpha2delta subunit of calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271:5768-76.
34. Lou ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha) 2(delta) calcium channel subunit and its correlaion with allodynia in spinal nevre-injured rats. *J Neurosci* 2001;21:1868-75.
35. Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin affects glutamaterjic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 2000; 85:405-14.
36. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anesthesia* 2002;57:451-62.
37. Turan A, Memiş D, Karamlıoğlu B, et al. Analgesic effects of gabapentin in ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 2004;99:375-8.
38. Johnson FN, Johnson RD, Martin L, Armer ML. Gabapentin in the treatment of neuropatic pain. *Rev Contemp Pharmacother* 2001;12:125-6.

39. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2000;91:680-7.
40. Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, Hong M. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat pawpressure and tail flick tests. *Anesthesiology* 2003;98:1288-92.
41. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson Aj, Wu CL. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: A meta analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:237-47.
42. Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in in the treatment of postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1130-6.
43. Cooper S, Hersh E, Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxicam derivate. *Adv Ther* 1996;13:67-77.
44. Berry H, Bird HA, Black C, et al. A double blind, multicentre, plasebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Ann Rheum Dis* 1992;51:238-42.
45. Dickson JF, Wilkens RF. Nonsteroidal anti inflammatory drugs in treatement of rheumatoids. *Clin Immunther* 1994;2185-91.
46. King JS. Dexametasone a helpful adjunct in management after lumbar discectomy. *Neurosurgery* 1984;14:697-700.
47. Radhofer S, Welte. Lornoxicam, A new potent NSAID with an improved tolerability profile; drugs of today. 2000;55-73.
48. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflamatory conditions. *Drugs* 1996;51:639-57.
49. Kara İ, Yavuz L, Ceylan BY, Eroğlu F. Preoperatif üç farklı yolla uygulanan lornoksikamın postoperatif analjezi üzerine etkisi. *Ağrı* 2008;20:23-9.
50. Grover VK, Mathew PJ, Yaddanapudi S, Sehgal S. A single dose of preoperative gabapentin for pain reduction and requirement of morphine after total mastectomy and axillary dissection: randomized placebo-controlled double-blind trial. *J Postgrad Med* 2009;55:257-60.
51. McKeon GP, Pacharinsak C, Long CT, et al. Analgesic effects of tramadol, tramadol-gabapentin, and buprenorphine in an incisional model of pain in rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2011;50:192-7.
52. Karaman Y, Kebapci E, Gurkan A. The preemptive analgesic effect of lornoxicam in patients undergoing major abdominal surgery: a randomised controlled study. *Int J Surg* 2008;6:193-6.
53. Matarushi MR, Keis NA, Smouse DJ, Workman ML. The effects of steroids on post operative nausea and vomiting. *Nurse Anaest* 1990;1:183-9.
54. Jonson T, Rude C, Randberg FA, et al. Postoperative pain treated with piroxicam and buprenorphine each drug alone or in a combination. *Pain* 1990;41:71-80.
55. Yost NP, Bloom SL, Sibley MK, Lo JY, McIntire DD, Leveno KJ. A hospitalsponsored quality improvement study of pain management after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1341-6.

56. Aflietti P, Saggini R, Piscini S. IV Indoprofen in the prevention of postoperative pain. *Current Therapy and Research* 1984;136:1235-41.
57. Mac Intyre P. General Surgery. In: Alman KG, Wilson HI. (eds). *Oxford Handbook of Anaesthesia*. New York: Oxford University Press; 2002. 277-98.
58. Talu GK, Özyalçın S, Dereli N, Şentürk M, Yücel A. Torakotomi ağrısında farklı yollardan uygulanan ketaminin etkinliği: randomize çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma. *Ağrı* 2002;14:54-9.
59. Jorgen B. Dahl, Steen Moiniche. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1130-6.
60. Pasquallicci A. Experimental and clinical studies about the preemptive analgesia with local anesthetics. Possible reasons of the failure. *Minerva Anesthesiol* 1998;64:445-57.
61. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1138 –43.
62. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002;96:725-41.
63. Niv D, Lang DE, Devor M. The effect of preemptive analgesia on subacute postoperative pain. *Minerva Anesthesiol* 1999;65:127-40.
64. Mao T, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg* 2009;91:680-7.
65. Rosengerg JM, Harrel C, Ristic H, Werner R, de Rosayro AM. The effect of gabapentin on neuropatic pain. *Clin J Pain* 1997;13:251-5.
66. Shimoyama M, Shimoyama N, Inturrisi CE, Elliott KJ. Gabapentin enhances the antinociceptive effects of spinal morphine in the rat tail-flick test. *Pain* 1997;72:375-82.
67. Eckhardt K, Ammon S, Hoffman U, et al. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91:185-91.
68. Careceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropatic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:441-5.
69. Zucker TP, Flesche CW, Germing U, et al. Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. *Pain* 1998;75:305-12.
70. Miaskowski C. Patient-controlled modalities for acute postoperative pain management. *J Perianesth Nurs* 2005;20:255-67.
71. Yimyaem PR, Kritsanaprakornkit W, Thienthong S, et al. Post-operative pain management by acute pain service in a university hospital, Thailand. *Acute Pain* 2006;8:161-7.
72. Akın A, Esmaoğlu A, Boyacı A. Total kalça protezi uygulanan hastalarda piroksikamın preemtif analjezi etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002;30:161-5.
73. Turan A, Karamanoğlu B, Memis D, et al. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004;98:1370-3.
74. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, et al. A randomized study of the effects of single dose gabapentin versus placebo on postoperative pain

- and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002;97:560-4.
75. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, et al. Evolution of optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discektomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:65-8.
 76. Radhakrishnan M, Bithal PK, Chaturvedi A. Effect of preemptive gabapentin on postoperative pain relief and morphine consumption following lumba laminectomy and discektomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:125-8.
 77. Yoon MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behaviour and hemodynamics on the formalin test in the rat. *Anesth Analg* 1999;89:434-9.
 78. Pandey CK, Priye S, Singh S, et al. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth* 2004; 51: 358-63.
 79. Rorarius MGF, Mennander S, Suominen P. Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain* 2004;110:175-81.
 80. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery. *Anesth Analg* 2002;95:985-91.
 81. Singh L, Field MJ, Ferris P. The antiepileptic agent gabapentin possesses anxiolyticlike and antinociceptive actions that are reversed by D-serine. *Psychopharmacology* 1996;127:1-9.
 82. Dixit R, Bhargava VK, Kaur N. Antinociceptive effects of gabapentin in rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000;44:233-4.
 83. Gilron I, Orr E, Tu D, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005;113:191-200.
 84. Martens M. Postoperative pain. *Clin Drug Invest* 2000;47-50.
 85. Skjodt NM, Davies NM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam. A short half-life oxycam. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:421-8.
 86. Buritova J and Besson M. Dose-related anti-inflammatory/analgesic effects of lornoxicam: A spinal c-Fos protein study in the rat. *Inflamm Res* 1998;47:18-25.
 87. Berg J, Fellier H, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/2, inducible nitric oxide (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *Inflamm Res* 1999;48:369-79.
 88. McCormack KJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processes. *Pain* 1994;59:9-43.
 89. Eroğlu L. Periferik Analjezikler. In: Erdine S. (editör) Ağrı. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2002. 487-95.

90. Wallace JL, Reuter B, Cicala C, et al. Novel nonsteroidal anti inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat. *Gastroenterology* 1994;107:173-9.
91. M. Ambriz-Tututi, A.V. Zamora, H. Urquiza-marı, V. Granados-soto. Analysis of the mechanism underlying the peripheral antinociceptive action of sildenafil in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2005;512:121– 7.
92. Sen S, Dost T, Aydin ON, et al. The effects of combination of two lornoxicam doses and nitroglycerine on acute pain in rats. *Pain* 2005;17:47-52.
93. Özkarakaş Ö, Canbay Ö, Çelebi N, Sahin A, Karagöz AH. Sıçanlarda inflamasyon ve mekanik hiperaljezi modelinde lornoksikam ve ketaminin etkileri. *Türk Anest Reanm Dern Dergisi* 2007;35:227-34.
94. Thompson JP, Sharpe P, Kiani S, Smith OO. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaest* 2000;84:151-4.
95. Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management. *Anesthesiology* 2003;99:1198-208.
96. Karaaslan E, Durmuş M, Demirbilek S. Total abdominal histerektomi olgularında selekoksibin preemtif analjezik etkinliği. *Türk Anest. Rean. Cem Mecmuası* 2003;31:84.
97. Rosenow DE, van Krieken F, Stolke D, Kursten FW. Intravenous administration of lornoxicam, a new NSAID, and pethidine for postoperative pain: a placebo-controlled pilot study. *Clin Drug Invest* 1996;11:11-9.
98. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, et al. Pre-emptive, analgesia: Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992;77:439-46.
99. Özyılmaz M, Ölmez G, Uluç DG. Lornoxicam administered preemptively appeared to improve the quality of postoperative analgesia and led to reduced consumption of opioid analgesic postoperatively. *J Anesth* 2005;13:258-62.
100. MacQuay HJ. Preemptive analgesia. *Br J Anaesth* 1992;69:1-3.
101. Austin K, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: a preliminary report. *Anesthesiology* 1980;53:460-6.
102. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using Visual Analog Score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 2003;98:1415-21.
103. İnanoğlu K, Gorur S, Akkurt CO, Güven OE, Kararmaz A. The analgesic efficacy of preoperative versus postoperative lornoxicam in varicocele repair. *J Clin Anesth* 2007;19:587-90.
104. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom* 2000;12:69-75.
105. Kurt E, Aksoy M, Acar HV, Güzeldemir ME. Torakotomilerde postoperatif iv hasta kontrollü analjezide morfin ve fentanilin erken dönem solunum fonksiyon testlerine etkileri. *Ağrı* 1998;10:52-7.

106. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87:36-46.
107. Ng A, Smith G, Davidson AC. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2003; 90:746-9.
108. Benzon HT, Wong HY, Belavic AM Jr, et al. A randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus PCA with morphine for postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 1993;76:316-22.
109. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and some methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:4-13.
110. Tramer MR, B. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during PCA therapy: a quantitative systematic review *Anesth Analg* 1999;88:1354-61.

EKLER

EK-1

Vizüel Analog Skala (VAS):



EK-2

ASA sınıflaması:

- I- Normal sağlıklı insan
- II- Hafif sistemik hastalığı olan ve fonksiyonel kısıtlaması olmayan hasta
- III- Bazı fonksiyon kısıtlamalarına neden olan ortadan ciddiye varan sistemik hastalığı olan hasta
- IV- Fonksiyonel olarak güçsüz duruma getiren ve hayatına sürekli bir tehdit oluşturan ciddi sistemik hastalığı olan hasta
- V- 24 saat içinde cerrahi ile ya da cerrahisiz ölmesi beklenen hasta
- VI- Beyin ölümü olmuş ve organları alınacak hasta

EK-3

Hasta Memnuniyet Skoru (HMS):

1. Çok memnun
2. Memnun
3. İdare eder
4. Memnun değil

EK-4

Ramsay Sedasyon Skoru (RSS):

1. Ajite, Anksiyöz veya her ikisi
2. Koopere/ Oryante/ Rahat
3. Sadece emirlere yanıt veriyor
4. Glabellaya vuru veya yüksek sesle uyaranlara canlı yanıt
5. Glabellaya vuru veya yüksek sesle uyaranlara tembel yanıt
6. Yanıt yok

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemedен bana aktaran baŐta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Gölсен Korfalı'nın Őahsında tüm hocalarıma, mesleki bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği büyük olan, çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Belgin Yavaşcaoğlu'na, bu zorlu eğitim sürecinde dostluk ve arkadaşlıklarını esirgemeyen, zorlu çalışma Őartlarını ve keyifli vakitleri paylaŐtıđım mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

YetiŐmemi ve bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, varlıkları benim için mutluluk kaynağı olan sevgili aileme teşekkür eder, beraber nice güzel günler yaŐamayı dilerim.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Bursa'da doğdum. İlk, orta, lise eğitimimi sırası ile Bursa Atatürk İlkokulu ve Bursa Erkek Lisesi'nde tamamladım. Sonrasında tıp eğitimime başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2003 yılında mezun oldum. Aynı yıl pratisyen tabip olarak Bursa İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Ümitalan Köyü Sağlık Ocağı'nda göreve başladım. 2004 yılında naklen atandığım Bursa İl Sağlık Müdürlüğü 112 Acil Sağlık Hizmetleri'nde 2007 yılına kadar görevime devam ettim. 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.