

Laparoskopik Kolesistektomi Sonrası Postoperatif Ağrı Yönetiminde Peroperatif Parasetamol veya Tenoksikam Uygulanan Hastalarda Preemptif Ketaminin Etkisi

The Effect of Preemptive Ketamine Usage in Patients Receiving Either Tenoxicam or Paracetamol Peroperatively for Pain After Laparoscopic Cholecystectomy

Dr. Asu BAĞUBEK,^a
Dr. Zeynep Nur AKÇABOY,^b
Dr. Erkan Yavuz AKÇABOY,^b
Dr. Nevzat Mehmet MUTLU,^b
Dr. Nermin GÖĞÜŞ^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Balıkesir Kadın Hastalıkları ve
Doğum Hastanesi, Balıkesir
^b1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 19.11.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 08.03.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Zeynep Nur AKÇABOY
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
zakcaboy@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, elektif laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde, preemptif 0,25 mg/kg i.v. ketamin uygulamasının, perioperatif 1 gr i.v. parasetamol veya 20 mg i.v. tenoksikam uygulanan hastalarda, postoperatif ağrı skorları, analjezik ihtiyaçları, hemodinamik parametreler, hasta memnuniyeti üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve oluşabilecek yan etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** 100 hasta randomize olarak 4 gruba ayrılarak, Grup KP'e (n=25) ketamin 0,25 mg/kg i.v. preemptif + parasetamol 1 gr i.v. infüzyon, Grup KT'a (n=25) ketamin 0,25 mg/kg i.v. preemptif + tenoksikam 20 mg i.v. infüzyon, Grup PP'e (n=25) plasebo + parasetamol 1 gr i.v. infüzyon ve Grup PT'a (n=25) ise plasebo + tenoksikam 20 mg i.v. infüzyon verildi. Hastaların hemodinamik parametreleri, postoperatif 24 saate kadar olan ağrı skorları, analjezik ihtiyaçları, hematolojik ve biyokimyasal değerleri, sedasyonları, memnuniyetleri ve yan etkileri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Derlenme odası 15. ve 30. dakikalardaki VAS skorları ortalamaları Grup PP ve Grup PT'de, Grup KP ve Grup KT'ye göre daha yüksek bulundu. Grup PP ve Grup PT'nin ilk analjezik istem zamanları ve postoperatif 24 saat boyunca toplam analjezik ihtiyaçlarının benzer olduğu ve Grup KP ve Grup KT'ye göre fazla olduğu saptandı. Grup PP ve grup KP'deki ALT ve AST değerlerindeki postoperatif artışların benzer olduğu ve grup PT ve grup KT'deki artışlardan daha yüksek olduğu bulundu. **Sonuç:** Peroperatif dönemde uygulanan 20 mg i.v. tenoksikam ile 1 gr i.v. parasetamolün, laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı yönetiminde etkinliklerinin benzer olduğu; preemptif olarak 0,25 mg/kg dozda uyguladığımız ketamin ile bu ilaçların erken dönem postoperatif ağrı parametrelerinde etkinliklerinin artırılacağı ve postoperatif dönemde analjezik ihtiyacında azalmaya sebep olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik kolesistektomi; ketamin; tenoksikam; asetaminofen; postoperatif ağrı

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to evaluate the effectiveness of preemptively given 0.25 mg/kg ketamine on patients whom either received 1 gr i.v. paracetamol or 20 mg i.v. tenoxicam peroperatively and also to compare the postoperative pain scores, analgesic requirements, hemodynamic parameters, patient satisfaction and side effects. **Material and Methods:** 100 patients were randomized into four groups as; Group KP (n=25) ketamine 0.25 mg/kg i.v. preemptively + paracetamol 1 gr i.v. infusion, Group KT (n=25) ketamine 0.25 mg/kg i.v. preemptively + tenoxicam 20 mg i.v. infusion, Group PP (n=25) placebo + paracetamol 1 gr i.v. infusion and Group PT (n=25) placebo + tenoxicam 20 mg i.v. infusion. Hemodynamic parameters, postoperative pain scores for 24 hours, analgesic requirements, hematologic and biochemical parameters, sedations, satisfactions and side effects were compared. **Results:** Mean VAS scores at 15 and 30th minutes were found to be higher in groups PP and PT than groups KP and KT. First analgesic request time and analgesic requirement throughout 24 hours were found similar in groups PP and PT but higher than in groups KP and KT. Postoperative increment in ALT and AST values in groups PP and KP were similar but were higher than in groups PT and KT. **Conclusion:** The effects of 20 mg i.v. tenoxicam and 1 gr i.v. paracetamol that were given peroperatively for pain after laparoscopic cholecystectomy were found similar. Also we found that, 0.25 mg/kg ketamine that was given preemptively can increase the effectiveness of these drugs at early postoperative period and can reduce the analgesic requirements.

Key Words: Cholecystectomy, laparoscopic; ketamine; tenoxicam; acetaminophen; pain, postoperative

Hızlı iyileşme sağlanması ve daha az cerrahi travmaya neden olması sebebiyle laparoskopik kolesistektomi, günümüzde safra taşının cerrahi tedavisinde ilk seçenek olarak uygulanan bir yöntemdir.^{1,2} Buna rağmen laparoskopik cerrahi sonrası, erken postoperatif dönemde hastaların çoğunda ciddi karın ağrısı olmakta ve güçlü analjeziye ihtiyaç duyulmaktadır.³⁻⁵ Laparoskopik cerrahinin neden olduğu postoperatif ağrı, çoğunlukla cerrahi manipulasyona ve karın içinde çözülmüş CO₂ gazının yarattığı periton irritasyonuna bağlı visseral orijinli bir ağrıdır.^{5,6} Daha az oranda da trokarların karın duvarına giriş yerlerinin neden olduğu parietal tipte karın ağrısı görülmektedir.^{4,5}

Preemptif analjezi, postoperatif ağrının, preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasıdır. Preemptif analjezinin fizyolojik temeli karmaşıktır ve ağrı yollarının modifikasyonunu içerir. Etkif preemptif analjezik teknikler, nosiseptif inputu durdurmak için, nosisepsiyon eşikliğini yükseltmek veya nosiseptör reseptör aktivitesini bloke etmek veya düşürmek gibi multimodal konseptlere bağlıdır.⁷

Multimodal analjezik teknikler, postoperatif ağrıda en etkili yöntem olarak görülmürler. Farmakolojik ajanlardan non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), opioidler, alfa 2 reseptör antagonistleri, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör blokerleri, özellikle kombinasyon halinde kullanıldığında, postoperatif ağrıyı azaltmak için sinerjistik olarak hareket ederler. Ketamin, bir NMDA reseptör antagonistidir. Bundan dolayı, subanestezik dozlarda bile, santral hipersensiviteyi bloke etme kapasitesine sahiptir.^{7,8}

Bizim bu çalışmada amacımız, daha önce laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisi için karşılaştırılmamış olan, peroperatif 20 mg i.v. tenoksikam ve 1 gr i.v. parasetamole, preemptif subanestezik dozda ketamin (0,25 mg/kg, i.v.) eklenmesinin, postoperatif ağrı skorları, analjezik ihtiyaçları, hemodinamik parametreler, 24 saat sonundaki hasta memnuniyeti üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve oluşabilecek yan etkilerini karşılandırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Randomize ve prospektif olan bu çalışma, etik kurul onayı ve uygulanacak olan anestezi yöntemi ile oluşabilecek komplikasyonlarla ilgili bilgi verildikten sonra, hastaların yazılı onamaları alınarak yapıldı. Elektif laparoskopik kolesistektomi yapılması planlanan 18-70 yaş arası ASA I-II 100 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma ilaçlarına alerjisi olan, ciddi hepatik, gastrik ve koagülasyon fonksiyon bozukluğu olan ve 48 saat önce analjezik kullanımı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ameliyat öncesi dönemde vizüel analog skala (VAS) değerlendirmesi hakkında bilgilendirildi. Ameliyathaneye gelmeden önce tüm hastalara i.v. 2 mg midazolam ile premedikasyon yapıldı.

Ameliyathaneye alınan tüm hastalar PETAŞ KMA SR 275 monitörü ile monitörize edildi ve hastaların ameliyat boyunca kalp atım hızları (KAH), sistolik arter basınçları (SAB), diastolik arter basınçları (DAB), O₂ saturasyonları (SPO₂) ve end tidal CO₂ değerleri (ETCO₂) kaydedildi. Hastaların ölçülen ilk SAB, DAB, KAH ve SPO₂ değerleri bazal değerler olarak kabul edildi. Hastaya antekübital bir damar yolu açılarak, %0,9'luk serum fizyolojik (SF) ile 5-7 ml/kg/saat intravenöz (i.v.) infüzyona başlandı. Kapalı zarf yöntemi uygulanarak hastalar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar, Grup KP'e (n= 25) ketamin 0,25 mg/kg i.v. + parasetamol 1 gr i.v. infüzyon, Grup KT'a (n= 25) ketamin 0,25 mg/kg i.v. + tenoksikam 20 mg i.v. infüzyon, Grup PP'e (n= 25) plasebo + parasetamol 1 gr i.v. infüzyon ve Grup PT'a (n= 25) ise plasebo + tenoksikam 20 mg i.v. infüzyon verilecek şekilde belirlendi.

Grup KP ve Grup KT'ye anestezi induksiyonundan önce 0,25 mg/kg ketamin i.v. olarak uygulandı. Grup PT ve PP'ye aynı miktarda SF i.v. olarak uygulandı. Ardından tüm hastalar fentanil 1 µg/kg + pentotal 5 mg/kg ve vecuronyum 0,1 mg/kg ile induksiyon yapılarak entübe edildi ve anestezi %60 NO₂+ %40 O₂ karışımı içinde %0,8-1.2 izofluran ile idame ettirildi. Mekanik ventilasyon parametreleri, ETCO₂ 28-34 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Cerrahi başladıktan sonra Grup KT ve Grup PT'a 20 mg tenoksikam 100 ml solüsyon içerisinde i.v. infüzyon olarak uygulandı. Bazal kan

basıncı ve kalp atım hızında %20'lik artış ya da hastalarda gözyaşı görülmesi durumunda 1µg/kg fentanyl i.v. olarak eklendi ve de yapılan miktar not edildi. Laparoskopi 14 mmHg intraabdominal basınçla intraperitoneal 3 L/dk CO₂ insuflasyonu ile gerçekleştirildi. Trokarlar çıkarılıp insizyon yeri kapatılmaya başladığında, Grup KP ve Grup PP'ye 1 gr parasetamol 100 ml solüsyon içinde i.v. infüzyon olarak uygulandı.

Tüm hastalara antiemetik olarak ondansetron 4 mg yapıldı. Cerrahi sonunda, 0,04-0,08 mg/kg neostigmin ile dekürarizasyon sağlandı. Spontan solunum yeterli olduğunda hastalar extübe edildi. Ayrıca cerrahi süre ve intraoperatif kanama miktarı not edildi.

Hastaların SAB, DAB, KAH, SPO₂ değerleri bazal, preemtif ketamin uygulanma sonrası, induksiyon sonrası, perioperatif 15. dakika, perioperatif 30. dakika, ekstübasyon sonrası, derlenme döneminin 15. dakikası, 30. dakikası ve 1. saatinde kaydedildi. ETCO₂ basınçları, induksiyon sonrası, perioperatif 15. dakika, perioperatif 30. dakika ve de ekstübasyon öncesi kaydedildi. Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif hemogram (hemoglobin, hematokrit), biyokimya (üre, kreatinin, Aspartat Amino Transferaz (AST), Alanin Amino Transferaz (ALT)), hemostaz panellerine (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ), protrombin zamanı (aPTT), INR) bakıldı.

Ameliyatların bitiminde, intraperitoneal CO₂'nin tamamen boşaltılmasına özen gösterildi. Hastalar derlenme ünitesine alındıktan sonra, çalışma ilaçlardan ve çalışma gruplarından habersiz bir başka anestezi uzmanı tarafından takip edildi. Hastaların ağrıları ağrı VAS (0= yok, 10= çok şiddetli) ile postoperatif 15 ile 30. dk, 1, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde değerlendirildi. Derlenme ünitesinde VAS ≥4 olduğunda, hastanın ek analjezik ihtiyacı olduğu kabul edilerek 1 mg/kg meperidin intramuskuler (i.m.) olarak yapıldı. Serviste analjezik ihtiyacı olduğunda hastalara 100 mg tramadol i.m. olarak yapıldı. Hastaların ilk analjezik yapılma zamanları ve ek analjezik yapılma sayıları kaydedildi.

Hastalara derlenme odasındaki sedasyonları 0= uyanık, 1= uykuya eğilimli, 2= uyuyor, kolay uyan-

dırılabilir, 3= derin uykuda, güçlükle uyandırılabilir şeklinde skorlanarak değerlendirildi.

Ayrıca derlenme odası ve postoperatif dönemde meydana gelebilecek yan etkiler (bulantı, kusma, psikomimetik etki, kaşıntı, başağrısı, nistagmus gibi) kaydedildi. 24. saatteki hasta memnuniyeti 0= kötü, 1= orta, 2= iyi, 3= mükemmel şeklinde değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.5 versiyonu ile yapıldı. Nominal verilerin gruplar arası karşılaştırılmaları varyans analizi (ANOVA) testi ile, farklılıkların post hoc ileri incelemeleri Tukey's HSD testi ile, ilk analjezik zamanı karşılaştırılmaları Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Tetkiklerin preoperatif ve postoperatif değişimlerinin grup içi karşılaştırmaları eşleştirilmiş t-testi ile, grup zaman etkileşimlerinin değerlendirilmesi ise tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile yapıldı. Nitel verilerin analizi ise Ki kare testi ile yapıldı. p< 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Aksi bildirilmedikçe tüm veriler ortalama ± standart deviasyon (SD) ya da sayı (n, %) olarak verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamız toplam 100 hasta üzerinde gerçekleştirildi ve tüm gruplardaki hasta sayıları eşitti (n= 25). Hastaların %26'sı erkek, %74'ü kadın hastadan oluşmaktaydı. Gruplar arasında dermografik özellikler ve ASA sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1).

Gruplar arasında cerrahi süre ve intraoperatif kanama miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Operasyon süresince ek fentanil ihtiyacı, Grup PP'da %32, Grup PT'da %32, Grup KP'da %16, Grup KT'da %12 oranında görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,196) (Tablo 2).

Hastaların SAB, DAB, KAH ve SPO₂ değerleri stabil seyretti ve başlangıçtan postoperatif 1. saate kadar olan tekrarlı ölçümlerinin değişimleri gruplar arasında benzer olarak bulundu. ETCO₂ değerleri de tüm gruplarda benzer seyretti ve başlangıçtan entübasyona kadar olan süredeki tekrarlı ölçümlerinin değişiminde gruplar arasında fark olmadığı saptandı.

TABLO 1: Gruplarda demografik veriler ve ASA sınıflaması dağılımı.

	Grup PP (n= 25)	Grup PT (n= 25)	Grup KP (n= 25)	Grup KT (n= 25)	p*
Yaş (yıl)	50,6 ± 12,7	46,4 ± 15,6	45,5 ± 10,8	48,6 ± 1,9	0,103
Kilo (kg)	69,7 ± 14,4	68,2 ± 9,7	71,3 ± 9,6	68 ± 10,9	0,349
Cins (E/K)	8/17	7/18	6/19	5/20	0,792
ASA (I/II)	3/22	2/23	2/23	3/22	0,931

* Gruplar arası karşılaştırma p değeri.

TABLO 2: Gruplarda cerrahi süre (CS), intraoperatif kanama miktarı (İOKM) ve ek fentanil ihtiyacı (EFİ) dağılımları.

	Grup PP (n= 25)	Grup PT (n= 25)	Grup KP (n= 25)	Grup KT (n= 25)	p*
CS (dk)	54 ± 14,5	50 ± 13,7	43 ± 12,1	49,6 ± 10,6	0,669
İOKM (cc)	149,6 ± 28,2	147,8 ± 34,6	156,4 ± 34,9	149,6 ± 23,2	0,093
EFİ (var/yok)	8/17	8/17	4/21	3/22	0,196

* Gruplar arası karşılaştırma p değeri.

Hastaların ortalama VAS skorları Tablo 3'te verilmektedir. Derlenme odası 15 ve 30. dakikalardaki VAS skorları ortalamaları Grup PP ve Grup PT'de Grup KP ve Grup KT'ye göre daha yüksek bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi (p= 0,003, p< 0,001) Diğer zaman dilimlerindeki VAS skorlarında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Tablo 4'te gruplarda analjezik ihtiyaçlarının dağılımı verilmektedir. Grup PP ve Grup PT'nin postoperatif ek analjezik gereksinimlerinin benzer olduğu ve Grup KP ve Grup KT'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla olduğu saptandı (p= 0,024). Tüm hastaların %85'inde serviste analjezik ihtiyacı oldu. Grup PP ve PT'nin serviste analjezik ihtiyaçlarının benzer olduğu ve Grup KP ve KT'ye

göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla olduğu saptandı (p= 0,022). Ancak gruplarda ilk analjezik yapılma zamanlarının ortalaması benzer bulundu ve istatistiksel farklılık saptanmadı (p= 0,447). Ek analjezik yapılma sayıları karşılaştırıldığında, Grup PP ve PT'nin, Grup KT ve KP'ye göre daha fazla analjezik ihtiyacı olduğu saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,017).

Tetkiklerin preoperatif ve postoperatif ölçümlerindeki değişimleri her grup içinde ayrı ayrı değerlendirildi. Hb ve Htc değerlerinde tüm gruplarda azalma olduğu ve bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. ALT ve AST değerlerinin ise tüm gruplarda arttığı ve bu değişimlerin tüm gruplarda anlamlı olduğu bulundu. APTT, PTZ, INR, üre, kreatinin değerle-

TABLO 3: Gruplarda ağrı skorları (VAS) dağılımı.

	Grup PP (n= 25)	Grup PT (n= 25)	Grup KP (n= 25)	Grup KT (n= 25)	p*
15. dk	3.4 ± 0.9	3.4 ± 1.1	2.8 ± 1	2.5 ± 0.9	0.003**
30. dk	4.7 ± 1.6	4.7 ± 1.8	3.5 ± 0.9	3.2 ± 0.8	<0.001**
1. saat	4.8 ± 1.4	4.7 ± 1.6	4.5 ± 1.9	4.4 ± 1.1	0.716
4. saat	4.6 ± 1.1	4.5 ± 0.9	4.4 ± 1.1	4.2 ± 0.9	0.488
8. saat	3.9 ± 1	3.8 ± 1	3.7 ± 0.8	3.7 ± 1.1	0.752
12. saat	3.7 ± 0.9	3.5 ± 1.1	3.4 ± 1.1	3.4 ± 0.9	0.738
24. saat	2.8 ± 1	2.6 ± 0.8	2.5 ± 0.9	2.4 ± 0.7	0.587

* Gruplar arası karşılaştırma p değeri.

** Grup PP ve PT benzer, Grup KP ve KT benzer, bu gruplar istatistiksel olarak farklı.

TABLO 4: Gruplarda analjezik ihtiyaçlarının dağılımı.

		GrupPP (n= 25)	Grup PT (n= 25)	Grup KP (n= 25)	Grup KT (n= 25)	
Ek analjezik ihtiyacı	Var	15	14	7	7	
	Yok	10	11	18	18	
Serviste analjezik ihtiyacı	Var	24	24	19	18	
	Yok	1	1	6	7	
İlk analjezik zamanı (dk)		114,6 ± 163,3	110,8 ± 176,9	136,9 ± 187,5	143,6 ± 195,6	
Ek analjezik yapıma sayısı		(0/1/2)	(1/14/10)	(1/15/9)	(6/15/4)	(7/16/2)

rindeki değişimlerin ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Tetkiklerin preoperatif ve postoperatif dönemdeki değişimlerinin gruplar arasında anlamlı olup olmadığı incelendiğinde (grup zaman etkileşimi); Hb, Htc, APTT, PTZ, INR, üre ve kreatinin değerlerindeki zamanla değişimlerin, tüm gruplarda benzer olduğu görüldü ($p_{Hb}= 0,644$, $p_{Htc}= 0,182$, $p_{APTT}= 0,828$, $p_{PTZ}= 0,327$, $p_{INR}= 0,281$, $p_{üre}= 0,726$, $p_{krea}= 0,22$). Ancak ALT ve AST değerlerindeki değişimlerin gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık gösterdiği saptandı. Post hoc ileri incelemelerde, her iki tetkik için de grup PP ve grup KP'deki artışların benzer olduğu ve grup PT ve grup KT'deki artışlardan daha yüksek olduğu bulundu. ALT ve AST değerlerindeki grup zaman etkileşimi dağılımı Tablo 5'te verilmiştir.

Sedasyon skorlarının gruplar arasında karşılaştırılmasında fark saptanmadı ($p= 0,570$). Hasta memnuniyeti bütün hastalarda %30 (30 hasta) oranında mükemmel, %42 (42 hasta) oranında iyi, %27 (27 hasta) oranında orta ve de %1 (1 hasta) oranında kötü olarak saptanmıştır. Grup KP ve Grup KT'de memnuniyet skorları iyi ve mükemmel olan hasta sayısı Grup PP ve Grup PT'ye göre daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel inceleme-

de fark görülmedi ($p= 0,181$). Gruplarda yan etki dağılımları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 6).

TARTIŞMA

Bu çalışmada amacımız, elektif laparoskopik kole-sistektomi cerrahisinde, perioperatif i.v. 1gr parasetamol veya i.v. 20 mg tenoksikam infüzyonu uygulanan hastalarda, preemptif subanestezik dozda (0,25 mg/kg) ketamin uygulamasının, postoperatif 24 saat boyunca analjezi ve hasta memnuniyeti üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Çalışmanın sonunda, preemptif olarak 0,25 mg/kg dozda kullanılan ketaminin, özellikle erken dönem postoperatif ağrının önlenmesinde etkin olduğunu ve postoperatif analjezik ihtiyacında azalmaya sebep olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanısıra preoperatif olarak kullanılan 20 mg i.v. tenoksikam ve 1 gr i.v. parasetamolün postoperatif ağrının önlenmesinde etkinliklerinin benzer olduğu, ancak tek başlarına kullanıldıklarında yeterli olamayabilecekleri tespit edilmiştir.

Hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azaltması nedeniyle son yıllarda laparoskopik cerrahi uygulamalarında artış görülmektedir. Fakat laparoskopik kole-sistektomi subkostal laparatomiden

TABLO 5: Gruplarda preoperatif ve postoperatif ALT ve AST değerleri.

		Grup PP (n= 25)	Grup PT (n= 25)	Grup KP (n= 25)	Grup KT (n= 25)	p*
ALT	Preop	25.5 ± 14.8	21.7 ± 11.5	23.7 ± 15	28.2 ± 21.2	0.001
	Postop	57.5 ± 31.2	37.5 ± 19.8	58.9 ± 28.6	39.8 ± 17.2	
AST	Preop	21.7 ± 6.1	19.8 ± 8.2	20.6 ± 9.1	22.6 ± 11.9	0.001
	Postop	72.1 ± 43.1	47.3 ± 22.6	65.7 ± 31.4	41.7 ± 22.4	

* Gruplarda ALT ve AST değerlerinin grup zaman etkileşimi (preoperatif ve postoperatif) p değeri.

TABLO 6: Gruplarda sedasyon skorları (SS), hasta memnuniyetleri (HM) ve yan etkilerin dağılımı.

		Grup PP (n= 25)	Grup PT (n= 25)	Grup KP (n= 25)	Grup KT (n= 25)	p*
SS	1	17	16	10	9	0,570
	2	8	9	14	13	
	3	0	0	1	3	
HM	Kötü	0	1	0	0	0,181
	Orta	10	10	4	3	
	İyi	9	9	12	12	
	Mükemmel	6	5	9	10	
Yan etki yok		20	19	18	18	0,899
Bulantı		4	3	4	3	0,954
Kusma		1	1	1	1	-
Hallüsinasyon		0	0	0	0	-
Sekresyon artışı		0	0	1	1	0,564
Baş ağrısı		1	1	0	0	0,564
Nystagmus		0	0	0	0	-
Hipotansiyon		0	1	1	1	0,794

* Gruplar arası karşılaştırma p değeri.

daha şiddetli postoperatif ağrıya neden olabilir.³ Etkili postoperatif analjezi, hastanın cerrahi prosedür geçirdikten sonra hastaneden güvenilir şekilde taburcu olmasında ve normal günlük aktivitelerini kazanmasında en önemli faktörlerden biridir.⁹

NSAİ'lerin kullanımıyla, laparoskopik cerrahi ve laparoskopik kolesistektomi sonrası efektif ağrı kontrolünün sağlandığı ve opioid gereksiniminin azaldığına dair yayınlar mevcuttur.¹⁰ Tenoksikam 60-75 saat gibi bir eliminasyon yarı ömrüne sahip olduğu için uzun analjezik etkinliği olan ve i.v. olarak kullanılabilen bir NSAİ'dir.¹¹ Laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde 20 mg i.v. tenoksikam kullanımının postoperatif ağrı kontrolünde etkin ve analjezik tüketiminde azalma sağladığı bildirildiği gibi,¹² etkin olmadığına dair veriler de mevcuttur.¹³ Akca ve ark. yaptıkları çalışmada 3 gün gibi uzun bir yarı ömrü olan tenoksikamın verilme zamanının analjezik etkinliğinde önemli olduğunu ve analjezik etkinliğinin 30-60 dk'da başladığını bildirmişlerdir.¹² Biz de çalışmamızda cerrahi başladıktan hemen sonra i.v. tenoksikam uygulayarak, erken postoperatif dönemde analjezik etkinliğinin başlamasını sağlamaya çalıştık.

Santral ve periferik yolla prostaglandin sentezini inhibe ederek etki eden parasetamol, hafif ve

orta şiddetteki ağrı tedavisinde tek başına veya opioidlerle kombine olarak sıklıkla kullanılır.¹⁴ Parasetamol kullanılmasıyla majör cerrahi sonrası morfin kullanımının azaldığı gösterilmiş, ayrıca laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrının önlenmesinde etkili olduğu da bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁸ Parasetamolün i.v. analjezik etkisi 5-10 dk içinde ortaya çıkmaya başlar ve maksimum analjezik etkinliğe 1 saatte ulaşmaktadır.¹⁹ Bu nedenle çalışmamızda, etkinliklerinin mümkün olduğunca benzer zamanlarda başlamasını amaçlayarak, parasetamol; trokarlar çıkarılıp insizyon kapatılmaya geçildiğinde, tenoksikam ise cerrahi başladıktan hemen sonra verilmiştir. Bu şekilde uygulandığında i.v. 1 gr parasetamol ile 20 mg tenoksikamın laparoskopik kolesistektomi sonrasındaki postoperatif ağrının giderilmesindeki etkilerinin benzer olduğu görülmüştür.

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınması anlamına gelen preemptif analjezide amaç, ağrılı stimulusa cevap olarak oluşan periferik ve santral sensitizasyonu azaltmaktır. Opioidler, NSAİ'ler, lokal anestezipler ve NMDA antagonistleri preemptif analjezide kullanılabilirler.⁷ Ketamin kompetitif olmayan NMDA antagonizması üzerinden analjezik etkiye

sebeplere bir ajandır.²⁰ Ketaminin preemptif analjezide etkin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.²⁰⁻²² Laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde preemptif analjezik olarak ketamin kullanımının efektif analjezi sağladığı ve postoperatif kullanılan tramadolün analjezik etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir.²³ Pek çok çalışmada preemptif olarak değişik dozlarda ketaminin kullanımıyla farklı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Örneğin Launo²³ 0,7 mg/kg dozunda, Fu²¹ ve Bilgin²⁴ 0,5 mg/kg dozunda, Kim²⁵ 0,3 mg/kg dozlarında kullandıkları preemptif ketaminin etkin olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bizim çalışmamızdan daha düşük dozda (0,15 mg/kg) ketaminin preemptif uygulamasının, postoperatif ağrı yönetiminde etkin olduğu da bildirilmiştir.^{20,26} Bizim çalışmamızda da laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde preemptif olarak 0,25 mg/kg dozunda kullanılan ketaminin özellikle erken dönem postoperatif ağrı parametrelerinde ve postoperatif analjezik ihtiyacında azalmaya sebep olduğu bulunmuştur. Ketaminin etkisinin ortalama 2 saatte sonlandığı, bu yüzden uzun süreli operasyonlarda postoperatif analjezik etkinliğin azaltılabileceği de bildirilmiştir.²⁴ Bizim çalışmamızda cerrahi süreleri ortalama 45-55 dk olarak bulunmuş, bu yüzden preemptif olarak ketamin uygulanmış hastalarda postoperatif erken dönemde ketamin kullanılmayan hastalara göre daha iyi bir analjezi sağlandığı tespit edilmiştir. Bu sonuç ayrıca ketamin uygulanan hastalarda postoperatif 1. saatten sonra VAS değerlerinin artışı da açıklayabilmektedir.

Ketamin uygulaması sonrası kan basıncı ve nabız sıklıkla yükselir. Kardiyak fonksiyon hipertansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda, prosedür sırasında devamlı olarak monitörize edilmelidir.²⁷ Çalışmamızda uygulanan düşük doz i.v. (0,25 mg/kg) ketaminin, kardiyovasküler parametrelerde anlamlı bir değişiklik yapmadığı, bu nedenle ketamin uygulanan ve uygulanmayan hastalarda, kardiyovasküler parametrelerin stabil ve benzer seyrettiği görülmüştür.

Ketamin, asit baz dengesinde ve PaCO₂'de önemli değişikliklere neden olmaz. PaO₂'deki değişiklikler ketaminin artan dozlarıyla ilişkilidir. Bu da kardiyak outputun artmasıyla ilişkilidir.²⁸ Biz de

çalışmamızda uyguladığımız düşük doz i.v. ketaminin, SPO₂ ve ETCO₂ değerlerine etki etmediğini ve bütün gruplarda bu değerlerin stabil olarak seyrettiğini tespit ettik.

Tenoksikam ADP'nin indüklediği platelet agregasyonuna etki etmez ancak ortalama 10 µg/kg plazma konsantrasyonunda kollajenin indüklediği platelet agregasyonu reversibl olarak inhibe eder. Kronik kullanımlarına ters olarak akut dönemde postoperatif ağrı amaçlı kullanılan NSAİİ'ler gastrointestinal ve hemorajik komplikasyonlara neden olmazlar.⁹ Çalışmamızda da postoperatif Hb, Htc değerlerindeki postoperatif azalma ve cerrahi miktarı gruplarda benzer olarak bulunmuştur. Yayımlanan diğer çalışmalarla benzer olarak²⁹⁻³¹ çalışmamızda postoperatif üre ve kreatinin değerlerinde tüm gruplarda benzer olarak değişiklik saptanmamıştır.

Hepatik fonksiyondaki değişiklikler, laparoskopik kolesistektomi sonrası oluşabilir, ve genellikle klinik olarak önemsiz görülür. CO₂ pnömoperitonyumu, bu değişiklikler için ana neden olarak görülmekle birlikte, diğer faktörlerin de katkısı bulunabilir.³² Parasetamolün en önemli yan etkisi olan hepatotoksisite, 4 gr/gün'lük önerilen dozu aşmadığı sürece gözlemlenmez.³³ Hatta 5 gr/gün dozda kullanılan parasetamolün hepatotoksisite yaratmadığı ve güvenli olduğu bildirilmiştir.³⁴ Bu çalışmada bütün gruplarda postoperatif dönemde, istatistiksel olarak anlamlı derecede AST ve ALT yükselmeleri oluşmuştur. Bu değerlerin yükselmesi, 1 gr i.v. parasetamol uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

Ancak çalışmamızda ALT ve AST değerleri postoperatif sadece bir kez değerlendirilmiştir. Parasetamol kullanılan gruplardaki ALT ve AST yükselmeleri klinik olarak önemli olmamakla birlikte, herhangi bir karaciğer patolojisi oluşturup oluşturmadığını göstermek için biyokimyasal ve histopatolojik ileri çalışmalar yapılması ve bu artışın parasetamole ait olup olmadığını anlamak için daha büyük hasta gruplarında ilacın etkisinin değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Ketamin 2 mg/kg dozundan daha yüksek dozlarda kullanıldığında psikomimetik yan etkilere

sebepler olabilir. Ancak bu yan etkiler 0,15-0,5 mg/kg doz aralığında azalmaktadır.³⁵ Biz de çalışmamızda 0,25 mg/kg dozda uyguladığımız ketamine ait herhangi bir psikomimetik yan etkiye rastlamadık.

Çalışmamızın sonunda peroperatif dönemde uygulanan 20 mg i.v. tenoksikam ile 1 gr i.v. parasetamolün laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı yönetiminde etkinliklerinin benzer olduğu görülmüş; preemtif olarak 0,25 mg/kg dozda uy-

guladığımız ketamin ile bu ilaçların erken dönem postoperatif ağrı parametrelerinde etkinliklerinin artırılabilirliği ve postoperatif dönemde analjezik ihtiyacında azalmaya sebep olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle; preemtif olarak düşük dozda kullanılan ketaminin (0,25 mg/kg), perioperatif 1 gr i.v. parasetamol veya 20 mg i.v. tenoksikam ile kombinasyonunun, laparoskopik kolesistektomi sonrası postoperatif ağrı yönetiminde uygun bir seçenek olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- Soper NJ, Stockmann PT, Dunnegan DL, Ashley SW. Laparoscopic cholecystectomy. The new 'gold standard'? Arch Surg 1992; 127(8):917-21; discussion 921-3.
- Way LW. Changing therapy for gallstones diseases. N Engl J Med 1990;323(4):1273
- Soper NJ, Bartesu JA, Claymen RV. Comparison of early postoperative results for laparoscopic versus standart open cholecystectomy. Surg Gynecol Obstet 1992;174 (2):114-8.
- Rademaker BM, Ringers J, Odomo JA, de Wit LT, Kalkman CJ, Oosting J. Pulmonary function and stress response after laparoscopic cholecystectomy: comparison with subcostal incision and influence of thoracic epidural analgesia. Anesth Analg 1992;75(3):381-5.
- Joris J, Cigarini I, Legrand M, Jacques N, De Groote D, Franchimont P, et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. Br J Anaesth 1992;69(4):341-5.
- Dobbs FF, Kumar V, Alexander JI, Hull MG. Pain after laparoscopy related to posture and ring versus clip sterilization. Br J Obstet Gynaecol 1987;94(3):262-6.
- Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Can J Anaesth 2001;48 (10):1000-10.
- Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. Can J Anaesth 2001;48(11):1091-101.
- Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. Anesth Analg 1997;85 (4):808-16.
- Boccarda G, Chaumeron A, Pouzeratte Y, Mann C. The preoperative administration of ketoprofen improves analgesia after laparoscopic cholecystectomy in comparison with propacetamol or postoperative ketoprofen. Br J Anaesth 2005;94(3):347-51.
- Elhakim M, Nafie M. I.v. tenoxicam for analgesia during Caesarean section. Br J Anaesth 1995;74(6):643-6.
- Akca T, Colak T, Kanik A, Yaylak F, Caglikulekci M, Aydin S. The effect of preoperative intravenous use of tenoxicam: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. J Invest Surg 2004;17(6):333-8.
- Windsor A, McDonald P, Mumtaz T, Millar JM. The analgesic efficacy of tenoxicam versus placebo in day case laparoscopy: a randomized parallel double-blind trial. Anaesthesia 1996;51(11):1066-9.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Pain management. Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill Company; 2003. p.309-58.
- Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Anaesth 2005;94(4):505-13.
- Schug SA, Sidebotham DA, McGuinness M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. Anesth Analg 1998;87(2):368-72.
- Tiippana E, Bachmann M, Kalso E, Pere P. Effect of paracetamol and coxib with or without dexamethasone after laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 2008;52 (5):673-80.
- Salihoglu Z, Yildirim M, Demiroglu S, Kaya G, Karatas A, Ertem M, et al. Evaluation of intravenous paracetamol administration on postoperative pain and recovery characteristics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2009;19(4):321-3.
- Ward B, Alexander JM. Paracetamol revisited: a review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. Acute Pain 1999;2(2):140-9.
- Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamin on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. Anesth Analg 2000;90(1):129-35.
- Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamin decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg 1997;84(5):1086-90.
- McCartney CJL, Sinha A, Katz J. A qualitative and quantitative systemic review of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. Anesth Analg 2004;98(5):1385-400.
- Launo C, Bassi C, Spagnolo L, Badano S, Ricci C, Lizzi A, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Minerva Anestesiologica 2004;70 (10):727-34;734-8.
- Bilgin H, Özcan B, Bilgin T, Kerimoğlu B, Uçkunkaya N, Tokar A, et al. The influence of timing of systemic ketamine administration on postoperative morphine consumption. J Clin Anesth 2005;17(8):592-7.
- Kim HY, Yoon HS. [The effects of ketamine preemptive analgesia on postoperative pain in patients undergoing a hysterectomy]. Taehan Kanho Hakhoe Chi 2006;36(1):114-26.
- Kwok RF, Lim J, Chan MT, Gin T, Chiu WK. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. Anesth Analg 2004;98(4):1044-9.
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Nonvolatile anesthetic agents. Clinical Anesthesiology. 3rd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw Hill Company; 2003. p.151-77.
- Pascoe PJ, Ilkiw JE, Craig C, Kollias-Baker C. The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. Vet Anaesth Analg 2007;34(1):31-9.

29. Jones RD, Endre Z, Miles W, Prankerd R, Chilvers M, Willgoss D. Tenoxicam i.v. for major gynaecological surgery--effects on renal function. *Anaesth Intensive Care* 2000;28(5): 501-9.
30. Lee A, Cooper MG, Craig JC, Knight JF, Keenally JP. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on postoperative renal function: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 1999;27(6):574-80.
31. Jones RD, Endre Z, Miles W, Prankerd R, Chilvers M, Willgoss D. Tenoxicam i.v. for major gynaecological surgery--effects on renal function. *Anaesth Intensive Care* 2000;28(5): 501-9.
32. Sakorafas G, Anagnostopoulos G, Stafyla V, Koletis T, Kotsifopoulos N, Tsiakos S, et al. Elevation of serum liver enzymes after laparoscopic cholecystectomy. *N Z Med J* 2005;118 (1210):U1317.
33. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005;102(4):822-31.
34. Gregorie N, Hovsepian L, Gualano V, Evene E, Dufour G, Gendron A. Safety and pharmacokinetics of paracetamol following intravenous administration of 5 gr during the first 24 hr with a 2 gr starting dose. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(3):401-4.
35. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82 (2):111-25.