



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**LAPAROSKOPİK ABDOMİNAL CERRAHİLERDEN SONRA  
PARASETAMOL HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)  
KULLANIMININ POSTOPERATİF  
ANALJEZİYE ETKİSİ**

**Dr. Kemal Safa ÖZKAN**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Züleyha KAZAK BENGİSUN**

**ANKARA  
2012**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**LAPAROSKOPİK ABDOMİNAL CERRAHİLERDEN SONRA  
PARASETAMOL HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)  
KULLANIMININ POSTOPERATİF  
ANALJEZİYE ETKİSİ**

**Dr. Kemal Safa ÖZKAN**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Züleyha KAZAK BENGİSUN**

**ANKARA  
2012**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince sunulan imkanlara ve tez çalışmamın yapılmasındaki ideal koşulların sağlanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. A. Hikmet Süer'e,

Gerek bilgisi, gerekse deneyimleri ve duruşuyla desteğini hep arkamda hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Filiz Tüzüner'e,

Tezimin tüm aşamalarında özveri ve katkıda bulunan ve her zaman abla yakınlığını hissettiğim tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Züleyha Kazak Bengisun'a,

Yetişmemde büyük emeği olan değerli ablam Yrd. Doç. Dr. Perihan Ekmekçi'ye,

Çalışmamın gerçekleşmesinde keyifli bir ortam sağladıkları için ameliyathane çalışanlarına, anestezi teknikerlerine, Kadın Doğum, Genel Cerrahi üniteleri çalışanlarına ve doktorlarına,

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan keyif aldığım bölüm arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, sürekli yanımda olmasalar da manevi desteklerini hep hissettiğim anneme ve babama,

Bana tezimin bütün aşamalarında her türlü desteği veren ve aynı zamanda biricik kızıma annelik eden eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Kemal Safa ÖZKAN**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER ve GRAFİK DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. AĞRININ TANIMI.....	2
2.1.1. Ağrının Nörofizyolojisi.....	3
2.1.2. Ağrı Yolları.....	3
2.1.3. Ağrının Sınıflaması.....	4
2.2. POSTOPERATİF AĞRI .....	4
2.2.1. Tanımı.....	4
2.2.2. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi.....	6
2.2.3. Postoperatif Analjezi Yöntemleri .....	8
2.2.3.1. Sistemik Analjezik Uygulama Yöntemleri .....	9
2.3. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ .....	9
2.3.1. İV HKA‘de Temel Değişkenler .....	11
2.4. İNTRAVENÖZ PARASETAMOL.....	13
2.4.1. Etki Mekanizması .....	15
2.4.2. Farmakodinamik .....	15
2.4.3. Farmakokinetik .....	15
2.5. OPİOİD ANALJEZİKLER .....	19

2.5.1. Tramadol HCl .....	19
2.5.1.1. Tolerabilite ve ilaç etkileşimleri.....	21
2.5.1.2. Tramadol HCl'nin farmakodinamik özellikleri .....	22
2.5.1.3. Postoperatif tramadol HCl kullanımı .....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
3.1. HASTA GRUPLARI VE UYGULAMA .....	24
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....	25
4. BULGULAR .....	26
5. TARTIŞMA .....	31
6. SONUÇ .....	37
7. ÖZET.....	38
8. ABSTRACT.....	40
9. KAYNAKLAR .....	42

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACCS</b>	: Analog Chromatic Continuous Scale (Analog Renkli Devamlı Skala)
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>ASBÜ</b>	: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi'nde
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>CMM</b>	: Cross-Modality Matching (Karsıt Yöntem Karsılaştırılması)
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>DLF</b>	: Dorsolateral funikulus
<b>DPQ</b>	: Dartmouth Pain Questionnaire (Dartmouth Ağrı Anketi)
<b>EMG</b>	: Elektromiyelografi
<b>EOS</b>	: Endojen opioid sistemini
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistemde
<b>Grup T</b>	: Tramadol grubu
<b>Grup PT</b>	: Parasetamol-tramadol grubu
<b>G6PD</b>	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
<b>HKA</b>	: Hasta kontrollü analjezi
<b>IASP</b>	: Uluslararası ağrı çalışma derneği
<b>İM</b>	: İntramuskuler
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>LH</b>	: Lüzumu halinde
<b>MAO</b>	: Mono amin oksidaz
<b>MPAC</b>	: Memorial Pain Assesment Card (Hatırlatıcı Ağrı Degerlendirme Kartı)
<b>MPQ</b>	: McGill Pain Questionnaire (McGill Ağrı Anketi)
<b>MSS</b>	: merkezi sinir sistemi

<b>NRS</b>	: Numerical Rating Scale (Sayısal Değerlendirme Skalası)
<b>OAB</b>	: Ortalama Arter Basıncı
<b>PAG</b>	: Periakuaduktal gri madde
<b>PS</b>	: Pace Scale (Yüz ifadesi Skalası)
<b>PPP</b>	: Pain Perception Profile (Ağrı Algılama Profili)
<b>RVM</b>	: Rostroventral medulla
<b>VAS</b>	: Visual Analogue Scale (Görsel Analog Skala)
<b>VDS</b>	: Verbal Descriptor Scales (Sözel Tarif Skalaları)
<b>VRS</b>	: Verbal Rating Scale (Sözel Değerlendirme Skalası)

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

Tablo 2.1. Parasetamolün yan etkileri .....	17
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Veri Dağılımı, Ankara, 2012.....	26
Tablo 4.2. Grupların Operasyon Tiplerine Göre Dağılımları, Ankara, 2012 .....	26
Tablo 4.3. Grupların Operasyon Sürelerinin Ortalamaları ve Anestezi Sonrası Ayılma Ünitesinde HKA Başlama Zamanlarının Ortalamaları, Ankara, 2012 .....	27
Tablo 4.4. Grupların Ortalama Arteriyel Basınçlarının Dağılımı (mmHg), Ankara, 2012 .....	27
Tablo 4.5. Grupların Kalp Atım Hızlarının Dağılımı (/dk), Ankara, 2012 .....	28
Tablo 4.6. Grupların Oksijen Saturasyon Değerlerinin Dağılımı, Ankara, 2012.....	28
Tablo 4.7. Grupların Operasyon Sonrası Tüketilen Tramadol ve Parasetamol Miktarları, Ankara, 2012.....	28
Tablo 4.8. Grupların VAS dağılımı (Ort + SD), Ankara, 2012.....	29
Tablo 4.9. Grupların VRS dağılımı (Ort + SD), Ankara, 2012 .....	30
Tablo 4.10. Gruplarda Görülen Yan Etkilerin Dağılımı, Ankara, 2012.....	30
Tablo 4.11. Grupların Ek Analjezik Kullanım Miktarı, Ankara, 2012 .....	30



## ŞEKİLLER ve GRAFİK DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 2.1. Ağrı yolları .....	3
Şekil 2.2. Visüel Analog Skala (VAS) .....	7
Şekil 2.3. Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA) .....	12
Şekil 2.4. Parasetamolün formülü .....	14
Şekil 2.5. Tramadol HCl'nin kimyasal yapısı .....	19
Şekil 2.6. Tramadol HCl'nin etki mekanizması [42] .....	20
Grafik 4.1. Grupların Operasyon Sonrası Tüketilen Tramadol ve Parasetamol Miktarları, Ankara, 2012 .....	29

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçlar ve karmaşık ilaç uygulama sistemleri kullanılmasına rağmen, halen birçok hasta cerrahi girişimden sonra ağrıları için yetersiz tedavi görmektedir. Postoperatif dönemde gelişen, nöroendokrin aktivasyon için önemli bir uyarıcı olan ve organizmada çeşitli organ fonksiyonlarını etkileyen ağrının ortadan kaldırılması çoğu kez güçlük yaratır.

Tarihsel gelişim içinde ağrının giderilmesi için, pek çok ilaç ve yöntem, uygulama alanına girmiştir. Bu yöntemlerden biri olan hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulamalarında morfin, fentanil, tramadol gibi opioidlerin serum fizyolojik içinde hazırlanan infüzyonları sıklıkla tercih edilmektedir.

Daha önce pek çok çalışmada HKA'de herhangi bir opioid infüzyonu yapılırken 4-6 saatte bir İV 1gr parasetamol eklenmesinin postoperatif analjezi üzerine etkisi incelenmiştir [1-3].

Aubrun ve ark.ları İV morfin HKA ve İV morfin HKA'ya eklenen İV 2 gr propasetamol ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve morfin tüketiminin propasetamol kullanılan grupta %31 oranında anlamlı olarak daha az olduğunu; ancak morfin tüketimi azalmasına rağmen yan etkilerinin azalmadığını saptamışlardır. Çalışmalarında VAS değerleri açısından ise iki grup arasında fark saptanamamıştır [4]. Çalışmamızda tramadol eklenmiş İV parasetamol solüsyonunun HKA infüzyonu ile ağrı kontrolündeki etkinliğini, yan etkilerini, total analjezik gereksinimine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AĞRININ TANIMI

Ağrı sadece bir duyu çeşidi değil aynı zamanda bir deneyimdir [5, 6]. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur [7]. Uluslararası ağrı çalışma derneği (IASP) ağrıyı hoş olmayan, gerçek veya potansiyel doku hasarı veya tehdidi ile birlikte bulunan, duyusal ve hissi deneyim'olarak tanımlamaktadır. Bu tanım ağrının objektif, fizyolojik duyusal yönlerini aynı zamanda subjektif, hissi ve psikolojik bileşenlerini de tanımlamaktadır [4].

Ağrı vücudun doku hasarlanmasına karşı oluşturduğu bir koruyucu mekanizmadır ve organizmayı ağrı oluşturan durumun giderilmesine yönelik harekete sevk eder.

Hareketsiz kalmak gibi pasif bir durum bile vücut ağırlığının bir noktada toplanmasıyla gelişen doku iskemisi nedeniyle ağrıya neden olacaktır.

Ağrıya yanıt farklı kişilerde çok değişken olabildiği gibi, aynı kişide farklı zamanlarda da değişebilmektedir. Ayrıca; hastaların kültürü, eğilimleri, inançları ve kişilikleri akut ağrı durumundaki davranışları önemli bir şekilde etkilemektedir.

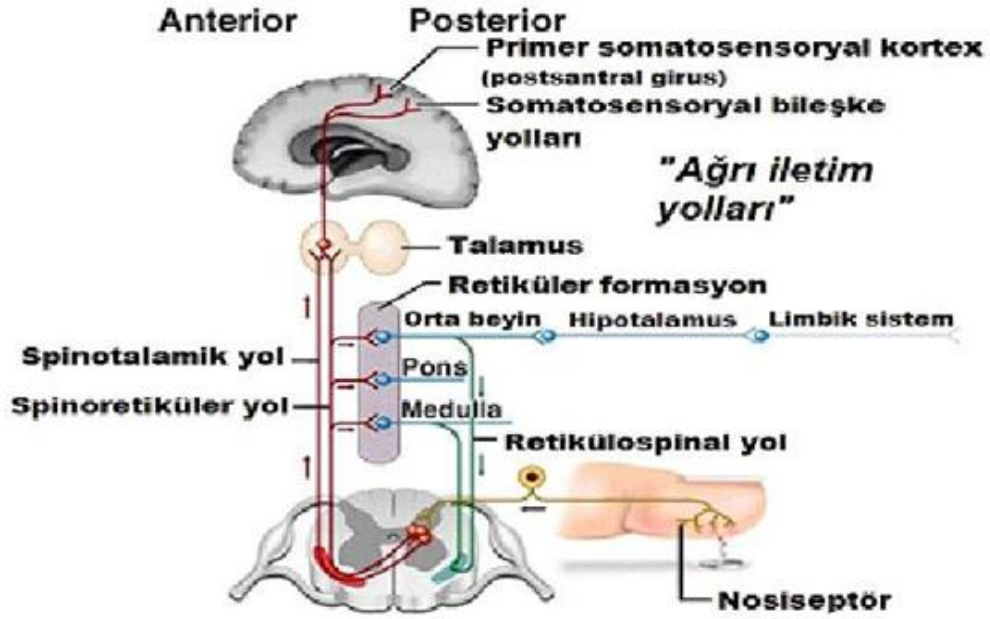
Sıklıkla nosiseptif ağrı da denen bu tip ağrı doku hasarını tayin etmeye sınırlamaya yöneliktir. En sık görülen örnekler; postoperatif, posttravmatik, obstetrik ağrı ve aynı zamanda akut hastalık durumlarına eşlik eden myokard enfarktüsü, pankreatit ve böbrek taşı ağrısıdır.

### 2.1.1. Ağrının Nörofizyolojisi

Ağrı; ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Genellikle ağrının kaba şekilde algılanması uyarı hipotalamusa geldiğinde, tam algılanması ise pariyetal kortekse ulaştığında olmaktadır [4].

Aktif doku hasarının başlamasıyla son bulan kompleks fizyolojik olayların tümüne nosisepsiyon adı verilir. Nosisepsiyon dört bölümden oluşur;

- 1) Transdüksiyon
- 2) Transmisyon
- 3) Modülasyon
- 4) Persepsiyon



Şekil 2.1. Ağrı yolları

### 2.1.2. Ağrı Yolları

Ağrı periferden serebral kortekse noxious uyarıları taşıyan üç nöronlu yolakla iletilir (Şekil 2. 1). Primer afferent nöronlar, her spinal kord seviyesindeki vertebral

foremenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında lokalizedir. Her nöronun bifurkasyon yapan tek bir aksonu vardır, bir ucunu innerve ettiği periferik dokulara diğerini ise spinal kordun dorsal boynuzuna gönderir. Dorsal boynuzda, primer afferent nöron ikinci-sıra nöronu ile sinaps yapar, bu nöronun aksonları ise orta hattı geçip karşı taraftaki spinothalmik traktusdan yukarı çıkarak talamusa ulaşır. İkinci sıra nöronlar ise üçüncü sıra nöronları ile talamik nukleusta sinaps yapar, bunlar ise internal kapsülden ve korona radiatadan geçerek serebral korteksin postsantral girusuna ulaşan projeksiyonlar gönderirler [6].

### **2.1.3. Ağrının Sınıflaması**

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

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

## **2.2. POSTOPERATİF AĞRI**

### **2.2.1. Tanımı**

Postoperatif ağrı; cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesi ile sona eren ve farklı şiddette olabilen, akut patolojik bir olaydır. Postoperatif ağrı, hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratarak önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olur [8].

Cerrahi travmada oluşan fizyopatolojik değişiklikler:

- a) Ağrının algılanması sırasında hasar bölgesinde ve komşu bölgelerde oluşan nörohumoral değişiklikler,
- b) Medulla spinalisin arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif olaylardaki değişiklikler,
- c) Hiperglisemi ve negatif nitrojen dengesi şeklindeki nöroendokrin cevaplar,
- d) Kalp hızı ve kan basıncında yükselme ve rejyonel kan akımında azalma ile sonuçlanan sempatoadrenal aktivasyon [5, 6].

Postoperatif ağrının kontrol altına alınması, analjezi sağlanması dışında, nöroendokrin stres yanıtın bloke edilmesinde de etkili olur. Sempatoadrenal eksenin etkin blokajı, kortizol yanıtının baskılanması ve daha iyi bir nitrojen dengesinin elde edilmesi, kullanılan tekniğin olası yan etkileri ve invazivliği gibi dezavantajlarını göz ardı ettirecek kadar önemli klinik faydalar sağlar [4].

Özellikle kardiyovasküler ve pulmoner hastalığa sahip hastalarda bu terapötik kazanç daha belirgindir. Bu hastalar, miyokard oksijen rezervinin azalmasından, solunum fonksiyonunun iyileşmesinden ve derin ven trombozu riskinin azalmasından büyük fayda görürler.

Ayrıca erken mobilizasyon sağlanmasından da yararlanırlar. Yalnızca sistemik hastalıkları olan ve büyük cerrahi girişim geçirecek hastalarda değil, tüm cerrahi hastalarında postoperatif analjezi uygulamaları yapılmalıdır. Burada önemli olan, hangi hastada hangi yöntemin kullanılmasının daha yararlı olacağına karar vermektir [9]. Postoperatif ağrıyı etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır:

- Hastanın yaşı, cinsiyeti, fizyolojik ve psikolojik yapısı,
- Cerrahinin tipi, yeri ve süresi,
- Preemptif analjezi, premedikasyon, preoperatif ve postoperatif uygulanan anestezi ve analjezik yöntemler
- Postoperatif komplikasyonlar, bakımın niteliği ve kalitesidir.

### 2.2.2. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrı subjektif bir deneyimdir ve psikolojik, kültürel ve diğer değişkenlerden etkilenir, bu nedenle değerlendirilmesi zordur. Tanı ve tedavinin doğru yönlendirilmesinde en önemli koşul, ağrının doğru değerlendirilmesidir [10].

Hastanın daha önceki ağrı deneyimleri, cinsiyeti, yaşı, etnik geçmişi de, ağrı değerlendirmesinde farklı sonuca ulaşmamıza neden olur. Ağrıya karşı oluşan davranışsal yanıt nedeniyle postoperatif ağrı değerlendirmesi, sık aralıklarla hem istirahatte hem de hareket halinde yapılmalıdır. Böylece, yapılan analjezik tedavinin etkinliği ve olası yan etkiler daha çabuk belirlenmiş olur.

Genel olarak, erken postoperatif dönemde (ilk 6 saat) iki saatte bir, 24. saate kadar 4 saatte bir, ikinci 24 saatte 6 saatte bir değerlendirme önerilmektedir. İdeal bir postoperatif ağrı değerlendirmesi için:

- 1- Hasta değerlendirmeye aktif katılmalı
- 2- Ağrı düzenli olarak sorgulanmalı
- 3- Hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli [10]
- 4- Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış, yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı
- 5- Kötü ya da yüksek ağrı skorları başarısızlık nedeni olarak ele alınmalı ve ağrı tedavisi gözden geçirilmelidir

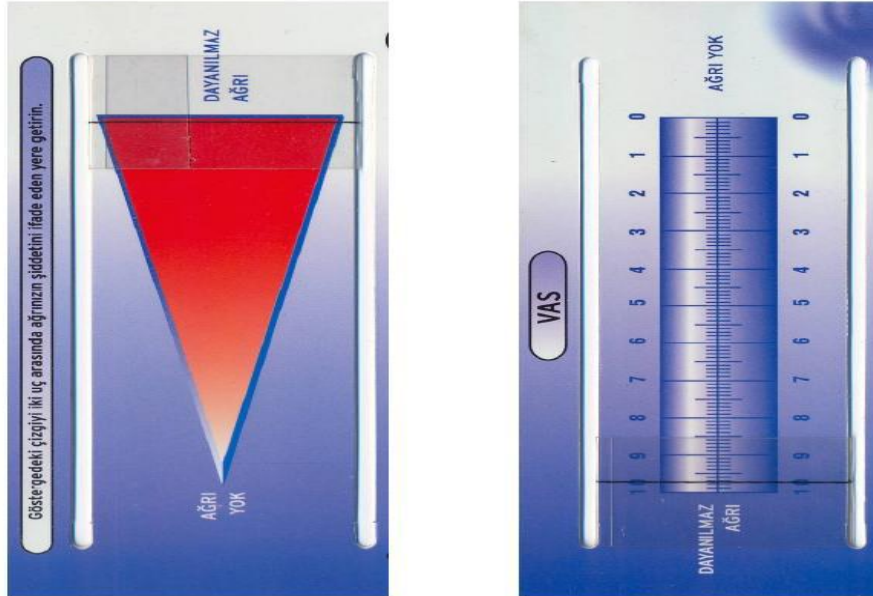
Ağrı değerlendirmesinde net tanımlamalar gereklidir. Ağrı, doku hasarı, vücut reaksiyonu ya da emosyonel reaksiyon açısından tarif edilebilir. Hafif, orta, şiddetli gibi tanımlayıcı skalalar veya verbal sayısal skalalar tatmin edici değildirler.

**Sözel Değerlendirme Skalası (Verbal Rating Scale; VRS):** Hem ağrının tanımı hem de ağrının şiddeti ve değişkenlerin değerlendirmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Skala ağrının şiddetine göre sıralanmıştır.

- O: Hiç ağrı yok
- 1: Hafif ağrı
- 2: Orta şiddette ağrı
- 3: Şiddetli ağrı
- 4: Çok şiddetli ağrı
- 5: Dayanılmaz ağrı

Ağrının çok yönlü değerlendirilmesi açısından başarılıdır. Ancak kişisel faktörlerden etkilenir.

**Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale; VAS):** Hem ağrının şiddetini, hem de ağrının geçmesini ölçmek için kullanılır. Özellikle, tedaviye yanıtları belirlemede kullanışlıdır. Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı Yok" ile başlayıp "Dayanılmaz Ağrı" ile biten bir cetveldir. Bu cetvel sadece iki ucu yazılı olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, cetvel üzerine konmuş tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. VAS çocuklarda yaşlılara göre daha güvenilir bir ağrı değerlendirme ölçütüdür.



Visüel Analog Skala (VAS)'nın iki yüzü

**Şekil 2.2.** Visüel Analog Skala (VAS)



### **2.2.3. Postoperatif Analjezi Yöntemleri**

#### **1) Opioid uygulanması;**

- İntramüsküler enjeksiyon (İM)
- Subkütan (intermittan bolus, sürekli infüzyon)
- Oral (tablet, karışım)
- HKA
- Rektal
- İV (intermittanbolus, sürekli infüzyon)
- Epidural (intermittanbolus, sürekli infüzyon)
- Sublingual
- Oral transmukozal
- Transdermal (normal''patch'', iyontoforez''patch'')
- İntranazal

#### **2) Nonopioid analjezik uygulanması**

- Parasetamol (oral, rektal)
- NSAİ (oral, rektal, İM, İV)
- Metamizol (oral, rektal, İM, İV)

#### **3) Bölgesel yöntemler**

- Epidural (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Spinal (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Paravertebral
- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- İntralevral
- İntraartiküler (lokal anestezipler ve/veya opioid)

#### **4) Nonfarmakolojik yöntemler**

- TENS

- Kriyoterapi

- Akupunktur

#### **5) Psikolojik yöntemler**

##### **2.2.3.1. Sistemik Analjezik Uygulama Yöntemleri**

Orta dereceli veya şiddetli ağrının tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar opioidlerdir. Genelde gerektiğince kullanılmak üzere standart bir doz reçete edilir. Gerektiğince İM opioid injeksiyonu çeşitli nedenlerle iyi sonuç vermemektedir. Ağrının boyutunu anlayamamak ve solunum depresyonuna neden olmak korkusu ile düzensiz uygulamalar yapıldığında plazma düzeyinde oynamalar olacağından yeterli analjezi sağlanamaz. İm injeksiyonlar ağrılıdır ve bu tekniğin hemşireler tarafından kullanılması gerekliliği vardır. Bu dezavantajlarına rağmen, intermittan İM opioid uygulaması, postoperatif analjezinin en sık kullanılan yöntemidir. Oral opioid uygulaması diğer bir alternatif olmakla birlikte, mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın ince bağırsaklardan emilememesi nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde kullanılmaz. İV titre edilmiş bolus enjeksiyon, hızlı analjezi sağlamak amacıyla anestezi sonrası uyanma odalarında, yenidoğan ve yanık servislerinde HKA veya HKA pompası yok ise kullanılabilir [9].

### **2.3. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ**

Hastalar arası ve her hastanın kendi içindeki geniş farklılıktan dolayı analjezik ihtiyaçları, serum ilaç seviyelerindeki değişiklikler (özellikle İM enjeksiyonlar) ve uygulamadaki gecikmeler yetersiz postoperatif ağrı tedavisine neden olmaktadır. Bunları ortadan kaldırmada klasik LH rejimi geçerli olmamaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında hasta kontrollü analjezi (HKA)

opioid analjeziklerin uygulanmasını ve bireysel farklılıkları ortadan kaldırmada etkili olmaktadır [8, 11, 12].

HKA uygulamaları ile ilgili rapor edilen arızalar çok fazla değildir. Aslında problemler kullanıcı veya uygulayan hataları nedeni ile oluşmaktadır [8, 12, 13].

Birçok HKA makinesi hasta dozuna ek olarak sürekli veya bazal doz uygulamasına olanak tanımaktadır. Başlangıçta, bazal infüzyonun temel amacı analjezi kalitesini özellikle uykuda olmak üzere, arttırmaktır. Bununla birlikte takip eden çalışmalarda bazal infüzyon ile belirgin fayda saptanamamıştır [8, 14, 15]. Birçok çalışmada gösterilen bazal infüzyonun sadece analjezik dozunun ve solunum depresyonu gibi yan etkilerin artmasına neden olduğudur [16-18]. Gece boyu uygulanan bazal infüzyon postoperatif uyku paternini, analjezi veya iyileşme profilini iyileştirmemektedir [19]. Daha öncesinde opioid kullanmayan hastalara HKA sırasında bazal infüzyon uygulanması önerilmese de opioid toleran hastalarda veya pediatrik hastalarda bazal infüzyon faydalı olabilir [8].

Klasik LH ilaç rejimi ile İV HKA karşılaştırıldığında daha üstün postoperatif analjezi sağlar, hasta memnuniyetini artırır ve pulmoner komplikasyon riskini azaltır. Bununla birlikte HKA'nın ekonomik fayda sağladığı tartışmalıdır [20, 21]. Onbeş randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde LH im ilaç uygulaması ile İV HKA'nın karşılaştırılmasında, İV HKA çok daha iyi analjezi sağlamakla birlikte analjezik kullanımında azalma, yan etkilerin ortaya çıkışında ve hastanede kalış süresinde farklı bulgu elde edilememiştir.

Daha yeni ve daha geniş sistematik bir derlemede İV HKA'nın (sistematik opioidlerle karşılaştırma) analjeziyi iyileştirdiği ve pulmoner komplikasyon riskini kümülatif opioid kullanımında fark yaratmadan, hastanede kalış süresini değiştirmeden veya opioide bağlı yan etkiler oluşturmadan azalttığı gösterilmiştir [20].

İntravenöz HKA'da hastanede kalış süresinde azalma olmamasına rağmen [21] daha az hemşire bakımı gerektirmektedir ve bu da tecrübesiz hemşireleri olan cerrahi servislerde oldukça önem taşımaktadır. Hastalar İV, İM ve sc uygulanan opioidlere göre İV HKA'yı tercih etmektedirler [20, 21]. Hasta memnuniyetinin

faktörleri halen çok karmaşıktır ve birçok neden içermektedir [22, 23]. Sistematik, İV veya sc uygulanan opioidlere göre İV HKA'da opioid bağımlı yan etkilerin oluşma olasılığı farklı değildir [20]. İV HKA'da solunum depresyonu oluşma ihtimalini bazal infüzyon, ilerlemiş yaş, beraberinde verilen hipnotik ajanlar veya sedatifler ile uyku apnesi gibi eşlik eden pulmoner hastalıkların olması artırmaktadır [8, 16, 24, 25].

Hasta (bolus) dozu, kilit kalma süresi ve bazal infüzyon olmak üzere HKA makinesi farklı şekillerde programlanabilir. Hasta dozu İV HKA'da ağrı etkinliği ile doğrudan ilgilidir. Çünkü yeterli olamayan doz uygun olmayan analjeziye neden olur, fazla doz da birçok yan etkiye özellikle en çok istenmeyen solunum depresyonuna neden olur [26].

Optimal doz belirgin olmamasına rağmen veriler daha öncesinde opioid kullanmayan hastalarda 1 mg morfin ve 40 µg fentanil (10-20 µg) önerse de klinikte fentanil dozu daha düşüktür [12, 26]. Kilitli kalma süresi de İV HKA'nın etkinliğinde oldukça önemlidir. Kısa kilit süresi hastanın analjezik etkinliğini algılamadan tekrardan ek bir doz verilmesine olanak sağlar ve ilaç bağımlı yan etkilerin artmasına neden olur. Tersine de hastanın ihtiyacı olan medikasyonu almasını engeller.

Optimum kilitli kalma süresi hastaya göre ve farklı analjezik ajanlara göre belirlenmelidir [60].

### **2.3.1. İV HKA'de Temel Değişkenler**

**Yükleme dozu:** Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi'nde (ASBÜ) titre edilir. İlacın ilk analjezi seviyesinin oluşturulabilmesi için gereken miktardır[12].

**Bolus doz:** Etkin konsantrasyon korunmalıdır, optimal bolus doz etkin, hastayı tatmin edici analjeziyi aşırı ve tehlikeli yan etkiler oluşturmadan sağlayan dozdur[12].

**Kilitli kalma süresi:** Hastanın bolus doz uygulamasını takiben başlayan ve hastanın tekrarlayacağı bolus doz taleplerine cihazın yanıt vermeyecek şekilde programlandığı zaman dilimidir. Opioidlerde genelde 5-12 dakikadır. Kilit süresinin gereksiz korkularla bu süre diliminin dışına çıkarılması HKA ilkesinden uzaklaşmak anlamına gelir[12].

**İnfüzyon:** Toplam opioid ihtiyacının %50'nden az olması önerilir (%50'den fazlasını boluslar oluşturmalıdır)[12].



**Şekil 2.3.** Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA)

**HKA endikasyonları:** Akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağrılı girişimlerde hastalar için uygundur. Bireyin sistemi kullanabilecek bilişsel düzeye sahip olması önemlidir.

#### **HKA kontrendikasyonları**

Hastanın kabul etmemesi

Hastanın güvenli kullanımına engel oluşturabilecek düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizliklerin mevcudiyeti

Aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar.

Belirgin metabolik bozukluklar (sepsis)

Şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu

Son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalığı

Şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığı

Uyku apnesi

Bu endikasyonlar ve kontrendikasyonlar mutlak değildir

## **2.4. İNTRAVENÖZ PARASETAMOL**

İV parasetamol erişkinlerde cerrahi sonrası ortaya çıkan orta şiddetteki ağrının kısa süreli tedavisinde İV yol ile kullanılan yeni, kullanıma hazır, çözünür bir parasetamol formülasyonudur.

Parasetamol, hem genel hem de İV parasetamol infüzyon formülasyonunda uygulandığında terapötik dozlarda çok iyi bir güvenilirlik profiline sahiptir. Klinik çalışmalarda, İV parasetamol plaseboya benzer bir güvenilirlik profili sergilemiştir. Propasetamolden (parasetamolün ön ilacı) farklı olarak İV parasetamol ile enjeksiyon yerinde lokal yan etkiler gözlenmez [27, 28].

Yapılan klinik çalışmalarda tek başına kullanılan İV parasetamol 1 gr'ın ketorolak 30 mg, diklofenak 75 mg, metamizol 2,5 mg ya da morfin 10 mg kadar etkin olduğunu göstermektedir [29-31]. İV parasetamol ayrıca eşdeğer oral parasetamol dozundan daha etkindir. Parasetamol daha hızlı analjezik etki başlangıcına, daha yüksek etkinliğe ve daha uzun süreli bir analjezik etkiye sahiptir [32, 33]. Kombinasyon çalışmaları, İV parasetamolün opioid azaltıcı etkisi olduğunu ve hastanın toplam opioid gereksinimini %24 - 46 oranında azalttığını ve

bunun da analjezik tedavide toplam hasta memnuniyetinin artmasını sağladığı gösterilmiştir [34-36].

Ürünün hazırlanma ve uygulama süresinin kısalması zaman kazandırmakla kalmaz, ayrıca daha az yardımcı ürün kullanımının gerekmesi de (örn. İnfüzyon torbası) doğrudan maliyetin düşmesi anlamına gelir. İV parasetamolün ilave faydaları arasında kullanıma hazır bir preparat kullanımı ile kontaminasyon riskinin ve tıbbi personele bağlı dozaj hatalarının azalması da bulunmaktadır. İV parasetamol 1gr, propasetamol 2 grama biyoeşdeğerdir [37, 38].

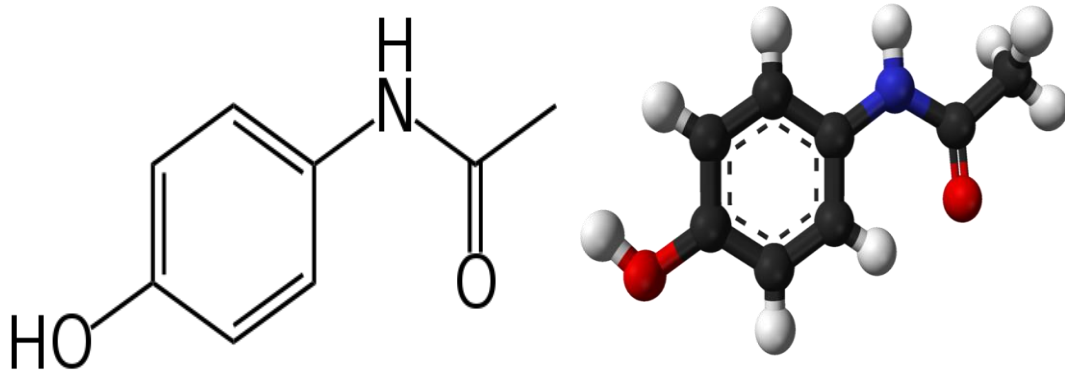
Fiziksel Özellikler: İV parasetamol, ozmolaritesi 290 mOsm/l, pH'sı 5. 5, 100 ml'lik cam şişelerde kullanıma hazır, berrak görünümde parasetamolün infüzyon formudur. İV parasetamol normal depolama şartlarında 2 yıllık bir raf ömrüne sahiptir, 30 °C'nin üzerinde saklanmamalıdır. Buzdolabına konmamalı ve dondurulmamalıdır.

İV parasetamol, 10 mg/ml infüzyon solüsyonu, her 1 ml'sinde etken madde olarak 10 mg parasetamol ve yardımcı madde olarak mannitol, sistein hidroklorür monohidrat, disodyum fosfat dihidrat ve enjeksiyonluk su içerir.

Kimyasal adı: N- (4-hidroksifenil) asetamid

Moleküler formülü: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

Yapısal Formülü



Şekil 2.4. Parasetamolün formülü

### 2.4.1. Etki Mekanizması

Primer olarak MSS üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistem ile indirek etkileşim yoluyla etki ettiğine inanılmak ile beraber (Clissold 1986), parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır.

Parasetamolün periferik COX inhibisyonunu, inflamasyon alanlarında kısıtlı olarak gerçekleştirdiğine inanılmaktadır. Parasetamolün COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen santral bir etki alanı, parasetamolün etki mekanizmasını açıklayan mevcut en olası hipotezdir. Bu sistemler arasındaki olası bir ilişkinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir.

### 2.4.2. Farmakodinamik

Parasetamolün analjezik ve antipiretik özelliklerinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte etkisini santral ve periferik yolla gösterdiği düşünülür. Parasetamol ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye bir saatte ulaşır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Parasetamol, verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer.

### 2.4.3. Farmakokinetik

**Absorbsiyon:** Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 gr'a kadar lineerdir. 1 g parasetamol infüzyonunu takip eden parasetamol biyoyararlanımı, 2 g propasetamol infüzyonunu (1 gr parasetamol içerir) takip eden biyoyararlanım ile benzerdir. 15 dakikalık 1 gr parasetamol intravenöz infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu (Cmax) yaklaşık 30 mg/ml'dir.



**Dağılım:** Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. 1 gr parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları (yaklaşık 1.5 mg/ml) gözlenmiştir.

**Metabolizma:** Parasetamol başlıca iki major hepatik yolla karaciğerde metabolize olur. Glukuronik asit konjugasyonu ve sülfürik asit konjugasyonu. İkinci yol terapötik dozların üzerindeki dozlarda hızla satüre olur. Küçük bir fraksiyonu (%4'ten az) stokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinon imine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar.

**Eliminasyon:** Parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun %90'ı 24 saat içinde başlıca glukuronid (%60-80) ve sülfat (%20-30) konjugatları olarak atılır. %5'inden daha azı değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L/saat'dir [39].

**Endikasyonları:** İV parasetamol, ağrının ya da hiperterminin tedavisi için intravenöz yolun klinik olarak gerekli görüldüğü acil durumlarda ve/veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı durumlarda (özellikle cerrahi girişimden sonra, orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisinde) endikedir.

**Kontrendikasyonları:** Parasetamole ya da propasetamol hidroklorüre (parasetamolün ön ilacı) ya da bileşimindeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda, ciddi hepatosellüler yetmezlik durumunda ve G6PD eksikliği olanlarda kontrendikedir.

**Uyarılar / Önlemler:** Oral uygulama mümkün olur olmaz hemen uygun bir oral analjezik tedavi uygulanması önerilir. Doz aşımı riskini ortadan kaldırmak için uygulanan diğer ilaçların parasetamol içerip içermedikleri kontrol edilmelidir. Önerilen daha yüksek dozların ciddi karaciğer hasarına yol açma riski vardır.

Karaciğer hasarının klinik semptom ve bulguları ilk olarak genellikle 4-6 gün sonra ortaya çıkar. Antidot tedavisi en kısa zamanda başlatılmalıdır.

Parasetamol aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Hepatosellüler yetmezlik,
- Ciddi renal yetmezlik (kreatinin klirensi 30 ml/ dak),
- Kronik alkolizm,
- Kronik malnütrisyon (hepatik glutasyon rezervlerinin düşük olması),
- Dehidrasyon.

**Yan Etkiler:** Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, yan etkiler ender (>1/10 000, <1/1000) ya da çok ender (<1/10 000) olup, aşağıda tanımlanmıştır[40].

**Tablo 2.1.** Parasetamolün yan etkileri

ORGAN SİSTEMİ	ENDER >1/10000, <1/1000	ÇOK ENDER <1/10000	İZOLE RAPORLAR
Genel	Halsizlik	Hipersensitivite Reaksiyonu	-
Kardiyovasküler	Hipotansiyon	-	-
Karaciğer	Hepatik transaminaz düzelelerinde artış	-	-
Trombosit /kan	-	-	Trombositopeni Lökopeni, Nötropeni

Çok nadiren basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anafilaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir.

**Kullanım şekli ve dozu:** Parasetamol solüsyonu 15 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır. Yetişkinler, adolesanlar ve 33 kg'ın üzerindeki çocuklarda da kullanılır. 50 kg'ın üzerindeki yetişkinlerde ve adolesanlarda her defasında 1 gr parasetamol olmak üzere günde en fazla dört kez uygulanabilir. Her bir uygulama en az 4 saat aralıkla yapılmalıdır. Maksimum günlük doz 4 gr'ı aşmamalıdır.

33 kg'ın üzerindeki çocuklar, adolesanlar ve 50 kg'ın altındaki yetişkinlerde her defasında 15 mg/kg parasetamol, günde en fazla dört kez uygulanabilir. Her bir uygulama en az 4 saat aralıkla yapılmalıdır. Maksimum günlük doz 60 mg/kg'ı aşmamalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 gr'ı aşmaması gerekir.

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml/dk) her uygulamanın en az 6 saatlik ara ile yapılması önerilir.

**Doz aşımı:** Özellikle yaşlılarda, küçük çocuklarda, karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda, kronik alkol kullanımında, kronik malnütrisyonlu ve enzim indükleyicileri alan hastalarda toksisite riski vardır. Bu vakalarda toksisite ölümcül olabilir. Semptomlar genellikle ilk 24 saat içinde ortaya çıkar. Bulantı, kusma, anoreksi, solgunluk ve karın ağrısı. Yetişkinlerde tek doz 7,5 gr veya daha fazla parasetamol alındığında ve çocuklarda tek dozda 140 mg/kg'ı alındığında, koma ve ölüme gidebilen karaciğer yetmezliği, metabolik asidoz ve ensefalopati ile karakterize komple ve irreversibil nekroza neden olan hepatik sitoliz görülür. Eş zamanlı olarak, uygulamadan 12 ile 48 saat sonra protrombin düzeylerinde bir düşüş ile beraber hepatik transaminaz (ALT, AST), laktat dehidrogenaz ve bilirubin düzeylerinde bir artış ortaya çıkabilir. Karaciğer hasarının klinik semptomları genellikle iki gün sonra görünür hale gelip 4-6 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır.

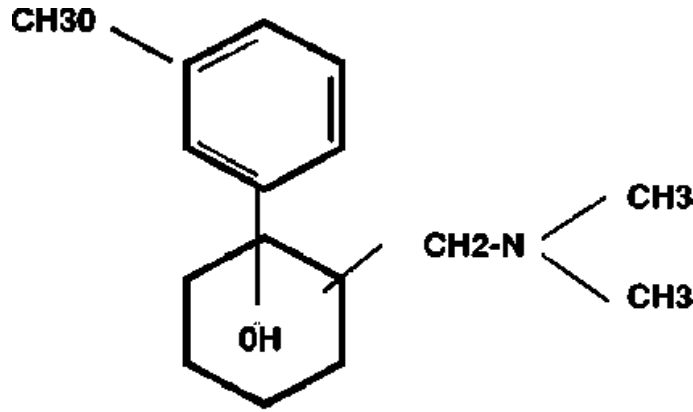
Doz aşımını takiben, tedaviye başlamadan önce, mümkün olan en kısa sürede plazma parasetamol tayini için kan alınmalıdır. Mümkünse 10. saatten önce, antidotu olan İV ya da oral yoldan N-asetilsistein uygulanmalıdır. N-asetilsistein 10 saatten sonra bile bir miktar koruma sağlayabilir, ancak bu vakalarda tedavi uzatılmalıdır. Semptomatik tedavi uygulanır. Karaciğer testleri tedaviye başlarken yapılmalı ve her 24 saatte bir tekrarlanmalıdır. Çoğu vakada karaciğer transaminazları bir iki haftada normale döner ve karaciğer fonksiyonları tamamen yerine gelir. Ancak çok ciddi vakalarda, karaciğer nakli gerekebilir.

## 2.5. OPIOİD ANALJEZİKLER

Opiad adı opium'dan (afyon) gelir. Afyon, haşhaş (papaver somniferum) bitkisinin yas meyve kapsülünün çizilmesi ile çıkan özsuynunun kurutulmuş şeklidir. İçinde %10 oranında morfin bulunur. Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidlerle onların yarı sentetik türevlerine opiyatlar denir.

### 2.5.1. Tramadol HCl

Tramadol HCl, yapıca kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1- (m-metoksifenil)2- (dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür. (Şekil 2. 5) [40]



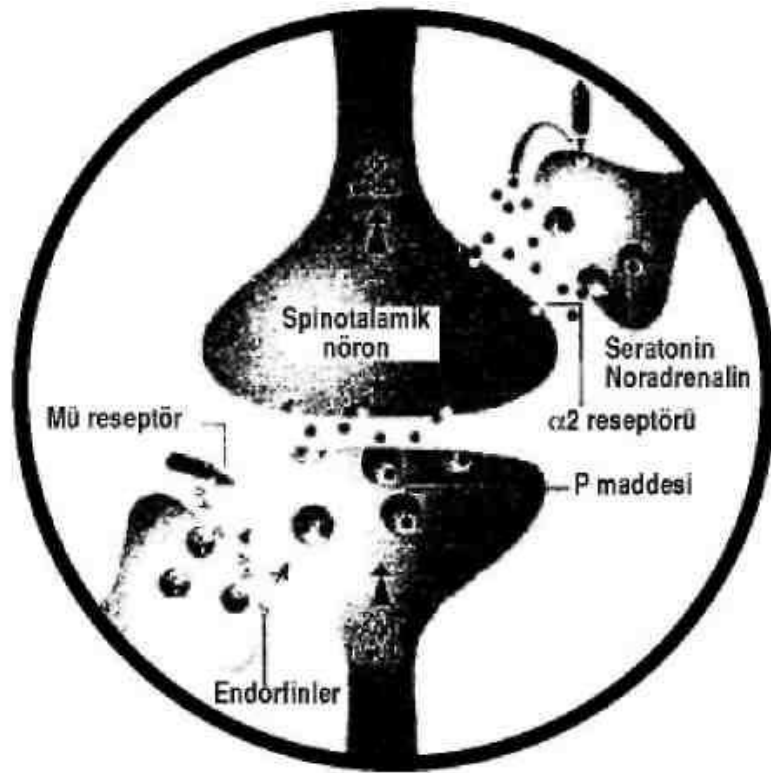
**Tramadol**

**Şekil 2.5.** Tramadol HCl'nin kimyasal yapısı

Analjezik olarak gravimetrik etki gücü, morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Tramadol HCl opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan naloksan tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik tramadol HCl'nin, morfin yoksunluk semptomlarını

saklayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol HCl, tavan etkisi de göstermemektedir. Tramadol HCl, bir yandan mü reseptörlerine bağlanıp, agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, bir yandan da özellikle monoaminerjik yollar ile serotonin ve noradrenalinin geri emilimini baskılamakta ve analjezik iletiyi güçlendirmektedir. Deneysel olarak mü, kappa, delta reseptörlerine eşit derecede affinite gösterir. Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte, aktif metabolitlerinin afinitesi, tramadol HCl'den 5-6 kat daha fazladır.

Serotonin ve noradrenalin için geri alımı (reuptake) inhibe edici etkisi imipraminden daha zayıf olmakla birlikte aktif metabolitlerinde bu etki de güçlenmekte ve hızlı gerçekleşmektedir. Ancak, tramadol HCl'nin etki mekanizmasında etkinin asıl ortaya çıkmasını sağlayan bu iki etki noktası arasındaki sinerjidir. Çift etki noktası sayesinde morfin ve türevlerine yakın bir analjezik etki sağlanabilmektedir [40-42].



Şekil 2.6. Tramadol HCl'nin etki mekanizması [42]

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

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

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre önemli avantajlar sağlanmıştır [42].

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

Tramadol HCl'nin yarı ömrü uzundur (genç gönüllülerde yaklaşık 6 saattir) parenteral uygulama ile (5.16±0.81 saat) ve 3, 4 kez/gün şekilde uygulanır. Yavaş salınımlı tablet ve damla formları günde 2 kez kullanıma olanak verir. Tramadol HCl ve metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Metabolitlerin yarı ömrü metabolize olmamış madde ile aynıdır.

Son olarak etki şekli, sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile sonuçlanan tipik opioid yan etki riski korkusu, belirgin şekilde daha düşüktür. Özellikle, solunumun merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemi olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir problemdir [40].

#### **2.5.1.1. Tolerabilite ve ilaç etkileşimleri**

Genelde, tramadol HCl klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Tramadol HCl'nin oral ya da parenteral uygulamaları ile en sık görülen yan etki, bulantı (%6.

1), baş dönmesi (%4. 6), sersemlik (%2. 4), halsizlik (%2. 3), terleme (%1. 9), kusma (%1. 7) ve ağız kuruluğu (%1. 6)'dur. Yan etkiler hastaların %15'inde ortaya çıkmıştır. Özellikle morfin gibi diğer opioidlere benzemeksizin, tramadol HCl önerilen terapötik dozlarda klinik olarak anlamlı bir solunum depresyonuna yol açmamıştır. Tramadol HCl alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının <%1 olduğu saptanmıştır [40, 41] .

Tramadol HCl ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür (100. 000'de 0. 7-1. 5 suistimal vakası). Dozaşımı ile ilişkili en yaygın semptomlar letarji (%30), bulantı (%14), taşikardi (%13), ajitasyon (%10), nöbetler (%8), koma (%5), hipertansiyon (%5) ve solunum depresyonu (%2)'dur. Tramadol HCl doz aşımı ile ciddi bir kardiyotoksisite gözlenmemiş olup naloksan ile tedavisinde hastaların %50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir. Tramadol HCl ile birlikte trisiklik antidepressanları, serotonin geri alım inhibitörlerini, monoamin oksidaz inhibitörlerini, nöroleptikleri, nöbet eşiğini düşüren ilaçları dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir [40-44].

### **2.5.1.2. Tramadol HCl'nin farmakodinamik özellikleri**

**Opioid etkileri:** Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve kappa reseptörlerine afinitesi çok düşüktür. Mü afinitesi morfin ve kodeinden çok daha düşüktür. Aktif metabolitlerinin mü afinitesi daha yüksektir. Etkisinin sadece %30'u naloksan tarafından antagonize edilmektedir.

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

**Respiratuvar etkiler:** Postoperatif dönemde erişkinde, çocuklarda solunum depresyonuna yol açmaz. Tramadol HCl alan erişkin ve çocuklarda oksijen satürasyonunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. İnspiratuvar-ekspiratuvar

oksijen farkı, end-tidal karbondioksit yoğunluğu, solunum hızı gibi ölçümlerdeki değişiklikler plaseboya eşdeğerdir.

Çocuklarda ve erişkinlerde postoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde değişiklik oluşturmaz. Abdominal cerrahi sonrasında kullanımı, GİS işlevlerinde bozulmalara yol açmaz (33, 34).

### **2.5.1.3. Postoperatif tramadol HCl kullanımı**

Vickers'ın 1995 yılında yaptığı çalışma, tramadol HCl'nin postoperatif dönemdeki kullanımını oldukça detaylı bir şekilde araştırmıştır [42] . Günümüze kadar postoperatif kullanımı konusunda çok fazla klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada İngiltere'deki genel uygulamalar ve tramadol HCl ile ilgili deneyimler açısından detaylı bilgiler yer almaktadır.

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

Tramadol HCl'nin diğer opioidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması ve bilincin geri kazanılma süresini kısaltması gibi üstünlükleri de vardır [44-46]. Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulananın yaklaşık yarısıdır. Hastaların çoğu bir parenteral analjeziğe ihtiyaç duymaz ve etkin oral analjeziklerin kullanımı, barsak fonksiyonunu kazanıp kazanmadıklarına bağlıdır. Tramadol HCl; kodein, parasetamol ve dekstropropoksifen gibi diğer oral olarak kullanılan aktif analjeziklerden daha etkin olduğu için bu aşamada değer kazanmaktadır [46].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. HASTA GRUPLARI VE UYGULAMA

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra elektif şartlarda laparoskopik cerrahi (laparoskopik kolesistektomi, apendektomi ve jinekolojik operasyonlar,) geçirecek olan 18 -70 yaş arası ASA I-III olan 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tramadol, opioid, parasetamol ve propasetamol alerjisi, ciddi hepatosellüler yetmezliği, G6PD eksikliği, akut karaciğer yetmezliği hastalar, hamileler ve emziren anneler, MAO inhibitörü herhangi bir ilaç alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Preoperatif değerlendirildikten ve hasta onamları alındıktan sonra non-invaziv kan basıncı, elektrokardiografi, pulsoksimetre ile monitorize edilerek, el üstünden 20 G (gauche) intraket takılıp serum fizyolojik %0,09 infüzyonu başlandı. Propofol (%1) ile indüksiyon yapılarak; anestezi idamesinde sevoflurane, remifentanil, oksijen (%50)-hava (%50) karışımı kullanıldı. Remifentanil 0,1 µg/kg/dk dozunda başlandı ve hastanın hemodinamik parametrelerine göre titre edildi. Entübasyonu kolaylaştırmak için indüksiyonda rokuronyum 0,6 mg/kg verildi, gerekikçe tekrar edildi (0,1 mg/kg) ve cerrahi işlem bitiminde neostigmin (0,04 mg/kg) ve atropin (0,01 mg/kg) ile antagonize edildi.

Çalışmamızda HKA'ya, solusyon içeriğine kör olan bir anestezi doktoru tarafından, hasta VAS değerleri 30'un üzerinde olunca başlanmıştır. Hastalar her grupta 25 hasta olacak şekilde randomize edilerek 2 gruba ayrıldı.. Birinci gruba (Grup T) tramadol (Contramal® Abdi İbrahim, 50 mg/ml) HKA; diğer gruba (Grup PT) parasetamol (Perfalgan® Bristol Myers Squibb, 10 mg/ml) içinde tramadol HKA verildi. Grup T'ye 400 mg tramadol 400 cc %0,09'luk serum fizyolojik içine eklenerek 10 mg/st bazal infüzyon 10 mg bolus 30 dk kilit süresi şeklinde

ayarlanarak ayılma ünitesinde başlandı. Grup PT'ye ise; 240 mg tramadol, 400 cc parasetamol solüsyonu içine eklenerek 10 mg/st bazal infüzyon, 10 mg bolus, 30 dakika kilit süresi şeklinde ayarlanarak ayılma ünitesinde başlandı. Hastaların 24 saat boyunca 4 gr'a yakın parasetamol alması sağlandı.

Çalışmamızda OAB, KAH, SpO<sub>2</sub>, VAS ve VRS değerleri ekstübasyon sonrası postoperatif 15. dakika 1.-2.-6.-12.-24. saatlerde kaydedildi.

VAS'ın değerlendirilmesinde; olgulara 10 cm uzunluktaki bir cetvel gösterilerek, sıfır noktasının hiç ağrı olmaması, 10 noktasının ise düşünülecek en şiddetli ağrı şeklinde yorumlanması ve kendi ağrılarını bu çerçeve dahilinde yorumlayarak puanlandırması istendi.

Kullanılan total analjezik düzeyi ve hastalara ait demografik veriler kaydedildi.

### **3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Çalışmada tanımlayıcı istatistiklerden, nitelik veriler için sayı ve yüzde, nicelik veriler için ise ortalama, ortanca, standart sapma ve minimum, maximum değerleri kullanıldı. İki grupta ortalama karşılaştırmada bağımsız t-testi, yüzde karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İki grupta zaman içerisindeki OAB, KAH vd. değişiminin anlamlı olup olmadığı tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile araştırıldı. İstatistiksel testlerin tümünde, anlamlılık için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi ve SPSS 15.0 paket programı kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 hasta dahil edildi. Bu hastaların 25'i tramadol grubunda (Grup T), 25'i ise parasetamol-tramadol grubunda (Grup PT) yer aldı.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya Katılan Hastaların Demografik Veri Dağılımı, Ankara, 2012

	Grup T (n=25)	Grup PT (n=25)	p
Yaş (yıl)	42,4±10,2	43,1±1	0,835
Kilo (kg)	74,8±14,0	73,6±12,5	0,752
Cinsiyet (K/E)	18/7 (%72/%28)	20/5 (%80/%20)	0,742
Eşlik Eden Hastalık (var/yok)	11/14 (%44/%56)	12/13 (%48/%52)	1,000
ASA I/II	22/3 (%88/%12)	20/5 (%80/%20)	0,732

Tablo 4.1'de çalışmaya katılan hastaların demografik veri dağılımı sunulmuştur. Yaş, kilo ortalama değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların Grup T'de % 72 si, Grup PT'de ise %80 i kadın hastalardan oluşmaktadır. Cinsiyet dağılımlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Grup T'de 14 hastada herhangi bir ek dahili hastalık yokken Grup PT'de 13 hastada ek dahili hastalık yoktur. Tüm hastalarda ek dahili hastalıklar, koroner arter hastalığı-hipertansiyon, diyabetes mellitus, guatr, astım-KOAH ve diğer hastalıklar başlıkları altında sınıflandırılmıştır. Hastalıkların dağılımına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. ASA sınıflamasına göre de her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.2.** Grupların Operasyon Tiplerine Göre Dağılımları, Ankara, 2012

	Grup T (n=25)	Grup PT (n=25)	p
Laparoskopik Kolesistektomi	18 (%72)	18 (%72)	1,000
Laparoskopik Over Eksizyonu	3 (%12)	4 (%16)	1,000
Diagnostik Laparoskopik	3 (%12)	0 (%0)	0,236
Laparoskopik Apendektomi	0 (%0)	2 (%8)	0,493
Laparoskopik Miyomektomi	2 (%8)	0 (%0)	0,493
Laparoskopik Splenektomi	0 (%0)	1 (%4)	1,000

Tablo 4.2’de çalışmaya katılan hastaların geçirdiği operasyon tipine göre dağılımları sunulmuştur. Her iki grupta da en fazla geçirilen operasyon laparoskopik kolesistektomi iken ikinci operasyon laparoskopik over eksizyonuydu. Hastaların geçirdiği operasyon tipine göre her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.3.** Grupların Operasyon Sürelerinin Ortalamaları ve Anestezi Sonrası Ayılma Ünitesinde HKA Başlama Zamanlarının Ortalamaları, Ankara, 2012

	Grup T (n=25)	Grup PT (n=25)	p
<b>Toplam Operasyon Süresi (dakika)</b>	62,8±21,5	67,8±18,5	0,383
<b>HKA Başlama Zamanı (dakika)</b>	3,0±1,6	2,5±1,5	0,295

Tablo 4.3’te çalışmaya katılan hastaların operasyon sürelerinin ve anestezi sonrası ayılma ünitesinde HKA başlama zamanlarının ortalamalarına göre dağılımları sunulmuştur. Toplam operasyon süresi ve HKA başlama zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4.** Grupların Ortalama Arteriyel Basınçlarının Dağılımı (mmHg), Ankara, 2012

	Grup T (n=25)	Grup PT (n=25)	P
<b>OAB 15. Dakika</b>	100,84±4,97	103,6±12,9	0,324
<b>OAB 1. Saat</b>	91,6±8,9	96,7±10,2	0,065
<b>OAB 2. Saat</b>	89,9±10,2	92,3±9,1	0,382
<b>OAB 6. Saat</b>	87,9±7,2	90,2±8,3	0,308
<b>OAB 12. Saat</b>	88,4±8,8	88,4±7,5	1,000
<b>OAB 24. Saat</b>	86,5±8,2	86,7±8,4	0,933

Tablo 4.4’te, grupların ortalama arteriyel basınçlarının dağılımları sunulmuştur. Gruplar arasında ortalama arteriyel basınçlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.5.** Grupların Kalp Atım Hızlarının Dağılımı (/dk), Ankara, 2012

	<b>Grup T (n=25)</b>	<b>Grup PT (n=25)</b>	<b>P</b>
<b>KAH 15. Dakika</b>	95,24±8,3	93,4±9,0	0,457
<b>KAH 1. Saat</b>	85,0±6,3	88,7±6,3	0,093
<b>KAH 2. Saat</b>	82,1±5,5	84,9±6,3	0,108
<b>KAH 6. Saat</b>	82,6±6,1	83,5±6,0	0,612
<b>KAH 12. Saat</b>	81,2±5,9	82,7±7,0	0,439
<b>KAH 24. Saat</b>	81,8±5,6	82,8±7,1	0,600

Tablo 4.5'te, grupların kalp atım hızlarının dağılımı sunulmuştur. Gruplar arasında kalp atım hızları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

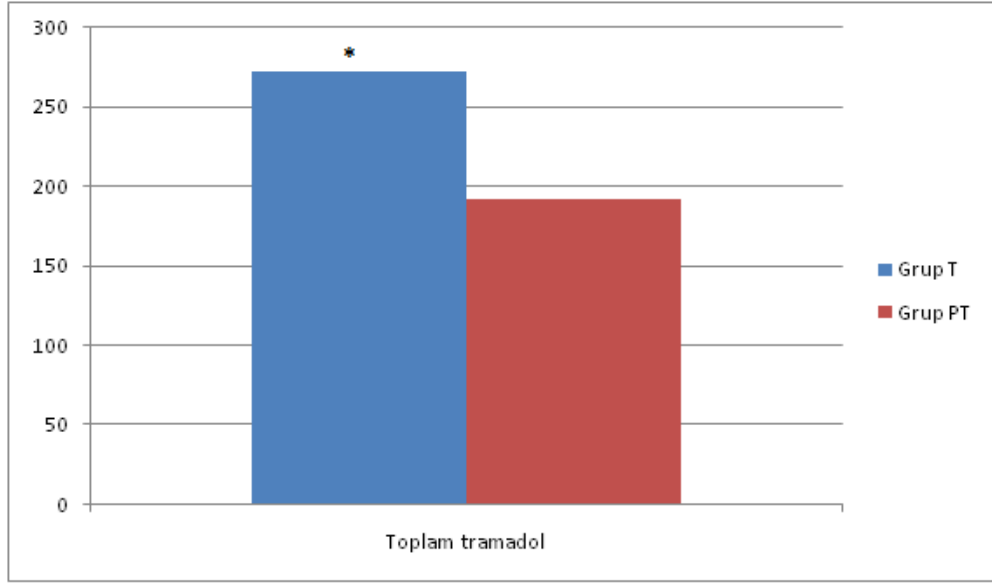
**Tablo 4.6.** Grupların Oksijen Saturasyon Değerlerinin Dağılımı, Ankara, 2012

	<b>Grup T (n=25)</b>	<b>Grup PT (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>SpO2 15. Dakika</b>	98,0±0,9	98,2±0,6	0,376
<b>SpO2 1. Saat</b>	97,7±0,7	98,0±0,8	0,162
<b>SpO2 2. Saat</b>	97,8±0,5	98,0±0,8	0,557
<b>SpO2 6. Saat</b>	97,7±0,5	97,8±0,9	0,855
<b>SpO2 12. Saat</b>	97,6±0,8	97,5±1,0	0,652
<b>SpO2 24. Saat</b>	97,6±0,9	97,4±0,8	0,344

Tablo 4.6'da, grupların oksijen saturasyon değerlerinin dağılımı sunulmuştur. Bakılan tüm saatlerde gruplar arasında oksijen saturasyon değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.7.** Grupların Operasyon Sonrası Tüketilen Tramadol ve Parasetamol Miktarları, Ankara, 2012

	<b>Grup T (n=25)</b>	<b>Grup PT (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>Toplam Tramadol Miktarı (mg)</b>	272±22,9	192,1±33,3	0,001*
<b>Toplam Parasetamol Miktarı (gr)</b>	—	3,2±0,5	—



**Grafik 4.1.** Grupların Operasyon Sonrası Tüketilen Tramadol ve Parasetamol Miktarları, Ankara, 2012

Tablo 4.7’de ve grafik 4.3’te, grupların aldıkları analjeziklerin ortalama değerlerinin dağılımı sunulmuştur. Grup T’deki hastalar toplamda ortalama  $272,3 \pm 22,9$  mg tramadol aldı. Grup PT’deki hastalar ise toplamda ortalama  $192,1 \pm 33,3$  mg tramadol aldı. Grup PT’nin toplamda aldığı tramadol miktarının Grup T’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ). Grup PT toplamda  $3,2 \pm 0,5$  g İV parasetamol aldı.

**Tablo 4.8.** Grupların VAS dağılımı (Ort + SD), Ankara, 2012

	Grup T (n=25)	Grup PT (n=25)	p
VAS 15. Dakika	37,2±13,0	43,6±13,1	0,091
VAS 1. Saat	26,4±11,1	30,4±12,7	0,243
VAS 2. Saat	19,2±9,5	20,8±9,9	0,565
VAS 6. Saat	11,2±6,6	12,4±4,3	0,455
VAS 12. Saat	6,4±5,6	7,2±4,5	0,587
VAS 24. Saat	2,4±4,3	2,8±4,5	0,753

Tablo 4.8’de, grupların VAS değerlerinin dağılımı sunulmuştur. Gruplar arasında VAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.9.** Grupların VRS dağılımı (Ort + SD), Ankara, 2012

	<b>Grup T (n=25)</b>	<b>Grup PT (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>VRS 15. Dakika</b>	2,5±0,9	2,92±0,8	0,119
<b>VRS 1. Saat</b>	1,7±0,6	1,84±0,8	0,584
<b>VRS 2. Saat</b>	1,2±0,5	1,5±0,6	0,061
<b>VRS 6. Saat</b>	0,8±0,3	1,1±0,3	0,070
<b>VRS 12. Saat</b>	0,6±0,5	0,7±0,4	0,381
<b>VRS 24. Saat</b>	0,1±0,3	0,2±0,4	0,316

Tablo 4.9’da, grupların VRS değerlerinin dağılımı sunulmuştur. Gruplar arasında VRS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.10.** Gruplarda Görülen Yan Etkilerin Dağılımı, Ankara, 2012

	<b>Grup T (n=25)</b>	<b>Grup PT (n=25)</b>
<b>Yan Etki (bulantı, kusma, yok)</b>	13/1/12 (%52/%4/%48)	8/2/17 (%32/%8/%68)

Tablo 4.10’da, gruplarda görülen yan etkilerin dağılımı sunulmuştur. Yan etkiler bulantı ve kusma olarak sınıflandırılmıştır. Gruplar arasında yan etki bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.11.** Grupların Ek Analjezik Kullanım Miktarı, Ankara, 2012

	<b>Grup T (n=25)</b>	<b>Grup PT (n=25)</b>	<b>p</b>
<b>Ek analjezik 15. Dakika</b>	18 (%72)	17 (%68)	1,000
<b>Ek analjezik 1. Saat</b>	11 (%44)	5 (%20)	0,128
<b>Ek analjezik 2.saat</b>	2 (%8)	1 (%4)	1,000
<b>Ek analjezik 6. Saat</b>	4 (%16)	1 (%4)	0,282
<b>Ek analjezik 12. saat</b>	-	-	-
<b>Ek analjezik 24. Saat</b>	-	-	-

Tablo 4.13’te grupların ek analjezik kullanım miktarı sunulmuştur. Gruplar arasında ek analjezik kullanım miktarı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Giderek artan sayıda yapılan günübirlik cerrahi girişim olan laparoskopik abdominal cerrahilerde ağrı tedavisi önemli bir sorundur. Her ne kadar laparoskopik cerrahi günübirlik bir girişim olarak kabul edilse de, hastalar sıklıkla ağrı nedeniyle hospitalize edilmekte ve bu da opioid tüketimini ve opioidlerin sebep olduğu yan etkileri arttırmaktadır[47]. Bu çalışmanın amacı, laparoskopik kolesistektomi sonrasında hasta kontrollü analjezide, tramadole parasetamol eklenmesinin ağrı tedavisi ve yan etki profili üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu çalışmada, postoperatif ağrı yönetiminde her iki grupta hemodinamik parametreler, yan etkiler ve VAS değerleri benzer olduğu halde, parasetamole tramadol eklenmesinin daha az tramadol kullanımı sağladığı gözlemlenmiştir.

Günümüzde akut postoperatif ağrının tedavisi halen istenilen düzeyde değildir. İyi bir postoperatif analjezi, ağrının neden olduğu olumsuz etkilerin bir çoğunu önlemektedir. Önerilen, ağrı başlamadan ağrı tedavisinin başlatılmış olmasıdır. Bu durum postoperatif dönemde hastanın, stres, anksiyete, morbidite, hastanede kalış süresi ve maliyetini azaltmaktadır[61]. Postoperatif ağrının patogeneğinde nöronal plastisite, santral sensitizasyon ve COX-2 artışı rol oynamaktadır. Bu nedenle son yıllarda ağrı yönetiminde, nosiseptif ve santral stimülasyonla oluşan ağrıyı kontrol altına almak amacıyla perioperatif devrede analjeziklerin kombine kullanıldığı multimodal analjezik yaklaşım benimsenmektedir. Multimodal analjezi iki ya da daha fazla analjezik ajanın kullanımını ifade eder. Bu yöntemle, yüksek dozlarla ortaya çıkan yan etkiler azaltılırken, her bir ajanın analjezik etkinliğinden en yüksek yararlanım sağlanabilir[49-51]. Bu amaçla opioidler (meperidin, morfin, tramadol..vb), non-steroid antiinflatuar analjezikler (Iornoksikam, diklofenak sodyum..vb) ve adjuvan analjezikler (klonidin, ketamin..vb) kullanılabilir[61].



Bu analjeziklerden biri olan tramadol, yapıcı kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir. Analjezik olarak gravimetrik etki gücü, morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Tramadol HCl opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan naloksan tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Tramadol HCl'ün diğer opioidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması ve bilincin geri kazanılma süresini kısaltması gibi üstünlükleri de vardır [44-46]

Pendeville ve ark.ları, 2-9 yaş arası tonsillektomi olacak 50 çocuğu randomize olarak 2 gruba ayırmışlar. Cerrahi insizyon öncesi bir gruba İV propasetamol diğer gruba İV tramadol uygulamışlar ve postoperatif analjezi devamlılığını tramadol damla veya parasetamol suppozituar ile postoperatif 3. güne kadar incelemişler. Ek analjezik olarak ilk 6 saatte İV diklofenak sonrasında oral ibuprofen ile devam etmişler. Evde ve hastanede baktıkları ağrı skorlarının ve ek analjezik kullanımının tramadol grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Ciddi bir yan etki bildirilmemiştir[48].

Postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol ve NSAİ ilaçların kullanımı oldukça yenidir. Parasetamolün analjezik ve antipiretik etkinliği asetilsalisilik asite benzer, ancak inflamasyon üzerine etkisi azdır. Parasetamol, prostaglandin sentezini sağlayan sinir sistemi siklooksijenazını selektif olarak inhibe eden, santral etkili bir ilaçtır. Spinal serotonerjik yollara dayanan diğer santral mekanizmalar da parasetamolün etki mekanizmasına dahil olabilir. Parasetamolün opioidlerle kombine edildiği çalışmalarda, opioid azaltıcı etkilerinin olduğu, toplam opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir [49-51].

Varrassi ve ark.ları, elektif histerektomi geçirecek olan 200 hastada, parasetamol ve ketorolak kullanımının morfin tüketimini azalttığını ve parasetamolün ketorolak kadar etkin analjezi sağladığını göstermişlerdir [30].

Hernandez ve ark.ları, spinal füzyon cerrahisinden geçirecek 42 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, morfin HKA'ya propasetamol eklemişler; 72 saatlik takiplerinde kümülatif morfin kullanımının propasetamol grubunda daha az olduğunu, ağrı skorlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. VAS skorları 3'ün altında olmasına rağmen postoperatif 3. günde plasebo grubunda hastalarda sedasyon skorlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Spinal cerrahi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde morfin HKA'ya propasetamol eklemenin tercih edilebilecek bir yöntem olduğunu göstermişlerdir [34].

Arıcı ve ark.ları, 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada total abdominal histerektomi yapılan hastalara uygulanan preemptif 1 gr. IV parasetamolün ameliyat sonrası dönemde etkin bir analjezi sağladığını, ameliyat sonrası morfin tüketimini ve yan etkileri azaltarak hasta memnuniyetini arttırdığını göstermişlerdir [1].

Delbos ve ark.ları, 60 hasta üzerinde; Peduto ve ark.ları 97 hasta üzerinde ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda, ortopedik cerrahi ağrılarında morfine ekledikleri propasetamolün morfin tüketimini azalttığını göstermişlerdir [35, 36].

Biz de bu çalışmada, tramadole parasetamol eklemenin total opioid tüketimini, hastaların VAS değerlerini ve yan etki profilini nasıl etkilediğini araştırmayı amaçladık.

Hiller ve ark.ları, ortopedik ve yumuşak doku cerrahisi geçirecek olan, 1-9 yaş arası 120 çocuk hasta üzerinde asetaminofen, ketoprofen ve bunların kombinasyonlarının ağrı kesici etkinliğine baktıkları çalışmada; ortopedik cerrahi geçirecek çocuklarda asetaminofen ile ketoprofenin kombine kullanıldığı grupta kümülatif morfin gereksiniminin daha az olduğunu göstermişlerdir. Yumuşak doku cerrahisinde bu kombine kullanımın morfin tüketimini anlamlı derecede düşürmediğini saptamışlardır [52].

Dejonckheere ve ark.ları, tiroidektomi planlanan 80 hastayı iki gruba ayırmışlar. Birinci gruba uyanma esnasında tek doz parasetamol, diğer gruba tek doz tramadol verip IV morfin HKA başlamışlar. Tramadolün parasetamole göre daha iyi analjezi sağladığını ancak ilk iki saatte tramadol grubunda bulantı ve kusmanın

anlamli derecede yuksek oldugunu gostermislerdir. Tum calisma boyunca bulanti ve kusmanın gorulme oranının esitlendiğini ve her iki ilacın da VAS değerlerini uğun altına duşurecek optimal analjeziyi sağlayamadığını gostermislerdir [53].

Fourcade ve ark.larının propasetamol, ketoprofen ve propasetamol-ketoprofen karışımının tiroid cerrahisi sonrası analjeziye olan etkisini inceledikleri ve 97 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, cerrahi bitmeden 30 dk önce postoperatif dönemde her 6 saatte bir ve hastaların ağrı skoru yuksek oldukça tramadol puşe etmişlerdir. Cerrahiden 1 saat sonra propasetamol grubu hastalar daha fazla tramadol ihtiyacı duymuşlardır. Cerrahiden 2 saat sonra propasetamol grubunda hastaların ağrı skorlarının yuksek olduğunu ve ketoprofen ile ketoprofen-propasetamol karışım grupları arasında ağrı skorlarının farklı olmadığını gostermişlerdir. Sonuç olarak propasetamol ve ketoprofeni karışım halinde uygulamanın analjezi kalitesini ketoprofeni tek başına kullanmaktan daha iyi bir analjezi sağlamadığı sonucuna varmışlardır[54].

Lahtinen ve ark.ları, 97 hasta üzerinde, kardiyak cerrahi sonrası postoperatif ağrı için propasetamolü opioide ek analjezik olarak kullanmışlar. İlk 24 saatte oksikodon ihtiyacının anlamlı derecede azalmasına rağmen cerrahi sonrası ilk 3 gün içinde yan etkilerin ve kümülatif opioid gereksiniminin azalmadığını gostermişlerdir. CABG hastalarında opioid temelli analjezinin değerini artırmadığı kanaatine varmışlardır [2].

Bizim çalışmamızda tramadol tüketiminin parasetamol-tramadol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı (Grup T  $272 \pm 22,9$ ; Grup PT  $192,1 \pm 33,3$  [ $p < 0,05$ ]) ve ilaç yan etkilerinin her iki grupta da aynı oranda görüldüğü saptandı.

Sıdık ve ark.ları, sezaryen sonrası 80 hastaya İV morfin HKA yanında diklofenak ve/veya parasetamol vererek yaptıkları çalışmada diklofenak-parasetamol kombinasyonunun ağrıyı daha iyi kestiğini, morfin gereksinimini daha fazla azalttığını; fakat morfin yan etkilerini azaltmadığını gostermişlerdir [55].

Bizim çalışmamızda da ek analjezik olarak lornoksikam kullanıldı. Her iki hasta grubunda da ek analjeziklerin kullanım miktarı ve sıklığı yönünden istatistiksel

olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). İlaç yan etkilerine bakıldığında da her iki hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

Aubrun ve ark.ları, abdominal cerrahi, ortopedik cerrahi ve jinekolojik cerrahi geçirecek 550 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, intravenöz morfin HKA ve intravenöz morfin HKA ya eklenen intravenöz 2 gr propasetamol ile ağrı tedavisi uygulamışlar ve morfin tüketiminin propasetamol kullanılan grupta %31 oranında anlamlı olarak daha az olduğunu bildirmişler; ancak morfin tüketimi azalmasına rağmen yan etkilerinin azalmadığını belirtmişlerdir. VAS değerleri açısından ise iki grup arasında fark bulamamışlardır [4].

Michelet ve ark.ları, akciğer lobektomisi geçiren 50 hasta üzerinde yaptıkları; morfin HKA'ya ketamin ekleyerek solunum fonksiyonları ve gece desaturasyonları üzerine olan etkisini inceledikleri çalışmalarında, ketamin eklenen grupta ilk 3 gece boyunca gece desaturasyonları olmadan benzer bir VAS skalası ile kümülatif morfin gereksinimini anlamlı derecede azaltarak etkin bir analjezi sağladığını ve postoperatif 1. günde morfin ve morfin-ketamin gruplarının FEV1 değerlerini kıyasladıklarında ketamin grubunda FEV1'deki düşmenin daha az olduğunu göstermişlerdir [51].

Russell ve ark.ları, 62 hasta üzerinde, jinekolojik cerrahilerden sonra morfin HKA'ya bazal infüzyon eklemenin postoperatif oksijen saturasyonları ve oksihemoglobin üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında bazal doz eklemenin morfin kullanımını artırdığını fakat desaturasyonlar üzerinde diğer grup ile aynı etkiyi yaptığını göstererek; bazal doz eklemenin ağrı kontrolünde daha konforlu bir yol sağlamadığını göstermişlerdir [56].

Overloek ve ark.ları, 178 hastada HKA kullanımının solunum depresyonu üzerine etkilerine baktıkları çalışmalarında solunum depresyonunun literatür değerleri olan 12% ve 41% değerlerinden %1-2 daha fazla olduğunu, 65 yaş üstü ve morbid obez hastalarda desaturasyonların daha fazla olduğunu göstermişlerdir [57].

Bizim çalışmamızda da periferik oksijen saturasyon değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilenmediği saptandı.

Ranucci M. ve ark.ları, 20 hasta üzerinde, propasetamolün, tramadolün ve ketorolağın kardiyak cerrahi sonrası erken ekstübasyona ve postoperatif ağrı yönetimine olan etkilerine baktıkları çalışmalarında ketorolağın VRS skorlarının propasetamolün VRS skorlarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu tramadolün ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca propasetamol alan hastaların yoğun düzeyde ağrıları olmuştur. Tramadol ile ağrısı kesilen hastaların ise PaCO<sub>2</sub> düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tramadolun yüksek dozlarda solunum depresyonu yaptığını akılda tutmak kaydı ile tramadolün ve ketorolağın kardiyak cerrahi sonrası erken ekstübasyonda ve postoperatif ağrı yönetiminde en iyi seçenek olduğu sonucuna varmışlardır[58].

Verchere E. ve ark.ları, 64 hasta üzerinde, suprantorial kraniyotomi sonrası parasetamol-tramadol (Grup PT), parasetamol-nalbufin (Grup PN) ve parasetamolün postoperatif analjeziye etkilerini inceledikleri çalışmada, cerrahi bitmeden 1 saat önce parasetamol verip 6 saatte bir tekrarlamışlar. Postoperatif dönemde parasetamol grubunda analjezinin inefektif olduğunu gördükleri için 8 hasta sonra parasetamol grubunu sonlandırmışlar. Grup PT ve Grup PN'nin VAS skorları 1. saat hariç benzer bulunmuş. Birinci saatte nalbufinin analjezik etkinliğinin daha fazla olduğu bildirilmiş. Grup PT'de bulantı-kusma daha fazla olmasına rağmen her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamış. Sonuç olarak supratentorial kraniyotomi sonrası postoperatif analjezi için parasetamolü tek başına kullanmanın uygun olmadığı, parasetamole tramadol veya nalbufinden herhangi birini eklemenin analjezi kalitesini artırdığını göstermişlerdir[59].

Çalışmamıza göre laparoskopik abdominal cerrahilerde postoperatif ağrı yönetiminde daha az analjezik kullanımı parasetamol-tramadol grubunda olduğundan, tramadole parasetamol eklemenin tek başına tramadol kullanımından daha üstün olduğu sonucuna varıldı.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak laparoskopik abdominal cerrahilerden sonra postoperatif ağrı yönetiminde tramadole parasetamol eklenen HKA, hemodinamik parametreler üzerinde benzer etkiler yaparken total tramadol tüketimini azalttı. Laparoskopik abdominal cerrahilerde postoperatif ağrı yönetiminde tramadole parasetamol eklemenin tek başına tramadol kullanımından daha üstün olduğu sonucuna varıldı. Her iki hasta grubunda da postoperatif ağrı yönetimi etkin şekilde ve aynı oranda sağlandı.

## 7. ÖZET

### **Laparoskopik Abdominal Cerrahilerden Sonra Parasetamol Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) Kullanımının Postoperatif Analjeziye Etkisi.**

Postoperatif analjezi için pek çok yöntem vardır. Pek çok cerrahide İV parasetamol, opioid ile birlikte hazırlanan intravenöz hasta kontrollü analjezide (HKA) kullanılmıştır. Laparoskopik abdominal cerrahi geçirecek olan hastalarda, İV parasetamolün içerisine tramadol ekleyerek hastalarda sağlanan analjezik etkinliğe, yan etki profiline ve tramadol tüketimine olan etkisini inceledik. Çalışmamızda laparoskopik abdominal cerrahilerden sonra postoperatif ağrı yönetiminde parasetamol-tramadol HKA'nın hemodinamik parametreler üzerinde benzer etkiler yaptığını ve daha az tramadol kullanımı sağladığını; tek başına tramadol kullanımına göre daha üstün olduğunu saptadık. Çalışmamıza göre tramadolün yan etkilerinin azalmadığı saptandı. Bu çalışma, elektif şartlarda, laparoskopik abdominal cerrahi geçirecek olan 18 -70 yaş arası ASA I-III grubunda yer alan erişkin hastalarda yapıldı. Tramadol, opioid, parasetamol ve propasetamol, allerjisi olan, ciddi hepatosellüler yetmezliği olan, G6PD eksikliği olan, akut karaciğer yetmezliği olan, MAO inhibitörü herhangi bir ilaç alan hastalar ve hamileliği olan veya emziren anneler çalışmamıza dahil edilmedi. Çalışma 50 hasta üzerinde prospektif randomize olarak yapıldı. Hastalar parasetamol-tramadol (Grup PT) ve tramadol (Grup T) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup PT'de 25, Grup T'de 25 hasta vardı. Tüm hastalara standart olarak genel anestezi uygulandı. Cerrahi işlem bitince Grup PT'ye 10 mg/st bazal infüzyon ile tramadol verilmesini sağlamak üzere 240 mg tramadol 400 cc parasetamol solüsyonu içine eklenerek 10 mg/st bazal infüzyon, 10 mg bolus, 30 dk kilit süresi şeklinde ayarlanarak ayılma ünitesinde başlandı. Grup T'ye ise 400 mg tramadol, 400 cc %0,09'luk serum fizyolojik içine eklenerek 10 mg/st bazal infüzyon, 10 mg bolus, 30 dk kilit süresi şeklinde ayarlanarak ayılma ünitesinde başlandı. Tüm hastaların ortalama arteryel basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), SpO<sub>2</sub>, VAS ve VRS değerleri ekstübasyon sonrası postoperatif 15. dakika, 1.-2.-6.-

12.-24. saatlerde kaydedildi. Hastaların demografik verileri, yan etkiler ve yapılan ek analjezikler kaydedildi. Çalışmamızda tramadol tüketiminin parasetamol-tramadol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı (Grup T 272±22,9 mg; Grup PT 192,1±33,3 mg) ve ilaç yan etkilerinin her iki grupta da aynı oranda görüldüğü saptandı. Her iki grupta da ek analjezik ihtiyaçları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). Her iki gruptaki hastaların hemodinamik parametreleri kullanılan ilaçlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilenmemiştir ( $p>0,05$ ). Kullanılan ilaçların periferik oksijen saturasyonunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemediği saptandı ( $p>0,05$ ). Hastaların ağrı düzeylerini değerlendirmek için VAS ve VRS ölçütleri kullanıldı. Hastalar VAS<30 değerine 1. saatte ulaşabildi. Ağrı düzeylerinin VAS ve VRS yönünden tüm saatlerde gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ). Grup T'deki hastalar toplamda ortalama 272±22,9 mg tramadol aldı. Grup PT'deki hastalar ise toplamda ortalama 192,1±33,3 mg tramadol aldı. Grup PT'nin toplamda aldığı tramadol miktarının Grup T'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Grup PT'nin hastaları toplamda ortalama 3,2±0,5 g İV parasetamol aldı.

Sonuç olarak laparoskopik abdominal cerrahilerden sonra postoperatif ağrı yönetiminde tramadole parasetamol eklenen HKA, hemodinamik parametreler üzerinde benzer etkiler yaparak daha az tramadol kullanımı sağladı. Laparoskopik abdominal cerrahilerde postoperatif ağrı yönetiminde tramadole parasetamol eklemenin tek başına tramadol kullanımından daha üstün olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Parasetamol-Tramadol HKA, Laparoskopik Cerrahilerde Postoperatif Analjezi, Parasetamol HKA



## **8. ABSTRACT**

### **Effect of Paracetamol Patient Control Analgesia to Postoperative Analgesia After Laparoscopic Abdominal Surgery.**

There are many methods for postoperative analgesia. Intravenous paracetamol has been used in most surgeries with IV opioid patient controlled analgesia (PCA). We studied its analgesic effectiveness, side effect profile and tramadol consumption by adding tramadol to paracetamol on patients who were scheduled for laparoscopic abdominal surgery. We found that paracetamol-tramadol PCA, compared to tramadol alone, caused similar effects on hemodynamic parameters and it confers advantages concerning tramadol consumption following laparoscopic abdominal surgeries. Our data showed that side effect profile of tramadol didn't decrease. The study was carried on 18-70 years old ASA I-III patients who were scheduled for elective laparoscopic abdominal surgery. Patients who were allergic to tramadol, opioid, paracetamol and propacetamol, patients with a history of severe hepatocellular failure, G6PD deficiency, acute liver failure, who take MAO inhibitors and pregnant or breastfeeding women were excluded from the study. The study was carried with 50 patients in a prospective randomised manner. The patients were divided into two groups; paracetamol-tramadol group (Group PT) and tramadol group (Group T). There were 25 patients in Group PT and 25 patients in Group T. All patients were given standart general anaesthesia. At the end of surgery 240 mg tramadol was added to 400 cc paracetamol solution and 10 mg/h basal infusion rate, 10 mg bolus, 30 minutes lock-out time was set in order to achieve 10 mg/h tramadol, started in the recovery room in Group PT. For patients in Group T, 400 mg tramadol was added to 400 cc %0,09 normal saline 10 mg/h basal infusion rate, 10 mg bolus and 30 minutes lock-out time and the infusion was started in the recovery room. All patient's MAP, pulse, SpO<sub>2</sub>, VAS, VRS were recorded in postoperative 15th minutes, 1st, 2nd, 6th, 12th and 24th hours. Patient demographic data, side effects and NSAID rescue analgesics were also recorded. Data shows that tramadol consumption was reduced

in a statistically significant manner in the paracetamol-tramadol group (Group T  $272\pm 22,9$  mg; Group PT  $192,1\pm 33,3$  mg), additionally drug side effects were observed similarly in two groups. Hemodynamic parameters of both groups were affected from drugs that were used but it was not statistically significant ( $p>0,05$ ). We found that drugs that we have administered did not effect hemodynamic parameters significantly. We used VAS and VRS criteria to evaluate patient's pain levels. Patients arrived VAS<30 value at the first hour. The difference between two groups for pain levels measured with VAS and VRS for all times of the study was not statistically significant. Patients in Group T received  $272\pm 22,9$  mg tramadol. Patients in Group PT received  $192,1\pm 33,3$  mg tramadol. The amount of tramadol received in Group PT was significantly lower than Group T ( $p<0,05$ ). Patients in Group PT received  $3,2\pm 0,5$  g paracetamol.

As a result, paracetamol + tramadol PCA caused similar effects on hemodynamic parameters and lowered tramadol consumption as a method of postoperative pain management following laparoscopic abdominal surgeries. We conclude that adding paracetamol to tramadol for postoperative pain relief is superior to tramadol alone in laparoscopic abdominal surgery.

**Key words:** Paracetamol-Tramadol PCA, Postoperative Analgesia For Laparoscopic Surgery, Paracetamol PCA

## 9. KAYNAKLAR

1. Arici, S.G., A. Turker, G. Yavascaoglu, B. Sahin, S., Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. *Agri*, 2009. **21** (2): p. 54-61.
2. Lahtinen, P., et al., Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2002. **95** (4): p. 813-9, table of contents.
3. Verchère E, G.B., Mesli A, Siao D, Sesay M, Maurette P., Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *Acta Anaesthesiol Belg.*, 2001. **52** (1): p. 29-33.
4. Aubrun, F., et al., Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth*, 2003. **90** (3): p. 314-9.
5. Aşık, İ., ed. Ağrının Nörofizyolojisi. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*, ed. F. Tüzüner. 2010, MN Medikal & Nobel: Ankara 1513-1522.
6. Çiğdem Denker, Y.A., Ağrı Tedavisi, in LANGE, J. G Edward Morgan, Maged s. Mikhail, Michael J. Murray Editor. 2008, Güneş Tıp Kitapları.
7. Cattabriga, Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2007. **32** (527-531).
8. Neslihan Alkış, F.B.D., Başak Ceyda Orbey, Postoperatif Ağrı, in *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*, F. Tüzüner, Editor. 2010, MN Medikal & Nobel: Ankara.
9. Cemil Gülücü, İ.A., Hasta Kontrollü Analjezi Yöntemleri, in *Anestezi Güncel Konular II*, Y.B. Oya Özatamer, Enver Özgencil, Filiz Alkaya Editor. 2010, Nobel Tıp Kitabevi: Ankara.
10. Filiz Alkaya, Y.K., Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi, Kronik Ağrıda Hasta Değerlendirilmesi, Ağrı Ölçüm Yöntemleri, in *Anestezi Güncel Konular II*, Y.B. Oya Özatamer, Enver Özgencil, Filiz Alkaya Editor. 2010, Nobel Tıp Kitabevleri: Ankara.

11. Wakerlin G, L.C.J., Spouse-controlled analgesia. *Anesth Analg.*, 1990 **70** (1): p. 119.
12. Macintyre, P.E., Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*, 2001. **87** (1): p. 36-46.
13. M.D. Tobias, F.F.M., Intravenous patient-controlled analgesia. *Probl Anesth* 1998. **10** (1): p. 37.
14. Parker RK, H.B., White PF., Patient-controlled analgesia. Does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? *JAMA.*, 1991 Oct. **9** (14): p. 266.
15. Dawson PJ, L.F., Jones DJ, Libreri G, Bjorkstein AR, Royse CF., The efficacy of adding a continuous intravenous morphine infusion to patient-controlled analgesia (PCA) in abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care.*, 1995 Aug. **23** (4): p. 453-8.
16. Looi-Lyons LC, C.F., Chan VW, McQuestion M., Respiratory depression: an adverse outcome during patient controlled analgesia therapy. *J Clin Anesth.*, 1996 Mar. **8** (2): p. 151-6.
17. Smythe MA, M.Z., O'Donnell MP, Schad RF, Dmuchowski CF., Patient-controlled analgesia versus patient-controlled analgesia plus continuous infusion after hip replacement surgery. *Ann Pharmacother*, 1996 Mar. **30** (3): p. 224-7.
18. Doyle E, R.D., Morton NS., Comparison of patient-controlled analgesia with and without a background infusion after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth.*, 1993 Nov. **71** (5): p. 670-3.
19. Parker, R.H., B. White, PF., Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*, 1992. **76** (362).
20. Walder, B.S., M. Henzi, I. et al Efficacy and safety of PCopioidA for acute postoperatif pain:a quantitative systematic review *acta Anaesthesiol Scand*, 2001. **45** (795).
21. Ballantyne, J.C., DB. Chalmers, TC. et al, Postoperatif PCA: Meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth*, 1993. **5** (182).

22. Thomas V, H.M., Rose D, Flory P., Psychological characteristics and the effectiveness of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth.*, 1995 Mar. **74** (3): p. 271-6.
23. Jamison RN, T.K., O'Hara JP, Ferrante FM., Psychosocial and pharmacologic predictors of satisfaction with intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.*, 1993 Jul. **77** (1): p. 121-5.
24. Schug SA, T.J., Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain*, 1993 Dec. **55** (3): p. 387-91.
25. Choinière M, R.B., Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, Pepler C., Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology.*, 1998 Dec. **89** (6): p. 1377-88.
26. Camu F, V.A.H., Bovill JG., Postoperative analgesic effects of three demand-dose sizes of fentanyl administered by patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.*, 1998 Oct.; **87** (4): p. 890-5.
27. Murat, I., Safety and analgesic efficacy of a new iv. paracetamol solution in children (aged 1 to 12) after inguinal hernia repair. *Pediatr Anaesth*, 2005. **15** (8) (663-670).
28. Lange-Moller, P., Ready to use iv. Acetaminophen (paracetamol): Comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery., *Anest Analg.*, 2005. **101** (90-96).
29. Zhou, T., Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth. Analg.*, 2001. **92** (1569-1575).
30. Varrassi, G., A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with Patient Controlled Analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth. Analg.*, 1999. **88** (611-616).
31. Van Aken, H., Assessing Analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: Comparison with morphine after dental surgery. *Anest. Analg.*, 2004. **98** (159-165).
32. Jarde, O., Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin. Drug. Invest.*, 1997. **14** (6) (474-481.).

33. Sindet-Pedersen, S., A phase III, double-blind, placebo and active Controlled, randomized study to determine the onset and duration of analgesic efficacy of propacetamol 2g. administered as an injection or an infusion in patients with postoperative pain following oral surgery. *British J Anaesth*, 2005. **94** (5) (642-648).
34. Hernandez-Palazon, J., et al., Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg*, 2001. **92** (6): p. 1473-6.
35. Delbos, A. and E. Boccard, The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*, 1995. **10** (4): p. 279-86.
36. Peduto, V.A., M. Ballabio, and S. Stefanini, Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998. **42** (3): p. 293-8.
37. Flouvat, B.e.a., Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Intl J Clin Pharmac and Therap*, 2004. **42** (1) (50-57).
38. Schmitt, E., Ready to use injectable paracetamol: easier, safer, lowering workload and costs. *EJHP*, 2003. **9** (6): p. 96-102.
39. Prescott, L.e.a., Paracetamol: past, present and future. *Am J Therapeut.*, 2000. **7** (2) (143-147).
40. Kayaalp, O., ed. *Tıbbi Farmakoloji*. Vol. 10. baskı. 2002, Hacettepe-Taş Kitapçılık: Ankara.
41. Lee CR, M.D., Sorkin EM., Tramadol A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993. **46**: p. 313-340.
42. Keskinbora K, A.I., Atipik opioid analjezik: Tramadol. *Ağrı*, 2006. **18** (1).
43. Kenny, G., Trometamol; a new non opioid analgesic. *Br J Anaesth*, 1990. **65**: p. 445-447.

44. Özyalçın S., Y.A., Erdine S., Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 1993. **52**: p. 207-213.
45. Scott LJ, P.C., Tramadol A review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 2000. **60**: p. 139-176.
46. Coetzee JF, L.H., Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative affects after abdominal histerectomy. *Br J Anaesth*, 1998. **81**: p. 737-741.
47. Ekmekçi P., Bengisun Kazak Z., Kazbek B.K., Öziş S.E., Taştan H., Süer A.H., Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi yönteminde tramadole deksketoprofen trometamol eklenmesinin etkinliği. *Ağrı* 2012; **24** (2): 63-68
48. Pendeville PE, V.M.S., Dort JP, Veyckemans F., Double-blind randomized study of tramadol vs. paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol*, 2000 Sep. **17** (9): p. 576-82.
49. Sveticic, G., et al., Is the combination of morphine with ketamine better than morphine alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia? *Anesth Analg*, 2008. **106** (1): p. 287-93, table of contents.
50. Adriaenssens, G., et al., Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth*, 1999. **83** (3): p. 393-6.
51. Michelet, P.G., C. Helaine, A. Avaro, J. P.Blayac, D.Gaillat, F.Dantin, T. Thomas, P. Kerbaul, F., Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *British Journal of Anaesthesia*, 2007. **99** (3): p. 396-403.
52. Hiller, A., et al., The Analgesic Efficacy of Acetaminophen, Ketoprofen, or Their Combination for Pediatric Surgical Patients Having Soft Tissue or Orthopedic Procedures. *Anesthesia & Analgesia*, 2006. **102** (5): p. 1365-1371.
53. Dejonckheere M, D.L., Deneu S, Ewalenko P, Intravenous tramadol compared to propacetamol for postoperative analgesia following thyroidectomy. *Eur J Anaesthesiol*, 2000 Sep. **17** (9): p. 576-82.

54. Fourcade O, S.P., Kern D, Mazoit JX, Minville V, Samii K., Propacetamol and ketoprofen after thyroidectomy. *Eur J Anaesthesiol*, 2005 May. **22** (5): p. 373-7.
55. Siddik SM, A.M., Jalbout MI, Rizk LB, Kamar GH, Baraka AS., Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. *Reg Anesth Pain Med...*, 2001 Jul-Aug. **26** (4): p. 310-5.
56. Russell, A.W., et al., Background infusion with patient-controlled analgesia: effect on postoperative oxyhaemoglobin saturation and pain control. *Anaesth Intensive Care*, 1993. **21** (2): p. 174-9.
57. Overdyk, F.J., et al., Continuous oximetry/capnometry monitoring reveals frequent desaturation and bradypnea during patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*, 2007. **105** (2): p. 412-8.
58. Ranucci M, C.A., Soro G, Isgrò G, Rossi R, Pavesi M., Postoperative analgesia for early extubation after cardiac surgery. A prospective, randomized trial. *Minerva Anesthesiol.*, 1999 Dec. **65** (12): p. 859-65.
59. Verchère E, G.B., Mesli A, Siao D, Sesay M, Maurette P., Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002 Apr. **14** (2): p. 96-101.
60. Erdine S: Ağrı. Üçüncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: Syf:189
61. Erdine S: Ağrı. Üçüncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: Syf:150