



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİNDE İNTRAVENÖZ  
PARASETAMOL VE İBUPROFENİN POSTOPERATİF AĞRI VE  
MORFİN TÜKETİMİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. BEYZA SALMAN BALBABA**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**

**DR. ÖĞRETİM ÜYESİ SEDAT AKBAŞ**

**MALATYA-2018**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİNDE İNTRAVENÖZ  
PARASETAMOL VE İBUPROFENİN POSTOPERATİF AĞRI VE  
MORFİN TÜKETİMİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BEYZA SALMAN BALBABA**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ SEDAT AKBAŞ**

**MALATYA-2018**

## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve desteğini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkan'ım Sayın Prof.Dr. Mahmut DURMUŞ'a;

Tıpta Uzmanlık eğitimim süresince her fırsatta bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, uzmanlık tezimin her aşamasında anlayışı, ilgisi ve güleryüzü ile bana sürekli destek olan değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sedat AKBAŞ'a;

Uzmanlık tezimi hazırlarken bana yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Selim ÖZKAN'a;

Bu süreçte eğitimimize destek olan bilgilerini ve becerilerini bizlere aktaran Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın diğer değerli hocalarına;

Eğitimim süresince hep birlikte zaman geçirdiğim, tezim için desteklerini esirgemeyen araştırma görevlisi ve anestezi teknisyeni arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon Yoğun Bakım ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma;

Bu zorlu yolculukta, en başından itibaren beni cesaretlendiren ve her an yanımda olup beni sabırla destekleyen yol arkadaşım, eşim **Mehmet'e**, hayatta ki en değerli varlığım olan kızım **Simay'a** ve her zaman arkamda olup beni bugünlere ulaştıran değerli aileme çok TEŞEKKÜR ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Histerektomi .....	2
2.2. Ağrı .....	2
2.2.1. Ağrının Tarihçesi.....	3
2.2.2. Ağrının Sınıflandırılması.....	3
2.2.3. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi .....	5
2.2.4. Ağrının Ölçülmesi .....	6
2.3. Postoperatif Ağrı .....	7
2.3.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi .....	8
2.3.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Amaç .....	10
2.3.3. Postoperatif Ağrı İçin Tedavi Yöntemleri.....	11
2.4. Opioid Analjezikler .....	12
2.4.1. Opioidlerin Sistemik Etki Mekanizmaları.....	12
2.4.2. Opioid Reseptörleri .....	13
2.4.3. Opioidlerin Sınıflandırılması.....	13
2.5. Morfin .....	14
2.5.1. Morfinin Analjezik Etkisi.....	15
2.5.2. Morfinin Diğer Sistemlerdeki Etkileri .....	15
2.5.3. Morfinin Emilimi .....	16
2.5.4. Morfinin Dağılımı .....	16
2.5.5. Morfinin Metabolizması.....	16
2.6. Non Opioid Analjezikler .....	16
2.6.1. Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaçlar .....	16
2.6.2. İbuprofen .....	18
2.6.3. Parasetamol .....	21

2.7. Hasta Kontrollü Analjezi.....	24
2.7.1. HKA Yönteminde Sık Görülen Tanımlar .....	24
2.7.2. HKA Yönteminde Program Seçimi.....	25
2.7.3. HKA Endikasyonları .....	25
2.7.4. HKA Kontrendikasyonları .....	25
2.7.5. HKA Uygulamalarında Monitörizasyon .....	26
2.7.6. HKA'da İlaç Seçimi .....	26
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>28</b>
3.1. Protokol.....	28
3.2. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri.....	28
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	28
3.4. Preoperatif İşlemler .....	28
3.5. Çalışma Tasarımı ve Randomizasyon .....	29
3.6. İlaçların Hazırlanması .....	29
3.7. İlaçların Uygulanması .....	31
3.8. Genel Anestezi .....	31
3.9. Verilerin Kaydedilmesi .....	31
3.10. İstatistiksel Analiz.....	33
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>63</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>64</b>

## ÖZET

### Histerektomi Cerrahisinde İntravenöz Parasetamol ve İbuprofen'in Postoperatif Ağrı ve Morfin Tüketimine Etkisi

#### Giriş ve Amaç:

Histerektomi, sezaryen ameliyatından sonra en sık uygulanan ikinci majör jinekolojik cerrahi operasyondur. Efektif postoperatif analjezi yönetimi ile komplikasyonların azaldığı ve hasta konforunun arttığı bilinmektedir. Prospektif, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü bu çalışmada; histerektomi cerrahisi uygulanan hastalarda İV parasetamol ve ibuprofenin postoperatif ağrı ve morfin tüketimine etkileri ve opioidlerle ilişkili yan etkilerin karşılaştırılması amaçlandı.

#### Materyal ve Metod:

Histerektomi cerrahisi yapılması planlanan 18-65 yaş arası 66 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar, randomize ve çift kör olarak parasetamol verilen (Grup P: n=22), ibuprofen verilen (Grup İ: n=22), ve serum fizyolojik (SF) verilen (Grup K: n=22) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalara postoperatif 24 saatlik dönemde morfin ile HKA uygulandı. Hastaların yaş, boy, kilo, VKİ, ASA skorları, hemoglobin, hematokrit, platelet, INR değerleri kaydedildi. Hastaların uyanma ve postoperatif 1, 2, 6, 12 ve 24. Saatlerdeki SAB, DAB ve OAB, KAH, SS, VAS ve Ramsey skorları, HKA'da istem sayısı, verilen doz ve toplam opioid tüketimi ile birlikte opioidlere bağlı yan etkiler kaydedildi.

#### Bulgular:

Parasetamol, ibuprofen ve SF verilen gruplar; cinsiyet, yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, kan sayımı verileri, komorbidite, operasyon tipi, anestezi ve operasyon süreleri ve opioidlere bağlı yan etki verileri açısından birbirine benzerdi. VAS skorları, Ramsey skorları ve kümülatif morfin dozları; Grup İ'de, Grup K ve Grup P'ye göre anlamlı şekilde düşüktü ( $p < 0.001$ ). Gruplar KAH ve SAB'ları açısından birbirine benzerdi. Grup K'ya ait OAB Grup P'ye göre anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0.044$ ). Opioidlere bağlı yan etkilerden bulantı-kusma, kaşıntı ve üriner retansiyon açısından gruplar birbirine benzerdi.

**Sonuç:**

Multimodal analjezi yönetiminde opioidlere ilave olarak İV ibuprofen kullanımının, kontrol ve parasetamol gruplarına göre, ağrı skorlarını ve kümülatif morfin tüketimini azalttığı, ancak opioidlere bağlı yan etkiler açısından anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Histerektomi cerrahisi sonrası analjezi yönetiminde İV ibuprofenin etkin bir şekilde kullanılabileceği düşünöldü.

**Anahtar Kelimeler:**

Ağrı yönetimi, hasta kontrollü analjezi, histerektomi, intravenöz ibuprofen, parasetamol, postoperatif Analjezi



## ABSTRACT

### **Effect of Intravenous Paracetamol and Ibuprofen on Postoperative Pain and Morphine Consumption in Hysterectomy**

#### **Introduction and purpose:**

Hysterectomy is the second most common gynecological surgery performed after cesarean section. It is known that effective postoperative analgesia management decreases complications and increases patients' comfort. In this prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study; it is aimed to compare the effects of intravenous paracetamol and ibuprofen on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing hysterectomy surgery and the side effects associated with opioids.

#### **Material and method:**

Sixty-six patients, aged between 18-65, scheduled for hysterectomy were included in the study. The study was designed as prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled. Patients divided into three groups as administered; paracetamol (Group P, n=22), ibuprofen (Group I, n:22) and saline (Group C, n: 22). Patient control analgesia (PCA) was performed with morphine to all patients during the postoperative 24 hour period. Patients' age, height, weight, BMI, ASA score, hemoglobin, hematocrit, platelet, INR values were recorded. SAP, DAP, MAP, HR, RR, VAS scores, Ramsey scores, attempted, delivered and cumulative morphine consumptions of PCA, and also side effects associated with opioids were recorded at postoperative 1st, 2nd, 6th, 12th and 24th hours.

#### **Results:**

Gender, age, height, weight, body mass index, blood count data, comorbidity, surgery type, duration of anesthesia and surgery were similar between the groups. VAS score, Ramsey score and cumulative morphine consumption were significantly lower in Group I than Group C and P ( $p<0.001$ ). All groups were similar with respect to HR and SAP. MAP was significantly higher in Group C than Group P ( $p=0.044$ ). The groups were similar in terms of side effects associated with opioids, such as nausea, vomiting, itching and urinary retention.



**Conclusion:**

This study showed that the use of intravenous ibuprofen combined with opioids decreased the pain intensity and cumulative morphine consumption when compared with controls and paracetamols in multimodal analgesia management. There was no significant differences with respect to the side effects associated with opioids between the groups. Intravenous ibuprofen can be used effectively in the analgesia management after hysterectomy surgery.

**Keywords:**

Hysterectomy, intravenous ibuprofen, pain management, paracetamol, patient controlled analgesia, postoperative analgesia.



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik Hormon
<b>ADH</b>	: Anti Diüretik Hormon
<b>ASA</b>	: American Society of Anesthesiologists
<b>cAMP</b>	: Siklik adenozinmonofosfat
<b>COX 1</b>	: Siklooksijenaz 1
<b>COX 2</b>	: Siklooksijenaz 2
<b>DAB</b>	: Diastolik Arter Basıncı
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>GH</b>	: Growth Hormon
<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>Htc</b>	: Hematokrit
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IASP</b>	: The International Assosiaciton for the Study of Pain
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>İVA</b>	: İdeal Vücut Ağırlığı
<b>KAH</b>	: Kalp Atım Hızı
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>NIKB</b>	: Noninvaziv Kan Basıncı
<b>NSAİ</b>	: Non-steroidal Anti İnflamatuar İlaç
<b>OAB</b>	: Ortalama Arter Basıncı
<b>PGE 2</b>	: Prostoglandin E 2
<b>PGI 2</b>	: Prostoglandin I 2
<b>SAB</b>	: Sistolik Arter Basıncı
<b>SpO2</b>	: Periferel Oksijen Satürasyonu
<b>VAS</b>	: Visüel Analog Skala

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Vizüel Analog Skala (VAS) .....	7
Şekil 2: Morfinin kimyasal yapısı .....	14
Şekil 3: İbuprofenin Kimyasal Yapısı .....	18
Şekil 4: Parasetamolün Kimyasal Yapısı .....	22
Şekil 5: Akış Şeması .....	30



## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1:</b> VAS skorlarının zamana göre değişimi .....	39
<b>Grafik 2:</b> Ramsey skorlarının zamana göre değişimi .....	43
<b>Grafik 3:</b> HKA'da istem sayılarının zamana göre değişimi .....	45
<b>Grafik 4:</b> HKA'da kümülatif morfin dozlarının zamana göre değişimi .....	46
<b>Grafik 5:</b> KAH değerlerinin zamana göre değişimi .....	48
<b>Grafik 6:</b> SAB değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi .....	49
<b>Grafik 7:</b> DAB değerlerinin zamana göre değişimi.....	50
<b>Grafik 8:</b> OAB değerlerinin zamana göre değişimi.....	51
<b>Grafik 9:</b> SS'nın zamana göre değişimi.....	52

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Opioid Reseptörleri ve klinik etkileri .....	13
<b>Tablo 2:</b> Opioid Reseptörleri ve etkileri .....	14
<b>Tablo 3:</b> Ramsey Sedasyon Skalası .....	33
<b>Tablo 4:</b> Demografik veriler .....	34
<b>Tablo 5:</b> Hemogram değerleri.....	35
<b>Tablo 6:</b> Komorbiditeler .....	36
<b>Tablo 7:</b> Operasyon verileri .....	37
<b>Tablo 8:</b> Gruplara ait VAS skorları.....	39
<b>Tablo 9:</b> VAS skoru ve kümülatif morfin dozlarının Grup K içerisindeki zamanlarda değişimi .....	40
<b>Tablo 10:</b> VAS skoru ve kümülatif morfin dozlarının Grup P içerisindeki zamanlarda değişimi .....	41
<b>Tablo 11:</b> VAS skoru ve kümülatif morfin dozlarının Grup İ içerisindeki zamanlarda değişimi .....	42
<b>Tablo 12:</b> Gruplara ait Ramsey skorları.....	43
<b>Tablo 13:</b> HKA'da gruplara ait istem sayıları.....	44
<b>Tablo 14:</b> HKA'da kümülatif morfin dozları.....	45
<b>Tablo 15:</b> Derlenme ünitesinde ilk 1 saatte verilen morfin miktarı .....	46
<b>Tablo 16:</b> 24 saatlik toplam morfin tüketimi .....	47
<b>Tablo 17:</b> Gruplara ait KAH değerleri .....	47
<b>Tablo 18:</b> Gruplara ait SAB değerleri .....	48
<b>Tablo 19:</b> Gruplara ait DAB değerleri .....	49
<b>Tablo 20:</b> Gruplara ait OAB değerleri .....	50
<b>Tablo 21:</b> Gruplara ait SS değerleri .....	51
<b>Tablo 22:</b> Yan etki verileri .....	52

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Batın cerrahisinde postoperatif ağrı kontrolünün etkili olarak yapılması ile komplikasyonlar azaltılabilir ve ameliyat sonrası bakım iyileştirilebilir. Postoperatif ağrıda multimodal analjezik teknikler, farklı nosiseptif mekanizmalar üzerinden sinerjik etkiler sağlamak için kullanılırlar. Günümüzde, ameliyat sonrasında ağrı tedavisinin etkinliğini arttırmak ve özellikle opioidlerin yan etkilerini en az seviyeye indirmek için dengeli analjezi uygulaması önem kazanmıştır (1). Opioidler ile suplemental analjeziklerin kombinasyonu sistemik olarak kullanılan opioid miktarını azaltabilir. Böylece opioidlere sekonder gelişen sedasyon, solunum depresyonu, bulantı, kusma, döküntü ve üriner retansiyon gibi yan etkiler en aza indirgenebilir. Parasetamol yıllardan beri analjezik ve antipiretik olarak kullanılan bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda postoperatif analjezide, parasetamolün etkinlik ve güvenilirlik bakımından iyi bir ilaç olduğu bildirilmiştir (2). Yıllardan beri kullanılan ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç grubunda bulunan ibuprofenin intravenöz (İV) formu, son yıllarda geliştirilmiş ve klinik kullanımı yaygınlaşmıştır. Histerektomi cerrahisi sonrası opioid tüketimi ve opioidle ilişkili yan etkileri azalttığı bildirilmiştir (3).

Histerektomi cerrahisi; orta ve ağır postoperatif ağrılar ile ilişkilidir. Postoperatif dönemdeki ağrı, cerrahi uygulama sonrasında başlayıp doku iyileşmesine kadar süren akut bir ağrı şeklidir ve morbiditeyi arttıran önemli bir problemdir (4). Çalışmalarda postoperatif dönemde hastaların %30-75'inin orta veya şiddetli ağrıdan yakındığı gösterilmiştir (5). Postoperatif dönemdeki ağrının şiddeti kişisel farklılıklar göstermektedir. Bu ağrının yeterli tedavi edilmemesi durumunda pulmoner ve tromboembolik komplikasyonlar artar, hastanede kalış süresi uzar, taburculuk sonrası hastaneye geri dönüş artar. Bu durum, yaşam kalitesinde azalma ve hastayı mutsuz eden kronik bir ağrının gelişmesine neden olabilir (6).

Bu çalışmanın amacı; histerektomi operasyonu sonrasında postoperatif analjezi yönetiminde İV ibuprofenin etkinliğini göstermek, İV parasetamol ile karşılaştırmak, ayrıca bu iki analjeziğin morfin gereksinimi ve morfin kullanımına bağlı yan etkiler üzerine etkilerini değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Histerektomi

Histerektomi, sezaryen ameliyatından sonra en sık uygulanan ikinci major jinekolojik cerrahi operasyondur (7). Benign nedenlerle yapılan histerektomi tipleri abdominal, vaginal ve laparoskopik olmak üzere üç farklı gruba ayrılır. Histerektomi kelimesi uterusun etrafındaki yapılardan ve uterusun ligamentlerinden kesilerek çıkartılması olarak tanımlanır. Histerektomi operasyonu ile birlikte adneksiyel alana yapılacak olan cerrahi müdahaleler (salpenjektomi, kistektomi, ooferektomi) ayrıca belirtilmektedir. Histerektomi operasyonu abdominal bir insizyondan ya da vajinal yoldan gerçekleştirilmektedir. Ayrıca laparoskopik yöntemle de uterus çıkarılmaktadır (8).

Total histerektomide uterus ve serviks cerrahi olarak çıkartılırken, subtotal histerektomide uterus cerrahi olarak çıkartılır ancak serviks korunur. Ooferektomi ise, tanım olarak overlerin cerrahi olarak çıkartılmasını ifade eder (9).

Histerektomilerin %90'ı benign endikasyonlar nedeniyle premenopozal dönemde yapılmaktadır. Bu endikasyonlar; disfonksiyonel uterin kanama, myoma uteri, kronik pelvik ağrı, endometriozis ve uterin prolapsus gibi nedenlerdir (10, 11). Histerektomilerin az bir kısmı da endometriyum ve serviks kanseri gibi malign endikasyonlar nedeniyle yapılmaktadır (8).

Total abdominal histerektomi cerrahisi ilk defa 1929 yılında Richardson tarafından tarif edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan son çalışma verilerine göre histerektomi cerrahilerinin %60'ı abdominal, %30'u vajinal, %10'u ise laparoskopik olarak vajinal yoldan gerçekleştirilmektedir. (12). Histerektominin mortalite oranı %1-2 dir (13).

### 2.2. Ağrı

Latince “poena” (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden köken almaktadır. Uluslararası Ağrı Araştırma Çalışma Grubu'na (*The International Assosiaciton for the Study of Pain-IASP*) göre ağrı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tarif edilebilen, hoş gitmeyen emosyonel bir durum ve davranış şekli olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre ağrı, hoş gitmeyen bir duyum olduğundan her zaman kişiye özgüdür ve çok boyutlu bir deneyimdir. Bu sebeple ağrıyı sınıflandırmak oldukça

karmaşık, tedavisi ise oldukça zordur, öncelikle hastanın ağrı ile ilgili belirttiği tüm detaylara inanmak gerekir (14).

### **2.2.1. Ağrının Tarihçesi**

Ağrıyı tedavi etme yöntemleri insanlık tarihi kadar eskidir ve günümüzdeki gelişmiş düzeye gelinceye kadar oldukça fazla evrelerden geçmiştir (15).

- Çinliler, M.Ö. 2600' lü yıllarda akupunktur'un ağrıyı giderici özelliğini tanımladılar.
- Serturmer, 1806 yılında opium alkaloidlerinden morfini elde etmiştir.
- Horace Wells isimli bir diş hekimi 1844'de azot protoksiti koklayarak dişini ağrı duymadan çektirmiştir.
- Carl Koller 1884 yılında kokain maddesini göze damlatmak yoluyla ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirmiştir. Bu uygulama, modern lokal anestezinin başlangıcı olarak kabul edilmiştir.
- 1948'de Kele, geliştirmiş olduğu yöntemle ilk ağrı çizelgesini önerdi.
- Melzack ve Wall 1965'de ağrı mekanizmasını açıklayan ve günümüzde de geçerliliğini sürdüren kapı-kontrol teorisini yayınladılar.
- Snyder ve Pert 1973 yılında opioid reseptörlerini ilk defa göstermişlerdir.
- İlk Dünya Ağrı Kongresi 1975'de Floransa'da yapıldı.
- Behar ve arkadaşları 1979'da ilk defa epidural morfin kullandılar.
- 1990 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Ağrı Ünitesi Türkiyede ilk Algoloji Bilim dalı olarak kuruldu.

### **2.2.2. Ağrının Sınıflandırılması**

Ağrının sınıflandırılması ağrıya yaklaşımda önemli noktalardan birisidir. Ağrı sınıflandırılması genel olarak şu şekilde yapılır (16).

#### **1. Başlama Süresine göre**

- Akut ağrı
- Kronik ağrı

#### **2. Kaynaklandığı bölgeye göre**

- Somatik ağrı
- Visseral ağrı
- Sempatik ağrı



### 3. Nörofizyolojik mekanizmaya göre

- Nosisseptif ağrı
- Nöropatik ağrı (nonnosiseptif)
- Deaferantasyon ağrısı
- Reaktif ağrı
- Psikosomatik ağrı

#### Başlama Süresine Göre Ağrı Sınıflaması

##### a. Akut ağrı:

Ani bir şekilde başlayan, ağrıya sebep olan lezyon ile ağrının oluşması arasında yer, zaman ve şiddet yönünden çok yakın bir ilişkinin olduğu bir ağrıdır. Akut ağrı, doku hasarı ile başlar ve yara iyileşmesi boyunca gitgide azalarak hafifler ve zamanla yok olur. Akut ağrı, 6 aydan kısa sürelidir. Bu süre içinde otonom sinir sisteminin aktive olması sonucunda hipertansiyon, taşikardi gibi bulgular akut ağrıya eşlik edebilir. Myokard infarktüsü, postoperatif ağrı, renal kolik akut ağrıya örnek olarak verilebilir.

##### b. Kronik ağrı:

Doku hasarından sonra oluşup, aylarca sürebilen; ağrının yeri, zamanı ve lokalizasyonu ile ilgili net bir bilgi verilemeyen, ağrıya sebep olan hastalık ve doku hasarı geçmiş olmasına rağmen devam etmekte olan ağrıdır. Travma sonucu oluşan sinir hasarı, otoimmün, dejeneratif ve neoplastik hastalıklar ve psikolojik kaynaklı faktörler kronik ağrı sebepleri arasında sayılabilir. Kronik ağrının şiddeti, çevresel ve kişisel etkenlere bağlı olarak değişebilir.

#### Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması

**a. Somatik Ağrı:** Somatik sinirlerden kaynaklanan bir ağrıdır. Ağrı aniden başlar, oldukça keskin bir ağrıdır ve ağrının yeri iyi tariflenir.

**b. Visseral Ağrı:** İç organlardan kaynaklanan bir ağrıdır. Ağrı yavaş başlar. Sızlayıcı şekilde ve künt bir ağrıdır. Ağrının yeri kolay tariflenemez. Yansıyan bir ağrı şeklinde oluşabilir.

**c. Sempatik Ağrı:** Sempatik sinir sisteminin aktive olması sonucunda ortaya çıkan bir ağrıdır. Yanma tarzında olup ağrıdan yakınılan bölgede üşüme, solukluk ve trofik değişikliklerden şikâyet edilir (17).

## **Nörofizyolojik Mekanizmaya Göre Ağrı Sınıflaması**

### **a. Nosiseptif ağrı:**

Fizyopatolojik olaylar tarafından nosiseptörlerin (ağrı reseptörleri) uyarılması sonucunda ortaya çıkan bir ağrı şeklidir. Birçok visseral ve somatik ağrı nosiseptif ağrıya örnek olarak gösterilebilir. Operasyon sonrasında oluşan ağrı nosiseptif ağrının en güzel örneğidir. Postoperatif ağrı aynı zamanda akut ağrı olarak da değerlendirilir.

### **b. Nöropatik ağrı:**

Periferik sinirlerde zedelenme, bu sinirlerin kompresyonu veya metabolik bir hastalığın sonucu olarak nosiseptörlerin uyarılması sonucunda ortaya çıkan bir ağrıdır. Örnek olarak diyabetik nöropati verilebilir.

### **c. Deafferantasyon ağrısı:**

Periferik sinir sistemi veya merkezi sinir sistemindeki lezyonlar sonucunda somatosensoryal uyarıların merkezi sinir sistemine iletilmesinin kesintiye uğraması ile oluşan ağrılardır. Örnek olarak fantom ağrıları verilebilir.

### **d. Reaktif ağrı:**

Motor veya sempatik afferentlerin refleks olarak aktivasyonu sonucunda nosiseptörler uyarılır ve bu uyarılmaya bağlı olarak ortaya çıkan ağrı; reaktif ağrı olarak tanımlanır. Örnek olarak miyofasiyal ağrı verilebilir.

### **e. Psikosomatik ağrı:**

Ağrının temelini psikolojik sorunun oluşturduğu, dokulardaki hassasiyetin daha geri planda olduğu bir ağrı şeklidir. "Psikojenik ağrı" olarak da tanımlanmaktadır. Depresyon ve anksiyete gibi durumlarda nörofizyolojik duyarlılığın artması ile birlikte; ağrının abartılı bir şekilde hissedilip algılandığı bir durumdur (18).

## **2.2.3. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi**

Ağrı; süre, yerleşim, nitelik ve yoğunluğuna göre değerlendirilen sübjektif bir his olarak değerlendirilir (19). Psikolojik, sosyokültürel etkenlerden etkilenebilir ve bu nedenle değerlendirilmesi zordur. Ağrı için kesin ve net tanımlamalar gerekir, çünkü ağrı doku hasarı veya vücut reaksiyonu ya da emosyonel reaksiyon açısından tarif edilebilir. Ağrının değerlendirilmesi sırasında en sık kullanılan yöntem ağrının şiddetinin ölçülmesidir (20).

#### 2.2.4. Ağrının Ölçülmesi

Bireysel olarak farklı değerlendirilen bir duyu olan ağrı, kişiden kişiye göre belirgin farklılıklar gösterir. Bu şekilde farklı değerlendirilen ağrı duyusunu tarafsız olarak ölçmek oldukça zordur. Bu nedenle ağrının ölçülmesini amaçlayan, hastanın anamnezine ve değerlendiren hekimin gözlemine dayanan çok farklı yöntemler bulunmuştur. Bu yöntemler iki ayrı grup içinde incelenir.

**Tip I Ölçümler:** Objektif izlemeye dayanarak yapılan ölçüm yöntemleridir.

##### 1. Fizyolojik Yöntemler

- a. Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinin değerlendirilmesi
- b. Kardiyovasküler parametrelerdeki değişimin değerlendirilmesi
- c. Solunumsal parametrelerdeki değişimin değerlendirilmesi

##### 2. Nörofarmakolojik Yöntemler

- a. Plazma Beta-Endorfin düzeyindeki düşüşün değerlendirilmesi
- b. Cilt ısısında değişimin değerlendirilmesi

##### 3. Nörolojik Yöntemler

- a. Sinir iletim hızının değerlendirilmesi
- b. Uyarılmış yanıtların değerlendirilmesi
- c. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) değerlendirilmesine dayanmaktadır (21).

**Tip II Ölçümler:** Bu ölçüm yöntemleri, ağrının subjektif olarak şiddetini ölçmeye dayanan yöntemler olduğu için, hastanın kendisi hissettiği ağrıya ilgili olarak değerlendirme yapmaktadır.

##### 1. Tek boyutlu yöntemler;

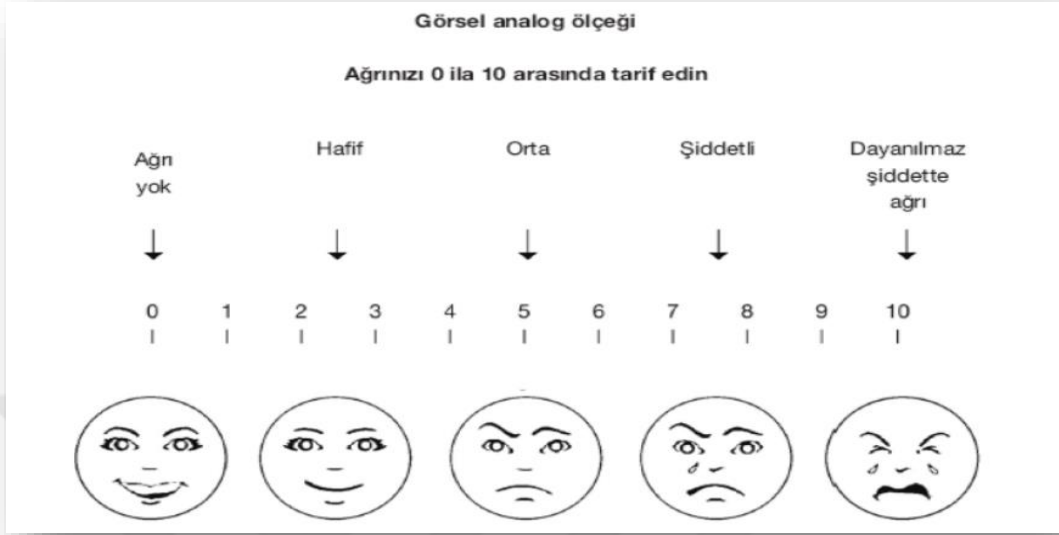
- a. Sayısal oranlama skalası (NRS)
- b. Kategori skalası
- c. Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastanın hikâyesine ve hekimin yaptığı gözleme dayalı olan yöntemlerdir.

**Sayısal Skalada;** 0 (ağrı yok)-100 (olabilecek en şiddetli ağrı).

**Kategori Skalasında;** ağrı yok derecesi ile dayanılmaz derece arasında 5 kategoriye ayrılır. Bu skalada, hasta kendinde hissettiği duruma en uygun olan kategoriyi seçer.

**Vizüel Analog Skalasında;** bir taraftaki ucu ağrısız düzeyi, diğer taraftaki ucu ise dayanılmaz şiddette ağrı düzeyini ifade eden 10 cm (100 mm)'lik bir cetvel üzerinde, hasta hissetmiş olduğu ağrının şiddetini tarif eder. (22).



Şekil 1: Vizüel Analog Skala (VAS) (22)

### 2.3. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi insizyonla başlayıp giderek azalan, doku iyileşmesinden sonra sona eren ve çeşitli şiddetlerde olabilen akut bir ağrı şeklidir. Ağrının neden olduğu yan etkiler ve iyileşmenin gecikmesinden dolayı, postoperatif ağrının tedavisi zaman geçtikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Cerrahi sonrası gelişen stres yanıtta postoperatif dönemdeki ağrının çok önemli etkisinin olduğu bilinmektedir. Ağrıya karşı artmış sempatik tonus ve hipotalamik uyarı sonucunda postoperatif dönemde; kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), renin, anjiyotensin II, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların düzeyi artarken; insülin, testosteron gibi anabolik hormonların düzeyinde ise azalma görülür. Bu değişikliklerin sonucu olarak sodyum ve su retansiyonu, kan şekeri, keton cisimleri serbest yağ asitleri ve laktat düzeyinde artış meydana gelir.

Bu olayların devam etmesi sonucu katabolik bir durum gelişir ve negatif bir nitrojen dengesi oluşur. Bu katabolik süreç solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve

otonom sinir sistemleri için olumsuz etkiler ortaya çıkarır. (23, 24). Postoperatif ağrı düzeyini etkileyen pek çok sebep vardır. Bu sebepler;

- Hastanın yaşı, cinsiyeti, psikolojik ve fizyolojik özellikleri,
- Cerrahi operasyonun tipi, ameliyat edilen bölgenin yeri, cerrahi süresi,
- Premedikasyon, preemptif analjezi, preoperatif ve postoperatif dönemde uygulanan anestezi ve analjezik tedavi yöntemleridir.

Postoperatif dönemde etkili şekilde yapılan ağrı kontrolü; hastayı rahatlattığı gibi aynı zamanda hipertansiyon, taşikardi, atelettazi, infeksiyonlar, bulantı, kusma, üriner retansiyon, ileus ve pulmoner emboli gibi gelişebilecek birçok yan etkiyi de engelleyebilir (25).

Postoperatif ağrı, ameliyat sonrası ilk 48 saat içinde oldukça fazladır, daha sonraki süreçte giderek azalır. Kronik postoperatif ağrı ise cerrahi sonrası uzun süreli şiddetli ağrı vardır ve bu durum, iyileşmeyi ve normal günlük yaşama dönmeyi geciktirir. Ağrının en az iki ay süreli olması ve nöropatik olması kronik postoperatif ağrının karakteristik özelliğidir. Görülme insidansı %5-80 arasındadır. Operasyon öncesinde aynı bölgede ağrı varlığı, daha önce geçirilmiş cerrahi öyküsü, doku hasarının derecesi ve psikolojik faktörlerin varlığı ya da migren gibi kronik ağrı sendromlarının olması kronik postoperatif ağrı insidansını arttırmaktadır. Özellikle mastektomi, torakotomi, ekstremitte amputasyonları ve inguinal herni operasyonu sonrasında görülmektedir.

Yetersiz tedavi edilen postoperatif ağrı sonucunda; cerrahi iyileşme sürecinin uzaması postoperatif morbidite ve tromboembolik komplikasyonlarda artış, pulmoner fonksiyonların tekrar kazanılmasında yavaşlama, bulantı ve kusma, kardiyak yükte ve miyokardın oksijen tüketmesinde artış gibi komplikasyonlar meydana gelmektedir (26).

### **2.3.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi**

#### **Psikolojik Yanıt Üzerine Etkileri:**

Ameliyat sonrasında oluşan postoperatif ağrı; hastanın davranışlarında değişikliğe ve kişilerle iletişimde bozulmaya neden olabilir. Hastada anksiyete ve stres artar. Bu durumda, postoperatif dönemde uygulanan göğüs fizyoterapisi vb. gibi iyileştirici yöntemlere uyum göstermede azalma olur. Böylece postoperatif pulmoner komplikasyonların iyileşmesi gecikir ve hastanede kalış süresi uzar. Postoperatif dönemde hissedilen şiddetli ve akut ağrı; hastalarda anksiyete, depresyon, günlük

yaşantıya dönme isteksizliği, ölme korkusu ve az da olsa psikotik reaksiyonlar gibi istenmeyen psikolojik yan etkilere sebep olabilir (27, 28).

### **Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:**

Solunum fonksiyonlarında bozulma, anestezi ve cerrahi sonrasında görülen en önemli komplikasyonlardan biridir. Toraks ve batin bölgesine yapılan cerrahiler başta olmak üzere, bütün cerrahiler sonrasında cerrahi bölgesinden gelen zararlı uyarılara bağlı olarak istemsiz spinal refleks yanıtlar meydana gelir. Bu spinal reflekslere yanıt olarak ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda spazm gelişir ve bunun sonucunda diyafragma fonksiyonunda azalma meydana gelir. Toraks ve batin bölgesindeki kas hareketlerinin istemli olarak azalması, tidal volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm ve alveoler ventilasyonda azalmaya neden olur. Bunun sonucu olarak ventilasyon perfüzyon oranı bozulur. Pulmoner kompliyansa azalma, güçlü soluk alıp verememe, güçlü öksürememe, bazı vakalarda hipoksemi, hiperkarbi, sekresyonlarda birikme, atelektazi ve pnömoni gelişmesine yol açar (28).

### **Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:**

Postoperatif ağrıya bağlı olarak sempatik aktivasyonun artması sonucu periferik direnç, kan basıncı, kalp hızı ve kalp debisi artar. Ayrıca sistemik vasküler dirençte, stroke volümde, kardiyak iş yükünde ve miyokardın oksijen tüketiminde artış görülür. Ayrıca yoğun sempatik aktivasyona bağlı olarak koroner arterlerde gelişen vazokonstriksiyon sonucu myokarda gelen kan miktarı azalır. Bu nedenle; postoperatif erken dönemde miyokardın iskemisi ile enfarktüs geçirme olasılığı geç döneme göre daha fazladır. (28, 29).

### **Endokrin Sistem Üzerine Etkileri:**

Cerrahi uyarı sonrasında; sempatik tonusun artması ve hipotalamik uyarı sonucunda katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, antidiüretik hormon (ADH), growth hormon (GH), siklik adenozin monofosfat (cAMP), aldosteron, glukagon, renin, anjiyotensin II) salgılanması artar. Anabolik hormonların (insülin, testosteron) salgılanması ise azalır. Şiddetli hissedilen ağrı sonucunda, katekolamin yanıtında artma meydana gelir ve plazmadaki yoğunluğu normal düzeylerin birkaç kat üzerine çıkar. Sonuç olarak; metabolizma hızında artış, enerji depolarındaki substratların açığa çıkması sonucunda negatif azot dengesi gelişir ve bunun sonucu olarak lipoliz artar. Kortizol,

ADH, aldosteron gibi katabolik hormonlarda artış sebebiyle vücutta su ve sodyum tutulumunda artış olur. Katabolik hormon düzeylerinde artış sonucunda kan şekeri, serbest yağ asitleri, keton cisimleri ve laktat düzeylerinde artma meydana gelir (29, 30).

### **Gastrointestinal Sistem ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri:**

Postoperatif ağrıya bağlı olarak sempatik aktivasyonun artması sonucunda intestinal sekresyonlar ve sfinkter tonusu artarken intestinal motilitenin azalması sonucunda ileus gelişebilir. Postoperatif dönemde mide asit sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir ve gastrik motilitede azalma sonucunda hastalarda aspirasyon pnömonisi gelişebilir. Gastrointestinal motilite değişikliklerine bağlı olarak bulantı, kusma ve konstipasyon sık izlenir. Abdomende oluşan hassasiyet ve gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Postoperatif dönemde sempatik aktivasyonun ve sfinkter tonusunun artması, mesane motilitesinin ise azalması sonucu idrar retansiyonu görülebilir. Postoperatif ağrı, üretranın ve mesanenin hipomotilitesine yol açarak idrar yapmayı güçleştirebilir ve idrar retansiyonu artabilir (31, 32).

### **Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri:**

Postoperatif dönemdeki ağrı, hastanın fiziksel aktivitesini geciktirdiği için alt ekstremitelerde venöz staz meydana gelir. Bu durum, kanın viskozitesini, koagülasyon zamanını ve trombosit agregasyonunu artırır. Stres yanıt sonucunda oluşan hiperkoagülasyon; postoperatif dönemde devam ederek derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi ciddi komplikasyonların gelişmesine neden olup, postoperatif morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Ayrıca postoperatif stres sonucunda lökositlerde artış ve lenfositlerde azalma meydana gelir. Bunun sonucunda postoperatif dönemdeki hastalar enfeksiyonlara yatkın hale gelir (27, 33).

### **2.3.2. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Amaç**

Postoperatif ağrının giderilmesi için ideal bir tedavi yöntemi yoktur. Bu ağrının tedavi edilmesindeki amaç, hastanın şikâyetini en alt düzeye indirebilmek veya tamamen ortadan kaldırmak, postoperatif derlenmeyi sağlamak, tedavinin yan etkilerinden korumak veya yan etkileri önlemek ve uygulanan tedaviyi ekonomik yönden uygun düzeye getirmek olmalıdır. Operasyon sonrası hissedilen ağrının düzeyi özellikle ilk 48 saat içinde oldukça fazla olup 48 saatten sonra azalır. Ancak postoperatif ağrı 4-5 güne kadar uzayabilmektedir.

Ağrının giderilmesinde en yüksek oranda başarıya ulaşabilmek için; tedavinin hastaya en uygun şekilde planlanması gerekir. Sonuç olarak her hasta için standart bir tedavi yöntemi yoktur (34, 35).

Postoperatif ağrı tedavi planlaması yapılırken; preemptif, profilaktik ve dengeli analjezi yöntemleri kullanılabilir.

*Preemptif analjezi*; periferik ve santral sensitizasyonun anlaşılmasıyla ortaya atılmış olan bir hipotezdir. Buradaki amaç; spinal nöronda hipereksitasyon gelişmeden önce spinal nöronu baskılamaktır. Preemptif analjezinin temel özelliği; cerrahiden önce başlanarak, cerrahi travma ve inflamatuvar reaksiyonlara bağlı gelişen santral duyarlılığı önlemesidir. Bu amaçla cerrahi öncesindeki dönemde rejyonel ya da sistemik analjezikler verilir (36, 37).

*Profilaktik analjezi*; lokal anesteziğin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİD), opioidlerin intraoperatif dönemde verilerek postoperatif ağrının başlamasının olabildiğince geciktirilmesi ve postoperatif dönemde analjezik tüketiminin azaltılmasının hedeflendiği bir yöntemdir (38).

*Dengeli analjezi*; postoperatif ağrı tedavisinin etkinliğini arttırmak ve kullanılan analjeziklerin yan etkilerini en aza indirmek amacı ile tanımlanmış; aynı yol üzerinden veya gerektiğinde farklı yollardan uygulanan çeşitli analjezik ilaçların birlikte uygulanmasını amaçlayan bir yöntemdir. Buradaki amaç analjezi kalitesini yükseltmektir (1).

### **2.3.3. Postoperatif Ağrı İçin Tedavi Yöntemleri**

Postoperatif ağrı tedavisinin cerrahi sonrasında gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azalttığı ve cerrahi sonrasında daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Hastaların analjeziğe ihtiyaç duyma gereksinimlerindeki farklılıklar ya çok yüksek dozların ya da sıklıkla tedavi edici özelliği olmayan düşük dozların verilmesinden kaynaklanmaktadır. Opioidlerin yüksek dozda verilmesi sonucu kan seviyesi yükselirse opioide bağlı yan etkiler ve sedasyon meydana gelir. Düşük dozda verilmesi sonucunda ise kandaki opioid seviyesi düşer ve yetersiz analjeziye neden olur. Postoperatif ağrıyı tedavi etmek için farklı ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar; opioidler, nonopioid analjezikler ve rejyonel anestezi tekniğinde kullanılan lokal anesteziğilerdir. Postoperatif analjezi yöntemleri şu şekilde sınıflandırılır.



### **1. Opioid Analjezik Uygulaması**

Intravenöz, intramüsküler, oral (tablet, karışım), HKA, rektal, subkutan, transdermal, intranazal, epidural, sublingual

### **2. Nonopioid Analjezik Uygulaması**

NSAİ ilaçlar (ibuprofen, deksketoprofen, lornoksikam vb.), parasetamol, metamizol

### **3. Bölgesel Yöntemler**

Spinal, epidural, paravertebral, intraplevral, intraartiküler, periferik sinir bloğu ve yara infiltrasyonu.

### **4. Nonfarmakolojik Yöntemler**

Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), kriyoanaljezi, akupunktur (39).

## **2.4. Opioid Analjezikler**

Opioid analjezikler, ağrının farmakolojik olarak tedavi edilmesinde en önemli yere sahiptir. Şiddetli ağrı tedavisinde kullanılabilen tek ilaç grubudur. Opium, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucunda renk değiştirmesi ve sakız haline gelmesi ile elde edilir. Opioidler ile oluşan analjezinin en önemli özelliği, bilinç kaybı olmadan analjezinin oluşmasıdır. Opioidler, santral etkili analjeziklerdir ve kendilerine özgü reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler.

### **2.4.1. Opioidlerin Sistemik Etki Mekanizmaları**

Opioidler, santral sinir sistemi ve diğer dokulardaki presinaptik ve postsinaptik alanlarda bulunan stereo-spesifik opioid reseptörlerine agonist olarak etki ederler ve bu reseptörlere bağlanırlar (40, 41). Opioidlerin bağlandığı bu reseptörler endorfinler aracılığı ile aktive edilmektedir. Opioidler, analjezik olarak etki eden dozlarda kullanıldığında kardiyak ritimde, kalp atım hızında ve kan basıncında önemli değişiklikler oluşturmazlar. Opioidlerin santral sinir sistemi üzerine olan etkileri ise daha çok mü ( $\mu$ ) reseptörlerine bağlanması sonucunda ortaya çıkar. Analjezik dozlarda kullanıldıkları zaman bilinç kaybına neden olmazlar. Mü reseptörlerini uyaran bütün opioidler doza bağımlı olarak solunum depresyonu meydana getirirler. Opioidlerin solunum merkezi üzerinde direkt baskılayıcı etkileri vardır. Opioidler, solunum merkezinin karbondioksit artışına cevap vermesini ve hipoksi oluşmasına karşı gelişen solunumsal yanıtı azaltırlar.

Öksürük refleksini baskırlar. Bu baskılama özellikle kodeinde daha fazladır. Beyin sapında bulunan kemoreseptör triger zonu uyarmaları sonucunda bulantı ve kusmaya sebep olurlar. Kas tonusunu arttırmaları sonucunda kaslarda ciddi düzeyde rijidite gelişmesine sebep olabilirler. Ağrılı hastada sıklıkla meydana gelen kaygıyı ve sıkıntıyı ortadan kaldırarak öfori hali ve sedasyon oluştururlar (42). Opioidlerin oluşturduğu sedasyonun objektif olarak değerlendirilebilmesi için Ramsey Sedasyon skalası kullanılmaktadır.

#### 2.4.2. Opioid Reseptörleri

Opioid reseptörleri ilk olarak 1973 yılında tanımlanmıştır. Bu reseptörlerin tanımlanmasından kısa süre sonra da endojen opioidler bulunmuştur. 5 çeşit opioid reseptörü vardır. Bunlar; mü, sigma, kappa, delta ve epsilon'dur. Opioidler, kendileri için spesifik olan reseptörlerine bağlanarak etki ederler (43).

**Tablo 1:** Opioid Reseptörleri ve klinik etkileri (44).

Reseptör	Endojen	Ekzojen	Klinik Etkiler
$\mu 1$	Betaendorfin	Morfin	Supraspinal analjezi Fiziksel bağımlılık Solunum depresyonu
$\mu 2$	Betaendorfin	Morfin	Kardiyovasküler etkiler GİS etkileri
Delta	Enkefalin		Spinal analjezi
Kappa	Dinorfin	Ketosiklazosin	Spinal analjezi Sedasyon, Myozis

#### 2.4.3. Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler, yapı özelliklerine göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opioidler olarak 3 ayrı grupta incelenmektedir.

##### a. Doğal Opioidler

- Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
- Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

## b. Sentetik opioidler

- Morfinan türevleri: Levorfanol
- Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen
- Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin
- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

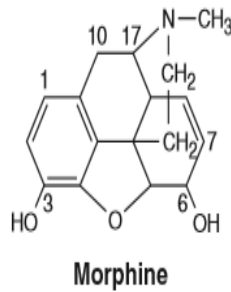
## c. Yarı sentetik opioidler:

- Tebain türevleri: (oksimorfon ve oksikodon), dihidromorfon/morfinon, eroin (46).

**Tablo 2:** Opioid Reseptörleri ve etkileri (45)

Etki	Mü 1	Mü 2	Kappa
Analjezi	+	+	+
Solunum depresyonu	-	+	-
Öfori	-	+	-
Disfori	-	-	+
GİS motilite azalması	-	+	-
Fiziksel bağımlılık	-	+	-

## 2.5. Morfin



Şekil 2: Morfinin kimyasal yapısı (47)

Morfin, santral sinir sistemi ve diğer dokulardaki etkilerini en fazla mü reseptörlerine bağlanarak gösterir. Ağrıyı düzenleyen ve ayarlayan sistemlere olan etkileri ile analjezi, ruh hali değişiklikleri uykuya meyil, solunumun baskılanması, gastrointestinal sistemin motilitesinde azalma, bulantı, kusma, otonom sinir sistemi ve endokrin sistemde değişikliklere neden olabilir. Opioid analjezisinde oldukça önemli olan bir durum; bilinç kaybı olmadan analjezi oluşuyor olmasıdır (48, 49).

### **2.5.1. Morfinin Analjezik Etkisi**

Morfinin analjezik özelliği seçicidir. Dokunma ya da proprioepsiyon gibi diğer duyuşsal fonksiyonlar etkilenmez. Ağrı vardır fakat ağrı olarak algılanmaz. Aralıklı, keskin ağrıdan daha çok, künt ve sürekli ağrıda etkinliği fazladır. Yeterli dozlarda kullanılırsa kolik tipi ağrıda da etkinliği vardır.

Morfin ve diğer mü reseptör agonistleri, farklı nosiseptif refleksleri seçici olarak engelleyip etkili bir analjezi oluştururlar. Morfinin mü reseptörüne bağlanması sonrasında adenilat siklaz aktivitesi inhibe olur ve nöronda hiperpolarizasyon meydana gelerek nosiseptif uyarının algılanma düzeyi yükselir. Bu durumun sonucunda kendiliğinden oluşan deşarj ile nosiseptif uyarana karşı gelişen cevaplar baskılanır. Ağrı vardır ancak bu ağrının algılanması değişmiştir. Analjezi oluşumu, ağrılı uyarın verilmeden önce morfin uygulandığında oldukça belirgindir (50).

### **2.5.2. Morfinin Diğer Sistemlerdeki Etkileri**

Opioidlerin yüksek dozda kullanılması kas rijiditesi yapabilir. Öfori, disfori, vücut sıcaklığı değişiklikleri ise opioidlerin santral sinir sisteminde oluşturduğu diğer etkilerdir. Beyin sapında bulunan solunum merkezini doğrudan etkileyerek solunum depresyonu yapabilir. Kemoreseptör trigger zonu doğrudan uyarak bulantı, kusma oluşturur.

Terapötik düzeyde kullanılan dozların, yatmakta olan hastalarda kan basıncı, kalp atım hızı ve kardiyak ritm üzerine etkileri yoktur. Periferik vazodilatasyon yapması sonucunda periferik direnç düşer ve baroreseptör refleksler inhibe olur. Yüksek dozlarda kullanıldığında oluşan vagal stimölasyon sonucu kanın splanknik alanda birikmesi nedeniyle kalbe olan venöz dönüş azalır. Ciddi hipotansiyon oluşabilir. Histamin salınımının artmasına neden olur. Gastrik motilitenin azalmasına neden olur ve bu sebeple gastrik boşalma süresini uzatır, bunun sonucu olarak özefageal reflü oluşma olasılığı artar. Biliyer, pankreatik ve intestinal sekresyon oluşmasını azaltır.

Gastro intestinal sistemde düz kas tonusunu arttırarak, periyodik spazmlar oluşmasına neden olabilir. Bu tonus artışı oddi sfinkteri ve koledokoduodenal sfinkterde spazma neden olur. Safra yollarında basınç artışı izlenir.

Morfinin düşük dozlarda uygulanması bile cerrahi strese karşı oluşan adrenal ve hipofizer cevabı bloke ederek, ACTH sekresyonunu inhibe etmektedir. Histamin salınımı sonucunda, kutanöz vazodilatasyon, kaşıntı meydana gelir. Eksternal mesane sfinkter tonusu ve mesane hacminde artış izlenir (49).

### **2.5.3. Morfinin Emilimi**

Morfin daha çok gastrointestinal sistemden emilir. Rektal, bukkal veya nazal mukozadan da emilimi vardır. Morfin; subkutan, intramusküler, epidural ya da intratekal olarak da uygulanabilir (49).

### **2.5.4. Morfinin Dağılımı**

Tedavi edici konsantrasyonlarda morfinin 1/3'ü proteine bağlıdır. Morfinin temel etki ettiği bölge santral sinir sistemidir. Buna rağmen, morfinin az bir kısmı kan beyin bariyerini geçebilir (49).

### **2.5.5. Morfinin Metabolizması**

Morfinin yağda çözünürlüğü düşüktür, kan beyin bariyerini yavaş geçerler ve etki süreleri uzundur. Yağda çözünen opioidlerin ilk olarak akciğere geçip sonra dolaşıma geçtikleri bilinmektedir. Glukuronik asit ile konjugasyon sonucunda metabolize olarak ve inaktif morfin -3- glukuronid ve morfin-6-glukuronid metabolitlerine dönüşerek idrar ve safra yoluyla vücuttan atılırlar (48, 49).

## **2.6. Non Opioid Analjezikler**

### **2.6.1. Nonsteroid Anti İnflamatuar İlaçlar**

Postoperatif ağrının tedavisi için oldukça sık kullanılan NSAİ ilaçlar, analjezik etkilerini periferik ve santral düzeyde göstermektedirler. Doku hasarına sebep olan uyarılar, bazı inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkmasına sebep olurlar. Bu mediatörlerden en önemlisi prostoglandinlerdir. Prostoglandinler, nosiseptif reseptörlerin uyarılma eşiğini düşürürler. Prostoglandinler; primer afferent C liflerini duyarlılaştırarak, sessiz nosiseptif reseptörleri aktive ederek hiperaljezi oluşmasına katkıda bulunurlar. NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonuyla, prostoglandin sentezini

baskırlarlar. NSAİ ilaçların hepsi COX-1 ve COX-2 enzimlerini değişik derecelerde baskılayarak farklı seviyelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etki gösterirler.

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri olan NSAİ ilaçlar, opioid analjeziklerden farklı olarak bağımlılık ve tolerans oluşturmaz, solunum depresyonu ve sedasyona yol açmazlar (50). Ancak NSAİ ilaçların tavan etkileri vardır. Bu etki, ilaç dozunun arttırılmasına rağmen analjezik etkinin artmaması, buna karşın yan etkilerin ve toksisitenin artması olarak tanımlanabilir. Multimodal analjezi teknikleri uygulanırken kullanılan NSAİ ilaçlar, opioidlere olan ihtiyacı %20-60 düzeyinde dşurebilmektedir. Bunun sonucunda, opioidlere bağlı olarak gelişen istenmeyen yan etkileri azaltabilecekleri düşünülmektedir (51).

NSAİ ilaçlar, düşük ve orta şiddeteki ağrıların tedavisinde istenilen düzeyde bir analjezik etki sağlarken, daha şiddetli ağrıların tedavisinde ise tek başına istenilen analjezik etkiyi sağlamayabilir. Bu nedenle multimodal analjezinin bir parçası olarak diğer yöntemlerle birlikte kullanılabilir.

### **NSAİ ilaçların Sınıflandırılması**

NSAİ ilaçlar en sık kimyasal yapılarına göre sınıflandırılırlar (52).

1. Salisilik Asit Grubu: Aspirin, sodyum salisilat
2. Para-aminofenol türevleri: Parasetamol (asetaminofen), fenasetin
3. Profenler (fenilpropionik asit türevleri): İbuprofen, ketoprofen, naproksen, fenbufen, fenoprofen
4. Pirazolon türevi ilaçlar: Aminopirin, metamizol sodyum (dipiron), oksifenbutazon, fenilbutazon
5. Fenilasetik asit türevleri: Diklofenak sodyum
6. İndol asetik asit türevleri: İndometazin, sulindak, tolmetin, ketorolak
7. Fenamik asit türevleri: Mafenamik asit, flufenamik asit, Tolfenamik asit, etofenamat
8. Oksikamlar: tenoksikam, piroksikam
9. COX-2 inhibitörleri (53).

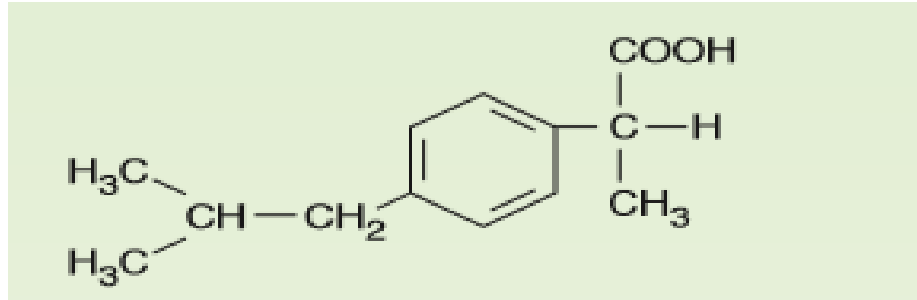
## NSAİ İlaçların Yan Etkileri

NSAİ ilaçların yan etkileri oldukça nadirdir. Ancak postoperatif dönemde istenmeyen ciddi komplikasyonlara neden olabilirler. Dispepsi, bulantı, peptik ülser, santral sinir sistemi bulguları (baş ağrısı, baş dönmesi, tinnitus, konfüzyon, sersemlik hissi ve depresyon), perioperatif akut böbrek yetersizliği, bronkospazm, kanama ve koagülasyon bozuklukları ve anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. Bu komplikasyonların görülme oranı ileri yaş ve uzun süreli NSAİ ilaç kullanımında artmaktadır. NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan, gastrointestinal sistem kanaması öyküsü olan, peptik ve duodenal ülseri olan ve kanama yatkınlığı olan hastalarda kullanılmamaları gerekmektedir.

### 2.6.2. İbuprofen

İbuprofen, fenilpropionik asit grubuna ait olan NSAİ ilaçtır. 1961 yılında bulunmuştur. Tablet, oral süspansiyon, kapsül, damla ve İV formları bulunmaktadır (54).

İlacın lipofilik olması İV şeklinin oluşturulmasını zorlaştırmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, İV ibuprofen formu Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılında Türkiye'de ise 2015 yılında ruhsatlandırılmıştır. İbuprofen, düşük ve orta dereceli ağrıların tedavisinde oldukça sık kullanılan bir NSAİ ilaçtır.



Şekil 3. İbuprofenin Kimyasal Yapısı (55)

İbuprofen; analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan bir NSAİ ilaçtır. Bu nedenle kullanım alanı oldukça fazladır. İbuprofen, COX-1 ve COX-2 enzimlerini geri dönüşümlü olarak inhibe eder, araşidonik asitten prostoglandinlerin oluşumunu engeller. COX enzimleri arasında seçiciliği yoktur ancak COX-1enzimini inhibe edici etkisi daha fazladır. COX-1 enzimi pek çok hücrede bulunur. Hemostaz ve trombosit agregasyonu gibi etkileri vardır. COX-2 enzimi ise doku hasarından sonra oluşan sitokin ve büyüme faktörlerinin sekresyonundan sorumludur. NSAİ ilaçlar

periferik ve santral etkilerinin olması sebebiyle analjezik etki gösterirler. Bu analjezik etki, PGE<sub>2</sub>'nin inhibe olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Özellikle PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>, inflamasyonda önemli bulgular olan ödem ve lökosit göçünün oluşmasında oldukça etkilidirler. NSAİ ilaçların, PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>'yi inhibe etmeleri antiinflamatuvar etkilerini açıklar (56).

### **İbuprofen'in Endikasyonları:**

İbuprofen kullanılmaya başlandığı ilk dönemlerde yenidoğanlarda patent duktus arteriosus tedavisinde kullanılmaktaydı. Günümüzde ise ibuprofen formlarının çeşitliliğinin artması kullanım alanlarını oldukça arttırmıştır. Düşük ve orta düzey ağrıların tedavisinde, romatoid artrit ve osteoartritte, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit ve gut ağrısında, perikardial inflamasyon ve ateşte, prematüre yenidoğanlarda patent duktus arteriosus tedavisinde, koroner arter bypass greft cerrahisi dışında perioperatif, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.

İV ibuprofen formu, postoperatif dönemde oluşan orta ve ağır düzeydeki ağrının tedavisinde, tek başına veya opioidlerle birlikte kullanılmaktadır.

### **İbuprofenin Farmakokinetik Özellikleri:**

İbuprofen'in iki tane inaktif metaboliti mevcuttur; (+)-2-[4'-(2-hidroksi-2-metilpropil) fenilpropionik asit ve (+)-2-[4'-(2-karboksipropil) fenilpropionik asit. İbuprofen karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüştükten sonra idrarla atılır. İbuprofen mide ve barsaktan % 80 oranında emilmektedir. Plazmadaki en üst seviyeye 1-2 saat içinde ulaşır. İbuprofen'in oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir. İntravenöz kullanılan formunun biyoyararlanımı, oral dozlarına göre oldukça yakındır. İbuprofenin yarılanma ömrü 1.5-2.5 saattir. İntravenöz İbuprofenin yarılanma ömrü ise yaklaşık olarak 2 saattir. İntravenöz ibuprofen, oral ibuprofen göre daha yüksek maksimum konsantrasyon ve daha hızlı en yüksek konsantrasyona ulaşma zamanı (T<sub>max</sub>) sağlar (57).

### **İbuprofenin Farmakodinamik Özellikleri:**

NSAİ ilaç grubunda bulunan ilaçların COX enzimini inhibe etme özgüllükleri farklıdır. Bunun sonucunda her bir ilacın yan etki düzeyi de farklılık gösterir. COX-1/COX-2 inhibisyon oranı, yan etki oluşturma ihtimali için önemlidir. COX-1/COX-2 inhibisyon oranı birin üzerinde olan NSAİ ilaçlar, COX-1/COX-2 inhibisyon oranı birin altında olanlara göre daha çok istenmeyen yan etki oluşturmaktadır. COX-1 enzim inhibisyonu NSAİ ilaçların yan etkileriyle alakalıyken, COX-2 enziminin inhibisyonu ise



antiinflamatuvar etkiler ile alakalıdır. İbuprofen, COX enzim inhibisyonunun dışında nötrofillerin ve nükleer faktör kappa B'nin aktive olmasını engelleyerek, inflamatuvar ödemin oluşumunda önemli olan sinyal transdüksiyon yolunu değiştirmektedir (58).

### **İbuprofen'in Yan Etkileri:**

Uzun süreli ve yüksek dozlarda (2.4 gr/gün) NSAİ ilaç kullanımı kalp atım hızında ve kan hacminde artışa neden olabilmektedir. Miyokard enfarktüsü, inme gibi arteriyel trombotik olaylarda nadiren de olsa risk artışına sebep olabilir. Düşük dozlarda ( $\leq 1.2$  gr/gün) bu risk görülmemektedir (59).

PGE<sub>2</sub>'nin, gastro intestinal sistemdeki hücreler üzerinde koruyucu bir etkisi vardır. NSAİ ilaçlar, COX enzimini inhibe ederek PGE<sub>2</sub> salınımını azalttıkları için, NSAİ ilaç kullanımı sonrasında gastrointestinal kanama ile peptik ülser görülme olasılığında artış olabilmektedir. Bir NSAİ ilaç olan İbuprofen de COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ettiği için düşük dozlarda dispepsi, hazımsızlık, gastrik yanma ve karın ağrısı gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedir. Daha yüksek dozlarda ise peptik ve duodenal ülser, gastrointestinal sistemde kanama ve perforasyon gibi ciddi yan etkiler oluşabilmektedir.

PGE<sub>2</sub> ile prostosiklinler, böbrekte vazodilatasyona neden olurlar. Bu vazodilatasyonun sonucunda, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal kan akımı korunurken renin sekresyonunda azalma meydana gelir. NSAİ ilaç kullanımıyla beraber PGE<sub>2</sub> ile prostosiklinlerin salınımı azalacağı için bu koruyucu etki ortadan kalkar ve renal kan akımı azalır. PGE<sub>2</sub> ile prostosiklinlerin vazodilatasyon yapıcı özellikleri ortadan kalkacağı için kan basıncı yüksekliği olan hipertansif hastalarda, renal vazokonstriksiyon meydana gelir ve kan basıncı daha çok artar. İbuprofen özellikle yaşlı hastalarda yüksek dozlarda kullanılırsa renal papiller nekroz gibi ciddi sonuçlara sebep olabilir (60).

PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> gibi mediatörler, bronş düz kaslarında gevşemeye neden olurlar. NSAİ ilaçların prostoglandin sentezini inhibe etmeleri sonucunda araziidonik asit ve metabolitlerinin oluştuğu yolak lökotrien tarafına kaymakta ve lökotrienlerin oluşumu artmaktadır. Artan lökotrien düzeyleri, bronkospazm ve vazokonstriksiyonda artmaya neden olmaktadır. KOAH, astım ve reaktif hava yolu hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanmak gerekir.

### **İbuprofen'in Kontrendikasyonları:**

Daha önceki kullanımda ibuprofen'e karşı aşırı duyarlılık gelişen hastalarda, asetil salisilik asit grubundaki ilaçlara karşı allerjik reaksiyon gelişenlerde, NSAİ ilaçlara karşı allerjik reaksiyon gelişenlerde, astım ve nazal polipi olan hastalarda, şiddetli kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda, koroner arter bypass cerrahisinin preoperatif ve postoperatif döneminde ibuprofen kullanılması kontrendikedir.

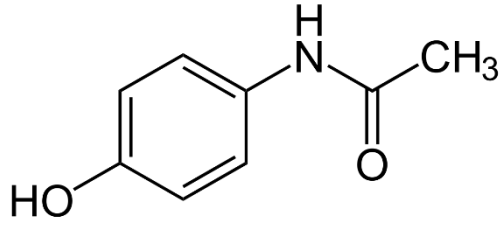
### **İbuprofende Doz ve Uygulama:**

Ağrı tedavisi için, İV ibuprofenin önerilen dozu altı saatte bir 400-800 mg'dır. Hipertermi tedavisinde ise başlangıç dozu 400 mg'dır. Uygulanan bu dozun sonrasında, ihtiyaç duyulursa 4-6 saatte bir 400 mg veya 4 saatte bir 100-200 mg ilave İbuprofen uygulaması yapılabilir. İbuprofen, herhangi bir NSAİ ilaç uygulanması sonrasında; astım, ürtiker veya allerjik reaksiyon gelişen hastalarda kontrendikedir. Hipertansiyona neden olabileceği için, ibuprofen ile tedavi süresince kan basıncının belirli aralıklarla takip edilmesi gerekir. Uzun süreli ve yüksek dozda kullanıldığında renal papiller nekroza neden olabileceğinden; özellikle yaşlı hastalarda, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, ACE inhibitörü kullanan hastalarda oldukça dikkatli kullanılması gerekmektedir (58).

İbuprofen için kullanılması gereken en yüksek günlük doz 3200 mg'dır. Yapılan çalışmalarda İV ibuprofen tedavisi için 5, 7, 30 ve 60 dk'lık infüzyon süreleri denenmiştir. Günümüzde İV ibuprofen tedavisi için önerilen 30 dk'lık infüzyon süresidir. İntravenöz ibuprofenin 400 mg/4ml ve 800 mg/8ml flakonu mevcuttur. İlaç uygulanırken 400 mg'lık formu 100 ml solüsyon içinde, 800 mg'lık formu ise 200 ml solüsyon içinde çözülerek uygulanmalıdır. İV İbuprofen uygulamasında %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu, %5 dekstroz solüsyonu ve ringer laktat solüsyonu kullanılabilir. Seyreltikten sonra oda ısısında 7 gün boyunca kalabilir (61).

### **2.6.3. Parasetamol**

Parasetamolün kimyasal yapısı; parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid'dir (Şekil 4). Parasetamol, kimyasal yapısından dolayı Asetaminofen olarak da adlandırılmaktadır. Parasetamolün moleküler formülü C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> dir. Molekül ağırlığı 151.2 g/mol, erime noktası 169 °C, yoğunluğu 1.263 g/cm, sudaki çözünürlüğü ise 1.4 g/100ml (20 °C) dir.



Şekil 4: Parasetamolün Kimyasal Yapısı (62)

Parasetamolün; primer olarak merkezi sinir sistemi üzerinde santral siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek ve serotoninergic sistem ile indirekt etkileşerek etki ettiğine inanılmakla beraber, parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır (63, 64). Klinik uygulamada parasetamol, NSAİ ilaçlarla gözlenen ve periferik COX-1 enziminin inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıkan gastrik irritasyon ve antiplatelet aktivite gibi yan etkileri oluşturmaz.

Kalp ve beyin gibi spesifik dokularda yüksek oranda bulunan üçüncü bir COX (COX-3) enzimi tanımlanmıştır. Bu enzim, seçici olarak parasetamol ya da NSAİ ilaçlarla inhibe olurken COX-2 seçici inhibitörler ile inhibe olmamaktadır. COX-3'ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltırken kullanmış olduğu primer santral mekanizma üzerinden etki etme olasılığı vardır (65).

#### **Parasetamolün Farmakodinamik Etkisi**

Parasetamolün analjezik ve antipiretik olarak etki etme mekanizması net olarak bilinmemektedir. Ancak parasetamolün etkisini santral ve periferik yollar aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir. Parasetamolün ağrı kesici etkisi, uygulamadan sonra 5-10 dakika içinde ortaya çıkar. Etkili analjezik düzeye bir saat içinde ulaşır ve bu etki 4-6 saat kadar sürer. Parasetamol, verildikten sonra 1/2 saat içerisinde ateşi düşürür ve parasetamolün antipiretik etkinliği en az 6 saat devam eder (66).

#### **Parasetamolün Farmakokinetik Etkisi**

##### **Absorbsiyon:**

Parasetamol oral yoldan kullanıldığı zaman 30-75 dakikada plazmada maksimum konsantrasyona ulaşır. Oral biyoyararlanımı %70-100'dür (67). 1 gr parasetamolün İV yoldan 15 dakikalık sürede infüzyonu sonrasında doruk plazma konsantrasyonu (Cmax) yaklaşık 30 mcg/ml'dir.

**Dağılım:**

Parasetamol tüm dokulara eşit miktarda dağılmaktadır. Parasetamolde dağılım hacmi yaklaşık 1L/kg, plazma proteinlerine bağlanma oranı ise %5-50 kadardır. 1 gr parasetamolün İV olarak verilmesi sonrasında 20. dakikadan itibaren beyin omurilik sıvısında parasetamol konsantrasyonu yaklaşık 1.5 µcg/ml olarak bulunmuştur.

**Metabolizma:**

Parasetamol karaciğerde glukuronik asit ve sülfürik asit ile konjügasyon sonucu metabolize olur. Parasetamolün az bir kısmı ise sitokrom P450 enzimi tarafından N-Asetil benzokinona metabolize olur. N-Asetil benzokinon, azalmış olan glutatyon tarafından hızla detoksifikasyona uğrar, sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olarak idrarla atılır.

**Eliminasyon:**

Parasetamolün eliminasyonu sonrası oluşan metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır. Uygulanan dozun %90'ı glukuronid ve sülfat konjugatları olarak 24 saat içinde atılır. %5'den daha azı değişmeden elimine edilir (68).

Plazma eliminasyon yarı ömrü 2.7 saattir. Toplam vücut klirensi ise 18 L/saat'tir. Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda parasetamolün eliminasyonu gecikir. Bu sebeple ciddi böbrek yetmezliği olanlarda 6 saat ara ile yapılması gerekir. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması ileri yaşlı insanlarda değişmez, bu sebeple yaşlı hastalarda doz için ayarlama yapmak gerekmemektedir (69).

**Parasetamolün Yan Etkileri**

Parasetamol kullanımında; hipersensitivite reaksiyonu, karaciğer transaminaz düzeylerinde artma, hipotansiyon, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni görülme olasılığı artar. Salisilat grubundaki ilaçlar, parasetamolle birlikte kullanıldığında parasetamolün eliminasyon yarı ömrünü uzatarak plazma düzeyini artırır ve parasetamole bağlı hepatotoksisite riskinde artmaya neden olurlar. Probenesidler, parasetamol ile beraber kullanıldığında, parasetamol klirensini azalttığı için, parasetamol dozunun azaltılması gerekir (70). Karaciğer enzim indüksiyonu yapan ilaçlar, parasetamolün hepatotoksik metabolitlere dönüşümünü artırarak, parasetamole bağlı olarak gelişen karaciğer toksisitesini artırabilirler (71). Antikoagülan ilaçların uzun süre parasetamol ile birlikte kullanılması sonucunda, prokoagülan faktörlerin karaciğerde sentezinin azalmasına bağlı olarak antikoagülan etkide artış meydana gelebilir. Bu durumda, protrombin zamanı takip edilerek antikoagülan dozunun ayarlanması gerekebilir (67).

## 2.7. Hasta Kontrollü Analjezi

İngilizce ‘Patient Controlled Analgesia’ dan kısaltılmış olan Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) sistemi, hastanın postoperatif dönemde hissettiği ağrının kontrolünde aktif bir şekilde rol aldığı kapalı devre olarak tasarlanmış bir kontrol sistemidir. Bu sistem; önceden hazırlanmış olan ilacın, İV, epidural, intratekal yollardan birisi ile uygulanması esasına dayanır. HKA sistemi, hastanın bir tuşa basmasıyla önceden programlanan dozda ilacın verilmesini sağlayan ve özel bir pompa düzeneğinin kullanıldığı bir sistemdir. Bu pompa düzeneğinde bulunan zamanlayıcı, son uygulanan dozun ardından belli bir süre geçmeden, ilave dozun uygulanmasını engeller.

HKA, yüksek dozda analjeziğe gerek kalmadan, ağrının etkili bir şekilde kontrol edilmesini sağlar. Bunun sonucunda opioidlerin doza bağlı olarak gelişen yan etkileri azalır. Postoperatif ağrıyı tedavi eden bu yöntemde, hastanın analjezik etkinliği olan ilacı kendisine uygulaması ile ağrısını kontrol edebilmesi sonucunda, postoperatif ağrının oluşturduğu stres ve anksiyete azalmaktadır (72). Hastalarda hissedilen ağrı düzeyinin azalması hasta memnuniyetini artırır. Hastalara HKA cihazı ve nasıl kullanılacağı, kullanılan ilaçlarla oluşabilecek yan etkiler (bulantı, kusma, idrar retansiyonu, konstipasyon, kaşıntı vb.) preoperatif değerlendirmede ayrıntılı olarak anlatılmalıdır.

### 2.7.1. HKA Yönteminde Sık Görülen Tanımlar

**Yükleme dozu (Loading dose):** Hastanın ağrısının etkili ve hızlı bir şekilde azalmasını sağlayan HKA cihazından ilk verilen analjezik miktardır. Postoperatif erken dönemde ağrı şiddetli düzeydedir. Yüklem dozu, erken dönemde kullanılmadan bazal infüzyona geçilirse analjezik etkinin başlama süresi uzar.

**Bolus doz (Demand dose):** Hastanın ağrısı olduğunda belirli aralıklarla kendisine uyguladığı dozdur. Bolus doz verilirken, hastanın sinyal sesini duyması anksiyetesini azaltır ve iyi bir ağrı kontrolü sağlar. Bolus dozunun düşük dozda ve sık aralıklarla verilmesinin sebebi; ilacın sedasyon yapmadan güvenilir kan düzeyleri oluşturarak etki etmesini sağlamaktır (73).

**Kilitli kalma süresi (Lockout time):** Verilen her bolus dozdan sonra sistemin kilitli kalma süresidir. Buradaki amaç daha önce alınan ilacın etkinliği geçinceye kadar yeni ilaç verilmesini engellemektir. Bu dönem, hasta istek duysa dahi ilacın pompa tarafından verilmeyeceği dönemdir. Doz aşımı olasılığını engeller.

**Bazal infüzyon:** Cihaz tarafından bir saatte sürekli olarak hastaya infüze edilen ilaç miktarıdır. Bu infüzyon, hasta uyuduğu zaman analjezi seviyesinin düşmesine bağlı olarak şiddetli ağrı hissi ile hastanın uyanmasını engeller. Buna karşın postoperatif hastalarda analjezik gereksinimindeki farklılıklar sebebiyle bazal infüzyonla yüksek dozda opioid verilmesine bağlı solunum depresyonu oluşma riski yüksektir. Bazal infüzyon, cerrahi insizyonun oluşturduğu ağrıyı kontrol edebilir fakat öksürme, hareket ve pansuman yenileme esnasında gelişen ağrıyı kontrol etmede yeterli olmayabilir. Bu durumda bolus dozun ilave edilmesi gerekir (74, 75).

**Limitler:** HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için ayarlanmış olan ilaç dozlarıdır.

### 2.7.2. HKA Yönteminde Program Seçimi

HKA'da farklı doz uygulama seçenekleri vardır.

- Bolus doz
- Bazal infüzyon
- Bolus ve bazal infüzyon
- Bolus ve aralıklı infüzyon

En çok kullanılan doz uygulama şekli bolus doz ve bazal infüzyonun birlikte kullanıldığı seçenektir.

### 2.7.3. HKA Endikasyonları

Ameliyat, travma ve ağrılı girişimler sonrasında yetişkin hastalar için uygulanabilir. Hastanın sosyokültürel düzeyinin sistemi kullanabilecek düzeyde olması gerekmektedir.

### 2.7.4. HKA Kontrendikasyonları

Hastanın HKA uygulamasını kabul etmemesi, düşük veya ileri yaş grubundaki hastalar, bilişsel ve kültürel yetersizlikler, ileri düzeyde sıvı elektrolit dengesizliği, son dönem böbrek ve karaciğer rahatsızlıkları, uyku apnesi ve KOAH gibi özelliklerin olması HKA için kontrendikasyonlardır (76).

### 2.7.5. HKA Uygulamalarında Monitörizasyon

HKA uygulamalarında vital bulgular, solunum sayısı, verilen opioidin toplam miktarı, istirahat ve hareket halindeki ağrı skorları, sedasyon skoru, bir yan etki gelişip gelişmediği, HKA ayarlarında değişikliğe gerek olup olmadığı gibi durumlar belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. KOAH, uyku apnesi, iskemik kalp hastalığı gibi yüksek risk taşıyan hastalarda oksijen saturasyonları dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Erken postoperatif dönemde hastada analjezik etkinliğin takibi ve yan etkilerin gelişip gelişmediğini değerlendirmek için daha sık aralıklarla izlem yapılmalıdır. Hastaya preoperatif dönemde HKA cihazı ile ilgili bilgi verilmeli, bu yöntem ve kullanılan ilacın yan etkileri detaylı bir şekilde anlatılmalıdır. Sedasyon, bulantı ve kusma gibi istenmeyen yan etkilerin geliştiği durumlarda program değişikliği yapmak gerekebilir. Kullanılan HKA cihazlarının alarm sistemlerinin açık ve çalışıyor durumda olmasına dikkat edilmelidir (75, 77).

### 2.7.6. HKA'da İlaç Seçimi

İntravenöz HKA yönteminde kullanılacak ideal analjeziğin;

- Yüksek analjezik etkinliğinin olması
- Etkisinin hızlı başlaması
- Orta etki süreli olması
- Taşiflaksiye sebep olmaması
- Bağımlılık oluşturma riskinin olmaması
- Yan etkisinin olmaması
- Diğer ilaçlar ile etkileşime girmemesi gerekir.

HKA uygulamalarında opioid grubunda bulunan tüm ilaçlar kullanılabilir. Kullanılan ilacın etki etme süresi ve genel özelliklerine göre uygulanacak olan bolus dozun miktarı ve kilitli kalma süresinin doğru bir şekilde ayarlanması gerekmektedir. Morfin, İV HKA uygulamalarında en fazla kullanılan ilaçtır. İntravenöz HKA'da 1 mg bolus doz ve 5-10 dakika kilitli kalma süresi ayarlanarak kullanılır (75).

İlaçlar uygulanırken etkilerinin en çabuk ortaya çıkmasını sağlayan uygulama yöntemi İV yöntemidir. HKA uygulaması yapılırken de en fazla uygulanan yöntem İV HKA'dır. Cihazda bolus doz, bazal infüzyon hızı, cihazın kilitli kalma süreleri ayarlanır. Hastanın cihazın tuşuna her basması analjezik ihtiyacı olarak kaydedilir. Cihazda

ayarlanmış olan bir kilitli kalma süresi olduğu için, sadece cihazın uygun gördüğü sürelerde bolus doz verilmektedir. Bu sayede hasta için kaliteli bir analjezi sağlanmakta, gereksiz İV enjeksiyonlar yapılmamaktadır. En önemlisi de hastanın başkasına ihtiyaç duymadan kendi kendine tedavisini yapabilmesidir (77).





### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Protokol**

Bu çalışma, Prof. Dr. Saim Yoloğlu başkanlığında toplanan Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 2017/38 protokol kodu ile onay alınarak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yapıldı. Kadın Hastalıkları ve Doğum ameliyathanesinde elektif histerektomi endikasyonu olan toplam 66 hasta çalışmaya dâhil edildi.

#### **3.2. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri**

Çalışmaya, 01.06.2017-01.06.2018 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum ameliyathanesinde çeşitli nedenlerle elektif şartlarda histerektomi uygulanan, ASA (American Society of Anesthesiologist) fiziksel sınıflaması I-III olan toplam 66 hasta dâhil edildi. Tüm hastalara operasyondan bir gün önce çalışma yazılı ve sözlü olarak tüm avantajları ve dezavantajları ile birlikte anlatıldıktan sonra bilgilendirilmiş onamları alındı.

#### **3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

Hastanın; yaşının 18'den küçük veya 65'den büyük olması, ASA fiziksel sınıflamasının IV olması, propofol, fentanil, rokuronyum, parasetamol, ibuprofen ve morfinden biri veya birilerine karşı allerjisinin olması, peptik ülser hastalığı, hepatik ve renal disfonksiyonu olması, histerektomi endikasyonunun malignite olması, acil şartlarda cerrahi uygulanacak olması, hastanın bilgilendirilmiş onay vermemesi, çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması ve zihinsel yetilerinin VAS skorunu değerlendirmesi için yeterli olmaması durumlarında çalışmadan dışlandı.

#### **3.4. Preoperatif İşlemler**

Ameliyat öncesinde tüm hastalara ait; hemoglobin, hematokrit, platelet, glukoz, üre, kreatinin, elektrolitler, protrombin zamanı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı, INR zamanı, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz değerleri bakıldı. Elektrokardiografi, posterior-anteriyor akciğer grafisi çekildi ve preoperatif anestezi değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların preoperatif değerlendirmelerinde; yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, İVA ve ASA skorları kaydedildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara operasyondan bir gün önce tüm anestezi girişimi, ameliyat hazırlıkları, ameliyat salonuna alınmaları, kullanılacak ilaçlar,

yapılacak işlemler, HKA cihazı ve nasıl uygulanacağı, postoperatif dönemde ağrı şiddetini değerlendirmek için kullanılan VAS skoru ayrıntılı olarak anlatıldı.

### 3.5. Çalışma Tasarımı ve Randomizasyon

Bu çalışma prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör klinik araştırma olarak planlandı. Randomizasyon amacıyla hastaların çalışma gruplarına tamamen şansa bağlı olarak rastgele atanması sağlandı ve seçim yanlılığı önlendi. Bu amaçla Windows için MedCalc, sürüm-16 istatistik yazılımı (medcalc.com.tr.) kullanıldı. Toplam 66 olgu randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Çalışma tasarımı ve randomizasyona ait Akış Şeması Şekil 5’de gösterilmiştir.

1. Grup: Kontrol grubu (Grup K: n=22)
2. Grup: Parasetamol grubu (Grup P: n=22)
3. Grup: İbuprofen grubu (Grup İ: n=22)

Bu çalışmada, Grup P’deki hastalara parasetamol, Grup İ’deki hastalara ibuprofen uygulandı. Grup K’deki hastalara ise Grup P ve Grup İ’deki hastalara verilen ilaçlardan ayırt edilemeyecek şekilde hazırlanmış ve aynı miktarda olan serum fizyolojik uygulandı.

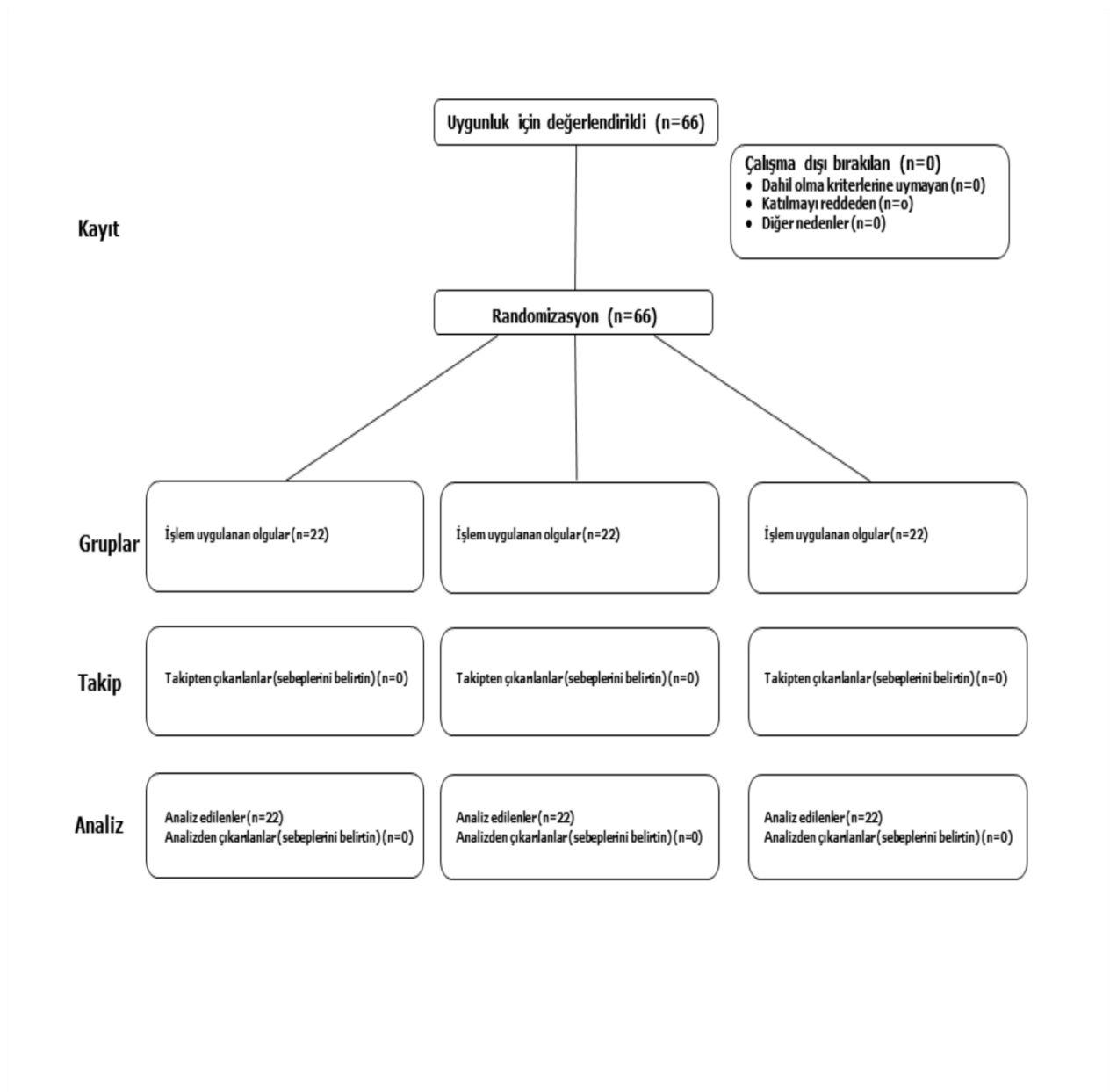
Çift kör olarak planlanan çalışmada; araştırmacılar çalışma gruplarındaki hastalara hangi tedavinin uygulandığını ve bu tedavilerden hangisinin hastaya iyi geldiğini hangisinin iyi gelmediğini bilmiyorlardı. Hastalar da kendilerine hangi tedavinin uygulandığını bilmiyorlardı. Operasyon odası dışında başka bir odada anestezi uzmanı tarafından hazırlanan ilaçlar; cerrahi bitmeden 30 dk önce, cilt kapatılırken; operasyon odasındaki anestezi uzmanı tarafından uygulandı.

### 3.6. İlaçların Hazırlanması

Grup P için; 1000 mg parasetamol flakonu folyo ile sarıldı. Grup İ için; 800 mg ibuprofen 250 cc izotonik içine enjekte edildi ve folyo ile sarıldı. Grup K için; 20 cc serum fizyolojik 250 cc izotonik içine enjekte edildi ve folyo ile sarıldı.

HKA sistemi önceden hazırlanmış olan ilacın, belirlenen yoldan (İV, epidural, intratekal) hastanın bir tuşa basmasıyla önceden programlanan dozda uygulanmasını sağlayan ve özel bir pompa düzeneğinin kullanıldığı infüzyon tekniğine dayanan bir sistemdir. Bu pompa düzeneğinde bulunan zamanlayıcı, son uygulanan dozun ardından belli bir süre geçmeden, ilave dozun uygulanmasını engeller.

Anestezi teknisyeni tarafından 0.5mg/ml doz ayarlaması yapılarak oluşturulan 100 ml'lik izotonik ve morfin karışımı HKA cihazına yerleştirildi. HKA cihazı operasyon bitiminde, hasta uyanıp operasyon odasından çıkmadan İV yoldan hastaya takıldı. En az 2 yıl görev süresi olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistanı tarafından HKA cihazını nasıl kullanacağı anlatıldı. Grup P, Grup İ ve Grup K'daki bütün hastalara 0.5mg/ml morfin, 1 ml bolus doz ve 7 dakika kilitli kalma süresi ayarlanarak İV HKA uygulandı.



Şekil 5: Akış Şeması

### 3.7. İlaçların Uygulanması

Cerrahi bitmeden 30 dk önce, cilt kapatılırken analjezik ilaç olarak Grup P deki hastalara 1000 mg parasetamol, Grup İ deki hastalara 800 mg ibuprofen, Grup K'daki hastalara serum fizyolojik verildi.

Gruplardan birincisine 6, 12 ve 24. saatlerde 1000 mg parasetamol İV 30 dakikada (Grup P), ikincisine 6, 12 ve 24. saatlerde 800 miligram ibuprofen İV 30 dakikada (Grup İ), üçüncüsüne 6, 12 ve 24. saatlerde serum fizyolojik (Grup K) verildi.

### 3.8. Genel Anestezi

Hastalara, rutin olarak 0.07-0.1 mg.kg<sup>-1</sup> İV midazolam ile premedikasyon uygulandı. Premedikasyon sonrasında operasyon odasına alınan hastalara; DII derivasyonda elektrokardiyogram (EKG), noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) olmak üzere standart monitörizasyon uygulandı ve tüm değerler kaydedildi.

Rutin monitörizasyonu takiben periferik damar yolu açılan hastalara İV kristalloid infüzyonu başlandı. Yüz maskesi aracılığıyla %100 O<sub>2</sub> ile en az 3 dk preoksijenizasyon yapıldı. Tüm hastalara anestezi indüksiyonunda; propofol İV 2-2.5 mg.kg<sup>-1</sup>, fentanil İV 1 µg.kg<sup>-1</sup>, rokuronyum İV 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> yapıldı. Kas gevşemesi için yeterli süre geçtikten sonra, hastalar uygun boyutta entübasyon tüpü ile orotrakeal yolla entübe edildi. Her üç grupta anestezi idamesi %2 sevofluran ve %50 oksijen-hava karışımı ile sağlandı.

Cerrahi bitiminde nöromuskuler blok geri döndürüldükten sonra, ekstübe edilen hastalara operasyon odasında İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) cihazı daha önceden hazırlanmış ve ayarlanmış halde takıldı. Hastalar postoperatif derlenme ünitesine transfer edildi. Postoperatif derlenme ünitesinde 1 saat kalan hastalar, hemodinamik ve solunumsal olarak stabil olunca Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine transfer edildi.

### 3.9. Verilerin Kaydedilmesi

Hastalara ait; KAH, SAB, DAB, OAB, solunum sayısı, anestezi ve cerrahi süresi, VAS ve Ramsey skorları, HKA verileri ve yan etkiler;

- T<sub>0</sub>: operasyon odasından derlenme ünitesine alındıktan sonra ilk değer
- T<sub>1</sub>: postoperatif 1. saat
- T<sub>2</sub>: postoperatif 2. saat
- T<sub>3</sub>: postoperatif 6. saat
- T<sub>4</sub>: postoperatif 12. saat
- T<sub>5</sub>: postoperatif 24. saatlerde kaydedildi.

Anestezi süresi; indüksiyonda ilaçların verilmesinden ekstübasyon sonrası basit emirlere yanıt vermesine kadar geçen süre olarak kabul edildi. Operasyon süresi ise; cerrahi ekibin ilk kesisinden son cilt suturunu atmasına kadar geçen süre olarak kabul edildi.

VAS skoru; bir tarafta ucu ağrısız, diğer tarafta ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm (100 mm)'lik bir cetvel üzerinde, hastanın algıladığı ağrının şiddetini tanımladığı bir ağrı ölçüm skalasıdır. Bu skalaya göre değerlendirme yapılırken; hastalara numaralı cetvel üzerinde ağrısını tarif edebilecek yüz ifadesi veya rakamı seçmesi söylenerek ağrısı derecelendirildi. Postoperatif dönemde, hastalar uyandığında hasta gruplarının hangi grup olduğundan haberi olmayan en az 2 yıl görev süresi olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistanı tarafından bütün hastaların uyanma, postoperatif 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerdeki ağrı düzeyleri VAS skoruna göre değerlendirilip, ağrı skorları kaydedildi.

Ramsey Sedasyon Skalası (Ramsey); Ramsey tarafından yoğun bakım ünitelerindeki hastaların sedasyon düzeylerinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş ve sedasyon değerlendirilmesinde ilk defa kullanılan puanlama sistemidir (78). Ramsey, sadece yoğun bakım ünitelerinde değil analjezik ve sedatif ilaçların kullanıldığı bütün durumlarda yararlanılan evrensel bir değerlendirme ölçeğidir (79).

Postoperatif dönemde VAS skoru 4'ün üzerinde olan hastalara İV opioid verilmesi nedeniyle; hasta gruplarının hangi grup olduğundan haberi olmayan en az 2 yıl görev süresi olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistanı tarafından bütün hastaların 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde sedasyon düzeyleri Ramsey'e göre değerlendirildi.

**Tablo 3:** Ramsey Sedasyon Skalası (78)

Sedasyon Düzeyi	Klinik
1	Uyanık, endişeli, huzursuz veya ikisi birden
2	Uyanık, koopere, oryante, sakin
3	Uyuyor, sözlü uyarıya yanıt veriyor
4	Uyuyor, ağırlı uyarıya yavaş yanıt var
5	Uyuyor, ağırlı uyarıya yanıt yok

Postoperatif dönemde hasta gruplarının hangi grup olduğundan haberi olmayan en az 2 yıl görev süresi olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistanı tarafından bütün hastaların 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde HKA cihazından verilen kümülatif doz ve kümülatif istem sayıları ile HKA cihazında kalan morfin miktarı kaydedildi.

Grup P, Grup İ ve Grup K'daki bütün hastalara postoperatif dönemde bulantı, kusma, kaşıntı ve üriner retansiyon gibi yan etkilerin gelişebileceği anlatıldı. Postoperatif dönemde hasta gruplarının hangi grup olduğundan haberi olmayan en az 2 yıl görev süresi olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistanı tarafından bütün hastaların 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde bulantı, kusma, kaşıntı ve üriner retansiyonlarının olup olmadığı (var/yok şeklinde) kaydedildi.

### 3.10. İstatistiksel Analiz

Veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences Statistics for Windows, Version 22.0 Software. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak analiz edildi. Farklı zaman noktalarındaki toplam ağrıdaki farkı belirlemek için, VAS skoru ilk 24 saat, 6 ila 24 saat arasında ve 12 ila 24 saat arasında analiz edildi. Nicel veriler, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Nicel değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini test etmek için Shapiro Wilk normallik testi kullanıldı. Toplam morfin tüketimi ve VAS skoru için yapılan tekrarlanan ölçümlerde Bonferroni ile ANOVA çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Diğer nicel değişkenlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi, eşleştirilmiş t-testi (the paired t-test) ve eşleştirilmemiş t-testi (the unpaired t-test) kullanıldı. Nitel değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesi, Pearson Ki-kare analizi ve Monte Carlo Ki-kare analizi ile yapıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya elektif şartlarda histerektomi cerrahisi uygulanan toplam 66 olgu dâhil edildi.

**Tablo 4:** Demografik veriler (Ort±SS veya sayı)

	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22,Ort±SS)	P değeri
Yaş, yıl	48.54 ± 6.47	52.54 ± 7.90	51.09±6.94	0.278
Cinsiyet, (Erkek/Kadın)	0/22	0/22	0/22	
Ağırlık, kg	76.59 ± 11.67	71.50 ± 8.58	74.45±9.82	0.338
Boy, cm	162.22 ± 3.08	162.40 ± 2.08	160.68 ±2.93	0.171
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	28.95 ± 3.89	27.00 ± 3.32	28.95 ±4.47	0.120
ASA Sınıflaması				0.990
I	3 (%13.6)	2 (%72.7)	3 (%13.6)	
II	16 (%72.7)	17 (%77.3)	16 (%72.7)	
III	3 (%13.6)	3 (%13.6)	3 (%13.6)	

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ: İbuprofen Grubu ASA: American Society of Anesthesiology, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SS: Standart Sapma.

Yaş; kontrol grubunda; 48.54±6.47 yıl, parasetamol grubunda; 52.54 ± 7.90 yıl, ibuprofen grubunda; 51.09±6.94 yıl olduğu görüldü ve yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.278$ ).

Vücut ağırlığı; kontrol grubunda; 76.59±11.67 kg, parasetamol grubunda; 71.50±8.58 kg ibuprofen grubunda ise 74.45±9.82 olduğu görüldü ve vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.338$ ).

Boy; kontrol grubunda ortalaması 162.22±3.08 cm, parasetamol grubunda 162.40±2.08 cm, ibuprofen grubunda ise 160.68±2.93 cm idi. Gruplar boy açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.171$ ).

VKİ; kontrol grubunda  $28.95 \pm 3.89$  kg/m<sup>2</sup>, parasetamol grubunda  $27.00 \pm 3.32$  kg/m<sup>2</sup>, ibuprofen grubunda ise  $28.95 \pm 4.47$  idi. Gruplar VKİ açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.120$ ).

ASA sınıflaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.990$ ). Demografik özellikler Tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Hemogram değerleri

	<b>Grup K</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup P</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup İ</b> (n=22, Ort±SS)	<b>P değeri</b>
<b>Hemoglobin, mg/dl</b>	12.31 ± 2.14	12.40 ± 1.76	11.95 ± 2.10	0.708
<b>Hematokrit, %</b>	37.90 ± 5.02	39.09 ± 3.63	37.86 ± 4.95	0.693
<b>Platelet, sayım</b>	304.95 ± 122.91	273.63 ± 91.53	323.86 ± 89.85	0.133

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ: İbuprofen Grubu SS: Standart Sapma.

Hemoglobin değeri; kontrol grubunda  $12.31 \pm 2.14$  mg/dl, parasetamol grubunda  $12.40 \pm 1.76$  mg/dl, ibuprofen grubunda ise  $11.95 \pm 2.10$  mg/dl idi. Gruplar hemoglobin değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.708$ ).

Hematokrit değeri; kontrol grubunda  $37.90 \pm 5.02$ , parasetamol grubunda  $39.09 \pm 3.63$ , ibuprofen grubunda ise  $37.86 \pm 4.95$  idi. Gruplar hematokrit değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.693$ ).

Platelet değeri; kontrol grubunda  $304.95 \pm 122.91$ , parasetamol grubunda  $273.63 \pm 91.53$ , ibuprofen grubunda ise  $323.86 \pm 89.85$  idi. Gruplar platelet değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.133$ ) Hastalara ait hemogram değerleri Tablo 5’de gösterilmiştir.



**Tablo 6:** Komorbiditeler

	<b>Grup K</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup P</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup İ</b> (n=22,Ort±SS)	<b>P Değeri</b>
<b>Sigara</b>	11 (%50.0)	8 % (36.4)	6 (%27.3)	0.294
<b>İlaç Kullanımı</b>	14 (%63.6)	15 (%68.2)	13 (%59.1)	0.822
<b>Sistemik Hastalıklar</b>				0.835
Hipertansiyon	4 (%18.2)	4 (%18.2)	6 (%27.3)	
Diabetes Mellitus	2 (%9.1)	1 (%4.5)	0 (%0.0)	
Astım	1 (%4.5)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
Hipotiroidi	2 (%9.1)	2 (%9.1)	2 (%9.1)	
Hipertiroidi	0 (%0.0)	0 (%0.0)	1 (%4.5)	
Hiperlipidemi	1 (%4.5)	1 (%4.5)	1 (%4.5)	
HT+DM	0 (%0.0)	3 (13.6)	4 (%18.2)	
HT+Astım	1 (%4.5)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	
HT+Hipotiroidi	2 (%9.1)	0 (%0.0)	1 (%4.5)	
Astım+DM	1 (%4.5)	1 (%4.5)	0 (%0.0)	

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ: İbuprofen Grubu, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes Mellitus, SS: Standart Sapma.

Kontrol grubunda 11 olgu (%50.0), parasetamol grubunda 8 olgu (%36.4), ibuprofen grubunda ise 6 olguda (%27.3) sigara içimi mevcuttu ve gruplar arasında sigara içme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.294$ ).

Kontrol grubunda 14 olguda (%63.6), parasetamol grubunda 15 olguda (%68.2), ibuprofen grubunda ise 13 olguda (%59.1) düzenli ilaç kullanımı mevcuttu ve gruplar arasında düzenli ilaç kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.822$ ).

Gruplar sistemik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.835$ ).

Kontrol grubunda 4 olgunun (%18.2), parasetamol grubunda 4 olgunun (%18.2), ibuprofen grubunda ise 6 olgunun (%27.3) HT tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda 2 olgunun (%9.1), parasetamol grubunda 1 olgunun (%4.5), ibuprofen grubunda ise 0 olgunun (%0.0) DM tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda 1 olgunun (%4.5), parasetamol grubunda 0 olgunun (%0.0), ibuprofen grubunda ise 0 olgunun (%0.0) astım tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda 2 olgunun (%9.1), parasetamol grubunda 2 olgunun (%9.1), ibuprofen grubunda ise 2 olgunun (%9.1) hipotiroidi tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda

0 olgunun (%0.0), parasetamol grubunda 0 olgunun (%0.0), ibuprofen grubunda ise 1 olgunun (%4.5) hipertiroidi tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda 1 olgunun (%4.5), parasetamol grubunda 1 olgunun (%4.5), ibuprofen grubunda ise 1 olgunun (%4.5) hiperlipidemi tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda 0 olgunun (%0.0), parasetamol grubunda 3 olgunun (%13.6), ibuprofen grubunda ise 4 olgunun (%18.2) HT+DM tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda 1 olgunun (%4.5), parasetamol grubunda 0 olgunun (%0.0), ibuprofen grubunda ise 0 olgunun (%0.0) HT+ Astım tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda 2 olgunun (%9.1), parasetamol grubunda 0 olgunun (%0.0), ibuprofen grubunda ise 1 olgunun (%4.5), HT+Hipotiroidi tanısı mevcuttu. Kontrol grubunda 1 olgunun (%4.5), parasetamol grubunda 1 olgunun (%4.5), ibuprofen grubunda ise 0 olgunun (%0.0) Astım+DM tanısı mevcuttu. Hastalara ait komorbiditeler Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 7: Operasyon verileri**

	<b>Grup K</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup P</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup İ</b> (n=22, Ort±SS)	<b>P Değeri</b>
<b>Operasyon Süresi</b>	121.59±29.89	132.95±40.34	131.13±51.24	0.568
<b>Anestezi Süresi</b>	138.86±33.94	155.90±44.20	152.04±56.47	0.326
<b>Cerrahi Tipi</b>				0.268
Basit Histerektomi	2 (%9.1)	4 (%18.2)	1 (%4.5)	
TAH	3 (%13.6)	4 (%18.2)	2 (%9.1)	
TAH+BSO	13(% 59.1)	9 (%40.9)	15(%68.2)	
Vajinal Histerektomi	4 (%18.2)	3 (%13.6)	3(%13.6)	
Laparoskopik Histerektomi	0(0.0)	2 (%9.1)	1 (%4.5)	

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ: İbuprofen Grubu TAH: Total Abdominal Histerektomi, TAH+BSO: Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salpingo Ooferektomi, SS: Standart Sapma.

Kontrol grubunda operasyon süresi  $121.59 \pm 29.89$  dakika, parasetamol grubunda  $132.95 \pm 40.34$  dakika, ibuprofen grubunda ise  $131.13 \pm 51.24$  dakika olarak kaydedildi. Gruplar arasında operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.568$ ).

Kontrol grubunda anestezi süresi  $138.86 \pm 33.94$  dakika, parasetamol grubunda  $155.90 \pm 44.20$  dakika, ibuprofen grubunda ise  $152.04 \pm 56.47$  dakika olarak kaydedildi. Gruplar arasında anestezi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.326$ ). Gruplara ait operasyon verileri (operasyon süresi, anestezi süresi ve cerrahi tipi) Tablo 7’de gösterilmiştir.

Gruplar cerrahi tipi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.268$ ).

Kontrol grubunda 2 olguda (%9.1), parasetamol grubunda 4 olguda (%18.2), ibuprofen grubunda ise 1 olguda (%4.5) basit histerektomi operasyonu yapıldı.

Kontrol grubunda 3 olguda (%13.6), parasetamol grubunda 4 olguda (%18.2), ibuprofen grubunda ise 2 olguda (%9.1) Total Abdominal Histerektomi (TAH) operasyonu yapıldı.

Kontrol grubunda 13 olguda (% 59.1), parasetamol grubunda 9 olguda (%40.9), ibuprofen grubunda ise 15 olguda (%68.2) TAH+BSO operasyonu yapıldı.

Kontrol grubunda 4 olguda (%18.2), parasetamol grubunda 3 olguda (%13.6), ibuprofen grubunda ise 3 olguda (%13.6) vajinal histerektomi operasyonu yapıldı.

Kontrol grubunda 0 olguda (%0.0), parasetamol grubunda 2 olguda (%9.1), ibuprofen grubunda ise 1 olguda (%4.5) laparoskopik histerektomi operasyonu yapıldı.

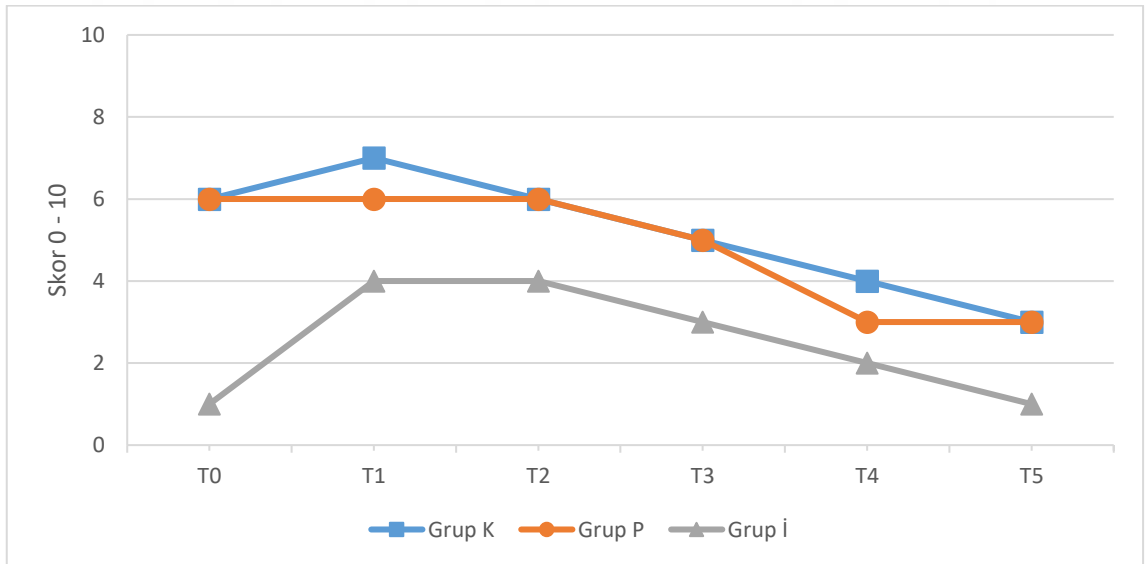
**Tablo 8:** Gruplara ait VAS skorları

VAS Skoru	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22, Ort±SS)	P değeri
T0	6.18 ± 2.59	6.31 ± 2.39	0.81 ± 1.33	
T1	7.27 ± 0.98	6.68 ± 1.08	4.54 ± 1.10	
T2	6.36 ± 1.00	6.22 ± 1.37	4.09 ± 0.42	
T3	5.45 ± 1.40	5.22 ± 1.06	3.22 ± 1.15	
T4	4.09 ± 0.42	3.95 ± 1.13	2.18 ± 0.58	
T5	3.54±0.85	3.31±0.94	0.54±0.91	

**p<0.001\***

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ: İbuprofen Grubu VAS: Visuel Analog Skala, T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat, SS: Standart Sapma, \*p<0,001= istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

**Grafik 1:** VAS skorlarının zamana göre değişimi



T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat

VAS skorlarına ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda VAS skorları yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.001$ ). Grupların çoklu karşılaştırmasında; VAS skorları açısından kontrol grubu

parasetamol grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ( $p=0.391$ ). Kontrol grubu VAS skorları ibuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Parasetamol grubu VAS skorları ibuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplara ait VAS skorları Tablo 8’de ve gruplara ait VAS skorlarının zamanlara göre değişimi Grafik 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 9:** VAS skoru ve kümülatif morfin dozlarının Grup K içerisindeki zamanlarda değişimi

VAS Skoru	(n=22, Ort±SS)	P değeri	Kümülatif Morfin Dozu	(n=22, Ort±SS)	P değeri
T0 - T1	-1,09 ± 2.99	0.102	T0 - T1	-2,34 ± 1.07	<0.001*
T0 - T2	-0.18 ± 3,06	0.784	T0 - T2	-5.84 ± 1.46	<0.001*
T0 - T3	0.72 ± 2.97	0.265	T0-T3	-15.34 ± 4.68	<0.001*
T0 - T4	2.09 ± 2.59	<b>0.001*</b>	T0 - T4	-27.63 ± 5.22	<0.001*
T0 - T5	2.63 ± 2.32	<0.001*	T0 - T5	-42.22 ± 4.68	<0.001*

VAS: Visuel Analog Skala, T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat, SS: Standart Sapma, **Ort±SS** değerlerinin önünde bulunan – işareti kümülatif morfin dozunda bir önceki T değerine göre artışı ifade etmektedir (paired t test), \* $p<0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

Kontrol grubu için uyanma ve postoperatif dönemde yapılan ölçümlerde VAS skorları kendi arasında karşılaştırıldığında; T0-T1 arasında, T0-T2 arasında ve T0-T3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. T0-T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.001$ ). T0-T5 arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ).

Kontrol grubu için uyanma ve postoperatif dönemde yapılan ölçümlerde kümülatif morfin dozları kendi arasında karşılaştırıldığında; T0-T1 arasında, T0-T2

arasında, T0-T3 arasında, T0-T4 arasında ve T0-T5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). VAS skoru ve kümülatif morfin dozlarının Grup K içerisindeki zamanlarda değişimi Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 10:** VAS skoru ve kümülatif morfin dozlarının Grup P içerisindeki zamanlarda değişimi

VAS Skoru	(n=22, Ort±SS)	P değeri	Kümülatif Morfin Dozu	(n=22, Ort±SS)	P değeri
T0-T1	-0.36 ± 2.49	0.502	T0 -T1	-2.63 ± 1.21	<0.001*
T0-T2	0.09 ± 2.20	0.848	T0-T2	-5.88 ± 2.26	<0.001*
T0-T3	1.09 ± 2.50	0.054	T0-T3	-15.06 ± 5.07	<0.001*
T0-T4	2.36 ± 2.25	<0.001*	T0-T4	-22.65 ± 6.04	<0.001*
T0-T5	3.00 ± 2.50	<0.001*	T0-T5	-35.90 ± 5.99	<0.001*

VAS: Visuel Analog Skala, T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat, SS: Standart Sapma, Ort±SS değerlerinin önünde bulunan – işareti kümülatif morfin dozunda bir önceki T değerine göre artışı ifade etmektedir (paired t test), \* $p<0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

Parasetamol grubu için uyanma ve postoperatif dönemde yapılan ölçümlerde VAS skorları kendi arasında karşılaştırıldığında; T0-T1 arasında, T0-T2 arasında ve T0-T3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. T0-T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). T0-T5 arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ).

Parasetamol grubu için uyanma ve postoperatif dönemde yapılan ölçümlerde kümülatif morfin dozları kendi arasında karşılaştırıldığında; T0-T1 arasında, T0-T2 arasında, T0-T3 arasında, T0-T4 arasında ve T0-T5 arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark saptandı ( $p<0.001$ ). VAS skoru ve kümülatif morfin dozlarının Grup P içerisindeki zamanlarda değişimi Tablo 10’da gösterilmiştir.

**Tablo 11:** VAS skoru ve kümülatif morfin dozlarının Grup İ içerisindeki zamanlarda değişimi

VAS Skoru	(n=22, Ort±SS)	P değeri	Kümülatif Morfin Dozu	(n=22, Ort±SS)	P değeri
T0 - T1	-3.72 ± 1.54	<0.001*	T0 - T1	-1.09 ± 0.78	<0.001*
T0 - T2	-3.27 ± 1.16	<0.001*	T0 - T2	-3.59 ± 1.50	<0.001*
T0 - T3	-2.40 ± 1.59	<0.001*	T0 - T3	-9.04 ± 2.12	<0.001*
T0 - T4	-1.36 ± 1.29	<0.001*	T0 - T4	-14.29 ± 2.47	<0.001*
T0 - T5	0.27 ± 1.54	0.418	T0 - T5	-20.79 ± 2.59	<0.001*

VAS: Visuel Analog Skala, T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat, SS: Standart Sapma, **Ort±SS** değerlerinin önünde bulunan – işareti kümülatif morfin dozunda bir önceki T değerine göre artışı ifade etmektedir (paired t test), \* $p<0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

İbuprofen grubu için uyanma ve postoperatif dönemde yapılan ölçümlerde VAS skorları kendi arasında karşılaştırıldığında; T0-T1 arasında, T0-T2 arasında, T0-T3 arasında ve T0-T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). T0-T5 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

İbuprofen grubu için uyanma ve postoperatif dönemde yapılan ölçümlerde kümülatif morfin dozları kendi arasında karşılaştırıldığında; T0-T1 arasında, T0-T2 arasında, T0-T3 arasında, T0-T4 arasında ve T0-T5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). VAS skoru ve kümülatif morfin dozlarının Grup İ içerisindeki zamanlarda değişimi Tablo 11’de gösterilmiştir.

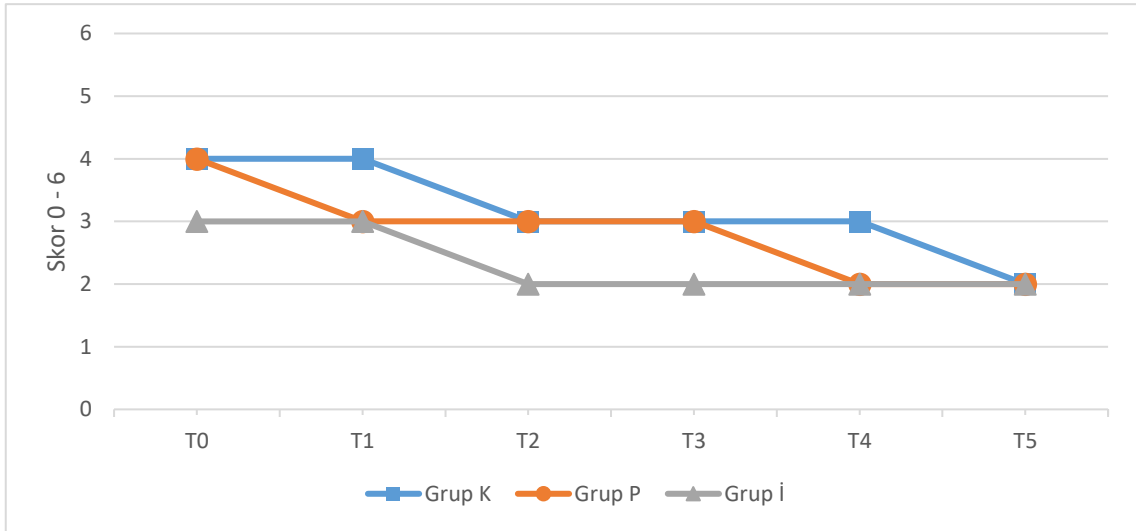
**Tablo 12:** Gruplara ait Ramsey skorları

RAMSEY	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22, Ort±SS)	P değeri
T0	4.27 ± 0.98	4.22 ± 0.61	3.63 ± 0.58	
T1	4.04 ± 0.57	3.95 ± 0.37	3.18 ± 0.66	
T2	3.59 ± 0.59	3.50 ± 0.74	2.95 ± 0.37	
T3	3.18 ± 0.50	3.14 ± 0.35	2.36 ± 0.49	
T4	3.05 ± 0.37	2.77 ± 0.61	2.23 ± 0.42	
T5	2.14 ± 0.35	2.05 ± 0.21	2.00 ± 0.00	

<0.001\*

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ: İbuprofen Grubu T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat, SS: Standart Sapma, \*p<0,001= istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

**Grafik 2:** Ramsey skorlarının zamana göre değişimi



T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat



Ramsey değerlerine ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda Ramsey değerleri yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ). Grupların çoklu karşılaştırmasında; Ramsey skorları açısından kontrol grubu parasetamol grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ( $p=0.227$ ). Kontrol grubu Ramsey skorları, ibuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Parasetamol grubu Ramsey skorları, ibuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Gruplara ait Ramsey skorları Tablo 12’de ve Ramsey skorlarının zamana göre değişimi Grafik 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 13:** HKA’da gruplara ait istem sayıları

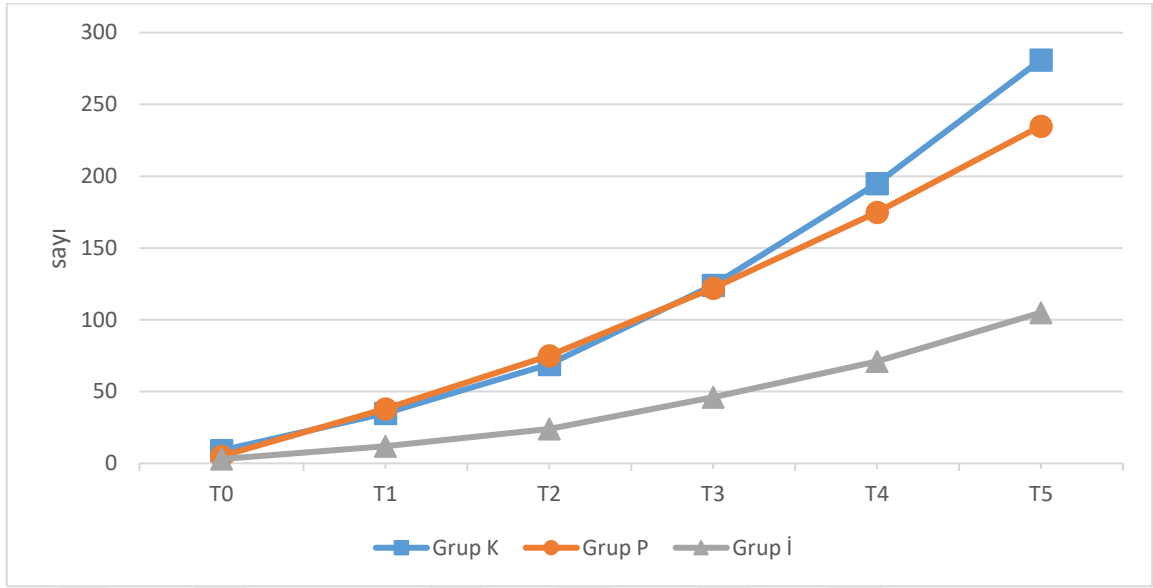
İstem Sayısı	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22, Ort±SS)	P değeri
T0	9.23±9.02	5.05±3.33	3.00±2.39	
T1	35.64±31.20	38.91±24.16	12.32±16.51	
T2	69.91±35.34	75.73±36.03	24.73±24.18	
T3	124.82±61.76	122.45±60.10	46.45±27.16	
T4	195.05±76.26	175.68±82.77	71.32±32.33	
T5	281.41±99.96	235.77±87.61	105.73±37.76	

<0.001\*

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ: İbuprofen Grubu, T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat, SS: Standart Sapma, \* $p<0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

HKA istem sayısı verilerine ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ). Grupların çoklu karşılaştırmasında; istem sayısı açısından Kontrol grubu Parasetamol grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ( $p=0.375$ ), Kontrol grubu istem sayısı, İbuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Parasetamol grubu istem sayısı, İbuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). HKA’da gruplara ait istem sayıları Tablo 13’de ve HKA’da istem sayılarının zamana göre değişimi Grafik 3’te gösterilmiştir.

**Grafik 3: HKA'da istem sayılarının zamana göre değişimi**



T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat

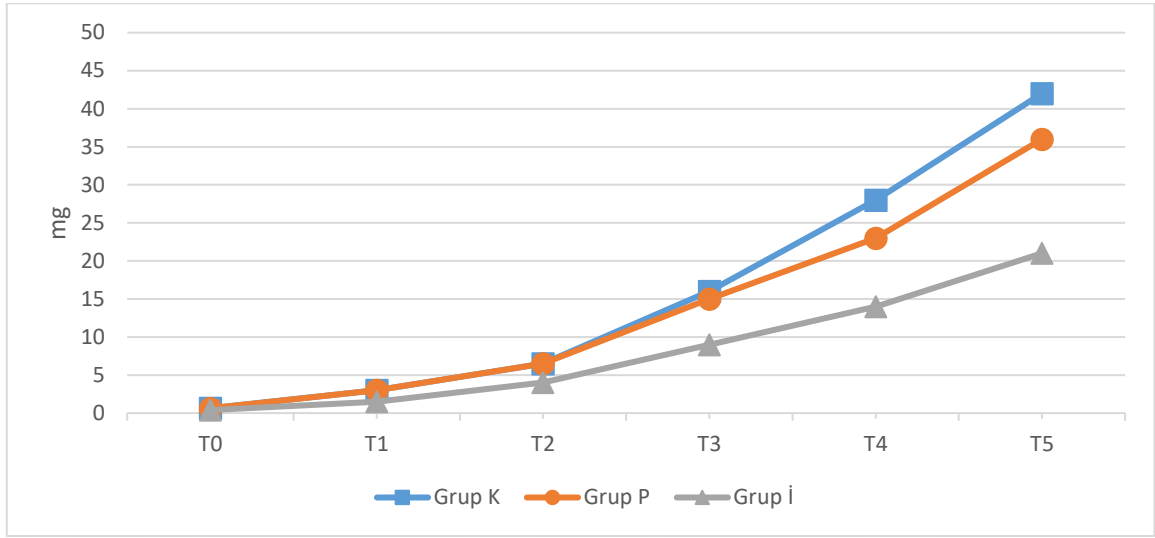
**Tablo 14: HKA'da kümülatif morfin dozları**

KMD	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22, Ort±SS)	P değeri
T0	0.65 ± 0.38	0.63 ± 0.27	0.47 ± 0.24	
T1	3.00 ± 1.17	3.27 ± 1.36	1.56 ± 0.80	
T2	6.50 ± 1.54	6.52 ± 2.44	4.06 ± 1.47	
T3	16.00 ± 4.58	15.70 ± 5.24	9.52 ± 2.09	
T4	28.29 ± 5.09	23.29 ± 6.17	14.77 ± 2.48	
T5	42.88 ± 4.55	36.54 ± 6.09	21.27 ± 2.60	

**<0.001\***

Grup K: Kontrol Grubu, Grup P: Parasetamol Grubu, Grup İ: İbuprofen Grubu, T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat, SS: Standart Sapma, \*p<0,001= istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

**Grafik 4:** HKA’da kümülatif morfin dozlarının zamana göre değişimi



T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat

Verilen morfin dozlarına ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda verilen morfin dozları yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ). Grupların çoklu karşılaştırmasında; kontrol grubuna verilen morfin dozları parasetamol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0.008$ ). Kontrol grubuna verilen morfin dozları, ibuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). Parasetamol grubuna verilen morfin dozları, ibuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). HKA’da kümülatif morfin dozları Tablo 14’te ve HKA’da kümülatif morfin dozlarının zamana göre değişimi Grafik 4’te gösterilmiştir.

**Tablo 15:** Derlenme ünitesinde ilk 1 saatte verilen morfin miktarı

	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22, Ort±SS)	P Değeri
<b>Ekstra İV Morfin</b>	4.82±1.00	4.27±0.93	0.73±1.45	<0.001*

Ekstra İV Morfin: Derlenme ünitesinde verilen morfin miktarı, \* $p<0,001$ = istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

Derlenme ünitesinde verilen morfin dozlarına ait yapılan ölçümler sonucunda verilen morfin dozları yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık bulundu ( $p<0.001$ ). Tüm gruplara ait derlenme ünitesinde verilen morfin miktarları Tablo15’te gösterilmiştir.

**Tablo 16:** 24 saatlik toplam morfin tüketimi

	<b>Grup K</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup P</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup İ</b> (n=22, Ort±SS)	<b>P Değeri</b>
<b>Postoperatif Toplam Morfin<sup>1</sup></b>	42.88±4.55	36.54±6.09	21.27±2.60	<b>&lt;0.001*</b>

<sup>1</sup> Postoperatif 24 saatlik toplam morfin tüketimi (mg), \*p<0,001= istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

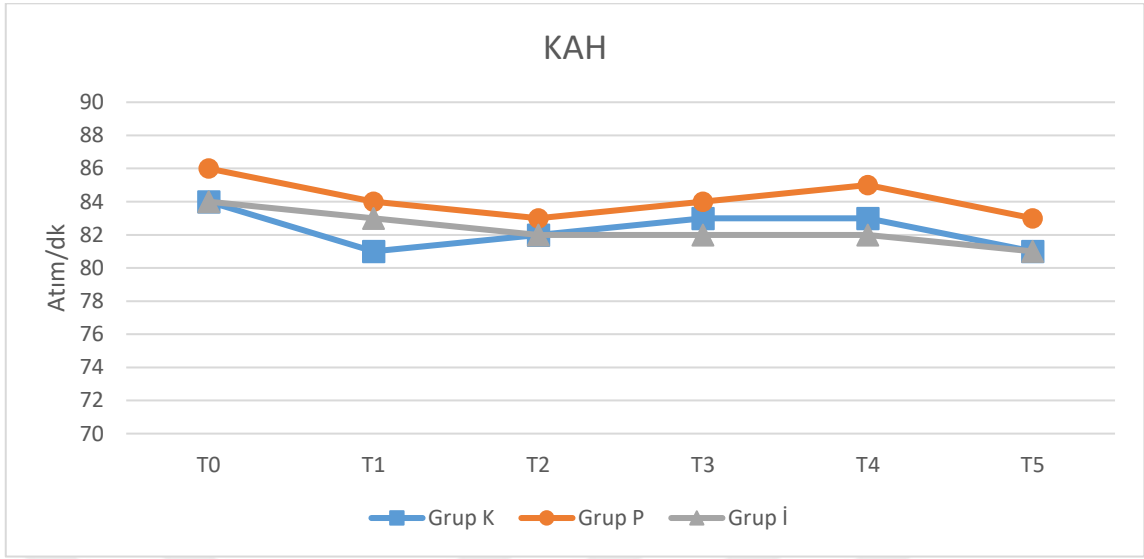
Postoperatif 24 saatlik toplam morfin tüketimine ait yapılan ölçümler sonucunda 24 saatlik toplam morfin tüketimi yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0.001$ ). Tüm gruplara ait postoperatif 24 saatlik toplam morfin tüketimi Tablo 16’da gösterilmiştir.

**Tablo 17:** Gruplara ait KAH değerleri

<b>Kalp Atım Hızı</b>	<b>Grup K</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup P</b> (n=22, Ort±SS)	<b>Grup İ</b> (n=22, Ort±SS)	<b>P değeri</b>
<b>T0</b>	84.40 ± 9.92	86.40 ± 11.10	84.00 ± 9.57	
<b>T1</b>	81.77 ± 12.18	84.72 ± 7.86	83.00 ± 10.09	
<b>T2</b>	82.36 ± 9.07	83.50 ± 7.40	82.36 ± 7.33	
<b>T3</b>	83.09 ± 9.60	84.86 ± 6.62	82.09 ± 7.23	
<b>T4</b>	82.72 ± 8.13	85.04 ± 8.56	82.31 ± 6.28	
<b>T5</b>	81.95 ± 8.08	83.45 ± 6.12	81.36 ± 5.32	
				0.563

KAH: Kalp Atım Hızı, T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat, SS: Standart Sapma

**Grafik 5:** KAH değerlerinin zamana göre değişimi



T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat

Gruplara ait olan kalp atım hızları arasında tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda kalp atım hızları yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.563$ ). Gruplara ait KAH değerleri Tablo 17’de ve KAH değerlerinin zamana göre değişimi Grafik 5’de gösterilmiştir.

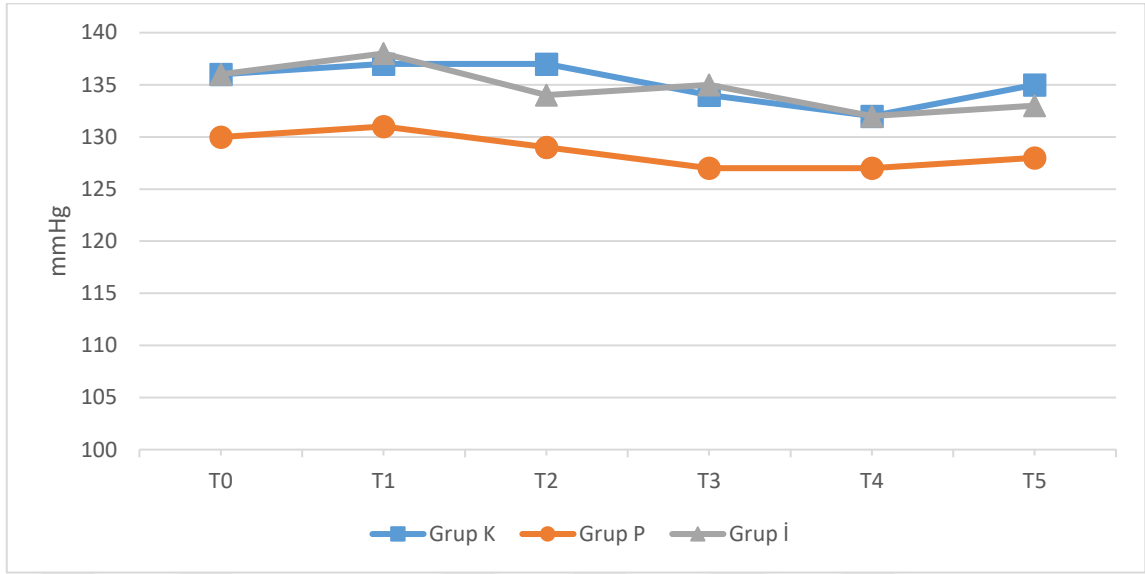
**Tablo 18:** Gruplara ait SAB değerleri

Sistolik Arter Basıncı	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22, Ort±SS)	P değeri
T0	136.13 ± 16.17	130.13 ± 14.46	136.04 ± 22.46	
T1	137.90 ± 12.14	131.45 ± 10.29	138.04 ± 20.02	
T2	137.59 ± 9.25	129.27 ± 10.45	134.90 ± 17.75	
T3	134.50 ± 9.93	127.50 ± 9.74	135.40 ± 14.65	
T4	132.90 ± 10.22	127.95 ± 10.71	132.59 ± 15.67	
T5	135.27 ± 8.21	128.00 ± 7.74	133.63 ± 15.74	

0.143

SAB: Sistolik Arter Basıncı, T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat, SS: Standart Sapma

**Grafik 6:** SAB değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi



T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat

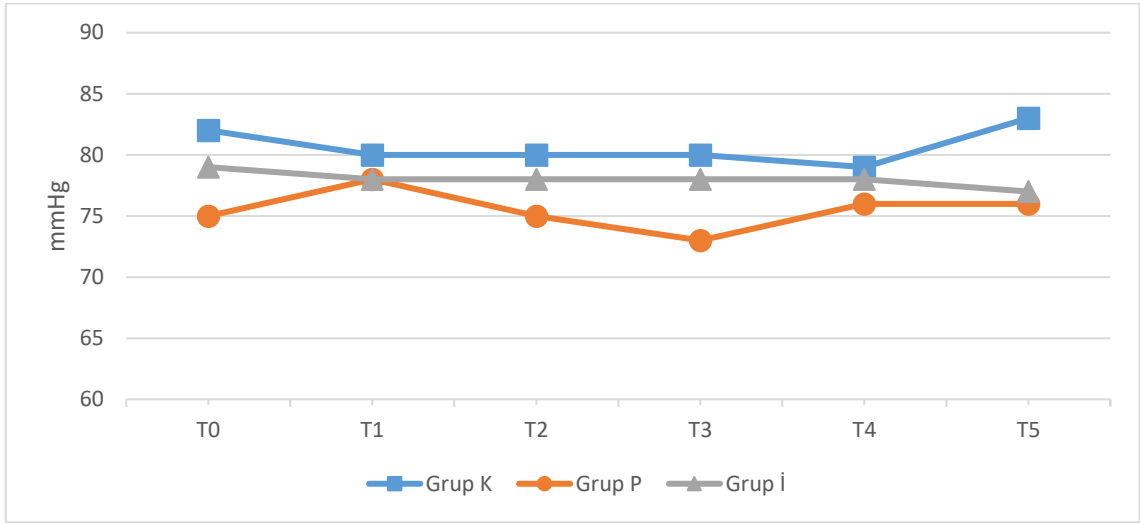
Gruplara ait olan sistolik arter basınçları arasında tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda, sistolik arter basınçları yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.143$ ). Gruplara ait SAB değerleri Tablo 18’de ve SAB değerlerinin belirlenen zamana göre değişimi Grafik 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 19:** Gruplara ait DAB değerleri

DAB	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22, Ort±SS)	P değeri
T0	82.13±8.41	75.63±8.32	79.86±10.76	
T1	80.00±8.67	78.13±6.62	78.45±11.88	
T2	80.68±6.57	75.31±7.89	78.95±10.32	
T3	80.63±6.76	73.63±7.58	78.18±8.20	
T4	79.68±7.26	76.40±6.96	78.00±6.71	
T5	83.13±6.03	76.59±5.91	77.18±5.67	
				<b>0.040*</b>

DAB: Diastolik Arter Basıncı, SS: Standart Sapma, \* $p<0,05$ = istatistiksel olarak anlamlı

**Grafik 7:** DAB değerlerinin zamana göre değişimi



T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat

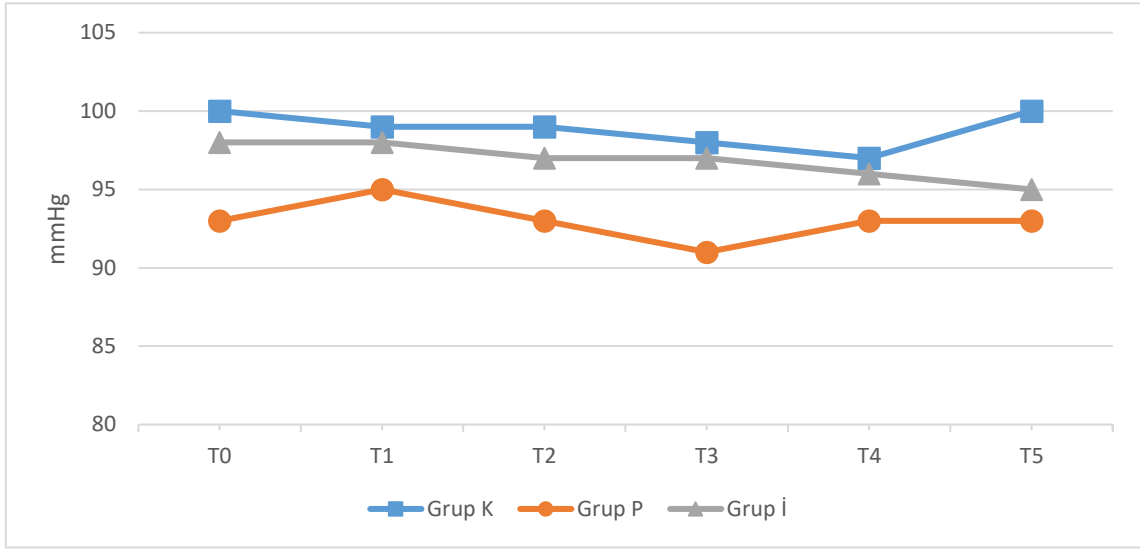
Diastolik arter basınçlarına ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda diastolik arter basıncı yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.040$ ). Grupların çoklu karşılaştırmasında; Kontrol grubu parasetamol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu. ( $p=0.011$ ). Kontrol grubu ibuprofen grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ( $p=0.187$ ). Parasetamol grubu, ibuprofen grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ( $p=0.208$ ). Gruplara ait DAB değerleri Tablo 19’da ve DAB değerlerinin zamana göre değişimi Grafik 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 20:** Gruplara ait OAB değerleri

OAB	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22, Ort±SS)	P değeri
T0	100.13±9.92	93.90±9.81	98.68±13.01	
T1	99.31±8.47	95.90±6.78	98.27±13.53	
T2	99.68±6.04	93.27±7.69	97.54±11.56	
T3	98.63±6.28	91.59±7.15	97.27±9.10	
T4	97.40±7.32	93.63±6.96	96.22±8.52	
T5	100.50±5.77	93.81±5.26	95.90±7.46	
				<b>0.044*</b>

OAB: Ortalama Arter Basıncı, SS: Standart Sapma, \* $p<0,05$ = istatistiksel olarak anlamlı

**Grafik 8:** OAB değerlerinin zamana göre değişimi



T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat

Ortalama arter basınçlarına ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda ortalama arter basınçları yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.044$ ). Grupların çoklu karşılaştırmasında; kontrol grubu parasetamol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0.014$ ). Kontrol grubu ibuprofen grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ( $p=0.378$ ). Parasetamol grubu, ibuprofen grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ( $p=0.106$ ). Gruplara ait OAB değerleri Tablo 20’de ve OAB değerlerinin zamana göre değişimi Grafik 8’de gösterilmiştir.

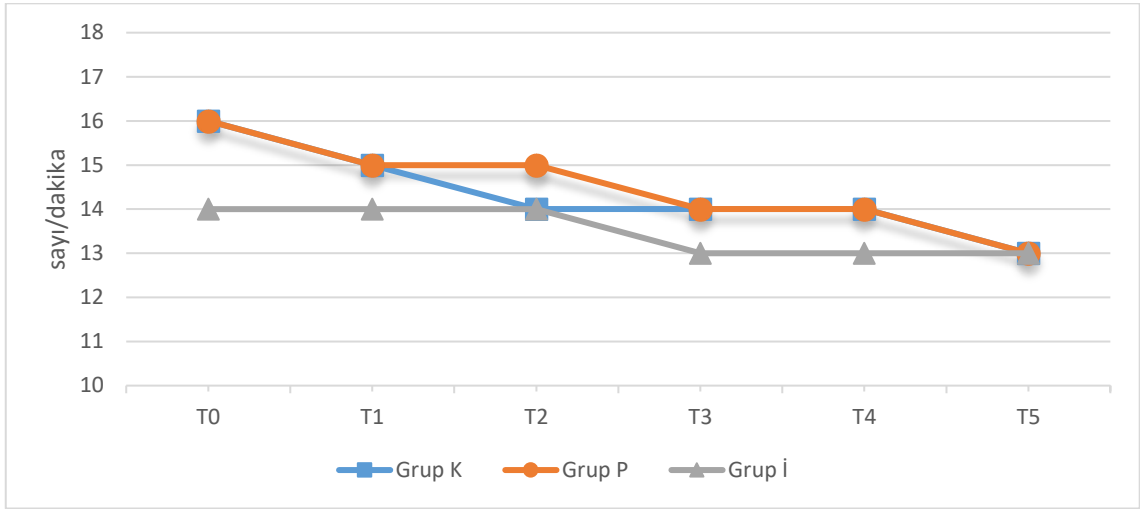
**Tablo 21:** Gruplara ait SS değerleri

SS	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22, Ort±SS)	Grup İ (n=22, Ort±SS)	P değeri
T0	16.04±1.25	16.40±1.81	14.86±1.35	
T1	15.50±1.40	15.54±1.50	14.45±1.50	
T2	14.86±0.99	15.00±1.27	14.04±1.49	
T3	14.40±1.22	14.54±1.53	13.81±1.99	
T4	14.00±1.02	14.27±1.93	13.40±1.56	
T5	13.86±0.88	13.72±1.38	13.04±1.25	
				<b>0.022*</b>

SS: Solunum Sayısı, SS: Standart Sapma, \* $p<0,05$ = istatistiksel olarak anlamlı



**Grafik 9:** SS'nın zamana göre değişimi



T0: uyanma, T1: Postoperatif 1.saat, T2: Postoperatif 2.saat, T3: Postoperatif 6.saat, T4: Postoperatif 12.saat, T5: Postoperatif 24.saat

Solunum sayılarına ait tüm zamanlarda yapılan tekrarlayan ölçümler sonucunda solunum sayıları yönünden gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.022$ ). Grupların çoklu karşılaştırmasında; Kontrol grubu parasetamol grubu ile istatistiksel açıdan birbirine benzerdi ( $p=0.715$ ). Kontrol grubu ibuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0.027$ ). Parasetamol grubu ibuprofen grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0.011$ ). Gruplara ait SS değerleri Tablo 21'de ve Solunum sayısının zamana göre değişimi Grafik 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 22:** Yan etki verileri

	Grup K (n=22, Ort±SS)	Grup P (n=22,Ort±SS)	Grup İ (n=22,Ort±SS)	P Değeri
<b>Bulantı - Kusma</b>	8(%36.4)	12 (%54.5)	12 (%54.5)	0.413
<b>Kaşıntı</b>	0 (%0.0)	0 (%0.0)	2 (%9.1)	0.330
<b>Üriner retansiyon</b>	0 (%0.0)	1(%4.5)	1(%4.5)	1.00

SS: Standart Sapma

Kontrol grubunda 8 olguda (%36.4), parasetamol grubunda 12 olguda (%54.5) ve ibuprofen grubunda 12 olguda (%54.5) bulantı, kusma görüldü. Bulantı, kusma açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.413$ ).

Kontrol grubunda ve parasetamol grubunda yan etki olarak kaşıntı görülmedi. İbuprofen grubunda ise 2 olguda kaşıntı görüldü. Kaşıntı açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0.330$ ).

Kontrol grubunda yan etki olarak üriner retansiyon görülmedi. Parasetamol grubunda 1 olguda (%4.5), ibuprofen grubunda 1 olguda (%4.5) üriner retansiyon görüldü. Üriner retansiyon açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p=1.00$ ). Tüm gruplara ait yan etki verileri Tablo 22'de gösterilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Prospektif, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü bu çalışmada; histerektomi cerrahisi uygulanan hastalarda İV parasetamol ve ibuprofenin postoperatif ağrı ve morfin tüketimine etkileri ve opioidlerle ilişkili yan etkileri incelendi. Gruplar; cinsiyet, yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, komorbidite, operasyon tipi, anestezi ve operasyon süreleri açısından birbirine benzerdi. Ayrıca gruplar kalp atım hızı ve sistolik arter basınçları açısından birbirine benzer, kontrol grubu ortalama arter basıncı parasetamol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti. VAS ve Ramsey skorları, HKA'da kümülatif morfin tüketimi; ibuprofen grubunda, kontrol ve parasetamol gruplarına göre anlamlı şekilde düşüktü. Opioidlere bağlı yan etkilerden bulantı-kusma, kaşıntı ve üriner retansiyon açısından gruplar birbirine benzerdi.

Postoperatif ağrı yönetimi özellikle anestezi uzmanları için zor ve önemli bir konudur. Eğer, akut postoperatif ağrı hemen ve yeterince kontrol altına alınmazsa, nörohumoral değişiklikler meydana gelir ve bu değişiklikler sonucunda postoperatif akut ağrı, birkaç ay süren uzamış, kalıcı kronikleşen bir ağrı durumuna dönüşebilir. Postoperatif analjezi uygulamaları, cerrahi sonrasında hasta memnuniyetini arttıran ve günlük yaşantıya dönmeyi kolaylaştıran bir tedavidir. Postoperatif analjezinin etkin bir şekilde uygulanması, hasta memnuniyetini arttırmasının yanı sıra postoperatif komplikasyonların azalması, tedavi masraflarının düşmesi gibi birçok fayda sağlamakta ve önemi giderek artmaya devam etmektedir (80). Buna rağmen cerrahi işlem uygulanan hastaların büyük bir kısmı postoperatif dönemde hissettikleri ağrıyı orta ve şiddetli ağrı olarak değerlendirmektedir (81, 82).

Postoperatif dönemde hissedilen ağrı yeterli düzeyde tedavi edilmediğinde; komplikasyonlar artmakta, taburculuk süresi uzamakta ve hasta konforu bozulmaktadır. Postoperatif ağrının önlenmesiyle istenmeyen yan etkiler azalmakta ve yara iyileşmesi hızlanmaktadır. Dolayısıyla postoperatif ağrı tedavisi için yeni ilaçlar geliştirilmeye çalışılmakta, çok sayıda ilaç kullanımına bağlı yan etkilerin azaltılması için ve daha etkili yöntemler geliştirilmektedir.

Abdominal histerektomi sonrası oluşan ağrı; kesi yerinde hissedilen ve visseral yapılardan kaynaklanan ağrı ile öksürme ve mobilizasyon gibi rahatsızlıklardan kaynaklanan dinamik ağrıdan oluşmaktadır. Bu ağrı postoperatif dönemde farklı zamanlarda hissedilmekte ve ağrı şiddeti değişebilmektedir. Abdominal histerektomi orta

ve şiddetli postoperatif ağrı ile ilişkilidir ve tedavide birçok analjezik ilaç kullanılmaktadır (83). Bu analjezikler; NSAİ ilaçlar, parasetamol, narkotik analjezikler ve lokal anestezi olarak sıralanabilir.

Postoperatif ağrı yönetiminde birçok uygulama bulunmaktadır. Bu uygulamalardan biri olan preemptif analjezide cerrahi girişim öncesi tedaviye başlanarak henüz başlamayan ancak şiddetli olabileceği öngörülen ağrıyı önlemek anlamına gelmektedir. Preemptif analjezi ile santral sensitizasyon engellenir, ağrının şiddeti ve süresi azaltılabilir hatta başlaması geciktirilebilir. İyi bir preemptif analjezi ile postoperatif derlenme süresi kısaltılabilir, komplikasyonlar azaltılabilir, tedavi masrafları azaltılabilir, morbidite ve mortalite insidansı düşürülebilir (84). Preemptif analjezide; parasetamol, opioidler ve NSAİ ilaçlar kullanılabilir. Trampitsch ve ark. (85) jinekolojik operasyon geçiren hastalarda preemptif ve postoperatif İV lornoksikam uyguladıkları plasebo kontrollü çalışmada; preemptif ve postoperatif lornoksikam gruplarının plaseboya göre daha az ağrı skoru olduğunu, postoperatif morfin gereksiniminin preemptif grupta istatistiksel olarak daha az olduğunu bildirmişlerdir. Böylelikle preemptif lornoksikam uygulamasının postoperatif analjezide etkin olduğunu belirtmişlerdir. Şencan A. ve ark. (86) abdominal histerektomi cerrahisi uygulanan hastalarda preemptif lornoksikam ve tramadol uyguladıkları çalışmada; postoperatif ilk analjezik istem zamanı, 24 saatlik VAS skorları ve toplam morfin tüketiminin gruplar arasında benzer olduğunu bulmuşlardır. Kesimci ve ark. (87) elektif lomber disk cerrahisinde preemptif olarak uygulanan deksketoprofenin morfin tüketimini azalttığını, ancak parasetamolün beklenen etkinliği göstermediğini bildirmişlerdir. Histerektomi cerrahisi sonrası İV parasetamol ve İbuprofen'i karşılaştırdığımız bu çalışmamızda analjezik ilaçları preemptif olarak değil, cerrahi bitimine yakın dönemde özellikle postoperatif dönemde uyguladık. Preemptif analjezik uygulamanın postoperatif ağrı skorlarını düşürdüğü ve opioid gereksinimini azalttığını gösteren çalışmalar olmasının yanında herhangi bir etkisinin olmadığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca preemptif olarak uygulanan analjezik ilaç seçimi, özellikle perioperatif dönemde karşılaşılabilecek riskler açısından önemlidir. Bu nedenle çalışma gruplarında yer alan İbuprofen'in NSAİ ilaç olması, ortaya çıkabilecek kanama diyatezi ve renal fonksiyonlarda bozulma gibi nedenlerden dolayı preemptif uygulama tercih edilmedi ve çalışma protokolü buna göre tasarlandı. Yine de perioperatif dönemde karşılaşılabilecek risklerin az olduğu hasta popülasyonunda ve cerrahi tiplerinde preemptif olarak uygulanmasının faydalı olabileceği kanısındayız.

Son yıllarda postoperatif ağrı yönetiminde farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi yönetimi önerilmektedir (88). Bu yöntemle analjeziklerin additif ve sinerjik etkisinden yararlanılarak daha düşük doz analjezik kullanılmakta, opioid tüketimi azaltılmakta ve bu sayede daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanmaktadır. Günümüzde cerrahi ağrının algılanmasında birçok mekanizmanın rol aldığı bilinmektedir. Opioidler, postoperatif analjezinin temelini oluşturmuş olsa da, bu ajanlar tek başına cerrahi uygulamalar sırasında ortaya çıkan inflamatuvar kaskada etki etmemektedir. İnflamasyonun kontrollü ve yeterli tedavi edilememesi postoperatif dönemde oluşan akut ağrının kalıcı ve kronik ağrıya dönüşmesine neden olur (89-92). Dolayısıyla inflamatuvar cevabın baskılanması ve tedavi edilmesi, postoperatif ağrıyı azaltarak opioid analjeziklere olan ihtiyacı düşürebilmekte ve postoperatif iyileşmeyi arttırabilmektedir (93-95). Bu çalışmamız multimodal analjezi yönetimine uygun olarak tasarlandı. Özellikle adjuvan olarak kullanılan İV parasetamol ve ibuprofenin HKA ile morfin tüketimini ve yan etkileri ne kadar azalttığı değerlendirildi. Birçok merkezde ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan parasetamolün postoperatif analjezideki etkinliği ve güvenirliliği yeterince araştırılmıştır. Ancak inflamasyonu yeterince baskılamaması, ağrı skorlarını istenilen düzeylere indirememesi ve opioid tüketimini yeterince düşürememesi gibi özellikleri barındırmaktadır. Bu nedenle ülkemizde 3 yıl kadar önce klinik kullanıma giren İV ibuprofenin multimodal analjezideki etkinliğini göstermeyi amaçladık. Bu çalışmamızda; İV ibuprofenin parasetamole göre postoperatif ağrı skorlarını ve opioid gereksinimini anlamlı bir şekilde düşürdüğünü gördük. Dolayısıyla abdominal histerektomi cerrahisi geçiren hastalarda multimodal analjezide İV ibuprofenin etkili olduğu düşünüldü.

NSAİ ilaçlar hafif ve orta dereceli postoperatif ağrı tedavisinde etkilidir. Amerikan Ağrı Derneği; opioidlerin ve NSAİ ilaçların majör cerrahilerden sonra hissedilen orta veya şiddetli akut ağrının önlenmesi ve kontrol altına alınması için cerrahi sonrası ilk birkaç gün içinde saatlik dozaj programı çerçevesinde kullanılmasını önermektedir (96).

İbuprofen, iyi bilinen ve yıllardan beri kullanılan bir NSAİ ilaçtır. Southworth ve ark. oral kullanılan ibuprofenin 40 yıl önce onaylandığını ve 30 yıldan fazla bir süre boyunca ağrı, ateş ve inflamasyonun tedavisinde reçetesiz bir ilaç olarak kullanıldığını bildirmişlerdir. İV ibuprofen ise, ilk olarak 2009 yılında orta ve şiddetli olarak değerlendirilen ağrıların tedavisinde opioidlerle kombine edilerek kullanılmıştır (97).

Kroll ve ark. (3) abdominal histerektomi olgularında 800 mg İV ibuprofenin ağrı düzeylerini ve opioid tüketimini belirgin bir şekilde azalttığını bildirmişlerdir. Trampitsch ve ark. (85) jinekolojik operasyonlarda NSAİ ilaç grubundan lornoksikam'ın etkili olduğunu ve postoperatif analjezik ilaç gereksinimini azaltabileceğini bildirmişlerdir. Ünal ve ark. (98) histerektomi cerrahisinde parasetamol ve deksketoprofen trometamolü karşılaştırdıkları çalışmada; deksketoprofen trometamol'de daha belirgin olmak üzere postoperatif morfin tüketimini anlamlı olarak düşürdüğünü göstermişlerdir. Tuncer ve ark. (99) abdominal histerektomide oral veya İV deksketoprofen uyguladıkları çalışmalarda deksketoprofenin yeterli analjezi sağladığını ve morfin tüketimini azalttığını bildirmişlerdir. Gunusen ve ark. (100) elektif abdominal histerektomide parasetamol ve tenoksikamı karşılaştırdıkları çalışmalarında tenoksikam grubunun daha düşük ağrı skorları olduğunu, morfin tüketimini anlamlı olarak daha fazla düşürdüğünü ve ek analjezik gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir. Gunusen ve ark. yaptıkları çalışmada postoperatif 24 saatlik dönemde 6 saat ara ile kullandıkları tenoksikam grubunda total morfin tüketiminin  $44.8 \pm 17.4$  mg olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmamızda benzer hasta ve cerrahi operasyonda postoperatif 24 saatlik dönemde İV ibuprofen uyguladığımız çalışma grubunda; total morfin tüketimini  $21.27 \pm 2.60$  mg olduğunu, paralel olarak VAS skorlarının daha düşük olduğunu gözledik. Gunusen ve ark.'nın çalışması ile İV ibuprofen çalışmamızın farklı koşullarda, farklı anestezi ve cerrahi ekipleri ile yapıldığını bir tarafa koyarsak, İV ibuprofenin abdominal histerektomi cerrahisinde postoperatif analjezide tenoksikam'dan daha üstün olduğunu düşünebiliriz. Ayrıca morfin tüketimini iki kat düşürdüğünü ve dolayısı ile opioid ile ilişkili yan etkilerin belirgin şekilde azalacağı öngörülebilir.

Kayhan ve ark. (101) laparoskopik bariatrik cerrahi geçiren morbid obez hastalarda postoperatif analjezide 800 mg İV İbuprofen ile İV asetaminofen'i karşılaştırdıkları çalışmada gruplar arasında opioid tüketimi açısından anlamlı fark olmadığını, ancak İV ibuprofenin ağrı şiddetini belirgin olarak azalttığını, multimodal postoperatif analjezi stratejisinde İV asetaminofene iyi bir alternatif olabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, gruplar arasında opioid tüketimi açısından anlamlı fark olmasını; hasta popülasyonunun, cerrahi bölgenin ve tipinin farklı olmasına bağladık. Ancak ağrı şiddetini anlamlı olarak düşürmesi ile bu çalışmamızda aldığımız sonuçlarla benzer olduğunu ve postoperatif analjezide İV ibuprofenin etkili bir şekilde kullanılabilceği kanısına varıldı.

Postoperatif ağrıda narkotik analjezikler, her ne kadar yan etkileri fazla olsa da hasta memnuniyetini arttırmak adına sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle HKA cihazlarının geliştirilmesi ile birlikte güvenli ve kontrollü bir şekilde kullanılmaya devam edilmektedir. Postoperatif ağrı yönetiminde en sık kullanılan narkotik analjezikler morfin, tramadol ve fentanil'dir. Degala ve ark. (102) oral ve maksillofasiyal cerrahide İV tramadol ve ketorolak'ı karşılaştırdıkları çalışmada İV tramadol'un ağrı kontrolünü daha iyi sağladığını bildirmişlerdir. Ilett ve ark. (103) İV tramadol'un sezaryen cerrahisi sonrasında ağrı kontrolünde etkin olduğunu ve güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ünlügeç ve ark. (104) abdominal histerektomide tramadol, morfin ve meperidin'i karşılaştırdıkları çalışmalarında her üç ilacın analjezik etkinlik ve yan etki profilinin benzer olduğunu, ancak tramadol'de ek analjezik ilaç gereksiniminin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle bu çalışma referans alınarak, multimodal analjezi stratejisine uygun olarak tasarladığımız çalışmamızda HKA ile narkotik analjezik ilaç tercihini tramadol yerine morfinden yana kullanmayı tercih ettik. Çalışma tasarımında adjuvan olarak kullanılan İV parasetamol ve ibuprofenin etkinliğini değerlendirirken morfin tüketimini en çok azaltan ilacı analjezik etkinliği en yüksek ilaç olarak belirledik. Çalışmamızdan alınan sonuçlarda İV ibuprofenin morfin tüketimini belirgin bir şekilde düşürdüğünü ve postoperatif ağrıda etkin bir şekilde kullanılabileceğini gördük.

Postoperatif analjezi tedavisinde epidural analjezi oldukça sık kullanılan bir rejyonel anestezi yöntemidir. Postoperatif ağrı tedavisinde epidural analjezi uygulamasının etkili olduğu ve sistemik opioid uygulamasına göre daha iyi analjezi sağladığı ve yan etkilerinin sistemik opioid uygulamasına göre daha az olduğu gösterilmiştir. Postoperatif dönemde analjezi süresini uzatabilmek için özel kateter kullanılmaktadır. Opioidler, lokal anestezipler veya her iki ilaç birlikte kullanılarak etkili bir postoperatif analjezi sağlanmaktadır (105). Epidural analjezide de benzer şekilde opioidler ve lokal anestezipler ile birlikte adjuvan ilaçlar kullanılarak opioid tüketiminin azaltılması ve lokal anesteziplerin etki sürelerinin uzatılması amaçlanmaktadır. Rao ve ark. (106) abdominal histerektomi operasyonunda epidural analjezi uyguladıklarını ve lokal anestezipler ile birlikte klonidin kullanılmasının daha hızlı blok başlangıcı sağladığını, postoperatif analjezi süresinin anlamlı olarak uzamış olduğunu ve potansiyel bir yan etki görülmediğini bildirmişlerdir. Her ne kadar epidural analjezi uygulamasının özellikle histerektomi gibi batın cerrahilerinden sonra altın standart olduğu bildirilmiş olsa da girişimsel bir işlem olması, enfeksiyon ve epidural hematoma gibi ciddi komplikasyonlara

neden olabilmesi açısından tercih etmedik. Bunun yerine noninvaziv yöntemlerle etkin bir analjezi sağlamayı amaçladık. Bu çalışmamızda elde edilen sonuçlar bu hipotezi desteklemektedir. Yine de epidural analjezi ile İV İbuprofen'in karşılaştırılacağı klinik çalışmalar daha objektif ve anlamlı sonuçlar verecektir.

Son yıllarda, postoperatif analjezi için sıkça kullanılmaya başlayan Transversus Abdominis Plan (TAP) blok uygulaması abdominal cerrahide kullanılan rejyonel anestezi yöntemidir (107). Bu yöntemde Petit üçgeni yoluyla internal oblik ve transversus abdominis kasları arasına lokal anestezi enjeksiyonu yapılarak tüm abdominal duvarın sensoriyal bloğu sağlanır. Gasanova ve ark. (108) abdominal histerektomi cerrahisi geçiren olgularda TAP blok ve İV ketorolak 30 mg, sadece TAP blok ve sadece ketorolak İV 30 mg uyguladıklarını ve TAP blok ve İV ketorolak uygulandığında hareketle olan ağrı şiddetinin daha az olduğunu bildirmişlerdir. Erdoğan ve ark.(109) histerektomi cerrahisi geçiren hastalarda preoperatif USG eşliğinde bilateral TAP bloğu uygulamasının postoperatif fentanil tüketimini azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmamızda son dönemlerde abdominal cerrahi sonrası analjezi yönetimi için sıkça görülmeye başlanan ve henüz araştırma safhasında olan TAP blok tercih edilmedi. TAP blok uygulamasının etkinliği kanıtlandıktan sonra İV ibuprofenin karşılaştırılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Ağrının subjektif bir duyu olması, objektif olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, ağrının değerlendirilmesi için ağrı skalaları kullanılmaktadır. Visual Analog Scale (VAS) postoperatif analjezi ile ilgili çalışmalarda sıkça kullanılan skorlamadır. VAS skorlaması postoperatif analjezi uygulamalarında hastanın algıladığı ağrının şiddetini 10 cm'lik bir cetvel üzerinde tanımladığı bir ağrı ölçüm skalasıdır. Tuncer ve ark. (99) abdominal histerektomi cerrahisinde deksketoprofen ve plasebo uyguladıklarını, HKA ile morfin tüketimini karşılaştırdıkları çalışmalarında; deksketoprofen grubunda VAS skorlarının daha düşük olduğunu ve morfin tüketiminin daha az olduğunu bildirmişlerdir. Gupta ve ark. (110) kalça artroplastisinde Parasetamol ve İbuprofen kombinasyonunun VAS skorlarını ve morfin tüketimini azalttığını, morfine bağlı yan etkilerin daha düşük olduğunu ancak postoperatif bakım ünitesinden ve hastaneden taburcu olma zamanlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir. Ünal ve ark. (98) histerektomi cerrahisinde parasetamol ve deksketoprofen kombinasyonunun postoperatif 12. saatte VAS skorunu anlamlı olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir. Literatürde birçok çalışmada ağrı skorlarının ve morfin



tüketiminin postoperatif 24 saatlik dönemde 6 saatlik periyodlarla değerlendirildiği görülmektedir. Ancak klinik gözlemlerimizde abdominal cerrahi sonrası ağrı skorlarının özellikle ilk 6 saatlik periyodunda daha şiddetli olduğunu ve bu periyotta daha sık aralıklarla değerlendirme yapılmasının postoperatif analjezi yönetimine katkı sağlayacağı öngörüldü. Bu çalışmamızda; postoperatif 24 saatlik dönemde İbuprofen'in, kontrol ve parasetamole göre, VAS skorlarını ve morfin tüketimini anlamlı olarak düşürdüğünü gördük. Ayrıca literatürden farklı olarak ibuprofenin postoperatif 1. ve 2. saatte VAS skorlarını anlamlı olarak düşürdüğünü, ancak aynı saatlerde morfin tüketiminde anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük.

Postoperatif analjezi tedavisinde opioid analjezikler oldukça sık kullanılmaktadır. Ancak opioid analjeziklerin solunum depresyonu yapması nedeniyle oldukça dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Bu nedenle opioid analjezik kullanılan hastaların solunum sayıları ve oksijen (O<sub>2</sub>) saturasyonlarının takip edilmesi gerekmektedir. Postoperatif analjezide narkotik analjeziklerin kullanıldığı tüm hastalarda yan etkileri değerlendirmek için Ramsey sedasyon skalası kullanılmaktadır. Khajavi ve ark. (111) renal cerrahi geçiren olgularda yaptıkları çalışmada; parasetamol ve tramadol uygulanan gruba göre parasetamol ve ketamin uygulanan grubun morfin tüketiminin ve Ramsey skorunun anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Hernandez-Palazon ve ark. (2) parasetamolü plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmada parasetamol grubunda Ramsey skorunun anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmamızda kontrol ve parasetamole ait Ramsey skorlarının ibuprofen grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu, ibuprofen kullanımı ile morfin tüketiminin azaldığını ve buna paralel olarak sedasyon düzeyinin optimal düzeylerde olduğu görüldü.

Hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi, postoperatif analjezide oldukça sık kullanılan bir diğer seçenektir. Hastalara analjezik ilacı kendileri uygulama imkânı veren bir metottur. Doz titrasyonu için en uygun olan parenteral ilaç uygulama tekniği olup farklı ilaçların analjezik etkinliklerinin sınanmasında en güvenilir yöntemdir (112). En sık İV olarak kullanılır. HKA uygulamalarında morfin en çok tercih edilen opioiddir (113). Araştırmaya konu olan yöntem ve ilaçların bir taraftan opioidlerin etkilerini arttırmaları, diğer taraftan opioidlerin olası bulantı kusma gibi yan etkilerini azaltmaları istenmektedir. Parker ve ark. (114) abdominal histerektomi cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde 0.5-2 mg/saat devamlı morfin infüzyonu ile 199 hastadan 168 tanesinde etkili bir postoperatif analjezi sağlandığını bildirmişlerdir.

Küçükemre ve ark. (115) majör abdominal cerrahi sonrasında hasta kontrollü analjezi yöntemi ile morfin kullandıkları hastalarda, 5 mg yükleme dozundan sonra 0.3 mg/saat idame dozu ve 15 dakika kilit süresi ile 1 mg bolus dozu uyguladıkları protokolda, yeterli düzeyde ağrı tedavisini sağladıklarını bildirmişlerdir. Buna benzer olarak yapılan çalışmalarda HKA ile birçok farklı ilaç tercihi ve doz ayarlaması yapılmaktadır. Özellikle morfin ile HKA analjezi uygulanan çalışmalarda yan etki profilinin iyi bilinmesi ile birlikte analjezik etkinliğinin kanıtlandığı görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda etkilerini en iyi bildiğimiz morfini kullanmayı uygun gördük. Doz ayarlaması ile ilgili olarak belirli yükleme dozunun ardından devamlı infüzyon uygulandığı, farklı bolus dozlarına izin verildiği, bolus dozuna bağlı olarak farklı sürelerde kilit süresinin uygulandığı görülmektedir. HKA ayarlarında özellikle hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, cerrahi tipi, cerrahi bölgesi başta olmak üzere birçok faktörün göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çalışmamızda hasta ve cerrahi seçimi baz alınarak HKA ile morfin doz ayarlaması; devamlı infüzyon olmaksızın, 7 dk kilit süresi ve 0.5 mg morfin bolus dozu olarak belirlendi. Bu ayarlar ile hastaların saatte en fazla 4.5 mg morfin alabilmeleri sağlandı ve morfine bağlı yan etkilerden solunum depresyonu, bulantı, kusma, kaşıntı ve üriner retansiyon en aza indirgenmeye çalışıldı. Çalışmamızda HKA istem sayılarına bakıldığında İbuprofen'e ait istem sayılarının anlamlı şekilde düşük olduğu, buna paralel olarak VAS skorlarının ve kümülatif morfin tüketiminin daha düşük olduğu görüldü. İbuprofen'in analjezik etkinliğinin diğer gruplara göre daha iyi olduğu düşünüldü.

Postoperatif analjezi tedavisinde oldukça sık kullanılan opioid analjeziklerin bulantı-kusma başta olmak üzere kaşıntı, üriner retansiyon, ileus ve bradikardi gibi yan etkileri vardır. Bu yan etkiler postoperatif dönemde hasta memnuniyetini azaltabilmektedir. Postoperatif bulantı ve kusmanın etyolojisinde inhalasyon anesteziikleri ve cerrahi işlemin tipi gibi birçok farklı etken rol oynamaktadır (116). Opioidler, özellikle morfin başta olmak üzere, postoperatif bulantı ve kusma insidansını arttıran en önemli faktörlerden birisidir (117). Marret ve ark. (118) yaptıkları meta analizde morfin tüketiminin her 10 mg'lık azalması ile orantılı olarak bulantı görülme sıklığının azaldığını bildirmişlerdir. Gupta ve ark. (110) parasetamol ve ibuprofen kombinasyonunda morfine bağlı yan etkilerin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmamızda opioid kullanımına sekonder en sık yan etki bulantı-kusma olarak karşımıza çıktı. Bulantı ve kusma ile ilgili çalışmalarda farklı derecelendirme skalaları

kullanıldığı görülmektedir. Ancak çalışmamızda var-yok şeklinde değerlendirdik. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda derecelendirme skalalarının kullanılmasının daha faydalı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca kaşıntı ve üriner retansiyon gibi yan etkiler yok denecek kadar azdı ve gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi.

Cerrahi operasyon geçiren hastalarda postoperatif ağrı yönetiminin yetersiz olmasına katkıda bulunacak çeşitli faktörler bildirilmiştir. Postoperatif dönemdeki ağrıya yönelik olarak ayaktan tedavi edilecek olan hastalarda tedavi edici olarak kullanılan opioidlere bağlı gelişebilecek yan etkiler, hekimler için ciddi bir endişe kaynağıdır (119, 120). Multimodal analjezide, non-opioid analjeziklerle beraber opioid kullanılarak yapılan çalışmalarda, opioid ile ilişkili komplikasyonların azalmasının, opioid tüketimindeki azalmadan klinik olarak daha önemli olduğu öne sürülmüştür (121, 122). Bu nedenle multimodal analjezide non-opioid analjeziklerin kullanımı gitgide artmaktadır. Bu çalışmamız, İV ibuprofenin 800 mg'lık formunun postoperatif analjezi yönetimi için gereken morfin miktarında önemli derecede azalma ile ilişkili olduğu ve bu durumun opioidlerin yan etkilerinin azalmasına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. İV İbuprofen ile morfinin beraber uygulanmasıyla sağlanan multimodal analjezinin; postoperatif ağrı yönetiminde güçlü bir sinerjik analjezi oluşturduğu ve sadece morfine kıyasla daha iyi tolere edilebildiği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızdaki veriler, abdominal histerektomi cerrahisi sonrası 24 saatlik süre esnasında ağrı yoğunluğunun, kontrol grubu ile kıyaslandığında morfinli hasta kontrollü analjeziye ilave analjezik olarak kullandığımız parasetamol ile değil, ibuprofen ile anlamlı şekilde düştüğünü gösterdi.

## 6. SONUÇ

Postoperatif ağrı yönetiminde multimodal analjezi tekniği oldukça sık kullanılmaktadır. Multimodal analjezi tekniğinde narkotik analjezikler ile HKA uygulaması ve beraberinde adjuvan ilaçların kullanılması hasta memnuniyetini arttıran ve postoperatif dönemde komplikasyonları azaltan etkili bir yöntemdir. Adjuvan ilaçlar HKA'da kullanılan narkotik analjeziklerin tüketimini azaltmakta ve opioid ile ilişkili yan etkileri en aza indirmektedir.

Multimodal analjezi yönetiminde opioidlere ilave olarak İV ibuprofen kullanımının, kontrol ve parasetamol kullanımına göre, ağrı skorlarını düşürdüğü, kümülatif morfin tüketimini azalttığı ve opioidlere bağlı yan etkiler açısından anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Histerektomi cerrahisi sonrası analjezi yönetiminde İV ibuprofenin etkin bir şekilde kullanılabileceği düşünöldü.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kehlet H. Controlling acute pain-role of preemptive analgesia, peripheral treatment and balanced analgesia and effects on outcome. *Pain* 1999-an updated review, M Mitchell. IASP Pres, Seattle 1999: 459-62.
2. Hernandez-Palazon J, Tortosa J A, Martinez- Lage JF, Perez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anaesth Analg* 2001; 92: 1473-76.
3. Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (i.v.-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy. *Pain Pract* 2011;11(1):23–32.
4. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. 3.Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş 2004; 643-645.
5. Erdine S (Eds). *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*. İstanbul. Gizben Matbaacılık. 2003; 1-62, 261-280.
6. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Anestezi Uygulama Kılavuzları, *Postoperatif Ağrı Tedavisi*, 2006.
7. Benrubi GI. History of hysterectomy. *J Fla Med Assoc* 1988; 75:533-538
8. Berek JS, *Berek & Novak's Gynecology*, 15th Ed. Philadelphia 2012 Lippincot Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2012; 24: 1185-1222
9. Katz A. *Sexuality after hysterectomy*, J.O.G.N.N. 2002; 31: 256-62
10. Meston C. The effects of hysterectomy on sexual arousal in women with a history of benign uterine fibroids, *Archives of Sexual Behavior* 2004; 33: 31-42
11. Kjerulff KH, Rhodes JC, Langenberg PW, Harvey LA. Patient satisfaction with results of hysterectomy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 1440-7
12. Flory N, Bissonnette F, Binik YN. Psychosocial effects of hysterectomy, literature review, *Journal of Psychosomatic Research* 2005; 59: 117-29
13. *Te Linde's Operative Gynecology*, dokuzuncu basım, Türkçe, İzmir, Güven Kitabevi, 2005
14. Erdine S., ed. *Ağrı*. Genişletilmiş 2 ed. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2002: 20-2.

15. Erdine S., Post operatif analjezi. *Ağrı sendromları ve tedavisi*. İstanbul. 2003: 33-43
16. Erdine, S., ed. *Ağrının Nörofizyolojisi*. 1 ed. İstanbul, Emre Matbaacılık, 1993: 33-48.
17. Erdine S. *Sinir Blokları*. İstanbul, Emre Matbaacılık, 1993: 25-26.
18. Kurt N. *Akut ve Kronik Yara Bakımı*, İstanbul, 2003: 17-20.
19. Ezzekial MR. *Anesteziyoloji El Kitabı*. İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2006: 179-180.
20. Erdine S. Tedavi Edilmemiş Akut Ağrının Patofizyolojisi ve Komplikasyonları. *Ağrı Tedavisi El Kitabı*. İstanbul, Emre Matbaacılık, 2006: 13-24.
21. Tulunay CF, Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. İçinde: Serdar Erdine, ed. *Ağrı*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2000: 91-111
22. Francesca, F., Bader, P., Ehtle, D., Giunta, F., Williams, J. Guidelines on Pain Management. in European Association of Urology. March 2007.
23. Esener Z. *Klinik anestezi*. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık 2007 :643-644
24. Wall, PD. Melzac, R.: *Acute and Postoperative Pain*. 3th Ed, London, Churchill Livingstone nc. 1994: 361-385
25. Keçik Y. *Temel Anestezi* 1. baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012:1015-1016.
26. Uyar M. *Postoperatif Ağrı tedavisi*. İstanbul, Galenos Kitabevi, 1997; 5: 87-96
27. Özatamer, O., Alkış, N., ed. *Anestezi Güncel Konular*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 197-202
28. Babacan, A. Preemptif ve Postoperatif Analjezi. in 6. Ulusal Ağrı Kongresi. 2003
29. Miller, R., ed. *Miller Anestezi*. 6 (çeviri) ed. Akut Postoperatif Ağrı, ed. L. Christopher. İzmir, Güven Kitabevi, 2010: 2729-2762.
30. Özatamer, O., Alkış, N., ed. *Anestezi Güncel Konular*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 339-350.
31. Özatamer, O., Alkış, N., ed. *Anestezi Güncel Konular*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 515-530.
32. Yegül, İ., ed. *Ağrı ve Tedavisi*. İzmir, Yapım Matbaacılık, 1993: 249-254.

33. Önal, A., ed. Algoloji. *Ağrı*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2004: 1-21
34. Aydın I. Geriatrik olgularda postoperatif ağrı tedavisi. *T Klinik Anest Reanim* 2003; 1: 47-58
35. Pasero C, McCaffery M. Postoperative pain management in the elderly. IASP Pres Seattle 1996; 45-68
36. Woolf CJ, Cheong MS. Preemptive analgesia treeting postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia Analgesia* 1993; 77: 1-18
37. Kissen I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-29
38. Royal Collage of Anaesthetists: Guidelines fort he use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period. London: Royal Collage of Anaesthetists 1998.
39. Rawall N. Postoperatif ağrı tedavisi. Erdine S. (editor) *Ağrı* 2.baskı. İstanbul.Nobel tıp kitap evleri. 2002: 118-35.
40. Veering B, Strichartz GR. Local Anesthetics. In: Brown DL. *Regional Anesthesia and Analgesia*. Philadelphia.1996: 188-207.
41. Da Conceicao MJ, Coelho L. Caudal anesthesia with 0.375% bupivacaine in pediatric patients. *Br J Anaesth* 1998; 80(4): 507-8.
42. Reves JG. Nonvolatil anestezi ajanlar. İçinde: Klinik Anesteziyoloji, Atabey B. *Clinical Anesthesiology*, Morgan GE, Mikhail MS 3. Baskı Ankara Güneş Kitabevi. 2004: 164-168
43. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. Opioid Analjezikler 11. baskı. Ankara: Hacettepe- Taş Kitapçılık. 2005: 796-815.
44. Miller Ronald D, Cucchiara Roy F, Jr. Miller Edward D, Savarase John J. *Anesthesia: 5th ed*. Philadelphia. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.Vol I; Chapter 10: 273-376.
45. Argoff CE. Clinical implications of opioid pharmacogenetics. *Clin J Pain*. 2010; 10: 16-20.
46. Akaya T, Sayın MM, Temizsoylu M. Granisetron ve Deksametazon'un Postoperatif Antiemetik ve Analjezik Özelliklerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean. Cem. Mecmuası* 2001; 29: 113-127.

47. Katzung BG, Trevor AJ (eds) *Basic&Clinical Pharmacology*, 13<sup>th</sup> ed. San Fransisco McGraw-Hill Education, 2015: 544
48. Ferrante FM. Opioids. In: Ferrante FM, Vadebonceuer TR. (Eds) *Postoperative Pain Management*. New York, Churchill Livingtone 1993; 168-170.
49. Stoelting RK. Opioid agonists and antagonists. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Praticce*. 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincott 1991; 70-101.
50. Önal A. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar. In: Yücel A. (ed). *Postoperatif analjezi*. İstanbul: Mavimar matbaacılık, 2004; 55- 60.
51. Erdine S. Ameliyat sonrası ağrı tedavisi. İçinde: Erdine S (ed), *Ağrı sendromları ve Tedavisi*. Gizben, İstanbul. 2003; 43-68.
52. Erdine S. Analjezikler, In: Erdine S (ed), *Ağrı sendromları ve Tedavisi* Gizben, İstanbul. 2003; 261-280.
53. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. (10. Baskı) Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara 2002; 960-94.
54. Praveen Rao PN, Knaus EE. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2008; 11 (2): 81-110.
55. Katzung BG, Trevor AJ (eds) *Basic&Clinical Pharmacology*, 13<sup>th</sup> ed. San Fransisco McGraw-Hill Education, 2015; 620
56. Smyth E, FitzGerald G. 2009. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and related compounds. In: Katzung B, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill.
57. Smith SH, Voss B. Pharmacokinetics of Intravenous Ibuprofen Implications of time of Infusion in the Treatment of Pain and Fever. *Drugs* 2012; 72 (3): 327-37.
58. Scott JL. Intravenous Ibuprofen In Adults For Pain and Fever. *Drugs* 2012; 72 (8): 1099-109.
59. Kawai S, Kojima F, Kusunoki N. Recent Advances in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Allergology International* 2005; 54: 209-15.
60. Solomon DH. NSAIDs: Overview of adverse effects. *UpToDate* 17.2: 2009.
61. Bookstaver PB, Miller AD, Rudisill CN, Norris NB Et al. *Journal of Pain Research* 2010 25; 3: 67-79.



62. Katzung BG, Trevor AJ (eds) *Basic&Clinical Pharmacology*, 13<sup>th</sup> ed. San Fransisco McGraw-Hill Education, 2015; 634
63. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs*. 1986; 32(4): 46-59
64. Bonnefont J. Mechanism of antinociceptive effect of paracetamol. *Drugs*. 2003; 63 (2): 1-4.
65. Chandrasekharan NV. COX-3, a cyclooxygenase-I variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure and expression. *PNAS*. 2002; 99 (21): 13926-31.
66. Prescott LF. et al. Paracetamol: past, present and future. *Am J Therapeut* 2000; 7(2): 143-7
67. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Eds). *Clinical Anesthesiology*. 3th ed. New York. Lange Medical Books j Mc Graw Hill Company. 2003; p 309-358.
68. Cingi İ, Erol K, Özdemir M. *Farmakoloji ders notları*. 2.Baskı, Eskişehir, Doğan Yayınevi. 1996; 262.
69. Brune K. Non-opioid (antipyretic) analgesics. In: Giamberardino MA (Eds). *Pain 2002-An Updated Review*. IASP Press. Seattle. 2002; pp 365-379.
70. Porter GA. Acetaminophen /aspirin mixtures: experimental data. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28 (1 Suppl 1): 30-3.
71. Bridger S, Henderson K, Glucksman E, et al. Deaths from low dose paracetamol poisoning. *AMJ*. 1998; 316: 1724-5
72. Önal SA. Hasta kontrollü analjezi uygulamaları. In: 5. *Ulusal Ağrı Kongresi Özet Kitabı* İstanbul. 1999; 11: 63-68.
73. Shenvood ER, Benzon HT. Patient-controlled analgesia. in: Benzon HT: *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc. 1999; 147-149.
74. Mather LE, Woodhouse A. Pharmacokinetics of opioids in the context of patient controlled analgesia. *Pain* 1997; 4: 20 -32.
75. Yücel A. *Hasta Kontrollü Analjezi*. 2.basım. İstanbul. Ufuk reklamcılık ve Matbaacılık, 1998: 5-30.
76. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
77. Şentürk NM, entürk E. Preemptif analjezi, In: Yücel A. ed. *Postoperatif Analjezi*. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti 2004: 19-26.

78. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care med.* 2013; 41(1): 263-306.
79. Robinson BR, Berube M, Barr J, et al. Psychometric analysis of subjective sedation scale in critically ill adults. *Crit Care Med* 2013; 41(9 Suppl 1):16-29.
80. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009; 111: 657– 77.
81. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97:534-40.
82. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, et al. Acute postsurgical pain management: a critical appraisal of current practice. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31(suppl 1):1–42.
83. Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A. The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. *Anesth Analg* 2001; 93: 482–7.
84. Dahl JB, Moiniche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull.* 2004; 13: 13-27.
85. Trampitsch E, Pipam W, Likar R. Preemptive randomized, double-blind study with lornoxicam in gynecological surgery. *Schmerz* 2003; 17: 4-10.
86. Şencan A, Cavlak B, Adanır T, Aksun M, Özgürbüz U, Aran G, Karahan N. Preemptif uygulanan tramadol ile lornoksikamın postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Derg* 2007; 35: 299-304.
87. Kesimci E, Gümüş T, İzdeş S, Sen P, Kanbak O. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients. *Agri.* 2011; 23: 153-9.
88. Jin F, Chung F. Multimodal Analgesia for postoperative pain control. *Journal of Clinical Anesthesia* 2001; 13: 524-39.
89. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature.* 2001; 413: 203–10.

90. Beilin B, Bessler H, Mayburd E, Smirnov G, Dekel A, Yardeni I, Shavit Y. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology*. 2003; 98:151-5.
91. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, Liu SS, Perkins FM, Reuben SS, Rosenquist RW, Wiscusi ER. Acute postsurgical pain management: a critical appraisal of current practice. *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31(suppl 1):1-42.
92. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: a review of predictive factors. *Anesthesiology*. 2001; 93:1123-33.
93. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993; 77:1048-56.
94. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician*. 2001; 63:1979-84.
95. Dirks J, Møiniche S, Hilsted KL, Dahl JB. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology*. 2002; 97:1591-6.
96. Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, McCarberg B, Todd KH, Paice JA, Lipman AG, Bookbinder M, Sanders SH, Turk DC, Carr DB. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care Task Force. *Arch Intern Med*. 2005;165: 1574-1580.
97. Southworth SR, Woodward EJ, Peng A, Rock AD. An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (Caldolor®) in adults. *J Pain Res*. 2015 23; 8: 753-65.
98. Ünal Ç, Çakan T, Baltacı B, Başar H. Comparison of analgesic efficacy of intravenous Paracetamol and intravenous dexketoprofen trometamol in multimodal analgesia after hysterectomy. *J Res Med Sci*. 2013; 18(10): 897–903.
99. Tuncer S, Reisli R, Keçecioglu M, Erol A. The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Ağrı dergisi* 2010; 22(3): 98-102
100. Gunusen I, Karaman S, Acar A. The efficacy of paracetamol versus tenoxicam on postoperative pain and morphine consumption after

abdominal hysterectomy: a placebo-controlled, randomized study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012; 39(1): 49-52.

101. Erdogan Kayhan G, Şanlı M, Ozgul U, Kirteke R, Yologlu S Comparison of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative multimodal pain management in bariatric surgery: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2018; 20(50): 5-11.
102. Degala S, Nehal A Comparison of intravenous tramadol versus ketorolac in the management of postoperative pain after oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg.* 2018; 22(3): 275-80.
103. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, Sy SK, Kristensen JH, Goy R, et al. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 661-6.
104. Unlugeç H, Vardar MA, Tetiker S. A comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2008; 106: 309-12
105. Mann C, Y. Pouzeratte, G. Boccarda, C. Peccoux, C. Vergne, G. Brunat, J. Domergue, B. Millat, and P. Colson, Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology.* 2000; 92(2): 433-41.
106. Rao KG, Misra S, Shukla A Comparison between Epidural Ropivacaine versus Ropivacaine with Clonidine in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy: A Randomized Study. *Anesth Essays Res* 2017;11(2): 334-339
107. Tran T N, Ivanusic J, Hebbard P, Barrington MJ. Determination of spread of injectate after ultrasound-guided transversus abdominis plane block: a cadaveric study. *BJA* 2009; 102 (1): 123-7.
108. Gasanova I, Grant E, Way M, Rosero EB, Joshi GP. Ultrasound guided transversus abdominal plane block with multimodal analgesia for pain management after total abdominal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(1): 105-11.
109. Erdoğan N, Ayhan B, Sarıcaoğlu F, Pamuk AG, Uzun Ş, Akıncı SB, Aypar Ü Total Abdominal Histerektomi Olgularında Ultrason Tekniği Eşliğinde

Yapılan Transversus Abdominis Düzlem Bloğunun Postoperatif Analjezik Etkinliği. *Anestezi Dergisi* 2011; 19 (4): 208-12.

110. Gupta A, Abubaker H, Demas E, Ahrendtsen L. A Randomized Trial Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous Ibuprofen versus Ibuprofen and Acetaminophen in Knee or Hip Arthroplasty. *Pain Physician* 2016; 19: 349
111. Khajavi MR, Sabouri SM, Shariat Moharari R, Pourfakhr P, Najafi A, Etezadi F, Imani F Multimodal Analgesia With Ketamine or Tramadol in Combination With Intravenous Paracetamol After Renal Surgery. *Nephrourol Mon.* 2016; 8(4): e36491
112. Yeğin A. İntravenöz hasta kontrollü analjezi. İçinde: Yücel A (editörler) *Postoperatif Analjezi*, 1.baskı İstanbul, Mavimer Matbaacılık Yayıncılık, 2004; 151-8.
113. Adriaenssens G, Vermeyen K, Hoffmann V et al. Postoperative analgesia with iv. patientcontrolled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83: 393-6.
114. Parker RK, Holtmann B, White PF. Patient-controlled analgesia. Does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery. *JAMA* 1991; 266(14): 1947-52.
115. Kucukemre F, Kunt N, Kaygusuz K, Kiliccioglu F, Gurelik B, Cetin A. Remifentanil compared with morphine for postoperative patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(5): 378-85.
116. Ronald D Miller. *Anesthesia*. Churcill Livingstone. Newyork. 1994; 1 : 461-558.
117. Tramer MR. Arational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and horn of antiemetic interventions and some methodological issues. *Acta Anaesthesia L Scand* 2001; 45: 4-13.
118. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005; 102: 1249-60.

119. Gan TJ, Lubarsky DA, Flood EM, et al. Patient preferences for acute pain treatment. *Br J Anaesth* 2004; 92: 681– 8.
120. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol* 2008; 19: 44-8.
121. Ng JJ, Leong WQ, Tan CS, Poon KH, Lomanto D, So JBY, et al. A multimodal analgesic protocol reduces opioid-related adverse events and improves patient outcomes in laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2017; 27(12): 3075–81.
122. Maund E, Mcdaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011;106(3): 292–7.

