

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ASA I-II DİSKEKTOMİ, LAMİNEKTOMİ
YAPILACAK OLAN 18-65 YAŞ ARASI
VAKALARDA PREOPERATİF KULLANILAN
IV PARASETAMOLÜN POSTOPERATİF MORFİN
TÜKETİMİ VE YAN ETKİLERİNİ AZALTICI
ETKİSİNİN SAPTANMASI**

Dr.Dudu ALTINTAŞ BAHÇE

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2007**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ASA I-II DİŐKEKTOMİ, LAMİNEKTOMİ
YAPILACAK OLAN 18-65 YAŞ ARASI
VAKALARDA PREOPERATİF KULLANILAN
IV PARASETAMOLÜN POSTOPERATİF MORFİN
TÜKETİMİNİ VE YAN ETKİLERİNİ AZALTICI
ETKİSİNİN SAPTANMASI**

Dr.Dudu ALTINTAŞ BAHÇE

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. M.Sacit GÜLEÇ**

**ESKİŞEHİR
2007**

ÖZET

Altıntaş Bahçe, D. ASA I-II diskektomi, laminektomi uygulanan hastalarda peroperatif olarak verilen intravenöz parasetamolün postoperatif morfin tüketimi ve yan etkilerini azaltıcı etkisinin saptanması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. Bu çalışma, 27.01.2006-30.10.2006 tarihleri arasında, vertebral diskektomi, laminektomi operasyonu uygulanan hastalarda iv parasetamolün, güçlü bir opioid olan morfinin postoperatif tüketimi ve yan etkilerini azaltıcı etkisinin saptanması amacıyla ASA I-II risk grubunda, yaşları 18- 65 arasında olan 40 hasta (24 tanesi erkek, 16 tanesi kadın, ortalama yaş 44.45) üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar postoperatif analjezi amaçlı olarak randomize iki gruba ayrıldı: 1. gruba ; Operasyon bitiminden 15 dakika önce 1 g parasetamol (perfalgan) iv infüzyon şeklinde 15 dakikada verildi bu doz 6 saatte bir tekrarlandı. Ameliyattan sonra bolus dozu 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatte maksimum kullanılabilir doz 10 mgr olacak şekilde iv morfin, hasta kontrollü analjezi yöntemi (HKA) ile uygulandı. 2. gruba; Operasyon bitiminden 15 dakika önce iv 2 mg morfin 15 dakikada infüzyon şeklinde verildi.6 saatte bir plasebo olarak iv 100 ml serum fizyolojik uygulandı..Ameliyattan sonra bolus dozu 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatte maksimum kullanılabilir doz 10 mg olacak şekilde iv morfin hasta kontrollü analjezi yöntemi (HKA) ile verildi. İlaçların etkinliğini değerlendirebilmek için tüm hastalarda Aldrete derlenme skorlamasının 9 olduğu dakika 0. dakika olarak kabul edilip 0.,30.,60.dakikalarda ve 2.,4.,8.,24. saatlerde sistolik, diastolik, ortalama noninvaziv kan basıncı değerleri kalp atım hızı, oksijen saturasyonu, Ramsey sedasyon skoru, VAS, morfin tüketimi ve yan etkiler kaydedildi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda postoperatif ağrı tedavisinde parasetamolün morfin tüketimini ve yan etkileri azalttığı tespit edildi.Hasta memnuniyeti açısından fark olmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Hasta kontrollü analjezi,iv parasetamol, postoperatif analjezi,
Morfin

ABSTRACT

Altıntaş Bahçe, D. Detecting the effect of perioperative i.v. paracetamol on postoperative morphine consumption and adverse effects in patients ASA I-II undergoing discectomy and laminectomy. Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis Department of Anesthesiology and Reanimation, Eskişehir, 2007.

This study was performed in 27.01.06-30.10.2006 in this study with the aim of detection of reducing effect of iv paracetamol on the postoperative consumption and side effects of a potent opioid, morphine on the patients undergoing elective vertebral discectomy and laminectomy operation in 40 patients (24 male, 16 female, mean age 44,45) ASA I-II, aged between 18 and 65. The patients included in this study were randomly divided into two groups for postoperative analgesic purposes. Group 1 received, 15 minutes before the end of the operation, 1 gram of paracetamol was administered in 15 minutes of infusion and repeated every 6 hours. After the operation, iv morphine was administered via Patient Controlled Analgesia method; 1 mg bolus, 10 minutes of locked in time and maximum 10 mg in 4 hours. Group 2 received, 15 minutes before the end of the operation, 2 gram of morphine was administered in 15 minutes of infusion and repeated as placebo, 100 ml i.v. isotonic saline every 6 hours. After the operation, iv morphine was administered via Patient Controlled Analgesia method; 1 mg bolus, 10 minutes of locked in time and maximum 10 mg in 4 hours. The time when Aldrete recovery score reached 9, was recorded to be minute zero than, systolic, diastolic and mean noninvasive blood pressure values, heart rate, oxygen saturation, Ramsey sedation score, VAS, morphine consumption and side effects were recorded at minute 0, 30, 60 and at the 2, 4, 8, 24 hours respectively, in order to evaluate the efficacy of the drugs. After the evaluation, it was concluded that i.v. paracetamol reduced morphine consumption and adverse effects in the management of postoperative pain. No significant difference was detected according to the satisfaction of patients.

Keywords : Patients controlled analgesia, i.v. paracetamol, postoperative analgesia, morphine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ağrı Nedir?	2
2.2. Ağrı Teorileri	2
2.3. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi	2
2.4. Ağrının Nörofizyolojisi	3
2.5. Postoperatif ağrının fizyolojisi ve etkileri	4
2.6. Postoperatif ağrının tedavi yöntemleri	6
2.7. Tedavi edilmeyen akut ağrının olumsuz etkileri	7
2.8. Sistemik Opioidlerle Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)	10
2.9. Morfin	12
2.10. İntravenöz parasetamol	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Aldrete derlenme skorlaması	21
3.2. İstatistiksel incelemeler	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

NSAİİ :Non-Steroid Anti İnflamatuar ilaç

LA: Lokal anestezi

IASP: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı

ASA: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Birliği)

VC: Vital kapasite

FEV 1: Birinci dakika zorlu expirium volumü

FRC: Fonksiyonel residüel kapasite

SG: Substansia jelatinosa

PET: Pozitron emisyon tomografisi

VAS: Visuel analog skalası

CGRP: Calcitonin gene related peptid

THAL: Talamus

LS: Limbik sistem

nSTT: Neo Spinotalamic Tract (spinotalamik yol)

PAG: Periaquaduktal gri madde

RVM: Rostro ventral medulla

DLF: Dorsolateral funikulus

TENS: Trans-kutan sinir stimülasyonu

PG: Prostaglandin

COX: Siklooksijenaz

PID: Pain intensity difference (ağrı şiddeti değişimi)

HSA: Human Serum Albumin

NIBP: Non İnvaziv Blood Pressure (Non İnvaziv Kan Basıncı)

HKA: Hasta kontrollü analjezi

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diastolik kan basıncı

OKB: Ortalama kan basıncı

KAH: Kalp atım hızı

İv: İntravenöz

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Ağrı yolları	2
2.2. Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları	3
2.3. Transmisyon	4
2.4. Ağrı Öyküsü Algoritması	9
4.1. Gruplara göre kalp atım hızlarının dağılımı	26
4.2. Gruplara göre sistolik kan basıncı değerlerinin dağılımı	28
4.3. Gruplara göre diastolik kan basıncı dağılımı	29
4.4. Gruplara göre morfin tüketiminin karşılaştırılması	31

TABLolar

	Sayfa
4.1. Kişisel demografik veri tablosu	23
4.2. İlk analjezik ihtiyaç süresi	23
4.3. Gruplara göre VAS dağılımı	24
4.4. Grupların RAMSEY sedasyon skorları karşılaştırılması	25
4.5. Gruplara göre KAH karşılaştırılması	25
4.6. Gruplara göre SKB karşılaştırılması	27
4.7. Gruplara göre DKB karşılaştırılması	28
4.8. Gruplara göre SpO2 karşılaştırılması	29
4.9. Gruplara göre Morfin tüketiminin karşılaştırılması	30
4.10. Gruplara göre yan etkilerin dağılımı	31
4.11. Ağrı ile ilişkilendirilebilen aktiviteler	33
4.11. Devam.Ağrı ile ilişkilendirilebilen aktiviteler	34

GİRİŞ

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanımda olmasına karşın, halen birçok hasta cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi görmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar ameliyat sonrasında hastaların %30-75 oranında akut yada şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir(1). Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir(2,3).

Tüm bu bilgilerin ışığında uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli bir faktördür (4).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde diğer yöntemlerin yanısıra üç ilaç grubu kullanılmaktadır. Bunlar : 1-opioidler, 2- Non-opioidler, 3-bölgesel teknikler ile uygulanan lokal anestezi grubundaki ilaçlar (5).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Başta gastrointestinal sistemde olmak üzere, renal, hematolojik ve aşırı duyarlılık gibi önemli yan etkileri de ortaya çıkabilmektedir (6).

Parasetamol; Primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır(7). Klinik uygulamada parasetamol nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tipik olarak gözlenen, gastrik mukozal irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmaz (8,9,10).

Ağrı tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç ise morfindir. Morfin hem spinal hemde supraspinal düzeyde analjezi oluşturur(11,12).

Postoperatif ağrı tedavisinden memnuniyetsizlik, kısmen tek ajan tedavilerine bağlı olabilir. Bazı opioidler etkin olsalar dahi kullanımını kısıtlayacak yan etkiler gözlenebilir ve ağrının yetersiz kontrolüne neden olabilir. Farklı analjeziklerin birlikte kullanımı ile aditif yada sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilir, uygulanan daha düşük analjezik dozu nedeniyle yan etkileri azalır. Hasta memnuniyetinin artmasına ilaveten, toplam maliyetin düşeceği de gösterilmiştir.

Bu çalışmada vertebral diskektomi, laminektomi operasyonu uygulanan hastalarda parasetamolün, güçlü bir opioid olan morfinin postoperatif tüketimi ve yan etkilerini azaltıcı etkisinin saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

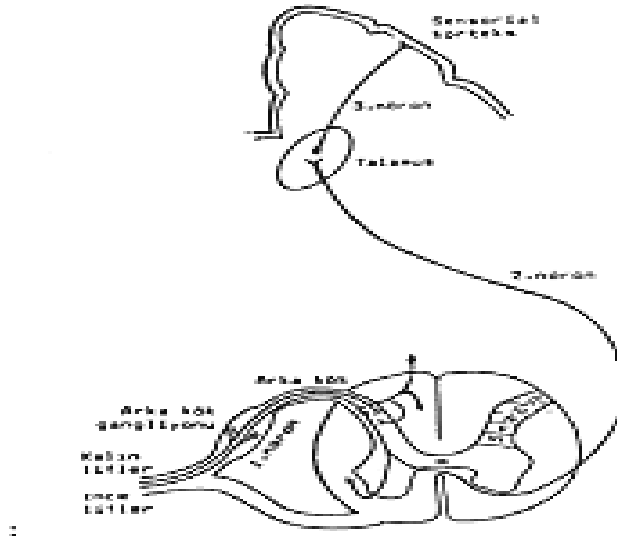
2.1. Ağrı Nedir?

Ağrı (pain); Latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (5).

Ağrı subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

2.2. Ağrı Teorileri:

1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen ve günümüzde işlevine mantıklı şekilde açıklık getirilen 'Kapı-Kontrol Teorisi' otoritelerce en çok kabul gören teori olarak günümüzde de kabul görmektedir (16).



Şekil 2.1. Ağrı yolları (sayılar arka boynuz laminalarını göstermektedir)

2.3. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi: Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metodları geliştirilmiştir.

Tip 1 Ölçümler: Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Üç grupta incelenir;

- 1- Fizyolojik yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.
- 2- Nörofarmakolojik yöntemler : Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi).
- 3- Nörolojik yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET)dir.

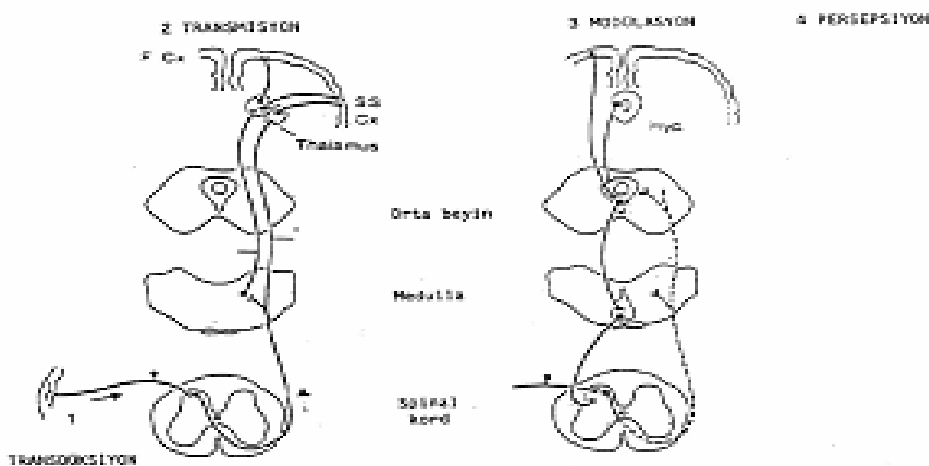
Tip 2 ölçümler: Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Tek boyutlu ve çok boyutlu yöntemler olarak ayrılırlar. Tek boyutlu yöntemler hastanın anamnezine ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir. Bu yöntemlerden olan vizüel analog skala (VAS); Bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde hastanın ağrısını ifade eder.

2.4. Ağrının Nörofizyolojisi:

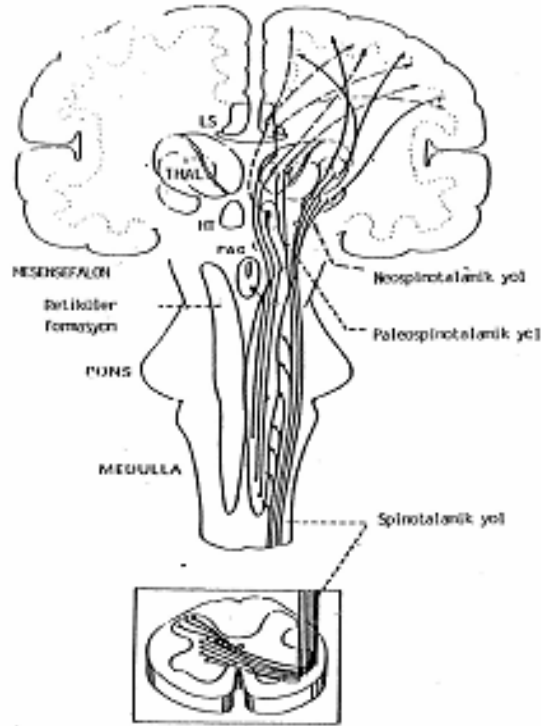
Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissini, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir(1)

Ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir (16):

- 1- **Transdüksiyon:** Ağrılı uyarının reseptörü uyarması
- 2- **Transmisyon:** Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi
- 3- **Modülasyon:** Ağrı informasyonunun değişimi (inhibisyonu yada süpresyonu)
- 4- **Persepsiyon:** Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması



Şekil 2.2. Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları



Şekil 2.3. Transmisyon

2.5. Postoperatif ağrının fizyolojisi ve etkileri

Postoperatif ağrı genellikle tanısal bir önem göstermez. Temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı; akut ağrının farklı bir tipidir ve akut ağrı tedavisindeki prensipler burada da geçerlidir. Bazı olgularda, insizyona veya kapanmayan yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer dokulara ait ek bir hasar oluşabilir. Böyle olgularda postoperatif ağrı tanısal önem kazanır. Eğer ağrı bütünüyle ortadan kaldırılsa visseral distansiyon (genellikle mesane), kompartman sendromu, basınç nekrozu, enfeksiyon, iskemi veya sinir hasarının varlığını belirlemek için diğer belirti ve bulgulara güvenilmek zorunda kalınır (16,17).

Postoperatif ağrı 3 komponentten oluşur:

1. **Kutanöz komponent;** Kutanöz sinirlerin hasarı ve aljojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.
2. **Derin somatik komponent;** Aljojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşğin düşmesi sonucudur. Kas, faysa, plevra yada peritonda hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.

3. Visseral komponent; Uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur.Hissedilen ağrı künt,sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir.

Rutin cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve sonuç olarak dokularda cerrahiye bağlı bir yara oluşur. Organizmanın doğal tepkisi yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir. Bu süreç yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin enflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır (18).

Tüm bu bilgilerin ışığında postoperatif ağrı mekanizması sürecinde; insizyon ile damar kesisine ve dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem , sinir kesisine bağlı nöropati , kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmalar rol oynamaktadır.

Postoperatif ağrı periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır. Cerrahi girişim bölgesinde oluşan doku hasarına bağlı olarak algojenik maddeler salgılanır. Cerrahi insizyon alanında primer hiperaljezi oluşur. Ayrıca komşu bölgelerde sekonder hiperaljezi ve allodini oluşur. Hiperaljezi periferik nosiseptörlerin duyarlılığının artmasına bağlanmıştır. Allodininin ise bu duyarlılığın daha da artmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Cerrahi insizyona bağlı oluşan periferik hipereksitabilite nöropatik ağrılara yol açar. Wind-up fenomeni olarak ta adlandırılan bu nörojenik kökenli ağrıların santral mekanizmalarda nosisepsiyonun artması sonucu geliştiği düşünülür. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (A-delta ve C) yoluyla olur.Arka boynuzun lamina I ve V nöronlarına ulaşır. Ağrı algılanması nosiseptörlerin direkt yada indirekt yollardan uyarılması ile başlar.

Ağrı iki komponente ayrılır:

1. Sensoryal diskriminitif komponent: Ağrılı uyarının yerinin belirlenmesi ve tanımlanmasıdır.İletimini sağlayan miyelinli A-delta lifleri ve iletilerin algılandığı neotalamus ile somatosensoryal korteksten ibarettir.

2. Affektif motivasyonel komponent: Ağrının hoş olmayan hisler ve diğer duyusal öğelerini içerir. Burada beyin sapı retiküler formasyonunun önemli rolü bulunmaktadır(19).

İnsizyon ile cilt afferentleri aktive edilir, insizyon veya traksiyon (ekartman) ile kas afferentleri aktive edilir ve inatçı (kalıcı) refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur. Sonuçta organ distansiyonu oluşabilir ve visseral afferentler cerrahi (diatermi

veya traksiyon) tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir. Postoperatif ağrı; ölüm korkusu, sakat kalmak, kontrol kaybı, ekonomik ve ailesel faktörler içerebilir. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Ameliyat sonrası dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar(20).

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde; nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Tedavi edilemeyen ciddi ameliyat sonrası ağrı nedeniyle öksürememeye bağlı atelettazi, hareketliliğin azalmasına bağlı tromboembolik komplikasyonlar gibi problemler artar.

Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direncinin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır(21).

2.6. Postoperatif ağrının tedavi yöntemleri

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, her iki komponenti de etkileyen (anksiyete veya depresyon) ve ağrıya karşı cevabı artıran diğer nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir. Akut ağrı cerrahi geçirmiş bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen ağrı olarak tanımlanır.

Postoperatif ağrı tedavisinde ; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek günümüzde artık olasıdır.

Akut ve postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan yöntemler şunlardır;

1. Periferik antienflamatuar ilaç tedavisi,
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı (topikal),
3. Periferik sinir blokları (lokal anestetiklerle),

4. Bölgesel sinir blokları - spinal blok (narkotik ve non-narkotikler), - epidural blok (narkotik ve non-narkotikler)
5. Santral analjezi (yüksek merkezler),
6. Bu yöntemlerin kombinasyonu.

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres (sempatik cevap), biyolojik olarak yararlıdır. Ancak postoperatif devredeki stres cevap tüm fizyolojik sistemlerde birtakım yan etkiler oluşturur.

Postoperatif ağrının geçirilmesinin cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Perioperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önleyebilmek de olasıdır. Postoperatif ağrı akut ağrıdan farklı psikolojik faktörler içerir. Son yıllarda ağrı mekanizması, fizyopatolojisi ve ağrı iletimindeki yeni gelişmelerin yanında yeni analjezik ilaçlar ve komplike cihazların tedavi alanına verilmiş olmasına karşın cerrahi girişim geçiren hastaların çoğunda hala, eski alışkanlıkları ya hiç ya da çok az değişiklik içeren postoperatif tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hastaların analjezik gereksinimindeki değişiklikler ya çok yüksek dozların, daha sıklıkla da tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Örneğin; opioidlerin kan seviyesindeki dalgalanmalar, kan seviyesi yüksek ise yan etkiler veya sedasyona, kan seviyesi düşük ise yetersiz analjeziye neden olur. Yetersiz analjezinin diğer bir nedeni de doz tekrarındaki gecikmedir. Hastanın ağrısı bir kez başladıktan sonra başlangıçtaki etkinin tekrar sağlanması için gerekli dozun ayarlanması zordur.

2.7. Tedavi edilmeyen akut ağrının olumsuz etkileri

Tüm majör cerrahi girişimlerde başlangıçta hastalarda ölüm korkusu söz konusudur. Daha sonra bu korku yerini anksiyete ve postoperatif ağrı korkusuna terk eder. Postoperatif ağrı ile anksiyete arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Anksiyetenin artması ve korku, ağrı seviyesinin ve analjezik gereksiniminin artmasına neden olur. Korku, anksiyete, kontrol kaybı hissi, izole edilme ve normal sosyal hayattan uzaklaşma korkusu, ağrıya karşı öğrenilmiş ailesel veya kültürel cevaplar, kişisel deneyimler gibi psikolojik faktörler, postoperatif ağrı cevabını artırır veya azaltabilir. Ağrının ifade edilme şeklinde de büyük değişiklikler vardır. Bazı hastalar yüksek toleransları nedeniyle çok az veya hiç ağrı duymayabilirler.

Akut ağrının yetersiz tedavi edilmesi, tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlara, hastaların yoğun bakım ünitelerinde veya hastanede kalış sürelerinin uzamasına, ağrı tedavisi için hastaların taburculuk sonrası hastaneye geri dönmesine, hastaların yaşam kalitelerini azalmasına ve kronik ağrının gelişmesine neden olabilir .

Yanlış ağrı tedavisinin yan etkileri; solunumun baskılanması, santral sinir sisteminin hasarı, sedasyon, dolaşımın baskılanması, bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, uyku bozukluğu ve barsak fonksiyonlarının bozulması olarak sıralanabilir (22).

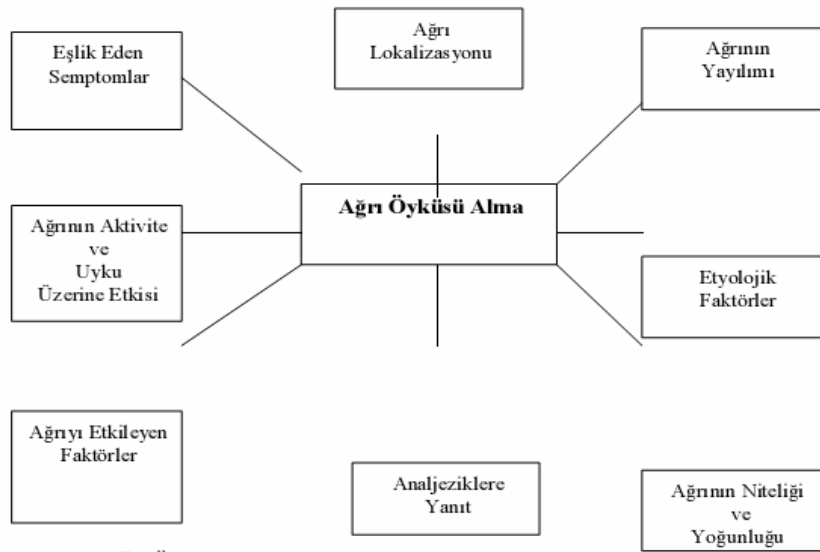
Post-operatif ağrı nedeniyle oluşabilen bu komplikasyonlar 5 ana grupta toplanabilir;

- 1- Solunum sistemi üzerine etkileri: Vital Kapasite (VC)'de azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) de azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi sıklığında artma.
- 2- Nöroendokrin sistem üzerine etkileri: Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeylerindeki değişimler.
- 3- İmmobilizasyon dolayısı ile gelişen komplikasyonlar: Trombus, pulmoner emboli dekübitus ülserleri sıklığındaki artmalar
- 4- Psikolojik etkileri: Sıkıntı, anksiyete, depresyon yaratabilir.
- 5- Otonom Sinir Sistemi üzerine etkileri: Terleme, bulantı.

Hastanın ağrısını değerlendirirken amaç doğru tedaviye ulaşmaktır. Öncelikle hastanın demografik bilgileri, geçmiş ağrı hikayesi, tedaviler ve genel anamnez değerlendirilmelidir.

İdeal bir akut ağrı değerlendirmesi şu basamakları içermelidir:

- Hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı,
- Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı,
- Hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli,
- Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatlice bir anamnez alınmalı ve hasta operasyonu yapan cerrah tarafından muayene edilmeli,
- Kötü ya da yüksek ağrı skorlarında tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.



Şekil 2.4. Ağrı Öyküsü Algoritması

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimülasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuğundan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Ancak, proflaktik olarak uygulanan düşük dozda opioidler bu santral hipereksitabiliteyi tamamen ortadan kaldırır. Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonel bloklarla önlenabilir ve opioidlerle değiştirilebilir.

Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek iyi tanımlanmıştır. NSAİ ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşliğini yükselttiği bilinmektedir. Prostoglandinler cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperaljezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi, enflamatuar mediatörler salınmadan önce proflaktik olarak (preemptif analjezi) uygulanır. Ağrının önlenmesinde psikolojik yöntemlere de başvurulabilir. Preoperatif vizitin ; postoperatif ağrı, opioid uygulaması ve hastanede kalış süresi üzerinde çok önemli etkileri vardır. Postoperatif ağrı tedavisinde anksieteyi azaltıcı uygulamaların proflaktik etkisi vardır. Hastanın iyi hazırlanması, derin solunum ve gevşeme teknikleri gibi psikolojik yöntemler anksiyolitik ve analjezik gereksinimini azaltır.

Akut ağrının etkin tedavisi kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önler. Bazı inatçı (kalıcı) postoperatif sendromların tedavisi özellikle zordur. Bu nedenle major klinik proflaktik teknikler uygulanmalıdır (23).

2.8. Sistemik Opioidlerle Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hasta kontrollü analjezi prensibi:

Ağrılı bir hasta ve analjezik uygulamaya uygun düzenlenmiş bir cihaz ile oluşan sistemde ağrılı uyarın, bunun tetiklediği ağrı, böylelikle gelişen analjezik talebi ve karşılanan gereksinim temel prensipleri oluşturur. Uygulama sonrası sağlanan ağrı azalması yetersiz ise tekrarlanan talepler olmakta ve hasta bireysel yakınmasını ortadan kaldırmaya yönelik analjezik dozunu kendi kontrol etmekte , ortaya çıkan analjezik etki, yan etkiye göre talebini tekrarlamakta yada ertelemektedir. Teori temelinde HKA, minimal efektif analjezik konsantrasyonuna ulaşp bu durumun idame edilmesine dayanır(24).

HKA intravenöz, intramuskuler, subkutan, epidural, oral, sublingual, intranasal yada transkutanöz yollarla uygulanabilir. HKA'nin intramusküler enjeksiyonlara üstünlüğü literatürlerce desteklenmektedir. HKA ile hemşirenin uyguladığı intravenöz analjezi arasındaki üstünlük tartışmalıdır. Yine intravenöz HKA ile epidural HKA arasındaki üstünlük tartışmalıdır. HKA kullanımında analjezik olarak altın standart opioidlerdir. HKA, sürekli opioid infüzyonu ile desteklendiği zaman daha etkili analjezi sağlanmakta ve bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon gibi yan etkiler oluşmadan daha yüksek doz morfin kullanılabilir. Ancak, yüksek doz morfin ile solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır(24).

İv HKA'de ; Minimum etkin analjezik kan konsantrasyonuna (MEAK) ulaşana kadar doz, titre edilerek, hastaya özgün ayarlanır, Sabit plazma konsantrasyonu korunmalıdır.

iv HKA'de temel değişkenler ;

Yükleme dozu : ASBÜ (Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi)'de titre edilir, MEAK tesbit edilir. İlacın ilk analjezi seviyesinin oluşturulabilmesi için gereken miktarıdır.

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

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

İnfüzyon : toplam opioid ihtiyacının %50'nden az olması önerilir (%50'den fazlasını boluslar oluşturmalıdır) (24).

HKA endikasyonları: Akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağrılı girişimlerde erişkinler için uygundur. Bireyin sistemi kullanabilecek entelektüel kapasiteye sahip olması önemlidir(24).

HKA kontrendikasyonları

- Hastanın kabul etmemesi
- Hastanın güvenli kullanımına engel oluşturabilecek düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizlikler.
- Aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar.
- Belirgin metabolik bozukluklar (sepsis)
- Şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu
- Son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalığı
- Şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığı
- Uyku apnesi

Bu endikasyonlar ve kontrendikasyonlar mutlak değildir.

Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak üç grupta sınıflandırılır(12).

1. Morfin, kodein ve yarı sentetik türevleri (opiyatlar)

- a) Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
- b) Benzilizokinolein türevleri: Papaverin, noskapin, narsein
- 2. Sentetik agonistler: Meperidin, metadon, fentanil, sufentanil,alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, fenoperidin, alfaprodin, difenoksilat, dekstromoramid, dekstropropoksifen, levo-alfa-asetilmetadol (LAAM)
- 3. Agonist-antagonist opioidler (karma etkili opioidler): Pentazosin, buprenorfin, nalbufin, butorfanol, propiram fumarat, meptazinol, nalorfin
- 4. Antagonistler: Naloksan, naltreksan

Opioidler etkilerine görede sınıflandırılabilir:

- Güçlü opioidler: Morfin, hidromorfon, metadon, levorfanol, meperidin.
- Zayıf opioidler: Propoksifen, kodein, oksikodon, hidrokodon.

2.9. Morfin

Morfin; fenantren türevi bir alkaloiddir. HCL tuzu yada sülfat tuzu kullanılır.

Farmakokinetik özellikleri

Morfin % 25 oranında non-iyonize formdadır ve 1/3 'i plazma proteinlerine bağlanır. Morfinin lipid eriyebilirliği azdır veya yoktur. Bu nedenle morfinin SSS'ne penetrasyonu geç olur. Bu nedenle morfinin etkisi geç başlar ve uzun sürer. Morfin yağ dokusunda aşırı miktarda depolanabilir. Ağızdan alındığında barsaktan tam olarak absorbe edilir, fakat karaciğerden ilk geçişte önemli derecede parçalanır.Bu nedenle esas olarak iv, im, intratekal yada subkutan olarak uygulanır.İntramuskuler yada subkutan verildiğinde analjezik etkisi 20 dakikada başlar, 4-6 saat devam eder.İntravenöz uygulamada etkisi 1-2 dakikada başlar ve kısa sürer. Eğer oral yoldan alınmaya devam ederse ilk geçişte eliminasyon oranı giderek azalır.Burun mukozasından ve solunum yollarından da absorbe olur.Karaciğerde büyük bir kısmı morfin-3 glukuronata dönüşerek inaktive edilir. Bir kısmı morfin-6 glukuronata dönüşür bu aktif bir metabolittir.Morfinin yarılanma ömrü 2-3,5 saattir(25).

Atılımı; Hepatik biyotransformasyonuna (en fazla glukronik asitle konjügasyon, kısmen demetilasyon ve oksidasyon) ve böbreklerden atılımına bağlıdır. % 5 -10 kadarı ve metabolitleri feçesle atılır. % 10 kadarı böbrekten değişmeden atılır(26).

Farmakodinamik etkileri

En önemli etkisi analjezidir. Analjezik etki oluşturmada genel anesteziyelere üstündür. Morfin hem spinal (μ ve δ reseptörleri aracılığı ile) hemde supraspinal (μ reseptörleri aracılığı ile) düzeyde analjezi oluşturur (12,25). Keskin akut ağrılardan çok kronik künt ağrılara karşı daha etkilidir. Ayrıca ağrıya karşı mental yanıtları baskılar. Ağrının hastayı rahatsız edici özelliği ortadan kalkmasına rağmen ağrı duyusu tamamen kaybolmuş değildir. Hasta sorulduğunda ağrının yerini gösterebilir(26). Ağrısı olan yada bağımlı olan hastalara morfin verildiğinde öfori (μ reseptörleri ile) oluşurken normal bireylerde disfori yapar (μ ve σ reseptörleri aracılığı ile). Morfin insanda sedasyon oluşturur (μ ve κ reseptörleri aracılığı ile) sedatif etkinin ortaya çıkmasında lokus seruleusun önemli etkisi olduğu kabul edilmektedir. Opioidler lokus seruleusun aktivitesini inhibe ederek korku, panik, anksiyete duygularının ortaya çıkmasını engellerler, mental bulanıklık meydana gelir. Çevreye ilgisizlik oluşturur. Bol rüyalı uykuya neden olur. Libidoyu ve seksüel performansı deprese eder. Antikonvülsan etkisi yoktur aksine konvülsan ilaçlara duyarlılığı artırır. Beyin sapındaki solunum merkezini inhibe ederek solunum depresyonu yapar. Solunumun hem hızını hemde derinliğini azaltır. Akut zehirlenmede solunum sayısı dakikada 3-4 e kadar düşer. Karbondioksit birikimi sonucu beyin damarlarında vazodilatasyon ve BOS basıncında artış ve asidoz olur. Öksürük merkezini deprese ederek güçlü antitussif etki yapar. Bu amaçla kullanılmaz. Safra yolları düz kasını kasıp bilier kolik yapar. Oddi sfinkterinde spazma neden olur. Kemoreseptör trigger zonu stimüle ederek bulantı, kusma yapar. Baş dönmesi yapabilir. Histamin salınımına yol açtığından bronkokonstriktif etkisi vardır. Ayrıca mukosilier transportu inhibe eder. SSS ile ilgisi olmayan periferik etkilerinden en önemlisi gastrointestinal tesirlerdir. Morfin midenin asit salgısını ve motilitesini azaltır, boşalmasını geciktirir. İnce ve kalın barsaklarda tonusu artırır. İtici peristaltik hareketleri inhibe eder. Bunların sonucunda konstipasyon yapar. Mesanede sfinkter ve detrusorları kastiği için miksiyon güçlüğü ve üriner sistem retansiyonu yapar. Morfinin santral etkisine bağlı olarak miyozis olur, konjonktivaya morfin damlatılması miyozise neden olmaz. Morfin mutad dozda verildiğinde bile hipotansiyon yapar. Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri şu şekilde sıralanabilir. Doza bağlı olarak hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi,

ortostatik hipotansiyon ve bayılma olabilir. Cilt damarlarını genişleterek terleme yapabilir(26). Morfinin hem düşük (5 - 10 mg iv), hem de anestetik dozları (1 - 4 mg/kg iv) ile derin bir hipotansiyon oluşabilir. Mekanizmasında bir çok neden söz konusudur : Vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi, vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı. Vazodilatasyon morfinin direkt olarak damar düz adalesini etkilemesine bağlı olabilir. Hipotansiyon oluşumunda önemli bir faktör morfinin enjeksiyon hızıdır. İnfüzyon hızının 10 mg/dk olması halinde hipotansiyon oluşmaz. Morfin plazma histamin seviyesinde önemli bir artışa neden olur. Bu, arteriyel kan basıncı ve sistemik rezistansta düşmeye neden olur. Morfinin hipotansif etkisinin esas nedeni plazma histamin seviyesini artırması olabilir (26).

Vazodilatasyon derecesine bağlı olarak yeterli ventrikül dolma basıncı sağlanması için kan volümünün ve / veya kristaloid sıvıların artırılması gereklidir. Bu hastalar halotan anestezisi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında, bu hastalarda ameliyat sırasında ve sonrasında kan gereksiniminin arttığı görülür. Venodilatasyon ve kan gereksinimindeki artma, düşük doz morfin (0,5 mg/kg) + N₂O uygulamasında görülmez. Morfinden sonra oluşan hipotansiyon miyokarda önemli bir depresyon oluşturmaz. Yüksek dozlarda ise (3 mg/kg) sempatik sistemi akut olarak aktive eder. Bu da morfinin herhangi bir miyokard depresan etkisine karşı koyar(26). Morfinin neden olduğu hipotansiyon : H₁ veya H₂ histamin reseptör antagonistinin önceden verilmesi, ilacın yavaş enjeksiyonu, yeterli volüm yüklenmesi ve trendelenburg pozisyonu ile minime indirilir veya ortadan kaldırılır.

Morfin anestezisi uygulanan kardiyovasküler cerrahide hipertansiyon da önemli bir problemdir. Hipertansiyon mekanizmasında ; Refleks mekanizma, renin-anjiotensin mekanizmasının stimülasyonu, sempatik stimülasyon rol oynar.

Meperidin dışında, reseptörleri stimüle eden tüm narkotik analjezikler genellikle kalp hızını düşürür ve bradikardi; Narkotiklerin yavaş infüzyonu, premedikasyonda atropin ve glikoprolat kullanılması, kas gevşeticisi olarak pankuronyumun tercih edilmesi ile minime indirilebilir. Oluştığında ise atropin ile tamamen önlenemez bradikardiye neden olurlar. Bu düşüş bulbusdaki santral vagal nükleusun stimülasyonuna bağlıdır. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi malign aritmiler, narkotik + N₂O anestezisinde potent inhalasyon anestetiklerine göre çok daha az görülür. Narkotik anestezisinde bradikardiden sonra en çok görülen aritmi

supraventriküler taşikardidir. Genellikle entübasyon ve cerrahi stimülüsten sonra ortaya çıkar(26).

Kullanılışı; Mutad olarak intramuskuler veya subkutan yol tercih edilir. Erişkin dozu ortalama 10 miligramdır. Çocuklarda subkutan 0,1-0,2 mg/kg kullanılır. Erişkinde intravenöz olarak 2,5-20 mg dozunda verilir. Parenteral dozlar 4 saatte bir tekrarlanabilir. Şiddetli ağrılarda 3 mg /kg iv dozda verilebilir. Morfinin oral uygulaması rutin olarak kullanılmaz. Terminal kanser ağrılarında tercih edilir. Morfinin intratekal ve epidural uygulamaları da vardır (25).

Kontrendikasyonları

Kafa travması; Solunum depresyonu nedeniyle biriken CO₂ serebral vazodilatasyona neden olur ve kafa içi basıncını artırır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda sonuç fatal olabilir. Konvülsif hastalık öyküsü olanlar, solunum rezervi düşük olanlarda (KOA ve Status astmatikus), akciğer fonksiyon bozukluklarında, solunum rezervi sınırlı olan hastalarda narkotikler akut solunum yetmezliğine neden olabilirler. Endokrin yetmezlikler ; adrenal yetmezlikte, hipotiroidizmde narkotiklere cevap abartılı bir şekilde ortaya çıkabilir. Karaciğer yetmezliğinde metabolizmaları bozular ve etkileri artar, gebelik, MAO inhibitörü ile tedavi sırasında ve ilaç kesildikten iki hafta sonraya kadar, hipovolemi, prostat hipertrofisi olanlarda ,safra kanalı ameliyatları ve safra koliğinde, akut kolesistit, prostat hipertrofisi ve glokom durumlarında kontrendikedir.

Akut zehirlenme ; Genellikle bağımlılarda veya intihar amacı ile yüksek dozda alınmaları nedeniyle oluşur. Toplu iğne başı büyüklüğünde pupil, solunum depresyonu ve koma ile karakterizedir. Tedavide destek tedavisi ve naloksan kullanılır. İdrar asitleştirilmelidir, çünkü narkotikler zayıf bazik bileşiklerdir(26).

Morfin hormonal cevapları dozla ilişkili olarak azaltır. Morfin düşük dozlarda bile cerrahi strese karşı hipofiz-adrenal cevabı bloke eder ve ACTH salınımını inhibe eder. Plazma laktat ve pirüvat seviyesini düşürür. Kortizol ve GH seviyesinin artmasını önler. Morfinle, bazı stres hormonlarında artma gözlenir. Morfin hem plazma hemde idrar katekolamin konsantrasyonunu artırabilir. Nedeni tam olarak açık değildir. Katekolamin seviyesindeki bu artış yetersiz analjezi ve sempatik aktivasyon nedeniyle oluşabilir. Morfin cerrahi girişim sırasında ADH sekresyonunu

artırır. Cerrahi yokluğunda bu etkisi görülmez. Anestezi sırasında, plazma renin aktivitesini de artırır(26).

Endikasyonları

1. Ağrı : Kronik ve geçirilemeyen şiddetli ağrılarda yararlıdır. Kanser ve terminal hastalıklarda kullanılırlar. Doğum ağrılarının giderilmesinde sıklıkla kullanılırlar, ancak tüm narkotikler plasentayı geçerek fötüste solunum depresyonuna neden olurlar.
2. Dispne : Morfin akut sol ventrikül yetmezliği ve pulmoner ödeme bağlı dispnede özellikle yararlıdır.
3. Diyare : Narkotikler her türlü diyareyi etkin biçimde önlerler.
4. Anestezi

Narkotiklerle etkileşen ilaçlar

Sedatif ve hipnotikler, antipsikotikler, MAO inhibitörleridir.

2.10. İntravenöz parasetamol

Farmakokinetik özellikleri

Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar lineerdir.15 dakikalık 1 gram parasetamol iv infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 µg/ml dir.

Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg dir ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. 1 gram parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları gözlenmiştir.

Parasetamol başlıca iki majör hepatik yolla karaciğerde metabolize olur: Glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu. Küçük bir fraksiyonu sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinon imine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutatyon oluşumunda öncül olan asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır(35).

Parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun %90'ı 24 saat içinde başlıca glukronid (%60-80) ve sülfat (%20-30) konjugatları olarak atılır.%5 ten daha azı değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klerensi 18 L/saattir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5-2 saat daha kısadır.Yeni doğanlarda ise bebeklerden yaklaşık 3,5 saat daha uzun olur.

Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klerensi<30ml/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır.

Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Bu nedenle doz ayarı gerekli değildir.

Farmakodinamik özellikleri

Parasetamol; Primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır(6). Parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Parasetamol verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer. Klinik uygulamada parasetamol nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tipik olarak gözlenen ve periferik siklooksijenaz-1(COX-1) inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmaz (7). Yakın zaman önce, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek dozlarda bulunan üçüncü ayrı bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol yada NSAİ ilaçlar gibi analjezik antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleri ile inhibe olmamaktadır. COX-3 ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır(8). Parasetamolün etki mekanizmasının prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen bir etki alanı, parasetamolün etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (7).

Parasetamolün bir enjektabl formunun varlığı, parasetamolün plazma seviyesi, pik konsantrasyonları ve klinik etkinliği arasındaki ilişkiyi açıklayan farmakodinamiği hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır.

Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı yada ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur(29). Çalışmalar parasetamolün tek yada tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler yada solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir(29). Tek başına kronik parasetamol kullanımı nefrotoksisite riski taşımaz(30). NSAİ ilaçlardan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı özelliği yoktur. Page ve ark., NSAİ ilaç kullanan hastalarda kardiyak dekompanzasyon riskinin iki katına çıktığını ve belirgin bir doza bağlı etki görüldüğünü öne sürmüşlerdir, bunun da NSAİ ilaçların renal toksisitesi ile ilgili olduğu öne sürülmektedir(31).

Veriler günde 4 grama kadar olan dozlarda parasetamolün olumlu bir renal güvenilirlik profili olduğunu ve hatta altta yatan renal hastalığı olanlarda ilk seçenek analjezik olarak tercih edilmeye devam ettiğini göstermektedir(32).

Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır (33). Ancak yinede parasetamol kullanımında bazı uyarılarda bulunulmalıdır. Parasetamol, hepatosellüler yetersizlik , ciddi renal yetersizlik, kronik alkolizm , kronik malnutrisyon , dehidratasyon durumlarında ve alkol alan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Önerilenden daha yüksek dozlar, çok ciddi karaciğer hasarı riskini beraberinde getirir. Karaciğer hasarının klinik bulgu ve belirtileri genellikle ilk olarak iki gün sonra ortaya çıkar, 4-6 gün sonra ise maksimuma ulaşır. Mümkün olduğunca çabuk bir şekilde antidot uygulanmalıdır.

Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon yada kanama yapmaz.

Opioidlerin tersine , parasetamol reseptörlere bağlanma yolu ile ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir, bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon yada solunum depresyonu oluşturmaz.

İv parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır(34). Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak malezi, hipotansiyon, hepatik transaminaz düzeylerinde artış, çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü yada ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden

hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir.

İv parasetamolün pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre çok daha fazla olduğu bununda kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Buda serebrospinal sıvıda yüksek parasetamol konsantrasyonu ile sonuçlanır. İv parasetamol ile oral formun tersine 2 grama kadar tavan etki gözlenmemiştir(27). Parasetamolle oluşturulan analjezi olasılıkla kan beyin bariyerini geçme ve merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin bir sonucudur. Oral parasetamol pek çok farklı cerrahi sonrası durumda ağrıda etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Ancak, oral tedavilerin cerrahi sonrası kullanımını öneren düzenlemeler, oral parasetamol kullanımının orta şiddetli ağrılarda yada cerrahiden birkaç gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu göstermektedir.

Enjektabl bir formun kullanıma sunulması, parasetamolün postoperatif durumlardaki potansiyel rolünü arttırmaktadır.Yapılan bir çalışmada, oral parasetamolle karşılaştırıldığında, parenteral olarak uygulanan parasetamolün daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu, daha etkin olduğu, daha uzun bir etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır(28).

Postoperatif ağrıda ilk uygulama zamanı: İlk uygulama operasyon sırasında olmalıdır çünkü analjezik etkinliği enjeksiyondan bir saat sonra maksimum düzeye ulaşmaktadır.

Uygulama sıklığı: Her 4-6 saatte bir 15 dakikalık infüzyonlar şeklindedir.

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda önerilen maksimum doz aralığı 6 saattir.

Dozaj: 50 kilonun üzerindeki erişkinler ve adolesanlarda infüzyon başına 1 gram (maksimum 4 gram/gün) 33 kilonun üzerindeki çocuklar (yaklaşık 11 yaş),50 kilonun altındaki erişkinler ve adolesanlarda infüzyon başına 15 mg/kg(1,5 ml/kg) (günde 3 g'ı geçmeyecek şekilde maksimum 60 mg/kg).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; hastanemiz etik kurulunun 4/10/2006 tarihli ve 2006/561 sayılı onayının ardından tek merkezli paralel grup çalışması olarak ASA I-II risk grubunda, yaşları 18- 65 arasında ve L1-S1 laminektomi ve diskektomi operasyonu geçirecek olan 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Operasyon esnasında komplikasyon gelişenler, operasyon süresi iki saatten fazla sürenler, NSAİİ karşı alerjisi olanlar, pıhtılaşma bozukluğu veya kan diskrazisi olanlar, malignite saptananlar veya sitotoksik ilaç kullananlar, astma şikayeti olanlar, aspirine duyarlılığı olanlar, GİS hastalığı olanlar (son 6 aylık sürede gastrit, ülser, ösafagial varisi olanlar), koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, valvüler kalp hastalığı olanlar, son 30 gün içinde herhangi bir ilaç araştırmasına katılanlar ve hamilelik, böbrek yetmezliği, alkol bağımlılığı, solunum problemi olan ve konvülsiyon anamnezi veren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların operasyon öncesi; fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Tüm laboratuvar testleri hastanemizde standart yöntemler kullanılarak yapıldı.Yapılan testlerde tüm hastaların hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, koagulasyon parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzim değerleri (SGOT, SGPT), kan üre azotu, kreatinin, açlık kan şekeri, total bilirubin değerleri kontrol edildi.

Hastalara uygulama hakkında bilgi verildi. Bu bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Broca vücut kitle indeksine göre \pm % 15 değerine göre hasta seçimi yapılarak ilaçlar hastalara standart dozlarda uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar postoperatif analjezi amaçlı olarak randomize iki gruba ayrıldı:

1. gruba; Operasyon bitiminden 15 dakika önce 1 g parasetamol (perfalgan) iv infüzyon şeklinde 15 dakikada verildi bu doz 6 saatte bir tekrarlandı. Ameliyattan sonra bolus dozu 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatte maksimum kullanılabilen doz 10 mgr olacak şekilde iv morfin, hasta kontrollü analjezi yöntemi (HKA)(Abbot APM®) ile uygulandı;

2. gruba; Operasyon bitiminden 15 dakika önce iv 2 mg morfin 15 dakikada infüzyon şeklinde verildi.6 saatte bir plasebo olarak iv 100 ml serum fizyolojik

uygulandı..Ameliyattan sonra bolus dozu 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatte maksimum kullanılacak doz 10 mg olacak şekilde iv morfin hasta kontrollü analjezi yöntemi (HKA) ile verildi.

Premedikasyon uygulanmayan tüm hastalara; induksiyonda tiopental (3-5 mgr/kg), vekuronyum bromid (0,1mg/kg) uygulandı. 3 dakika sonra sorunsuz orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi; %50/50 O₂-N₂O ve isofluran (%1-2) kullanılarak sürdürüldü. Operasyon süresince standart monitörizasyon olarak hastaların EKG, kalp atım hızı (KAH), non-invaziv(NIBP) olarak sistolik-diastolik (SKB-DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri takip edildi. Gerektiğinde deküarizan olarak atropin: 0,25-1 mg ve neostigmin: 0,5-2 mg kullanıldı.

İlaçların etkinliğini değerlendirebilmek için tüm hastalarda Aldrete derlenme skorlamasının 9 olduğu dakika 0. dakika olarak kabul edilip 0., 30., 60.dakikalarda ve 2., 4., 8., 24. saatlerde sistolik,diastolik, ortalama noninvaziv kan basıncı değerleri kalp atım hızı, oksijen saturasyonu, Ramsey sedasyon skoru (0-tamamen uyanık ve koopere, 1-hafif uykulu, sözel uyarılara yanıt veriyor, koopere, 2-uykulu, ağırlı uyarılara yanıt veriyor, kooperasyon kurulması zor, 3-tamamen uyuyor,ağırlı uyarılara yanıt yok, kooperasyon imkansız), VAS (sıfır ile on puan arasında ağrının şiddetinin değerlendirildiği yöntem) morfin tüketimi ve yan etkiler (bulantı, kusma, mide irritasyonu, baş ağrısı, baş dönmesi, kaşıntı, diare, kabızlık, solunum sıkıntısı, terleme, ağız kuruluğu, idrar retansiyonu) kaydedildi. Ayrıca 12. ve 24. saatlerde ağrı ile ilişkilendirilebilen aktivitelerinin (genel aktivitesi, ruhsal durumu, uyku düzeni, diğer kişilerle iletişimi, yemek yeme düzeni, yürümesi, kişisel ihtiyaçlarını giderebilmesi, öksürme, nefes alma ve yatakta dönme) etkilenme derecesi (0-etkisi yok,1-hafif, 2-orta, 3-ciddi, 4-çok ciddi) şeklinde kaydedildi. 12. ve 24. saatlerde mevcut ağrı tedavisinden memnuniyet dereceside kaydedildi (mükemmel, iyi, orta, kötü, çok kötü şeklinde).

3.1. Aldrete derlenme skorlaması:

Aktivite	Bütün ekstremitelerini hareket ettirebiliyor	2
	İki ekstremitte hareketli	1
	Ekstremitte hareketi yok	0
Solunum	Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	2

	Solunum hareketleri yüzeysel, dispneik	1
	Apne	0
Arteriyel kan basıncı	Normal değerlerden sapma % 10 veya daha az	2
	Normal değerlerden sapma % 11-20	1
	Normal değerlerden sapma % 21 veya daha fazla	0
Bilinç durumu	Tamamen açık	2
	Verbal uyarılara cevap veriyor	1
	Verbal uyarılara reaksiyon yok	0
Cilt rengi	Normal	2
	Soluk gri, ikterik	1
	Siyanotik	0

Hastalar tam olarak uyanık ve ağrısını ifade edene kadar derlenme odasında yaklaşık bir saat tutuldu. Bu süreçteki bulantı, kusma, hipotansiyon, bradikardi, baş dönmesi gibi yan etkiler kaydedildi.

Postoperatif ilk bir saatteki 4 değerlendirmede periferik oksijen saturasyonu (spO₂) değerleri ve ağrılarının değerlendirildiği zamanlarda tüm hastaların kalp atım hızı (KAH) , sistolik arter basıncı (SKB) ,diastolik arter basıncı (DKB) , ortalama arter basıncı (OKB) kaydedildi. Ek analjezik ihtiyacı olan hastaların ilk analjezik ihtiyaç süreleri kaydedildi. Şiddetli bulantı, kusma şikayeti olan hastalar metakloropamid 10 mg i.v ile tedavi edildi.

3.2.İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS (Statistic Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında T-test ve farklılığa neden olan grubun tesbitinde Mann Whitney testi kullanıldı.Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulununun 4/10/2006 tarihli ve 2006/561 sayılı onayı ile yapılmış randomize, prospektif, paralel grup çalışmasıdır.

BULGULAR

Hastaların demografik verileri Tablo 4.1' de gösterildiği şekilde idi.

Tablo 4.1. Kişisel demografik veri tablosu

Demografik özellikler		Grup I		Grup II		p
		Ort	SD	Ort	SD	
Yaş		42,70	13,10	46,20	9,75	0,344
Kilo		75,45	10,66	79,30	11,95	0,289
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	8	40	8	40	1,000
	Erkek	12	60	12	60	
ASA	I	16	80	20	100	0,106
	II	4	20	0	0	

Gruplara göre olguların demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.2. İlk morfin ihtiyaç süresi (dakika)

	Grup I		Grup II		p
	Ort	SD	Ort	SD	
İlk morfin ihtiyaç süresi (dakika)	54,75	52,87	19,50	9,44	0,000

Postoperatif yapılan değerlendirmede ilk analjeziğe ihtiyaç duyma süreleri bakımından Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Grup I'deki olguların ilk analjeziğe ihtiyaç duyma süreleri Grup II'ye göre ileri düzeyde anlamlı olarak uzundu.

Tablo 4.3.Gruplara göre VAS dağılımı

	Grup1(Medyan)	Grup2(Medyan)	P
0. Dakika	5.5000	10.0000	p<0.05
30. Dakika	5.0000	8.0000	p>0.05
60.Dakika	5.0000	6.0000	p>0.05
2.saat	3.0000	4.0000	p>0.05
4. saat	.0000	2.5000	p<0.05
8. saat	.0000	2.0000	p>0.05
24. saat	.0000	1.5000	P<0.01

Postoperatif ağrı şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla VAS'ı kullanmıştık. Buna göre VAS'ın 0. dakika değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$). Grup I deki olguların 0. dakika VAS değeri ortalaması Grup II dekinden anlamlı düzeyde düşüktü.

VAS'ın 4. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,05$). Grup I deki olguların 4. saat VAS değeri ortalaması Grup II dekinden anlamlı düzeyde düşüktü.

VAS'ın 24. saat değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$). Grup I'deki olguların 24. saat VAS değeri ortalaması Grup II dekinden anlamlı düzeyde düşüktü.

Tablo 4.4.Grupların RAMSEY sedasyon skorları karşılaştırılması

	Sedasyon skalası	Grup		Toplam (kişi sayısı)	χ^2
		I (kişi sayısı)	II (kişi sayısı)		
0.dk	0	5	13	18	0,035
	1	13	6	19	
	2	1	1	2	
	3	1	0	1	
30.dk	0	16	19	35	0,34
	1	4	1	5	
60.dk	0	18	20	38	0,48
	1	2	0	2	
2.sa	0	18	19	37	1,000
	1	2	1	3	
4.sa	0	18	18	36	1,000
	1	2	2	4	
8.sa	0	18	18	36	1,000
	1	2	1	3	
	2	0	1	1	
24.sa	0	20	20	40	

Hastaların şuur durumunu değerlendirmek amacıyla yapılan RAMSEY sedasyon skorlamasının 0. dakika değerine göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p < 0,05$). Grup I'de 0. dakika RAMSEY değeri 1 olan yani hafif uykulu olan hasta sayısı Grup II'den anlamlı olarak daha fazla idi.

Tablo 4.5. Gruplara göre KAH karşılaştırılması

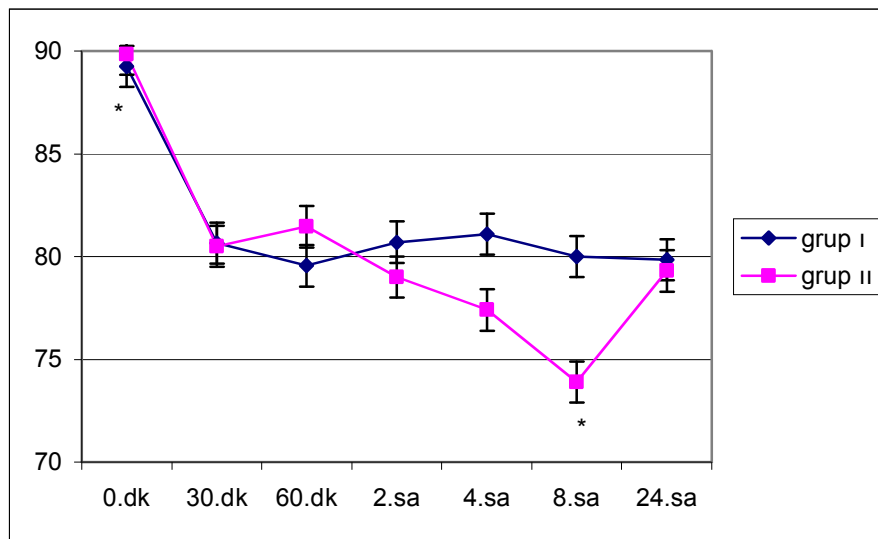
KAH(kalp atım hızı) (atım/dk)	GrupI		GrupII		p
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
0. dakika	89,25	8,99	89,85	16,46	0,55
30.dakika	80,65	7,30	80,50	13,24	
60.dakika	79,55	7,38	81,45	13,53	
2.saat	80,70	9,11	79,00	12,06	
4.saat	81,10	6,72	77,40	9,45	
8.saat	80,00	7,22	73,90	7,71	
24.saat	79,85	10,35	79,30	10,97	

İlaçların etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir başka değerlendirme ise hemodinamik değerlendirme idi. Burada da kalp atım hızı ölçümlerinde Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Kalp atım hızı ölçümlerinde zamanlar arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). Kalp atım hızı ölçümlerinde grup zaman etkileşiminde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup I'de; 0. dakika KAH değerine göre 30. dakika, 60. dakika, 2. saat, 4. saat, 8. saat, 24. saat KAH değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi ($p < 0,001$).

Grup II'de; 0. dakika KAH değerine göre 30. dakika, 60. dakika, 2. saat, 4. saat, 8. saat, 24. saat KAH değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi ($p < 0,001$).

8. saatte görülen kalp atım hızı düşüşü diğer zamanlara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi ($p < 0,001$).



Şekil 4.1. Gruplara göre kalp atım hızlarının dağılımı

Gruplar arasında anlamlı farklılık * $p < 0,001$

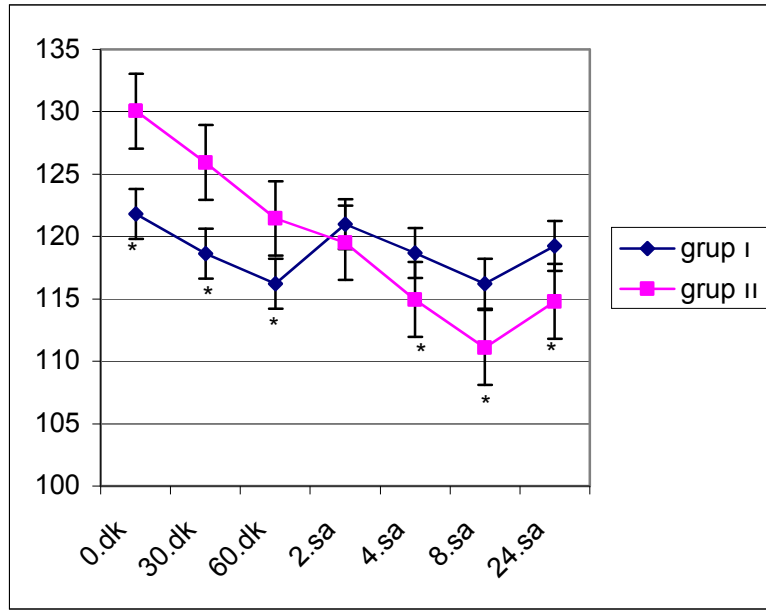
Tablo 4.6. Gruplara göre SKB karşılaştırılması

SKB (mmHg)	Grup I		Grup II		Total		p
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
0. dakika	121,80	14,96	130,05	27,42	125,92	22,20	0,005
30.dakika	118,65	11,23	125,92	21,54	122,30	17,35	
60.dakika	116,20	14,27	121,45	14,32	118,82	14,35	
2.saat	121,00	16,18	119,50	15,06	120,25	15,45	
4.saat	118,70	13,21	114,95	13,25	116,82	13,19	
8.saat	116,20	13,23	111,10	15,83	113,65	14,63	
24.saat	119,25	11,72	114,80	14,05	117,02	12,97	

Hemodinamik değerlendirmelerden bir diğeri kan basıncı ölçümü olup Sistolik kan basıncı ölçümünde Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$). SKB ölçümlerinde zamanlar arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark vardır ($p < 0,001$). SKB ölçümlerinde grup zaman etkileşiminde önemli düzeyde bir fark bulunmuştur ($p < 0,01$).

0.dakika, 30.dakika, 60.dakika, 2.saat, 8.saat ve 24.saat SKB değeri ortalamasına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Grup I'in 0., 30. ve 60.dakika SKB değeri Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,05$). Grup II'nin ise 4., 8. ve 24. saat SKB değeri Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır ($p < 0,05$).

Grup II'de; 0. dakika SKB değerine göre 8. saat SKB değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). 30.dakika ve 2.saat SKB değeri ortalamasına göre 8. saatteki SKB değeri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ifade eden bu değerlerin değişimi klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 4.2.Gruplara göre sistolik kan basıncı değerlerinin dağılımı
Gruplar arasında anlamlı farklılık * $p < 0,05$

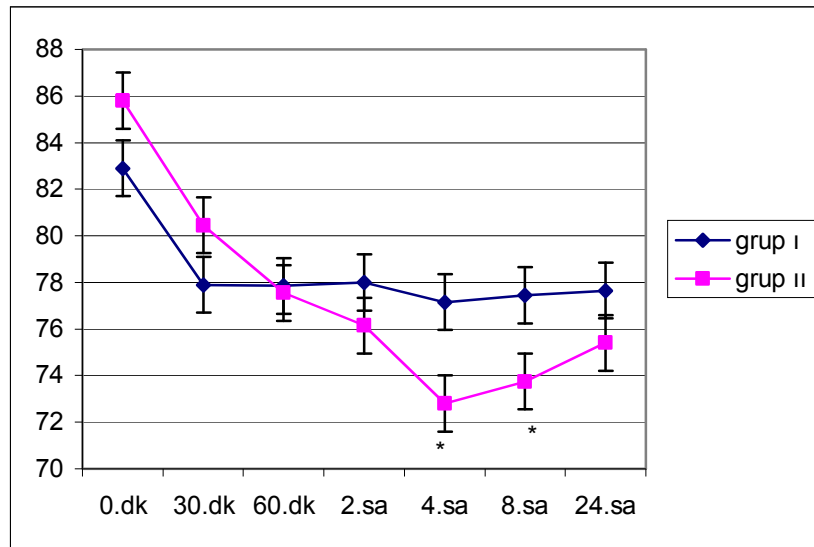
Tablo 4.7.Gruplara göre DKB karşılaştırılması

DKB (mmHg)	Grup I		Grup II		Toplam		p
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
0. dakika	82,90	11,33	85,80	18,59	84,35	15,26	0,40
30. dakika	77,90	7,77	80,45	10,46	79,17	9,19	
60. dakika	77,85	12,18	77,55	8,22	77,70	10,26	
2.saat	78,00	12,39	76,15	11,36	77,07	11,77	
4. saat	77,15	11,74	72,80	12,28	74,97	12,06	
8. saat	77,45	9,65	73,75	11,98	75,60	10,90	
24. saat	77,65	7,94	75,40	8,26	76,52	8,08	

Diastolik kan basıncı ölçümlerinde ise Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). DKB ölçümlerinde zamanlar arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark vardır ($p < 0,001$). DKB ölçümlerinde grup zaman etkileşiminde önemli düzeyde bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Grup I' de ; 0. dakika DKB değeri ortalamasına göre 4. ve 8. saat DKB değeri ortalamasında görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi ($p < 0,001$).

Grup II' de ; 0. dakika DKB değeri ortalamasına göre 4. ve 8. saat DKB değeri ortalamasında görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi($p<0,001$). Burada da istatistiksel olarak anlamlı olan değerler klinik açıdan anlamlı değildir.



Şekil 4.3. Gruplara göre diastolik kan basıncı dağılımı

Gruplar arasında anlamlı farklılık * $p<0,001$

Tablo 4.8. Gruplara göre SpO2 karşılaştırılması

SpO2 (%)	Grup I		Grup II		Toplam		P
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
0. dakika	97,30	2,88	97,55	1,31	97,42	2,21	0,304
30.dakika	97,75	2,33	98,10	1,58	97,92	1,97	
60.dakika	96,35	2,92	97,60	1,81	96,97	2,48	
2.saat	96,40	1,90	97,35	1,46	96,87	1,74	
4.saat	97,00	1,52	97,40	1,04	97,20	1,30	
8.saat	97,15	1,72	97,15	1,18	97,15	1,45	
24.saat	96,85	2,25	97,50	1,31	97,17	1,85	

Değerlendirilen bir diğer parametre saturasyon ölçümü idi. Saturasyon değerleri açısından Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0,05$). Saturasyon ölçümlerinde zamanlar arasında anlamlı

düzeyde bir fark vardı ($p<0,05$). Fakat bu, 30.dakika SpO2 değerine göre 60. dakika ve 2. saat SpO2 değerlerinde görülen düşmenin klinik açıdan anlamı yoktur.

Saturasyon ölçümlerinde grup zaman etkileşiminde anlamlı düzeyde bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

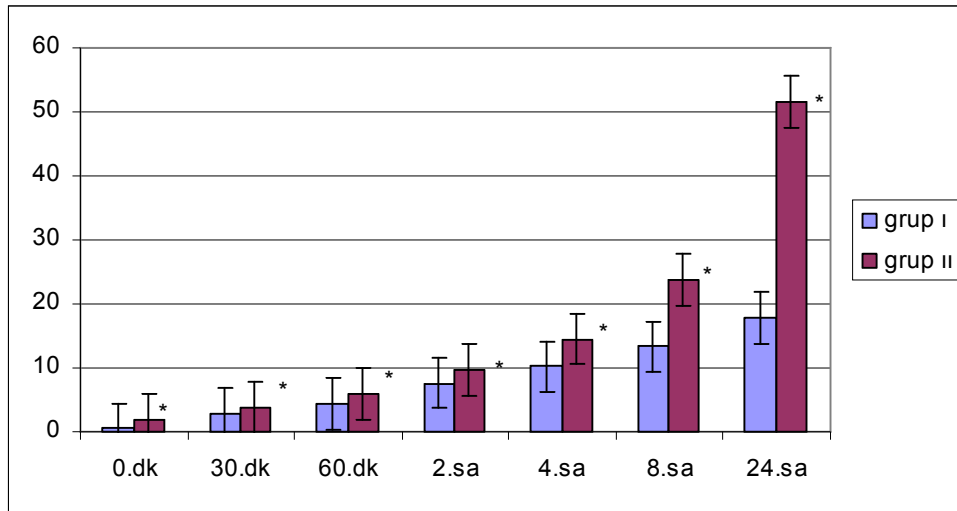
Tablo 4.9.Gruplara göre Morfin tüketiminin karşılaştırılması (1 cc de 0,5 mg morfin bulunmaktadır)

Morfin tüketimi (ml)	Grup I		Grup II		p
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
0.Dakika	0,5	0,88	1,8	0,89	0,000
30.Dakika	2,8	2,09	3,8	1,28	
60. Dakika	4,3	2,69	5,9	2,38	
2.saat	7,6	4,38	9,7	4,26	
4.saat	10,2	6,28	14,5	5,53	
8.saat	13,3	9,45	23,8	8,77	
24.saat	17,9	15,09	51,5	15,67	

Yapılan çalışmanın amacına yönelik olarak, değerlendirilen parametrelerin en önemlilerinden birisi olan morfin tüketimi ölçümlerinde, Grup I ile Grup II arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde fark bulunmuştur ($p<0,001$). Morfin tüketimi ölçümlerinde zamanlar arasında ve grup zaman etkileşiminde de ileri düzeyde bir fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Grup I ve Grup II'de ;zamanlar arasında (0. dakika 30. dakika, 60. dakika,2. saat, 4. saat, 8. saat, 24. saat) morfin tüketimi değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,001$).

Gruplar arasında morfin tüketimi açısından 0. dakika, 30. dakika, 60. dakika 2. saat, 4. saat, 8. saat, 24. saatte ileri düzeyde anlamlı fark vardı ($p<0,001$).



Şekil 4.4. Gruplara göre morfin tüketiminin karşılaştırılması

Gruplar arasında anlamlı farklılık * $p < 0,001$

Tablo

4.10.

Gruplara göre yan etkileri n dağılımı

Yan etkiler		grup		Total
		1.00	2.00	
0.dk yan etkiler	hiç yok	19	17	36
	bulantı, kusma	1	3	4
30.dk yan etkiler	hiç yok	15	16	31
	bulantı, kusma	3	4	7
	baş dönmesi	1	0	1
	terleme	1	0	1
60.dk yan etkiler	hiç yok	14	11	25
	bulantı, kusma	3	2	5
	baş ağrısı	0	1	1
	baş dönmesi	1	3	4
2.saat yan etkiler	hiç yok	18	17	35
	baş ağrısı	0	1	1
	baş dönmesi	1	1	2
	ağız kuruluğu	1	1	2
4.saat yan etkiler	hiç yok	19	18	37
	ağız kuruluğu	1	1	2
	kaşıntı	0	1	1
8.saat yan etkiler	hiç yok	19	18	37
	bulantı, kusma	0	2	2
	ağız kuruluğu	1	0	1
24.saat yan etkiler	hiç yok	17	17	34
	bulantı, kusma	1	3	4
	mide irritasyonu	1	0	1
	ağız kuruluğu	1	0	1

Zamanlara göre yan etki dağılımına bakıldığında ;

0. dakikada Grup II'de 3 hastada bulantı kusma görülürken Grup I'de 1 hastada görülmüştür.

30. dakikada Grup I'de 1 hastada baş dönmesi 1 hastada terleme görülürken Grup II'de bu yan etkiler olmamıştır. Her iki grupta bulantı kusmanın en fazla görüldüğü zaman 30. dakikadır.

60. dakikada Grup I'de 3 hastada Grup II'de ise 2 hastada bulantı kusma görülmüştür. Grup II'de 1 hastada baş ağrısı olurken Grup I'de baş ağrısı saptanmamıştır. Ağız kuruluğunun en fazla görüldüğü dönem 60. dakikadır. Yan etkilerin en çok görüldüğü dönemdir.

2. saatte her iki grupta da birer hastada ağız kuruluğu ve baş dönmesi görülürken Grup II'de 1 hastada baş ağrısı olmuştur.

4. saatte Grup II'de 1 hastada kaşıntı olmuştur. Grup I'de hiç kaşıntı saptanmamıştır.

8. saatte Grup II'de 2 hastada bulantı kusma görülmüştür.

24. saatte Grup I'de 1 hastada mide irritasyonu saptanırken Grup II'de hiç mide irritasyonu olmamıştır. Grup II'de 3 hastada Grup I'de ise 1 hastada bulantı kusma olmuştur.

Sonuçta ; Her iki grupta da 10' ar hastada hiç yan etki görülmemiştir. Grup I'de 5 hastada bulantı kusma görülürken Grup II'de 8 hastada bulantı kusma saptanmıştır. Grup I'de 1 hastada terleme, 1 hastada mide irritasyonu bulguları görülürken Grup II'de bu yan etkilere rastlanmamıştır. Grup II'de 2 hastada baş ağrısı olmuştur fakat Grup I'de hiç baş ağrısı görülmemiştir. Grup II'de 1 hastada kaşıntı olmuştur. Grup I'de kaşıntı şikayeti saptanmamıştır.

Tablo 4.11.Ağrı ile ilişkilendirilebilen aktiviteler:

			Grup		Toplam
			I	II	
Genel aktivite	12. saat	Etkisi yok	4	1	5
		Hafif	5	3	8
		Orta	10	10	20
		Ciddi	1	5	6
		Çok ciddi	0	1	1
	24. saat	Etkisi yok	4	4	8
		Hafif	6	10	16
		Orta	9	5	14
Ciddi		1	1	2	
Ruhsal durum	12. saat	Etkisi yok	12	2	14
		Hafif	5	5	10
		Orta	1	10	11
		Ciddi	2	2	4
		Çok ciddi	0	1	1
	24. saat	Etkisi yok	12	3	15
		Hafif	5	13	18
		Orta	1	4	5
Ciddi		2	0	2	
Uyku düzeni	12. saat	Etkisi yok	9	1	10
		Hafif	6	3	9
		Orta	4	15	19
		Ciddi	1	1	2
	24. saat	Etkisi yok	9	2	11
		Hafif	7	13	20
		Orta	3	5	8
		Ciddi	1	0	1
Diğer kişilerle iletişim	12. saat	Etkisi yok	17	4	21
		Hafif	2	6	8
		Orta	1	8	9
		Ciddi	0	2	2
	24. saat	Etkisi yok	17	5	22
		Hafif	2	13	15
Yemek yeme düzeni	12. saat	Etkisi yok	6	2	8
		Hafif	10	6	16
		Orta	4	9	13
		Ciddi	0	3	3
	24. saat	Etkisi yok	7	3	10
		Hafif	9	13	22
Kişisel ihtiyaçlarını giderebilme	12. saat	Etkisi yok	1	1	2
		Hafif	2	2	4
		Orta	13	10	23

		<i>Ciddi</i>	3	7	10
		<i>Çok ciddi</i>	1	0	1
	<i>24.saat</i>	<i>Etkisi yok</i>	2	2	4
		<i>Hafif</i>	1	7	8
		<i>Orta</i>	14	6	20
		<i>Ciddi</i>	2	5	7
		<i>Çok ciddi</i>	1	0	1
Öksürme nefes alma yatakta dönme	<i>12.saat</i>	<i>Etkisi yok</i>	7	2	9
		<i>Hafif</i>	9	4	13
		<i>Orta</i>	3	9	12
		<i>Ciddi</i>	1	4	5
		<i>Çok ciddi</i>	0	1	1
	<i>24.saat</i>	<i>Etkisi yok</i>	8	2	10
		<i>Hafif</i>	8	10	18
		<i>Orta</i>	3	7	10
	<i>Ciddi</i>	1	1	2	
Memnuniyet derecesi	<i>12.saat</i>	<i>Mükemmel</i>	9	4	13
		<i>İyi</i>	8	14	22
		<i>Ort</i>	3	2	5
	<i>24.saat</i>	<i>Mükemmel</i>	13	7	20
		<i>İyi</i>	5	11	16
		<i>Ort</i>	1	2	3
	<i>kötü</i>	1	0	1	

Ağrı ile ilişkili olan aktiviteler üzerine ilaçların etkilerine bakıldığında; Genel aktivitelerinin ağrıya bağlı etkilenmesi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Grup II'de 12. saatte yapılan değerlendirmelerde Grup I'e göre ciddi düzeyde etkilenim saptandı.

Gruplar arasında ruhsal durumun etkilenmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Grup II'de Grup I'e kıyasla orta derecede daha fazla ruhsal durum etkilenimi söz konusu idi.

Gruplar arasında uyku durumunun etkilenmesi açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık saptandı ($p < 0,01$). Grup II'de Grup I'e oranla orta derecede daha fazla uyku durumu etkilenimi söz konusu idi.

Gruplar arasında diğer kişilerle iletişimin etkilenmesi açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde farklılık saptandı ($p < 0,001$). Grup II'de Grup I'e göre diğer kişilerle iletişimin orta derecede daha fazla etkilenimi söz konusu idi.

Gruplar arasında yemek yeme düzeninin etkilenimi açısından anlamlı düzeyde farklılık saptandı($p<0,05$). Grup II' de daha fazla etkilenim söz konusu idi.

Gruplar arasında ağrıya bağlı kişisel ihtiyaçlarını giderebilme açısından fark yoktu ($p>0,05$).

Gruplar arasında öksürme, nefes alma, yatakta dönme açısından farklılık mevcuttu ($p<0,05$).

Hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

TARTIŞMA

İyi bir postoperatif analjezi, ağrının neden olduğu negatif etkilerin bir çoğunu önlemektedir, bu nedenle postoperatif ağrının tedavi edilmesi gerektiği tüm otoritelerce kabul edilmektedir.

Hastanın postoperatif dönemde de konforunun sürdürülmesi gereklidir. Bunun için ağrı başlamadan ağrı tedavisine başlanmalıdır. Bu durum postoperatif dönemde hastanın, stres, anksiyete, morbidite, hastanede kalış süresi ve maliyetini azaltmaktadır.

Tüm sağlık çalışanlarının temel görevi ağrıyı gidermek olduğundan, cerrahi sonrası ağrı tedavisinin en önemli endikasyonu insancıl olmaktır.

Postoperatif ağrı tedavisinin önemi konusunda yüksek bir bilinçlilik düzeyi olmasına rağmen, bir çok çalışma ve araştırmanın sonuçları cerrahi sonrası kabul edilemez oranda yüksek ağrı insidansı gözlendiğini göstermektedir.

Farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir Fransız çalışması, hastaların % 46,4' ünün cerrahi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğunu göstermiştir(36). Bir İngiltere çalışmasının bulguları ise, günlük cerrahi hastalarının % 82 ye varan bir kısmının operasyon alanından ağrılı biçimde ayrıldığını göstermiştir(37). 17 ülkede gerçekleştirilen bir Avrupa araştırmasında, Rawal ve ark.anestezistlerin ortalama %55 'inin cerrahi alanlarında ağrı tedavisinden tatmin olmadıklarını bildirmiştir(38).

Postoperatif ağrı tedavisinden mevcut memnuniyetsizlik, kısmen tek ajan tedavilerine bağlı olabilir.

Postoperatif ağrının tedavisinde opioidlerin kullanımı modern cerrahinin başlangıç dönemleri kadar eski olmakla beraber , kullanımlarını kısıtlayan yan etkiler gözlenebilir ve yetersiz ağrı kontrolüne neden olabilir. Postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol ve NSAİ ilaçların kullanımı yenidir. Bunun en önemli sebeplerinden biri bu grup ilaçların postoperatif analjezi amacıyla kullanımlarında yeterince etkin olamamalarıdır.

Dengeli analjezi, farklı analjeziklerin birlikte kullanımları ile aditif yada sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilmesi ve uygulanan daha düşük analjezik dozu ve yan etki profillerindeki farklılıklar nedeniyle, yan etkilerinin azalmasıdır(39).

Cerrahi hasar alanından kaynaklanan ve periferik sinir sistemi yoluyla merkezi sinir sistemine giden nosiseptif uyaran yollarının farklı olması, ağrının giderilebilmesi için birçok farklı mekanizma sağlar; farklı analjezikler arasındaki sinerjistik etkilerde analjeziklerin farklı etki mekanizmaları dolayısıyla olabilir.

Opioidler , endojen opioidlerin merkezi sinir sistemindeki spesifik reseptörler üzerindeki etkilerini taklit ederek analjezi sağlar.

Parasetamol ilk kez bir fenasetin metaboliti olarak tanımlanmıştır. Analjezik ve antipiretik etkinliği asetilsalisilik asit ile karşılaştırılabilir, ancak inflamasyon üzerine etkisi azdır. Parasetamol, prostaglandin sentezini sağlayan sinir sistemi siklooksijenazını selektif olarak inhibe eden, santral etkili bir ilaçtır. Spinal serotonerjik yollara dayanan diğer santral mekanizmalar da parasetamolün etki mekanizmasına dahil olabilir.

Dengeli analjezi teorisinde, sıklıkla morfin ile parasetamol gibi opioid ve non opioid analjezik kombinasyonu sonucu ağrı giderilmesi ve opioid azaltıcı etki değerlendirilerek test edilmiştir.Parasetamolün kombinasyon çalışmalarında, opioid azaltıcı etkilerinin olduğu, toplam opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir (43,44,46).

Vertebra cerrahisinden sonra geleneksel olarak opioid analjezikler kullanılmakta idi. Bazı opioidler etkin olsalar dahi mevcut yan etkileri kullanımlarını kısıtlamakta idi. Bu sebeplerden dolayı bu tür operasyonlarda intravenöz parasetamolün kullanımı araştırılmaya başlanmıştır. Biz de, iv parasetamolü lomber laminektomi diskektomi operasyonu geçiren hastalarda opioid azaltıcı etkileri nedeni ile kullandık ve morfin azaltıcı etkisini saptamayı planladık.Yapılan çalışmalar sonucunda iv parasetamolün infüzyon sonrası pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre daha fazla olduğu, bununla kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Böylece oral formun tersine (1g'ın üzerinde tavan etki) iv parasetamol ile 2 grama kadar tavan etki gösterilmemiştir(11). İv parasetamol ile analjezi başlangıcı oral parasetamolden daha hızlıdır ve maksimum ağrı dindirmeye kadar geçen süre daha kısadır, bu nedenle iv parasetamol tedavinin ilk saatinde ağrı yoğunluğunu azaltmada daha etkindir .

Fletcher D ve ark nın (40), rat'lara intravenöz morfin, parasetamol, diklofenak vererek yaptıkları çalışmada her ilaç için pik değere enjeksiyondan 10-20 dakika

sonra ulaşmışlar ve tekrar analjezik ihtiyacı 40-80 dakika sonra olmuştur. Moller P ve ark nın (41) oral cerrahi sonrası ağrısı olan hastalarda iv parasetamol 1g, oral parasetamol 1g ve plasebo ile analjezi başlangıcına kadar geçen sürenin belirlenmesi ve karşılaştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada iv parasetamol gruplarında maksimum ağrı dindirmeye kadar geçen süre oral parasetamol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 15 dakikaya karşılık 1 saat). Ağrı yoğunluğundaki değişimlerin ve ağrı dindirme skorlarının analizi, tedavinin ilk saatinde iv parasetamolün oral parasetamol tedavisine göre ağrıyı anlamlı olarak daha fazla azalttığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da gruplara göre ilk analjezik ihtiyaç süresi dağılımına bakıldığında, en erken analjezik ihtiyacı grup II de olmuştur. Grup I'de (54.75 dakika), Grup II'de (19.50 dakika) olduğu saptandı. Hastalar değerlendirilmenin başlangıcında henüz tam olarak uyanmamış olduklarından hastaların postoperatif bu ilk dönemdeki rahat durumları belirgin bir ağrıları olmadığı şeklide yorumlanabilir.Hastalar tam olarak istenen bilinç düzeyine ulaştıklarında değişen değerlerde ağrı ifade etmişlerdir.

Peduto VA ve ark.nın (42) morfinle kombine olarak kullanılan iv parasetamolün analjezik etkinliğinin ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi amacıyla yaptığı çalışmada propofol, vekuronyum ve fentanil den oluşan bir standardize protokol ve oksijen içinde nitröz oksit ve izofluran kombinasyonu ile genel anestezi uygulanmış. Cerrahi sonrasında hastalara altı saatlik aralarla parasetamol 1 g yada plasebo iv infüzyonu alacak şekilde iki gruba ayrılmış. Morfin bir HKA cihazı kullanılarak tüm hastalara uygulanmış. Temel etkinlik kriteri olarak 24 saat boyunca gereken toplam HKA morfin dozu ve kendi kendine uygulanan bolus sayısı alınmış.1-2 saatte bir VRS ve VAS kullanılarak ağrı değerlendirilmesi yapılmış, 24 saat sonunda beş puanlı bir sözel oranlama skalası kullanılarak global etkinlik değerlendirilmiş. 24 saatlik çalışma süresince toplam morfin miktarı ve gereken bolus sayısının iv parasetamol grubunda plaseboya göre anlamlı olarak azaldığı saptanmış. Toplam morfin dozu ve kendi kendine uygulanan HKA bolusları açısından morfin azaltıcı etki sırası ile %46 ve %43 olarak saptanmış. İv parasetamol grubunda cerrahi sonrası ilk saatlerde daha düşük ağrı skorlarına doğru bir eğilim olmakla birlikte, 24 saatte VAS ve VRS ile değerlendirilen ağrı yoğunluğu her iki tedavi grubunda da gittikçe azalmış. Global etkinlik iv parasetamol alan hastaların % 87'sinde "iyi" yada "mükemmel" olarak tanımlanırken, kontrol grubu hastalarında

bu oran %65 imiş,yani istatistiksel olarak anlamlı fark varmış. Hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiş. Sonuçta iv parasetamolün iyi tolere edildiği ve ortopedik cerrahi sonrası opioid kullanımını azaltıcı etki gösterdiği, iv parasetamol ve opioid kombinasyonu alan hastalarda toplam tedavi memnuniyeti tek başına opioid alan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu nedenle iv parasetamolün orta şiddetli ağrının tedavisinde opioidleri tamamlayıcı bir tedavi olarak NSAİ ilaçlara alternatif bir seçenek olacağı bildirilmiş.

Hernandez-Palazon ve ark.'nın (43) spinal füzyon cerrahisi uygulanan hastalarda morfin tedavisine iv parasetamol eklendiğinde ortaya çıkan analjezik etkinlik ve yan etki insidansının değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada anestezi; tiopental, fentanil ve vekuronyum ile indüklenip oksijen , nitroz oksit, fentanil infüzyonu ve vekuronyum ile idame ettirilmiş. Hastalar 15 dakikalık infüzyonlar şeklinde iv parasetamol 1 g yada plasebo alacak şekilde randomize edilmiş. İnfüzyonlar üç gün boyunca altı saatlik aralıklarla uygulanmış. Hasta kontrollü analjezi ile her iki grubada morfin uygulanmış. Morfin kullanımının ve analjezinin değerlendirimi sekiz saatlik aralarla yapılmış. Hastaların ağrı değerlendirimi VAS ve VRS ile yapılmış. Sedasyon altı puanlık skala ile değerlendirilmiş. Bir fark gözlenmeyen ilk saatin dışında morfin dozları parasetamol alan grupta plaseboya göre anlamlı olarak daha az saptanmış. Morfin azaltıcı etki %46 olarak bulunmuş. 40. ve 56. saatlerde ağrı skorları iv parasetamol alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük, bunun dışında ağrı değerlendirmesi 72 saatlik çalışma süresince her iki grupta benzer olarak saptanmıştır (yani diğer zamanlarda fark saptanmamış). Tüm hastalar için sedasyonun derecesi genellikle hafifmiş, ancak cerrahi izleyen üçüncü günde sedasyon iv parasetamol grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha az bulunmuş. Sonuçta ortopedik postoperatif ağrısı olan hastalarda opioid rejimine iv parasetamol eklenmesinin güvenli, etkin olduğu ve azaltıcı etkisinin bulunduğu saptanmış.

Hynes D ve ark'nın(44) total kalça artroplastisi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde tekrarlayan iv propacetamol hidroklorid ve im diklofenak dozlarının analjezik etkinliği ve tolerabilitesini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada spinal anestezi altında tek taraflı komplikasyonsuz total kalça artroplastisi uygulanan 35-80 yaşlarında 120 hasta üç gruba ayrılmış. Birinci gruba 5 saat arayla 1g iv parasetamol, ikinci gruba bir doz 75 mg im diklofenak enjeksiyonu , üçüncü gruba

ise eşgörünümlü iv infüzyon yada im enjeksiyon şeklinde plasebo verilmiş. Primer etkinlik kriteri olarak toplam ağrı dindirme ve dozdan 1 saat sonra ağrı dindirme kullanılmış. Sekonder etkinlik kriteri arasında ağrı yoğunluğundaki değişim skorları toplamı (VAS, VRS), tekrar ilaç kullanan hastaların sayısı ve hastanın tedaviyi global değerlendirmesi kullanılmış. Ayrıca yaşamsal belirtileri ve yan etkileri içeren güvenilirlik kriterleride ölçülmüş. İv parasetamol ve diklofenak gruplarında, toplam ağrı yoğunluğu göstergelerinin her üçüde plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Doz sonrası 5. ve 10. saatlerde iv parasetamol ve diklofenak arasında anlamlı farklılık saptanmamış. İv parasetamol grubundaki hastalarda doz sonrası 60 dakikada plasebo grubuna göre daha yüksek ağrı dindirilme skoru elde edildiyse de , bu farklılık diklofenak ve plasebo arasında gözlenmemiş. 5 ve 10 saat sonra tekrar ilaç alan hastaların sayısının ve tedavinin hasta tarafından global değerlendirilmesinin analizi ile de iv parasetamol ve diklofenagin her ikisinde plasebodan anlamlı olarak daha etkin olduğu doğrulanmış. Hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiş. En az bir yan etki bildirilen hastaların sayısı tedavi grupları arasında anlamlı olarak farklı değilmiş. Sonuçta 5 saat ara ile uygulanan iki iv parasetamol 1 g infüzyonunun güvenilir ve etkin olduğu ve plasebodan anlamlı olarak daha üstün analjezi sağladığı saptanmış. Ayrıca total kalça replasman cerrahisi sonrası orta şiddetli postoperatif ağrısı olan hastalarda iki iv parasetamol 1 g infüzyonuyla sağlanan analjezik etkinin, diklofenak 75 mg im enjeksiyonu ile sağlanana benzer olduğu görülmüş.

Delbos A ve ark nın(45) ortopedik cerrahi sonrası postoperatif ağrısı olan hastalarda iv parasetamol ilavesinin günlük morfin tüketimini hangi oranda azaltacağına belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada diz ligamentoplastis uygulanan 19-70 yaş arası 60 hastaya genel anestezi propofol, vekuronyum , enfluran, fentanil ile standart dozlarda uygulanmış. Hastalar iv parasetamol yada plasebo alacak şekilde randomize edilmiş. Cerrahinin ardından tüm hastalara 6 saatlik aralarla 15 dakikalık tekrarlayan iv infüzyonlar uygulanmış. Hasta ağrı duyduğunda tatmin edilmiş ağrı giderimi sağlanıncaya kadar morfin (4 mg bolusun ardından 10 dakikalık aralarla 1 mg) uygulanmış. Tüm hastalara HKA ile morfin verilmiş (1mg bolus, 15 dakika dışarıda tutma aralığı, bazal akım 0.5 mg/saat).24 saatteki toplam morfin dozu ve gereken bolusların sayısı ölçülmüş. Yapılan değerlendirmede iv parasetamol grubunda morfin tüketiminin anlamlı olarak

azaldığı saptanmış. 24 saatlik sürede gereken bolus sayısı %37 oranında azalmış. Tüm değerlendirme noktalarında, iki grup arasında ağrı yoğunluğundaki değişimler yada global etkinlik açısından anlamlı fark gözlenmemiş. Beş puanlı sözel skala ile değerlendirilen global etkinlikte parasetamol grubunun lehine olan bir eğilim saptanmıştır (%75'e karşılık %50) . İki grup arasında yan etkiler açısından fark saptanmamış. İv parasetamol çok az yan etki ile iyi tolere edilmiş.

Bizim çalışmamızda yapılan değerlendirmede VAS'a göre 0.dakika ölçüm değerlerinde Grup I'deki değerler, Grup II'ye göre anlamlı derecede daha düşüktü. Daha sonraki değerlendirmelerde Grup I in, grup II ye göre 4. ve 24. saatlerdeki VAS değerlerinin daha düşük seyrettiği gözlemlendi. Bu sonuçlara göre intravenöz parasetamol ve morfinin birlikte kullanılmasının aditif yada sinerjistik etki sağladığı, analjezi kalitesini arttırdığı yani dengeli analjezi oluşturduğu düşünülebilir.

İlaçların hemodinami üzerine etkisi ve ağrı duyan hastalarda bir gösterge olacağı düşünülerek hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik (SKB), diastolik (DKB) ve ortalama arter basıncı değerleri ölçüldü. Avellaneda C ve ark nın(46), tek doz iv parasetamol 1 gr, ketarolak 30 mg, ve metamizol 2 gr uygulamasının kalp cerrahisi sonrası hemodinamik parametreler ve postoperatif ağrı üzerine etkilerini kıyaslamak amacıyla yaptıkları çalışmada elektif koroner ve/veya kalp kapak cerrahisi geçiren 18-80 yaş arası 72 hasta mekanik ventilasyon ve orotrakeal entübasyondan ayrıldıktan sonra, 15 dakikalık infüzyonla parasetamol 500 mg, metamizol 2 g, ketarolak 30 mg olacak şekilde randomize edilmiş. Çalışma 60 dakika sürmüştür. Başlangıçta ve ilaç infüzyonundan 15,30,45 ve 60 dakika sonra KAH, SKB, DKB, sistolik pulmoner arter basıncı, diastolik pulmoner arter basıncı, santral venöz basınç, pulmoner kapiller wedge basıncı ölçülmüştür. Başlangıçta ve 60. dakikada hemodinamik değişkenler ve kan gazları ölçülmüştür. Ağrı, başlangıçta ve 60 dakika sonra sözel oranlama skalası kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm çalışma ilaçları ile 60 dakikada anlamlı ağrı kesici etki oluşmuştur. Hiçbir ilacın analjezik etkinliği, hemodinamik olarak stabil hastalara uygulandığında hemodinamik parametrelerde klinik olarak anlamlı bozulma ile ilgili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda bakılan parametrelerde en yüksek değerler , ilk analjezik ihtiyacı duydukları sürelerde saptandı. Ağrının azaldığı ileri saatlerde ise hemodinami daha stabil seyretti.

Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunum fonksiyonları üzerine kötü etkileri ve sedasyon nedeniyle uyanmayı geciktirici

etkileri gelmektedir. Çalışmamızda bu etkiyi göz ardı etmemek için, postoperatif dönemde hastaların saturasyon düzeyleri gözlemlendi ve hastaların ağrı değerleri ile birlikte Ramsey sedasyon skorlamaları yapıldı.

Hastaların Ramsey değerlerinde, 0. dakikada anlamlı fark saptanmıştır. 0. dakikada Grup I de 13 hastada Ramsey değeri 1 iken, Grup II de 6 hastada Ramsey değeri 1 olarak saptandı. Diğer zamanlarda yapılan ölçümlerde her iki grupta ve gruplar arasında farklılık saptanmadı. Hernandez-Palazon J ve ark'nın (43) yaptıkları çalışmada ise tüm hastalar için sedasyonun derecesi genellikle hafifti, ancak cerrahi izleyen üçüncü günde sedasyon iv parasetamol grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha azdı.

Yapılan SpO2 değeri ölçümlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak her iki grupta da 20. dakika değerine göre 60. dakika ve 2. saat değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte klinik açıdan anlamlı değildi. Hiçbir hastada naloksan kullanımını gerektirecek şiddette solunum depresyonu olmamıştır.

Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon yada kanama yapmaz. Ancak çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü yada ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Çalışmamızda cerrahi ekibe bu durum bildirilerek hastalar izlenmiş hiçbir hastada kanama artışına ait bulguya rastlanmamıştır. Bu sonuç benzer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Yinede peptik ulcus ve kanama riski olan hastalar minimal de olsa mevcut trombositopeni riski nedeniyle çalışmamıza dahil edilmemiştir. Postoperatif 24. saatte Grup I'den bir hastada mide yanması ve ağrı şikayeti olmuştur. Yan etkiler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır, fakat zamanlar arasında fark saptanmıştır. 30. dakikada bulantı kusma insidansı diğer zamanlara oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Delbos ve ark'nın(45) yaptığı çalışmada her iki grup arasında yan etkiler açısından fark yoktu, iv parasetamol çok az yan etki ile iyi tolere edildi. Van Aken H ve ark'nın(47) iv parasetamol, morfin ve plasebonun tekrarlayan infüzyonlarının relatif analjezik etkinliklerinin ve tolerabilitelerinin karşılaştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada genel anestezi altında bir yada daha fazla gömülü üçüncü moların çıkarılması sonrası orta-şiddetli postoperatif ağrısı olan 15-70 yaş arası 95 hasta üç gruba ayrılmış. Birinci gruba 15 dakikalık iv parasetamol 1g infüzyonu + 5 saat sonra 15 dakikalık iv parasetamol 500 mg infüzyonu, ikinci

gruba 10 mg morfin enjeksiyonu + 5 saat sonra 5 mg im enjeksiyon, üçüncü gruba ise eşdeğer iv infüzyon yada im enjeksiyon şeklinde plasebo uygulanmış. 10 saat süresince ağrı yoğunluğundaki değişim skorları toplamı ve toplam ağrı dindirme tekrar ilaç kullanan hastaların sayısı ve tekrar ilaç kullanımına kadar geçen süre ölçülmüş. Ayrıca yaşamsal belirtiler ve yan etkiler gibi güvenilirlik kriterleride ölçülmüş. Doz sonrası ilk 5 saatte, iki aktif ilaç ve plasebo arasında ağrı yoğunluğundaki değişim skorları toplamı ve toplam ağrı dindirme açılarından yüksek oranda anlamlı farklılık saptanmış. 5 saatlik süreç sonunda tekrar ilaç gereksinimi olan hasta sayısı plasebo grubunda morfin ve iv parasetamol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuş. Fakat parasetamol ve morfin grubu arasındaki fark anlamlı değilmiş. İv parasetamol iyi tolere edilmiş ve hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiş. Yan etkiler iv parasetamol grubunda morfin grubuna göre anlamlı olarak daha az saptanmış.

Varrassi G ve ark nın(48) elektif histerektomi sonrası iv parasetamol yada ketorolak ile kombine edildiğinde gereken relatif morfin dozunun karşılaştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada elektif abdominal histerektomi geçiren 18-70 yaş arası 176 kadın hastaya morfin, bolus dozu 0,02 mg/kg, dışarıda tutma aralığı 5 dk, ilk 1 saatte 0.1 mg/kg max. doz olacak şekilde ayarlanmış bir HKA cihazı ile uygulanmış. Hastalar biri trakeal ekstübasyon sırasında diğeri de 6 saat sonra olmak üzere, iki 15 dakikalık iv infüzyon şeklinde; parasetamol 1g ve ketorolak 30mg alacak şekilde ayrılmış. Çalışma 12 saat sürmüştür. Yapılan değerlendirmede İki grup arasında morfin gereksinimi açısından fark saptanmamış. Hastaların değerlendirdiği global etkinlik her iki grupta benzer saptanmış iyi yada mükemmel olarak değerlendirilmiş. Koagülasyon parametrelerinde (kanama zamanı, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı) klinik olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir, ancak ketorolak grubunda kanama zamanında iv parasetamole göre bir uzama eğilimi gözlenmiştir. Parasetamol grubunda bir hastada enjeksiyon yerinde ağrı saptanmış.

Opioidlerin tersine , parasetamol reseptörlere bağlanma yolu ile ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir, bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon yada solunum depresyonu oluşturmaz. Morfinin ise en sık görülen yan etkilerinden birisi bulantı kusmadır.

Biz de çalışmamızda morfinin bu yan etkisini gözlemledik ve postoperatif dönemde Grup II de %40'a varan oranda bulantı kusma şikayeti saptandı. Bu oran

Grup I de %25 olarak saptandı. Hafif ve orta şiddetteki bulantı kusma bu çalışmadaki en sık yan etki olmuştur. Ancak unutulmamalıdır ki postoperatif bulantı kusmanın anestezi gazlarının atık etkisi ve cerrahi prosedürler ile de ilişkisi vardır.

Delbos A ve ark'nın(45) yaptığı çalışmada iv parasetamol grubunda morfin tüketimi anlamlı olarak azalmıştır. 24 saatlik sürede gereken toplam HKA dozu %24 oranında azalmıştır. Peduto VA ve ark nın (42) yaptığı çalışmada 24 saatlik ölçüm içinde toplam morfin miktarı iv parasetamol grubunda plaseboya göre anlamlı olarak azalmıştır. Toplam morfin dozu açısından % 46 oranında morfin azaltıcı etki saptanmıştır. Benzer şekilde Hernandez-Palazon J ve ark'nın(43) yaptığı çalışmada da bir fark gözlenmeyen ilk dört saatin dışında, morfinin kümülatif dozları iv parasetamol alan hastalarda plaseboya göre anlamlı olarak daha az bulunmuş. Morfin azaltıcı etki %46 imiş. Bizim çalışmamızda da yapılan bu çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. 24 saat sonunda Grup II de ortalama morfin tüketimi 51,5 iken Grup I de ortalama 17.9 olarak saptanmıştır.

Peduto VA ve ark'nın(42) yaptığı çalışmada global etkinlik iv parasetamol alan hastaların %87 sinde “iyi” yada “mükemmel” olarak tanımlanırken kontrol grubu hastalarında bu oran %65 olarak saptanmıştır.Yani gruplara arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Varrassi G ve ark nın(48) yaptığı çalışmadaki gibi hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.24.saatte ağrı tedavisinden memnuniyetini “mükemmel” yada “iyi” olarak değerlendiren hasta sayısı eşitti.

Çalışmamızda parasetamol ve morfin alan grupta genel aktivite, uyku düzeni, ruhsal durum ve yemek yeme düzeninin etkileniminin sadece morfin alan gruba göre daha az olduğu saptanmıştır. Buda morfinin tüketilen dozunun fazlalığı nedeni ile yan etkilerinin (çevreye ilgisizlik, öfori, disfori, midenin geç boşalması, bulantı, kusma, baş dönmesi) daha fazla görülmesine bağlanmıştır.

SONUÇLAR

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılacak ajanın; ağrıyı etkin biçimde gidermesi, yan etkilerinin en az olması ve uygulamasının kolay olması istenir.

Bu çalışmada kullanılan iv parasetamol ile toplam morfin tüketimi azaltılmış olup, ağrı ile ilişkilendirilebilen aktivitelerin yani genel aktivitenin , uyku düzeninin, ruhsal durumun, yemek yeme düzeninin, diğer kişilerle iletişimin iv parasetamol kullanılan grupta daha az etkilendiği saptanmıştır.

Parasetamolün postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerle kombine kullanımının etkin bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Erdine S., Postoperatif analjezi, Ağrı sendromları ve tedavisi, Editör: Erdine S. İstanbul. Nobel Kitabevi; 2003;33-43
2. Bonica J.J., Cancer pain, Editor: J.J. Bonica, The management of pain, 2nd ed, vol 1, Lea and Febiger, Philadelphia (1990), 400–60.
3. Howard L, Fields M.D. Pain. New York, Mc Graw Hill Book Company.1987;520-565
4. Mitchell RVD, Smith G.: The Control of acute post-operative pain. British Journal Anaesthesia.1988;63.:58-62
5. Keskin A, Operatif stratejide ağrının rolü, Ağrı.2004;16 (2):42-43
6. Eroğlu L.,Periferik analjezikler, Editör: Erdine S., Ağrı. 2.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2002;490-91-92
7. Carlsson K-H .Depression by morphine and the non- opioid analgesic agents.metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain 1988;32:313-26
8. Bonnefont J.Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. Drugs 2003;63 Special Issue 2: 1-4
9. Chandrasekharan NV .COX-3, a cyclooxygenase-I variant inhibited by Acetaminophen and other analgesic/antipiretic drugs: cloning, structure, and expression.PNAS 2002;99(21): 13926-31
10. Bannwarth B.Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. British Journal Clinical Pharmacology 1992; 34:79-81
11. Uçar A., Farmakoloji, 2.baskı,Ankara: Atlas Kitabevi, 2001;129-30
12. Özyalçın N. Süleyman, Akut Ağrı, Editör: Özyalçın N. Süleyman, Ankara: Güneş kitabevi, 2005;67-8
13. Erdine S.,Yücel A,Tramadol çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi.Ağrı 2004;ek,14:4

14. Kayhan Z., Ağrı, Klinik anestezi Editör: Kayhan Z., (2.baskı) İstanbul, Logos yayıncılık;1997:759-69
15. Moskowitz A,Goodman RR: Autoradiographic disrubution of MUI and MU, and Delta Opioid binding in the central nervous system of C-57 bl/6 BY and CYBK (Opioid receptör deficient) mice brain. 1985.Res.Vol 360 :108-129
16. Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflamation, American Journal of Medicine 1980;80:3-9
17. Kenny G., The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs, Current opinion anaesthesiology.1991;4:568-73
18. Kurt N., Akut ve kronik yara bakımı,İstanbul.2003:17-20
19. Özyalçın N. Süleyman.,Akut Ağrı, Editör: Özyalçın N. Süleyman, Ankara, Güneş kitabevi,2005;26
20. Chrubasik J, Schulte- Moenting J,Wuest H.:Tromadol an alternative spinal analgesic.2nd İnternational symposium regional anaesthesia. Williamsburg. Virginia,USA,1988.
21. Kenny GNC: Trometamol;a new non opioid analgsic. British Journal Anaesthesia.1990;65:445-447
22. Rawal N. Postoperatif Ağrı Tedavisi. İç:Erdine S,editör.Ağrı. 2.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2002;118-35.
23. Collins JV: Principles of Anesthesiology.Third Edition, Lea and Febiger. Pennsylvania.1993:88-105
24. Yücel A.,Hasta Kontrollü Analjezi.Editör: Erdine S,Ağrı, 2.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2002;144-51.
25. Cingi İ,Erol K,Özdemir M.Farmakoloji ders notları II.Eskişehir.1996:245-6.
26. Erdine S. Opioid Analjezikler. Editör: Erdine S, Ağrı. 2.baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2002;496-512.
27. Piguet V, Desmeules J, Dayer P.Lack of acetaminophen ceiling effect on

- R-III nociceptive flexion Reflex. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 53:321-4.
28. Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 1997;14(6):474-81.
 29. Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, 9th edition, 1996:617-57.
 30. Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease* 1996;28 (Suppl.I):S3-S6.
 31. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160:777-84.
 32. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *American Journal Therapeut* 2000;7(2):63-74.
 33. Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. *American Journal Therapeut* 2000;7(2):143-7.
 34. Lange Moller P., Irene Juhl G, Payen-Champenois C, and Ansgar Skoglund L. I.v. acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesthesia Analgesia* 2005;101:90-96.
 35. Cingi İ, Erol K, Özdemir M. Farmakoloji ders notları II. Eskişehir. 1996:262
 36. Poisson-salomon AS, Brasseur L, Lory C, Chauvin M., Durieux P. Audit de la prise en charge de la douleur postopertoire. *La Presse Medikale* 1996;25(22):1013-7.
 37. McHugh GA. The management of pain following day-case surgery. *Anaesthesiology* 2002;57:270-5.

38. Rawal N., Allvin R. Acute pain services in Europe: a 17-nation survey of 105 hospitals. The EuroPain Acute Pain Working Party. *European Journal of Anaesthesiology* 1998;15:354-63.
39. Kehlet H. Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesthesia Analgesia* 1993;77:1048-56.
40. Fletcher D. Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anaesthesiology* 1997;87(2):317-26.
41. Mooler P.S. Sinded-Pedersen, CT. Petersen, GI. Juhl, *British Journal of Anaesthesia* 2005 May;94(5):642-8 Epub 2005 Mar 24.
42. Peduto VA., M. Ballabio, S. Stefanini. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998;42(3):293-8.
43. Hernandez-Palazon J. Tortosa José A., Juan F. Martínez-Lage, and Domingo Pérez-Flores. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesthesia Analgesia* 2001;92:1473-6.
44. Hynes D., McCarroll M. and Hiesse-Provost O. Analgesic effectiveness and tolerability of repeated administrations of iv propacetamol hydrochloride and im diclofenac for the treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006 ;50 (3), 374–381.
45. Delbos A. Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Sympt Manage* 1995;10(4):279-86.
46. Avellaneda C., Gómez A., Martos F., Rubio M., Sarmiento J., S. de la Cuesta F., The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2000;17:85-90.

47. Van Aken.,Thys L., Veekman L., Buerkle H.,Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2004;98:159-65.
48. Varrassi G.Marinangeli F.,Agro F., Aloe L., Cillis P., Nicola A., Giunta F., Ischia S., Ballabio M., Stefanini S.,A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient controlled analgesia morphine : analgesic efficacy atolerability after gynecologic surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1999;88:611-6.