

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİDE PREEMPTİF
İNTRAVENÖZ PARASETAMOLÜN POSTOPERATİF
ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zeynep YILDIRIM

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2011**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİDE PREEMPTİF
İNTRAVENÖZ PARASETAMOLÜN POSTOPERATİF
ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zeynep YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Özgür CANBAY**

ANKARA

2011

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı adı geçen kişilere içtenlikle teşekkür ederim;

Eğitim ve öğretimime verdikleri katkı ve destekleri, bize sağladığı dayanışma, anlayış, bütünlük, güven ve huzur içindeki çalışma şartlarımızla, eğitimimiz boyunca önderlik etmiş olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR'a, tez çalışmalarımın her aşamasında bilimsel desteğini, sevgisini, hoşgörüsünü esirgemeyen tez hocam Sayın Doç. Dr. Özgür Canbay'a, bilimsel desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Saadet Özgen'e, Sayın Prof. Dr. Altan Şahin'e, Sayın Doç. Dr. Nalan Çelebi'ye, Sayın Uzm. Dr. Banu Ayhan'a, asistanlık eğitim ve öğretimime verdikleri emeklerinden dolayı tüm Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Hacettepe ameliyathanelerinde görev yapan tüm cerrahi branşların öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine,

Hacettepe ameliyathanelerinde beraber çalıştığım değerli araştırma görevlileri arkadaşlarıma, Dr. Necla Tokgöz'e

Hacettepe ameliyathanelerinde beraber çalıştığım tüm anestezi teknikeri ve hemşirelerine,

Eğitim ve öğretim hayatımın her aşamasında sonsuz sevgi ve anlayışlarını esirgemeyen aileme,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Zeynep YILDIRIM

ÖZET

Yıldırım, Z. Total abdominal histerektomide preemptif intravenöz parasetamolün postoperatif analjezi üzerine etkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010.

Bu çalışmada, total abdominal histerektomi cerrahisi geçirecek hastalara preemptif olarak uygulanan intravenöz (i.v.) parasetamolün postoperatif ağrı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Randomize ve çift kör olarak yapılan çalışmamıza, genel anestezi altında elektif total abdominal histerektomi cerrahisi planlanan ASA I-II grubu 18-75 yaş arası, 50 hasta dahil edildi. İndüksiyondan 15 dakika önce Grup I (n=25)'deki olgulara 1 gr. (100 cc) i.v. parasetamol (perfalgan), Grup II (n=25)'deki olgulara 100 cc serum fizyolojik verildi. Her iki gruptaki hastalara postoperatif 0. dakikada, 4 mg. yükleme dozu, bazal infüzyon yok, bolus dozu 1 mg., kilit süresi 5 dakika, 4 saatlik limit 40 mg. olacak şekilde i.v. morfin HKA başlandı.

Postoperatif 24 saat izlenen hastaların; 30., 60. dakikalarda ve 2., 4., 6., 12., 24. saatlerdeki Visual Analog Scale (VAS) ve Verbal Rating Scale (VRS) değerleri, tüm hastaların 30. dk., 60. dakika ve 2., 4., 6., 12., 24. saatlerde toplam morfin kullanım dozları, HKA istek sayısı, ilk morfin istem zamanı (Efektif Analjezi Süresi) kaydedildi. 0-6 saat ve 6-24 saatleri arasında bulantı- kusma skorları kaydedildi.

Parasetamol grubunda hareket ve dinlenme halindeki ağrı skorları ve 24 saatlik toplam morfin tüketimi anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Efektif Analjezi Süresi parasetamol grubunda daha uzun bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak; Total abdominal histerektomi operasyonu olan olgularda uygulanan preemptif 1 gr. i.v. parasetamolün ameliyat sonrası dönemde etkin bir analjezi sağladığı ve ameliyat sonrası morfin tüketimini azalttığı saptandı.

Anahtar sözcükler: preemptif analjezi, intravenöz parasetamol, postoperatif ağrı, TAH

SUMMARY

Yıldırım, Z. The effect of preemptive intravenous paracetamol in postoperative analgesia after total abdominal hysterectomy. Hacettepe University Medical Faculty, Anesthesiology and Reanimation Dept., Masters Degree Thesis, Ankara, 2010.

In this study, we aim to investigate the effect of preemptive intravenous (i.v.) paracetamol on postoperative pain in patients undergoing total abdominal hysterectomy surgery .

A total of 50 patients between the ages of 18- 75 years were included in the research done using randomized and double blind study methods. The patients, who were divided into ASA I-II groups, underwent elective total abdominal hysterectomy under general anesthesia . 15 minutes before induction, patients in Group I (n=25) were given 1 gr. (100 cc) i.v. paracetamol (perfalgan) while those in Group II (n=25) were given 100 cc serum physiologic . In both groups during the postoperative period, 4 mg. loading dose at 0 minutes, no basal infusion, then a bolus dose of 1 mg., a lock out period of 5 minutes, and finally a 4 hour limit 40 mg. of i.v. morphine HKA was started .

During the next 24 hours the patients were followed up and the following parameters were recorded: Visual Analogue Scale(VAS) and Verbal Rating Scale (VRS) values after 30., 60. minutes and after 2., 4., 6., 12., 24. hours, the total amount of morphine doses used by all the patients after 30.minutes., 60. minutes and after 2., 4., 6., 12., 24. hours, the number of HKA requests, and the time when morphine was first requested (Effective Analgesia Time). Nausea - Vomiting scores between 0-6 hours and 6-24 hours were also recorded .

In the Paracetamol group, both the pain scores at rest / during motion and the 24 hour morphine consumption were found to be significantly lower ($p<0,05$) .The Effective Analgesia Time in the paracetamol group was found to be longer ($p<0,05$).

As a result; we can conclude that the preemptive 1g. i.v. paracetamol given to patients undergoing total abdominal hysterectomy provides an effective postoperative analgesic effect and also reduces the amount of morphine consumption.

Key words: preemptive analgesia, intravenous paracetamol, postoperative pain, TAH

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA LİSTESİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AĞRI TANIMI.....	3
2.2. AĞRININ SINIFLAMASI.....	3
2.3. AĞRILI UYARANLAR	7
2.4. AĞRI RESEPTÖRLERİ	8
2.5. NÖROMEDİATÖRLER.....	10
2.6. AĞRI YOLAKLARI.....	10
2.7. AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ	16
2.8. POSTOPERATİF AĞRI TANIMI.....	21
2.9. POSTOPERATİF AĞRININ KOMPONENTLERİ	22
2.10. POSTOPERATİF AĞRIYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER	23
2.11. POSTOPERATİF AĞRININ POSTOPERATİF SÜRECE ETKİLERİ	23
2.12. POSTOPERATİF AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26
2.13. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ	33
2.14. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA).....	35
2.15. PREEMPTİF ANALJEZİ.....	36
2.16. PARASETAMOL	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. HASTA GRUPLARI VE UYGULAMA	48
3.2. İSTATİKSEL YÖNTEM	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
6. KAYNAKLAR	67

KISALTMA LİSTESİ

ASA	: American Society of Anesthesiologists
Ark	: Arkadaşları
COX	: Siklooksigenaz
EKG	: Elektrokardiyografi
GIS	: Gastrointestinal sistem
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
TAH	: Total Abdominal Histerektomi
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NSAİİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuar ilaç
TENS	: Trans-kutan sinir stimülasyonu
WDR	: Wide dynamic range
VAS	: Visuel Analog Scala
VRS	: Verbal Rating Scala
i.m.	: İntramuskuler
i.v.	: İntravenöz
s.c.	: Subkutan
kg.	: Kilogram
mg.	: Miligram
µg.	: Mikrogram
ml.	: Mililitre
dk.	: Dakika
st.	: Saat

MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
FEV 1	: Birinci dakika zorlu ekspiriyum volümü
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
GABA	: Gamma amino bütirik asit
LA	: Lokal anestezi
MEAC	: Minimum efektif analjezik konsantrasyonu
SD	: Standart deviasyon

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Gruplara ait demografik veriler (Ort±SD)	50
Tablo 4.2. Dinlenme halinde Visüel Analog Skala (VAS) değerleri (0-10).....	51
Tablo 4.3. Hareketle Visüel Analog Skala (VAS) değerleri (0-10).....	52
Tablo 4.4. Dinlenme halinde Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) değerleri (0-5)	53
Tablo 4.5. Hareketle Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) değerleri (0-5).....	54
Tablo 4.6. Tüketilen Toplam Morfin Miktarları (mg) (Ort±SD)	55
Tablo 4.7. Bolus Doz İstemleri (Ort±SD).....	56
Tablo 4.8. İlk analjezik istem zamanları (dakika) (Ort±SD)	57
Tablo 4.9. Grupların bulantı-kusma yönünden karşılaştırılması.....	57

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Ağrı Yolakları	16
Şekil 2.2.	Görsel ağrı skalası	29
Grafik 4.1.	Dinlenme halinde Visüel Analog Skala (VAS) değerleri	51
Grafik 4.2.	Hareketle Visüel Analog Skala (VAS) değerleri	52
Grafik 4.3.	Dinlenme halinde Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) değerleri.....	53
Grafik 4.4.	Hareketle Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) değerleri	54
Grafik 4.5.	Tüketilen Toplam Morfin Miktarları (mg).....	55
Grafik 4.6.	Bolus Doz İstemleri.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı şeklidir. Kişiyeye özgü olup, çok farklı şiddette olabilir ve subjektiftir (1,2). Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı olan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Sıkıntı, distres ve daha az olarak da terleme ve bulantı gibi otonom yanıtlar oluşturabilir. Yapılan çalışmalar, postoperatif hastaların % 30-75 kadarının orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir (3).

Son yıllarda postoperatif ağrının, preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının cerrahi işleme bağlı oluşan stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması, preemptif analjezi fikrini gündeme getirmiştir. Nosisepatif stimulusların afferent C lifleri aracılığı ile spinal kord dorsal nöronlarında hipereksitabiliteye neden olduğu gösterilmiştir. Preemptif analjezinin amacı ise oluşan bu sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrının engellenmesidir. Preemptif analjezi amacıyla birçok ilaç ve rejyonel blok denenmiştir (4,5).

Preemptif etki; opioid ile dorsal boynuzun uyarılabilirliğini azaltarak, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ile dokudaki prostoglandin sentezini azaltarak veya cerrahi kesi hattında, kesi yapılmadan önce lokal anestezi yapılarak sağlanabilir. Preemptif analjezide en az yan etkili ama en etkili ilaç arayışı halen sürmektedir (6). En çok kullanılan analjezik ilaçlar olan narkotiklerin bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, solunum depresyonu, sedasyon ve santral sinir sistemi depresyonu gibi yan etkileri vardır. Lokal anestezi ilaçlarının ise; sistemik toksisite uzamış sensoriyal, motor ve sempatik blok yoluyla idrar retansiyonu, venöz staz ve hipotansiyon gibi sakıncaları bulunmaktadır (7-10). Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ise mide irritasyonu, boğazda yanma hissi, bulantı ve hazımsızlık; bazıları da mukus ve bikarbonat sekresyonunun inhibisyonuna bağlı gastrik mukozada ülserasyona neden olur. Diğer yan etkiler ise sersemlik, baş ağrısı ve uyuşukluktur.

Klinik dozlarda parasetamol ise diğer analjeziklere gore daha az yan etki potansiyeline sahiptir; mideye iritan değildir, kan pıhtılaşmasını ve bobrek fonksiyonlarını etkilemez (11). Etkinliği iyi bilinen ve guvenli analjezi sağlayan bir ilaçtır. Primer olarak santral sinir sistemi (SSS) zerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemi indirekt etkilediğine inanılan non-opioid bir ajandır (12). İntravenöz enjeksiyonundan sonra kolayca kan-beyin bariyerini geçer. Klinik uygulamada Parasetamol NSAİİ'lerde tipik olarak gözlenen, gastrik mukozal irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmaz (13). Suda znen ve i.v. yolla verilebilen parasetamol formu Perfalgan (Bristol-Myers Squibb, Fransa) ağrı ya da hiperterminin tedavisi için iv yoldan kullanmak amacıyla geliştirilmiş infüzyon solüsyonudur (14,15).

Bu çalışmada, total abdominal histerektomi geçirecek hastalara preemtif olarak verilen 1 gr i.v. (16) parasetamolün postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerine etkisini değerlendirmeyi ve plasebo verilen kontrol hastalarıyla karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI TANIMI

Ağrı Latince "poena" (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen, tanımı oldukça güç bir kavramdır. Hekimlik mesleğinin kutsal bir konuma yerleşmesinin belki de en büyük ve en önemli nedeni ağrı tedavisidir. Böyle bir değerlendirme yapmamızı, insanlık tarihi boyunca en büyük çaresizliğin, ağrı ve acı karşısında yaşanmasına bağlayabiliriz. Ağrı, çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Kuruluşu (IASP) Taksonomi Komitesi tarafından 1979 yılında yapılan tanımlamaya göre ağrı; " olası veya varolan doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş olmayan, duyuşsal ve emosyonel bir deneyim "dir (1,2,3,16).

Ağrı her zaman subjektiftir. Her birey bu sözcüğün anlamını yaşamı boyunca edindiği deneyimlerle kavrar. Eğer hasta bir duyuyu ağrı olarak tanımlıyorsa hekim bunu ağrı olarak kabul etmek zorundadır.

2.2. AĞRININ SINIFLAMASI

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireylere ve yaşanılan ortama göre büyük farklılıklar göstermesi nedeniyle değerlendirilmesi, tedavisi ve standart bir sınıflama yapılabilmesi oldukça zordur. Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (1, 2, 3,16).

2.2.1. Kliniğe Göre

2.2.1.1. Fizyolojik ağrı:

Doku hasarı yapabilecek şiddete yakın ancak belirgin bir enflamasyon ya da sinir hasarı yapmayan, bası, yanma, sıcak, soğuk şeklinde olan ve algılandıkları derecenin biraz üzerine çıktığında ağrı oluşturan uyarıların neden olduğu bir duyu şeklidir (1).

2.2.1.2. Patolojik ağrı:

Dokuda enflamasyon veya sinir hasarı sonucu ortaya çıkan ağrıdır (1).

2.2.2. Süresine Göre

2.2.2.1. Akut ağrı:

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan uyaran ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarı başlayan ve yara iyileşmesi sürecinde giderek azalan ve kaybolan ağrıdır (1). Akut ağrı uyarı işlevi görür ve bir semptomdur (3). Nedeni; hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılardır. Şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık izlenen şekli postravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır. Beklenen ve beklenmeyen ağrı olarak ikiye ayrılır:

Beklenen ağrı: Önceden tahmin edilen ve koruyucu tedbir alınabilen ağrıdır. Diş çekimi, doğum ve postoperatif ağrı gibi (3).

Beklenmeyen ağrı: Kırık, yanık ve travmalarda görülen ağrıdır.

b) Kronik ağrı: Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronileştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Başlı başına bir hastalık olarak ele alınabildiği gibi sendrom olarak da değerlendirilmektedir (3).

2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre

2.2.3.1. Somatik ağrı:

Somatik sinirlerden kaynaklanıp, ani başlayan, keskin, iyi lokalize edilebilen tanısı kolay olan ağrıdır. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde veya periferik sinirler boyunca algılanır. İkiye ayrılır;

Yüzeysel somatik ağrı: Cilt, ciltaltı ve muköz membranlardan kaynaklanan, iyi lokalize, keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir. (16).

Derin somatik ağrı: Kas, tendon, eklem, veya kemiklerden kaynaklanan, künt, sızlama şeklinde ifade edilen ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır. Uyarının şiddeti ve süresi ağrının lokalizasyonunu etkiler (16).

2.2.3.2. Visseral ağrı:

Bir iç organ veya onları örten oluşumların (pariyetal plevra, perikard, periton) fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrıdır (16). Gerçek visseral ve parietal olarak ikiye ayrılır.

Gerçek visseral ağrı: Genellikle bulantı, kusma, kan basıncı ve kalp hızında değişikliklere neden olan anormal sempatik veya parasempatik aktivite ile birlikte. Yavaş artan, kolay lokalize edilemeyen, yansıma bölgelerine yayılan, künt, diffüz ve orta hatta olan ağrıdır (16).

Parietal ağrı: Genellikle organ etrafında veya uzak bir bölgeye yansıyabilen, bıçaklanma tarzında ve keskin karakterli ağrıdır (16).

Dokuların embriyonik gelişimi, migrasyonu ve afferent uyarı yollarının dağılımına bağlı olarak gerçek visseral ve parietal ağrı, lokalize ve yansıyan olmak üzere ikiye alt gruba daha ayrılır (16).

c) **Sempatik ağrı:** Yanma, sogukluk hissi ve üşüme tarzında sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağrılardır. Refleks sempatik distrofi, periferik damar hastalıklarına bağlı ağrılar ve kozalji örnek olarak verilebilir (18).

2.2.4. Mekanizmalarına Göre

2.2.4.1. Nosisseptif ağrı:

Nosisseptörler sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Ağrı ileten lifler ile omurilige, oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanan uyaranlar, nosisseptörler tarafından algılanır. Fiziopatolojik bazı olayların ve süreçlerin nosisseptörleri uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır (3). Birçok somatik ve viseral ağrı nosisseptif ağrıya örnek olarak verilebilir.

2.2.4.2. Nöropatik ağrı:

Periferik sinirlerde, travma veya metabolik hastalık sonucu nosisseptörlerin doğrudan etkilenmesiyle ortaya çıkan; uyuşukluk, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma, keçeleşme hissi şeklinde algılanan ağrıdır (3). Disk hernisine bağlı ağrılar ya da diyabetik nöropati sırasında ortaya çıkan ağrılar nöropatik ağrıya örnek olarak verilebilir.

2.2.4.3. Deafferentasyon ağrısı:

Somatosensoryal uyarıların MSS'deki iletiminin kesilmesiyle ortaya çıkan, yanıcı karakterde olan ve duysal kaybın olduğu bölgede görülen ağrıdır (3). Fantom ağrısı, talamik ağrı, brakial pleksus avülsiyonu sonucu ortaya çıkan ağrı örnek olarak verilebilir.

2.2.4.4. Reaktif Ağrı:

Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak çıkar. Myofasiyal ağrılar gibi.

2.2.4.5. Psikosomatik ağrı:

Ağrıyı açıklayacak organik bir neden olmaksızın ortaya çıkan somatik şikayetler veya daha sıklıkla varolan organik lezyonla şiddet ve süre bakımından orantısız derecede abartılmış ağrı şeklinde tarif edilebilir (18).

2.3. AĞRILI UYARANLAR

Ağrılı uyaranların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Cilt ve diğer organlar yalnızca ağrılı stimulusları algılayan spesifik reseptörlere sahiptir. Bu reseptörler serbest sinir uçlarında yer alır ve yüksek şiddetteki mekanik, termal, kimyasal stimuluslara karşı hassastır. Üç grupta toplanabilen ağrılı uyaranlar ilk olarak, serbest sinir uçlarındaki bu reseptörler tarafından algılanır ve A-delta ve C lifleri ile iletilir (ağrı iletimi ile ilgili afferent sinir lifleri): **1-** Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyaranlar,

2- Laktik asit birikimine neden olan iskemi,

3- Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon.

Ağrılı uyaranlar, A-delta ($A\delta$, myelinli) lifleriyle iletilen hızlı, keskin ve iyi lokalize edilebilen duyu veya C lifleriyle (myelinsiz) iletilen künt, yavaş başlayan ve iyi lokalize edilemeyen duyu şeklinde algılanır.

Cerrahi müdahale sonrası dokulardaki hasara bağlı oluşan yara, vücut tarafından en kısa sürede kapatılmaya ve dokuların sürekliliği sağlanmaya çalışılır.

Bu sürece yara iyileşmesi denir ve **enflamasyon, proliferasyon, reparasyon** olmak üzere üç faza ayrılır (18).

Enflamasyon fazı; yaraya bağlı olarak 1 ile 5. günler arasında oluşur. Postoperatif ağrı da bu dönemde görülür. İlk olarak yaralı damarlarda vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma sonucu primer hemostatik tıkaç oluşur. Yara yüzeyindeki trombositler subendotelial kollajene yapışarak kümeleşir. Açığa çıkan vazoaktif maddeler Hageman faktörü aktive eder. Trombosit granülleri boşalarak, serotonin, trombosit kökenli büyüme faktörü, platelet aktive edici faktör, adenosin difosfat ve tromboksan gibi endojen aljezik maddeleri açığa çıkarır ve çökerler (18).

Postoperatif ağrının mekanizmasında;

- İnsizyon ile cilt, cilt altı kesisi,
- Dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem,
- Sinir kesisine bağlı nöropati,
- Kas ve eklem gerilmesi rol oynamaktadır.

Postoperatif ağrı, somatik ve visseral ağrının kombinasyonu olup periferik nosiseptif mekanizma ile algılanır. Doku hasarı ile oluşan uyarılar periferik sinir iletimi (A δ ve C) yoluyla yapılır. Cilt afferentleri insizyon ile, kas afferentleri insizyon veya traksiyon (ekartman) ile visseral afferentler ise diatermi, traksiyon veya organ distansiyonu ile aktive edilir.

2.4. AĞRI RESEPTÖRLERİ

Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup, vücuttan salgılanan ve nöromediatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılabilirler.

- a. Mekanoreseptör (dokunma ve hareket),
- b. Termoreseptör (ısı değişiklikleri),

c. Nosisseptör (kimyasal, mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir.

Nosisseptörler: Nosisseptör ağırlı uyanları alıp nakleden reseptörlere denir. Primer afferent sinir uçlarında, doku hasarıyla oluşan stimuluslara duyarlı olan nörolojik reseptörlerdir (19,20). Genelde iki komponenti bulunur. Biri kısa bir latend periyot (0.1 sn.) sonrası A delta lifleri ile iletilir, pinprick testiyle saptanır, hızlı keskin ve iyi lokalizedir (ilk ağrı). Diğeri künt, başlangıcı yavaş ve lokalizasyonu kötü olup C lifleriyle iletili (ikinci ağrı). Nosisseptörler cilt, subkütanöz yapılar, periost, eklemler, kaslar ve visseral dokularda bulunurlar. Nosisseptörlerin çoğu serbest sinir uçlarıdır. Birkaç tipi tanımlanmıştır:

1. Mekanosisseptörler: İğne batırmaya ve çimdiklemeye duyarlıdır.

2. Sessiz reseptörler: Normal şartlarda uyarılması çok zor olup, enflamasyon gibi bir etki ile duyarlılaşır ve kolaylıkla uyarılacak hale gelir (22, 23).

3. Polimodal mekanotermik reseptörler: Aşırı basınç, ısı (42 °C den yukarı ve 18 °C den aşağı) ile aktive olurlar. (19, 20, 21).

4. Visseral Nosisseptöler: Bunlar sessiz ve polimodal reseptörleri içeren özel reseptörlerdir. Somatik reseptörler gibi visserallerde de dorsal boynuzdaki afferent nöronların aksonlarından oluşan serbest sinir uçlarıdır. Bu lifler çoğunlukla efferent sempatik sinirlerle birlikte seyredip iç organlara ulaşırlar. Torasik ve lumbal bölgedeki dorsal boynuz nöronlarının büyük çoğunluğu hem visseral hem de somatik afferentlerden uyarı almaktadır. Böylece yansıyan ağrı fenomeni oluşur. Kesme ve yanma ile ağrı oluşmazken bu reseptörler traksiyon, distorsiyon ve iskemiye duyarlıdır. Nosisseptörlerin aktivasyonu stimulusun şiddeti veya frekansı ile orantılıdır.

2.5. NÖROMEDİATÖRLER

Nöromediatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler:

1- Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit).

2- Amin yapısında olanlar (Dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin).

3- Peptid yapısında olanlar (P maddesi, kalsitonin gene related peptid (CGRP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), endojen opioid peptidler, somatostatin) (1).

Endojen opioid peptidler: Opioidlere spesifik reseptörlere bağlanan özel endojen maddeler olup üç peptid sisteminin varlığı ortaya konmuştur (1,2).

1- **Pro-enkefalin A sistemi:** Delta ve mü reseptörlerini uyarırlar.

2- **Pro-enkefalin B (Prodinorfin) sistemi:** Kappa reseptörlerini uyarırlar.

3- **Endorfinler (Endojen morfinler):** Mü reseptörlerini uyarırlar.

Bu nöromediatörlerin dokulardaki dağılımı ise şöyledir:

Primer afferent terminallerde; VIP, somatostatin ve P maddesi,

İnternöronlarda; GABA, asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin,

İnen kontrol sisteminde; Noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin.

2.6. AĞRI YOLAKLARI

Ağrı, periferden serebral kortekse ağırlı uyarıları taşıyan üç nöronlu yolaklardan taşınır: Ağırlı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron arka kök ganglionunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantiya jelatinozada arka boynuz hücreleri ile II. sıra nöron sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır (1, 16, 24, 25-27)

2.6.1. Birinci Sıra Nöronlar

Primer afferent nöronların hücre gövdeleri, spinal köklerin dorsal kök ganglionunu veya trigeminal ganglion gibi kafa çiftlerinin sensoryal ganglionlarını biçimlendirir. Nöroseptif ileti A δ ve C lifleri ile posterior kökten spinal korda ulaşır (16). Nadiren bazı anatomik varyasyonlarda lifler anterior köke uzanır veya doğrudan anteriordan spinal korda ulaşabilir (19, 20, 21).

Periferik sinirler A (alt grupları; A α , A β , A γ ve A δ), B ve C olarak sınıflandırılmıştır. Bunlardan A ve B lifleri miyelinli, C lifleri ise miyelinsizdir. Nöroseptörler A ve C liflerinin uçlarıdır ve nöroseptif bilgiyi spinal korda taşırlar. Miyelinli ince A δ liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre mekanik veya termal nöroseptör adını alır ve keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilen karakterde ağrı oluşur (19, 20). Bu nöroseptörlerden kalkan afferent sinyaller 5-30 m/sn hızla iletilir. Miyelinsiz C liflerinin uçları olan polimodal nöroseptörler şiddetli mekanik kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarılarla aktive olur, yavaş ileti hızı ile (0.5-2 m/sn) künt, yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluşturur.

2.6.2. İkinci Sıra Nöronlar

Birinci sıra nöronlar spinal korda girerken kalınlıklarına göre ayrılırlar, kalın myelinli lifler mediale, ince myelinsiz lifler ise laterale toplanırlar. Birinci sıra nöronlar genelde ikinci sıra nöronlarıyla internöronal nöronlar aracılığı ile iletişim kurarlar.

Dorsal boynuzda 3 grup hücre vardır (2, 19, 20, 28):

- a. Nosisseptif iletinin üst merkezlere aktarımını sağlayan projeksiyon nöronları,
- b. Nosisseptif iletiyi projeksiyon ve diğer ara nöronlara aktaran eksitatör ara nöronlar,
- c. Nosisseptif iletiyi baskılayan inhibitör ara nöronlar.

Spinal kord arka boynuzu laminer bir yapıya sahiptir. Bu yapının hücresel mimarisi, ilk kez Rexed tarafından ortaya atılan ve 10 adet olan, laminalar ile tanımlanmıştır (19, 20, 28). Buna göre; lamina I'den VI'ya dorsal boynuz, lamina VII'den IX'a ventral boynuz oluşur ve lamina X ise spinal kordun santral kanalının çevresini saran hücreleri içerir. Ağrı iletiminde dorsal boynuzun lamina I kısmını oluşturan ve marjinal zone adını alan bölüm ile lamina II'yi oluşturan ve iç ve dış olarak iki kısma ayrılan substansia jelatinozanın önemli rolü vardır.

Dorsal boynuz, tüm afferent nöral aktiviteyi alır ve assendan ve dessendan nöral yollarla ağrı modülasyonunun esas bölgesidir. İkinci sıra nöronları nosisseptif-spesifik veya "wide dynamic range" (WDR) nöronlarıdır (16):

2.6.2.1. Nosisseptif-spesifik nöronlar:

Sadece ağrılı uyarılarla ilgilidir. Somatotropik şekilde düzenlenmiş olarak lamina I'de bulunurlar ve ayrı somatik algılayıcı alanları vardır. Normalde

sessizdirler ve sadece yüksek eşikli ağırlı uyarılara yanıt verirler. Şiddeti ayırdetme özellikleri çok zayıftır (16).

Nosiseptif C liflerinin çoğu lamina I, II ve daha az olarak lamina V'deki ikinci sıra nöronlarına kollateraller gönderir veya orada sonlanırlar (16). Buna karşılık nosiseptif A δ lifleri esas olarak lamina I, V ve daha az olarak lamina X'da sinaps yaparlar (16).

2.6.2.2. WDR nöronları:

A β , A δ ve C liflerinden ağırlı uyarılar yanında ağırlı olmayan afferent uyarıları da alırlar. Arka boynuzdaki en sık rastlanan hücre tipi olup, lamina V'de daha yaygın şekilde bulunur. Tekrarlayan uyarılarda stimulus şiddeti aynı kalsa da, ateşleme hızını eksponansiyel şekilde, dereceli bir tarzda ("wind-up") arttıırırlar. Reseptif alanları da nosiseptif-spesifik nöronlara göre daha genişir (16).

2.6.3. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur.

2.6.4. Alternatif Ağrı Yolları

Nosiseptif iletinin seyrettiği çıkan nosiseptif yollar; Ağrı iletimi temel olarak spinal kordun anterolateral kadranından yapılmaktadır (1, 3, 16, 29). En önemli anterolateral nosiseptif ileti yolu spinotalamik yoldur. Diğer anterolateral yollar;

spinoretiküler yol, spinomezensefalik yol, ventral spinotalamik yol, dorsal kolon postsinaptik spinomedüller sistem ve propriospinal multisinaptik çıkan sistemdir (19,20, 28, 30). Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyuşsal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir. Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur (16, 25).

2.6.5. Üçüncü Sıra Nöronlar

Üçüncü sıra nöronları retiküler formasyon, hipotalamus ve talamusta bulunur. Retiküler formasyon, motor, sensoryal ve otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. Retiküler formasyonun ağrının affektif / motivasyonel bileşeni ve ağrıya yanıt olarak motor ve otonomik davranışlar ile ilgili olduğu sanılmaktadır (19,20).

Hipotalamus, otonomik sinir sistemi düzenleyicisi olarak, ağrı dahil her türlü uyarının otonomik ve nöroendokrin cevabını yönetir. Limbik sistem ağrı algılamasında affektif / motivasyonel bileşenle ilişkilidir (31, 32).

Lateral talamik nukleuslar primer somatik duyuşsal kortekse projeksiyon yaparken, intralaminar ve medial nukleuslar anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve ağrının acı çekme ve duyuşsal komponentlerinden sorumlu olup ağrıya karşı genel farkındalık (aurosalsal) ve motor yanıtla ilişkilili olduğuna inanılır (19, 30).

Ağrının persepsiyonu ve lokalizasyonu kortekste olur. Kortekste ağrı ile ilgili bölümler:

- ve 2. duyusal alanlar,
- Frontal lobun özellikle 9. ve 12. alanları,
- Posterior parietal bölgeler,
- Bu bölümleri birbirine bağlayan assosiyasyon lifleridir.

Birinci duyusal alan (postsantral girus) ağrının diskriminatif boyutu ile ilgilidir. Posterior parietal ve frontal (9. ve 12. alan) bölgeler ise ağrının sembolizasyonu ile ilgilidir. Frontal lobun 9. ve 12. alanları ile talamus arasındaki ilişkilerin kesilmesi halinde ağrılı uyarılar yine algılanabildiği halde, kişi bunlardan yakınmaz ve ağrı ile birlikte görülen affektif reaksiyonlar ortadan kalkar. Beraberinde şiddetli kişilik değişiklikleri görülür. Ağrı olayında özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir (19,20,30).

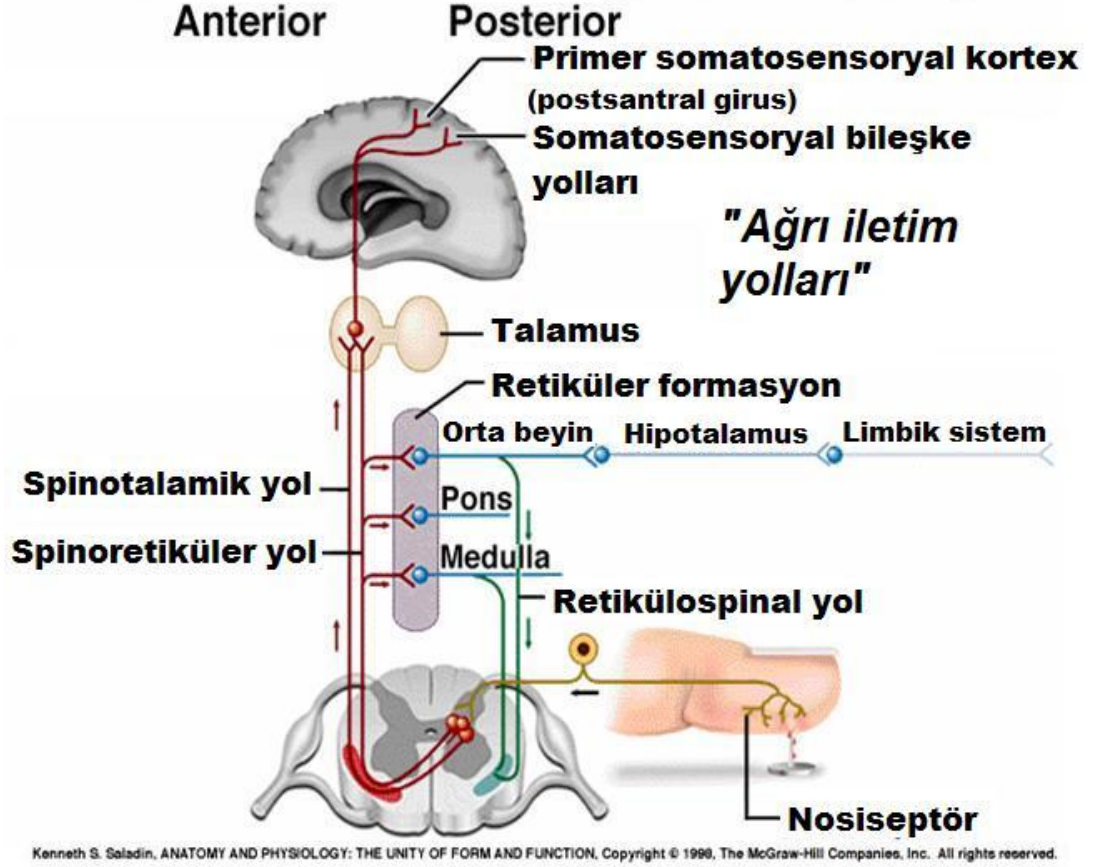
2.6.6. Ağrılı uyarıları baskılayan inen antinosiseptif yollar (antinosiseptif retikülospinal sistem)

Ağrının supraspinal kontrolünden sorumlu olup, substansiya jelatinoza'daki enkefalinergic ara nöronlarla sinaps yapar ve onları uyarırlar. Bu yollar:

- a) Mezensefalonda, periakvaduktal gri maddeden başlayarak, bulbustaki retiküler formasyonda sinaps yapar ve m. spinalis arka boynuzuna gider.
- b) Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, m. spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenergik nitelikteki liflerdir.

Bu yolların başlangıcında bulunan opioid reseptörlerin aktivasyonu ile supraspinal analjezi elde edilebilir. Monoaminergic ve enkefalinergic antinosiseptif etkiler, hücresel düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde, K⁺ membran iletkenliğini artırarak ve hiperpolarizasyon meydana getirerek ortaya çıkar. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok

monoaminerjik nörotransmitterler, GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile meydana getirilmektedir (19,20).



Şekil 2.1. Ağrı Yolakları.

2.7. AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

Ağrı olayı, ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Genellikle ağrının kaba şekilde algılanması uyarı hipotalamusa geldiğinde, tam algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır. Doku hasarı ile ağrı algılanması arasında oluşan karmaşık bir dizi

elektrokimyasal olayların tümüne birden nosisepsiyon denir (2, 19). Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nosisepsiyon 4 fizyolojik olayı içerir:

1- Transdüksiyon: Periferdeki sensoryal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir. Örneğin mekanik, kimyasal ve termal bir uyarın kendileri ile ilgili reseptörleri uyardığı gibi nosiseptörleri de etkiler. Bu uyarınların elektrik enerjisine dönüştürülmesine transdüksiyon adı verilir.

2- Transmisyon: İlgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda nöral yolaklar 3 bileşenden oluşur; spinal korda ulaşan primer sensoryal afferent nöronları, spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları ve talamokortikal projeksiyon.

3- Modülasyon: Nosiseptif bilginin endojen mekanizmalarla değiştirilmesini içerir, spinal kordun dorsal boynuzunda transmisyon iletinin inen nöral yolaklar ile azaltılmasıdır.

4- Persepsiyon (algılama): Transdüksiyon, transmisyon ve modülasyon ile subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özelliklerin etkileşmesi sonucu üst merkezlerde ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır. Nosiseptif bilginin oluşacak psikolojik duruma olan etkisini yansıtır. Başka bir deyişle, ağrının duygusal ve fiziksel deneyimidir.

2.7.1. Ağrının modülasyonu:

Ağrının modülasyonu, periferik veya santral olarak, nosiseptörde, spinal korda ve supraspinal yapılarda olabilir (16). Bu modülasyon ağrıyı baskılayabilir ya da arttırabilir.

2.7.1.1. Periferik modulasyon:

Nosiseptörler ve nöronlarında tekrarlayan uyarıyı takiben sensitizasyon olarak gözlenir (16). Sensitizasyon, ağırlı uyarıya artmış yanıt olarak veya yeni kazanılmış yanıt verme durumu olarak ortaya çıkabilir.

Prostaglandinler, doku hasarını takiben fosfolipaz C'nin hücre membranlarından salınan fosfolipidlere etkisi ile oluşur ve daha sonra araşidonik asiti oluşturur. Siklooksijenaz yolağı (COX) araşidonik asiti endoperoksitlere dönüştürür. Endoperoksitler de prostasiklin ve prostaglandin E2 (PG E2)'ye dönüştürülür. PG E2 serbest sinir uçlarını direkt olarak aktive ederken, prostasiklin bradikininle oluşan ödemi potansiyalize eder. Lipoksijenaz yolağı araşidonik asiti hidroperoksi bileşiklerine dönüştürür. Hidroperoksi bileşikleri de daha sonra lökotrienlere dönüştürülürler. Asetil salisilik asit, asetaminofen ve NSAİ ajanlar COX inhibisyonu ile analjezi oluştururlar (16).

2.7.1.2. Santral modulasyon:

Spinal kordda ve supraspinal yapılarda fasilitasyon veya inhibisyon şeklinde olabilir (16).

Fasilitasyon; spinal korddaki santral fasilitasyondan üç mekanizma sorumludur:

1-İkinci sıra nöronlarının kurulma (wind-up) ve sensitizasyonu. Aynı tekrarlayan uyarı ile WDR nöronları deşarj frekanslarını artırır ve afferent C lifleriyle input sonlandıktan sonra da uzun süreli deşarj gösterirler.

2- Reseptör alanın genişlemesi. Dorsal boynuz nöronları reseptif alanlarını genişletirler ve yakındaki nöronlar da daha önce yanıt vermedikleri uyarıya (ağırlı olan ve olmayan) yanıt verir hale gelir.

3- Fleksiyon reflekslerinin hipereksitabilitesi. Hem ipsilateral hem kontrilateral olarak fleksiyon reflekslerinde artış görülür.

Santral fasilitasyonun nörokimyasal mediatörleri arasında; P maddesi (Sp), kalsitonin gen related peptid (CGRP), vazoaktif intestinal peptid (VIP), kolesistokinin (CCK), angiotensin, galanin, L-glutamat ve L-aspartat bulunur. Glutamat ve aspartat, N-metil D-aspartat (NMDA) ve NMDA olmayan reseptör mekanizmalarının aktivasyonu yolu ile santral sensitizasyonun indüksiyon ve idamesinden büyük oranda sorumludurlar. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, spinal nöronlarda intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu artırarak fosfolipaz C (PLC)'yi aktive eder. Artmış intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu fosfolipaz A2 (PLA2)'yi aktive ederek, fosfatidilkolinin (PC) araşidonik asite dönüşümünü katalizler ve prostaglandinlerin oluşumunu indükler. Fosfolipaz C, fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat (PIP 2)'in inozitol trifosfat (IP 3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşturmak üzere hidrolizini katalizler. IP 3 ikincil mesajcı olarak fonksiyon yapar. DAG ise protein kinaz C (PK C)'yi aktive eder (16). NMDA reseptörlerinin aktivasyonu aynı zamanda nitrik oksit sentetazı da indükler ve sonuçta nitrik oksit oluşur.

Hem prostaglandinler hem de nitrik oksit spinal kordda eksitatör amino asitlerin salınımını kolaylaştırırlar. Bu nedenle asetil salisilik asit ve NSAİ ilaçlar gibi COX inhibitörleri, spinal kordda önemli analjezik etki göstermektedirler (16).

İnhibisyon: Spinal kordda nosiseptif inputun transmisyonu, kordun kendi içinde segmental aktivite ve supraspinal merkezlerden desendan nöral aktivite ile inhibe edilir.

Segmental inhibisyon: Epikritik duyuyu alan kalın afferent liflerin aktivasyonu, WDR nöronlarını ve spinotalamik traktus aktivitesini inhibe eder. Komşu olmayan bölgelerdeki noxious uyarının aktivasyonu, diğer seviyelerdeki WDR nöronlarını inhibe eder.

Glisin ve γ -aminobütirik asit (GABA), spinal kordda ağrının segmental inhibisyonunda önemli rol oynamaktadır (16). Glisin ve GABA'nın antagonize

edilmesi, WDR nöronlarının fasilasyonuna neden olarak, allodinia ve hiperestezi oluşturmaktadır.

Supraspinal inhibisyon: Çeşitli supraspinal yapılar (periakuaduktal gri bölge, nukleus rafe magnus (NRM) ve retiküler formasyon), dorsal boynuzda ağrıyı inhibe etmek için spinal korddan aşağı lifler gönderirler.

Periakuaduktal gri maddenin stimulasyonu yaygın analjezi oluşturur (16). Bu traktuslardaki aksonlar, presinaptik olarak primer afferent nöronlar ve postsinaptik olarak da ikinci sıra nöronları (veya internöronlar) üzerinde etki gösterirler.

Bu yollar antinosiseptif etkilerini α_2 adrenerjik, serotonerjik ve opioid reseptör (μ , δ , κ) mekanizmaları ile oluştururlar. Antidepresan monoaminler, katekolamin ve serotoninin geri alımını bloke ederek analjezik etki göstermektedir (16). Bu reseptörlerdeki uyarılma (bunlar aynı zamanda G proteini ile de eşleşmiştir), sekonder intrasellüler mesajcıyı aktive eder. K^+ kanallarını açar ve intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki artışı inhibe eder.

İnhibitör adrenerjik yollar: Periakuaduktal gri bölge ve retiküler formasyondan kaynaklanır (16). Norepinefrin, presinaptik veya postsinaptik 2 reseptör aktivasyonu ile inhibisyon yapar. Periakuaduktal gri bölgeden inen inhibisyonun bir kısmı önce NRM'a ve meduller retiküler formasyona iletilir. NRM'dan gelen serotonerjik lifler inhibisyonu, dorsolateral funikulus aracılığı ile, dorsal boynuz nöronlarına iletirler.

Endojen opiat sistemi (NRM ve retiküler formasyon): Metionin enkefalin, lösin enkefalin ve endorfin aracılığı ile etki gösterir ve naloksonla antagonize edilir (16). Bu opioidler presinaptik etki ile primer afferent nöronları hiperpolarize ederek sP'nin salınımını inhibe ederler. Aynı zamanda postsinaptik inhibisyon da yapmaktadırlar. Ekzojen opioidler, daha çok postsinaptik olarak, ikinci sıra nöronlar veya substansia jelatinozadaki internöronlar üzerinde etki gösterirler.

2.8. POSTOPERATİF AĞRI TANIMI

Postoperatif ağrının 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 tanısız önem kazanır. Eğer ağrı bütünüyle ortadan kaldırılsa visseral distansiyon (genellikle mesane), kompartman sendromu, basınç nekrozu, enfeksiyon, iskemi veya sinir hasarının varlığını belirlemek için diğer belirtiler ve bulgulara güvenilmek zorunda kalınır (33, 17).

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 inflamasyon (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. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (A-delta ve C) yoluyla olur. İnsizyon ile cilt afferentleri, insizyon veya ekartman ile kas afferentleri aktive edilir ve kalıcı refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur.

Sonuçta organ distansiyonu oluşabilir ve visseral afferentler, cerrahi 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 (34).

2.9. POSTOPERATİF AĞRININ KOMPONENTLERİ

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve doku iyileşmesiyle azalan akut bir ağrıdır. Eksojen ve endojen ağrılı uyarının sinir sisteminde işlenmesiyle oluşan ve hoş olmayan bu his organizmanın bu impulsa verdiği biyolojik aktif bir cevaptır, kişiye özgüdür, subjektiftir. Ağrının 4 tane komponenti vardır (35).

1. Sensoriyal diskriminatif komponent; ağrılı uyarının nosiseptif sistemde, impuls olarak iletilmesi sonucu, uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesini sağlar.

2. Kognitif komponent; süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyarının, hastanın düşünsel düzeyi, geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek bilişsel olarak algılanmasını sağlar.

3. Ağrının affektif komponenti; bilişsel olarak değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel yanıtıdır. Ağrının hoşnutsuzluk, korku, tedirginlik, ızdırıp gibi kişiler arasında değişiklik gösteren özellikleri vardır.

4. Vejetatif somatomotor komponent; ağrılı impulsun oluşturduğu segmental, spinal ve supraspinal refleks cevaptır. Terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri gibi vejetatif refleks cevap, mimikler, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon gibi motor refleksleri kapsar.

Postoperatif ağrı üç komponentten oluşur:

1. Kütanöz komponent; kütanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanmasıyla ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.

2. Derin somatik komponent; algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki 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 ve yaygın karekterdedir. Visseral ağrının; boş organların aşırı gerilmesi ve düz kas kontraksiyonu, solid organlarda

kapsül gerilmesi, visseral organlarda anoksi, aljezik maddelerin birikimi, mide-özefagus mukoza inflamasyonu gibi kimyasal etkilerle oluştuğu düşünülmektedir (2).

2.10. POSTOPERATİF AĞRIYI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Postoperatif ağrı ve buna karşı oluşan davranışsal cevap, ağrıyı etkileyen faktörlere bağlı olarak hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu faktörler:

- Hastanın yaşı, cinsiyeti ve psikolojik durumu,
- Farmakokinetik ve farmakodinamik etkenler,
- Cerrahinin tipi, yeri, süresi ve diğer özellikleri,
- Postoperatif komplikasyonlar,
- Uygulanan anestezi teknikler
- Postoperatif dönemin niteliği ve kalitesi, olarak sayılabilir (1).

2.11. POSTOPERATİF AĞRININ POSTOPERATİF SÜRECE ETKİLERİ

Yetersiz ağrı tedavisi, hastanın iyileşmesini olumsuz etkileyen önemli bir faktör olup, ameliyat sonrası dönemde, daha uzun süre hastanede kalmasını gerektirecek komplikasyonları da ortaya çıkarır (34). Yetersiz tedavi hastadan, doktordan ya da izlenen tedavi protokolünden kaynaklanmaktadır.

Yetersiz ağrı tedavisinin nedenleri:

- Hastanın analjezik gereksinimindeki değişiklikler,
- İlaçların kan düzeyindeki dalgalanmalar,
- Hastanın ağrıyı cerrahi işlemin kaçınılmaz sonucu olarak görmesi,
- Ağrı değerlendirmede ideal bir ölçüm metodunun olmaması,
- Değerlendirmelerin hasta kartına veya hemşire dosyasına işlenmeyişi,
- Yetersiz tedaviyi saptayacak uzman hekim veya hemşirenin olmamasıdır.

Postoperatif ağrının patofizyolojik sürecinde; nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birlikte birçok sistemin rolü vardır (36).

2.11.1. Postoperatif Ağrıda Stres Yanıt

Cerrahi stres yanıt, cerrahi ve sonrasındaki ağrıya yanıt olarak ortaya çıkan nöroendokrin, metabolik, inflamatuvar ve immünolojik etkilerin toplamı olarak tanımlanmıştır (37). Strese nöroendokrin cevapta hipofizer-adrenal aksın hormonları, adrenal medullanın katekolaminleri ve karbonhidrat, protein, lipid metabolizmasını düzenleyen dolaşımdaki birçok hormon rol oynar. Strese bağlı değişiklikler hem somatosensoriyal, hem de sempatik sinir sisteminin aracılık ettiği nörofizyolojik bir reflekstir. Klasik stres yanıtta kliniksel ve deneysel yanıtların çoğu, afferent nörojenik stimulusun önemini göstermektedir. Kardiyo- vasküler ve hipotalamik-hipofizer yanıtların oluşmasında en önemli faktör, afferent nöral yolların aktivasyonudur. Aynı zamanda, hasarlanmış dokudan mediyatörlerin lokal salınımı da global inflamatuvar yanıtları başlatır (IL-1, PG'ler, bradikinin, substans P). Bu mediyatörler dolaşıma da geçerek uzak hedef organdaki hormonal cevabı uyararak doğrudan ve afferent nosiseptif stimülasyonu arttırarak dolaylı yoldan stres yanıtı katkıda bulunurlar. Bu şekilde hipotalamik releasing hormonların sekresyonunu uyarır ve potansiyalize ederler (38).

2.11.2. Postoperatif Ağrıya Sistemik Yanıtlar

Solunum sistemine etkiler: Vücut O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyaranlarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlar sonucunda spinal reflekse cevap olarak kas spazmı gelişir. Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi sıklığında artış görülür, hipoksemiye bazen

hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelektazi oluşumuna neden olur (26).

Solunum sistemindeki değişiklikler, ameliyattan sonraki 1.-2. günde çok belirgin olup, yavaş yavaş iyileşerek 7-10 gün içinde ameliyattan önceki düzeyine döner. Bu nedenle erken postoperatif dönemde, solunum fonksiyon testleri analjezinin yeterliliğini değerlendirmede duyarlı bir yöntemdir.

Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri: Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertensiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı myokardın O₂ gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de artırır.

Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri: Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane mobilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (26).

Nöroendokrin sisteme etkiler: Hormonal stres cevabı; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar.

Hematolojik Etkileri: Erken ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı, hareketliliği azaltıp, tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Trombüs, pulmoner emboli ve dekübitus ülserleri daha sık görülür. Stres lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelial sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır (16, 26, 25, 27 39,40)

Psikolojik etkiler: Postoperatif ağrının artmasına veya azalmasına, korku, endişe, kontrol kaybı duygusu, izolasyon, normal sosyal destek korkusu, ağrıya karşı verilen ailevi ve kültürel yanıt, daha önceki kişisel ağrı deneyimi gibi faktörler etki eder. Anksiyete, ameliyat sonrası ağrı korkusu, ölüm korkusu, depresyon görülür. İletişim önemlidir.

2.12. POSTOPERATİF AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ağrı subjektif bir deneyimdir ve psikolojik, kültürel ve diğer değişkenlerden etkilenir, bu nedenle değerlendirilmesi zordur. Tanı ve tedavinin doğru yönlendirilmesinde en önemli koşul, ağrının doğru değerlendirilmesidir (41, 37). Hastanın daha önceki ağrı deneyimleri, cinsi, yaşı, etnik geçmişi de, ağrı değerlendirmesinde farklı sonuca ulaşmamıza neden olur (41, 37, 38). Ağrıya karşı oluşan davranışsal yanıt nedeniyle postoperatif ağrı değerlendirmesi, sık aralıklarla hem istirahat hem de hareket halinde yapılmalıdır. Böylece, yapılan analjezik tedavinin etkinliği ve olası yan etkiler daha çabuk belirlenmiş olur. Genel olarak, erken postoperatif dönemde (ilk 6 saat) iki saatte bir, 24. saate kadar 4 saatte bir, ikinci 24 saatte 6 saatte bir değerlendirme önerilmektedir (41, 37, 38, 42, 43). İdeal bir postoperatif ağrı değerlendirmesi için:

- 1- Hasta değerlendirmeye aktif katılmalı,
- 2- Ağrı düzenli olarak sorgulanmalı,
- 3- Hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli,
- 4- Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış, yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı,
- 5- Kötü ya da yüksek ağrı skorları başarısızlık nedeni olarak ele alınmalı ve ağrı tedavisi gözden geçirilmelidir (43).

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

2.12.1. Genel Değerlendirme

Öncelikle ayrıntılı hikaye ve fizik muayene, daha önceki tıbbi muayene ve tedavilerin gözden geçirilmesi, psikolojik ve sosyolojik değerlendirme ağrının değerlendirilmesinde temel kuraldır. Hastayla ilk görüşme hem değerlendirme hem de hekimin hastada yaratacağı güven duygusu bakımından çok önemlidir. Hikayede ağrının niteliği, süresi, başlangıcı, vücut fonksiyonlarına ve sosyal aktivitesine etkileri ile yapılan tedaviler öğrenilir. Fizik muayenede kas iskelet ve sinir sistemi bulguları araştırılır.

2.12.2. Subjektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Ağrının kendisini ölçmeye yöneliktir. Hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Ağrı duyusunun doğrudan ölçümünde kullanılırlar (sıralı, sayısal, sözlü tariflerde) (37).

2.12.2.1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

2.12.2.1.1. Sözel Tarif Skalaları (Verbal Descriptor Scales; VDS)

Kategori Skalası: Ağrının şiddeti, hafiften dayanılmaz dereceye kadar "Şiddetli-Orta-Hafif-Yok" gibi 4 kategoriye ayrılır. Hasta durumuna en uygun olan kategoriye seçer (37, 38, 41, 42, 43).

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

0: Hiç ağrı yok

1: Hafif ağrı

2: Orta şiddette ağrı

3: Şiddetli ağrı

4: Çok şiddetli ağrı

5: Dayanılmaz ağrı

Ağrının çok yönlü değerlendirmesi açısından başarılıdır. Ancak kişisel faktörlerden etkilenir (37, 38, 42, 43).

2.12.2.1.2. Sayısal Değerlendirme Skalası (Numerical Rating Scale; NRS):

Ağrının şiddetini değerlendirmeye yöneliktir ve sayılar ile açıklanmasını sağlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile dayanılmaz ağrı (10-100 vb. gibi) düzeyi arasında gösterir. Sayısal skalalar ölçümlerde hassasiyet artışını, hastalar tarafından ağrı şiddeti tanımının kolaylaştırılmasını, skora ve kayıta kolaylığı sağladıkları, tavan ve taban etkisini değerlendirmesinde yararlı oldukları için daha çok benimsenmektedir. Genellikle 0-10'u içeren 11 nokta skalaları kullanılmaktadır (38, 42, 43).

2.12.2.1.6. Dermatomal Ağrı Çizimi:

Vücutun ön, arka ve oblik olarak çizilip dermatomlara ayrılmış olarak bulunduğu kart şeklindedir (38, 42).

2.12.2.2. Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

2.12.2.2.1. McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire; MPQ):

Sensoriyal (zonklayıcı, batıcı, keskin gibi), duygusal (dehşetli, bezdirici, öldürücü gibi) ve değersel (can sıkıcı, berbat, dayanılmaz ağrı) terimler ile birlikte ağrının şiddeti, yerleşimi ve zamansal seyri değerlendirilmektedir. MPQ'da; ağrı şiddeti, seçilen kelimenin miktarı ve ağrı şiddeti skorunun tamamı kriter olarak alınmaktadır. Ağrı şiddeti skoru; 0 ağrısız ile 5 dayanılmaz ağrı sınırları arasında değerlendirilir. MPQ, subjektif ağrı ölçümünde yeterli güvenilirlik ve geçerliliğe sahiptir. Daha çok kronik ağrı sendromlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Bazı merkezlerde postoperatif ağrı değerlendirmesi için kısaltılmış formu (short-MPQ) tercih edilmektedir (37, 38, 42, 48).

2.12.2.2.2. Dartmouth Ağrı Anketi (Dartmouth Pain Questionnaire; DPQ):

MPQ'yu tamamlayan bir skala olup ağrı kalitesinin değerlendirilmesi de eklenmiştir (37).

2.12.2.2.3. Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assesment Card; MPAC):

VAS'ın biraz daha detaylı şeklidir. MPAC, ağrı, ağrı giderilmesi, ruh hali ve ağrı şiddetinin hızla değerlendirilmesinde kullanılır (37, 38, 42).

2.12.2.2.4. Ağrı Algılama Profili (Pain Perception Profile; PPP):

MPQ'ya göre daha kısa bir yöntemdir. VAS'a göre daha geçerli ve güvenilir veriler sağlamaktadır (38, 42).

2.12.2.2.5. Karşıt Yöntem Karşılaştırılması (Cross-Modality Matching; CMM):

Hem deneysel hem de klinik olarak kıyaslamaların yapıldığı doğru orantılı skala yöntemidir.

2.12.3. Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Objektif ve izleme dayalı yöntemlerdir. Elde edilen değerler birbiri ile karşılaştırılabilir. Daha inanılır sonuçlar vermesi yanında konuşması yetersiz mental yetersizliği olan yetişkin ve çocuklarda da kullanılabilir (37, 38, 42).

2.12.3.1. Davranışsal Ölçümler:

Ağrı, yüzün ekşitilmesi, ses çıkartılması, hareketsizleşme, yalama, sürtünme gibi klasikleşmiş davranışlara neden olmaktadır. Ağrılı uyarılar ile oluşan yüz ifadeleri, fotoğflanıp analiz edilerek objektif değerlendirmeye alınmaktadır (37, 38, 42).

2.12.3.2. Fizyolojik ve Biyokimyasal Ölçümler:

Kalp hızı, deri iletkenliği ve ısı gibi otonomik ölçümler ağırlı uyarılar ile uyumlu değişme göstermektedir. Ağırlı uyarılar fizyolojik fonksiyonları da sekonder olarak etkilemektedir. Örneğin, torasik ve üst abdominal cerrahi sonrasında hasarlı kısmın ağrısı nedeniyle, inspirasyon azalır, ventilasyon yüzeyelleşir ve PaCO₂ yükselir PaO₂ düşer. Buna bağlı olarak gelişen yüzeyel solunum artışı, PaO₂'yi artırmadığı gibi PaCO₂'nin de düşmesi ile sonuçlanır (37, 38, 42). Akut ağrı, plazma katekolamin (adrenalin, noradrenalin ve serotonin), kortizol ve antidiüretik hormon düzeylerinde artışa, bunun yanında beyin, kan ve BOS'ta ki endojen opioidlerin düzeyinin değişmesine neden olur (37, 38, 42).

2.12.3.3. Nörofarmakolojik Yöntemler:

Ağrı ile plazma β endorfin düzeyi arasında ters orantı vardır. Plazma β endorfin düzeyi, cilt ısısındaki değişiklikler, EMG, sinir iletim hızları, uyarılmış yanıtlar, özel mikrografi ve tomografi ölçümleri kullanılmaktadır (37).

2.12.3.4. Elektroensefalografik Değerlendirme:

Kısa süreli ağırlı uyarı, basit iki katlı oksipitofrontal elektroensefalografide, saptanabilir uyarılmış potansiyel oluşturur. Kortikal sapmaların yüksekliği uyarının şiddetiyle doğru orantılıdır.

2.12.4. Ağrı Giderilmesinin Ölçümü

Ağrı Giderilmesi Skalası (Pain Relief Scale; PRS): Tedavi sonunda ağrının azalması beklenenlerde kullanılır. Burada değişken olarak önceki değerlendirme sonucu esas alınmaktadır. Tedavi yöntemlerinin kıyaslanmasında kullanılabilir (37,38,42).

2.13. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik imkanlar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınarak yöntem belirlenmeye çalışılır (1).

2.13.1 Tedaviye başlama zamanına göre

- 1- Preoperatif veya preinsizyonel (preemptif),
- 2-İntraoperatif veya postinsizyonel (preventif),
- 3- Postoperatif olarak ayrılabilir.

2.13.2 Uygulama tekniğine göre

- 1- Topikal,
- 2- İntermitan boluslar,
- 3- Sürekli infüzyon,
- 4- Hasta kontrollü analjezi, olarak ayrılabilir.

2.13.3. Kullanılan materyale göre

2.13.3.1. Postoperatif ağrının farmakolojik tedavisinde dört ilaç grubu kullanılmaktadır (2, 3):

- Opioidler (morfin, fentanil, alfentanil, sufentanil, meperidin, tramadol...),
- Nonopioid analjezikler (parasetamol, asetil salisilik asit, metamizol ve NSAİ ilaçlar...),
- Lokal anestezipler (lidokain, prilokain, bupivakain, ropivakain, levobupivakain...),

- İkincil analjezik etkili ilaçlar (nöroleptikler, sedatif-hipnotik ve anksiyolitikler, NMDA reseptör antagonistleri, Ca⁺⁺ kanal blokerleri, kortikosteroidler, α₂ agonistler, psikostimülanlar, neostigmin, ondansetron, magnezyum...).

2.13.3.2. Postoperatif ağrının farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri:

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur
- Psikolojik yöntemler (süreç hakkında bilgi verme, derin soluk alma teknikleri, hipnoz, eğitim...) (3).

2.13.4. Uygulama yoluna göre

Postoperatif ağrı tedavisinde; oral, sublingual, intranasal, rektal, intramusküler, intravenöz, transdermal, subkütan, epidural, intratekal, kaudal, periferik sinir bloğu, yara infiltrasyonu, intraplevral, intraartiküler ve interkostal sinir bloğu yolları ile uygulama yapılabilir.

C4 düzeyi üzerindeki lezyonlarda sadece sistemik yolla analjezi sağlanabilirken, T1-S4 arası analjezi için epidural uygulamalardan yararlanılabilir (1). Periferik blok uygulanarak, hastanın derlenme odasında uzun süre kalması önlenir. Şiddetli ağrısı olan hastada analjezik ilacın kan düzeyinin, ağrı şiddetinde hızlı bir azalmanın olduğu ve hastanın analjezi hissettiği konsantrasyonun üstüne çıktığı noktaya, minimum efektif analjezik konsantrasyon (MEAC) denir.

Kullanılacak ilaç belirlenirken, opioidlerin bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, solunum depresyonu, değişik derecelerde SSS depresyonu ve sedasyon gibi sakıncaları yanı sıra; lokal anesteziğin de, sistemik toksisite, uzamış sensorial, motor ve sempatik blok ile bunların sonucunda idrar retansiyonu, venöz staz,

hipotansiyon ve basınç iskemisi gibi sakıncaları göz önüne alınarak seçim yapılmalıdır (1).

Hafif veya orta derecede postoperatif ağrısı olan hastaların çoğu, COX inhibitörleri, opioidler veya kombinasyonları ile tedavi edilebilir (16). Kombinasyon tedavisi analjeziyi artırır ve yan etkileri azaltır.

Orta derecede veya şiddetli postoperatif ağrısı olan hastaların, cerrahi izleyen ilk 6 gün boyunca parenteral analjezikler ile veya lokal anesteziyle nöral blok uygulanarak tedavisi planlanmalıdır. Hasta oral alabilmeye başladığında ve ağrı şiddeti azaldığında, oral analjeziklere geçilir (16).

2.14. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)

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 ya da ertelemektedir. Teori temelinde HKA, minimal efektif analjezik konsantrasyonuna ulaşır bu durumun idame edilmesine dayanır (50).

HKA intravenöz, intramuskuler, subkutan, epidural, oral, sublingual, intranasal yada transkutanöz yollarla uygulanabilir. HKA'nin intramusküler enjeksiyonlara üstünlüğü yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (50). 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 (50).

İntravenöz HKA'de; Minimum Etkin Analjezik Kan Konsantrasyonuna (MEAK) ulaşana kadar doz, titre edilerek, hastaya özgün ayarlanır. Sabit plazma konsantrasyonu korunmalıdır.

2.14.1. İntavenöz HKA'de temel değişkenler:

Yükleme dozu: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi'nde (ASBÜ) 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 sinden az olması önerilir (%50'den fazlasını boluslar oluşturmalıdır) (44).

2.15. PREEMPTİF ANALJEZİ

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani "Preemptif analjezi" kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyaranlardan korunmak için bölgesel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel

anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya yol açabileceğiydi (51). Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde, hem de sağlam çevre dokuda hiperaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür. Dokulardaki hasar (yaralanma) sonrası ortaya çıkan hiperaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar preemtif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir. Bu tarihlere özellikle Wolf ve Wall'un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin, medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır (7, 52). Bu çalışmalara dayanarak Wall, çalışmasında, cerrahi öncesi uygulanan antinosiseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunun engellebileceğini savunmuştur (7).

Daha sonra çok fazla çalışmada hasar öncesi çeşitli antinosiseptif tekniklerin hasar sonrası tekniklere göre santral sensitizasyonu azalttığı gösterilmiştir. Daha sonra ise bu umut vaadeden bulgular klinik araştırmalara taşınmıştır. Her ne kadar bazı derlemeler negatif sonuçlar gösterse de preemtif analjezinin işe yaradığına dair güçlü bir inanış vardır. Analjezik ajanların verildiği zamanın da preemtif analjezi uygulamasında önemli olduğu pek çok çalışmada belirtilmiştir. Preemtif analjezi fikri temel olarak hayvan modellerinden kaynaklanmaktadır. Pek çok çalışmada subkutan formalin enjeksiyonları kullanılmıştır. Bu hasara bağlı merkezi uyarılmanın standart bir modelidir. Bu modelin sorunu cerrahi girişimlerdeki gibi derin doku hasarı değil sadece yüzeysel doku hasarı oluşturmasındadır. Bu model insanlardaki postoperatif ağrının yetersiz bir simülasyonudur. Daha sonraları hayvanlarda preemtif analjezi ve bunun insanlardakine benzer olan ilişkisini test etmek için cerrahi insizyonlar da kullanılmaya başlanmıştır (53).

Preemptif analjeziye etki eden pek çok faktör bulunabilir. Diğer bir hipotez ise postoperatif ağrının santral sensitizasyon yerine periferik inflamatuvar yanıtta kaynaklandığı yönündedir.

Bu konuda etkili olduğu düşünülen faktörler şunlardır:

1. Deneysel tasarımın etkisiz olması,
2. İnsan ve hayvanlarda ağrı fizyolojisindeki farklar,
3. İnsan ve hayvan deneyleri arasındaki farklar,
4. Preemptif analjezi tekniğinin yetersizliği,
5. Cerrahi uyarının başlangıcındaki yetersiz sinirsel blokaj,
6. Cerrahi girişim sırasındaki ve sonrasındaki yetersiz sinirsel blokaj,
7. Cerrahi ve anestezi ile ilgili farklı yaklaşımlar,
8. Düşük ağırlı cerrahi,
9. Kontrol grubunda kısmi preemptif etkileşim,
10. Hastaya bağlı faktörler,

Preemptif analjezi etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda ortaya çıkan bir etik sorun ise kontrol grubunun analjezik ihtiyacının olması ve bunun karşılanması gerekliliğidir. Bu nedenle preemptif analjezinin etkinliğinin kanıtlanması güçleşmektedir (5). Hayvan deneylerinde preemptif analjezinin etkinliği ilk olarak santral sensitizasyonun lokal anestezi infiltrasyonları ile engellenebildiğinin gösterilmesi ile ortaya konulmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise intravenöz ilaçlar ya da epidural teknikler gibi pek çok yaklaşımın etkili olabildiği gösterilmiştir. Bununla beraber ağır doku hasarı oluşan durumlarda hafif girişimlerin yeterli olmadığı gözlenmiştir (54). Santral hipersensitizasyon ve preemptif analjezi konusuna girmeden fizyolojik ve klinik ağrı kavramlarına değinmek yerinde olacaktır:

Fizyolojik ağrı: Ağrılı uyarılarla ortaya çıkan, iyi lokalize ve geçicidir. İnce A delta ve C lifleri ile iletilirler.

Klinik ağrı: Periferik doku hasarı sırasında ortaya çıkan inflamatuvar ağrı ve sinir ağrından ayıran fark patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani, klinik ağrıda sensitivite değişikliği vardır.

Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği üzere iki mekanizma sorumlu tutulur:

- a. Periferik sensitizasyon (primer duysal nöronlardaki sensitivite artışıdır),
- b. Santral sensitizasyon (tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulsların medulla spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişikliği nedeniyle oluşur).

Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların A delta ve C liflerindeki duyarlılık artışı ve buna bağlı olarak ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur. Santral sensitizasyonda ise A beta liflerinin santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlaması vardır.

Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir. Bu amaçla değişik preemtif analjezi modelleri denenmektedir.

Santral sensitizasyon hücresel boyutuna kısaca bakacak olursak; A delta ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıyıcılar (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa bu yavaş potansiyellerin birleşmesi söz konusu olmaktadır ve bunun sonucu dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progresif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta birkaç saniyelik C lifleri uyarısını dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açması söz konusu olmaktadır. Bu durum Glutamat'ın N-metil-D-asparta (NMDA) reseptörlerini uymalarıyla olmaktadır (55-57).

NMDA ve taşıkinin reseptör antagonistleri kullanıldığında, santral sensitizasyonun önüne geçilebilir mi? diye soru akla gelebilir. 1992’de Dubner ve arkadaşları deneysel hayvan çalışmalarında bu durumun olacağını göstermişlerdir (58). NMDA reseptör antagonistlerinden bazıları (MK801, LY274614) belirgin psikomimetik ve potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır. Ketamin ve dekstrometorfan gibi non-kompetatif antagonistlerin klinikte opioidlere ek olarak ağrı tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (57-59). Deneysel çalışmalarda elektriksel uyarı ya da kimyasal uyarı gibi uyarının türü, cilde ya da kas lifine yapılması gibi uyarının yapıldığı yer ya da uyarının süresi gibi pek çok faktörün, santral sensitizasyon süresinin farklı çıkması üzerine etkili oldukları saptanmıştır. Birde cerrahi uyarıların, santral sensitizasyon üzerindeki etkisi düşünülecek olursa bu faktörleri çok daha fazla çeşitlendirmemiz gerekecektir.

Bu yüzden santral sensitizasyonu, ne miktardaki uyarının başlatabileceği, sensitizasyonun ne kadar süreceği, daha yoğun uyarılardaki etkinin nasıl olacağı konularında henüz bir açıklık bulunmamaktadır. Buraya kadarki bilgilerimizden bir sonuca varmak istersek: Santral sensitizasyon oluştuğundan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir. Preemptif analjezi kavramından ise; postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli, anlaşılmalıdır (7, 57-61).

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar:

- Opioidler (morfin, fentanil, meperidin)
- Lokal anestezipler (lidokain, bupivakain)
- NSAİİ (indometazin, diklofenak, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam, tramadol)

Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir.

2.16. PARASETAMOL

2.16.1. Parasetamolün Yapısı ve Özellikleri

Parasetamol ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip bir ilaçtır. Parasetamolün kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid ve moleküler formülü C₈H₉N₀₂'dir. Bu kimyasal yapısından dolayı asetaminofen olarak adlandırılır. Molekül ağırlığı 151.17, erime noktası 169 °C, yoğunluğu 1.263 g/cm, sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100ml (20 °C) dir.

2.16.2. İntravenöz Parasetamol: PERFALGAN (Bristol-Myers Squibb, Fransa)

Perfalgan erişkinlerde hipertermi veya cerrahi sonrası ortaya çıkan orta şiddetteki ağrının kısa süreli tedavisi için intravenöz yolda kullanmak amacıyla geliştirilmiş infüzyon solüsyondur. Perfalgan, parasetamolün kullanıma hazır, infüzyona uygun bir formudur. Postoperatif ağrının temel tedavisinde tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir (63).Yapılan klinik çalışmalarda tek başına kullanılan Perfalgan 1 g'ın ketorolak 30 mg, diklofenak 75 mg, metamizol 2,5 mg ya da morfin 10 mg kadar etkin olduğunu göstermektedir (64,65,66). Perfalgan ayrıca eşdeğer oral parasetamol dozundan daha etkindir. Perfalgan daha hızlı analjezik etki başlangıcına, daha yüksek etkinliğe ve daha uzun süreli bir analjezik etkiye sahiptir (67,68). Kombinasyon çalışmaları, Perfalganın opioid azaltıcı etkisi olduğunu ve hastanın toplam opioid gereksinimini %24-46 oranında azalttığını ve bunun da analjezik tedavide toplam hasta memnuniyetinin artmasını sağladığı gösterilmiştir (69,70,71).

Parasetamol, hem genel hem de Perfalgan infüzyon formülasyonunda uygulandığında terapötik dozlarda çok iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Klinik çalışmalarda, perfalgan plaseboya benzer bir güvenilirlik profili sergilemiştir. Propasetamolden (parasetamolün ön ilacı) farklı olarak perfalgan ile enjeksiyon yerinde lokal yan etkiler gözlenmez (72,73).

Perfalganın kullanıma hazır formülasyonu, hazırlama gerektiren bir ürün ile karşılaştırıldığında iki tip ekonomik fayda ile ilişkilidir. Ürünün hazırlanma ve uygulama süresinin kısalması zaman kazandırmakla kalmaz, ayrıca daha az yardımcı ürün kullanımının gerekmesi de (örn. İnfüzyon torbası) doğrudan maliyetin düşmesi anlamına gelir. Perfalganın ilave faydaları arasında kullanıma hazır bir preparat kullanımı ile kontaminasyon riskinin ve tıbbi personele bağlı dozaj hatalarının azalması da bulunmaktadır. Perfalgan 1 gram, proparasetamol 2 grama eşdeğerdir (74,75).

2.16.3. Perfalganın Fiziksel Özellikleri

Perfalgan ozmolaritesi 290 mOsm/l, pH'sı 5.5, 100 ml'lik cam şişelerde kullanıma hazır, berrak görünümde parasetamolün infüzyon formudur. Perfalgan normal depolama şartlarında 2 yıllık bir raf ömrüne sahiptir, 30 °C'nin üzerinde saklanmamalıdır. Buzdolabına konmamalı ve dondurulmamalıdır. Perfalgan, 10 mg/ml infüzyon solüsyonu, her 1 ml'sinde etken madde olarak 10 mg parasetamol ve yardımcı madde olarak mannitol, sistein hidroklorür monohidrat, disodyum fosfat dihidrat ve enjeksiyonluk su içerir (76).

2.16.4. Etki Mekanizması

Primer olarak MSS üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninergic sistem ile indirekt etkileşim yoluyla etki ettiğine inanılmakla beraber, parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır (77,78). Parasetamol intraserebroventriküler ya da intratekal uygulamasının ardından hayvanlardaki santral etki mekanizmasıyla uyumlu olarak ya da intratekal uygulandığında pronosiseptif mediyatörlerin inhibisyonu ile antinosiseptif etkiler gösterir (79). Uzun süre parasetamolün yakından ilişkili olduğu düşünülen NSAİİ analjezik etkinliği, 1971'den bu yana primer olarak periferik COX'un (COX-1, COX-2) inhibisyonuna bağlanmıştır. Ancak parasetamol ile elde

edilen sonuçlarda, sistematik olarak periferik COX'un etkin inhibisyonu gözlenmemiştir. İnvitro sağlam hücrelerde ya da insan tam kan incelemelerinde bazı pozitif sonuçlar elde edilmiştir (COX-1/ COX-2 inhibisyonu) (80). Tersine parasetamol ile invivo periferik COX-2 inhibisyonunun çok kısıtlı olduğu görülmektedir. İnvivo ve invitro etkiler arasındaki bu fark inflamasyon alanlarında parasetamol ile olumsuz etkileşime giren peroksitlerin yüksek konsantrasyonuna bağlı olabilir. Son olarak klinik uygulamada parasetamol NSAİ ilaçlarla tipik olarak gözlenen ve periferik COX-1 inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkiler oluşturmaz (gastrik toksisite, antiplatelet aktivite) (82).

Flower ve Van (81) in vitro olarak parasetamolün SSS COX'ını inhibe ettiğini fakat periferik dokulardan elde edilen enzim ekstratları üzerinde kısıtlı etkinliği olduğunu gösterdikten sonra santral COX inhibisyonu öne sürülmüştür. Yakın zaman önce, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek dozlarda bulunan üçüncü ayrı bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da NSAİ ilaçlar gibi analjezik/antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleriyle inhibe olmamaktadır. COX-3'ün, parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (82).

Parasetamolün etki mekanizması prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması olasıdır. Hayvan çalışmaları, serotoninerjik yollar hasar gördüğünde, tükendiğinde ya da bloke olduğunda parasetamolün antinosiseptif etkinliğinin azaldığını göstermiştir (83,84,85). Parasetamol, inen serotoninerjik yolların aktivasyonuna neden olan bir supraspinal aktivite gösteriyor olabilir. Parasetamolün serotoninerjik reseptörlere belirgin afinitesinin olmaması SSS'de bu inen sistemlerin indirekt aktivasyonuna destek verebilir (84).

Parasetamol ile santral seviyede nosisepsiyonun düzenlenmesinde görev alan opioid, noradrenerjik ya da kolinerjik sistemler gibi diğer sistemler ya da nitrik oksit sentezinin inhibisyonu arasındaki ilişki, halen bir tartışma konusudur (79).

Sonuç olarak, parasetamolün periferik COX inhibisyonu olasılıkla inflamasyon alanlarında kısıtlı olarak gerçekleşmektedir. Parasetamolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla

gerçekleşen santral bir etki alanı, parasetamolün etki mekanizmasını açıklayan mevcut en olası hipotezdir. Bu sistemler arasındaki olası bir ilişkinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir (79).

2.16.5. Farmakodinamik

Parasetamolün analjezik ve antipiretik özelliklerinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte etkisini santral ve periferik yolla gösterdiği düşünülür.

Parasetamol ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye bir saatte ulaşır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Parasetamol, verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer (86).

2.16.6. Farmakokinetik:

Absorbsiyon: Parasetamol oral yoldan alındığında plazmada maksimum konsantrasyona 30-75 dk da ulaşır. Oral biyoyararlanımı % 70-100'dür (16). İntravenöz yoldan 15 dakikalık 1 gr parasetamol infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu (Cmax) yaklaşık 30 mcg/ml'dir.

Dağılım (87): Parasetamol, nötral pKa değerine ve düşük proteine bağlanma oranına sahip olup, tüm dokulara eşit miktarda dağılmaktadır. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Plazma proteinlerine bağlanma oranı % 5-50 kadardır. 1 gr parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda parasetamol konsantrasyonu yaklaşık 1.5 µcg/ml olarak bulunmuştur.

Analjezik etkisi, i.v. uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde ortaya çıkmaya başlar ve maksimum analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır. Bu etki genellikle 4-6 saat

sürer. Antipiretik etkisi ise, i.v. uygulamayı takiben 30 dakika içinde maksimum düzeye çıkar ve en az 6 saat sürer.

Metabolizma (87): Parasetamol karaciğerde glukuronik asit konjügasyonu ve sülfürik asit konjügasyonu ile metabolize olur. Sülfürik asit konjügasyonu yolu terapötik dozların üzerindeki dozlarda hızla satüre olur. Küçük bir fraksiyonu da (< % 4), sitokrom P450 tarafından reaktif ara ürün olan N-asetil benzokinonimine metabolize olur. Bu ara ürün normal şartlarda glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjüge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak yüksek doz parasetamol alımında bu toksik metabolitin miktarı artar.

Eliminasyon (87): Parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içinde glukuronid (% 60-80) ve sülfat (% 20-30) konjugatları olarak atılır. %5'inden daha azı da değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L/saat'dir. Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi 10-30 ml/dk.) parasetamolün glukuronid ve sülfat konjugatlarının eliminasyonu, sağlıklı kişilerden 3 kat daha yavaş olacak şekilde, kısmen gecikir ve eliminasyon yarı ömrü 2-5,3 saat olur. Bu hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml/dk.), uygulamaların en az 6 saat arayla yapılması gerekir. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Doz ayarı gerekli değildir.

2.16.7. İstenmeyen yan etkiler

Parasetamol kullanımında istenmeyen yan etki olarak, hipotansiyon, hipersensitivite reaksiyonu, karaciğer transaminaz düzeylerinde artış, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni görülebilir. Probenesid parasetamol ile birlikte kullanıldığında, klirensini azalttığı için, parasetamol dozunun azaltılması gerekir. Salisilatlar, parasetamolün eliminasyon yarı ömrünü uzatarak plazma düzeyini artırır ve parasetamole bağlı hepatotoksisite riskinin artışı yanında analjezik nefropatisine de yol açabilir (88,89).

Karaciğer enzimlerini indükleyen ilaçlar, parasetamolün hepatotoksik metabolitlere dönüşümünü artırarak, parasetamole bağlı karaciğer toksisitesini artırabilir (90). Antikonvülsan kullanımı da benzer etki yapar.

Antikoagülan ilaçlar uzun süre parasetamol ile birlikte kullanıldığında, prokoagülan faktörlerin hepatik sentezinin azalmasına bağlı olarak antikoagülan etki artışı olabilir. Bu durumda, protrombin zamanı takibindeki artış nedeniyle, antikoagülan dozunun ayarlanması gerekebilir.

İzoniazid parasetamol ile birlikte kullanıldığında, hepatotoksisite riskinin artmasına neden olabilir (16).

2.16.8. Doz (90,91)

Yetişkinler, adolesanlar ve 33 kg'ın üzerindeki çocuklarda, her uygulamada 15 mg/kg (maksimum 1 gr) parasetamol 15 dakikalık intravenöz infüzyon olacak şekilde kullanılır. Maksimum günlük doz 60 mg/kg (maksimum 4 gr)'ı aşmamalıdır. İki doz arasında en az 4 saat olmalıdır. Alkol alanlarda, hepatotoksisite riski nedeniyle, parasetamol dozu 2 gr/gün'ü aşmamalıdır (16). Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml/dk.), her uygulamanın en az 6 saatlik ara ile yapılması gerekir. Postoperatif orta şiddetteki ağrının i.v. tedavisinde kullanılır (3).

Parasetamol; hepatosellüler yetmezlik, ciddi renal yetmezlik (kreatinin klirensi 30 ml/ dk.), kronik alkolizm, kronik malnütrisyon (hepatik glutatyon rezervlerinin düşük olması) ve dehidratasyon durumlarında dikkat edilerek kullanılmalıdır. Ciddi hepatosellüler yetmezlikte ve G6PDH eksikliğinde kullanılmaz.

Özellikle yaşlılarda, küçük çocuklarda, karaciğer yetmezliğinde, kronik alkolizm vakalarında, kronik malnütrisyon hastalarında ve karaciğer enzimlerini indükleyen ilaç alan hastalarda doz aşımına bağlı zehirlenme riski vardır ve ölümcül olabilir.

Zehirlenme bulguları genellikle ilk 24 saat içinde ortaya çıkar ve bulantı, kusma, anoreksi, solgunluk ve karın ağrısı şeklindedir. Parasetamol dozu 0,1 g/kg/gün'ün üzerine çıkmadıkça istenmeyen etkiler görülmez. Parasetamol, yetişkinlerde tek dozda 7,5 gr veya daha fazla ya da çocuklarda tek dozda (vücut ağırlığına göre) 140 mg/kg veya daha fazla alındığında; karaciğer yetersizliği, metabolik asidoz ve ensefalopati ile karakterize irreversibl hepatik sitolize neden olur (93). Karaciğer hasarının klinik bulguları, genellikle 2 gün sonra görünür hale gelip, 4-6 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır. Aynı zamanda uygulamadan 12 ila 48 saat sonra, protrombin düzeylerinde düşüş ile beraber karaciğer transaminaz (AST, ALT), laktat dehidrogenaz ve bilirubin düzeylerinde artış görülebilir.

Öncelikle plazma parasetamol tayini için kan alınmalıdır. Antidot tedavisi en kısa zamanda başlatılmalıdır. Zehirlenme sonrası 10. saatten önce, i.v. yolla N-asetilsistein antidotu 150 mg/kg yükleme dozu ile başlanmalı ve idamede 50 mg/kg dozda 4 saat ara ile en az 72 saat süreyle kullanılmalıdır. Ancak, N-asetilsistein 10. saatten sonra bile koruma sağlayabildiği için tedaviye geç başlanılan vakalarda tedavi uzatılmalıdır. Karaciğer testleri tedaviye başlarken yapılmalı ve her 24 saatte bir tekrarlanmalıdır. Genellikle karaciğer transaminazları 1-2 haftada ancak normale döner ve karaciğer fonksiyonları tamamen yerine gelir. Çok ciddi zehirlenmelerde, karaciğer transplantasyonu gerekebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUPLARI VE UYGULAMA

Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya; Amerikan Anesteziyoloji Derneği'nin tanımladığı risk sınıflaması (ASA) I ve II risk grubuna giren, 18-75 yaşları arasında, total abdominal histerektomi geçiren 50 kadın hasta dahil edildi. Hastalar bilgilendirilip onamları alındı. Mevcut patolojileri dışında parasetamol ya da morfine karşı bilinen bir sensivitesi olan, kronik alkolizm, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kanama eğilimi, kardiyak, solunum ve diğer organ hastalıkları (ciddi veya semptomatik) olanlar veya kronik opioid ya da NSAII tedavisi alan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak planlandı. Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldılar;

Grup I: Parasetamol (perfalgan) grubu

Grup II: Kontrol grubu

Tüm hastalara operasyon öncesi VAS, VRS skoru ve Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) cihazının kullanımı ile ilgili eğitim verildi. Hangi çalışma grubuna dahil edildikleri bildirilmeyen hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve ASA grubu ameliyat öncesi kaydedildi. Hastalar 8 saat aç bırakıldı. Hastalar ameliyat odasında EKG, parmak ucu oksijen saturasyonu ve invaziv veya noninvaziv arter basıncı ile monitorize edildi. El sırtından veya antekubital bölgeden venöz damar yolu açıldı. Her iki gruba induksiyondan 15 dakika önce, Grup I hastalara 1gr (100 cc) i.v. parasetamol (perfalgan), Grup II hastalara ise 100 cc i.v. serum fizyolojik verildi. İnfüzyonlar 15 dakikada uygulandı. Anestezi standardize edilerek bütün hastalara aynı anestezi uygulaması yapıldı. Anestezi induksiyonu 10 L dk⁻¹ %100 oksijen ile 3 dakika preoksijenasyon sonrası 2 mg/kg propofol ve 2 µg/kg fentanil ile sağlandı. Anestezi idamesi %2 MAC sevoflurane, %50 O₂, %50 hava ve remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon için 0,5 mg/kg rokuronyum ve idame

için 0,15 mg/kg rokuronyum gerektiğçe uygulandı. Hastalar uygun boyutta endotrakeal tüple entübe edildikten sonra mekanik ventilasyona geçildi (8-10 ml/kg). Hemodinamik parametrelerdeki değışiklikler bazale oranla % 20'den fazla ya da az olduğunda ve 1 dk.dan daha uzun sürdüğünde remifentanil dozu % 25 arttırılıp azaltıldı. Operasyon bitiminde nöromuskuler blokajın antagonizması için 0,05 mg/kg neostigmin ve 0,03 mg/kg atropin yapıldı. Ameliyat sonrası bulantı ve kusmayı önlemek için, tüm hastalara operasyon bitiminde 4 mg ondansetron verildi. Bütün gruptaki hastalara postoperatif 0. dakikadan itibaren i.v. morfin HKA başlandı; yükleme dozu 4 mg, bazal infüzyon yok, bolus dozu 1 mg, kilitli kalma süresi 5 dakika, 4 saatlik limit 40 mg olacak şekilde. Ekstübasyon sonrası 1 saat derlenme odasında tutulan hastalar, 1 saat sonunda servislerine transfer edildi.

Hasta grubundan habersiz en az 2 yılını bitirmiş Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistanı tarafından bütün hastaların postoperatif 30. dk., 60. dk. ve 2., 4., 6., 12., 24. saatlerde VAS ve VRS skorları ve tüm hastaların 30. dk., 60. dk. ve 2., 4., 6., 12., 24. saatlerde toplam morfin dozları, istenen ve karşılanan morfin istemleri, ilk morfin istem zamanı ile 0-6 saat ve 6-24 saatleri arasında bulantı- kusma skorları kaydedildi. Bulantı Yok:0; Hafif Bulantı:1; Orta Bulantı:2; Şiddetli Bulantı:3. Kusmaları Yok:0; 1 Kusma sayısı:1 (hafif); 2-3 Kusma sayısı: 2 (orta); 3 den fazla Kusma:3 (şiddetli) olarak değerlendirilecektir.

3.2. İSTATİKSEL YÖNTEM

Elde edilen tüm veriler SPSS 16,0 paket programı ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan parametrik veriler \pm Standart sapma (SD) ve normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ortanca olarak gösterildi. Toplanan kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 50 hasta dahil edildi. 2 grup arasında yaş, kilo, boy, cerrahi süre, anestezi süresi ve ASA risk sınıflaması bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

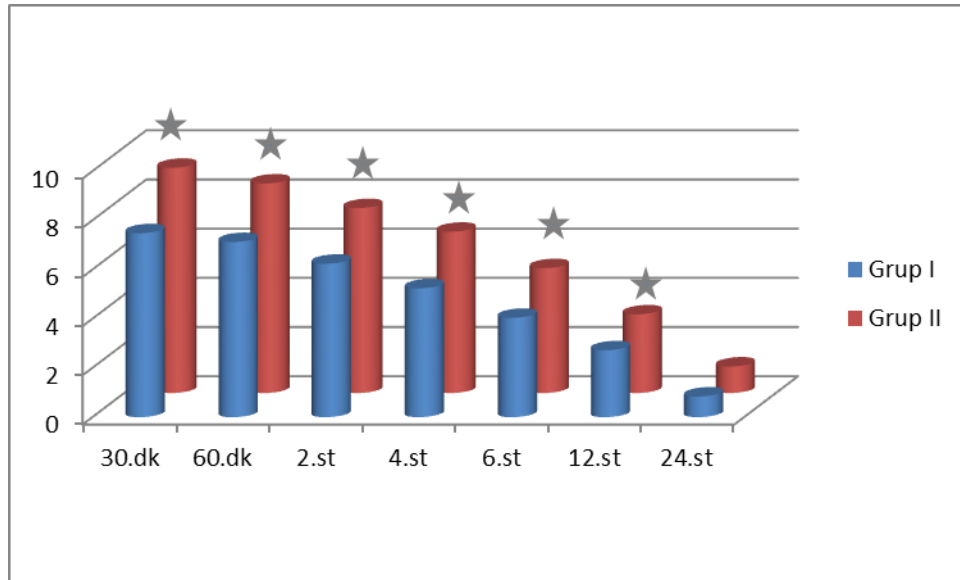
Tablo 4.1. Gruplara ait demografik veriler (Ort±SD)

	GRUP I (n=25)	GRUP II (n=25)	P değeri
Yaş(yıl)	47,3±8,4	51,2±9,9	0,331
Ağırlık(kg)	74,0±15,3	70,3±12,7	0,331
Boy(cm)	161,0±5,3	160,9±5,0	0,914
Cerrahi Süre(dk)	65,2±23,6	68,4±31,9	0,937
Anestezi Süresi(dk)	82,8±23,8	96,8±50,6	0,065
ASA I/II	13/12	11/14	0,571

Postoperatif ağrı değerlendirmesinde kullanılan dinlenme halinde VAS değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. 30., 60. dakikalarda ve 2., 4., 6., 12. saatlerde dinlenme halinde VAS değeri grup I'de daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). 24. saatte ise fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Dinlenme halinde Visüel Analog Skala (VAS) değerleri (0-10)

		Ort±SD	Ortanca	Min.	Maks.	P değeri
30.dk	Grup I	7,48±0,87	7	6	9	0.001*
	Grup II	9,16±0,62	9	8	10	
60.dk	Grup I	7,12±0,83	7	5	8	0.001*
	Grup II	8,52±0,87	9	6	10	
2.st	Grup I	6,24±1,09	6	4	8	0.001*
	Grup II	7,52±0,96	8	6	9	
4.st	Grup I	5,24±1,05	5	3	7	0.001*
	Grup II	6,56±0,91	7	4	8	
6.st	Grup I	4,04±0,88	4	3	6	0.004*
	Grup II	5,08±1,25	5	3	7	
12.st	Grup I	2,72±0,61	3	1	3	0.030*
	Grup II	3,20±0,95	3	1	5	
24.st	Grup I	0,84±0,55	1	0	2	0.224
	Grup II	1,08±0,70	1	0	3	



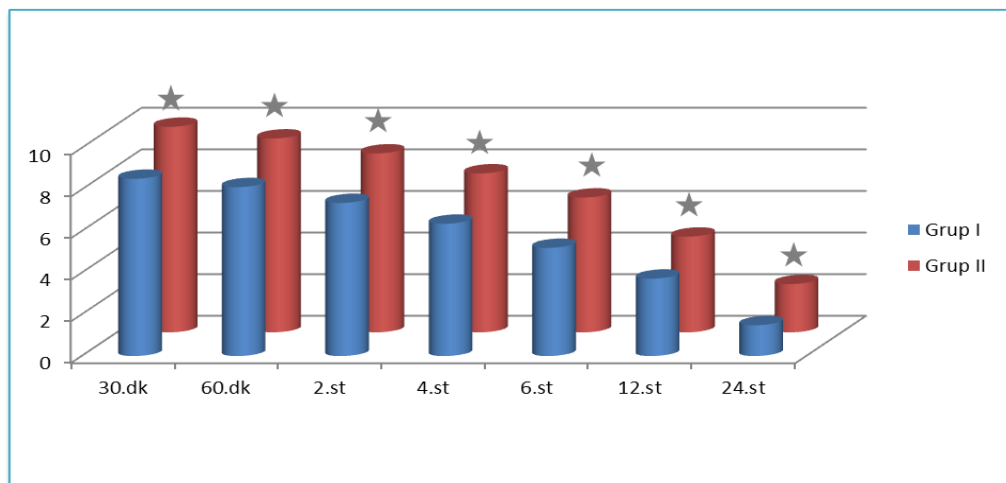
*p < 0,05; iki grup karşılaştırıldığında

Grafik 4.1. Dinlenme halinde Visüel Analog Skala (VAS) değerleri

Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde hareketle VAS değerlerinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. 30., 60. dakikalarda ve 2., 4., 6., 12., 24. saatlerde hareketle VAS değeri grup I'de daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hareketle Visüel Analog Skala (VAS) değerleri (0-10)

		Ort±SD	Ortanca	Min.	Maks.	P değeri
30.dk	Grup I	8,52±0,77	8	7	10	0,001*
	Grup II	9,88±0,33	10	9	10	
60.dk	Grup I	8,12±0,78	8	7	9	0,001*
	Grup II	9,32±0,74	9	8	10	
2.st	Grup I	7,36±0,90	7	6	9	0,001*
	Grup II	8,60±0,76	9	7	10	
4.st	Grup I	6,36±0,90	6	5	8	0,001*
	Grup II	7,64±0,95	8	5	9	
6.st	Grup I	5,20±0,64	5	4	7	0,001*
	Grup II	6,48±1,32	7	4	8	
12.st	Grup I	3,72±1,02	4	2	5	0,011*
	Grup II	4,60±1,25	5	2	6	
24.st	Grup I	1,48±0,58	1	1	3	0,002*
	Grup II	2,32±1,03	2	1	5	



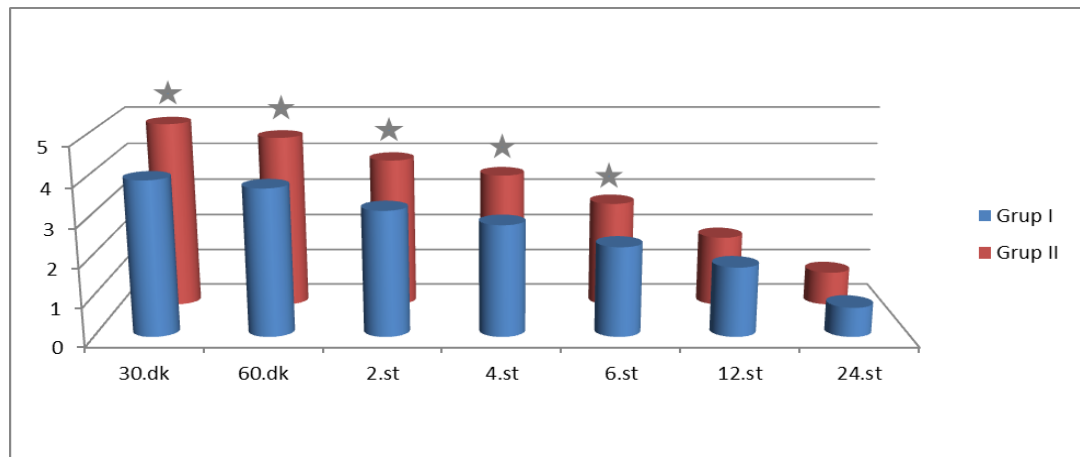
$p < 0,05$; iki grup karşılaştırıldığında

Grafik 4.2. Hareketle Visüel Analog Skala (VAS) değerleri

Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde dinlenme halinde VRS değerlerinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. 30., 60. dakikalarda ve 2., 4., 6. saatlerde dinlenme halinde VRS değeri grup I'de daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). 12. ve 24. st.lerde istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Dinlenme halinde Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) değerleri (0-5)

		Ort±SD	Ortanca	Min.	Maks.	P değeri
30.dk	Grup I	4,00±0,50	4	3	5	0,001*
	Grup II	4,88±0,33	5	4	5	
60.dk	Grup I	3,80±0,40	4	3	4	0,001*
	Grup II	4,52±0,58	5	3	5	
2.st	Grup I	3,24±0,59	3	2	4	0,001*
	Grup II	3,92±0,57	4	3	5	
4.st	Grup I	2,88±0,52	3	2	4	0,001*
	Grup II	3,52±0,58	4	2	4	
6.st	Grup I	2,32±0,47	2	2	3	0,037*
	Grup II	2,76±0,77	3	2	4	
12.st	Grup I	1,80±0,40	2	1	2	0,787
	Grup II	1,84±0,47	2	1	3	
24.st	Grup I	0,76±0,43	1	0	1	0,352
	Grup II	0,88±0,44	1	0	2	



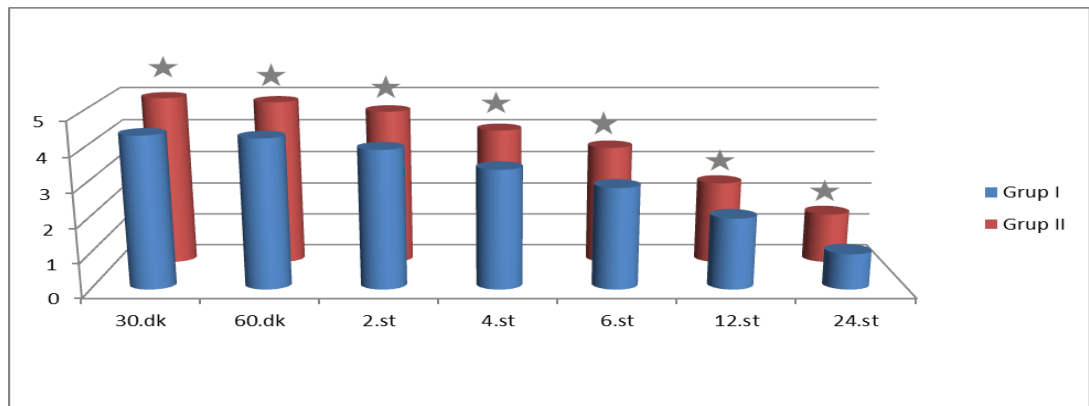
$p < 0,05$; iki grup karşılaştırıldığında

Grafik 4.3. Dinlenme halinde Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) değerleri

Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde hareketle VRS değerlerinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. 30., 60. dakikalarda ve 2., 4., 6., 12., 24. saatlerde hareketle VRS değeri grup I'de daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hareketle Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) değerleri (0-5)

		Ort±SD	Ortanca	Min.	Maks.	P değeri
30.dk	Grup I	4,44±0,50	4	4	5	0,001*
	Grup II	5,00±0,00	5	5	5	
60.dk	Grup I	4,36±0,49	4	4	5	0,001*
	Grup II	4,88±0,33	5	4	5	
2.st	Grup I	4,04±0,53	4	3	5	0,001*
	Grup II	4,60±0,50	5	4	5	
4.st	Grup I	3,48±0,51	3	3	4	0,001*
	Grup II	4,04±0,45	4	3	5	
6.st	Grup I	2,96±0,35	3	2	4	0,001*
	Grup II	3,52±0,51	4	3	4	
12.st	Grup I	2,08±0,64	2	1	3	0,047*
	Grup II	2,44±0,65	3	1	3	
24.st	Grup I	1,04±0,20	1	1	2	0,001*
	Grup II	1,48±0,58	1	1	3	



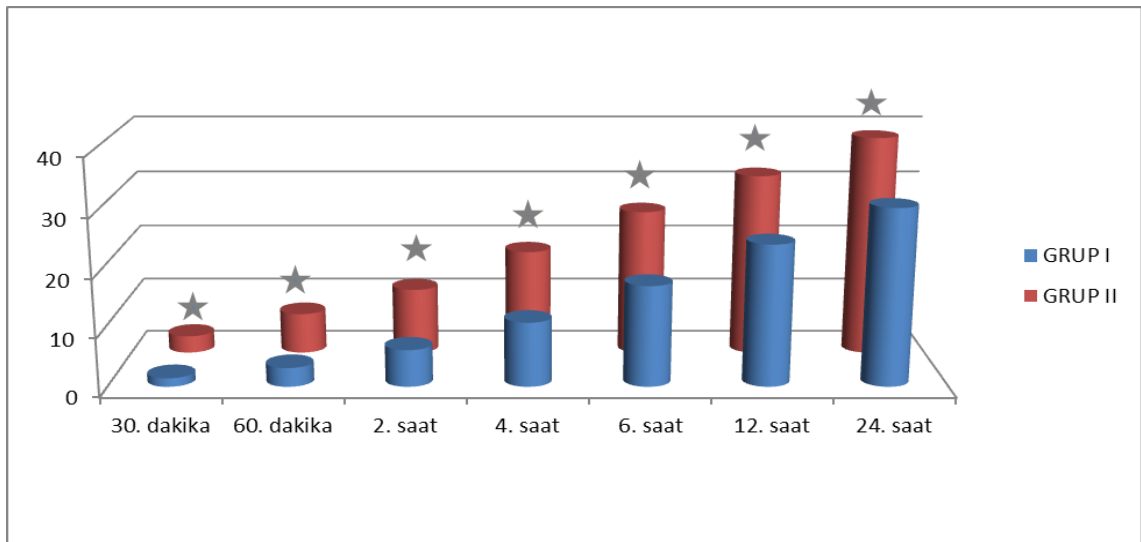
$p < 0,05$; iki grup karşılaştırıldığında

Grafik 4.4. Hareketle Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) değerleri

Hastaların, HKA cihazı kullanarak tükettikleri toplam morfin tüketimi 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. 30. dk, 60. dk ve 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde total morfin tüketimi grup I hastalarında düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tüketilen Toplam Morfin Miktarları (mg) (Ort±SD)

	GRUP I (n=25)	GRUP II (n=25)	P değeri
30. dakika	1,48±0,51	3,00±0,95	0,001*
60. dakika	3,28±0,98	7,08±1,52	0,001*
2. saat	6,40±1,38	11,52±1,82	0,001*
4. saat	11,16±2,99	18,36±3,54	0,001*
6. saat	17,44±3,02	25,52±3,64	0,001*
12. saat	24,48±4,86	31,88±3,80	0,001*
24. saat	30,60±5,80	38,56±3,74	0,001*



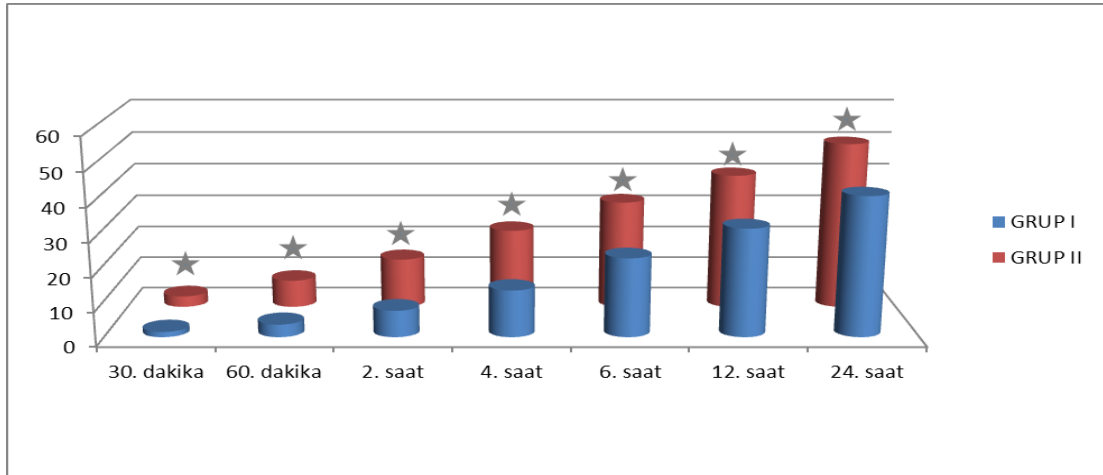
$p < 0,05$; iki grup karşılaştırıldığında

Grafik 4.5. Tüketilen Toplam Morfin Miktarları (mg)

Hastaların analjezik kullanma istemleri (HKA aletinin bolus butonunu kullanarak istemeleri) arasında her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0,05$). Grup I'deki hastaların tüm zamanlarda analjezik istemlerinin, grup II'deki hastalara göre daha az olduğu görülmüştür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Bolus Doz İstemleri (Ort±SD)

	GRUP I (n=25)	GRUP II (n=25)	P değeri
30. dakika	1,56±0,58	3,28±1,45	0,001*
60. dakika	3,76±1,36	8,24±2,04	0,001*
2. saat	7,88±1,92	14,88±4,04	0,001*
4. saat	13,90±4,07	23,84±6,22	0,001*
6. saat	23,40±5,33	32,52±5,70	0,001*
12. saat	32,04±6,94	40,72±5,89	0,001*
24. saat	41,44±9,98	50,28±6,59	0,001*



$p < 0,05$; iki grup karşılaştırıldığında

Grafik 4.6. Bolus Doz İstemleri

Hastaların ilk analjezik istem zamanları arasında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Grup I'deki hastaların ilk analjezik istem zamanları, grup II'deki hastalara göre daha uzun bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. İlk analjezik istem zamanları (dakika) (Ort±SD)

	Ort±SD	Ortanca	Min.	Maks.	P değeri
GRUP I (n=25)	19,10±4,94	19,10	10,00	28,50	0,001*
GRUP II (n=25)	9,52±4,84	9,00	3,00	25,00	

Hastaların erken (0-6 saat) ve geç (6-24 saat) bulantı-kusma yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.9). Bulantı Yok:0; Hafif Bulantı:1; Orta Bulantı:2; Şiddetli Bulantı:3. Kusmaları Yok:0; 1 Kusma sayısı:1 (hafif); 2-3 Kusma sayısı: 2 (orta); 3 den fazla Kusma:3 (şiddetli) olarak değerlendirilecektir.

Tablo 4.9. Grupların bulantı-kusma yönünden karşılaştırılması

	GRUP I (n=25)			GRUP II (n=25)			P değeri
	0	1	2	0	1	2	
Bulantı (0-6 saat)	17 %68	3 %12	5 %20	14 %56	9 %36	2 %8	0,065
Bulantı (6-24 saat)	20 %80	5 %20	0	16 %64	8 %32	1 %4	0,197
Kusma (0-6 saat)	22 %88	3 %12	0	20 %80	5 %20	0	0,417
Kusma (6-24 saat)	24 %96	1 %4	0	22 %88	2 %8	1 %4	0,609

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda total abdominal histerektomi operasyonu olan olgularda uygulanan preemptif 1 gr i.v. parasetamolün ameliyat sonrası dönemde etkin bir analjezi sağladığı ve ameliyat sonrası morfin tüketimini azalttığını saptadık.

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir unsurdur. Ağrı çeken hastada hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar. Günümüzde akut postoperatif ağrının tedavisi halen istenilen düzeyde değildir ve olguların yaklaşık % 75'den fazlası cerrahi sonrasında orta derecede veya daha fazla ağrıdan şikayet etmektedir. Farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların % 46,4'ünün cerrahi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğu gösterilmiştir (94). Bir başka çalışma ise, günlük cerrahi hastalarının % 82'sinin operasyon alanından ağrılı biçimde ayrıldığını göstermiştir (95).

Postoperatif ağrı tedavisinde klasik olarak opioidler kullanılmakla birlikte NSAİİ'lar eklendiğinde postoperatif opioidlerin yan etkileri azalarak analjezi kalitesi artmaktadır (1, 3, 16). Ancak renal, gastrointestinal ve homeostatik yan etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır. Hafif veya orta derecede postoperatif ağrısı olan hastaların çoğu, COX inhibitörleri, opioidler, lokal anestezipler veya kombinasyonları ile tedavi edilmektedir (16).

Postoperatif ağrının önlenmesiyle mortalitenin azalacağı ve yara iyileşmesinin hızlanacağına inanılmadan sonra postoperatif ağrı tedavisi için yeni ve daha etkili yöntemler aranmaya başlanmıştır. Preemptif analjezi ve dengeli analjezi gibi yaklaşımlar ortaya çıkmıştır.

Preemptif analjezi kavramından postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin oluşmasını önlemeye yönelik antinositif tedavi şekli anlaşılmalıdır (7, 57-61). Preemptif analjezide analjezik ajan ağrılı uyaran oluşmadan önce kullanılır. Cerrahi travma veya başka nedenlerden meydana gelen periferik ve santral sensitizasyon preemptif analjezi ile önlenebilir. Ancak cerrahi bölgeden gelen

uyaruların postoperatif dönemde de sürebileceği göz önüne alınarak preemptif analjezi etkin bir postoperatif analjezi ile desteklenmelidir (59,96,97). Biz de çalışmamızda santral hipersensitizasyonu ve inflamasyonu önleyebileceği yapılan deneysel çalışmalarla ortaya konmuş olan intravenöz parasetamolü cerrahiden 15 dakika önce uyguladık ve etkin bir postoperatif analjezi sağlamak amacıyla da morfin HKA uyguladık. Preemptif analjezi tedavisinin ana amacı, insizyonel ve inflamatuvar hasar sonucu gelişen santral sensitizasyonu önleyebilmektir. Santral sensitizasyonu önleme işlemi insizyondan önce başlar, cerrahi süresince ve hemen postoperatif dönemde de devam eder. Böylece preemptif analjezi yöntemi ile fizyolojik ağrıdan farklı olan patolojik ağrı azaltılmış ve önlenmiş olur (99,100).

Primer olarak santral sinir sistemi üzerinde siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistem üzerinde indirekt etkileşim yoluyla etki ettiğine inanılmakla beraber, parasetamolün analjezik etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır (101,102). Parasetamol, intraserebrovasküler ya da intratekal uygulanmasının ardından hayvanlardaki santral etki mekanizmasıyla uyumlu olarak antinosiseptif etkiler (doku yaralanması ve inflamasyonun oluşturduğu ağrıyı giderici etkiler) gösterir (103). Yakın zamanda, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek miktarlarda bulunan üçüncü bir COX tanımlanmıştır: COX3. COX3'ün, parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (104). Parasetamolün prostoglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Hayvan çalışmaları, serotonerjik yollar hasar gördüğünde, tükendiğinde ya da bloke olduğunda parasetamolün antinosiseptif etkinliğinin azaldığını göstermiştir (105,106,107).

Piletta ve ark. (108) parasetamolün santral analjezik etkisi üzerine yaptıkları çalışmada; parasetamolün analjezik etkinliğini kan beyin bariyerini geçerek gösterdiğini belirterek gözlenen pik etkinin pik plazma konsantrasyonunu değil, pik serebrospinal sıvı konsantrasyonunu yansıttığını göstermişlerdir. Piletta ve ark.'nın yaptığı çalışmada parasetamolün BOS'da yaklaşık 2 saat içinde pik yaptığı, bunun da çalışmadaki analjezik profille uyumlu olduğu ortaya konmuştur .

Pickering ve arkadaşları (109) 2006 yılında insanlarda parasetamolün serotonerjik etki mekanizmasını göstermek amacıyla bir çalışma yapmışlar. Burada hastaları üç gruba ayırarak gruplara parasetamolle birlikte sırasıyla 5 mg tropisetron, 3 mg granisetron (serotonin 5HT₃ reseptör antagonistleri) ve plasebo olarak salın vermişler ve pain matcher (baş ve işaret parmaklarına verilen akım yoluyla kişinin ağrı algılamasını ölçebilen tens cihazı) ile ağrılarını değerlendirmişler. Sonuçta; serotonin reseptör antagonistleri alan gruplarda parasetamolün analjezik etkinliğinin tamamen bloke olduğunu göstermişlerdir.

Parasetamol sıklıkla NSAİ ilaçlar grubunda sınıflandırılmakta olsa da etkinlik ve yan etki profili açısından farklıdır. Parasetamol hem analjezik hem de antipretik etkisini santral olarak göstermektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol ve NSAİ ilaçların kullanımı oldukça yenidir.

Son zamanlarda parasetamol, NSAİ'ler ve bunların kombinasyonlarıyla yapılan kalitatif derlemede parasetamolün majör cerrahi işlemlerde diğer NSAİ'lara benzer analjezik etki sağladığı sonucuna varılmıştır (110).

Zhou ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada i.v. parasetamolün ketoralak ile benzer analjezik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (64). İntravenöz parasetamolün orta şiddetli postoperatif ağrının tedavisinde opioidleri tamamlayıcı bir ilaç olarak, ketorolaka iyi bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır. Parasetamolün metamizola benzer analjezik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (111,112). Diğer bir çalışmada ise i.v. parasetamolün i.m. morfin ile benzer analjezik etkinlik sağladığı, tekrarlayan i.v. parasetamol uygulamalarının tekrarlayan morfin uygulamalarından daha güvenilir olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (66).

Parasetamolün analjezik etkisinin ilacın kan konsantrasyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir (118). Ayrıca i.v. parasetamolün infüzyon sonrası pik plazma konsantrasyonunun oral dozlarla elde edilene göre daha fazla olduğu, bunun da kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak sağladığı gösterilmiştir. İntravenöz parasetamol ile analjezi başlangıcı oral parasetamolden daha hızlıdır ve maksimum ağrı dindirmeye kadar geçen süre daha kısadır, bu nedenle i.v. parasetamol, tedavinin ilk saatinde ağrı yoğunluğunu azaltmada daha etkindir. İntravenöz parasetamolün analjezik

etkisi uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde ortaya çıkmaya başlamakta ve maksimum analjezik etkiye 1 saatte ulaşmaktadır (119,120).

Moller P ve ark. (118)'nin oral cerrahi sonrası ağrısı olan hastalarda analjezi başlangıcına kadar geçen sürenin belirlenmesi amacıyla i.v. parasetamol (1gr.), oral parasetamol (1gr.) ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında, i.v. parasetamol grubunda maksimum ağrının dindirilmesine kadar geçen sürenin oral parasetamol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa olduğunu belirtmişlerdir (sırasıyla 15 dakikaya karşılık 1 saat).

Biz de çalışmamızda parasetamolün analjezik etkisinin kan konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu kabul ederek, preemptif etki için parasetamolü indüksiyondan 15 dakika önce vermeye başladık. Çalışmamızda, operasyonun başlangıç zamanının, parasetamolün kan konsantrasyonunun maksimum olduğu zamana rastladığını düşünmekteyiz.

Parasetamolün opioidlerle kombine edildiği çalışmalarda, opioid azaltıcı etkilerinin olduğu, toplam opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir (122-124). Literatürde morfin ile birlikte kullanılan parasetamolün morfin tüketimi üzerine etkisini araştıran pek çok çalışma vardır:

Binhas M. ve ark. (125)'nin elektif redüksiyon mamoplastisi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarında; cerrahi bitiminde 1 saat önce uygulanan 2 gr. propasetamol uygulamasının, erken postoperatif dönemde, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha iyi analjezi sağladığını ve morfin kullanımını azalttığını saptamışlardır.

Hernandez-Palazon ve ark. (126)'nin spinal füzyon cerrahisi uygulanan hastalarda morfin tedavisine i.v. parasetamol eklendiğinde ortaya çıkan analjezik etkinlik ve yan etki insidansının değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada; 42 hastayı randomize olarak iki gruba ayırmışlar, bir gruba i.v. plasebo, diğer gruba 2 gram proparasetamol postoperatif 3 gün boyunca 6 saatte bir uygulamışlar (126). Ek analjezik olarak PCA ile morfin kullanmışlar. 72 saatlik periyotta ağrı dereceleri VAS skorlaması ile değerlendirilmiş. Hastanın ek morfin ihtiyacı PCA kullanımı ile

tespit edilmiş. Proparasetamol grubunda 60.3 ± 20.5 mg. ek morfin ihtiyacı olurken, plasebo grubunda 112.2 ± 39.1 mg ek morfin ihtiyacı olmuş, parasetamolün morfin kullanımını azaltıcı etkisi % 46 olarak bulunmuştur. Proparasetamol grubundaki ağrı skorlarının belirgin olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir (126).

Delbos ve ark.(127)'nin dizde ligamentoplasti yapılan 60 hastada postoperatif ağrı tedavisinde i.v. parasetamol ilavesinin günlük morfin tüketimini hangi oranda azaltacağını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada; i.v. parasetamol verilen grupta morfin tüketimi anlamlı olarak düşük bulunmuş. İlâveten 24 saatlik sürede gereken bolus sayısı %37 oranında azaltıldığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatürde belirtilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Parasetamol grubunda, tüm zamanlardaki total morfin tüketimi, dinlenme ve hareket halindeki ağrı skorları belirgin olarak düşük bulunurken, bu gruptaki efektif analjezi süresi de anlamlı derecede uzundu.

Parasetamolün morfin koruyucu etkisinin olduğunu bildiren birçok yayın vardır. Parasetamolu preemptif olarak uygulamanın postoperatif ağrı üzerine katkısının bildirildiği çalışmaların yanısıra postoperatif ağrı yönetiminde tam anlamıyla faydalı olmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Parasetamol ile yapılan çalışmalar sayıca çok olmakla birlikte, parasetamolün preemptif etkinliği konusunda ki yayınlar tartışmalıdır.

Preemptif tedavilerin etkinliklerini değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemler: Görsel Ağrı Skalası (VAS), ilk analjezik istem zamanı ve postoperatif total analjezik miktarıdır (59). Preemptif analjezi çalışmalarında postoperatif ağrı yoğunluğu takibi yanı sıra, ilk analjezik istem zamanı ve opioid tüketim miktarı rutin ölçümlerdir. Preemptif tedavi uygulanan olgularda antinösetif tedavinin klinik aktif süresinin geçtiği dönemlerde kontrol olgulara göre daha düşük analjezik ihtiyacı ve ağrı skorları saptanması preemptif analjezinin delili sayılmıştır (57). Postoperatif dönemdeki opioid tüketiminin preemptif analjeziyi değerlendirmede tek başına yeterli olmadığı, çünkü postoperatif ağrı yoğunluğu ile analjezik tüketimi arasında birebir ilişki olmadığı belirtilmektedir (59).

Toygar P ve ark. (131)'nın lomber diskektomi planlanan 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Grup I'e indüksiyondan 15 dk. önce 1000 mg parasetamol i.v. infüzyon, Grup II'ye operasyon bitiminden 15 dk. öne 1000 mg parasetamol i.v. infüzyon uygulamışlar. Grup III'de kontrol grubunu oluşturdu. Postoperatif analjeleri iv morfin PCA ile sağlanan hastaların ağrıları 0., 1., 2., 3., 6., 12., 24. saatlerde VAS ile değerlendirilmiş. İlk analjezik istem zamanı, kullanılan toplam morfin miktarı ve yan etkiler kaydedilmiş. Preoperatif ve intraoperatif 1 gr. i.v. parasetamol uygulaması ve 24 saat boyunca 6 saatte bir 1 gr.lık infüzyonlarına devam edilmesi, kontrol grubuna göre daha iyi postoperatif analjezi sağlamıştır. İntravenöz parasetamol uygulanan her iki grupta da postoperatif ilk morfin istem zamanı kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuştur. Postoperatif ilk 24 saatte toplam morfin kullanımı da Grup I ve II'de azalmıştır. Postoperatif ağrı değerlendirmesinde VAS değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ve i.v. parasetamolün preemptif kullanımının etkin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmanın aksine; Arıcı S ve ark. (132)'nın, elektif total abdominal histerektomi yapılacak 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışma da, Grup I'deki hastalara indüksiyondan 30 dakika önce 1 gr. i.v. parasetamol, Grup II'deki olgulara cilt insizyonu kapatılmadan önce 1 gr. i.v. parasetamol, Grup III'deki hastalara indüksiyondan 30 dakika önce ve cilt insizyonu kapatılmadan önce 100 ml. i.v. serum fizyolojik verilmiş. Ameliyat sonrası tüm hastalara morfin ile i.v. hasta kontrollü analjezi uygulanmış. Ameliyat sonrası dönemde hastaların dinlenme ve hareket halindeki ağrı skorları, sedasyon skorları, hemodinamik parametreler, morfin tüketimi, yan etkiler, hasta ve hemşire tedavi memnuniyeti, hastanede kalış süreleri izlenerek kaydedilmiş. Postoperatif ağrı değerlendirmesinde Grup III'deki hastaların istirahat VAS skorları Grup I ve II'dekilerle karşılaştırıldığında, tüm zamanlarda anlamlı biçimde daha yüksek oldukları tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Grup III'deki vakaların hareket VAS değerlerinin de Grup I ve II'dekilerin değerlerinden anlamlı biçimde yüksek oldukları tespit edilmiştir. Grup III'de tüm postoperatif zaman dilimlerindeki morfin tüketiminin Grup I ve II'dekilerden anlamlı derecede daha yüksek ($p < 0.05$) oldukları tespit edilmiştir. 4-8 saat, 8-12 saat ve 12-24 saat zaman aralıklarında Grup II ve III'deki morfin tüketimi seviyeleri Grup I'den anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.05$). 24 saat için toplam morfin tüketim miktarları

mukayese edildiğinde, kontrol grubununkiler ilaç alan gruplardakinden anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.05$). İlave olarak, ilaç grupları mukayese edildiğinde, Grup II'nin toplam morfin tüketiminin anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Arıcı S ve ark. (132)'ı, total abdominal histerektomi ameliyatı geçiren hastalara preemptif olarak 1 g i.v. parasetamol verilmesinin intraoperatif ya da postoperatif hemodinamik parametreler üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını, postoperatif dönem süresince etkili bir analjezi sağladığını, postoperatif morfin tüketimi ve yan etkileri azaltarak hasta memnuniyetini artırdığını ve dolayısıyla da hastanede kalış süresini kısalttığını tespit etmişler. Preemptif olarak uygulanan 1 g. i.v. parasetamol'ün abdominal histerektomi sonrası postoperatif analjezi için güvenle verilebileceği sonucuna varmışlar.

Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmanın bulguları ile benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda dinlenme ve hareket sırasında VAS değerleri tüm zamanlarda parasetamol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Dinlenme ve hareket halinde VRS değerleri tüm zamanlarda parasetamol grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Parasetamol grubunda tüm zamanlarda morfin tüketimi anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Hastaların ilk analjezik istem zamanları arasında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Parasetamol grubundaki hastaların ilk analjezik istem zamanları (Efektif Analjezi Süresi), kontrol grubundaki hastalara göre daha uzun bulunmuştur.

Postoperatif bulantı ve kusma etyolojisinde anestezi gazları ve cerrahi prosedür gibi birçok faktör rol oynamaktadır (134). Opioidler ise postoperatif bulantı ve kusma insidansını artıran en önemli faktörlerden birisidir. İntravenöz HKA'de morfin kullanımı ile bu oran % 50'lerin üzerine çıkmaktadır (135,136,137).

Marret ve ark. (137) yapmış oldukları meta-analiz sonucunda her 10 mg.lık morfin tüketiminin azalması ile bulantının görülme sıklığında lineer bir şekilde azalma (% 9) olduğunu belirtmektedirler.

Bizim çalışmamızda ondansetronun rutin olarak kullanılmasının, postoperatif dönemdeki bulantı ve kusmayı önlediği ve grupların bu yüzden, benzer olduğu

kanısında. Çalışmamızda da bulantı kusma epizotları açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p < 0,05$)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ağrı, insanlığın varolduğu günden beri problem olarak süre gelmektedir. Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaç ve karmaşık uygulama sistemlerinin kullanımda olmasına karşın, halen birçok hasta cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi görmektedir. Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme hızlanmasını, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli bir faktördür.

Ağrının önlenmesi için yeni bir analjezik konsept geliştirilmiş ve uygulanmıştır ki, burada analjezik tedavisi travma ve cerrahi müdahale öncesinde başlatılmaktadır. Preemptif analjezi olarak adlandırılan bu konseptte, analjezik bir ilaç ya da tekniğin uygulanması vasıtasıyla ağrı uyarımı öncesinde ağrının hafifletileceği ya da önleneceğine inanılmaktadır. Çalışmamızda total abdominal histerektomi operasyonu olan olgularda uygulanan preemptif 1 gr i.v. parasetamolün ameliyat sonrası dönemde etkin bir analjezi sağladığı ve ameliyat sonrası morfin tüketimini azalttığını saptadık.

Sonuç olarak; preoperatif dönemde uygulanan intravenöz parasetamolün postoperatif ağrı skorlarını ve morfin tüketimini önemli ölçüde azalttığı ve elektif total abdominal histerektomi vakalarında, preemptif analjezi uygulamasında, güvenle kullanılabileceği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul. Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.2004: 643-648, 922-959
2. Yücel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul. 2004: 7-68, 145-157
3. Erdine S (Eds). Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul. Gizben Matbaacılık. 2003: 1-62,261-280.
4. Jorgen BD, Steen M. Pre-emptive analgesia. Br Med Bull 2004;71:13-27.
5. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief the role of timing of analgesia. Anesthesiology 2002;96:725-41
6. Bridenbaugh PO. Preemptive anagesia –Is it clinically relevant? Anesth Analg 1994;78:203-4
7. Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain 1988;33:289-2
8. Smith G. Postoperative pain in: Anesthesia. Nimmo WS, Smith G (eds) Blackwell Sci Pub, Oxford 1989;1175-22
9. Crews JC. Akut pain sendromes in: Practical management of pain Rg PP(ed), Masloy İnc, St Louis 2000;169-26
10. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia and surgical outcome. Br J Anasth 2001,87:62-10
11. Tulunay M, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji, Öncü Matbaacılık, Ankara 2004:341-342

12. Carlsson KH, Monzel W, Jurna I. Depression by morphine and the nonopioid analgesic agents, metamizol, lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 1988;32:313-26.
13. Ilnes PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agennts and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman Gilman A, Hardman JG, Limbird LE, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th ed.) The Mc Graw Hill Company 1996, pp.631-3.
14. Charton JE. Treatment of postoperative pain. In: *Pain*, Giamberardino MA(ed), IASP Pres, Seattle 2002;351-5
15. Haas DA. Anupdate on analgesics for the management ofacut postoperative pain. *Jcan Dent Assoc* 2002;68:476-6.
16. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Eds). *Clinical Anesthesiology*. 3th ed. New York. Lange Medical Boks j Mc Graw Hill Company. 2003: p 309-358.
17. Kenny G, The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Anaesth*. 1991: 4;568-570.
18. Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, 2003: 17-20
19. Katz N, Ferrante FM. Nociception. In: Ferrante FM, VadeBoncouer TR (Eds). *Postoperative pain Management*. 1 st edition. Churchill Livingstone. USA. 1993: pp. 17-67.
20. Heavner JE, Willis WD. Pain Pathways. In: Raj PP (Eds). *Practical Management of Pain*. Mosby. USA. 2000: 107-116.
21. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Plasticity. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). *Bonica's Management of Pain*. Lea & Fabiger. USA. 2001: pp. 26-72.

22. Schaible HC, Schmidt RF. Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis. *J. Neurophysiol.*1988; 60: 2180-2195.
23. Handwerker HO, Kilo S Reeh PW. Unresponsive afferent nerve fibers in the sural nerve of rat. *J Physiol.* 1990; 425: 229-242. .
24. Esener Z. Kalça artroplastisi cerrahisinde anestezi. *Klinik Anestezi.* 3. Baskı 2007.
25. Ferrante FM, Vadebonconer TR. *Postoperative Pain Management.* 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc. 1993: 485-518.
26. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. In:Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia.* 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company 1995: 1547-1577
27. Cousins M. Acute and postoperative pain. In:Wall P.D., Melzack R. *Textbook of Pain.* 3th Ed, New York: Livingstone Inc. 1994: 357-385.
28. Terman GW, Bonica JJ. Spinal Mechanisms and Their Modulation. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). *Bonica's Management of Pain.* Lea & Fabiger. USA. 2001: pp 73-152.
29. Micaela M, Buckley T, Brogden NR. Focus on ketorolac. *DRUGS.* London. 1990; 39: 86-109.
30. Chudler EH, Bonica JJ. Supraspinal Mechanisms of Pain and Nociception. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). *Bonica's Management of Pain.* Lea & Fabiger. USA. 2001: pp 153-179.
31. Ellis JR, Busse JE, Foss TP et al. Postoperative management of myocardial ischemia. *Anesthesiol Clin.*1991;9: 609-635.

32. Breslow MJ. Neuroendocrine responses to surgery. In: Breslow MJ, Miller CF, Rogers MC (Eds). Perioperative management. St Luis. 1990. Mosby- year Book.
33. Kantor TG. Physiology and treatment of pain and inflammation. American Journal of Medicine 1980; 80:3-9.
34. Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H. Tramadol; an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional Anaesthesia. Williamsburg, Virginia, USA, 1988; 379.
35. Uyar M. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü. In: Yücel A ed. Postoperatif analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti. 2004: 27-36.
36. Kenny GNC. Trometamol; a new non opioid analgesic. Br J Anaest. 1990: 65:445-447
37. Güzeldemir E. Ağrının ölçümü ve değerlendirilmesi. Sendrom. 1995: 6: 11-21.
38. Katz J, Melzack R. Measurement of Pain. In: Sandler AN (Eds). The Surgical Clinics of North America. 1999. WB Saunders Company. Philadelphia. pp 231-252.
39. Özcengiz D, Özbek H. Ağrı. Anestezi El Kitabı, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti 1998.
40. Wall PD, Melzac R. Acute and Postoperative Pain. 3th Ed., London: Churchill Livingstone Inc. 1994: 361-385
41. Yücel A. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçüm yöntemleri. In: Yücel A (Eds). Hasta kontrollü analjezi. Mer Matbaacılık ve Yayıncılık. İstanbul. 1997: pp 19-25.
42. Melzack R, Katz J. Pain measurement in persons in pain. In: Wall PD, Melzack R (Eds). Textbook of Pain. 1999. Churchill Livingstone. Edinburg. pp 409-426.

43. Hobbs GJ, Hodgkinson V. Assessment, measurement, history and examination, Acute Pain. In: Rowbothom DJ, Macintyre PE (Eds). Arnold. London. 2003: pp 93-112.
44. Desparmet-Sheridan JF. Pain in children. In: Raj PP (Eds). Practical Management of Pain. 3 rd edition. Mosby Year Book. St Louis. 2000: pp 295-313.
45. Goldschneider KR, Mancuso TJ, Berde C. Pain and Its Management in Children. In: Loeser JD (Eds). Bonica's Management of Pain. 2001. 3 rd edition. Lippincott Williams Wilkins. Philadelphia. pp 797-812.
46. Uyar M. Çocuklarda Ağrı Değerlendirilmesi. In: Yücel A, Özyalçın S (Eds).Çocukluk Çağında Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2002: pp 31-41.
47. Uyar M. Çocuklarda Ağrı Tedavisi. In: Erdine Serdar (Eds). Ağrı. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul. 2002: pp 445-446.
48. Gökçe B, Yegül, Uyar M, Elbi H, Zileli B, Zileli M. Turkish version of Mc Gill Pain Questionnaire Reliability and Validity. 7 Th International Symposium. The Pain Clinic 2-6 October. 1996. stanbul.Türkiye.
49. Türkoglu M, Ağrının tanımlanması ve Ölçümü. In: Ağrı ve Tedavisi, Yegül, Yapım Matbaacılık, İzmir, 1993: 19-27
50. Yücel A, Erdine S, Hasta Kontrollü Analjezi, Ağrı, 2. Baskı, İstanbul,Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:144-5
51. Crile G.W. The kinetic theory of shok and it's prevention tthrough anociassociation (shockless operation). Lanset, 1993;185:716.
52. Woolf C.J. Evidense for acentral component of post injury pain hypersensitivity. Nature, 1983;306:686-688.
53. Ready B.L Acute Perioperative Pain Chapter 69 Miller's Clinical Anesthesiology Churchill L.,vingstone 2000: 2325-2330

54. Grape S, Tramer M. R. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain *Best Prac & Res Clin Anaesth* 2007; Vol. 21(1); 51–63
55. Kissin I Preemptive analgesia. Why it's effect is not always obvious. *Anesthesiology*, 1996;84:1015-1019.
56. Plesan A, Hedman U, Xu J.X, Wiessen Z. Comparison of ketamine and dextromethorfan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth.Anal*, 1998;86:825-829.
57. Baykara N.Santral Sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom*, 2000;12(2):69-75.
58. Dubner R, Ruda M.A. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue. İnjury and inflammation. *Trends Neurosci*, 1992;15:96-102.
59. Özyalçın S. Preemtif analjezi . *Ağrı Dergisi*, 7(2):9-10, 1995.
60. Barış S, Sarıhasan B. Tür A: Preemtif analjezi. Postoperatif ağrı tedavisindeki yeri. *Sendrom*, 11(1): 110-113, 1999
61. Sungurtekin H, Serin, Gürses E, Gönüllü M. Preemtif piroksikam analjesinin laparoskopik batın cerrahisindeki etkinliği. *Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası*, 27:38-41, 1999.
62. Brodie BB, Alexrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1948, 94:29-9
63. Fletcher D. et al. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth*. 1997, 44(5): 479-485. 68
64. Zhou TJ. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth. Analg*. 2001, 92:1569-1575.
65. Varrassi G. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with Patient Controlled Analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth. Analg*. 1999, 88: 611-616.

66. Van Aken H. Assessing Analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: Comparison with morphine after dental surgery. *Anest Analg.* 2004, 98: 159-165
67. Jarde O. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest.* 1997, 14(6): 474-481.
68. Sindet-Pedersen S. A phase III, double-blind, placebo and active Controlled, randomized study to determine the onset and duration of analgesic efficacy of propacetamol 2g. administered as an injection or an infusion in patients with postoperative pain following oral surgery. *British J Anaest.* 2005, 94(5): 642-648.
69. Hernandez-Palazon J et al. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg.* 2001, 92: 1473-1476.
70. Delbos A. The morphine-sparing effect of propacetamol in ortopedic postoperative pain. *J. Pain Sympt Manage.* 1995,10(4): 279-286
71. Peduto VA. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphinesparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998, 42: 293-298.
72. Lange-Moller P. Ready to use iv. Acetaminophen (paracetamol): Comparable analgesic efficacy, but beter local safety that its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anest Analg.* 2005, 101: 90-96.
73. Murat I. Safety and analgesic efficacy of a new iv. paracetamol solution in children (aged 1 to 12) after inguinal hernia repair. *Pediatr Anaesth* 2005, 15(8): 663-670.
74. Schmitt, E. Ready to use injectable paracetamol: easier, safer, lowering workload and costs. *EJHP.* 2003, 9(6): 96-102.

75. Flouvat B et al. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Intl J Clin Pharmac and Therap.* 2004, 42(1): 50-57. 69
76. *Perfalgan ürün monografi.* Bristol Myers Squibb İlaçları. 2005, S:7.
77. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs.* 1986, 32(4): 46-59.
78. Carlsson KH. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents; metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain.* 1988, 32: 313-326.
79. Bonnefont J. Mechanism of antinociceptive effect of paracetamol. *Drugs.* 2003, 63 Special Issue 2:1-4.
80. Graham GG. Inhibition of Prostaglandin synthesis in intact cells by paracetamol. *Inflammopharmacology.* 2001, 9(1-2): 131-142
81. Flower RJ. Inhibition of Prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetaminophenol). *Nature.* 1972, 240: 410-411.
82. Chandrasekharan NV. COX-3, a cyclooxygenase-I variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure and expression. *PNAS.* 2002, 99 (21): 13926-13931
83. Tiolsen A. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 193: 193-201.
84. Pelissier T. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine 3 receptors: *invivo* and *invitro* evidence. *J. Pharmacol Exp. Therapeut.* 1996, 278(1): 8-14.
85. Pini LA. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 308:31-40.

86. Prescott LF. et al. Paracetamol: past, present and future. *Am J Therapeut.* 2000, 7(2): 143-147
87. Brune K. Non-opioid (antipyretic) analgesics. In: Giamberardino MA (Eds). *Pain 2002-An Updated Review.* IASP Press. Seattle. 2002: pp 365-379.
88. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, et al. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *JAMA.* 1986: 40: 1-7.
89. Porter GA. Acetaminophen /aspirin mixtures: experimental data. *Am J Kidney Dis.* 1996: 28 (Suppl 1): 30-33.
90. Bridger S, Henderson K, Glucksman E, et al. Deaths from low dose paracetamol poisoning. *AMJ.* 1998: 316: 1724-1725
91. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann Intern Med.* 1986: 104: 399-404.
92. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. *Ann Intern Med.* 1986: 104: 399-404.
93. D'Amours RH, et al. Postoperative pain management. *JOSPT* 1996; 24(4): 227-36.
94. Pavlin DJ, et al. Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002; 95: 627-34.
95. 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.
96. McHugh GA. The management of pain foolowing day-case surgery. *Anaesthesiology* 2002; 57:270-5.
97. Raj P, Prithvi. Ağrı toksonomisi, Editor. Erdine S, Ağrı, 2000; s12-19

98. Jeffrey A. Grass: Problems in Anesthesia, Management of Acute Pain, Jan. S: 8-20, 45-71.
99. Wolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitisation. *Anest Analg.*1993; 77: 362-379.
100. Campbell WB. Lipid-driven autocooids: eicosanoids and platelet activating factor. In: Goodman AG, Roll TW, Neis AS, Taylor P eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, eight (international) edition. New York Mc Grow-Hill, 1991: 600-617.
101. Carlsson KH. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents; metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain.* 1988, 32: 313-326.
102. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs.* 1986, 32 Suppl. 4: 46-59.
103. Bonnefont J. Mechanism of antinociceptive effect of paracetamol. *Drugs.* 2003, 63 Special Issue 2:1-4
104. Chandrasekharan NV. COX-3, a cyclooxygenase-I variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure and expression. *PNAS.* 2002, 99 (21): 13926-13931.
105. Tiolsen A. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 193: 193-201.
106. Pelissier T. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine 3 receptors: invivo and invitro evidence. *J. Pharmacol Exp. Therapeut.* 1996, 278(1): 8-14.
107. Pini LA. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 308:31-40.

108. Piletta P, Porche H, Dayer P. Central Analgesic Effect of Acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 350-54. The serotonergic system in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1996, 308:31-40.
109. Pickering G, Lorient MA, Libert F: Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther.* 2006, 79(4): 371-378.
110. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs, or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.
111. Farkas JC, et al. Analgesic efficacy of an injectable acetaminophen versus a dipyron plus pitofenone plus fentanyl association after abdominal aortic repair. *Curr Therapeut Res* 1992; 51(1): 19-27.
112. Avellaneda C, et al. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg, and propacetamol 1g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 85-90.
113. Lechat P, Kish R, Paracetamol. Present status of knowledge in 1989. *Therapie* 1989, 44:337-14.
114. Mushambi MC, Rowbotham DJ, Bailey SM: Gastric emptying after minor gynecological surgery. The effect of anaesthetic technique. *Anaesthesia* 1992;47:297-9.
115. Kennedy J, Tyers N, Davey A. The influence of morphine on the absorption of paracetamol from various formulations in subjects in the supine position, as assessed by TDx measurement of salivary paracetamol concentrations. *J Pharm Pharmacol* 55:1345-1350, 2003.
116. Pettersson PH, Öwall A, Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesth Scand* 2004;48:867-70.

117. Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invert J* 1997;14:474-81.
118. Moller P.L, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl Gl. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 94:642-48.
119. Ward B, Alexander JM. Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain*. 1999; 2 (3): 140-149.
120. Granry JC, Rod B, Monrigal JP, Merckx J, Berniere J, Jean N, Boccard E. The analgesic efficacy of an injectable prodrug of acetaminophen in children after orthopaedic surgery. *Paediatr Anaesth*. 1997; 7 (6): 445-9.
121. Ferrante FM, VadeBonceur,TR Analgesic in Development, Postoperative Pain Menagement, New York, Churchill Livingstone Inc., 1993; 641.
122. Jamison RN, Ferrante FM, VadeBonceur TR, Clinical Measurement of Pain,
123. Postoperative Pain Menagement, New York,Churchill Livingstone Inc, 1993:119-30.
124. Türkoğlu M, Ağrının Tanımlanması ve Ölçümü, Ağrı ve Tedavisi, İzmir Yeğül Yapım matbaacılık,,1993: 19-27.
125. Binhas M, Decailliot F, Delclaux S. Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanil-based anesthesia: a randomized control trial. *BMC Anesthesiology* 2004; 4:6.
126. Hernandez-Palazon J, Tortosa Jose A, Juan F. Martinez-Lage, and Domingo Perez-Flores. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anaesthesia Analgesia* 2001;92:1473-76.

127. Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symp Manage* 1995;10:279-86.
128. 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.
129. MacQuay H.J. Preemptive analgesia. *Br. J. Anaesth.*69;1,1992.
130. Aubrun F, Langeron O.et al. Relationships between Measurement of Pain Using Visual Analog Score and Morphine Requirements during postoperative intravenous Morphine Titration. *Anesthesiology* 2003;98:1415-21.
131. Toygar P, Akkaya T, Özkan D, Özel Ö. Lomber dissektomi operasyonlarında iv parasetamol'ün preemtif analjezik etkisi. *Ağrı Dergisi* 2008, 20:2.
132. Semih A., Alp G., Gürkan T., Belgin Y., Şükran Ş. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. *Ağrı* (2009) 21:54-61.
133. Reynolds P,Romej M, Merkel S. Effect of preemptive acetaminophen on postoperative pain scores and oral fluid intake in pediatric tonsillectomy patients. *Journal of the American Association of nurse anesthetists.*1996, 64(6): 535-540.
134. Ronald D Miller. *Anesthesia.* Churcill Livingstone. Newyork. 1994: 1 p: 461-558.
135. Benzon HT, Wang HY. et al. A.randomized double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus PCA with morphine for post thoracotomy pain. *Anesth Analg.* 1993: 76 (2): 316-322.
136. Tramer MR. Arational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic rewiews. Part I. Efficacy and horn of antiemetic interventions and some methodological issues. *Acta Anaesthesia L Scand.* 2001: 45: 4-13

137. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2005;102:1249-1260.
138. Smith G, Davidson C, A.Ng. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy *Br. J Anaesth.* 90(6):746-9 (2003)