

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

**GÜNÜBİRLİK JİNEKOLOJİK LAPAROSKOPİDE PREEMPTİF  
UYGULANAN KETAMİN VE PARASETAMOL'ÜN  
POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Zafer ÇİMŞİR**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

**Ankara**

**2010**

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

**GÜNÜBİRLİK JİNEKOLOJİK LAPAROSKOPİDE PREEMPTİF  
UYGULANAN KETAMİN VE PARASETAMOL'ÜN  
POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Zafer ÇİMŞİR**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.**

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

**Ankara  
2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bize sağladıkları dayanışma, anlayış, hoşgörü, huzur içindeki çalışma şartlarıyla tüm sorunlarımızı çözümlleyen ve bize önderlik etmiş olan başta Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ülkü AYPAR olmak üzere tüm hocalarıma,

İlgisi, anlayışı, hoşgörüsü ile tecrübelerini aktararak eğitimime büyük katkıda bulunan, mesleğim adına çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özgür CANBAY'ya,

Tez çalışmamın her aşamasında özveri ile yardımını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Gülsüm PAMUK'ğa, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hakan YARALI'ya

Eğitimim boyunca acı, tatlı birçok anı paylaştığım ve beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve tüm ameliyathane personeline,

Beni her zaman sabır, sevgi ve fedakarlıkla destekleyen (yakın zamanda kaybettiğim) canım annem ve sevgili babam'a,

Hoşgörü ve sevgisini esirgemeyip her zaman yanımda olan eşim Goncagül ÇİMŞİR'e, ve biricik oğlum Alp Ege'ye;

en içten duygularıyla teşekkür ederim.

## ÖZET

**Çimşir Z. Günübirlik jinekolojik laparoskopide postoperatif ketamin ve parasetamolün analjezik etkilerinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010.**

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan bir akut ağrı tipidir.

Bizim çalışmamızda jinekolojik laparoskopi cerrahisinde parasetamol 1 gr ile IV anestezi olan ketamin 0,3 mg/kg'ı preemtif uygulayarak postoperatif analjezik etkilerini karşılaştırdık.

Etik kurul izni alınan ASA I-II olan 84 hasta randomize olarak 4 gruba ayrıldı, propofol 2 mg/kg ve vekuronyum bromür 0.1mg/kg ile anestezi induksiyonu sağlandı. %50 hava, %50 O<sub>2</sub> ve sevofluran ile anestezi idamesine geçildi. Parasetamol 1 gr IV 10 dk infüzyon veya ketamin 0,3 mg/kg IV bolus yapıldı ve 0.3 mg/kg/saat ketamin infüzyonuna başlandı. Operasyon öncesi kalp hızı, tansiyon ve SpO<sub>2</sub>'ye bakıldı. Hastaların ekstübasyon sonrası Aldrete derlenme skoruna bakıldı. Yan etki profili (bulantı, kusma, baş dönmesi, hipotansiyon, bradikardi) değerlendirildi. Parasetamol reçete edildi. Postoperatif 24.saatte telefonla VAS skoru evde ilk analjezik alma saati, anestezi memnuniyet düzeyleri soruldu.

VAS skoru ekstübasyon sonrası, 30, 60, dk düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak farklı idi ( $p<0,05$ ); ketamin, ketamin + parasetamol, parasetamol grubu olgularda vas skoru kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu.

VAS skoru 90dk düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklı idi. ( $p<0,05$ ); ketamin, ketamin + parasetamol grupları, parasetamol ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu.

VAS skorları 120 dk ve 24. saat düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak farklı değildi. Yapılan değerlendirmelerde hiçbir hastada hemodinamiği etkileyecek kadar ağrının olmadığı, yan etki açısından komplikasyon gelişmediği gibi, bulantı, kusma görülme sıklığı açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü. Postoperatif dönemde morfinle yapılan toplam ek analjesi uygulamasıda, istatistiksel olarak farklılık gösterdi.

Evde alınan ilk analjezik zamanı ve toplam analjezik sayısı, ketamin ve ketamin+ parasetamol gruplarında, parasetamol ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Anesteziyen memnuniyet grupları arasında istatistiksel olarak farklı değildi.

Çalışma sonunda ketamin, ketamin+ parasetamol, parasetamol gruplarının kontrol grubuna göre analjezik açıdan etkili olduğu saptandı.

Ketamin ve parasetamol gruplarının analjezik etkinliği ile, ketamin+parasetamol grubunun analjezik etkinliği arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Günübirlik anestezi, jinekolojik laparoskopi, preemptif analjezi, ketamin, parasetamol

## ABSTRACT

**Çimşir Z. Comparing analgesic effects of ketamine and paracetamol in ambulatory gynecologic laparoscopic surgery, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Anesthesiology and Reanimation , Ankara, 2010.**

As a type of acute pain postoperative pain starts with surgical trauma and gradually decreases.

In this study, we compared the postoperative analgesic effects of paracetamol 1gr to one of the anesthetic agents ketamine 0,3mgr/kg by using preemptive way in gynecologic laparoscopic surgery.

The study was approved by the institutional ethics committee and performed at Hacettepe University Anesthesiology Department. A written informed consent was received from 84 ASA I-II patients undergoing gynecologic laparoscopic surgery. Patients were randomized into four groups and before the induction of anesthesia with 2mgr/kg propofol, 1gr paracetamol or 0,3mgr/kg ketamine was given, after the induction of anesthesia 0,3 mgr/kg ketamine infusion was started. 1 MAC sevoflurane in %50 O<sub>2</sub>-%50 air was used in maintenance of anesthesia. In the perioperative period, heart rate, blood pressure and SpO<sub>2</sub> were recorded.

Patients had been taken to the recovery room according to the Aldrete (fast-tracking) criteria. Postoperative pain, nausea and vomiting was recorded using VAS. Paracetamol had been prescribed to all patients and 24 hours after discharge; first analgesic need, severity of pain and satisfaction of analgesia and anesthesia and recovery period were asked by phone.

Among all groups demographic and hemodynamic data, complications as a side effect, nausea scores had found to be statistically indifferent. Postoperative pain (VAS) scores of ketamine, ketamine+paracetamol, paracetamol groups in 0,30,60 minutes were different, comparing to the control group. VAS scores of ketamine, ketamine+paracetamol groups in 90 minutes were different, comparing to the paracetamol and control groups. VAS scores in 90 minutes and 24 hours were indifferent. The patients in Group Control had learned to use more analgesic at home.

According to our result, the analgesic effects of ketamine, ketamine+paracetamol, paracetamol groups were statistically different comparing to the control group additionally

analgesic effects of ketamine and paracetamol groups were statistically indifferent, comparing to the ketamine+paracetamol groups .

Key words: Ambulatory anesthesia; gynecologic laparoscopy; ketamine; paracetamol; preemptive analgesia

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Günöbirlik Anestezi	3
2.2. Laparoskopi	4
2.3. Derlenme ve Postoperatif Yan Etkiler	8
2.4. Ağrı	13
2.4.1. Postoperatif Ağrı	15
2.4.1.1. Postoperatif Ağrının Özellikleri	15
2.4.1.2. Postoperatif Ağrıda Farmakolojik Yöntemler	16
2.5. Preemptif Analjezi	17
2.6. Ketamine HCL	18
2.6.1. Yan Etkiler	20
2.7. Parasetamol	21
2.7.1. Endikasyonları	22
2.7.2. Kontrendikasyonları	22
2.7.3. Yan Etkiler	22
GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta Grupları ve Uygulama	23
3.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntem	25
BULGULAR	26
TARTIŞMA	36
SONUÇ	40
KAYNAKLAR	41



**KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>ASA</b>	Amerikan Anesteziyologlar Derneği
<b>MAK</b>	Minimum alveolar konsantrasyon
<b>İV</b>	İntravenöz
<b>NSAI</b>	Non steroidal anti-inflamatuvar
<b>BIS</b>	Bispektral indeks
<b>VAS</b>	Vizüel analog skala
<b>CO<sub>2</sub></b>	Karbondioksit
<b>NO<sub>2</sub></b>	Nitröz oksit
<b>İAB</b>	İntraabdominal basınç
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	End-tidal karbondioksit basıncı
<b>EEG</b>	Elektroensefalogram
<b>KB</b>	Kan basıncı
<b>KH</b>	Kalp hızı
<b>SAB</b>	Sistolik arter basıncı
<b>DAB</b>	Diastolik arter basıncı
<b>OAB</b>	Ortalama arter basıncı
<b>SSS</b>	Santral sinir sistemi
<b>PACU</b>	Anestezi sonrası bakım ünitesi
<b>ark</b>	Arkadaşları
<b>SPSS</b>	Statistical Package for Social Sciences
<b>SD</b>	Standart Deviasyon

**TABLÖLAR DİZİNİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Laparoskopik cerrahinin komplikasyonları	7
2.2. Erken derlenme nin avantajları ve dezavantajları	8
2.3. Postoperatif bulantı-kusma açısından yüksek risk taşıyanlar	10
2.4. Derlenme odasından taburcu etme kriterleri (Modifiye Aldrete skoru)	12
4.1. Grupların demografik özelliklere göre değerlendirilmesi	26
4.2. SAB ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi	26
4.3. DAB ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi	28
4.4. OAB ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi	29
4.5. Nabız ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri	31
4.6. Grupların Aldrete skalasına göre değerlendirilmesi	32
4.7. Vas skorları	33
4.8. Grupların komplikasyonlara göre dağılımı	34
4.9. Derlenme verileri	35

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1.	Postoperatif bulantı, kusmada tedavi algoritması	11
4.1.	Grupların SAB ölçümlerine göre dağılımı	28
4.2.	Grupların DAB ölçümlerine göre dağılımı	29
4.3.	Grupların OAB ölçümlerine göre dağılımı	31
4.4.	Nabız ölçümlerinin gruplara göre dağılımı	32

## GİRİŞ

Cerrahi travma ağrı, bulantı, kusma, stresin indüklediği katabolizma, bozulmuş pulmoner fonksiyonlar, artmış kardiyak ihtiyaçlar ve tromboemboli riskinin artmasına yol açar. Bütün bu problemler komplikasyonlara yol açarak hastanede kalış süresinin ve iyileşme döneminin uzamasına neden olur. Operasyon süresince ve sonrasında çeşitli farmakolojik ve girişimsel tekniklerle ağrının azaltılması anesteziğin en önemli görevidir. Ağrının kontrolü ve tedavisi anksiyeteyi azaltarak subjektif bir rahatlama da sağlamaktadır. Etkili analjezi somatik ve otonomik refleks yanıtları azaltarak organ fonksiyonlarının hızla geri kazanılmasını dolayısıyla erken mobilizasyon ve gıda alımının başlamasıyla postoperatif olumlu sonuçların gelişmesini sağlar (1).

Cerrahi prosedürler sırasındaki doku travması ağrı duyusunun santral yollarında değişiklikler yapar (2). Bu santral stimülasyonun indüksiyon ve idamesi N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptör yollarındaki aktivasyona bağlı olabilir. Bu nedenle bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin preoperatif kullanımı santral sensitizasyonu önleyerek postoperatif ağrı tedavisinde ilerleme sağlar. Bu da preemptif analjezi olarak tanımlanır (3). Bununla birlikte hayvan deneylerindeki (2,4,5) karşı konulamaz başarıya rağmen ketaminin preemptif analjezik etkinliğini doğrulayan klinik yayınlar yeterli değildir (6-9). Daha önce bu konuda yapılan pek çok çalışma majör cerrahi prosedürler üzerinde yoğunlaşmıştır (8). Bu cerrahi prosedürlerde yoğun ağrı stimülasyonu operasyon boyunca ve postoperatif periyotta da devam etmektedir. Bu çalışmalarda küçük bolus dozlarında verilen ketaminin ağrının afferent yollarını uygun bir şekilde bloke edemediği abdominal cerrahiye alınan hastalarda daha yüksek dozlarda verilen ketaminin preemptif analjezi sağladığı görülmüştür (10). Bununla birlikte ayılma halusinasyonları ve kötü rüyalar ketaminin yüksek dozlarda kullanımını sınırlandırmaktadır (11). Ancak laparoskopik cerrahilerde olduğu gibi minimal cerrahiler daha az doku travması yaratmaktadır. Bu tip cerrahiler sırasında daha düşük dozlarda ketaminin ek psikomimetik yan etkilere yol açmadan perioperatif periyotta ağırlı uyaranları bloke etmede yeterli olduğu söylenebilir. Kwon ve arkadaşlarının laparoskopik jinekolojik cerrahilerde yaptığı bir

çalışmada düşük doz ketaminin ağrıyı azaltmada güvenilir olduğu kadar preemptif analjezi de sağladığı ortaya konulmuştur (12) .

Her ne kadar opioid bileşikler kadar olmasa da parenteral olarak uygulanan parasetamol ve NSAID postoperatif ağrı kontrolünün yönetiminde belirgin rolü olan efektif analjeziklerdendir. Değişik ilaç ve yöntemlerle kombine kullanıldığında dengeli analjezik yaklaşımın bir parçasıdırlar (13). Salihoğlu ve arkadaşlarının laparoskopik kolesistektomi ameliyatına alına 40 ASA I-II hasta üzerinde yaptığı çalışmada parasetamolün analjezik etkinliğinin yanı sıra perioperatif periotta etkili ve hızlı derlenmeye olanak sağladığı sonucuna varılmıştır (14).

Bu çalışmanın amacı da jinekolojik laparoskopik cerrahilerde ketamin ve parasetamolün analjezik etkinliği ve hemodinamik parametreler üzerine etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Günübirlilik Anestezi

Günübirlilik hastaların perioperatif bakımındaki ve cerrahideki gelişmeler birçok invazif cerrahinin günübirlilik olmasına izin vermiştir. Bu sayede major cerrahi uygulamalarından geniş diz ve omuz rekonstrüksiyonları, laparoskopik vajinal histerektomi, gastrik fundoplikasyon, splenektomi ve adrenalektomi birçok merkezde günübirlilik cerrahi yöntemine dahil olmuştur ve hatta karotis endarterektomi, pulmoner lobektomi, prostatektomi ve minör kraniyektomi gibi cerrahi girişimler de bu grup içinde yerini almaya başlamıştır (15).

Erken derlenmeyi sağlamak amacıyla uygulanan daha agresif rehabilitasyon organ fonksiyonlarının daha erken düzelmesine, daha az cerrahi ve anestezi komplikasyonlarına, mental ve fiziksel etkilenmenin azalmasına, maliyetin azalmasına ve en önemlisi normal aktivitenin daha erken kazanılmasına neden olmaktadır. Örneğin; immun supresyon gibi nedenlerle hastane kaynaklı enfeksiyonlar için risk taşıyan hastalarda günübirlilik cerrahi postoperatif enfeksiyöz komplikasyonları azaltmaktadır (15).

Günübirlilik hastalarda dikkat edilecek ilk husus, özellikle elektif cerrahiler öncesi hastaların optimal medikal durumda alınmasının sağlanmasıdır (15). Bu amaçla son yıllarda hastaların sürekli olarak kullandığı ilaçları almaya devam etmesinin sağlanmasına, istenmeyen semptomlardan olan hipoglisemi ve dehidratasyonun önlenmesine çalışılmaktadır (16). Sonuçta hastalar düşük doz sedatif-hipnotik ajanlarla premedike edilerek, uyanma aşamasındaki istenmeyen yan etkilerin engellenmesi ve perioperatif deneyimlerin iyileştirilmesi sağlanmaktadır (17).

Bu hasta grubunda diğer önemli konu olarak anestezi teknik önem kazanmaktadır, burada hem optimal cerrahi koşullar, hem de erken ve hızlı uyanma sağlanması önemlidir. Genel anestezi indüksiyonu ve idamesinde hızlı, kısa etkili ve kolay titre edilebilir ilaçların bulunması günübirlilik cerrahide erken uyanmayı hızlandırmaktadır (18). Bu gelişmeler hastaların daha erken uyanmasını, solunum ve vital bulgularının daha çabuk normale gelmesini sağladığı için ameliyat odasından direkt olarak ayılma odasına çıkmayı sağlamıştır (erken derlenme = fast-tracking)

(19). Bu amaçla kullanılacak ideal ilaç, indüksiyonda hızlı ve yumuşak başlangıçlı olmalı, intraoperatif amnezi ve analjezi sağlamalı, yan etkisi olmadan erken uyanma sağlamalıdır. Son yıllarda bu amaca yönelik sedatif-hipnotiklerin (örneğin; propofol), opioid analjeziklerin (örneğin; sufentanil, alfentanil, remifentanil), kas gevşeticilerin (örneğin; mivaküryum, rapaküryum) ve inhalan ajanların (örneğin; desfluran, sevofluran) hızlı ve kısa etkili olanları kullanılmaya başlanmıştır (20). Ancak bu ilaçlarla birlikte, hem anestezi ve analjezi ihtiyacını, hem de yan etkilerini azaltan;  $\alpha_2$ -agonist,  $\beta$ -blokör, ketamin, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAI) ve lokal anestezi gibi adjuvan ilaçlar eklenmeye başlanmıştır (21). Ayrıca elektroensefalografik bispektral indeksin kullanımı anestezi ilaçların titre edilebilmesini kolaylaştırmakta ve sonuçta erken uyanmayı hızlandırmaktadır (22). Gününbirlik cerrahide santral nöroaksiyal blok, periferik sinir bloğu ve lokal infiltrasyon teknikleri de uygulanabilir, ancak bu yöntemlerin komplikasyonları (başağrısı, sırt ağrısı, idrar retansiyonu gibi) ayılma ünitesinde kalışı uzatabilmektedir (23).

Dikkat edilmesi gereken başka bir konu ise postoperatif dönemde ağrının ve diğer istenmeyen yan etkilerin (postoperatif bulantı ve kusma gibi) önlenmesidir (24). Bulantı ve kusmayı engellemek amacıyla opioid analjezikler yerine ağrı kesici olarak NSAI ilaçlar veya diğer nonopioid analjeziklerin kullanımı tercih edilmektedir. Yine profilaktik antiemetik kullanımı da ayılmada kalış süresini azaltan ve hasta memnuniyetini arttıran bir uygulamadır (25).

Gününbirlik anestezide en az masrafla en iyi hasta bakımı amaçlanmaktadır ve gelişen cerrahi ve anestezi yöntemler bu uygulamadan yararlanan hasta sayısını gün geçtikçe arttırmaktadır (15).

## **2.2. Laparoskopi**

Laparoskopik girişimler uzun yıllar jinekolojik cerrahide tanısal amaçla kullanılmış, ancak 1980'li yıllarda operatif amaçlı kullanılmaya başlanmıştır (26,27). Özellikle kullanılan aletlerin boyutlarının küçülmesi, gazsız endoskopinin yapılabilmesi ve daha iyi görüntüleme yöntemleri gibi teknik ilerlemeler cerrahi travmanın azalmasına ve konforun artmasına neden olmuştur. Ayrıca yeni ilaçların bulunması ve noninvazif monitorizasyon yöntemlerinin gelişmesi gibi anestezi tekniklerindeki ilerlemeler laparoskopik cerrahi girişimlerin daha çok kullanılmasını

ve gnbirlik olmasını sağlamıştır. Ancak bu ilerlemeler laparoskopinin kardiyovasküler, pulmoner, üriner ve metabolik yan etkilerini, hatta fatal etkisini hala engelleyememektedir (27,28).

Laparoskopi sırasında görülen sistemik değişiklikler genelde Tredelenburg pozisyonuna ve pnmoperitoneuma bağlıdır (29). Karbon dioksit (CO<sub>2</sub>) ve nitroz oksit (NO<sub>2</sub>) pnmoperitoneumu oluşturmak amacıyla sıklıkla kullanılan distansiyon ajanlarındandır. NO<sub>2</sub> peritona iritan olmaması, analjezik etkisi, peritondan yavaş absorbe olmasına bağlı olarak hiperkarbi oluşturmaması gibi avantajlar taşısa da parçalandığında yanıcı olabilmesi ve operasyon odasını kontamine etmesi nedeniyle tercih edilmemektedir (30-31-32). CO<sub>2</sub> en sık kullanılan distansiyon ajanıdır, ancak peritondan hızla absorpsiyonu hiperkarbi ve asidoza neden olabilir.

Distansiyon ajanları uygulanırken dikkat edilecek noktalardan birisi de intraabdominal basıncın (İAB) 10-15 mmHg arasında tutulmasıdır, İAB'ın 18 mmHg'yı geçtiği durumlarda hemodinamik değişiklikler (kardiyak atım volümünde düşme, arteryal kan basıncında yükselme, sistemik ve pulmoner vasküler dirençte yükselme) görülmektedir (28,29,33).

Tredelenburg pozisyonuna bağlı olarak ise santral venöz basınçta artma, sistemik arteryel basınçta ve kardiyak atım volümünde azalma gibi kardiyovasküler değişikliklerin yanı sıra fonksiyonel rezidüel kapasitede ve pulmoner kompliyansda azalma, ventilasyon-perfüzyonda bozulma gibi pulmoner değişiklikler görülebilir. Ayrıca hem Tredelenburg pozisyonuna, hem de pnmoperitoneuma bağlı olarak trombotik komplikasyonlara meyil artar (34,35). Tredelenburg ve litotomi pozisyonuna bağlı olarak görülebilecek sinir basılarından en çok aksiler, femoral, peroneal, safenz ve obturator sinir etkilenir, ancak bu bölgelerin pedlerle desteklenmesi sinir hasarını engeller. Yine bu pozisyonda görülen intrakranyal ve intraoküler basınç artışları istenmeyen değişikliklerdir (36).

Subkutan veya mediastinal amfizem, pnömotoraks, CO<sub>2</sub> veya hava embolisi, yanık ve elektrik çarpması gibi komplikasyonlar operatif laparoskopide tanısız laparoskopiye göre daha sık görülmüştür (37).

Elektrokardiyogram, noninvazif kan basıncı, oksijen saturasyonu, end-tidal CO<sub>2</sub> basıncı (ETCO<sub>2</sub>), periferik sinir stimülatörü, ısı probu, hava yolu basınç monitorizasyonu laparoskopi yapılacak her hastaya rutin olarak uygulanmalıdır,



ayrıca üriner kateter ve nazogastrik tüp yerleştirilmesi özellikle uzun vakalarda önerilmektedir (39).

Anestezi yöntemi (genel, rejyonel, lokal ve/veya bilinçli sedasyon) olarak hangi yöntem seçilirse seçilsin, önemli olan güvenli ve efektif bir cerrahi ve hastada minimal rezidüel etki bırakacak şekilde erken derlenme sağlanmasıdır. Lokal anestezi tanısal ve kısa operasyonlar için tercih edilmekle birlikte erken derlenmeyi ve postoperatif emezisin daha az görülmesini sağlar. Ancak hastanın uyanık olması hem cerrahi manipülasyonu, hem de operasyon süresini olumsuz etkileyen bir faktördür (38,39). Lokal anesteziyle birlikte bilinçli sedasyonun uygulanması hastanın anksiyetesini ve analjezik ihtiyacını azaltması ve cerrahi manipülasyonu arttırabilmesi nedeniyle uygulanabilir, ancak aspirasyon riskinin artması ve kullanılan ilaca bağlı olarak görülebilecek yan etkiler istenmeyen komplikasyonlardır (39). Epidural veya spinal anestezi ise ayılma ünitesinde kalış süresini arttırması, maliyetinin yüksek olması, emezisin sık görülmesi gibi komplikasyonları nedeniyle laparoskopik cerrahilerde sıklıkla kullanılan bir yöntem değildir. Oysa laparoskopik cerrahilerde kas gevşemesini tam sağlaması nedeniyle genel anestezi sıklıkla kullanılan yöntem olmuştur (40,41). Günümüzde laparoskopik girişimlerde genel anestezi için kısa ve hızlı etkili volatil (sevofluran, desfluran), opioid (sufentanil, remifentanil, alfentanil), nondepolarizan kas gevşeticilerin (rokuronyum ve mivaküryum) kullanılması genel anestezinin bu tip cerrahilerde kullanımını arttıran bir faktör olmuştur (29).

**Tablo 2.1.** Laparoskopik cerrahinin komplikasyonları (29)

<b>İntraoperatif</b>	<b>Postoperatif</b>
Organ penetrasyonu	Ağrı
Gastrointestinal sistem	Cerrahi sahada
Üriner sistem	Kollarda
Karaciğer, dalak vs.	Başağrısı
Kanama	Bulantı ve kusma
Abdominal duvardan	Yara enfeksiyonu
Cerrahi sahadan	İnsizyonel herni
Damar hasarından	İleus
Retroperitoneal insuflasyon	Adezyonlar
Abdominal damar insuflasyonu	Barsak tıkanıklığı
Mezenter insuflasyonu	
Pnömo-omentum	
Peritonit	
Sinir hasarı	
Mediastinal amfizem	
Subkutan amfizem	
Pnömotoraks	
Regürjitasyon	
Aspirasyon	
Hiperkapni	
Kardiyak aritmi	
Hipotansiyon	
CO <sub>2</sub> ve hava embolisi	
Kardiyopulmoner arrest	
Ameliyathane cihazları ile ilgili sorunlar (Yanık ve elektrik çarpması, elektrokoagülasyon bozukluğu, topraklama bozukluğu, termal hasar)	

Laparoskopik cerrahi beklenmeyen ve bazen fatal olabilen komplikasyonları olması nedeniyle cerrahla anesteziyolog arasındaki korelasyonun önemli olduğu bir cerrahi girişimdir (Tablo 2.1) (42). Her ne kadar anesteziyolog ve cerrahideki

gelişmeler laparoskopiyi daha güvenli hale getirirse de ancak yeterli anestezi ekipman ve deneyimli personel varlığında uygulanacak bir cerrahi girişimdir.

### 2.3. Derlenme ve Postoperatif Yan Etkiler

Günöbirlik anestezide amaç, tanısal veya terapötik girişimin yapılabilmesi için güvenli ve hızlı bir uygulamadır. Bu yüzden anestezide kullanılan ilaçlar hızlı ve kısa etkili olmalı, erken uyanma sağlanmalı, minimal postoperatif sekel bırakmalıdır. Bu ilaçların kullanılması ile hastaların operasyon odasından, PACU'ya (anestezi sonrası bakım ünitesi) uğramadan direkt olarak ayılma ünitesine alınabilmesi sağlanmıştır (43). Hastaların bu şekilde ayılma odasına alınması erken derlenme (fast-tracking) olarak tanımlanmıştır (44). Erken derlenme sayesinde PACU'da görülen derin sedatize, hava yolu obstrüksiyonu riski fazla, hemodinamisi instabil olan hasta sayısı azalmıştır. Böylece ayılma ünitesinde yoğun bakım gösterilecek hastalar azalmış ve bu ise maliyeti azaltmıştır (43).

**Tablo 2.2.** Erken derlenmenin avantajları ve dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
Erken taburculuk sağlar	Solunum komplikasyonları artar
Ayılma ünitesinde kalış süresini azaltır	Hemodinamik komplikasyonlar artar
Monitörizasyon ihtiyacını azaltır	
Hasta konforunu artırır	
Maliyeti azaltır	

Erken derlenme düşünülecek hastalarda bir diğer önemli konu hasta seçimidir. Eğer hastanın postoperatif dönemde uzun süre izlemeyi gerektirecek dahili bir sorunu veya hastanın eve naklinde bir sorun varsa erken taburculuk düşünülmemelidir (44).

Bu araştırmalar neticesinde White ve ark.'nın geliştirdiği hızlı derlenme kriterlerinin daha sensitif ve avantajlı olduğu gösterilmiştir. Hızlı derlenme kriterlerine göre 12 puan ve üzerinde alan hastalar operasyon odasından ayılma ünitesine alınabilmektedir (24).

Hem günübürlük cerrahide ve erken derlenme kriterlerinde, hem de laparoskopik cerrahide rastlanan önemli sorunlar postoperatif dönemde görülen bulantı, kusma ve ağrıdır. Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Çok farklı şiddetlerde olabilir. Hasta ayıldığında ağrı hissederse hareketlerini ve solunum derinliğini sınırlayarak bu ağrıyı azaltmaya çalışır. Postoperatif dönemde ağrının giderilmesi otonom yanıtın azaltılması, metabolik yanıtın önlenmesi, erken mobilizasyon, hasta memnuniyeti ve solunum sistemi ile ilgili sorunlar açısından önemlidir (26).

Postoperatif ağrıda hangi ilacın kullanılması gerektiğinde hala belirsizlikler ve sınırlar mevcuttur. Örneğin; opioid analjezisinde yan etkiler olarak görülen emezis, gastrointestinal disfonksiyon, safra kesesi disfonksiyonu, solunum depresyonu ve sedasyon erken derlenme ve taburculuğu engelleyen faktörlerdir. Bu nedenlerle son yıllarda postoperatif ağrıda dengeli veya multimodal analjezi geliştirilmiştir. Burada NSAİ ilaçlar, lokal anestezipler ve diğer analjezikler kombine edilerek hem ağrının etkili bir şekilde giderilmesine, hem de yan etkilerin azaltılmasına çalışılmaktadır. Ağrı duyması önlenen hastaların cerrahi sonrası erken mobilize ve rehabilite oldukları, postoperatif komplikasyonların azaldığı gösterilmiştir. Multimodal yaklaşım hasta memnuniyetini arttırmasının yanı sıra hastanede kalış süresinin ve maliyetin azalmasını da sağlamaktadır (45).

Postoperatif ağrıda preemptif analjezi araştırılması gereken bir konu olup burada doku hasarına bağlı SSS'de nöronal hipereksitabilite gerçekleşmeden analjezi sağlanır. Aynı dozdaki ilacın doku hasarı olduktan sonra verildiğinde daha az etkili olduğu gösterilmiştir (46). Ancak bu konuda bilinen teorik bilgilere daha çok veri eklenmelidir.

Postoperatif bulantı ve kusma %30-80 oranında hastada görülen önemli sorunlardan birisidir (47). Hastanın rahatsızlığının yanı sıra şiddetli olduğunda sıvı-elektrolit kaybı, aspirasyon riski, dikiş hattının zorlanması, intraoküler ve intraabdominal basıncın artması gibi etkiler nedeniyle arzu edilmeyen bir komplikasyondur (27). Bulantı ve kusmayı azaltmak için ilk yapılması gereken, bu komplikasyona neden olan veya bunu arttıran faktörlerin engellenmesidir.

Anesteziye bağlı bulantı-kusmayı engellemek amacıyla rejyonel anestezi yapılması, propofol kullanılması, intraoperatif ilave oksijen verilmesi, N<sub>2</sub>O ve

volatillerden kaçınılması, neostigmin kullanımının ve perioperatif opioid kullanımının azaltılması sayılabilir (48,49).

**Tablo 2.3.** Postoperatif bulantı-kusma açısından yüksek risk taşıyanlar

---

**Hastaya bağlı faktörler**

Kadın olma

Sigara içmeme

Postoperatif bulantı-kusma ve araç tutması öyküsü

---

**Anesteziye bağlı faktörler**

Volatil anestezi kullanılması

N<sub>2</sub>O kullanılması

Perioperatif dönemde opioid kullanımı

---

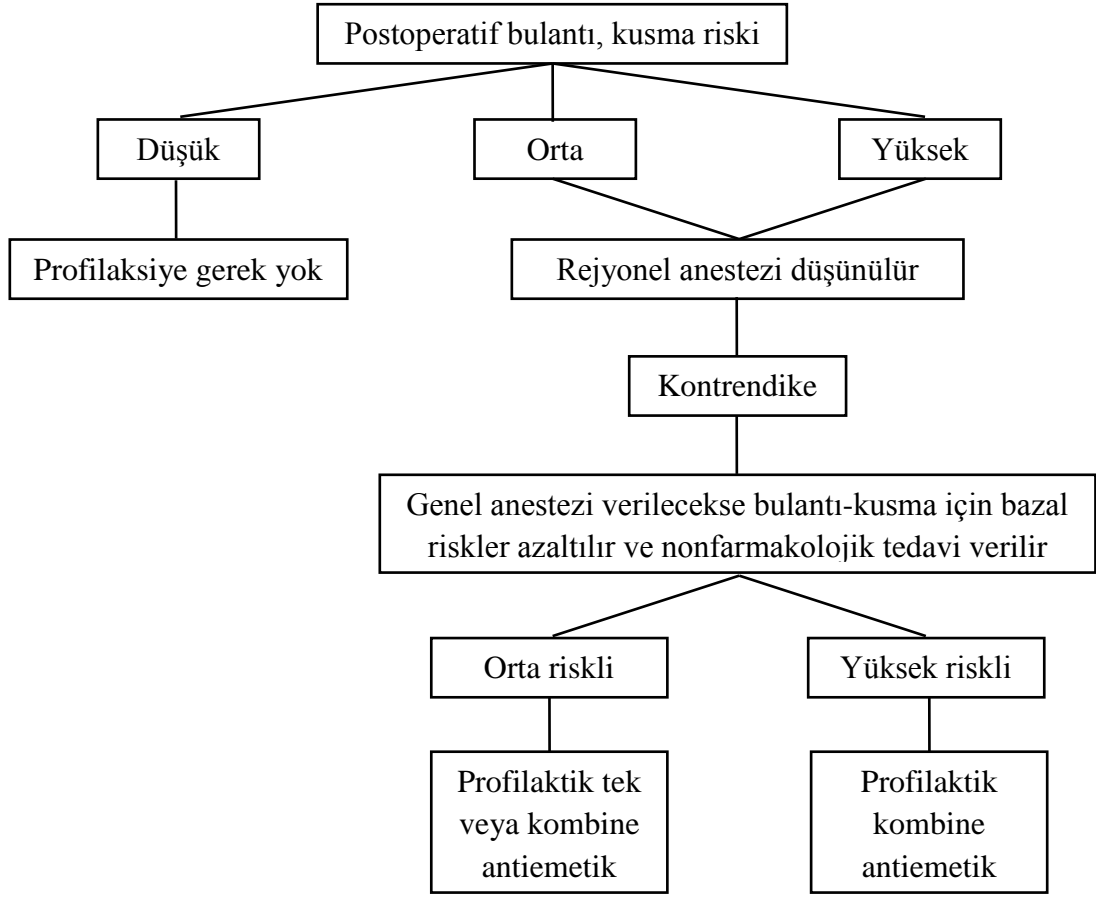
**Cerrahiye bağlı faktörler**

Uzun cerrahi süresi

Cerrahi tipi (laparoskopik cerrahi, kulak-burun-boğaz cerrahisi, nörocerrahi, göğüs cerrahisi, şaşılık ile ilgili cerrahiler, laparotomi, plastik cerrahi)

---

Postoperatif bulantı-kusmada özellikle bu yönden yüksek risk taşımayan hastalarda profilaktik anti-emetik kullanımı, bu ilaçlarla görülebilecek yan etkiler ve maliyet nedeniyle önerilmemektedir. Ancak özellikle yüksek risk taşıyan grupta monoterapi ve sıklıkla multimodal yaklaşım uygulanmalıdır. Bu amaçla 5-HT<sub>3</sub> antagonistlerine (iv ondansetron 1 mg, dolasetron 12,5 mg, granisetron 0,1 mg ve tropisetron 0,5 mg) 0,625 mg iv droperidol, 2-4 mg iv deksametazon veya 12,5 mg iv prometazin eklenebilir (50).



**Şekil 2.1.** Postoperatif bulantı, kusmada tedavi algoritması (50)

**Tablo 2.4.** Derlenme odasından taburcu etme kriterleri (Modifiye Alderete skoru)

Bilinç düzeyi	
Uyanık ve oryante	2
Kolayca uyanıyor	1
Uyanmıyor, oryante değil	0
Vital bulgular	
Preoperatif değer %20'si	2
Preoperatif değer %20-40'ı	1
Preoperatif değer <%20'si	0
Ağrı, bulantı, kusma	
Minimal	2
Orta	1
Ağır	0
Cerrahi kanama	
Minimal	2
Orta	1
Ağır	0
Aktive ve mental durum	
Oryante ve yürümeye hazır	2
Oryante	1
Oryante değil, yürüyemiyor	0
<b>TOTAL SKOR</b>	<b>10</b>

Modifiye Alderete skoru >9 olan hastalar taburcu olabilmektedir. Bu kriterler hastaların en kısa sürede ve en ideal koşullar altında taburcu olmasını sağlayabilmektedir (51).

## 2.4. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatının (IASP) yaptığı tanıma göre ağrı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel ve sensoriyal bir duygudur (52-53).

Ağrı genellikle doku zedelenmesine bağlı, yani nosiseptif nitelikte bir duygudur. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütününe denir.

Ağrılı durum iki komponentten oluşur

1. Ağrının duyulması ve algılanması (ağrının duyusal ve kognitif komponenti).
2. Ağrıya karşı reaksiyon (ağrının affektif komponenti). Bu; endişe, anksiyete, korku, panik ve otonom sinir sistemiyle ilgilidir. Bu nedenle ağrıya müdahale hastanın hem fizyolojik hem de psikolojik durumuna fayda sağlar (52,54,55).

Ağrı kaynak ve nedenlerine göre, birçok şekilde sınıflandırılmakta olup, en sık olarak, akut ve kronik ağrı şeklindeki ayırım ile ağrıyı; yüzeysel, derin, visseral, yansıyan ve psikojenik (fonksiyonel) olarak ayıran sınıflama kullanılmaktadır. Yüzeysel ve derin ağrılara, aynı yolları kullandıkları için somatik ağrıda denilmektedir. Son zamanlarda kullanılmaya başlanan bir sınıflama da ağrıyı fizyolojik ve patolojik olarak ayırmaktadır (56).

Akut ağrı, daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir ve değerli bir belirtidir. Nedeni olan lezyon ile ağrı arasında; yer, şiddet, zaman bakımından yakın ilişki vardır. Akut ağrının nedenleri arasında travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir (54,56).

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Hasta uyandığında ağrı duyar, hareketlerini ve solunum derinliğini sınırlayarak duyduğu ağrıyı azaltmaya çalışır. Postoperatif ağrıya otonom sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı taşikardi, hipertansiyon, solukluk, terleme ve bulantı gibi belirtiler eşlik eder (53).

Kronik ağrı olguların tümünde olmasa da çoğu kez, nosiseptif nitelikte olup, uyarıcı işlevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, anormal davranışlara



yönelten bir özellik kazanır. Kronik ağrı; kişilik, yaşam tarzı, fonksiyonel kapasite değişiklikleri ile depresyon, çaresizlik, kilo ve libido kaybı, uykusuzluk gibi semptom ve belirtiler ile seyreder (52,54-56).

Ağrılı uyarıyı taşıyan periferik liflerin hücre cismi (ağrı yolunun 1.nöronu) arka kök ganglionlarında yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa'da arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (2. nöron). Substantia gelatinosa'da ayrıca, enkefalinerjik ara nöronlar bulunmaktadır. Bunlar hem enkefalin ile P maddesinin salınımını azaltarak presinaptik inhibisyon, hem de postsinaptik inhibisyon yolu ile 1. nöronun 2. nörona ağrılı impuls geçişini baskı altında tutarlar. 2. nöronun aksonları orta hattı geçerek karşı tarafta sipinotalamik yol ve spinotalamik diensefalik yol olmak üzere 2 kolon oluşturur. Sipinotalamik yol yukarıya çıkar, beyin sapından geçerken mezensefalon hizasında periakuaduktal gri maddeye dallar verir ve talamusun posterolateral çekirdeğinde sonlanır (3 nöron). Vücudun alt kısmından gelen lifler, yukarı kısmından gelen lifler tarafından itilerek, lateralde yer alır ve bu topografik konum, kortekse kadar korunur. Talamustan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsantral gyrusta sonlanır (52,54-56).

Boyun ve oksipital bölgeden gelen ağrı lifleri 2. ve 3. servikal sinirler içinde, yüz ve kafatasının ön kısmından gelenler ise trigeminal sinir içinde taşınır. Bu yol, ağrının, yer, şiddet ve zaman gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar.

Spinoretikülo-diensefalik yolu oluşturan aksonların büyük kısmı retiküler formasyonda, az bir kısmı da paleospinotalamik liflerle talamus çekirdeklerinde sonlanır. Retiküler formasyondaki hücrelerin aksonları da bu çekirdeklere impuls iletirler. Bu çekirdekler talamokortikal diffüz projeksiyonun kaynağını oluşturur. Spinoretikülo-diensefalik yol ve devamı, ağrıya karşı gelişen affektif ve otonom komponentleri oluşturur (52,54-56).

Mezensefalonda, sylvius kanalının çevresine yerleşmiş nöronların oluşturduğu periakuaduktal gri maddeden başlayan yol, bulbusdaki retiküler formasyona giderek sinaps yapar. Buradan kalkan aksonlar da medulla spinalis arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensorial çekirdeğine gider. İkinci inhibitör yol ise retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp medulla spinalisin arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki liflerden oluşur. Bu yolların başlangıcında bulunan opioid etkiler ortaya çıkmaktadır (52,54-56).

Mü ( $\mu$ ) reseptörlerinin uyarılması, supraspinal analjezi, öfori, fiziksel bağımlılık, miyozis ve solunum depresyonu yapar. İki alt tipi ( $\mu$ -1,  $\mu$ -2) vardır.  $\mu$ -1 reseptörleri, supraspinal analjezide rol oynayan yapılardaki nöronlarda ve beyindeki kolinerjik sinir uçları ile dopaminerjik nöronlar üzerinde bulunur.  $\mu$ -2 reseptörleri analjezi oluşumunda rol oynamaz, solunum depresyonu, barsak peristaltizminin inhibisyonuna bağlı konstipasyon ve diğer bazı etkiler bu reseptörlerin aracılığı ile olur.

Delta ( $\Delta$ ) reseptörleri, enkefalinlere selektif olan reseptörlerdir. Heyecan ve duygulanım ile ruhsal olayların oluşmasında ve düzenlenmesinde rol oynayan limbik sistemdeki nöronlar bu tür reseptörlerden zengindir. Spinal analjezi sağlar ve solunum depresyonu yapar. Naltrindol bu reseptörlerin selektif antagonistidir.

Kappa ( $\kappa$ ) reseptörleri, spinal analjezi, solunum depresyonu, sedasyon ve miyozise yol açar. K-1, K-2, K-3 olmak üzere en az üç alt tipi vardır. Norbinaltorfimin bu reseptörlerin selektif antagonistidir.

Epsilon ( $\epsilon$ ) reseptörleri,  $\beta$ -endorfine selektif reseptörlerdir. Uyarılmaları hormonal etki sağlamaktadır. Naloksan ile bloke edilirler.

Sigma ( $\sigma$ ) reseptörleri, disfori, halüsinasyonlar gibi psikomimetik etkiler, vazomotor sitümlasyon ve midriyazis yapar. Naloksan ile bloke edilmezler.

Naloksan tam bir antagonisttir ve psikomimetik etkiden sorumlu gözükten sigma reseptörleri hariç bütün opioid reseptörlerini bloke eder; ancak etkinliği reseptör türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksanın antagonist etkisine en duyarlı olan reseptör türü mü reseptörleridir, onu delta ve kappa reseptörleri izler (54,56,57,58).

### **2.4.1. Postoperatif Ağrı**

#### **2.4.1.1. Postoperatif Ağrının Özellikleri**

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sona eren, iatrojenik, göreceli olarak kısa süreli, genellikle iyi lokalize olmuş ve cerrahi travmanın derecesi kadar insizyonun tipi, genişliği ile de doğrudan ilgili akut ağrı tipidir. Postoperatif ağrıyı da kapsayan akut ağrı; üç aydan daha kısa süren, başlangıcı ani, şiddetli olan, lezyonlarla birlikte ortaya çıkan ve iyileşme

süreci ile uyumlu olarak ortadan kaybolan, basit bir iğne batmasını da, ekstremitte amputasyonunu da içeren bir semptomdur.

Akut ağrıyı beklenmeyen ve beklenen ağrı olarak iki grup altında inceleyebiliriz. Çeşitli kırıklar, yanık ve travma sonrası oluşan, beklenmeyen ağrının özelliği; hastanın her zaman şiddetli bir ağrı ifade etmemesidir. Örneğin, savaşta yaralanan askerlerin başlangıçta ağrı ifade etmedikleri belirlenmiştir. Beklenen ağrı ise; invaziv işlemlerin uygulanmasında ve cerrahi işlemlerde olduğu gibi önceden tahmin edilen ve koruyucu önlem alınabilen ağrıdır (59).

#### Cerrahi Ağrının Süre ve Şiddetini Etkileyen Faktörler

- Hastanın cerrahi girişime fizyolojik, psikolojik ve farmakolojik olarak hazırlanmaması;
- Cerrahi girişimin yeri, süresi, özelliği, insizyon tipi;
- Cerrahi işlem sırasında hastanın pozisyonu;
- İntraoperatif travmanın derecesi;
- Cerrahi girişim ile ilgili ciddi komplikasyonlar;
- Anestezi uygulamaları;
- Cerrahi girişim sonrası bakım niteliği ve kalitesi;
- Hastada cerrahi girişim öncesi görülen ölüm, fiziksel güçsüzlük, anestezi, cerrahi, hastane ve ağrı korkusudur (60).

#### 2.4.1.2. Postoperatif Ağrıda Farmakolojik Yöntemler

Yeni ağrı yönetiminde nosiseptif ve santral stimülasyonla oluşan ağrıyı kontrol etmek için perioperatif devrede analjeziklerin kombine kullanıldığı multimodal bir analjezik yaklaşım benimsenmektedir. Multimodal analjezi; ağrı siklusunda iki veya daha fazla ajanın kullanımını ifade eder. Bu yaklaşımda yüksek dozlarla ortaya çıkan yan etkiler minimize edilirken her bir ajanın etkinliğinden maksimum yararlanım sözkonusudur. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ); periferik inflamasyonu, lokal anestezipler afferent sinir aktivitesini, opioidler ise santral ağrıyı modüle ederler. Multimodal analjezi yönteminde opioidler ve lokal anestezipler (epidural veya periferik analjezi) önemli rol oynarlar. Bu yöntem, hastanın erken mobilizasyonuna, erken enteral nutrisyonuna, hasta eğitimine izin veren postoperatif ağrı kontrolüne ve de perioperatif strese cevabın azaltılmasına izin verir. Bazı kanıtlar gösterir ki; multimodal strateji, postoperatif patofizyolojiyi

kontrol eder, hasta derlenmesini hızlandırır ve de hospitalizasyonu kısaltır. Pek çok klinik çalışmalarda, büyük cerrahi girişim geçirecek hastalarda multimodal strateji uygulanmıştır (62).

## 2.5. Preemptif Analjezi

Cerrahiden kaynaklanan ağrı ve inflamasyon, artmış prostoglandin üretimi ve sensitizasyona neden olur. Eğer analjezi ağrılı stimulus ve doku hasarından önce uygulanırsa, hipersensitivitenin önüne geçilebilir. Böylece santral sensitizasyon ve hiperaljzinin de önüne geçilebilir. Dolayısıyla cerrahi öncesi uzun etkili analjezik kullanılması periferik sinir sistemindeki sensitize devrenin tayinini önleyip, postoperatif ağrının devamını ve derecesini azaltabilir (72). İnsanlardaki deri yaralanması temel ve mekanik uyarılabilirlikteki değişiklikler tarafından takip edilir. Doku hasarlanması, afferent stimülasyonun ilerlemesindeki değişikliklerle, ayrıca santral sinir sisteminin uyarılmasının bozulmasıyla sonuçlanabilir. “Primer hiperaljezi” hasarlanma bölgesindeki değişiklikleri işaret eder. “Sekonder hiperaljezi” ise hasarlanma bölgesini çevreleyen hasarlanmamış dokudaki değişiklikleri yansıtır. Primer hiperaljezi, periferik nosiseptörlerin sensitizasyonu ile açıklanır. Sekonder hiperaljezi ise periferden kaynaklanan mekanoreseptif inputun santral olarak ilerlemesindeki değişimiyle oluşur.

Bu nedenle cerrahi travma, sensoriyal ilerlemede değişikliklere neden olmaktadır. Böylelikle postoperatif ağrı ve olasılıkla persistan cerrahi sonrası ağrı güçlenme ve uzama olduğu yorumu yapılmıştır. Postoperatif hastalarda allodini ve hiperaljzinin, santral nöronların postoperatif sensitizasyonu sonucu oluşabileceği gözlemlenmiştir (71). Cerrahi sonrası santral sensitizasyonu ve de hiperekstibilitiyi azaltmak veya önlemek için kullanılan antinosiseptif tedavi cerrahi sonrasında hasta derlenmesinde, hem kısa dönemde postoperatif ağrıyı azaltarak, hem de uzun dönemde kronik ağrıyı kontrol altına alarak faydalı olmaktadır. Pek çok tanımlama önerilmiştir. Tipik olarak bu tanımlamalar, intraoperatif olarak dar kategoriye veya perioperatif olarak geniş kategoriye ayrılmışlardır. Preemptif analjeziyle ilgili dar tanımlama, insizyon öncesi ve sonrası olarak müdahalenin zamanına dikkat çeker. Bu dar tanımlama, uygun klinik çalışmalarda preemptif analjezinin tespit edilen etkisinin eksikliğini gösterebilmektedir. Daha geniş tanımlamalar ise, preemptif analjezinin uygulamanın

hassasiyeti ve de süresiyle olduğu düşünülen diğer bakış açılarıyla ilgili verilmektedir (63).

Preemptif analjezi, santral sensitizasyonun başlamasında ve sürdürülmesinde önemli olduğu düşünülen, insizyonel ve inflamatuvar hasarlanmaları tedavi etmek için önemli bir yaklaşımdır. Uygulamanın kesin zamanlanması santral sensitizasyonu önlemedeki etkisinde önemli olmayabilir. Çeşitli ajanlar ve teknikler bu konuyu çalışmak için uygulanmıştır. Hepsi preemptif analjezinin klinik uygunluğuyla ilgili belirsiz sonuçlar sağlamışlardır. Fakat preemptif analjezinin geniş tanımlamasını kullanan klinik çalışmalar, bu modalitenin uygun olduğunu göstermişlerdir. Maksimum klinik faydanın sağlanması için, komplet intraoperatif ağrılı stimulus bloğunun sağlanıp, bu bloğun postoperatif periyoda kadar devam etmesi gerekmektedir. Böylelikle, preemptif analjezinin, özellikle multimodal analjezik müdahaleler ile santral sensitizasyonu önlemek için kullanılması hem akut hem de kronik postoperatif ağrıyı azaltabilmektedir. Genel anestezinin periferden spinal korda ve beyine olan afferent hasarlanma transmisyonunu hafifletebildiği fakat bloke edemediği dökümanite edilmiştir. Genel anestezi uygulanan hastalarda, hastaların bilinçleri kapalı olmasına rağmen cerrahi hasarlanma, genel anestezi veya rutin opioid dozlarından etkilenmeyen dorsal nöronların sensitizasyonuna neden olur. Bu olay uzamış postoperatif ağrı için ve de artmış analjezik ihtiyacı için olan evreyi pekiştirmektedir. Sonuç olarak; cerrahi nosisepsiyona bağlı olarak, santral sinir sistemi yollarındaki değişiklikler veya santral nöroelastikiyet postoperatif ağrıyı güçlendirir. “Wind up” denilen hiperanaljezik durum oluşabilir. Bu durum hastalarda, postoperatif kuvvetsizlik yapıcı etkiye neden olmaktadır. Lokal anestezi kullanımıyla ağrı yollarının inhibisyonu, opioid kullanımıyla ağrı persepsiyonunun değişimi ve de NMDA reseptör antagonistleriyle ağrı yollarının inhibisyonu preemptif analjezi için örnektir (63).

## **2.6. Ketamine HCL**

Ketamine 2 O-clorofenil-2 metilamin o siklexanone hidroklorid olarak dizayn edilmiş nonbarbitürat bir anesteziktir. A2 asidik (PH = 3,5-5,5) olarak formüle edilmiş, IV veya IM enjeksiyon için kullanılan, 10-50 veya 100 mg/ml konsantrasyonda kullanılan steril bir solüsyondur. Phermerol (benzethonium klorid) prezervatif olarak eklenir (64).

Ketamin Pka'sı 7,5 olan, suda eriyen bir bileşiktir. Ketamin iki optik izomer üreten (spiral) bir merkeze sahiptir. S<sup>+</sup> izomeri, rasemik karışım veya R<sup>+</sup> izomeri ile aynı farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahip olmasına rağmen, daha potent anestezi ve analjezik özelliklere sahiptir. Fakat bazı Avrupa ülkelerinden farklı olarak klinik kullanılan preparatı (Ketalar HCl) iki izomerin rasemik karışımıdır.

Ketamin hepatic mikrozomal sitokrom P 450 enzimiyle metabolize olur ve onun primer metaboliti olan norketamin oluşur. Ana bileşiğin 1/3-1/5'i kadar etkindir. Norketamin metabolitleri suda eriyen hidroksilat ve glukronidat konjugatları olarak böbrekten atılırlar. Barbitüratlar ve propofol benzer şekilde ketamin, rölatif olarak kısa dağılım yarı ömür değerlerine sahiptir. Ketamin eliminasyon yarı ömrü 2-3 saatte sonuçlanan yüksek hepatic klirens ve geniş dağılım oranına sahiptir. Yüksek hepatic ekstraksiyon oranı, hepatic kan akımındaki değişikliklerin, ketamin eliminasyon oranına önemli şekilde etki etmesini sağlar (65).

Ketamin disosiyatif anestezi denilen doz bağımlı santral sinir sistemi depresyonuna neden olur. Disosiyatif anestezide, hastalar bilinçli olabilirler ve de faringeal ve laringeal refleksi koruyabilmelerine karşın, derin analjezi ve amnezi karakteristiktir. Bu kataleptik durumun mekanizması, talamokortikal yolların elektrofizyolojik olarak inhibisyonu ve limbik sistemin stimülasyonunu içerir. Daha sık olarak parenteral kullanılmasına rağmen, ketaminin oral ve intranasal kullanımı çocukların premedikasyonunda uygundur. Benzodiazepin premedikasyonunu takiben 1-2 mg/kg IV veya 4-8 mg/kg IM ketamin anestezi indüksiyonunda kullanılır. Ketaminin indüklediği anestezi, tek indüksiyon dozunu takiben 10-20 dakika aralığındadır. Fakat tüm oryantasyonun geri dönmesi toplam olarak 60-90 dakikayı gerektirir. S<sup>+</sup> ketamin, rasemik karışım ile karşılaştırıldığında daha kısa derlenme süresine sahiptir (65).

Ketamin kullanımındaki önemli bir düşünce, erken derlenme döneminde etkili olduğu psikomimetik reaksiyonlardır (halüsinasyonlar, kabuslar, kognitif fonksiyonlarda ve kısa dönemli hafızada değişiklikler). Bu reaksiyonların insidansı doz bağımlıdır ve de benzodiazepinler, barbitüratlar ve propofolün beraber kullanımıyla azaltılabilir. Ameliyat esnasındaki psikolojik reaksiyonlar özellikle rüya benzeri tanımlamalar ve ameliyat deliryumu, indüksiyonda ve de anestezinin

sürdürülmesinde diazepamla birleştirerek daha düşük dozda önerilen ketamin kullanımıyla azaltılabilir. Aynı şekilde ciddi ameliyat reaksiyonlarını yok etmek için, küçük hipnotik dozda kısa etkili veya ultra kısa etkili barbitürat gerekebilir. Psikomimetik reaksiyonlar, derlenme odasında hastanın verbal, taktil ve vizüel stimülasyonları minimize edilirse azalır (64). Fakat oral sekresyonları arttırıcı özelliği, yüzeysel anestezi sırasında laringospazma neden olabilmektedir (65). Ketamin; sedasyon, hipnoz, somatik analjezi, bronkodilatasyon ve sempatik stimülasyonu içeren geniş bir farmakolojik etki spektrumuna sahiptir.

Ketaminin aktivitesinin başlaması hızlıdır. 2 mg/kg IV doz sıklıkla enjeksiyonu sonrası 30 saniyede cerrahi anestezi oluşturur. Anestezik etki 10-20 dakikada sonlanır. Daha uzun etki isteniyorsa ek olarak IV veya IM dozlar uygulanır. Böylece önemli kümülatif etki oluşturmadan anestezi sürdürülür. IM doz 9-13 mg/kg uygulanır. 3-4 dakika sonra cerrahi anestezi oluşturur. Anestezik etki 12-25 dakikada sonlanır. Böylece acil durumlarda IV yol sağlanamadığı durumlarda indüksiyon ajanı olarak ketamin kullanılır.

### **2.6.1. Yan Etkiler**

Kardiyovasküler sistem: Kan basıncı, nabız, uygulanım sonrası sıklıkla yükselir. Kardiyak fonksiyon; hipertansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda prosedür sırasında devamlı olarak monitörize edilmelidir.

Respiratuar sistem: Respirasyon sıklıkla stimüle edilmesine rağmen, hızlı şekilde uygulanım sonrası (60 saniyenin altında) respiratuar depresyon veya apne oluşabilmektedir.

Göz: Diplopi ve nistagmus, ketamin uygulanımı sonrası kaydedilmiştir. Sıklıkla intraoküler basınç ölçümünde hafif yükselmeye neden olabilir.

Nörolojik sistem: Bazı hastalarda tonik klonik kasılmalarla bazen nöbete benzeyen değişmiş iskelet kas tonusu sağlanabilir. Ayrıca serebral kan akımı (CBF), serebral oksijen tüketimi (CRMO<sub>2</sub>) ve intrakranial basınç (ICP) değerleri yükselir.

Gastrointestinal sistem: Anoreksi, bulantı ve kusma gözlemlenmiştir. Fakat bu sıklıkla ciddi değildir. Ketamin alımından sonra, bilinç açıldıktan sonra sıvı alımına izin verilir.

Genel: Anaflaksi, enjeksiyon sahasında lokal ağrı, eksantem nadir olarak rapor edilmiştir (64). Ketamin hipovolemik şokta, akut bronkospastik durumlarda,

sağdan sola intrakardiak şantlarda ve kardiak tamponatta induksiyon anesteziinde endikedir. Ketamin'in kardiovasküler, serebrodinamik ve psikomimetik etkileri önceden uygulanan benzodiazepinler (midazolam, diazepam) ve sedatif hipnotik ajanlarla (tiopental, propofol) minimize edilir. Böylece koindüksiyon tekniğinin parçası olarak ketamin, kullanışlı hale gelir (65).

Analjezik etkileri 0,1-0,5 mg/kg IV subanesteziik dozlarda aşıkardır. Düşük doz (4 mcg/kg/dk) 2 mg/saat morfin infüzyonu ile eşdeğer postoperatif ağrı önleyici etkiye sahiptir. NMDA reseptör bloke edici etkisi, ketaminin preemtif analjezide ve opioidlere rezistan kronik ağrı durumlarında yüksek düzeyde etkili olmasına sebep olmaktadır (65).

## 2.7. Parasetamol

Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri, santral ve periferal yolları içerebilir. Uygulamaya başlanım sonrası 5-10 dakika içinde, ağrı kontrolünün başlamasını sağlar. Pik analjezik etkisi 1 saat içinde gözlemlenir. Bu etkinin süresi sıklıkla 4-6 saattir. Uygulamaya başlanımdan sonra 30 dk içinde en az 6 saat süren antipiretik etkiye sahiptir.

Parasetamolün farmakokinetikleri tek doz uygulanımda 2 g'a kadar ve de 24 saat süresince tekrarlayan uygulanımından sonra lineerdir. Parasetamolün maksimal plazma konsantrasyonu 500 mg ve 1 g alınımının 15 dakikalık infüzyonun sonunda gözlemlenir. Sırasıyla 15 mcg/ml ve 30 mcg/ml'dır (66).

Parasetamolün dağılım volümü ortalama 1 lt/kg'dır. Parasetamol plazma proteinlerine geniş olarak bağlanmaz. 1 g parasetamol infüzyonunu takiben, 20. dakikada ve sonrasında serebrospinal sıvıda önemli parasetamol konsantrasyonları gözlemlenmiştir (67).

Parasetamol iki majör hepatik yol ile (glukronik asit ve sülfürik asit konjügasyonu) karaciğerde metabolize olur. Küçük fraksiyonu (<%4) sitokrom P 450 ile reaktif ara ürüne (N-asetil benzokinon-imin) metabolize olur. Bu ürün indirgenmiş glutatyon ile hızlıca detoksifiye edilir. Sistein ve merkaptopürük asitle konjügasyondan sonra, idrar içinde elimine edilir. Fakat masif yüksek doz sırasında, bu toksik metabolitlerin miktarı artar (67).

Parasetamolün metabolitleri, esas olarak ürün içinde atılır. Uygulanan dozun %90'ı esas olarak glukronid (%60-80) ve sülfat konjüatları (%20-30) olarak 24 saat



içinde ekskrate edilir. %5'den azı değişmeden atılır. Plazma yarı ömrü 2-7 saattir ve total vücut klirensi 18 lt/saat'tir.

Parasetamolün farmakokinetik özellikleri ve metabolizması yaşlı hastalarda modifiye edilmemiştir. Bu populasyonda doz düzenlenmesi gerekmez. Ciddi renal yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi 10-30 ml/dk) parasetamolün eliminasyonu gecikir. Glukronid ve sülfat konjugatları için eliminasyon oranı, ciddi renal yetmezliği olanlarda sağlıklı olanlara göre 3 kat yavaştır. Bundan dolayı parasetamolü ciddi renal yetmezliği olanlara verdiğimiz zaman, her uygulama süresi arası minimum 6 saat tutulmalıdır (68).

Parasetamol esas olarak karaciğerde glukuronid ve sülfat konjugasyonu ile metabolize olduğundan karaciğer yetmezliği durumunda dikkatli olarak verilmelidir. Özellikle önerilen dozlardan yüksek dozlarda verildiğinde çok ciddi karaciğer hasarı yapma riskine sahiptir. Böyle durumlarda hepatik transaminaz seviyesi ve hepatik fonksiyon testleri sık olarak takip edilerek doz ayarlanmalıdır (69).

### **2.7.1. Endikasyonları**

Ağrının ya da hiperterminin tedavisi için, özellikle cerrahi girişimden sonra ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisinde endikedir.

### **2.7.2. Kontrendikasyonları**

- Ciddi hepatosellüler yetmezlik
- G6PD eksikliği olanlar

### **2.7.3. Yan Etkiler**

- Hipotansiyon
- Malezi
- Hepatik transaminaz düzeylerinde artış
- Trombositopeni, lökopeni, nütropeni (çok nadir)
- Basit deri döküntüsü ürtiker, çeşitli hipersensitivite reaksiyonları (70).

Çalışmamızda ml'sinde 10 mg bulunan toplam 100 ml'lik solüsyon formu kullanılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Hasta Grupları ve Uygulama

Bu çalışma, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği'nde, Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'ndan izin alınarak, uygulanacak olan anestezi yöntemi ve oluşabilecek komplikasyonlarla ilgili bilgi verildikten ve hastaların yazılı onayları alındıktan sonra yapıldı.(Etik Kurul Karar No: LUT10/59-30) Laparoskopik jinekolojik cerrahi yapılması planlanan 18-50 yaşları arası, ASA I-II hastalar çalışma kapsamına alındı. Çalışma ilaçlarına allerjisi olan, ciddi hepatik, gastrik ve koagülasyon fonksiyon bozukluğu olan ve 48 saat önceden itibaren analjezik kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ameliyathaneye gelmeden önce tüm hastalara 0,5 mg/kg (PO) midazolam ile premedikasyon yapıldı

Ameliyathaneye alınan tüm hastalar monitörize edilip, hastaların ameliyat boyunca kalp atım hızları (KAH), sistolik arter basınçları (SAB), diastolik arter basınçları (DAB) ve O<sub>2</sub> satürasyonları (SPO<sub>2</sub>) kaydedildi. Hastaya brakial damar yolu açılarak isolyte-P ile infüzyona başlandı. Hastalar 4 gruba ayrılıp

- Grup K: Grup Ketamin (0,3 mg/kg bolus, 0,3 mg/kg /saat İV infüzyon) n=21
- Grup P: Grup Parasetamol (1 gr IV infüzyon) n=21
- Grup P+K: Grup Parasetamol + ketamin (1 gr IV parasetamol + 0,3 mg/kg bolus, 0,3 mg/kg/saat İV ketamin infüzyon) n=21
- Grup Kontrol: SF + SF infüzyonu Grup Kontrol n=21

Propofol 2 mg/kg ve veküronyum bromür 0,1 mg/kg ile indüksiyon yapılarak hastalar entübe edildi. Remifentanil infüzyonu başlandı. Tüm hastalar %50 O<sub>2</sub>+%50 hava karışımı ile mekanik ventilasyona alındı. Anestezi indüksiyonundan sonra Grup Ketamin'e 0,3 mg/kg ketamin, Grup Parasetamol'e 1 g parasetamol Grup Ketamin + Parasetamol'e 0,3 mg/kg ketamin + 1gr parasetamol IV olarak uygulandı. Anestezi sevoflurane %0,8-1,2 MAC ile idame ettirildi.

Ketamin ve remifentanil infüzyonu kanama kontrolü yapıldıktan sonra kesildi.

Cerrahi sonunda 0,50 mg neostigmin ve 0,25 mg atropin ile dekürarizasyon yapıp, spontan solunumu yeterli olan hastalar ekstübe edildi. Postoperatif analjezi ihtiyacı morfinle karşılandı. Hastalara parasetamol tablet reçete edildi.

Operasyon boyunca anestezinin derin olması sağlanıp;

- Sistolik kan basıncı bazalin  $> \%25$ 'i veya  $>180$  mmHg bir dakikadan uzun süreli,
- Nabız bazalin  $> \%25$ 'i veya  $>90$  bir dakikadan uzun süreli,
- Somatik bulgular (amaçsız hareket, yutkunma, yüzü buruşturma) veya
- Otonomik bulgular (gözün yaşarması, midriyazis, yüzde kızarma, diaforez) varsa;
- Remifentanil (infüze edilen ilaç) dozu arttırılacak
- Gerekli ise araştırmacı kararına bağlı olarak sevofluran dozu arttırılacak
- Gerekli ise araştırmacının kararına bağlı olarak ek ilaç yapılacaktır.
- Ancak hiçbir hastada anestezinin derinleştirilemediği bir durumla karşılaşılmadı.

Hastaların SAB, DAB ve KAH değerleri; başlangıçta, indüksiyon sonrasında, inhalasyon anestezikleri kesilmeden önce ve ekstübasyon sonrasında kaydedildi. Hastanın ekstübasyondan hemen sonrası Aldrete derlenme skorları ve Ajitasyon skalası kaydedildi. Ayılma odasına alınan hastanın post op başlangıç, 30, 60, 90, 120, dakikalarda ve 24. saatte Vas skoruna bakıldı.

Ayrıca derlenme odası, postoperatif dönemde meydana gelebilecek yan etkiler (bulantı, kusma solunum depresyonu, terleme, ajitasyon, kardiovasküler, serebrodinamik, psikomimetik, diğer) kaydedildi.

Postoperatif dönemde bulantı, kusma ve ağrı vizüel analog skalaya göre değerlendirip

1. Bulantı VASemesis  $>4$  ise metoklopramid

- 15 dakika sonra
- VASemesis  $>4$  ise ondansetron

2. Ağrı VASağrı  $>4$  ise 1 mgr morfin

- 15 dakika sonra
- VASağrı  $<4$  olana kadar doz tekrarlandı.

Postoperatif 24.'üncü saatte hasta telefonla aranıp şunlar öğrenildi.

1. Analjeziği(reçete edilen parasetamolü) ilk aldığı zaman ve kaç defa aldığı

2. Postoperatif ağrısı

- Yok
- Hafif
- Orta
- Ağır

3. Anesteziden memmuniyet

- Kötü
- İyi
- Mükemmel

### **3.2. Kullanılan İstatistiksel Yöntem**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, ortanca, standart sapma, frekans ve yüzde) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımı bozulduğu için parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, gruplarda zaman içerisindeki değişimi belirlemede ise Friedman testi kullanıldı. Farklılığı yaratan grubun belirlenmesinde ise Conover ikili karşılaştırma metodu kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji servisinde 21 olgu parasetamol kullanılan, 21 olgu ketamin kullanılan, 21 olgu ketamin + parasetamol kullanılan ve 21 olgu kontrol grubu olmak üzere toplam 84 olgu üzerinde yapılmıştır.

**Tablo 4.1.** Grupların demografik özelliklere göre değerlendirilmesi

Gruplar	Grup				p
	Ketamin	Ketamin + parasetamol	Parasetamol	Kontrol	
Yaş	34,63 ± 7,10	29,63 ± 7,17	35,90 ± 6,48	34,45 ± 7,10	<b>0.224</b>
Boy	155,27 ± 7,73	158,18 ± 5,30	159,18 ± 6,25	160,63 ± 3,90	<b>0.278</b>
Ağırlık	63,45 ± 6,07	63,00 ± 5,07	68,18 ± 8,01	62,54 ± 9,10	<b>0.226</b>
ASA					
Grup 1	19 (%90,4)	21 (%100)	20 (%96,2)	20 (%96,2)	<b>0.317</b>
Grup 2	2 (%9,6)		1 (%4,8)	1 (%4,8)	

*Kruskal- Wallis Testi, Ki kare Testi p<0,05 anlamlı*

Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir.p=0.224 (p>0,05); boy ve kilo dağılımları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir.p=0,276 (p>0,05).

ASA skorlarının dağılımları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir p=0.317(p>0,05).

**Tablo 4.2.** SAB ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

SAB	Grup				p
	Ketamin	Ketamin + Parasetamol	Parasetamol	Kontrol	
İlaç öncesi	116,45 ± 11,21	118,54 ± 14,26	122,81 ± 17,65	120,36 ± 15,24	<b>0.701</b>
Bolus sonrası	105,81 ± 15,70	100,63 ± 18,06	112,81 ± 11,56	102,45 ± 13,81	<b>0.264</b>
İnhalasyon anesteziikleri kesilmeden önce	111,90 ± 14,54	109,36 ± 9,01	113,90 ± 12,58	106,45 ± 9,32	<b>0.520</b>
Ekstübasyon sonrası	125,45 ± 19,80	122,09 ± 13,71	126,90 ± 9,80	123,81 ± 15,19	<b>0.886</b>

*Kruskal- Wallis Testi, Friedman Testi  $p<0,05$  anlamlı*

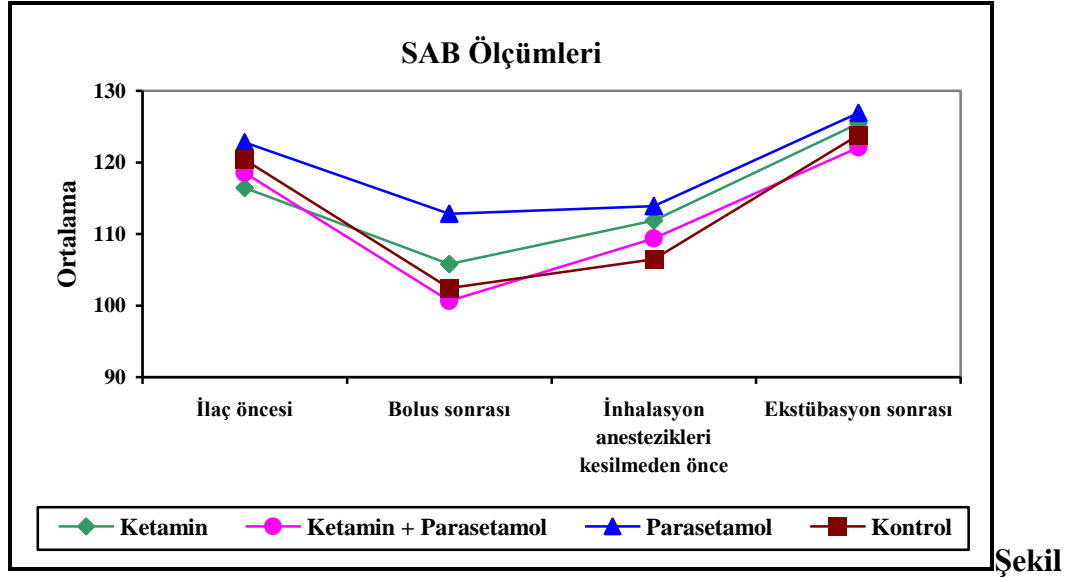
Gruplara göre ilaç öncesi SAB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ). Bolus sonrası SAB ölçümleri de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). İnhalasyon anesteziikleri kesilmeden önce alınan SAB ölçümleride gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Ekstübasyon sonrasındaki SAB ölçümleri, yine gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Ketamin* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre ve inhalasyon anesteziikleri kesilemeden ve ekstübasyon sonrası SAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ); SAB ölçümleri, bolus sonrası ilaç öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

*Ketamin+Parasetamol* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre, inhalasyon anesteziikleri kesilemeden önceki ve ekstübasyon sonrası SAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ); SAB ölçümleri, bolus sonrası ilaç öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

*Parasetamol* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre, bolus sonrası ve inhalasyon anesteziikleri kesilemeden önceki ve ekstübasyon sonrası SAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ );

*Kontrol* grubunda; ilaç öncesine göre, inhalasyon anesteziikleri kesilmeden önceki ve ekstübasyon sonrası SAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ); bolus sonrası SAB ölçümleri ilaç öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ).



Şekil

#### 4.1. Grupların SAB ölçümlerine göre dağılımı

**Tablo 4.3.** DAB ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

DAB	Grup				p
	Ketamin	Ketamin + Parasetamol	Parasetamol	Kontrol	
İlaç öncesi	74,54 ± 7,17	73,90 ± 12,27	82,00 ± 13,37	80,00 ± 12,02	<b>0.184</b>
Bolus sonrası	67,63 ± 12,20	62,90 ± 13,51	75,45 ± 14,58	70,81 ± 14,65	<b>0.279</b>
İnhalasyon anesteziikleri kesilmeden önce	74,63 ± 11,33	68,54 ± 7,21	70,63 ± 14,45	71,09 ± 7,56	<b>0.440</b>
Ekstübasyon sonrası	79,09 ± 12,61	77,00 ± 13,72	83,81 ± 12,77	84,36 ± 12,60	<b>0.463</b>

*Kruskal- Wallis Testi, Friedman Testi p<0,05 anlamlı*

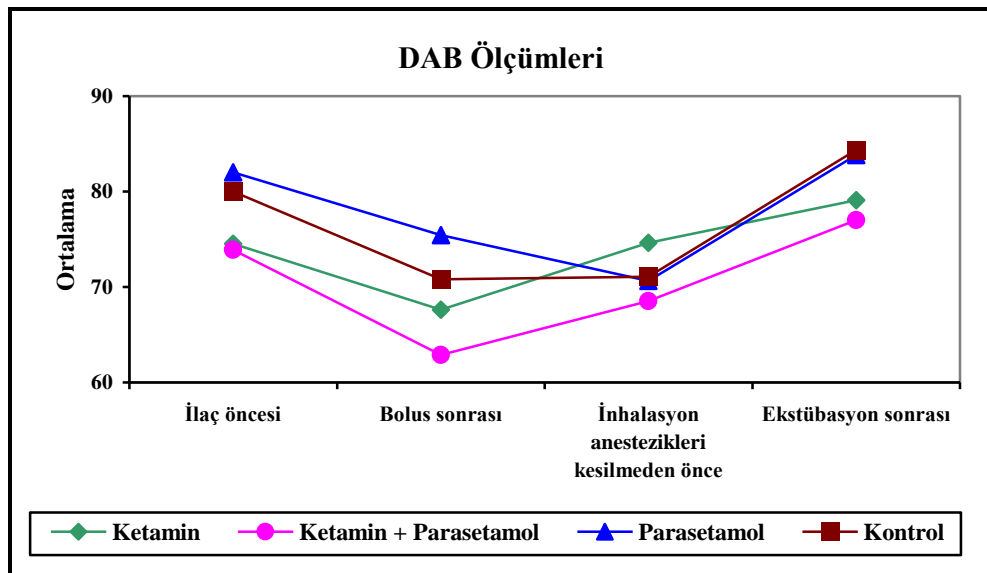
Gruplara göre ilaç öncesi DAB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ). Bolus sonrası DAB ölçümleri de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). İnhalasyon anesteziikleri kesilmeden önce alınan DAB ölçümleri de gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Ekstübasyon sonrasındaki DAB ölçümleri yine gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Ketamin* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre bolus sonrası, inhalasyon anesteziikleri kesilemeden önceki, ve ekstübasyon sonrası DAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermemiştir.

*Ketamin+Parasetamol* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre, inhalasyon anesteziikleri kesilemeden önceki ve ekstübasyon sonrası DAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Bolus sonrası DAB ölçümleri ilaç öncesine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur

*Parasetamol* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre bolus sonrası, inhalasyon anesteziikleri kesilemeden önceki ve ekstübasyon sonrası DAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Kontrol* grubunda; ilaç öncesine göre bolus sonrası, inhalasyon anesteziikleri kesilemeden önceki ve ekstübasyon sonrası DAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.2.** Grupların DAB ölçümlerine göre dağılımı



**Tablo 4.4.** OAB ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

OAB	Grup				p
	Ketamin	Ketamin + Parasetamol	Parasetamol	Kontrol	
İlaç öncesi	82,63 ± 9,17	82,45 ± 11,00	87,27 ± 10,20	87,63 ± 7,83	<b>0.280</b>
Bolus sonrası	74,09 ± 12,95	74,63 ± 11,35	84,90 ± 9,19	75,18 ± 10,75	<b>0.140</b>
İnhalasyon anesteziikleri kesilmeden önce	82,72 ± 11,48	79,90 ± 6,23	83,03 ± 11,16	81,00 ± 7,53	<b>0.848</b>
Ekstübasyon sonrası	87,72 ± 12,03	87,81 ± 8,84	90,36 ± 9,93	90,18 ± 9,31	<b>0.790</b>

*Kruskal- Wallis Testi, Friedman Testi p<0,05 anlamlı*

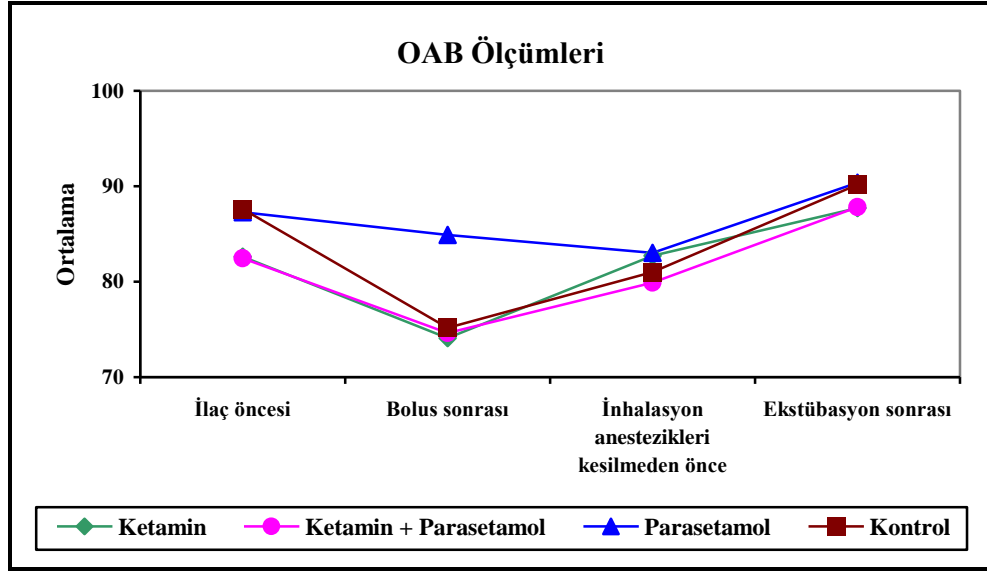
Gruplara göre ilaç öncesi OAB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ). Bolus sonrası OAB ölçümleri de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). İnhalasyon anesteziikleri kesilmeden önce alınan OAB ölçümleride gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Ve uyanma sonrasındaki OAB ölçümleri, yine gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Ketamin* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre, inhalasyon anesteziikleri kesilmeden ve ekstübasyon sonrası OAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ); SAB ölçümleri, bolus sonrası ilaç öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

*Ketamin+Parasetamol* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre, inhalasyon anesteziikleri kesilemeden önceki ve ekstübasyon sonrası OAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ); OAB ölçümleri, bolus sonrası ilaç öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

*Parasetamol* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre, bolus sonrası ve inhalasyon anesteziikleri kesilmeden önceki ve ekstübasyon sonrası OAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ );

*Kontrol* grubunda; ilaç öncesine göre, inhalasyon anesteziikleri kesilmeden önceki ve ekstübasyon sonrası OAB ölçümleri anlamlı farklılık göstermezken ( $p>0,05$ ); bolus sonrası OAB ölçümleri ilaç öncesine göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,05$ ).



Şekil 4.3. Grupların OAB ölçümlerine göre dağılımı

Tablo 4.5. Nabız ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmeleri

Nabız	Grup				p
	Ketamin	Ketamin + Parasetamol	Parasetamol	Kontrol	
İlaç öncesi	81,45 ± 9,86	87,45 ± 10,63	86,63 ± 9,70	87,36 ± 11,50	<b>0.412</b>
Bolus sonrası	87,36 ± 16,53	85,45 ± 6,26	82,72 ± 10,63	81,45 ± 9,71	<b>0.854</b>
İnhalasyon anesteziikleri kesilmeden önce	80,63 ± 11,27	77,36 ± 8,94	73,00 ± 10,58	80,09 ± 10,51	<b>0.373</b>
Ekstübasyon sonrası	85,72 ± 9,64	89,00 ± 11,29	84,18 ± 7,54	88,63 ± 11,00	<b>0.641</b>

*Kruskal- Wallis Testi, Friedman Testi p<0,05 anlamlı*

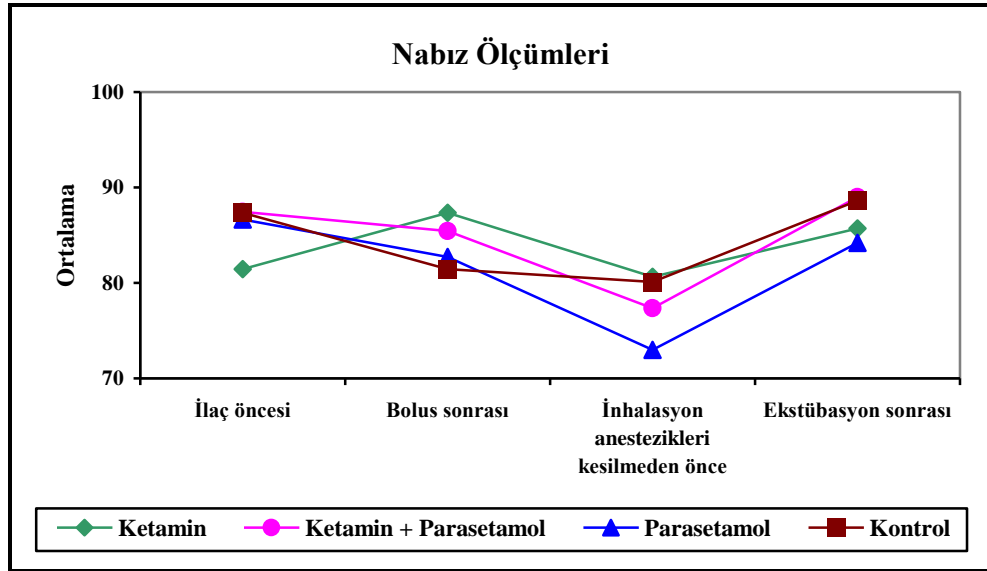
Gruplara göre ilaç öncesi nabız ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ). Bolus sonrası nabız ölçümleri de gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). İnhalasyon anesteziikleri kesilmeden önce alınan nabız ölçümleri de gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Ekstübasyon sonrasındaki nabız ölçümleri yine gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Ketamin* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre bolus sonrası, inhalasyon anesteziikleri kesilmeden önceki ve ekstübasyon sonrası nabız ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Ketamin+Parasetamol* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre bolus sonrası, inhalasyon anesteziikleri kesilmeden önceki ve ekstübasyon sonrası nabız ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Parasetamol* kullanılan grupta; ilaç öncesine göre bolus sonrası, inhalasyon anesteziikleri kesilmeden önceki ve ekstübasyon sonrası nabız ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

*Kontrol* grubunda; ilaç öncesine göre bolus sonrası, inhalasyon anesteziikleri kesilmeden önceki ve ekstübasyon sonrası nabız ölçümleri anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).



Şekil 4.4. Nabız ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.6. Grupların Aldrete skalasına göre değerlendirilmesi

Aldrete skalası	Gruplar	
	Ort ±SD	Medyan
Ketamin	8,6 ± 1,1	8
Ketamin + Parasetamol	8,9 ± 0,7	9
Parasetamol	8,8 ± 0,9	8
Kontrol	8,8 ± 0,8	9

*Kruskall Wallis Testi*  $p<0,05$  anlamlı

Grupların ekstübasyon sonrası Aldrete skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir.  $P=0.990$  ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.7.** Vas skorları

Gruplar	Ketamin	Ketamin + Parasetamol	Parasetamol	Kontrol	<i>p</i>
Başlangıç	3.36 ± 0.67	3.45 ± 0.68	3.63 ± 0.53	4.06 ± 0.50	<b>0.025</b>
30dk	3.00 ± 0.63	3.09 ± 0.30	3.51 ± 0.50	3.71 ± 0.67	<b>0.039</b>
60dk	2.36 ± 0.67	2.72 ± 0.46	2.90 ± 0.30	2.99 ± 0.53	<b>0.035</b>
90dk	1.90 ± 0.53	2.00 ± 0.63	2.45 ± 0.40	2.81 ± 0.68	<b>0.002</b>
120dk	1.82 ± 0.60	1.72 ± 0.46	2.18 ± 0.40	2.18 ± 0.60	<b>0.100</b>
24saat	1.64 ± 0.68	1.54 ± 0.50	1.81 ± 0.40	2.09 ± 0.53	<b>0.105</b>

*Kruskal-Wallis Testi, Conover Testi p<0,05 anlamlı*

VAS skoru başlangıç ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ); ketamin, ketamin + parasetamol, parasetamol grubu olgularda vas skoru kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

VAS skoru 30dk ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ); ketamin, ketamin + parasetamol, parasetamol grubu olgularda vas skoru kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

VAS skoru 60dk ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ); ketamin, ketamin + parasetamol, grubu olgularda vas skoru parasetamol, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

VAS skoru 90dk ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ); ketamin, ketamin + parasetamol grubu olgularda VAS skoru, parasetamol ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

VAS skoru 120 dk ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

VAS skoru 24. saat ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.8.** Grupların komplikasyonlara göre dağılımı

Gruplar	Ketamin	Ketamin + Parasetamol	Parasetamol	Kontrol	<i>p</i>
Solunum depresyonu	–	–	–	–	
Deliryum	–	–	–	–	
Bulantı	3 (%14,3)	4 (%19,2)	4 (%19,2)	3 (%14,3)	<b>0.380</b>
Kusma	–	1 (%4,8)	–	–	<b>0.447</b>
Halusinasyon	–	–	–	–	

\**Ki kare test; p<0.05 anlamlı*

Gruplarda solunum depresyonları, halüsinasyon ve deliryum komplikasyonu olguların hiçbirinde görülmemiştir. Bulantı ve kusma komplikasyonları yine gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.9.** Derlenme verileri

Gruplar	Ketamin	Ketamin + Parasetamol	Parasetamol	Kontrol	<i>p</i>
Ek analjezik sayısı	3	3	4	7	<b>0.028</b>
Ek antiemetik sayısı	3	2	2	3	<b>0,493</b>
Evde ilk analjezik zamanı(saat/dakika)	5.3 ±3.2	5.8 ± 3.4	5,1 ± 2.9	3.9 ±3.5	<b>0.043</b>
Evde analjezik sayısı	1.7 ± 1,0	1.5 ± 0.7	2.0 ± 0.8	2.4± 1.4	<b>0,030</b>
Analjezik etkinlik süresi(saat/dakika)	6,07±3,38	6,21±3,43	5,98±3,84	4,42±2,63	<b>0,021</b>
Anesteziden memnuniyet	2.3 ± 0.3	2.2 ± 0.6	2.3± 0.4	2.0 ± 0.6	<b>0.422</b>

*Kruskal-Wallis Testi, Conover Testi p<0,05 anlamlı*

Ketamin grubunda VAS'a göre > 4 bulantısı olan 3, ketamin + parasetamol grubunda 2, parasetamol grubunda 2, kontrol grubunda 3 hastaya antiemetik verilmiştir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Postoperatif dönemde morfinle yapılan toplam ek analjezi uygulaması, ketamin grubunda 3, ketamin + parasetamol grubunda 3, parasetamol grubunda 4, kontrol grubunda 7'dir. Bu durum ketamin, ketamin+parasetamol ve parasetamol

grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (  $P < 0.05$  )

Evde ilk analjezik zamanı, ketamin, ketamin+ parasetamol, parasetamol gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (  $p < 0.05$  )

Evde analjezik sayısı, ketamin, ketamin+ parasetamol, parasetamol gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (  $p < 0.05$  )

Analjezik etkinliği, ketamin, ketamin+parasetamol, parasetamol gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (  $p < 0.05$  )

Anesteziden memnuniyet, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. (  $p > 0,05$  )

## TARTIŞMA TARTIŞMA

Cerrahi sonrası oluşan akut ağrı, iyileşmeyi geciktirerek hastanın taburcu olma süresini uzatmaktadır. Günübirlik cerrahide kısa ve hızlı etkili anestezi, analjezik ve kas gevşetici ilaçların minimal invazif cerrahi girişimlerle kombine edilmesi bu tip prosedürle alınan hasta sayısını artırdığı gibi, bakım maliyetinide düşürmektedir (21). İlaçların preemtif olarak uygulanması ile amaçlanan, medulla spinalisteki nöronların uyarılabilirliğini artıran santral sensitizasyon sürecini engellemek ve ameliyat sonrasında iyi bir analjezi kalitesine ulaşmaktır. Santral sensitizasyonu önleme işlemi insizyondan önce başlar, cerrahi süresince ve postoperatif dönemde de devam eder. Böylece fizyolojik ağrı tedavi edildiği gibi gelişebilecek patolojik ağrı önlenir (70,71). Biz bu çalışmada, preemtif olarak verilen ketamin'in ,ketamin+parasetamol kombinasyonunun, parasetamol'un postoperatif eşdeğer analjezi sağladığını, analjezik ihtiyacını azalttığını, ketamin+parasetamol kombinasyonunun aditif bir analjezik etki sağlamadığını gösterdik.

Laparoskopi yapılacak hastalarda kısa süreli akut hemodinamik cevap genelde laringoskopi ve trakeal entübasyon, Veress iğnesi ve trokar yerleştirme ve pnömoperitoneum oluşturma sırasında görülür. Bu sempatik uyarılar dışında CO2 insuflasyonu ve trendelenburg pozisyonu hemodinamiyi etkileyen faktörlerdir. İntraoperatif akut hemodinamik cevabı önlemek amacıyla hem opioid analjezikler, hemde sempatolitik ilaçlar kullanılmıştır(21). Bu nedenle remifentanil gibi adjuvanların kullanımı yeterli derinlikte anestezi uygulanmasını kolaylaştırmıştır. Bu çalışmada anestezinin derinliği, hemodinamik parametreler, otonomik (amaçsız hareket, yutkunma, yüz buruşturma) ve somatik (göz yaşarması, midriyasis, yüzde kızarma, diaforez) bulgularının varlığı ile takip edilmiştir.

Preemtif analjezide kullanılan ilaçlar opioidler (morfin, meperidin, fentanil), NMDA reseptör antagonistleri (ketamin), lokal anestezi (lidokain, bupivakain), nonsteroid antiinflatuar (indometazin, diklofenak, diflunisal, parasetamol,

ibuprofen, tenoksikam, tramadol) ilaçlardır. Bu ilaçlar lokal, sistemik, epidural ya da bunların kombinasyonları şeklinde uygulanabilir (72-76).

Karaman S. ve ark. (77) total abdominal histerektomi yapılan 60 hastaya IV yolla insizyon öncesi ve sonrası uygulanan ketaminin preemptif analjezik etkisi ile postoperatif morfin tüketimi etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında sırayla, Grup S'de serum fizyolojik (SF), Grup Kpre'de 0,4 mg/kg ketamin + SF, Grup Kpost'da SF + 0,4 mg/kg ketamin uygulamışlar, postoperatif ağrı skalalarında (VAS, VRS) gruplar arasında farklılık bulamamışlardır. Bugüne kadar yapılan preemptif çalışmalarda elde edilen değişik sonuçlar, cerrahinin büyüklüğü, girişimin yeri, kullanılan analjezik ajanlar, bunların uygulama şekli ve zamanına bağlı olarak değişebilmektedir. Sonuç olarak, Karaman S. ve ark. abdominal histerektomi operasyonunda preemptif amaçla IV 0,4 mg/kg ketaminin analjezik etkinliğinin olmadığını saptamışlardır.

F.Adam ve ark.'ı (7) total mastektomi uygulanan 128 hastayı 2 gruba ayırmışlar 1. gruba cilt insizyonu yapılmadan önce 0,15 mg/kg ketamin 2. gruba cilt kapatıldıktan sonra 0,15 mg/kg ketamin kullanmışlar. Postoropatif VAS skorları, komplikasyonları ve opioid analjezik ihtiyaçlarını takip etmişler. VAS skorları ve komplikasyonlarda 2 grup arasında fark yokken 1. gruptaki morfin tüketiminin 2. gruptan anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlar. Sonuç olarak preemptif olarak verilen ketaminin postoperaif analjezik etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Umuroğlu T. ve ark.'ı (78) tonsillektomi olacak 60 çocuk hastayı 4 farklı gruba ayırmışlar, Grup I'e 0,5 mg/kg ketamin, Grup II'ye 0,1 mg/kg morfin, Grup III'e 1,5 mg/kg tramadol ve Grup IV'e 4 ml SF indüksiyonlarda kullanmışlardır. Postoperatif dönemde en az ağrıyı morfin kullanılan grupta saptamışlar, ketamin grubunda, kontrol grubuna göre analjezi skorlarını daha iyi bulmuşlardır. Bu çalışmada ketamin bizim çalışmamızdan daha yüksek dozda kullanılmış ve güçlü



analjezik etkileri kanıtlanmış, opioidlerle karşılaştırılmıştır. Analjezik etki, en iyi morfin grubunda bulunmuştur.

Dhal ve ark. (8) abdominal histerektomi yapılan 89 hastayı 3 gruba ayırmışlar 1. gruba cilt insizyonu yapılmadan ve cilt kapatılmadan önce salin 2. gruba cilt insizyonu yapılmadan önce (preemptif) 0,4 mg/kg ketamin cilt kapatıldıktan sonra salin 3. gruba cilt insizyonu yapılmadan önce salin cilt kapatıldıktan sonra ketamin uygulamışlar. 1. ve 2. grup hastaların VAS skorları post operatif opioid analjezik ihtiyaçları ve buna bağlı bulantı ve kusması olan hasta sayısı 3. gruptaki hasta sayısından anlamlı olarak farklı bulmuşlar. Preemptif verilen ketaminin analjezik etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Menigaux ve ark. (9) artroskopik anterior ligament onarımı yapılan hastalara intro operatif düşük doz (0,15 mg/kg) ketamin uygulamışlar. Ketaminin postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığı, erken mobilizasyonu hızlandırdığını göstermişlerdir. Çalışmamızda; 0.3mgr/kg bolus olarak, 0,3gr/kg/saat infüzyon olarak kullanılan ketaminin, postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.

E.S. Fu ve ark. (10) abdominal cerrahi operasyonu yapılan 40 hastayı 2 gruba ayırıp 1. gruba cilt insizyonu yapılmadan 0,5 mg/kg ketamin, bolus olarak, 10 mcg/kg/dk infüzyon olarak başlamışlar. 2. gruba 0,5 mg/kg ketamin uygulamışlar. Postoperatif opioid analjezik ihtiyacını 2. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Preemptif verilen ketamine, ek olarak verilen düşük doz ketamin infüzyonunun analjezik ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da; preemptif verilen ketamine, ek olarak verilen düşük doz ketamin infüzyonunun, postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını gösterilmiştir.

Laparoskopik cerrahilerde olduğu gibi minimal cerrahiler daha az doku travması yaratmaktadır. Bu tip cerrahiler sırasında daha düşük dozlarda ketaminin ek psikomimetik yan etkilere yol açmadan perioperatif periotta ağrılı uyarıyı bloke etmede yeterli olduğu söylenebilir. Kwon ve ark.'nın (12) laparoskopik jinekolojik cerrahilerde yaptığı bir çalışmada düşük doz ketaminin ağrıyı azaltmada güvenilir olduğu kadar preemptif analjezi de sağladığı ortaya konulmuştur. Çalışmamızda;

bolus 0,3mgr/kg'a ek olarak 0,3gr/kg/saat infüzyon olarak verilen ketaminin, etkin bir analjezi sağladığını gösterilmiştir.

Ahmed ve ark.'nın (79) tonsillektomi sonrası 76 erişkin hastada yaptıkları plasebo kontrollü çalışmalarında, IV 1 gr parasetamolün analjezik etkinliğini oldukça üstün saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da, 1 gr kullanılan parasetamol'ün postoperatif,0,30,60 ve 90'nıncı dakikalarda kontrol grubuna göre daha iyi ve ketamin ile eşdeğer analjezi sağladığı saptanmıştır.

A. Hiller ve ark.'nın (80) tonsillektomi geçiren erişkin hasta grubunda yaptıkları çalışmalarında, 2 gr parasetamol ile 75 mg NSAİD kombinasyonunu, parasetamol ve NSAİD'ların tek başına kullanımına göre, analjezik açıdan daha etkili bulunmuştur.1gr parasetamol, 0,3mgr/kg ketamin, 0,3mgr/kgketamin+1gr parasetamol kullanılan çalışmamızda, 1gr parasetamol jinekolojik laparoskopi cerrahisi geçiren hasta grubunda analjezik açıdan yeterli bulunmuştur.

Bolton ve ark.'nın (81) bilateral miringotomi yapılan pediatrik hasta grubuna preoperatif 40 mg/kg parasetamol verilip kontrol grubuyla karşılaştırılmış. 40 mg/kg parasetamol'ün, kontrol grubuna göre daha iyi analjezi sağladığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da; 1gr parasetamol kontrol grubuna göre daha iyi analjezi sağladığı saptanmıştır.

Özyuvacı ve ark.'nın (82) hipospadias uygulanan 60 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, Grup I'e 20-25 mg/kg preoperatif rektal parasetamol, Grup II'e kaudal %0,25 bupivakain, Grup III'e operasyon sonunda 20-25 mg/kg parasetamol verilmiş, çalışma sonunda her üç grubunda analjezik açıdan etkili olduğu saptanmıştır.

Postoperatif analjezi sağlamada kullanılan ilaçların, özellikle opioidlerin, doza ve tekrarlanmalarına bağlı, birikici etki ile sedasyon gibi yan etkileri olabilmektedir.

Stamer ve Maier (83) jinekolojik ve obstetrik operasyon sonrası 190 hastada 0,25 mg/kg ketamin ve 0,03 mg/kg morfin uyguladıkları çalışmalarında, uyuyan hastaların morfin kullananlarda daha fazla görüldüğünü, ketamin grubunda böyle bir komplikasyon görülmediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, böyle bir komplikasyon görülmemiştir.

Ünlügenç ve ark. (84) majör abdominal cerrahi geçiren 90 hastaya preemtif olarak 0,25 mg/kg ketamin veya 0,1 mg/kg morfin ve plasebo uyguladıkları çalışmalarda gruplar arasında derlenme zamanları ve sedasyon düzeyleri arasında fark bulamamışlardır. Tüm gruplarda ekstübasyon sonrası 5. dakikada Aldrete derlenme skorları tam olmuştur. Hasta gruplarında, 0,3 mg/kg ketamin kullanılan çalışmamızda, sedasyon etkisi görülmemiştir.

Akan ve ark. (85) laparoskopik kolesistektomi yapılacak 30 hastada, indüksiyonda 0,25 mg/kg ketamin ve 1 gr parasetamol kullandıkları çalışmalarında (87,78,89) gruplar arasında derlenme zamanları ve sedasyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.

A. Hiller ve ark.'nın (80) tonsillektomi geçiren erişkin hasta gruplarında, 2 gr parasetamol ile 75 mg NSAİD kombinasyonunu, parasetamol ve NSAİD'ların tek başına kullandıkları çalışmasında yan etki olarak, bulantı parasetamol grubunda %58, diklofenak grubunda %48 ve kombine grupta %33 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda yan etki olarak bulantı, ketamin grubunda %14,3, ketamin+parasetamol ve parasetamol grublarında %19,2 hastada görülmüş, kusma ketamin+parasetamol grubunda %4,8 olarak görülmüştür.

A. Hiller ve ark.'nın (80) çalışmasında, bulantı ve kusmanın, parasetamol grubunda; bizim çalışmamıza göre yüksek olması, kullanılan parasetamol dozunun bizim çalışmamıza göre daha yüksek dozda ve cerrahi işlemin daha komplike olmasına bağlanabilir.

Atef Ahmet ve ark.'nın (79) erişkin hastalarda tonsillektomi sonrası 1 gr parasetamol ve plasebo karşılaştırmalı çalışmalarında, bulantı, kusma oranını parasetamol grubunda %18, plasebo grubunda %26 olarak saptamıştır.

Ketaminin; preemptif, preventif veya postoperatif kullanıldığı çalışmalarda (86-90) postoperatif bulantı, kusma ve solunum depresyonu yönünden değerlendirmeler incelendiğinde; ketamin kullanan hastalarda plasebo uygulanan hastalara göre bulantı, kusma sıklığının benzer olduğu; ayrıca solunum depresyonu görülmediği sonucuna varılmıştır. Mario Jose ve ark. (86) çalışmalarında deliryum ve halüsinasyon saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda da, gruplar arasında solunum depresyonu, halusinasyon, deliryum, bulantı, kusma açısından ketamin, parasetamol ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ketamin; NMDA(N-Metil,D-Aspartat) kanal reseptörleri üzerine etki etmesinin yanında, nöronal uptake<sub>1</sub> ve ekstrasöronal uptake<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden serotonin geri alınımını inhibe ederek medulla spinaliste desenden inhibitör yollarda inisi ağrı sinyallerini stimüle eden serotonerjik sistemleri module eder, substans P maddesi NMDA'la oluşturulan spinal hiperaljeziyi azaltır(94).

Parasetamol; esas olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz(COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemle dolaylı etki ettiğine inanılan medulla spinaliste desenden inhibitör yollarda inisi ağrı sinyallerini stimüle eden serotonerjik sistemleri module ettiği, substans P maddesi veya NMDA'la oluşturulan spinal hiperaljeziyi azalttığı düşünülmektedir(93).

Bu bilgiler ışığında ortak yollardan analjezik etkinlik gösteren parasetamol ve ketaminin, birlikte kullanımlarının additif bir etkinlik gösterebilecekleri hipotezine dayanarak yaptığımız çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşamadık.

Daha geniş ve değişik vaka grupları ve ilaç dozlarıyla planlanacak klinik çalışmaların bu konuya ışık tutabileceği kanısındayız.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Hastaların ameliyat sonrası erken dönem ağrılarını tedavi edebilmek, postoperatif analjezik gereksinimlerini azaltmak, patolojik ağrı gelişimini önlemek veya ağrıya bağlı, morbidite gelişimini önleyerek erken taburcu olmalarını sağlamak için uygulanacak ideal ağrı tedavisi; cerrahi öncesi dönemi, cerrahi dönem ve postoperatif dönemi kapsamalıdır.

Araştırmamızda gününbirlik jinekolojik laparoskopi yapılan, yaş, ağırlık, boy ve ASA I/II açısından benzer olan hastalarda intraoperatif takip edilen nabız, sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı tüm gruplarda benzer bulunmuştur. Postoperatif dönemde VAS skorları ekstubasyon sonrası, 30, 60, dk düzeyleri, ketamin, ketamin + parasetamol, parasetamol grubu olgularda kontrol grubuna göre, VAS skorları 90dk düzeyleri, ketamin, ketamin + parasetamol grupları, parasetamol ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulundu.

VAS skorları 120 dk ve 24. saat düzeyleri gruplara göre istatistiksel olarak farklı değildi. Yapılan değerlendirmelerde hiçbir hastada hemodinamiği etkileyecek kadar ağrının olmadığı, yan etki açısından komplikasyon gelişmediği gibi, bulantı, kusma görülme sıklığı açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü. Postoperatif dönemde morfinle yapılan toplam ek analjesi uygulaması, evde alınan ilk analjezik zamanı ve sayısı, ketamin ve ketamin+ parasetamol, parasetamol gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık gösterdi.

Anesteziyenin memnuniyet grupları arasında istatistiksel olarak farklı değildi.

Çalışma sonunda; ketamin, ketamin+ parasetamol, parasetamol gruplarının kontrol grubuna göre analjezik açıdan etkili olduğu saptandı.

Ketamin ve parasetamol gruplarının analjezik etkinliği ile, ketamin+parasetamol grubunun analjezik etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

## KAYNAKLAR

1. Kehlet H, Jorgen B. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 1921-1928.
2. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-688.
3. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acidreceptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity state. *Pain* 1991; 44: 293-299.
4. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 2-6.
5. Eide PK. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 2000; 4: 5-15.
6. Heinke W, Grimm D. Preemptive effects caused by co-analgesia with ketamine in gynecological laparotomies? *Anaesthesiol Reanim* 1999; 24: 60-64.
7. Adam F, Libier M, Oszustowicz T, et al. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89: 444-447.
8. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, et al. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000; 90: 1419-1422.
9. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, et al. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90: 129-135.
10. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 1086-1090.

11. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111-125.
12. Kwok R, Lim J. Preoperative Ketamine Improves Postoperative Analgesia After Gynecologic Laparoscopic Surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1044-1049.
13. Wiebalck C. Paracetamol and propacetamol for post-operative pain: contrasts to traditional NSAIDs. *Baillière's Clin Anaesthesiol* 1995; 9(3): 469-482.
14. Salihoglu Z, Yildirim M, Demiroglu S, Kaya G, Karatas A, Ertem M, Aytac E. Evaluation of intravenous paracetamol administration on postoperative pain and recovery characteristics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19(4): 321-323.
15. White PF. Ambulatory anesthesia advances into the new millenium. *Anesth Analg* 2000; 90: 1234-1235.
16. American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 1999; 90: 896-905.
17. van Vlymen JM, Sa Rego MM, White PF. Benzodiazepine premedication: can it improve outcome in patients undergoing breast biopsy procedures? *Anesthesiology* 1999; 90: 740-747.
18. Song D, Joshi GP, White PF. Fast-track eligibility after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane, sevoflurane, and propofol. *Anesth Analg* 1998; 86: 267-273.
19. White PF. Bypassing (fast-tracking) of the recovery room after ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 189-191.
20. Song D, Whitten CW, White PF. Remifentanil infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2000; 90: 1111-1113.

21. Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 352-357.
22. Song D, van Vlymen J, White PF. Is the bispectral index useful in predicting fast-track eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane? *Anesth Analg* 1998; 87: 1245-1248.
23. Sa Rego MM, Watcha MF, White PF. The changing role of monitored anesthesia care in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1997; 85: 1020-1036.
24. White PF, Song D. New criteria for fast-tracking after outpatient anesthesia: a comparison with the modified Aldrete's scoring system. *Anesth Analg* 1999; 88: 1069-1072.
25. White PF, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting: prophylaxis versus treatment. *Anesth Analg* 1999; 89: 1337-1339.
26. Kayhan Z. Klinik Anestezi, 'Bazı Özel Cerrahi Girişimlerde Anestezi', Bölüm XXV, Logos Yayıncılık, 2. baskı, Ankara, 1997: 636-637.
27. Collins LM, Vaghadia H. Regional anesthesia for laparoscopy. *Anesthesiol Clin N Am* 2001; 19: 43-55.
28. Coskun F, Salman MA. Anesthesia for operative endoscopy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 371-376.
29. Coskun F. Anesthesia for gynecologic laparoscopy. *J Am Assos Gynecol Laparosc* 1999; 6: 245-258.
30. Gunatilake DE. Case report: fatal intraperitoneal explosion during electrocoagulation via laparoscopy. *Int J Gynaecol Obstet* 1978; 15: 353-357.
31. Vickers MC. Fire and explosion hazards in operating theatres. *Br J Anaesth* 1978; 50: 659-664.
32. Amstey MS. Laparoscopic tubal sterilization under local anesthesia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1060-1062.



33. Cunningham AJ, Brull SJ. Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesth Analg* 1993; 76: 1120-1133.
34. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M. Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 949-955.
35. Rosen DM, Chou DC, North L, Cario GM, Carlton MA, Lam AM, Chapman M. Femoral venous flow during laparoscopic gynecologic surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 158-162.
36. Hulka JF. Fluid absorption during operative hysteroscopy: incidence, prevention, monitoring? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1 Pt 1): 294-296.
37. Chapron C, Dubuisson JB. Predicting risk of complications with gynecologic laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 318-319.
38. Poindexter AN 3rd, Abdul-Malak M, Fast JE. Laparoscopic tubal sterilization under local anesthesia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 5-8.
39. Spielman FJ, Hulka JF, Ostheimer GW, Mueller RA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of local analgesia for laparoscopic tubal ligations. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 821-824.
40. Hovorka J, Lehtinen AM, Kalli I. Recovery after general anaesthesia for laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 396-399.
41. de Grood PM, Harbers JB, van Egmond J, Crul JF. Anaesthesia for laparoscopy. A comparison of five techniques including propofol, etomidate, thiopentone and isoflurane. *Anaesthesia* 1987; 42: 815-823.
42. Leonard F, Lecuru F, Rizk E, Chasset S, Robin F, Taurelle R. Perioperative morbidity of gynecological laparoscopy. A prospective monocenter observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 129-134.
43. Dexter F, Macario A, Manberg PJ, Lubarsky DA. Computer simulation to determine how rapid anesthetic recovery protocols to decrease the time for emergence or increase the phase I postanesthesia care unit bypass rate affect staffing of an ambulatory surgery center. *Anesth Analg* 1999; 88: 1053-1063.

44. Watkins AC, White PF. Fast-tracking after ambulatory surgery. *J Perianesth Nurs* 2001; 16: 379-387.
45. Dahl V, Raeder JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1191-1203.
46. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-290.
47. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
48. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 4-13.
49. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 14-19.
50. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sesler DI, Temo J, Tramer MR, Watcha M. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-71.
51. Ahmad S, Yilmaz M, Marcus RJ, Glisson S, Kinsella A. Impact of bispectral index monitoring on fast tracking of gynecologic patients undergoing laparoscopic surgery. *Anesthesiology* 2003; 98: 849-852.
52. Erdine S. Ağrı Nörofizyolojisi. Erdine S. (ed). *Sinir Blıkları*. Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993: 25-49.
53. Erdine S, Yücel A. Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler. *Anestezi Dergisi* 1993; 1(2): 39-42.
54. Kayaalp O. Narkotik (Opioid) Analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji*. Onbirinci baskı, Ankara 2005; cilt 2; 1916-2023.

55. Yücel A. PCA-Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia). İstanbul 2000; 1-24.
56. Kayhan Z. Ağrı. Klinik Anestezi. İstanbul 2003: 647-670.
57. Stoelting RK. Pain. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. Third Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia 1999: 628-633.
58. Gavil WP, Teven RC. Opiates, opioid peptides and their receptors. Textbook of Critical Care. Saunders, Philadelphia 1989: 1212-1229.
59. Aslan FE. Postoperatif Ağrı: Ağrı Doğası ve kontrolü. Avrupa Tıp Kitapçılık ltd. Şti., 2006: 159-190.
60. NIH Consensus Development Panel on Gall Stones and Laparoscopic Cholecystectomy. Journal of the American Medical Association 1993; 269: 1018-1024.
61. Güneş Y, Işık C. Postoperatif ağrı tedavisinde siklooksijenaz-2 inhibitörleri: Ağrı Dergisi 2004; 16 (3): 7-16.
62. Shurten G, Carr DB, Harmon D, Puig MM, Browne J. Prediction and Prevention of acute postoperative pain: Moving Beyond Preemptive analgesia. Postoperative Pain Management 2006: 109-115
63. Frerichs JA, Janis LR. Preemptive Analgesia in Foot and ankle surgery. Clin Pediatr Med Surg 2003; 20(2): 137-156.
64. Ketalar, Prescribing information as of, April 2004 and World Health Organ Tech. Rep. Ser. 2006; (942): i, 1-21, 23-24.
65. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Nonopioid Intravenous Anaesthesia, Ketamine 2001: 336-337.
66. Kayaalp O. Analjezikler: Tibbi Farmakoloji. Onbirinci Baskı, Ankara 2005; Cilt 2; 2087-2090 Lippincott: Analgesic Application. Eleventh Edition. 2005: 223-245.
67. Hyllested M, Jones S, Pederson JL, Kehlet H. Comparative effects of parasetamol, NSAIDs and their combination in postoperative pain management: a qualitative review. Br J Anaesth 2002; 88: 199-214.

68. Moller PL, Sindet-Petersen CT, Juhl GI, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 642-648.
69. Kelly DJ, Ahmad M. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001; 48(10): 1000-1010.
70. Woolf CJ, Chang M-S. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.
71. Browner D. Role of reticular formation in responses to noxious stimulation. *Pain* 1976; 2: 361-378.
72. Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul, 2003: 17-20.
73. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 125-131.
74. Schneider SP, Perl ER. Selective excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn by aspartate and glutamate in vitro: correlation with location and excitatory input. *Brain Res* 1985; 360: 339-343.
75. Rosenow DE, Frans van Kriken. Intravenous administration of lornoxicam, a New NSAID and pethidine for postoperative pain. *Clin Drug Invest* 1996; 11(1): 11-19.
76. Straunstrup H, Ovesen J. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1-8.
77. Karaman S, Kayacı A, Atalar M. Abdominal hysterectomy operationsında ketamin'in preemtif analjezik etkisi. *Children Pediatric Anaesthesia* 2003; 13: 413-421.
78. Umuroğlu T, Eti Z, Ay B. Analgesia for adenotonsillectomy in children: a comparison of morphine, ketamine and tramadol. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14: 568-573.
79. Ahmet Atef, M Taha, Msayed. Intravenous paracetamol is highly effective in pain treatment after tonsillectomy in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 351-355.

80. Hiller A, . Para Glisson S, Kinsella A. Paracetamol and diclofenac alone and in combination for analgesia after elective tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1185-1189.
81. Bolton P. The analgesic efficacy of preoperative high dose oral acetaminofen after bilateral myringotomy and tube insertion in children. *Pediatric Anaesthesia* 2002; 12: 29-35.
82. Ozyuvaci E, Altan A, Yucel M, Evaluation of adding Preoperative or postoperative analgesia in children. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14: 661-665.
83. Stamer UM, Maier C, et al. Tramadol in the menagement of postoperative pain: a double-blind, placebo-and active drug-controlled study. *Eur J Anaest* 1997; 14 (6): 646-654.
84. Ünlügenç H, Özalevli M, Güneş Y, Güler T, Işık G. Preemptive analgesic efficacy of tramadol compared with morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91(2): 209-213.
85. Akan B, Kırdemir P. Çocuklarda preemtif analjezi için ketamin ve parasetamolkullanımı. *Anestezi Dergisi* 2005; 13(39): 169-172.
86. Mario Jose da Concecao. Effect of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain in tonsillectomy patients. *Pediatric Anaesthesia* 2006; 16: 962-967.
87. Jennifer EO Flaherty. Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy patient. *Pediatric Anaesthesia* 2006; 16: 962-967.
88. Nuri AO, Yılmaz M, Kara E. Tonsillektomi cerrahisinde ketamin ve tramadol'ün analjezik etkisi. *Eur Arch Otorhinolaryngology* 2009; 268: 351-358.
89. Erhan ÖL, Yaşar MA. Ketamin in post-tonsillectomy pain. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol* 2007; 71: 735-739.
90. El Hakim ,Z Khalafallah. Ketamine reduces swallowing-evoked pain after pediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 604-609.

91. Predronetto S, Garini F, Mandelli V, Fucella LM. Double-blind trial of the new analgesic and antiinflammatory drug, Indroprofen in post-episiotomic pain. *J Int Med Res* 2005; 3: 16-20.
92. Straunstrup H, Ovesen J. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1-8.
93. Carlsson KH, Jurna I, Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents metamizol(dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain. *British Journal of Anesthesia* 1988; 32: 313-26.
94. Crisp T, Perrotti JM, Smith DL, Stafinsky JL, Smith DJ. The local monoaminergic dependency of spinal ketamine. *Eur J Pharmacol.* 1991 Mar 5;194(2-3):16