

T.C.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

**PREOPERATİF İNTRAVENÖZ PARASETAMOL
UYGULAMASININ İNTRAOPERATİF VOLATİL AJAN
TÜKETİMİNE, DERLENME KRİTERLERİNE VE
POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Y. Burcu ÜSTÜN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayla TÜR

Samsun
2008

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TABLO LİSTESİ	I
ŞEKİL LİSTESİ	II
ÖZET, ANAHTAR SÖZCÜKLER	III
SUMMARY, KEY WORDS	V
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ ve YÖNTEM	37
BULGULAR	39
TARTIŞMA	57
KAYNAKLAR	64

Tablo I	: Elektroensefalogram dalgaları	4
Tablo II	: Bispektral indeks skalası	6
Tablo III	: Parasetamolün yan etkileri	27
Tablo IV	: Modifiye aldrete skorlama sistemi	32
Tablo V	: Grupların demografik özellikleri	39
Tablo VI	: Grupların minimum alveoler konsantrasyon değerleri	40
Tablo VII	: Grupların kalp hızı değerleri (atım / dk).	41
Tablo VIII	: Grupların ortalama kan basıncı değerleri (mmHg).	43
Tablo IX	: Grupların BIS değerleri	45
Tablo X	: Grupların volatil ajan miktarı (ml)	46
Tablo XI	: Grupların ekstübasyon zamanları	47
Tablo XII	: Grupların göz açma zamanı	48
Tablo XIII	: Grupların derlenmedeki toplam analjezik miktarları (mg).	49
Tablo XIV	: Grupların aldrete skorları	50
Tablo XV	: Derlenme ünitesinde istirahatteki VAS değerleri	51
Tablo XVI	: Derlenme ünitesinde öksürürken VAS değerleri	52
Tablo XVII	: Postoperatif ilk 6 saatte istirahatteki en yüksek VAS	53
Tablo XVIII	: Postoperatif ilk 6 saatte öksürürken en yüksek VAS	54
Tablo XIX	: Postoperatif takiplerde HKA uygulama sayısı	55
Tablo XX	: Postoperatif takiplerde HKA ile giden analjezik miktarı.	56

Şekil 1 : BIS monitöründeki parametreler	7
Şekil 2 : Grupların MAC değerleri	40
Şekil 3 : Grupların kalp hızı değerleri (atım / dk)	42
Şekil 4 : Grupların ortalama kan basıncı değerleri (mmHg)	44
Şekil 5: Grupların BIS değerleri	45
Şekil 6 : Grupların volatil ajan miktarları	46
Şekil 7 : Grupların ekstübasyon zamanları	47
Şekil 8 : Grupların göz açma zamanları	48
Şekil 9 : Grupların derlenmedeki toplam analjezik miktarları	49
Şekil 10 : Grupların aldrete skorları	50
Şekil 11 : Derlenme ünitesinde istirahatteki VAS değerleri	51
Şekil 12 : Derlenme ünitesinde öksürürken VAS değerleri	52
Şekil 13 : Postoperatif ilk 6 saatte istirahatteki en yüksek VAS	53
Şekil - 14: Postoperatif ilk 6 saatte istirahatteki en yüksek VAS	54
Şekil - 15: Postoperatif takiplerde HKA uygulama sayısı.	55
Şekil - 16: Postoperatif takiplerde HKA ile giden analjezik miktarı	56

ÖZET

Parasetamolün preemptif analjezik olarak kullanımı ve opioidlerle kombinasyonunun postoperatif ağrı tedavisinde etkinliği ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Preoperatif uygulanan preemptif analjezinin intraoperatif volatil anestetik ajan tüketimini azaltıcı etkisi kanıtlanmıştır. Bispektral indeks (BIS) monitörizasyonu, anestezi derinliğinin ölçülmesinde yol göstericidir. Bu çalışmada, genel anestezi altında, anestezi derinliği bir serebral monitörizasyon tekniği olan bispektral indeks (BIS) monitörizasyonu ile standardize edilerek hastalara preoperatif uygulanan intravenöz parasetamolün anestezi gaz tüketimine, postoperatif derlenme kriterlerine ve analjezik gereksinimine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Üniversite Etik Kurul izni alındıktan sonra laparotomi planlanmış, fizyolojik durumu ASA (American Society of Anesthesiologist) I-II risk grubuna uyan 18 - 70 yaş arasındaki 60 hasta çalışmaya alındı. Olguların hepsi premedikasyon olarak bir gece önce saat 22:00'de ve operasyon günü, operasyondan 2 saat önce olmak üzere oral yoldan 40 mg famotidin ve 10 mg diazepam aldılar. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Preoperatif dönemde, operasyondan 45 dk önce intravenöz parasetamol uygulanan grup; Grup PAR, intravenöz salin uygulanan kontrol grubu; Grup KON olarak adlandırıldı.

Hastaların tümüne rutin olarak EKG, pulse oksimetre, noninvazif kan basıncı, endtidal karbondioksit, BIS monitörizasyonu yapıldı. Hastaların hepsine rutin anestezi uygulandı. Volatil ajan konsantrasyonu BIS değeri 45 – 55 aralığında olacak şekilde ayarlandı. Preoperatif dönemde; parasetamol ve salin infüzyonundan önce ve sonraki 5, 10, 15, 30, 45. dakikalardaki (kalp hızı, kan basıncı, döküntü ve allerji gibi yan etkiler), intraoperatif dönemde; indüksiyon, entübasyon, cilt insizyonu ve sonraki 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120. dakikalardaki (kalp hızı, kan basıncı, oksijen saturasyonu, endtidal karbondioksit değeri, BIS ve MAC değeri) ve postoperatif derlenme ünitesindeki (kalp hızı, kan basıncı, aldrete skoru, istirahat ve öksürürken VAS değeri, analjezik gereksinimi) ölçümler ile cerrahi sonunda tüketilen volatil ajan miktarı, ekstübasyon zamanı, göz açma zamanı kaydedildi. Hastaların tümüne meperidin ile HKA (hasta kontrollü analjezi) cihazı hazırlandı. Postoperatif dönemde serviste hastaların HKA cihazı ile yaptıkları analjezik uygulaması ve giden analjezik miktarı, istirahat ve öksürürken VAS değerleri kaydedildi.

Volatil ajan tüketimi, parasetamol grubunda kontrol grubundan daha az olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kalp hızı, kan basıncı, ekstübasyon zamanı, sesli uyarana

göz açma zamanı gruplar arasında farklı değildi. Hastalarda bulantı, kusma, döküntü vb.gibi yan etkiler görülmedi.

Postoperatif dönemde derlenme ünitesindeki analjezik gereksinimi, aldrete skoru ve VAS değerleri arasında da (VASi, VASö) fark yoktu. Hastaların servis takiplerinde, HKA cihazı uygulama sayısı ve giden analjezik miktarı Parasetamol Grubunda Kontrol Grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç olarak;

Preemptif analjezide şimdiye kadar sıklıkla kullanılmış ancak olumsuz yan etkileri fazla ve maliyeti yüksek olan opioidlere yan etkisi az, güvenlik profili geniş, uygulaması kolay ve maliyeti de çok düşük olan parasetamolün intravenöz formunun bir alternatif olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: intravenöz parasetamol, volatil ajan tüketimi, postoperatif analjezi

SUMMARY

In this study, we aimed to evaluate the effects of preemptive application of intravenous paracetamol in patients operated under general anesthesia on intraoperative anesthetic consumption, postoperative recovery criterias and postoperative analgesic requirement.

Laparotomy planned 60 patients with ASA I-II physiologic status and between 18-70 years of ages were included into the study after taken faculty ethical committee permission. All of the cases were premedicated at 22:00 hour one night before and 2 hours before operation with 40 mg famotidine and 10 mg diazepam orally. Patients were divided into two groups randomly. In the preop period, groups were named as Group PAR which were given intravenous paracetamol 45 min before operation and intravenous saline applied control group as Group KON.

All patients were monitorized with ECG, pulse oximetry, noninvasive blood pressure, endtidal carbondioxide and bispectral index (BIS) routinely. Same general anesteshia protocol was used for all of patients. Volatile agent concentration was adjusted as to keep BIS value between 45-55. In preoperative period, heart rate, blood pressure, adverse reactions like desquamation and allergy were recorded at 5,10,15,30 and 45 minute before and after saline and paracetamol infusion. In intraoperative period, heart rate, blood pressure, SpO₂, ETCO₂, BIS and MAC value were recorded at the time of induction, intubation, skin incision and thereafter 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120. minutes. Postoperatively in recovery room, heart rate, blood pressure, aldrete score, VAS value during resting and coughing, analgesic requirement, amount of volatile agent consumption at the end of surgery, extubation time and eye opening time were also recorded. PCA (patient controlled analgesia) was prepared with meperidine for all of the patients. In postoperative period at service, PCA use by patients and amount of analgesic consumption, VAS values during rest and cough were recorded.

Volatile agent consumption was lower in paracetamol group than control group but this was not statistically significant. Heart rate, blood pressure, extubation time, eye opening time to verbal stimulus were not different between groups. Adverse reactions like nausea, vomiting, desquamation etc. were not occured in patients.

In postoperative period, there was also no difference between analgesic requirement in recovery room, aldrete score and VAS values (VASrest, VAScough). PCA usage number and amount of used analgesic were found statistically significantly lower in paracetamol group according to control group ($p < 0,05$).

As a result; it was thought that intravenous form of paracetamol with lower side effects, wide safety margine, easy usage and much lower cost could be alternative to commonly used opioids with more side effects and much higher cost.

Key words: intravenous paracetamol, intraoperative anesthetic consumption, postoperative analgesia

GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezinin ana komponentleri; bilinç kaybı, analjezi, otonomik refleks yanıtların stabilitesi ve kas gevşemesidir. Hasta, anestezi sırasında cerrahinin meydana getirdiği hiçbir olayı algılamamalıdır ve ağrıyla ilgili bir duyumu da olmamalıdır. Son yapılan çalışmalar bu konuların anlaşılması ve anestezi derinliğinin istenilen düzeyde olup olmadığının saptanması üzerine yoğunlaşmıştır. Serebral fonksiyon monitörleri, beynin elektriksel aktivitesinden yararlanarak anestezi derinliğini ölçmeye yardım eder. Yeterli anestezi derinliği, farkında olmayı önlediği gibi, hastayı hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi ve bradikardi gibi vital fonksiyon olumsuzluklarından da korur. Bu olumsuzlukları önlemek için anestezi derinliği bispektral indeks monitörizasyonu ile standardize edilebilir.⁽¹⁾

Perioperatif dönemde oluşabilecek ağrılı uyarılar postoperatif ağrı oluşumunu etkileyebilir. Postoperatif dönemde sağlanacak iyi bir analjezi, sadece komplikasyonları azaltmakla kalmayıp aynı zamanda hızlı iyileşmeye de yardımcı olmaktadır.⁽¹⁾ Ağrılı uyarıdan önce, preoperatif dönemde verilen analjeziklerin postoperatif etkileri ile ilgili pek çok çalışma yapılmış, özellikle de opioidler bu amaçla pre ve intraoperatif dönemde sıklıkla kullanılmıştır. Opioidlerin intraoperatif kullanımında anestezi gaz tüketimini azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Anestezi gaz tüketiminin azalması cerrahi sonrası hastanın daha hızlı derlenmesine katkıda bulunur. Sonuçta hastaların ameliyathenede kalış süreleri de kısalmıştır. Opioidlerin faydalı analjezik etkilerinin yanında hemen tüm sistemleri ilgilendiren istenmeyen etkileri de vardır. Bu nedenle biz çalışmamızda güvenlik profili geniş bir analjezik olan parasetamolü kullandık. Parasetamolün preemtif analjezik olarak kullanımı ve opioidlerle kombinasyonunun postoperatif ağrı tedavisinde etkinliği ile ilgili çalışmalar vardır. Ancak, anestezi gaz tüketimine etkisini gösteren çalışma çok azdır.

Bu çalışmada preoperatif olarak intravenöz parasetamol uygulamasının, anestezi derinliği bispektral indeks ile takip edilen hastalarda, intraoperatif volatil ajan tüketimi ve postoperatif derlenme kriterlerine ve analjezik tüketimine etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

GENEL ANESTEZİ VE ANESTEZİ DERİNLİĞİ

Genel anestezi, vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan, geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma ile karakterizedir. Bu durum, genel anestezi etkili ilaçların santral sinir sisteminde yaptığı, kortikal ve psişik merkezlerden başlayıp, bazal gangliyonlar, serebellum, medulla spinalis ve medüller merkezler sırasını izleyen inisiyatif bir depresyonun sonucudur.⁽¹⁾ Genel anestezi uygulaması indüksiyon, idame ve ayılma dönemlerinden oluşur.

Vücudun ağrılı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir.⁽²⁾ Yetersiz anestezinin en erken monitörlerinden bir tanesi hastanın hareket etmesiydi. Ancak 1940'lerde kas gevşeticilerin tanıtılması ve hızla kullanıma girmesi bu göstergeyi sınırlamıştır.

Birçok hastada cerrahi girişim sırasında tam uyumayacağı, ağrı duyacağı endişesi vardır. Ne yazık ki az sayıda da olsa bazı hastalar gerçekten anestezi sırasında olayların farkında olmaktadır.

Anestezi altında farkında olma (awareness); Hastanın ameliyat sırasında uyanık olduğunu veya kötü rüyalar gördüğünü anımsamasıdır. Hasta hareketsiz olduğu için bu durumu belirtememektedir. Bu, başta anestezi uzmanı olmak üzere bütün ekip için istenmeyen bir durumdur. Bu hastalarda uzun süreli mental sorunlar ortaya çıkabilir. Ameliyat sonrasında olayların farkında olan hastalara durum açıklandığı, bilgi verildiği, durum detaylı olarak tartışıldığı ve artık hastanın ikna olduğu ve durumun bir sorun yaratmayacağı düşünülmesi hastalarda bile 2 yıl sonra psikiyatrik / psikolojik sorunların devam edebileceği görülmüştür.⁽³⁾ Bazı farkında olma olguları ameliyat sonrası aylar ya da yıllar içinde post travmatik stres hastalığı (PTSD) şeklinde ortaya çıkabilir. PTSD insanların normalde başına gelmeyen sıkıcı olayların etkisi ile ortaya çıkar, anestezide genellikle, ağrının eşlik ettiği intraoperatif uyanıklık ile birlikte. PTSD bulguları geriye dönüş, kabus, duyuşsal uyuşukluk, ölüm ile uğraşma ve aşırı duyarlılıktır.⁽⁴⁾ Farkında olma, volatil ajanlar, benzodiazepinler ve skopolamin uygulanmasına rağmen bildirilmiştir.⁽⁵⁾

Anestezi altında uyanık olma (wakefulness); hastanın uyanık olması ve bunu hareketleri ile belli etmesidir. Hasta bu durumu sonradan hatırlamabilir.⁽²⁾

Anestezi ajanları, hafızanın yoğunlaştırılmasını ve olayların uzun süreli hafızaya alınmasını engellerler. Bununla birlikte, anestezi ajanlarının etkisindeyken bile potansiyel

uyaruların duyuşal girişleri algılanır.

Anesteziñ en önemli görevlerinden biri de hastanın, ağrılı ve diğer bazı zararlı uyaruları hissedip hissetmediğini belirlemektir. Bunu belirlemek için de anestezi derinliği ile ilgili belirtilerin, bunların değerlendirme yöntemlerinin ve anestezi maddelerinin etkinliğinin iyi bilinmesi gerekir. Anesteziñ fazla yüzeysel veya derin olması sakıncalıdır. Derin anestezi vital fonksiyonları deprese ederek, hatta bulber merkezlerin depresyonu ile koma ve ölüme neden olabilirken; yüzeysel anestezi, ağrılı ve zararlı uyaruları, bunlara verilen nöroendokrin ve refleks yanıtları yeteri kadar önleyemediği için zararlı olabilmektedir. Yüzeysel anestezi altında cerrahi uyarulara, hipertansiyon, nabız hızında artma ve kas tonusunda artma şeklinde alınan yanıtlar, özellikle rezervleri kısıtlı kardiyak hastalarda tehlikeli olabilir.⁽²⁾ Bu nedenle anestezi maddelerinin ilk kullanımından bu yana, anestezi derinliğinin belirlenmesine yönelik, güvenilir klinik belirtiler ve bunların izlenmesine yönelik yöntem arayışı sürmektedir.

Anestezi derinliğinin klinik belirtileri, adrenerjik blokerler, hipertansiyon gibi eşlik eden hastalıklar ve izoflurana bağlı taşikardi gibi pek çok faktörden etkilenir. Günümüzde daha çok kirpik, kornea ve konjunktiva refleksleri, pupilin büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu, göz yaşarması, göz küresinin hareketleri, kan basıncı, nabız, cilt insizyonuna alınan kardiyovasküler ve solunumsal yanıtlar, solunumun düzeni, derinliği ve hızı, terleme, özellikle çene kasları olmak üzere iskelet kası tonusu, hastanın air-wayi tolere edebilmesi, yutkunma, trakeal çekilme, diyafragmatik solunumun durumu, akciğerlerin esnekliği gibi klinik belirtiler ile anestezi derinliğine karar verilebilmektedir. Burada en önemli ölçüt cerrahi kesinin bu belirtilerde yaptığı değerşikliklerdir.⁽²⁾ Anestezi süresince bu tip klinik belirtilerin takibi, hemodinamik cevapların, başka birçok faktörden de etkilenmesi nedeniyle tek başına anestezi derinliğini izlemek için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle anestezi derinliğinin izlenmesinde hiç kuşkusuz en objektif yöntem; elektroensefalografi (EEG) izlemidir.^(6,7)

ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG)

EEG, beyin elektrik aktivitesinin kayıt ve izleminin yapıldığı sistemdir. Kortikal gri maddeden kaynaklanan eksitatör ve inhibitör postsinaptik potansiyellerden kaynaklanır. Bu elektroensefalografik sinyal, aksiyon potansiyellerinden çok daha küçük olan postsinaptik potansiyellerden köken alır. Elektroensefalografik sinyal üç adet parametre kullanılarak tanımlanır; amplitüd, frekans ve zaman.⁽⁸⁾ EEG monitörizasyonu farmakodinamik değerşikliklerin sürekli ölçümünü mümkün kılarak anestezi derinliğinin bir göstergesi olabilir ve EEG, anestezi süresince bilinç düzeyinin ölçümünü gösteren, doğruluğu kanıtlanmış bir

metodudur. ^(9,10)

Normal EEG'deki temel, olağan frekans, uyanık hastadaki beta dizisidir. Bu yüksek frekanslı ve genellikle düşük amplitüdü sinyal sıklıkla uyanık beyinlerde tüm bölgelerden kayıt edilir. Gözlerin kapatılmasını takiben yüksek amplitüdü alfa sinyalleri en iyi oksipital bölge kaynaklı olmak üzere açığa çıkarlar. Bu dönem anestezi etkisindeki temel uyku paternine benzer. Beyin aktivitesi, yüksek frekanslı dalga oluşturduğunda aktivasyonda, yavaş frekanslı dalga oluşturduğunda ise depresyonda olarak tanımlanır. Daha yavaş frekanslar, derin uykuyu tanımlar, oysa yüzeysel uyku veya hızlı göz hareketlerinin olduğu REM uykusunda EEG aktivasyondadır.

Tablo I. Elektroensefalogram dalgaları

Beta	13-30 Hz: Yüksek frekans, düşük amplitüd, uyanıklık sırasında hakim
Alfa	9-12 Hz: Orta frekans, daha yüksek amplitüd, uyanık ama gözleri kapalı kişinin oksipital korteksinde izlenir.
Teta	4-8 Hz: Düşük frekans, hiçbir durumda hakim değil
Delta	0-4 Hz: Çok düşük frekans, düşük veya yüksek amplitüd, derin koma ile uyumlu baskılanmış fonksiyonu gösterir (Sebep anestezi, metabolik faktörler veya hipoksi olabilir).

Anestezik ilaçlar elektroensefalografik dalgaların amplitüd ve frekansı üzerinde etkili olurlar. Açıkça her bir ilaç grubu doza bağımlı olarak elektroensefalografik etkide değişmeye sebep olur ve bu, bazal anestezi bağımlı elektroensefalografi olarak tanımlanır. Subanestezik dozlarda intravenöz ve inhalasyon ajanları da frontal beta aktivitesinde artmaya yol açarlar.^(8,9,11) EEG, ısı değişimlerine, parsiyel karbondioksit değişimine, serebral hipoksi ve kas aktivitesi ile elektrokoter gibi etkenlere duyarlıdır. Maksimum EEG değişiklikleri anestezi altındayken frontal derivasyonlarda gözlenir.

Genel anestezi altındaki hastalarda beyin dalgalarında daha yavaş (düşük) frekansta ve daha geniş amplitüdde aktivite gözlenir.

Azotprotoksit; tek başına kullanıldığında dominant oksipital lob alfa ritminde frekans ve

amplitüdde azalma, başka bir ajan ile kombine kullanıldığında ise o ajanın klinik ve elektroensefalografik etkisini artırma şeklinde etki eder.

Desfluran; diğer volatil ajanlar gibi genel etki, bazal anestezi bağımlı EEG paterni şeklindedir. Başlangıçta EEG’de aktivasyon, ardından aktivasyonda yavaşlama ve daha yüksek dozlarda elektriksel sessiz patern oluşur. Desfluranın, klinik çalışmalarda epileptiform aktivite oluşturduğuna dair kanıt yoktur, hatta refrakter status epileptikus tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. ⁽⁸⁾

BİSPEKTRAL İNDEKS

Rutin anestezi pratiğinde EEG monitörizasyonunun kullanılabileceğini kanıtlayan ilk monitör BIS’tir. 1997’den beri Bispektral indeks (BIS; Aspect Medical Systems Inc., Natick, MA) klinik uygulamaya girmiş ve kullanımı ile birlikte birçok deneysel araştırma yapılmıştır. Günümüzde bu monitör, sadece hipnozun monitörizasyonu ve anestezi sırasında, intraoperatif uyanıklık insidansını azaltmak için onaylanmıştır.^(12,13) Bispektral indeks, hipnozun derecesini belirlemeye yönelik bir EEG türevidir.⁽¹⁴⁾

BİS’in üç önemli özelliği vardır;⁽¹⁵⁾

1. Kortikal EEG’nin bir kısmı derin yapılarıdaki aktiviteyi göstermektedir ve bu durum uyku sırasında değişmektedir.
2. BIS ampirik, istatistiksel olarak elde edilmiş bir ölçümdür.
3. BIS beynin bir andaki durumunu ölçer. Belli bir ilaç konsantrasyonunu ölçmez.

Hem güç spektrum analizi hem de değişik frekansların faz değişiklikleri veya tutarlılık temel alınarak elde edilen değerler 0 -100 aralığında normalize edilir.⁽¹⁴⁾ BIS düzeyi 90 ile 100 arasında iken uyanık durum, 70 ile 80 arasında bilinçli sedasyon, 60 ile 70 arasında derin sedasyon ve 40 ile 60 arası genel anestezi olarak tanımlanır.⁽¹⁶⁾ 0 ile 40 arasında BIS değeri düştükçe, patlayıcı EEG baskılanması ve 0 değerine gelindiğinde kortikal sessizlik oluşur ^(13, 17) (Tablo II).

Tablo II. Bispektral indeks skalası ^(1,13, 17)

<u>BİS Düzeyi</u>	<u>Klinik</u>	<u>EEG</u>
90-100	Uyanık, sözel uyarılara yanıt veriyor	Normal, uyanık
70-80	Yüksek sesli sözel ve sınırlı dokunma uyarısına yanıt	Senkronize, yüksek frekanslı aktivite
60-70	Yüksek sesli sözel ve güçlü dokunma uyarısına giderek azalan yanıt	Beta dalga artımı
40-60	Derin sedasyon, sözel uyarıya yanıt yok, hatırlama riski düşük	Normalize düşük frekanslı aktivite
<40	Derin hipnotik durum, uyarıya yanıt verebilir. Koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Suprese aktivite oranında artma
<20	Solunum rezervi sınırlı, koruyucu refleksler muhtemelen korunmuş	Supresyonda artma
0	Uyarıya yanıt yok	İzoelektrik hatta

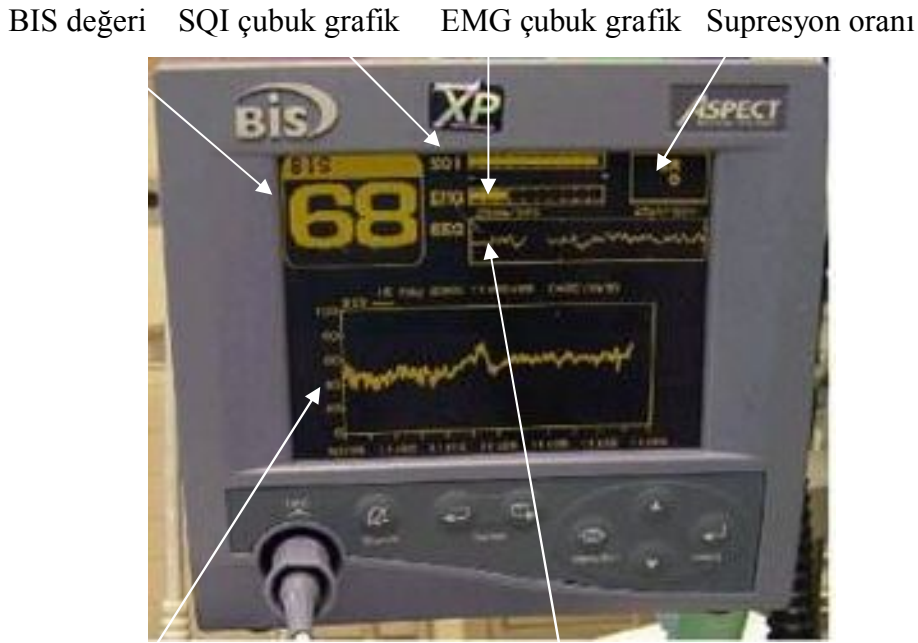
BIS monitörünün kısımları

ASPECT A-2000 bispektral indeks izlem sistemi, ekran, açma-kapama ve ayar düğmelerinden oluşan bir monitör kısmı ile, dijital sinyal çevirici içeren olgu ara kablosu, BIS algılayıcısı ve elektrik kablosundan oluşur. Sonuçlar, BIS uyumlu yazıcı ile basılabilmektedir.

Monitör 1,4 kg ağırlıkta, 17,5 x 17,5 x 10cm boyutlardadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan BIS monitörü, kullanımı kolay, küçük, operasyon odası kullanımına uygun ve kalibrasyon gerektirmeyen bir formatta yapılmıştır.

BIS monitörünün parametreleri

BIS monitörünün ekranının sol üst köşesinde, BIS' in rakamsal değerleri okunur. Monitör ekranında, mesaj bölümü, sinyal kalitesi ve grafik bölümleri mevcuttur. Sinyal kalitesi bölümünde, bar grafik şeklinde sinyal kalite indeksi (SQI), elektromiyogram (EMG), EEG dalga şekli ve rakamsal olarak supresyon oranı (SR), grafik bölümünde ise BIS eğrisi ve 'density spectral array' (DSA) izlenir ⁽¹⁸⁾ (Şekil 1).



BIS değerlerinin değişim grafiği EEG dalgası

Şekil 1. BIS monitöründeki parametreler

BIS monitörü tek kanallı, ham EEG trasesini devamlı gösterir. Sinyal kalite indeksi (SQI), sinyalin güvenilirliğini SQI çubuğu ile gösterir. SQI değerleri yüksek ise BIS değerleri daha güvenilirdir. Elektromiyelografik çubuk EMG aktivitesini gösterir, kas hareketi ve tonusunda artışa yol açan herhangi bir durum refleks kas uyarılmasına ve EMG aktivitesinde artışa yol açar.

BIS monitörü tek kanallı, ham EEG trasesini devamlı gösterir. Sinyal kalite indeksi (SQI), sinyalin güvenilirliğini SQI çubuğu ile gösterir. SQI değerleri yüksek ise BIS değerleri daha güvenilirdir. Elektromiyelografik çubuk EMG aktivitesini gösterir, kas hareketi ve tonusunda artışa yol açan herhangi bir durum refleks kas uyarılmasına ve EMG aktivitesinde artışa yol açar.

BIS monitöründe EMG’de artışa yol açan bazı durumlar; motor aktivite, ağrı, nöbet aktivitesi, göz hareketi ve algılayıcıların temassızlığıdır.⁽¹⁶⁾ Genellikle uyanma sırasında ortaya çıkan EMG aktivitesi, hasta yanıtızken yüksek BIS değeri görülmektedir.⁽¹⁵⁾ Hasta tam paralizde olduğunda EMG aktivitesi ortaya çıkmazken, kas gevşetici kullanılmayan olgularda EMG aktivitesiyle BIS’in yükseldiği akılda tutulmalıdır.⁽¹⁹⁾ Yüksek EMG aktivitesi, BIS’in güvenilirliğini azaltır. Baskılanmış oran (SR), izoelektrik EEG trasesinin yüzdesini gösterir.⁽¹⁶⁾

Bispektral indeks, hareket monitörü değildir. Buna rağmen hastanın insizyona hareket yanıtı için belirleyici olabilir. Ancak bu durum, uygulanan anestezi yöntemine bağlıdır.⁽²⁰⁾ İzofluran ya da propofol gibi hipnotik ajanlar kullanıldığında, BIS ve cilt insizyonuna yanıt arasında korelasyon gözlenirken, opioid analjezikler eklendiğinde korelasyon azalır ve yüzeysel EEG profiline, yani yüksek BIS değerlerine rağmen hastalarda insizyona yanıt görülmez. İnsizyona hareket yanıtı spinal kord aracılığıyla oluşturulduğundan, EEG ya da bilinç ve hafıza gibi daha yüksek kortikal fonksiyonlarda anesteziğin etkisiyle korelasyon göstermeyebilir.⁽²⁰⁾

BIS, primer olarak hipnotiklerin EEG üzerindeki etkilerini ölçen bir anestezi derinliği ölçüm metodudur. Aynı zamanda opioidlerin, inhalasyon ajanlarının veya diğer hipnotik ajanların düşük ya da orta düzeydeki dozlarında daha etkili titrasyona olanak verir. BIS monitorizasyonu anestezi uygulamanın hipnotik komponentini değerlendirmeye yardımcı eder. 40 ile 60 arasındaki BIS düzeyine göre hipnotik ajan dozunu titre etmek en uygun yaklaşımdır. Bu düzey büyük ihtimalle bilinçsizlik oluşturabilecek en uygun terapötik aralığı gösterir.^(21,22,23,24) Teorik olarak beyin durumunun monitorizasyonu, diğer monitörize parametreler ve klinik bulgularla beraber, hipnotik ve analjezik ajan uygulanmasını daha iyi dengeleyebilir.^(25,26) EEG bispektral indeks ölçümü anesteziden uyanma sürecindeki göz açmanın değerlendirilmesinde de faydalı bir yoldur ve bu sürecin kısalmasına yardımcı olur.^(25,27,28,29)

AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından yapılan ve en çok kabul gören tanıma göre; “Ağrı: Vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku hasarına bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur, davranış şeklidir.”⁽³⁰⁾

Ağrı basit bir noziseptör uyarısının korku, anksiyete, depresyon gibi emosyonel etkenler ve daha önce geçirilmiş ağrı tecrübeleri gibi faktörlerden çok büyük ölçüde etkilenen,

merkezi modülasyon ile ortaya çıkan çok kompleks bir sistemdir. Yakın zamana kadar bir çok hastalığın semptomu olarak görülen ağrı, artık günümüzde bir sendrom olarak ele alınmaktadır.

Ağrı Sınıflaması:

Ağrı; zaman, mekanizmaları ve kaynaklandığı bölgeye göre 3 şekilde sınıflandırılabilir.

A. Zamana göre ağrı:

1. Akut ağrı
2. Kronik ağrı

B. Mekanizmalarına göre ağrı:

1. Nosisseptif ağrı
2. Nöropatik ağrı
3. Deaferentasyon ağrısı
4. Reaktif ağrı
5. Psikosomatik ağrı

C. Kaynaklandığı bölgeye göre:

1. Somatik ağrı
2. Visseral ağrı
3. Sempatik ağrı

Ağrı Mediatör ve Reseptörleri:

Ağrılı uyarıların ortak özellikleri dokuya zararlı olmalarıdır. Cilt ve diğer organlar yalnızca ağrılı stimülusları algılayan spesifik reseptörlere sahiptir. Bu reseptörler serbest sinir uçlarında yer alır ve yüksek şiddetteki mekanik, termal, kimyasal stimüluslara karşı hassastır. Üç grupta toplanabilen ağrılı uyarılar ilk olarak, serbest sinir uçlarındaki bu reseptörler tarafından algılanır ve A-delta ve C lifleri ile iletilir (ağrı iletimi ile ilgili afferent sinir lifleri):

1. Fizik hasara neden olan mekanik ve termal uyarılar,
2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
3. Toksin, infeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon.

Son yıllarda hem ağrılı uyarıları algılayan reseptörlerin (nosisseptör), hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır.

Ağrı resptörleri: Ağrı reseptörleri cilt, derin dokular ve organlarda bulunan serbest sinir uçları olup:

- Mekanoreseptör (dokunma ve hareket),
- Termoreseptör (ısı değişiklikleri),
- Nosiseptör (kuvvetli mekanik ve termal uyarı) olarak üç grupta toplanabilir.

Bu reseptörler vücuttan salgılanan ve nöromediatör işlevi gören maddeler tarafından uyarılabilirler.

Nöromediatörlerin Sınıflandırılması:

Nöromediatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler.

1. Aminoasit yapısında olanlar (GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit)
2. Amin yapısında olanlar (dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin)
3. Peptid yapısında olanlar (P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostatin, vazoaaktif intestinal peptid-VİP)

Bu nöromediatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir:

İnen kontrol sisteminde; noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin,
İnternöronlarda; GABA, asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin,
Primer afferent terminallerinde; VİP, somatostatin ve P maddesi.

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır. Bu ağrı, hareketlerin azalması, öksürük gibi koruyucu manevraların kısıtlanmasını, yüzeysel solunumu ve otonom sinir sistemi düzensizliklerini beraberinde getirmektedir. Postoperatif ağrının cerrahi travmaya bağlı olmayan diğer yönü de; sosyal, kültürel ve psikolojik faktörlerden etkilenmesi ve bunun ağrının algılanmasında yarattığı değişikliklerdir.

Acaba ağrı da tıpkı görme, duyma, takdil duyu sistemleri gibi özelleşmiş bir duyu sisteminin sonucu oluşan bir algılama mıdır? Şu anki geçerli görüş ağrı için kendine ait reseptör duyu yolu ve kortikal alanları olan spesifik bir duyu sistemi olduğudur. Ancak bu görüşü yalanlayan bazı kanıtlar da ağrının ayrı bir ağrı sisteminin aktivasyonu sonucu değil, somatosensoryal sistemin disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Bu karmaşanın en büyük nedeni de rahatsız edici, hoş olmayan, irrite eden, huzursuzluk veren, ağır, stres verici, tolere edilmeyen veya fonksiyon kaybına yol açacak düzeye varan birçok duyunun ağrı kelimesi ile ifade edilmesidir. Bugün ağrı birbirinden farklı ve kalitatif olarak ayrı iki kategoriye ayrılmaktadır. Normal duyunun sonucu ortaya çıkan fizyolojik ağrı, anormal bir olayın sonucu ortaya çıkan patolojik ağrıdır.

Ağrının oluşumundan tek bir mekanizma sorumlu tutulmamaktadır. Fizyolojik ağrı, spinal kord ve beyne kompleks assendan yollarla informasyonu ileten, bir takım yüksek eşik

değerli periferik reseptörlerin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Buna karşın inflamatuvar ve nöropatik ağrı, somatosensoryal sistem içinde oluşan uyum sağlayıcı ya da sağlamayan olaylar zinciri sonucu oluşmaktadır.

Perifer dokuda bulunan, örneğin derideki ağrı reseptörleri, uyarıldıklarında ağrı impulslarını SSS'e A-delta ve C sinir lifleri ile taşımaktadırlar. Üst merkezlere çıkan (ascending) yolların birinci nöronlarını iki tip afferent sinir oluşturur.

1. Mekanoreseptörlerden orjin alan, miyelinli, kalın lifler : A-alfa ve A-beta lifleri.

2. Serbest sinir uçlarındaki spesifik ağrı reseptörlerinden orjin alan, ince, miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri. Periferik sinirlerde, miyelinsiz lifler miyelinli liflerin üç katı fazladır.

Kalın lifler ve görevi

Geniş çaplı (kalın), iletim hızı yüksek olan A-alfa afferent lifleri esas olarak ağrı oluşturmeyen (nonnoksious) stimülusları iletir. Bu reseptör-sinir ünitesi, karakteristik olarak yalnızca düşük eşik değerli mekanoreseptörlerin stimülasyonuna cevap verir. Bu lifler, lemniskal ve neo-spinotalamik sistemin orjinini oluşturur. Birinci nöronlar ciltten orjin alır, hücre gövdeleri arka kök ganglionundadır, omuriliğe arka boynuzdan girer ve üç ana çıkan yolu izler: Aynı taraftaki dorsal lemniskal traktus, dorsolateral traktus ve karşı taraftaki ventrolateral (neospinotalamik) traktus. Dorsal lemniskal traktus içindeki lifler bulbustaki Gracile ve Cuneate nükleuslarda (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronlar orta hattı geçerek medial lemniscusu oluşturur ve talamusun ventrobazal nükleusunda sonlanırlar. Üçüncü nöronlar somatosensoryal kortekse yayılır. Dorsolateral traktusu oluşturan lifler değişik yüksek spinal seviyelerde (ikinci nöron) sonlanır. İkinci nöronları orta hattı geçerek ventrolateral (neospinotalamik) traktus ve medial lemniscusa girerek talamusta sonlanır. Talamustan çıkan üçüncü nöronlar kortekse yayılır. Ventrolateral traktus: Bazı lifler arka boynuz içine girdikleri noktada sinaps yaparak (ikinci nöron) hemen orta hattı geçer ve ventrolateral (neospinotalamik) traktusu oluşturur. Bu sistemle beyine gelen uyarı diskriminatif olarak algılanır. Beyin, dokunma, ısı, pozisyon ve lokalizasyon hakkında ayrı ayrı bilgi sahibi olur. Bu sistemle taşınan uyarılar ağrı uyandırmamasına karşın ağırlı stimülus tarafından aktive edilen küçük liflerden gelen uyarının modifiye edilmesi (değiştirilmesi) için bilgi verir.

İnce lifler ve görevi:İki tip küçük çaplı (ince) sinir lifi, primer olarak ağırlı uyarının (noksious stimülus) santral merkezlere iletiminden sorumludur. Bunlar miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleridir. Bu reseptör-lif ünitesi aktivasyon için yüksek bir eşik değer ve yavaş iletim hızına sahiptir. Miyelinli A-delta liflerinin bir kısmı orta veya düşük şiddetteki stimülus

tarafından bile aktive edilebilir. Yüksek eşik değerli reseptörlerin yer aldığı miyelinsiz C lifleri, şiddetli veya zarar verici tekrarlayan stimüluslarla aktive edilir. C liflerinin bir kısmı yalnızca tek bir stimülusa (örneğin, aşırı sıcak veya ciddi mekanik deformite) cevap verir. Bazı yüksek eşik değerli C lifleri daha az spesifiktir ve polimodal özellik gösterir. Bunlar birçok farklı stimülus ile aktive edilebilir, örneğin; büyük ısı değişiklikleri, şiddetli sıcak veya soğuk, mekanik distorsiyon veya kimyasal iritanlar. Ağrının lokalizasyonu zayıftır. Bu son reseptör üniteleri akut ağrının iletimine yardımcıdır ve hızla adapte olurlar. Persistent ağrıda önemli bir mekanizma oluşturmazlar. Bu ince afferent lifler paleospinotalamik sistemin orjinini oluşturur. İnce lif- reseptör üniteleri (A-delta ve C lifleri) birinci nörondur, hücre gövdeleri arka kök ganglionunda bulunur. Arka boynuza girdikten sonra dallara ayrılarak sinaps yaparlar (ikinci nöron). Birçok sinapstan sonra ikinci nöronun lifleri orta hattı geçer (bir kısmı aynı tarafta yukarı çıkar) ve ventrolateral kolonda yukarı doğru çıkarak beyin sapı (bulbus), orta beyin ve talamusa (ventrobazal nükleus) ulaşır. Birçok kaynaktan gelen impulslar talamusta birbirine yaklaşır. Üçüncü nöronlar talamustan kortekse yayılır. Bu lif sistemi tarafından beyine iletilen uyarılar bir ağrı deneyiminin elde edilmesini sağlar. A-delta liflerinin aktivasyonu, keskin, lokalize bir ağrı oluştururken, C liflerinin tekrarlayan ağırlı stimüluslarla aktivasyonu, lokalize edilemeyen, dayanılmaz, visseral tipteki şiddetli ağrıya neden olur. Periferden, primer afferent duyu lifleri spinal korddan girer ve dorsal boynuzdaki nöronlarla sinaps yapar. Dorsal boynuzdan kaynaklanan uzun aksonlu ikincil nöronlar anterior komissürde çaprazlaşır ve baş yönünde spinotalamik yolak olarak da bilinen karşı anterolateral yolakta ilerler. Uzun aksonlu C tipi nöronlarla sinaps yapan bazı ikincil nöronlar ise çaprazlaşma yapmaz ve baş yönünde ipsilateral spinal yolakla hareket eder. Anterolateral spinal lifler talamusta sonlanır.⁽³¹⁾

Talamustan ise diğer SSS merkezlerine ve duyu korteksine bilgi iletimi olur. Bu yüksek merkezler ağrı ve beraberindeki emosyonel komponentlerin algılanmasında rol alır.

Ağırlı uyaran dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bu aşamalar aşağıdaki gibi sıralanabilir. Her süreç için farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır.⁽³⁰⁾

- a. Transdüksiyon
- b. Transmisyon
- c. Modülasyon
- d. Persepsiyon

Transdüksiyon:

Ağrı reseptörleri olan nosiseptörler, ağırlı uyarana özelleşmiş olup, uyarının olduğu yerde kimyasal, mekanik veya termal enerjiyi nöral impulslara çevirmektedirler.

Transdüksiyon, bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin her sıcak uyarıcı ağırlı değildir. Sıcak bir uyarıcının ağırlı hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekir. Nositörler normal bir ısıya karşı duyarlı kalırken, ısının artması ile duyarlı hale geçerler.

Primer afferent nositörler A-delta ve C sinir liflerinin son dalları olup hücre gövdeleri dorsal kök ganglionlarında bulunmaktadır. Mendell nositör sinir lifleri için fonksiyonel bir sınıflama yapmıştır.⁽³²⁾

Geniş dinamik alanlılar (WDR): Hem ağırlı hem de ağırsız uyarıcı alır ve artmış bir cevap verir. Örneğin uyarıcının artan seviyesine uygun şekilde tetikleme hızını artırır.

Yüksek eşikli nöronlar (HT): Yalnızca ağırlı uyarıcı karşısında aktive olurlar.

Düşük eşikli nöronlar (LT): Ağırlı olmayan uyarıcı ile aktive olabirlerdir.

A-delta ve C sinir lifleri kısa ancak şiddetli, aynı zamanda hafif bir doku yaralanması ile uyarıldıklarında fizyolojik kısa süreli bir ağırlı oluşur. Bununla birlikte, nositörler doku yaralanması veya enfeksiyonla birlikte olan bir ağırlı uyarıcı ile uyarılırsa periferde bölgesel bir hasar cevabı oluşur. Hasara uğramış bölgeden kimyasal madde ve enzimler salgılanarak ağırlı uyarıcının transdüksiyonunu artırır. Prostanoidler (prostaglandinler, lökotrienler ve hidroksiasidler) arakidonik asit yolak ürünleri olup inflamasyon sırasında görülen hiperalejinin major mediyatörleridir. Prostaglandinler (PG) ve lökotrienler periferale reseptörlerin sedatize olmasını sağlarlar, aktivasyon eşikliğini düşürürler ve diğere uyarıcılara artmış cevaba neden olurlar.^(33,34,35) Bradikinin ve kalidin gibi kininlerin birçok proinflatuar özellikleri vardır; birçok hücrede PG, sitokin ve serbest radikallerin, mast hücrelerinden histaminin salgılanması, sempatik nöronları uyararak kan damarlarının çapını değıştirmesi gibi.⁽³⁶⁾

Kininler aynı zamanda vasküler endotelial hücrelerin kontraksiyonunu sağlayarak plazma ekstravazasyonuna neden olurlar.⁽³⁷⁾ Bradikinin ve prostaglandinlerden de özellikle PGE₂ nöronları direkt uyararak nositör yolaklarla ağırlı transmisyonu başlatır. Hasara uğramış sinirin akson refleksine bağılı olarak salgılanan substans P, periferik vazodilatasyonu ve vasküler permeabiliteyi artırmaktadır.⁽³⁸⁾

Vasküler permeabilite artmasına mast hücrelerinden salınan vazoaktif mediyatörler de katılır ve inflamatuvar cevap, yani nörojenik ödem gelişir. Artmış permeabilite diğere ağırlı yapıcı örneğin histamin ve serotonin gibi mediyatörlerin de salgılanmasına neden olur.

Histamin; aynı zamanda substans P, kinin, interlekin-1 ve sinir büyüme faktörünün de yardımcı olduğu mast hücrelerinin degranülasyonu sırasında salınmaktadır. Histamin duyu nöronlarını etkileyerek ağırlı ve kaşıntı oluşumuna neden olur. Duyu nöronlarını histaminin

etkilemesiyle PG'ler ve nöropeptidlerin salgılanması artar ve daha ileri inflamasyon ve hiperaljeziye neden olur. Serotonin (5-HT) başlıca inflamasyon mediyatörü olup özellikle inflamasyon cevabının başlangıcında yer alır.⁽³⁹⁾

İnflamasyon veya hasar sırasında salgılanan 5-HT, 5-HT tip 3 reseptör aktivasyonu ile duyu sinirlerini direkt aktive eder. Nosiseptif uyarılar sinir sistemini aktive ederler ve norepinefrin salınımına neden olurlar, bu da nosiseptörlerin sensitizasyonunu aktive ederek bir başka kısır döngü oluşmasına yol açar. İnflamasyon sırasında dokularda hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil ürünleri gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Bu substratlar diğer ağrı yapıcı substratlar olan, PG'ler, PGE₂, bradikinin, 5-HT ve diğer inflamasyon mediyatörlerinin etkilerini artırmaktadırlar.⁽³⁷⁾

Özetle, doku hasarı veya inflamasyonu sonrasında salınan birçok mediyatör duyu nöronlarının aktive olmasına neden olurlar. Hasarlı dokunun etrafındaki dokuda gelişen nosiseptör sensitivitesini, nörojenik ödem ve hiperaljeziyi bu inflamasyon mediyatörleri arttırır. Bu kompleks değişiklikler ağrı duyusunun, karakteristiğinin ve süresinin belki de santral ağrı yollarını da etkileyerek kronik ağrı oluşumuna neden olur.

Transdüksiyon tamamlandıktan sonra impulslar spinal kordun dorsal boynuzuna A-delta ve C sinir lifleri ile taşınır.

Sinir dalları Rekserd laminanın süperfisiyal tabakasında sinaps yaparlar: A-delta nöronları lamina I, II, ve V'te C sinir lifleri de lamina I ve II'de sinaps yapar. Bu laminalar arasındaki sınırlar keskin değildir. Aynı zamanda, laminalar arasında önemli miktarda nöron hücre tipleri birbiri üzerine gelmiştir, böylece her laminada birden fazla hücre tipi bulunmaktadır.

Transmisyon:

Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Bu iletimde miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenirler. Miyelinli A delta lifleri hızlı ileten, sensitizasyona açık, termal ve mekanik uyarılarla uyarılan liflerdir. Miyelinsiz C lifleri ise polimodal bir özellik gösteren, her türlü uyarana karşı duyarlılığı olan, yavaş ileten liflerdir. Diğer sinir lifleri de çeşitli biçimlerde ağrılı uyarının iletimine katılırlar.⁽³⁰⁾

İlk sıra nosiseptör uyarının ardından birçok farklı nörotransmitter salınımı olur. Bunlardan substans P bir nörokinin olup, HT dallarından salınır. Kalsitonin gen ilgili faktör (CGRF), substans P ile birlikte salınır spinal korda substans P'nin salınımının olduğu yerden yayılım gösterir, böylece uyarılabilirliği arttırır. Sırayla substans P, aspartat ve glutamat, AMPA (2-amino 3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionik asit) ve NMDA (N-metil D-

aspartat) reseptörleri üzerine etkili olan eksitatör aminoasitlerin (EAA) salgılanmasını arttırır.⁽⁴⁰⁾ Substans P salınımını takiben EAA'lerin salgılanması, sinaptik transmisyonu arttırır.⁽⁴¹⁾ Bu artmış depolarizasyon, postsinaptik nöronlara kalsiyum girişine neden olur ve bu giriş hücrelerin uyarılabilirliğinde kalıcı değişiklikleri arttırır. Sona ermek kelimesi yukarıdaki mekanizmalarla dorsal boynuz nöron hücrelerin uyarılabilirliği ve sensitizasyonunun arttırılması anlamında kullanılmaktadır.

Aynı zamanda sona erme (wind up) sırasında, dorsal boynuzda olan tekrarlayıcı ağırlı uyarıların olması lamina I ve II'deki nöronların sayılarının artmasına neden olur ki, bu hücrenin çekirdeklerinden ağrının hafızası olarak nitelendirilen C-fos proteinleri salgılanmaktadır.⁽⁴²⁾ Tedavi öncesi morfin verilmesinin, C-fos proteinlerinin salgılanmasından sorumlu olan hücrelerde sayıca azalmaya neden olduğu ve tetikleyici sinyalin MSS'e gidişinin engellenebildiği ve böylece belki de ağırlı uyarana artmış cevabın azaltılabileceği veya doku hasarı ile birlikte görülen hiperaljezi veya ağrısız uyarana artmış cevabın gelişmesi anlamında kullanılan allodini'nin de gelişmesinin önlenebileceği düşüncesini geliştirmiştir.

Persepsiyon:

Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır. İkincil sıradaki sinir liflerinin hücre gövdeleri spinal kordda dorsal boynuzda bulunmaktadır ve MSS'deki nosiseptif bilgi sürecinden sorumlu olan yüksek merkezlere aksonlarını uzatmaktadır.

Daha öncede belirtildiği gibi, birçok çıkan sinir lifleri spinotalamik yolla yüksek merkezlere ulaşmadan önce çaprazlaşma yapar. Spinotalamik yolda bulunan nöronların büyük kısmı WDR ve HT nöronları oluşturmaktadır. Bu nöronlar pons, medulla ve orta beyine uzanmaktadır ve son olarak da talamustaki belli bölgelerde sonlanmaktadır. Talamustan sonra da afferent bilgiler somatosensoriyal kortekse taşınır.

Ayrıca spinotalamik yol retiküler formasyona da bazı dallarını gönderir. Bu yolla gönderilen bilgiler de ağrının duyusal ayrımından ve yarattıkları emosyonel cevaptan sorumludurlar. Retiküler formasyon; muhtemelen ağrının duyusal komponentinin ve aynı zamanda somatik ve motor reflekslerin artmış duyusal cevabından sorumludur.

Analjezik tedavi geleneksel olarak ağrı yolağının persepsiyon kısmını hedeflemektedir. Genel anestezikler ve opioid analjezikler nucleus reticularis gigantocellularis gibi nosiseptif ikincil nöronların sonlandığı bölgeyi baskılamaktadır.⁽⁴³⁾ Ağrı yolaklarının daha iyi anlaşılmasıyla ağrı tedavisi birçok farklı ajanın değişik yolakların belli bölgelerini bloke etme özelliklerini kullanılarak yapılmaktadır.

Efferent Yolaklar ve Ağrının Modülasyonu:

Modülasyon, başlıca omurilik seviyesinde cereyan eden bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.⁽³⁰⁾

Efferent yolaklar afferent nosiseptif bilgilerinin modifiye edilmesine yardımcı olmaktadır. Ağrı modülasyonunda yer alan efferent yolaklar; motor korteksten başlayıp Reksed lamina III-IV'de sinaps yapan kortikospinal yollardan, hipotalamustan kaynaklanıp orta beyin, pons, medulla ve Reksed lamina I'de sinaps yapan hipotalamik efferentlerden, orta beyindeki gri maddeden ve medulladaki nucleus rafe magnusdan kaynaklanan geniş efferent liflerden oluşmaktadır.

Bu efferent yolakların uyarılması, periferde ağrı transmisyununun modülasyonu ile spinal korda nörotransmitter salgılanmasını etkileyerek veya supraspinal bölgede inhibitör yolakları aktive ederek olmaktadır. Norepinefrin, serotonin ve opioid benzeri maddeler olan endorfinler beyin kökü inhibitör yolaklarında yer alır ve spinal korddaki ağrıyı modüle ederler.

Gama amino bütirik asit (GABA) ve glisin dorsal boynuzda etkili olan iki ayrı inhibitör nörotransmitterdir. Spinal GABA veya glisinin blokajı allodini ile sonuçlanmakta olup bu da NMDA reseptörlerini kontrol eden inhibitörlerin yer değiştirmesi ile olur. Nöropatik ağrı etyolojisinde belki de bu spinal inhibisyonun bozulması da rol almaktadır.

Alternatif olarak, periferel inflamasyon olduğunda, tam tersi etki görülebilir: Spinal GABA reseptörlerinin up-regülasyonu ile afferent ağrı duyularını engelleyerek ağrı duyusunun oluşumunu engeller. Bu yüzden, spinal GABA reseptörlerinin sensitivitesi birçok farklı koşulda değişerek nosiseptif informasyonun modülasyonuna neden olur.

Bir diğer nörotransmitter olan somatostatin, dorsal kök ganglionlarında hücre içinde spinal korddaki afferent terminallerde yer almaktadır. Ağrılı uyarana cevap olarak salınır ve hiperpolarizasyona neden olur ve dorsal kök nöronlarında tetikleme hızını azaltırlar. Bununla birlikte bir başka analjezik etkinliği de görülmektedir, somatostatinin analjezi yapıcı dozunun biraz üzerinde intratekal olarak verilmesi motor disfonksiyon ve paralizi olarak sonuçlanır. Bu yüzden bu peptidin ağrı tedavisindeki rolü üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.⁽⁴⁴⁾

PREEMPTİF ANALJEZİ

Cerrahi girişim sırasında ya da perioperatif dönemde oluşabilecek ağrılı uyarıların sinir sisteminde bazı değişikliklere yol açarak postoperatif ağrı oluşumunun artması üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Postoperatif dönemde ağrının üstesinden gelmek, hala önemli sorunlarımızdan birisini oluşturmaktadır. Çünkü postoperatif dönemde sağlanacak iyi bir analjezi, sadece komplikasyonları azaltmakla kalmayıp aynı zamanda hızlı iyileşmeyi de sağlamaktadır.

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani ‘‘Preemptif Analjezi’’ kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyarılardan korunmak için bölgesel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya neden olabileceği idi. (45)

Doku hasarı sonucu ortaya çıkan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferik sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperanaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde, hem de sağlam çevre dokuda hiperanaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür.

Dokulardaki hasar (yaralanma) sonrası ortaya çıkan hiperanaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar preemptif analjezi konusunda önemli bir gelişme görülmemektedir. Bu tarihlere özellikle Wolf ve Wall’un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin, medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır. (46,47) Bu çalışmalara dayanarak Wall, çalışmasında cerrahi öncesi uygulanan antinöroseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunun engellenebileceğini savunmuştur. (47)

Santral hipersensitizasyon ve preemptif analjezi konusuna girmeden fizyolojik ve klinik ağrı kavramlarına değinmek yerinde olacaktır.

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

Klinik Ağrı: Periferik doku hasarı sırasında ortaya çıkan inflamatuvar ağrı ve sinir sisteminde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır.

Klinik ağrıyı, fizyolojik ağrıdan ayıran fark patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani, klinik ağrıda sensitivite değişikliği vardır. Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği üzere iki mekanizma sorumlu tutulur:

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

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

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

Santral sensitizasyon hücresel boyutuna kısaca bakacak olursak; A delta ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkininler (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyallerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa bu yavaş potansiyallerin birleşmesi söz konusu olmaktadır ve bunun sonucu dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progresif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta birkaç saniyelik C lifleri uyarısının dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açması söz konusu olmaktadır. Bu durum glutamatın NMDA reseptörlerini uyardıklarıyla olmaktadır. ^(48,49,50)

NMDA ve taşıkinin reseptör antagonistleri kullanıldığında, santral sensitizasyonun önüne geçebilir mi? diye bir soru akla gelebilir. 1992'de Dubner ve arkadaşları deneysel hayvan çalışmalarında bu durumun olacağını göstermişlerdir. ⁽⁵¹⁾

Deneysel çalışmalarda, elektriksel uyarı ya da kimyasal uyarı gibi uyarının türü, cilde ya da kas lifine yapılması gibi uyarının yapıldığı yer ya da uyarının süresi gibi pek çok faktörün, santral sensitizasyon süresinin farklı çıkması üzerine etkili oldukları saptanmıştır. Cerrahi uyarıların santral sensitizasyon üzerindeki etkisi düşünülecek olursa bu faktörleri çok daha fazla çeşitlendirmemiz gerekecektir. Bu yüzden santral sensitizasyonu, ne miktardaki uyarının başlatabileceği, sensitizasyonun ne kadar süreceği, daha yoğun uyarılardaki etkinin nasıl olacağı konularında henüz bir açıklık bulunmamaktadır.

Buraya kadarki bilgilerimizden bir sonuca varmak istersek; santral sensitizasyon oluştuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir. Preemptif analjezi kavramından ise; postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli, anlaşılmalıdır. (47,50,51,52,53,54)

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar; opioidler (morfin, fentanil, meperidin), lokal anestezikler (lidokain, bupivakain) ve nonsteroid antiinflamatuvar (indometazin, diklofenak, difunisal, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam) ilaçlardır. Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir.

ANALJEZİKLER VE VOLATİL AJAN TÜKETİMİNE ETKİLERİ

Anestezik ilaçların birbirlerinin eksikliklerini tamamlayacak şekilde ve daha az dozlarda kombinasyonu ile elde edilen “dengeli anestezi” giderek daha çok benimsenmektedir. Burada hipnoz İV ve / veya inhalasyon anesteziği ile; analjezi ve istenmeyen reflekslerin önlenmesi narkotik analjeziklerle, kas gevşemesi de kas gevşetici ilaçlarla sağlanmaktadır.⁽⁵⁵⁾ İnhalasyon anesteziklerinin toksik etkileri, tekrarlanan uygulamaların sakıncalı olması, ortam havasını kirleterek çalışanları etkilemeleri gibi sakıncaları dikkate alındığında, narkotik analjeziklerle kombinasyonunun getirdiği doz azalması bu uygulamayı cazip kılmaktadır.

Opioidlerin anestezik potansiyelleri MAC ölçümleri ile tespit edilmiştir.⁽⁵⁶⁾ Ratlarda yapılan çalışmalar opioidlerin volatil ajanların MAC değerini diğer deney hayvanlarından daha fazla düşürdüğünü göstermiştir.⁽⁵⁷⁾ İnhalasyon ajanları ve opioidler arasındaki ilişkiyi ele alan prototip çalışma McEwan ve arkadaşları tarafından isofluran ve fentanil kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada fentanilin plazma konsantrasyonları ile ilişkili olmak üzere isofluranın MAC değerinde azalma meydana geldiğini göstermişlerdir. İsofluranın MAC değerinde fentanil plazma konsantrasyonu; 1,7 ng/ml iken % 50, 3 ng/ml iken %63 azalma gözlenmiştir.⁽⁵⁷⁾ Fentanil insanda cilt insizyonu sırasında isofluranın MAC değerini %80'e varan oranlarda azaltabilir.⁽⁵⁶⁾

Yapılan çalışmalarda opioid dozları düşük tutulduğunda bu ilaçlara bağlı istenmeyen etkilerin daha az ve anesteziden uyanmanın daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Anesteziden derlenme; hipnotik ajan (İV veya inhalasyon anesteziği) ve opioid temelli iki faktöre bağlıdır. Birincisi hipnotik ajanın eliminasyonuna bağlı bilincin geri dönmesi, ikincisi ise opioid konsantrasyonuna bağlı spontan solunumun geri dönmesidir. Opioidler güçlü analjezik olmalarına rağmen solunum depresyonu, anesteziden uyanmanın gecikmesi gibi önemli yan

etkilere sahiplerdir. Bu da intraoperatif kullanımlarını kısıtlamaktadır. Bu nedenle opioidlerin yerini alacak, yan etki profili düşük, güvenli, intra veya preoperatif kullanılacak yeni ajanlara ihtiyaç vardır.

Opioidlerin Kontrendikasyonları:

1.Tam agonist bir narkotiğin agonist-antagonist özellikteki narkotikle birlikte kullanılması: Örneğin morfin kullanan bir hastaya pentazosin gibi agonist-antagonist bir narkotik verildiğinde morfinin analjezik etkisi kaybolur ve yoksunluk belirtileri ortaya çıkar.

2.Kafa travmaları: Solunum depresyonu nedeniyle biriken CO2 serebral vazodilatasyona neden olur ve kafa içi basıncını artırır. Kafa içi basıncı artmış olan hastalarda sonuç fatal olabilir.

3.KOAH ve Status Astmatikus: Akciğer fonksiyon bozukluklarında solunum rezervi sınırlı olan hastalarda narkotikler akut solunum yetmezliğine neden olabilirler.

4.Hipovolemi

5.Karaciğer yetmezliği: Metabolizmaları bozulur ve etkileri artar.

6.Endokrin yetmezlikler: Adrenal yetmezliğinde, hipotiroidizmde narkotiklere cevap abartılı bir şekilde ortaya çıkabilir.

7.MAO inhibitörü alanlarda: Hiperpreksik koma ve hipertansiyon krizi görülür, fatal sonuçlanır.

8.Akut kolesistit, Prostat hipertrofisi, Glokom.

Narkotiklerle Etkileşen İlaçlar:

Sedatif ve hipnotikler: Narkotiklerin SSS ve solunum üzerindeki etkilerini artırır.

Antipsikotikler: Sedasyonu artırır. Antikolinergik ve α -reseptör blokajı etkileri nedeniyle narkotiklerin kardiyovasküler etkilerini güçlendirirler.

MAO inhibitörleri: MAO enzimi adrenerjik sinir ucundan salınan Noradrenalin, dopamin gibi nörotransmitterleri inaktive eder. Aynı zamanda Tiraminin de yıkımını sağlar. Tiramin Noradrenalinin prekürsörüdür. MAO enzim inhibitörleri, bu enzimi deprese ederek Noradrenalin, dopamin ve tiraminin yıkımını önler. Böylece SSS'de (beyinde) konsantrasyonlarının artmasını sağlayarak psikostimülan etki oluşturur. Periferde ise bu semptomimetik transmitterlerin artması sonucu sempatik stimülasyon beklenirken bunun tersine sempatik blokaja neden olur ve hipotansiyon oluştururlar. MAO inhibitörleri birçok ilacın yıkımından sorumlu olan mikrozomal enzimleri de deprese eder, yıkımları bu enzimlerle olan ajanların etkilerini de potansiyalize ederler. Özellikle dolantin ile bu yolla bir etkileşme gösterir ve ölüme varan hipertansiyon, hipotansiyon, ateş ve bilinç kaybı oluştururlar. MAO inhibitörleri, enzimi irreversibl olarak inhibe ederler, kesildikten sonra

enzimin normal seviyesine ulaşması 2 - 3 hafta sürer. Bu nedenle ilaç ameliyattan 1 ay önce kesilmelidir.

Dengeli analjezi ise postoperatif ağrı kontrolünü artırırken yan etkileri azaltan analjezik kombinasyonudur.⁽⁵⁸⁾ 1990'larda gerçekleştirilen klinik çalışmalar, analjezinin iyileştirilmesi ve erken rehabilitasyon sağlanması için dengeli analjezi kavramını desteklemiş ve doğrulamıştır.⁽⁵⁸⁾ Analjezik ilaç kombinasyonları aditif ya da sinerjistik olabilir. Klinik olarak, opioid sinerji ya da aditivitesinin olasılıkla opioid doz gereksinimlerinde anlamlı bir azalma sağlama avantajı vardır. Opioid dozunun azaltılması özellikle istenen bir terapötik amaçtır; opioidler analjezik ajanlar olarak çok değerli olmalarına rağmen, her zaman istenmeyen yan etkilerle ilişkili olmuşlardır. Yan etkilerin azalması veya olmaması postoperatif morbidite, hastanede kalış ve iyileşme süresinde kaydadeğer azalmalar sağlayabilir. Bu amaçla, opioidlerin yerini alabilecek veya postoperatif analjezide opioidlerle kombine kullanılarak onların dozunu, dolayısıyla yan etkilerini azaltabilecek yeni preparat arayışına gidilmiştir. İntravenöz parasetamol ile yapılan çalışmalar bu yeni formülasyonun özellikle postoperatif analjezide opioid dozunu ve solunum depresyonu, bulantı, kusma gibi istenmeyen yan etkilerini azalttığını göstermiştir.

PERFALGAN: İNTRAVENÖZ PARASETAMOL

Perfalgan erişkinlerde cerrahi sonrası ortaya çıkan orta şiddetteki ağrının kısa süreli tedavisinde İV yol ile kullanılan yeni, kullanıma hazır, çözünür bir parasetamol formülasyonudur. Perfalgan, parasetamolün kullanıma hazır, infüzyona uygun formudur ve postoperatif hafif ve orta şiddetteki ağrıda kullanıma uygundur. Postoperatif ağrının temel tedavisinde tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir.⁽⁵⁹⁾

Yapılan klinik çalışmalarda tek başına kullanılan Perfalgan 1 g'ın ketorolak 30 mg, diklofenak 75 mg, metamizol 2,5 mg ya da morfin 10 mg kadar etkin olduğunu göstermektedir.^(60,61,62) Perfalgan ayrıca eşdeğer oral parasetamol dozundan daha etkindir. Perfalgan daha hızlı analjezik etki başlangıcına, daha yüksek etkinliğe ve daha uzun süreli bir analjezik etkiye sahiptir.^(63,64) Kombinasyon çalışmaları, Perfalgan'ın opioid azaltıcı etkisi olduğunu ve hastanın toplam opioid gereksinimini % 24 - 46 oranında azalttığını ve bunun da analjezik tedavide toplam hasta memnuniyetinin artmasını sağladığı gösterilmiştir.^(65,66,67)

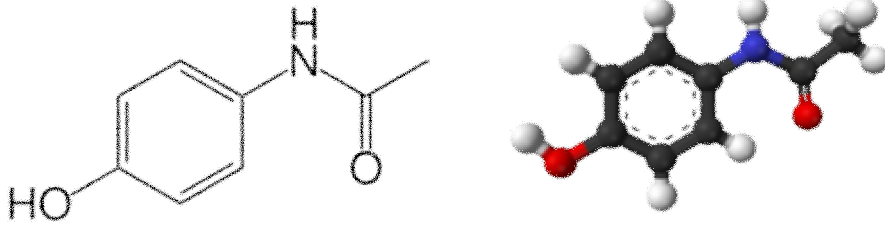
Parasetamol, hem genel hem de Perfalgan infüzyon formülasyonunda uygulandığında terapötik dozlarda çok iyi bir güvenilirlik profiline sahiptir. Klinik çalışmalarda, Perfalgan plaseboya benzer bir güvenilirlik profili sergilemiştir. Propasetamolden (parasetamolün ön ilacı) farklı olarak Perfalgan ile enjeksiyon yerinde lokal yan etkiler gözlenmez.^(68,69)

Perfalgan'ın kullanıma hazır formülasyonu, hazırlama gerektiren bir ürün ile karşılaştırıldığında iki tip ekonomik fayda ile ilişkilidir. Ürünün hazırlanma ve uygulama süresinin kısılması zaman kazandırmakla kalmaz, ayrıca daha az yardımcı ürün kullanımının gerekmesi de (örn. İnfüzyon torbası) doğrudan maliyetin düşmesi anlamına gelir. Perfalganın ilave faydaları arasında kullanıma hazır bir preparat kullanımı ile kontaminasyon riskinin ve tıbbi personele bağlı dozaj hatalarının azalması da bulunmaktadır. Perfalgan 1gr, propasetamol 2 grama biyoeşdeğerdir.^(70,71)

Kimyasal adı: N-(4-hidroksifenil) asetamid

Moleküler formülü: C₈H₉NO₂

Yapısal Formülü:



Fiziksel Özellikler:

Perfalgan, ozmolaritesi 290 mOsm/l, pH'sı 5.5, 100 ml'lik cam şişelerde kullanıma hazır, berrak görünümde parasetamolün infüzyon formudur. Perfalgan normal depolama şartlarında 2 yıllık bir raf ömrüne sahiptir, 30 °C'nin üzerinde saklanmamalıdır. Buzdolabına konmamalı ve dondurulmamalıdır.

Perfalgan, 10 mg/ml infüzyon Solüsyonu, her 1 ml'sinde etken madde olarak 10 mg parasetamol ve yardımcı madde olarak mannitol, sistein hidroklorür monohidrat, disodyum fosfat dihidrat ve enjeksiyonluk su içerir.⁽⁷²⁾

Etki Mekanizması:

Primer olarak MSS üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninergic sistem ile indirek etkileşim yoluyla etki ettiğine inanılmak ile beraber (Clissold 1986), parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır.^(73,74)

Parasetamol intraserebroventriküler ya da intratekal uygulamasının ardından hayvanlardaki santral etki mekanizmasıyla uyumlu olarak ya da intratekal uygulandığında pronosiseptif mediyatörlerin inhibisyonu ile antinosiseptif etkiler gösterir.⁽⁷⁵⁾

Uzun süre parasetamolün yakından ilişkili olduğu düşünölen Nonsteroid Antienflamatuar İlaçların (NSAİ) analjezik etkinliği, 1971'den bu yana primer olarak periferik COX'un (COX-1, COX- 2) inhibisyonuna bağlanmıştır (Vane 1971). Ancak parasetamol ile elde edilen sonuçlarda, sistematik olarak periferik COX'un etkin inhibisyonu gözlenmemiştir. İnvitro sağlam hücrelerde ya da insan tam kan incelemelerinde bazı pozitif sonuçlar elde edilmiştir (COX-1 / COX- 2 inhibisyonu).⁽⁷⁶⁾ Tersine parasetamol ile invivo periferik COX 2 inhibisyonunun çok kısıtlı olduğu görölmektedir. İnvivo ve invitro etkiler arasındaki bu fark inflamasyon alanlarında parasetamol ile olumsuz etkililişime giren peroksidlerin yüksek konsantrasyonuna bağli olabilir. Son olarak klinik uygulamada parasetamol NSAİ ilaçlarla tipik olarak gözlenen ve periferik COX-1 inhibisyonuna bağli olarak ortaya çıktığı düşünölen yan etkileri oluşturmaz (Gastrik toksisite, antiplatelet aktivite).⁽⁷⁵⁾

Flower ve Van⁽⁷⁷⁾ in vitro olarak parasetamolün MSS COX'ını inhibe ettiğini fakat periferik dokulardan elde edilen enzim ekstratleri üzerinde kısıtlı etkinliği olduğunu gösterdikten sonra santral COX inhibisyonu öne sürölmüştür.

Yakın zaman önce, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek dozlarda bulunan üçüncü ayrı bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da NSAİ ilaçlar gibi analjezik / antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleriyle inhibe olmamaktadır. COX-3'ün, parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır.⁽⁷⁸⁾

Parasetamolün etki mekanizması prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması olasıdır. Hayvan çalışmaları, serotoninerjik yollar hasar gördüğünde, tükendiğinde ya da bloke olduğunda parasetamolün antinosiseptif etkinliğinin azaldığını göstermiştir.^(79,80,81) Parasetamol, inen serotoninerjik yolların aktivasyonuna neden olan bir supraspinal aktivite gösteriyor olabilir. Parasetamolün serotoninerjik reseptörlere belirgin afinitesinin olmaması MSS 'de bu inen sistemlerin indirekt aktivasyonuna destek verebilir.⁽⁸⁰⁾

Parasetamol ile santral seviyede nosisepsiyonun düzenlenmesinde görev alan opioid, noradrenerjik ya da kolinerjik sistemler gibi diğer sistemler ya da nitrik oksit sentezinin inhibisyonu arasındaki ilişki, halen bir tartışma konusudur.⁽⁷⁵⁾

Sonuç olarak, parasetamolün periferik COX inhibisyonu olasılıkla inflamasyon alanlarında kısıtlı olarak gerçekleşmektedir. Parasetmolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen santral bir etki alanı,

parasetamolün etki mekanizmasını açıklayan mevcut en olası hipotezdir. Bu sistemler arasındaki olası bir ilişkinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir.⁽⁷⁵⁾

Farmakodinamik

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

Parasetamol ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye bir saatte ulaşır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Parasetamol, verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer.⁽⁸²⁾

Farmakokinetik

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

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

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

Eliminasyon: Parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içinde başlıca glukuronid (% 60-80) ve sülfat (% 20-30) konjugatları olarak atılır. %5'inden daha azı değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L/saat'dir.⁽⁸²⁾

Bebek ve Çocuklar:

Parasetamolün bebek ve çocuklarda gözlenen farmakokinetik parametreleri ve plazma eliminasyon yarı ömrü yetişkinlerdekine benzer olmakla birlikte, plazma eliminasyon yarı

ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5-2 saat daha kısadır. Yenidoğanlarda, plazma eliminasyon yarı ömrü bebeklerden yaklaşık 3,5 saat daha uzun olur. Yenidoğan, bebek ve 10 yaşına kadar olan çocuklar yetişkinlere kıyasla anlamlı olarak daha az glukuronid ve daha çok sülfat kojugatları atarlar.

Parasetamol ve metabolitlerinin toplam atılımı her yaşta aynıdır.

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi 10-30 ml/dak) parasetamolün eliminasyonu kısmen gecikir, eliminasyon yarı ömrü 2-5, 3 saat olur. Ciddi böbrek yetmezliği olanlarda glukuronid ve sülfat kojugatlarının eliminasyonu sağlıklı kişilerden 3 kat daha yavaş olur. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi \leq 30 ml/dak) uygulamaların en az 6 saat arayla yapılması önerilir.

Yaşlı hastalar:

Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Söz konusu popülasyonda doz ayarı gerekli değildir.

Endikasyonları:

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

Kontrendikasyonları:

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

Uyarılar / Önlemler

Oral uygulama mümkün olur olmaz hemen uygun bir oral analjezik tedavi uygulanması önerilir. Doz aşımı riskini ortadan kaldırmak için, uygulanan diğer ilaçların parasetamol içerip içermedikleri kontrol edilmelidir.

Önerilen daha yüksek dozların ciddi karaciğer hasarına yol açma riski vardır. Karaciğer hasarının klinik semptom ve bulguları ilk olarak genellikle 4-6 gün sonra ortaya çıkar. Antidot tedavisi en kısa zamanda başlatılmalıdır.

Parasetamol aşağıdaki durumlarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Hepatosellüler yetmezlik,
- Ciddi renal yetmezlik (kreatinin klirensi \leq 30 ml/ dak),
- Kronik alkolizm,

- Kronik malnütrisyon (hepatik glutatyon rezervlerinin düşük olması),
- Dehidrasyon.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2 gramı aşmaması gerekir.

Hamilelik Kategorisi: Parasetamolün intravenöz uygulaması ile ilgili klinik deneyimler sınırlıdır. Ancak, parasetamolün oral terapötik dozlarının kullanımından elde edilen epidemiyolojik veriler hamilelik ya da fetus / yeni doğan bebeğin sağlığı üzerinde herhangi bir istenmeyen etkiye işaret etmemektedir.

Doz aşımına maruz kalınan hamileliklerle ilgili prospektif veriler malformasyon riskinde bir artış göstermemektedir.

Hayvanlarda parasetamolün intravenöz formu ile üreme çalışmaları yapılmamıştır. Ancak oral yoldan yapılan çalışmalarda her hangi bir teratojenik ya da fetotoksik etki görülmemiştir.

Yine de, Perfalgan'ın hamilelik sırasında, sadece yararlarının muhtemel risklere karşı yüksek olduğu durumlarda kullanılması tavsiye edilir. Bu durumda önerilen pozoloji ve süreye kesinlikle uyulmalıdır.

Laktasyonda Kullanımı: Oral uygulamadan sonra, parasetamol anne sütüne az miktarda geçer. Emzirilen bebekler üzerinde hiçbir istenmeyen etki bildirilmemiştir, dolayısıyla perfalgan emziren kadınlarda kullanılabilir.

Araç ve Makine Kullanımına Etkisi: İlacın araç ve makina kullanımına etkisi ile ilgili herhangi bir bildirim yoktur.

Yan Etkiler

Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, yan etkiler ender ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) ya da çok ender ($<1/10\ 000$) olup, aşağıda tanımlanmıştır.

Tablo – III: Parasetamolün yan etkileri

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

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

İlaç Etkileşimleri:

- Probenesid, glukronik asit ile konjugasyonunu inhibe ederek parasetamolün klirensini yaklaşık iki katı azaltır. Probenesid ile birlikte tedavide parasetamol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

- Salisilamid parasetamolün eliminasyon yarı ömrünü uzatabilir. Kısa süreli kullanımda parasetamol ve salisilatların kombine dozunun tek başına önerilen parasetamol veya salisilat dozunu aşmaması önerilir. Diflünizal, parasetamolün plazma konsantrasyonunu %50 artırarak parasetamole bağlı hepatotoksisite riskini artırabilir.

- Enzim indükleyen maddelerin birlikte alımında dikkatli olunmalıdır. Fenitoin, barbitüratlar, karbamazepin gibi antikonvülzanlar, parasetamolün hepatotoksik metabolitlere dönüşümünün artması nedeniyle parasetamole bağlı karaciğer toksisitesini artırabilir. Antikonvülzan kullanımı sırasında önerilen dozların üzerinde parasetamol alan hastalarda parasetamole bağlı hepatik toksisite riski artar.

- Aşırı alkol tüketiminin parasetamole bağlı hepatotoksisite riskini arttırdığına dair bir takım veriler olduğundan, kronik alkolikler parasetamolün düzenli ve aşırı kullanımı veya kronik alkol tüketiminden sakıncaları konusunda uyarılmalıdırlar.

- Parasetamolün uzun süre yüksek dozda antikoagülanlarla (kumarin veya indandion türevi) birlikte kullanılması, büyük ihtimalle prokoagülan faktörlerin karaciğerde sentezinin azalmasına bağlı olarak antikoagülan etkiyi artırabilir. Uzun süreli, yüksek dozda parasetamol

tedavisi başlandığında veya sona erdirildiğinde protrombin zamanının gittikçe artmasına bağı antikoagulan doz ayarlaması gerekli olabilir. Bu durum nadiren kullanımda veya 2 g/gün'ün altındaki kronik kullanılan dozlar için geçerli değıldir.

- Etkileşiminin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, izoniazidin parasetamol ile birlikte kullanımı hepatotoksisite riskinin artmasına neden olabilir.

Kullanım şekli ve dozu

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

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

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

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

Doz aşımı: Özellikle yaşlılarda, küçük çocuklarda, karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda, kronik alkolizim vakalarında, kronik malnütrisyon hastalarında ve enzim indükleyicileri alan hastalarda toksisite riski vardır. Bu vakalarda toksisite ölümcül olabilir.

Semptomlar genellikle ilk 24 saat içinde ortaya çıkar. Bulantı, kusma, anoreksi, solgunluk ve karın ağrısı. Yetişkinlerde tek doz 7,5 g veya daha fazla parasetamol alındığında ve çocuklarda tek dozda 140 mg/kg'ı alındığında, koma ve ölüme gidebilen karaciğer yetmezliğı, metabolik asidoz ve ensefalopati ile karakterize komple ve irreversibil nekroza neden olan hepatik sitoliz görülür. Eş zamanlı olarak, uygulamadan 12 ile 48 saat sonra protrombin düzeylerinde bir düşüş ile beraber hepatik transaminaz (ALT, AST), laktat dehidrogenaz ve bilirubin düzeylerinde bir artış ortaya çıkabilir. Karaciğer hasarının klinik semptomları genellikle iki gün sonra görünür hale gelip 4-6 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır.

Doz aşımını takiben, tedaviye başlamadan önce, mümkün olan en kısa sürede plazma parasetamol tayini için kan alınmalıdır. Mümkünse 10. saatten önce, İV ya da oral yoldan N-asetilsistein antidotu uygulanmalıdır. Ancak, N-asetilsistein 10 saatten sonra bile biraz koruma sağlayabilir, ancak bu vakalarda tedavi uzatılır. Semptomatik tedavi uygulanır. Karaciğer

testleri tedaviye başlarken yapılmalı ve her 24 saatte bir tekrarlanmalıdır. Çoğu vakada karaciğer transaminazları bir iki haftada normale döner ve karaciğer fonksiyonları tamamen yerine gelir. Ancak çok ciddi vakalarda, karaciğer transplantı gerekebilir.⁽⁸²⁾

POSTOPERATİF AĞRI

Cerrahi işlem geçiren insanlar, farklılıklar olsa da, işlem sonrasında ağrı duyarlar. Hem mesleki, hem vicdani kaygılar; postoperatif ağrı tedavisi için gerekli uygulamaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Bu kaygıların yanında, postoperatif yara iyileşmesi ile birlikte homeostasisi sağlamada, ağrının tedavi edilmesinin çok önemli katkısı bulunmaktadır. Böylesine önemli katkıları olduğu yeni anlaşılan “Postoperatif ağrı tedavisi”, bu bilgilerin elde edilmesine paralel olarak güncelleştirilmiştir.

Cerrahiye fizyolojik yanıtın varlığını biliyoruz. Değişik faktörler ile stres yanıtı oluşmaktadır. Bu stres yanıtı en önemli neden ağrıdır. Stres yanıtı; hastanın iyileşme sürecini uzatmaktadır.

Postoperatif analjezi, sadece hastanın konforunu sağlamak için değil, aynı zamanda postoperatif ağrıdan etkilenen sistemlere olan olumsuz etkileri önlemeye de yöneliktir.

Postoperatif ağrıdan etkilenen sistemler:

Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortaliteyi ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kullanılan analjezi tekniği ilacın yanlış kullanımından doğan hatalar da mortalite ve morbiditeyi artırabilir.

Solunum Sistemi: Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden biridir. Toraks ve intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını artıran risk faktörleridir.^(83,84,85)

Ağrıya bağlı refleks kas spazmı ile birlikte istemsiz olarak karın, toraks ve diyafragmanın kas hareketlerinin sınırlanması interkostal kasların tonusunun artışına neden olarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ve vital kapasiteyi düşürmektedir. Sekresyonu artmış, ağrı nedeniyle öksüremeyen hastada atelettazinin gelişmesi ve ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması hipoksi ve pnömoniye kolaylaştırmaktadır. Postoperatif analjezi sağlanması ile bu sorun büyük ölçüde ortadan kalkar.^(83,86,87)

Kardiyovasküler Sistem: Potansiyel KVS riskli olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, atım volümünde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısıyla kalbin iş yükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur.^(83,86,88,89)

Mangano ve ark.⁽⁹⁰⁾ koroner arter cerrahisi geçiren 106 hastada rutin intermittan morfin ile yapılan yoğun analjezinin (rutin uygulamanın 5 katı opioid) postoperatif miyokardiyal iskemiye etkilerini araştırmışlardır. Yoğun analjezi grubunda yoğun atak insidans ve şiddeti belirgin olarak daha az olmuştur.

Koagülasyon Sistemi: Ağrı, hem stres yanıtı yoluyla açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Koagülopatinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte stres yanıtının bir sonucu olduğu kabul edilmektedir.^(83,89)

Gastrointestinal Sistem: Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni olmaktadır.⁽⁹¹⁾ Postoperatif atoni cerrahi stresin yoluyla açtığı sempatik hiperaktivite nedeniyle oluşmaktadır. Analjezinin postoperatif gastrointestinal sistem disfonksiyonuna pozitif veya negatif etkileri yöntem ve analjezik maddeye göre değişmektedir. Epidural lokal anestezinin alt bacak ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye pozitif katkısı olur. Epidural opioid ise sistemik opioid kadar olmasa da gastrointestinal sistem motilitesini direkt olarak yavaşlatmaktadır. Ama sağladığı kaliteli analjezi ile sempatik hiperaktiviteyi az da olsa etkileyerek indirekt olarak motilite üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir.^(83,86)

İmmün Sistem: Cerrahi sonrası hücrel ve humoral immün fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immünsüpresif hastada yeteri kadar uzun da sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonunun ve genel anesteziğin (opioid hariç) etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.⁽⁹²⁾

Endokrin Sistem: Nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin, cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır.

Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyaranlar şunlardır;⁽⁹³⁾

1- Vücut sıvılarındaki değişiklikler

- 2- Doku ve kandaki H₂- O₂ ve CO₂ iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler
- 3- İnfeksiyon
- 4- Vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler
- 5- Ruhsal etkilenmeler
- 6- Ağrı

Uyarılan alandan kalkan somatik afferent ve sempatik olmak üzere otonom afferent stimulusların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonu ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır.^(87,94,95)

Ağrının komplet inhibe edilmesi metabolik, endokrin yanıtı parsiyel inhibe eder. Kortizol yanıtını baskılamak için tüm sempatik efferentlerin bloke olması gerekir. Halter 1977'de cerrahi sırasında ve postoperatif devrede adrenalın ve noradrenalin seviyesinin yükseldiğini ve en az 2 saat süre ile yüksek kaldığını göstermiştir.

Bu gün için iyi bir analjezinin kardiyovasküler, pulmoner, metabolik parametreleri pozitif yönde etkileyerek, postoperatif mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli bir payı olduğu kabul edilmektedir. Bu katkının ne ölçüde olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Diğer taraftan analjezi sağlanmasının da kendine göre olguya getirdiği riskler vardır. Bu riskler deneyimsizlikle ve yetersiz gözleme halinde postoperatif mortalite ve morbiditeyi direkt olarak artırabilecek niteliktedirler.^(83,89)

Postoperatif ağrının değerlendirilmesinde en sık kullanılan metodlar tek boyutlu yöntemlerdir. Tek boyutlu yöntemlerle daha çok ağrının şiddeti ve ağrı azalışı ölçülür.

Vizüel Analog Skala (VAS):

Son derece basit, etkin ve tekrarlanabilen bir ölçüm yöntemidir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin iki ucunda subjektif kategorinin iki uç arasında tamamlayıcı kelimesi bulunur. "ağrı yok" ve "olabilecek en kötü ağrı". Hastaya bu çizgi üzerinde ağrının şiddetine uyan yere bir işaret koyması söylenebilir. Bir cetvel ile ölçülerek sayısal indeks elde edilir. Güvenilir veriler elde edilmesi için uç noktaların hastaya iyice açıklanması gerekir.⁽³⁰⁾

Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi⁽³⁰⁾

Hastaların derlenme ünitesinden ayrılmasına karar vermek için kullanılan sistemdir. Aktivite, solunum, kan basıncı, bilinç durumu, saturasyon değerleri bir puanlama sistemi ile değerlendirilir. 9 ve üzerinde puan alan hastaların servise çıkabileceğine karar verilir.

Tablo – IV: Modifiye aldrete skorum sistemi

Aktivite	Dört ekstremitte İki ekstremitte Hareket yok	2 1 0
Solunum	Solunum derin ve öksürük refleksi var Dispne, yüzeysel solunum Apne	2 1 0
Dolaşım	Kan basıncı preoperatif değerlere göre ± 20 mmHg farklı Kan basıncı preoperatif değerlere göre $\pm 20-50$ mmHg farklı Fark 50 mmHg dan fazla	2 1 0
Bilinç	Tam uyanık Seslenmekle cevap var Cevap yok	2 1 0
Saturasyon	>% 92 Oksijen ile > % 90 Oksijen ile < % 90	2 1 0

POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ:

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme veya tedaviyi ekonomik hale getirme olmalıdır. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntem avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır.

Postoperatif analjeziyi sağlayabilmek için yapılacak girişimleri üç dönemde değerlendirmek olasıdır. Postoperatif analjezi için girişim dönemleri;

- preanesteziik dönem
- intraoperatif dönem
- postoperatif dönem

1. Preanesteziik dönem:

- A. premedikasyonda analjezik,
- B. rejyonel anestezi uygulaması,

2. İntraoperatif dönem uygulama: analjeziklerin anesteziiklerle kombinasyonu,

3. postoperatif dönemde ağrı tedavisinde kullanılan yöntemler

A. paranteral yöntemler

- 1) intravenöz,
- 2) intramusküler,
- 3) subkütan

B. non-paranteral yöntemler

- 1) solunum yolu
- 2) gastrointestinal yol
- 3) transdermal yol
- 4) transmukozal yol
- 5) intraplevral yol

C. rejyonel yöntemler

- 1) periferik bloklar
- 2) intraspinal yöntemler

I. epidural

II. intratekal

D. non-farmakolojik yöntemler

- 1) stimülasyon yöntemleri
- 2) kriyoanaljezi

Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta Kontrollü Analjezi (HKA), kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı kapalı devre ağrı kontrol sistemidir. Önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, önceden programlanan dozda, hastanın bir düğmeye basmasıyla verilmesini sağlayan, özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon şeklindeki bir yöntemdir.

Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile intravenöz, transdermal, intramuskuler, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde çocukların da yararlanabildiği bir yöntem olarak, başarı ile kullanılmaktadır. Bir seruma hazırlanan analjezik solüsyon cihaza ait infüzyon seti aracılığıyla hastaya verilmektedir. Cihazların hasta tarafından kullanılan kumanda düğmesi vardır. Ağrıdan rahatsızlık duyduğu zaman hasta bu düğmeye basmakta, cihaz önceden ilgili hekim tarafından

programlanan miktardaki ilacı, hastaya kullanmakta olduğu yoldan vermektedir. Cihazlar olası komplikasyonlardan korunmak için, ilk dozun maksimum etkisi başlamadan ikinci dozun verilmesini, doz limitinin aşılmasını ve hava embolisini önleyen mekanizmalar ile donatılmıştır.⁽³⁰⁾ Postoperatif dönemde hastadan hastaya görülen farklılıkları ortadan kaldırmak için programlanabilir ve hastanın bizzat kendisinin kontrolünde olan bu sistemlerin, hastanın anksiyetesini de azaltıcı rol oynadığı bilinen bir gerçektir.

HKA metodunda hastaya analjezisinin kontrolünü vermek sağlık personelinin sorumluluğunu azaltmaz.

HKA'nın Avantajları

-Hastaların bireysel farklılıklarından doğan her şiddetteki ağrıda hızlı bir kontrol sağlar.

-Dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak sağlar.

-İlacın plazma konsantrasyonu sürekli dir.

-Ağrılı İM enjeksiyon gereksinimini kaldırır.

-Hemşireye olan gereksinimi azaltır.

-İM yola göre daha az ilaç gereksinimi duyulur.

-Kullanılan ilacın avantajlarını devam ettirir.

-Erken mobilizasyon, fizyoterapiye uyum ve hastanede kalma süresinde kısalmaya, postoperatif komplikasyonların azalmasına neden olur.

-Hastalar sistemi kolayca öğrenmekte ve severek kullanmaktadır.

HKA'nın Dezavantajları:

-HKA pompa maliyet fiyatları yüksektir. Mümkün olduğunca iyi korunup uzun süre kullanılabilirdir.

-Kullanılan ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmaz.

-Diğerleri gibi akut ağrılı hastalarda solunum ve dolaşım için iyi bir monitörizasyon gerekir (apne monitörü, puls oksimetri gibi). Bunlar yoksa nabız, tansiyon, solunum sayısı ve sedasyon derecesinin hemşire tarafından çok iyi izlenmesi gerekir.

-Özellikle sürekli infüzyon modunda, opioidlere çok çabuk tolerans gelişmektedir.

-Hekim, hasta ya da mekanik kaynaklı bütün sorunlar, tedavide kesinti ve başarısızlık nedeni olur.

-İnvaziv yolla ve uzun süre uygulandığında vücuda giriş yeri enfeksiyon kapısı olabilir.

-Yetişmiş ve deneyimli elemanlarla uygulanabilir.

-Özel set gerektirir.

-Kısa etki süreli bir ajan verilirse özellikle ilk saatlerde istek sayısının fazla olması gerekir.

-HKA cihazlarının elektrostatik deşarj yapan ve elektromanyetik ışın yayan cihazlardan uzak tutulması gereklidir.

-Zaman içinde kalibrasyon gerekir.

-Hasta uykuda olduğu dönemlerde HKA modundaki kullanımda ilaç alamaz ve ağrı ile uyanabilir.

-HKA için kullanılan analjezik ajan geçimsiz olduğu ajanlarla aynı yoldan verilmez.

Çalışmaların çoğunluğunu İV HKA oluşturmakla beraber İM, oral, rektal, subkutan, sublingual, nazal, transbukkal, epidural, intratekal yollarla da yapılabilir.^(94,96,97,98)

İntravenöz HKA: HKA uygulamalarında en çok tercih edilen ve iyi araştırılmış bir yöntemdir. İlacın taşınması diğer yollardan hızlı olmakta fakat risk de taşımaktadır. Uygun bir venöz yol sağlanmalıdır. İV HKA kanülünde oluşacak bir bükülme, verilen ajanın infüzyon setine geri dönmesine neden olur. Kanülün düzeltilip, temizlenmesi sonuçları etkileyebilir.

İntravenöz yolun en önemli özelliği, ilacın sistemik sirkülasyona tam olarak geçmesi nedeni ile tam bir kontrol sağlamasıdır. Bu yöntemde amaç Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyonu: MEAK'a eşit plazma konsantrasyonu sağlamaktır. Her hastada MEAK'ın farklı olması nedeni ile, bireysel analjezik ajan sensitivitesinin saptanmasında kullanılabilecek geçerli bir doz rejimi belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle de İV bolus veya sürekli İV infüzyon yöntemlerinin HKA ile sağlanmasında plazma ilaç konsantrasyonunu belirleyen hastanın kendisidir.

İV HKA ve tek doz epidural opiyoid arasındaki ilk karşılaştırmayı 1988 yılında Eisenach ve Harrison yapmıştır. Epidural opiyoid uygulaması daha iyi analjezi sağlamış, ancak olgular İV HKA'yi tercih etmişlerdir. Bu bulgu İV HKA kullanan hastaların daha az yan etkiye maruz kalmalarına bağlanmıştır. Hastanın analjezik ilacı kendi kendine verebilme olanağı, anksiyetesini azaltıp kontrolünü arttırmaktadır. Diğer bir faktör de İV HKA'nin daha fazla sedasyon sağlamasıdır.

MEPERİDİN:

Meperidin, morfin benzeri etkinlik gösteren sentetik ilaçlardan klinik uygulamaya ilk giren ilaçtır. Analjezik etki gücü morfinden daha zayıftır. Cilt altından verilen 75-100mg meperidin aynı yoldan verilen 10mg morfine eş analjezik etkilidir (eş analjezik etki). Eş analjezik dozda verildiğinde etkisi morfinden daha çabuk başlar ve daha kısa sürer. Morfine göre daha düşük oranda bulantı kusma yapar. Hipnotik etkisi morfinden daha zayıftır.

Etki süresinin kısa olması vücutta çabuk metabolize olmasının sonucudur; hidroliz ve N-demetilasyon yolu ile karaciğerde parçalanır. N-demetilasyon sonucu normeperidine dönüşür, bu metabolit SSS'ini meperidine göre daha fazla stimüle eder ve analjezik etkinliği düşüktür. Meperidinin eliminasyon yarılanma ömrü 3-4 saattir. Etki süresinin kısalığı nedeniyle devamlı kullanılması halinde meperidine tolerans gelişmesi morine karşı olduğundan daha yavaştır. Santral stimülan etkilerine karşı tolerans gelişmez.

Meperidin 50-100mg dozunda oral, intramusküler ve intravenöz olarak kullanılır. Monoamin oksidaz inhibitörü ilaçlar meperidinin demetilasyonla eliminasyonunu inhibe ettikleri için bu ilaçları alanlarda ilaç kesildikten 2 hafta sonrasına kadar meperidin kullanılmamalıdır.

Ağır karaciğer yetmezliği hastalarında, biliyer kolik olgularından sonra ve kolesistektomiden sonra kontrendikedir. Böbrek yetmezliği olgularında normeperidin metabolitinin vücutta birikebilmesi nedeniyle konvülzyon ve halusinasyon yapma olasılığı artar.⁽⁹⁹⁾

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Etik Kurul izni alındıktan sonra Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı tarafından elektif olarak histerektomi planlanan 18 - 70 yaş arası, fizyolojik durumu ASA (American Society of Anesthesiologists) I - II risk grubuna uyan, 60 olguda yapılmıştır. Psikiyatrik bozukluğu olan, parasetamol allerjisi bulunan, preoperatif analjezik alan, vücut kitle indeksi ≤ 20 - ≥ 35 olan, KC ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

İntraoperatif OAB; 60 – 140 mmHg ve KAH; 50-120 /dk'nın dışında seyreden olgular, 60 dakikadan kısa süren olgular ve total kan volümünün % 20'sinden fazla kanayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Olguların hepsine premedikasyon olarak bir gece önce saat 22:00'da ve operasyon günü, operasyondan 2 saat önce 40 mg famotidin, 10 mg diazepam oral olarak verildi.

Tüm hastalara operasyondan önce el sırtı veya antekubital bölgedeki venlerden biri yoluyla intravenöz damar yolu açıldı. Olgular randomize olarak iki gruba ayrıldı. Preoperatif 45 dk önce 100 cc İV serum fizyolojik verilen kontrol grubu; Grup KON, preoperatif 45 dk önce 1 gr (100cc) İV parasetamol verilen grup; Grup PAR olarak adlandırıldı. İnfüzyonlar 15 dakikada yapıldı. İnfüzyondan önce, 5. , 15. , 30. ve 45. dakikalarda tüm hastaların kalp hızı, ortalama kan basıncı, solunum sayısı ve ayrıca döküntü, allerji gibi yan etkiler kaydedildi.

Operasyon odasına alınan olguların EKG, pulseoksimetre, non-invaziv kan basıncı ve BİS monitörizasyonları yapıldı. Bispektral indeks monitörizasyonu için ASPECT marka A-2000 BİS XP monitörü ve her hasta için bir adet olmak üzere bu monitöre uygun tek kullanımlık BİS probu uygulandı. BIS probu, hastanın alın bölgesi alkollü bir pamukla temizlenip kurutulduktan sonra yapıştırıldı. Probu 1 nolu halkası frontal kemiğin ortasında her iki kaşın arasına burun köküne dik pozisyonda yapıştırıldı. Diğer 3 halka da sırasıyla alının bir yarımı, aynı taraf kaş üzerindeki cilt bölgesi ve ona paralel, sonuncusu da temporal bölge üzerine olacak biçimde uygulandı. Tüm halkalara 5'er sn süreyle parmaklarla bastırılarak, probun cilt ile temasının daha iyi olması sağlandı ve DSC (Digital Signal Converter Dijital sinyal dönüştürücü) kablosu aracılığıyla da bağlantı oluşturuldu. DSC sinyal dönüştürücü, optimum doğruluğun sağlanması için hastanın başı hizasına yerleştirildi.

Hastalar operasyon boyunca DATEX – OHMEDA marka S-5 model anestezi cihazı ile 10ml/kg tidal volümle ventile edildi. Bu anestezi cihazı ile kullanılan gaz miktarları ve volatil ajanların MAC (minimum alveolar konsantrasyon) değerleri izlenebilmektedir.

İndüksiyondan önce hastalar preoksijenize edildi ve indüksiyon 2,5 mg/kg dozda propofol ile sağlandıktan sonra 0,1 mg/kg vekuronyum kas gevşemesi için verildi. Anestezi idamesi %50 O₂, %50 N₂O ve BIS değeri 45 - 55 aralığında olacak konsantrasyonda desfluran ile sağlandı. Hastalara 30 dakika ara ile idame dozunda vekuronyum uygulandı. İntraoperatif kalp hızı, ortalama kan basıncı, endtidal CO₂, SpO₂, BIS, MAC değerleri indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, cilt insizyonu sonrası, 5. , 10. , 15. , 30. , 45. , 60. , 90. , 120. dakikalarda kaydedildi. Volatil ajan cerrahinin bitimine yaklaşık 15 dk kala 1'er volüm (%1) azaltıldı ve son cilt sütüründe kesildi. Volatil ajanın kesilmesinden ekstübasyona kadar olan süre (ekstübasyon zamanı), sesli uyarana göz açma zamanı, anestezi süresi ve volatil ajan tüketim miktarı kaydedildi.

Hastalar postoperatif derlenme ünitesine geldiğinde kalp hızı, ortalama kan basıncı, solunum sayısı, SpO₂, istirahat halindeki ve öksürmeleri söylenerek öksürürkenki VAS değerleri, ilk ve toplam analjezik gereksinimleri, aldrete skorları (1. ,2. , 3. , 4. , 5. , 10. , 15. , 20. , 30.dakikalarda) not edildi. İstirahat halindeki VAS değeri 4'ün üzerinde olan hastalara ek analjezik yapıldı. Hastalara servise çıkmadan önce meperidinle hazırlanmış HKA cihazı İV olarak takıldı (HKA; 2 mg/cc meperidin, HKA dozu 5 cc, kilitli kalma süresi 20 dk, 1 saatlik limit 15 cc olacak şekilde hazırlandı).

Servisteki ilk 6 saatlik dönemde istirahatte ve öksürürken en yüksek VAS değerleri, saatlik HKA uygulaması ve giden analjezik miktarları, bulantı, kusma, kaşıntı ve diğer yan etkiler kaydedildi.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilen verilerin analizi, "SPSS for Windows 13.0" istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Ölçeklerin değerlendirilmesi sonucu elde edilen veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İkili grupların sayısal değişkenlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında ki kare, normal dağılıma uymayanlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

60 hasta üzerinde yapılan çalışmada; kontrol grubunda bir hastada hipertansiyon gelişip esmolol infüzyonuna başlandığından çalışma dışı bırakıldı. Başka bir hasta ile sayı 60'a tamamlandı.

İki grubun demografik özellikleri; yaş, vücut ağırlığı, ASA riski açısından karşılaştırıldı. Grupların MAC ve BIS değerleri, kalp atım hızı, ortalama kan basıncı değerleri, intraoperatif tüketilen volatil ajan miktarları, ekstübasyon zamanları, sesli uyarılara göz açma zamanları, derlenme ünitesinde (erken postoperatif dönemde) öksürürken ve istirahatteki VAS değerleri, analjezik ihtiyaçları, aldrete skorları, postoperatif dönemde serviste öksürürken ve istirahatteki VAS değerleri, HKA uygulama sayıları ve giden analjezik miktarları karşılaştırıldı.

Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, ASA riski açısından fark yoktu ($p > 0,05$)
(Tablo – V).

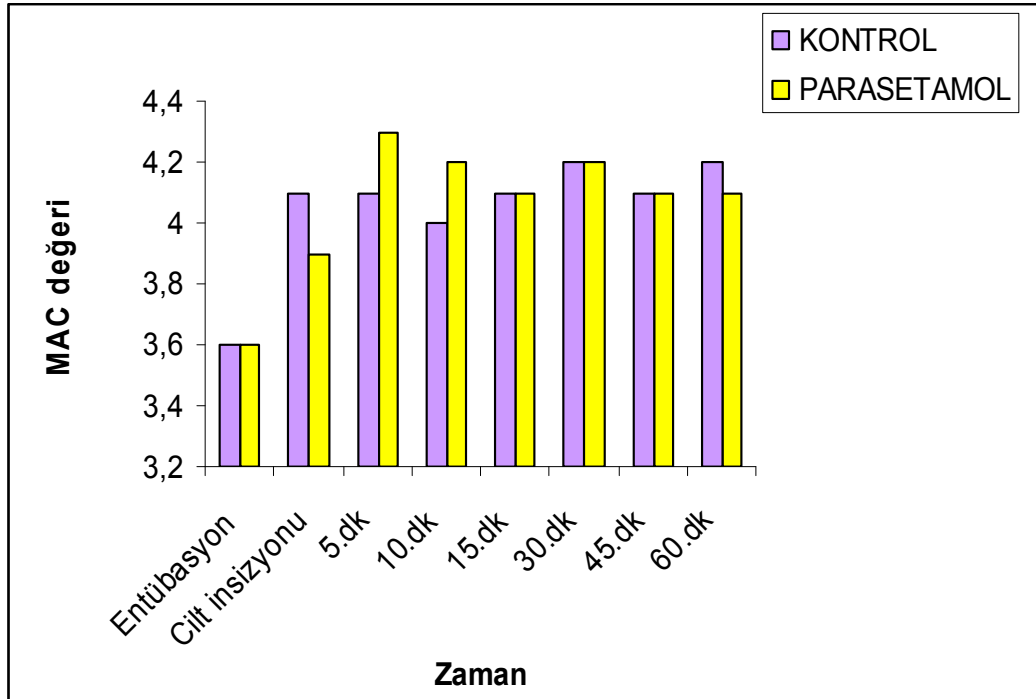
Tablo – V: Grupların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri.

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	KONTROL GRUBU (n: 30)	PARASETAMOL GRUBU (n:30)
Yaş	46,3 ± 8,9	46,4 ± 10,8
Vücut Ağırlığı (kg)	75,3 ± 13,4	71,7 ± 9,9
ASA I / II	15 /30	15 / 30
Anestezi süresi (dk)	85±18	92±16
Cerrahi süre (dk)	81±13	87±11

Grupların minimum alveoler konsantrasyon değerleri benzer bulundu ($p > 0,05$) (Tablo – VI, Şekil-2).

Tablo -VI: Grupların minimum alveoler konsantrasyon değerleri.

MAC DEğERLERİ	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
MAC entübasyon	$3,6 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,8$
MAC cilt insiz.	$4,1 \pm 0,9$	$3,9 \pm 1$
MAC 5.dk	$4,1 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,6$
MAC 10.dk	$4 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,7$
MAC 15.dk	$4,1 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,7$
MAC 30.dk	$4,2 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,8$
MAC 45.dk	$4,1 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,8$
MAC 60.dk	$4,2 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,8$

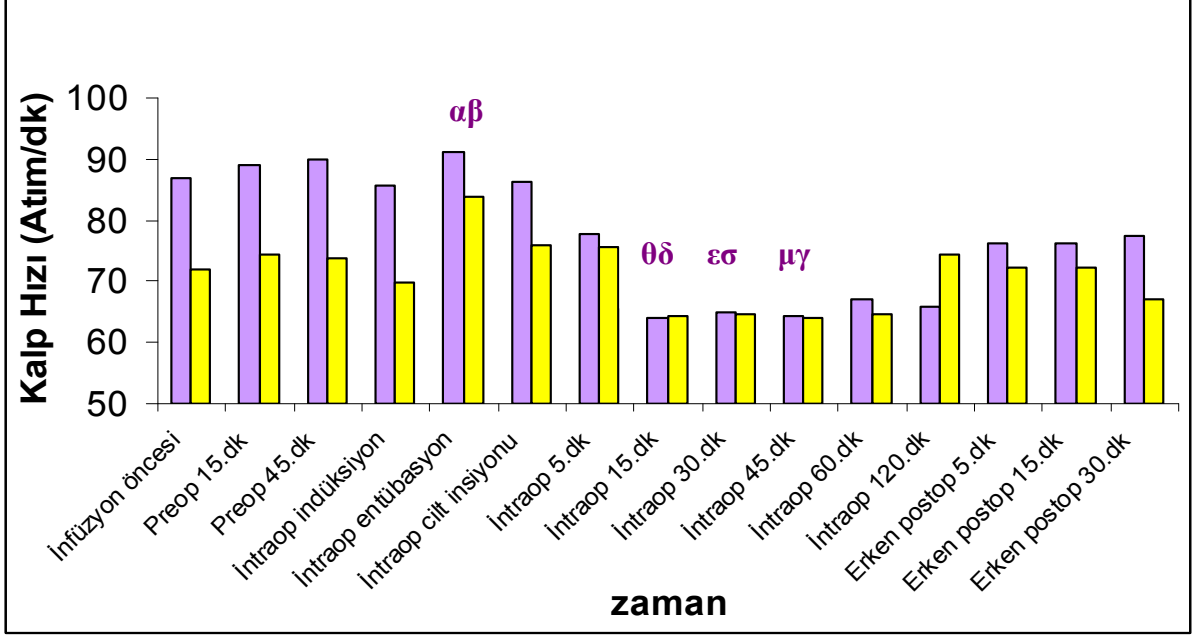


Şekil - 2: Grupların MAC değerleri.

Gruplar arası karşılaştırmada her iki grubun kalp hızı değerleri arasında fark yoktu ($p>0,05$), grup içi karşılaştırmada; her iki grupta da entübasyonda yükselen kalp hızı değerleri ($p<0,05$), intraoperatif 15, 30 ve 45.dakikalarda düşük ($p<0,05$), daha sonra ise normal sınırlarda seyretti. ($p > 0,05$) (Tablo – VII, Şekil - 3).

Tablo – VII: Grupların kalp hızı değerleri (atım / dk).

KALP HIZI (Atım / dk)	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
İnfüzyon öncesi KH	87 ± 18.8	72 ± 5.3
Preop 5.dk	86 ± 17.1	72.1 ± 6.3
Preop 15.dk	89 ± 20.2	74.5 ± 5.8
Preop 30.dk	86 ± 21.8	75.3 ± 6.5
Preop 45.dk	90.7 ± 22.9	73.8 ± 6.2
İntraop induksiyon	85.7 ± 16.1	69.8 ± 7.2
İntraop entübasyon	91.2 ± 17.8 ^a	83.8 ± 9.5 ^b
İntraop cilt insizyonu	86.2 ± 16.2	75.8 ± 10.9
İntraop 5.dk	77.7 ± 12.2	75.5 ± 9
İntraop 10.dk	68.7 ± 9	64.1 ± 7.3
İntraop 15.dk	64.7 ± 6.3 ^θ	64.2 ± 10.8 ^δ
İntraop 30.dk	64 ± 6 ^ε	64.6 ± 10.3 ^σ
İntraop 45.dk	64 ± 5.6 ^μ	66.1 ± 9.8 ^γ
İntraop 60.dk	67 ± 7.5	65 ± 8
İntraop 90.dk	74 ± 6.6	68 ± 6.9
İntraop 120.dk	74.2 ± 6.3	74.3 ± 10.9
Erken postop 5.dk	76.2 ± 13.3	72.3 ± 10.9
Erken postop 10.dk	74.5 ± 15.4	69.8 ± 10.2
Erken postop 15.dk	76.2 ± 14.1	65.2 ± 8.1
Erken postop 30.dk	77.5 ± 14.4	67.1 ± 8.9



αβ: $p < 0,05$ grup içi karşılaştırmada, entübasyon sırasında, her iki grupta da preoperatif, intra ve postoperatif değerlere göre anlamlı yüksek kalp hızı.

θδ: $p < 0,05$ grup içi karşılaştırmada, intraoperatif 15. dakikada, her iki grupta da preoperatif, intra ve postoperatif değerlere göre anlamlı düşük kalp hızı.

εσ: $p < 0,05$ grup içi karşılaştırmada, intraoperatif 30. dakikada, her iki grupta da preoperatif, intra ve postoperatif değerlere göre anlamlı düşük kalp hızı.

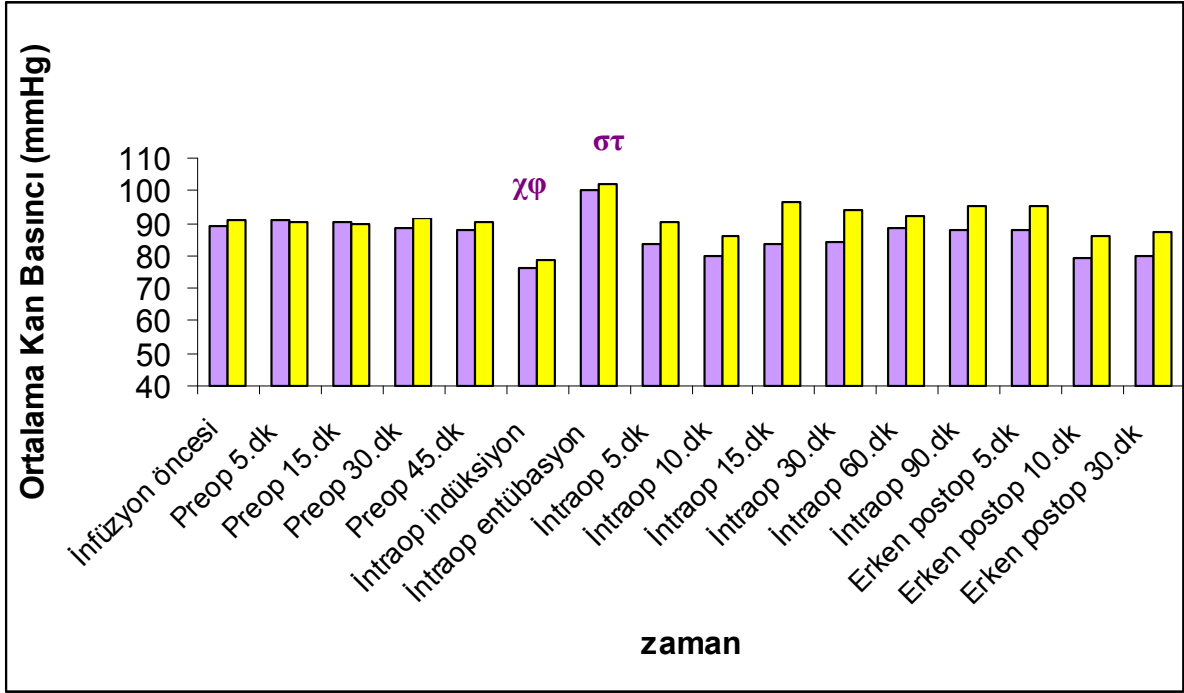
μγ: $p < 0,05$ grup içi karşılaştırmada, intraoperatif 45. dakikada, her iki grupta da preoperatif, intra ve postoperatif değerlere göre anlamlı düşük kalp hızı.

Şekil - 3: Grupların kalp hızı değerleri (atım / dk).

Gruplar arası karşılaştırmada her iki grubun ortalama kan basıncı değerleri benzerdi ($p>0,05$), grup içi karşılaştırmada; her iki grupta da indüksiyonda düşen kan basıncı değerleri ($p< 0,05$), entübasyonda yüksek ($p<0,05$), daha sonra ise normal sınırlarda seyretti. ($p > 0,05$) (Tablo – VIII, Şekil - 4).

Tablo – VIII: Grupların ortalama kan basıncı değerleri (mmHg).

KAN BASINCI (mmHg)	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
İnfüzyon öncesi KB	89.2 ± 16.5	91.2 ± 11.5
Preop 5.dk	90.7 ± 15.8	90.2 ± 9.8
Preop 15.dk	90.5 ± 14.8	89.7 ± 10.8
Preop 30.dk	88.5 ± 13.2	91.6 ± 11.6
Preop 45.dk	88.2 ± 15.5	90.2 ± 8.1
İntraop indüksiyon	76.5 ± 17.9 ^χ	78.5 ± 16.1 ^φ
İntraop entübasyon	100 ± 20.1 ^σ	101.8 ± 9.4 ^τ
İntraop cilt insizyonu	87.7 ± 13.1	87.7 ± 7.5
İntraop 5.dk	83.7 ± 9.6	90.3 ± 11.1
İntraop 10.dk	80.2 ± 9.3	86 ± 13.3
İntraop 15.dk	83.5 ± 10.5	96.2 ± 13.7
İntraop 30.dk	84 ± 11.6	93.8 ± 9.2
İntraop 45.dk	82.7 ± 16.3	91.1 ± 13
İntraop 60.dk	88.7 ± 17.1	92.1 ± 10.4
İntraop 90.dk	88.2 ± 20.6	95.3 ± 11.3
İntraop 120.dk	89 ± 21.2	95.2 ± 13.1
Erken postop 5.dk	81 ± 11.7	87.2 ± 4.2
Erken postop 10.dk	79 ± 10.4	86.2 ± 9.9
Erken postop 15.dk	74.7 ± 13.9	88.1 ± 14.6
Erken postop 30.dk	79.7 ± 16.9	87.2 ± 11.2



χφ: $p < 0,05$ grup içi karşılaştırmada, induksiyon sırasında, her iki grupta da preoperatif, intra ve postoperatif değerlere göre anlamlı düşük kalp hızı.

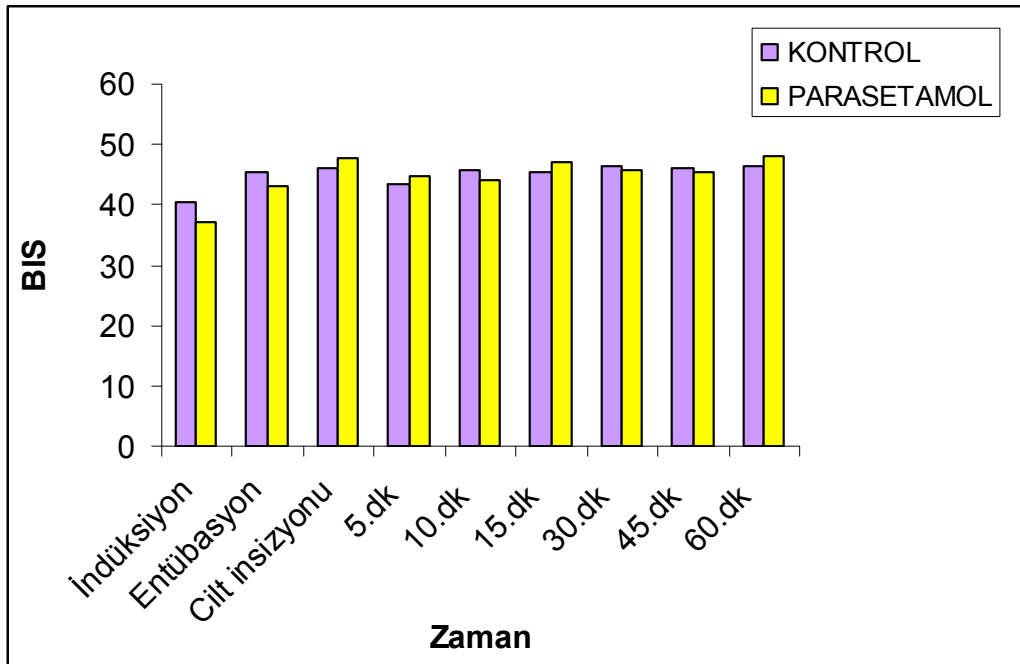
στ: $p < 0,05$ grup içi karşılaştırmada, entübasyon sırasında, her iki grupta da preoperatif, intra ve postoperatif değerlere göre anlamlı yüksek kalp hızı.

Şekil - 4: Grupların ortalama kan basıncı değerleri (mmHg).

Gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda BIS değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo – IX, Şekil -5).

Tablo – IX: Grupların BIS değerleri

BIS DEĞERİ	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
BIS indüksiyon	40,6 ± 7,5	37,2 ± 6,4
BIS entübasyon	45,4 ± 8,7	43,1 ± 8,1
BIS cilt insizyonu	46,1 ± 7,6	47,6 ± 7,9
BIS 5. dk	43,5 ± 10,4	44,7 ± 12
BIS 10. dk	45,9 ± 8,2	44 ± 10,8
BIS 15. dk	45,4 ± 6,8	47,2 ± 8,4
BIS 30. dk	46,3 ± 8	45,9 ± 8,1
BIS 45. dk	46 ± 6,9	45,4 ± 7,5
BIS 60. dk	46,5 ± 7,6	48,2 ± 12,3

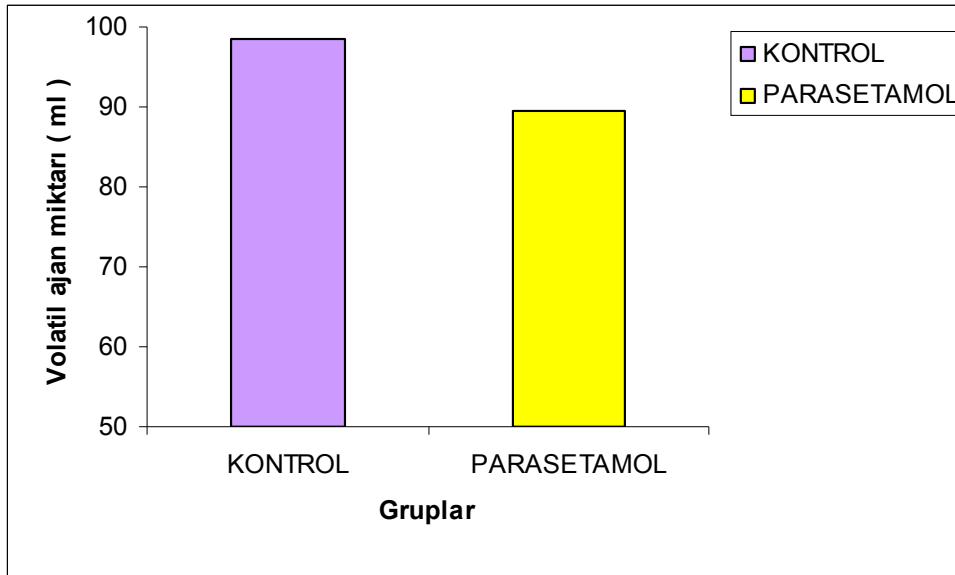


Şekil - 5: Grupların BIS değerleri.

Gruplar volatil ajan tüketimi açısından karşılaştırıldığında; parasetamol grubunda volatil ajan tüketimi daha az olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$) (Tablo – X, Şekil - 6).

Tablo – X: Grupların volatil ajan miktarı (ml)

	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Volatil ajan miktarı (ml)	98,4 ± 41	89,6 ± 29,7

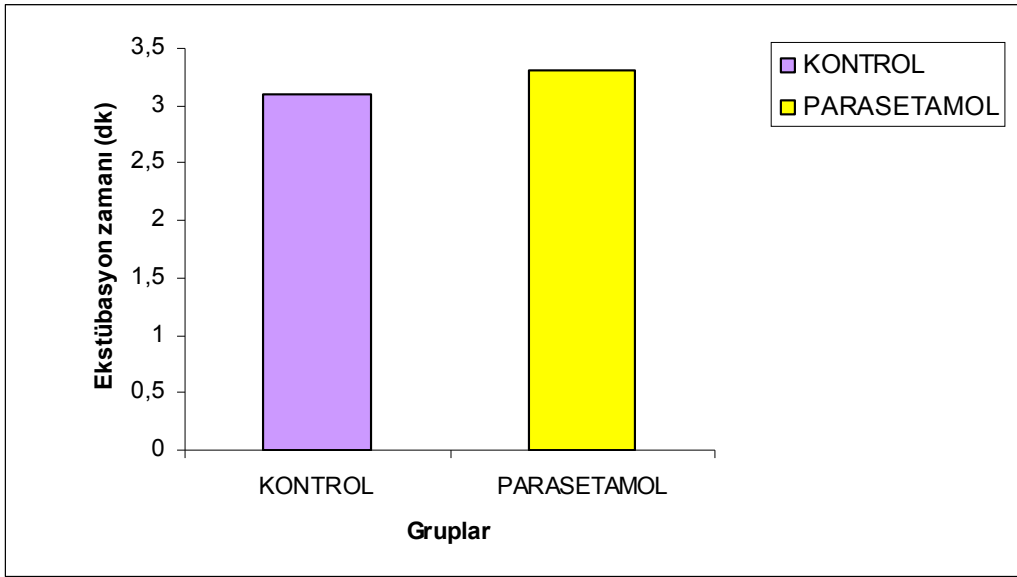


Şekil - 6: Grupların volatil ajan miktarları.

Ekstübasyon zamanı her iki grup arasında farklı değildi ($p > 0,05$) (Tablo XI, Şekil - 7).

Tablo – XI: Grupların ekstübasyon zamanları.

	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Ekstübasyon zamanı (dk)	$3,1 \pm 1,5$	$3,3 \pm 1$

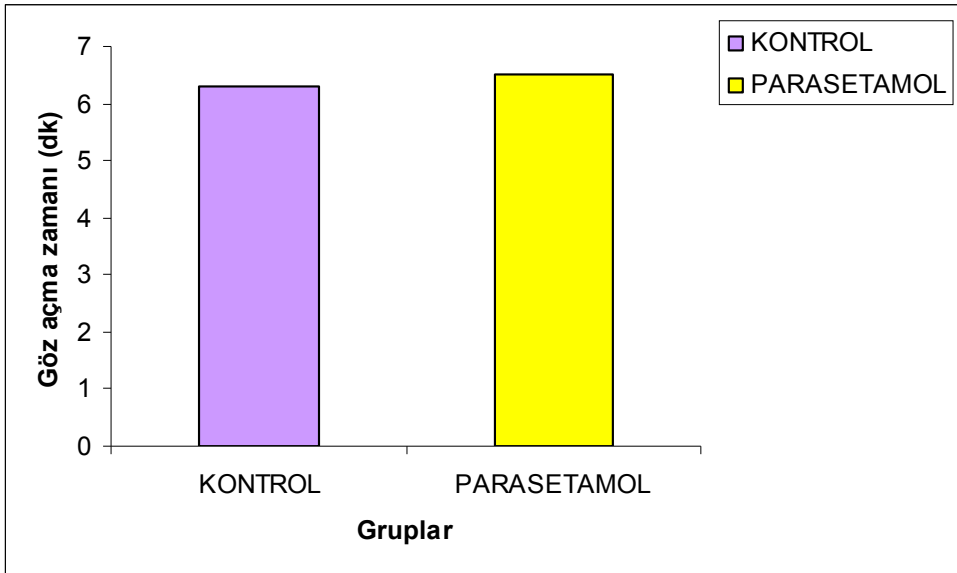


Şekil - 7: Grupların ekstübasyon zamanları.

Gözünü açma zamanı karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo-XII, Şekil-8).

Tablo – XII: Grupların göz açma zamanı.

	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Gözünü açma zamanı (dk)	$6,3 \pm 2,7$	$6,5 \pm 2,6$

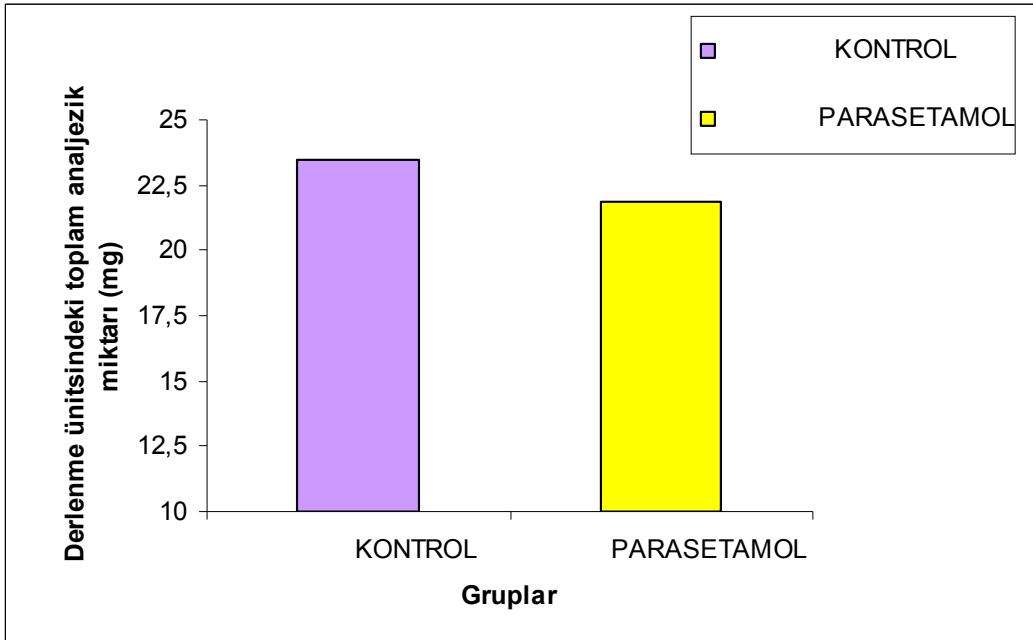


Şekil - 8: Grupların göz açma zamanları.

Derlenme ünitesindeki toplam analjezik tüketimi açısından gruplar arasında fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo – XIII, Şekil - 9).

Tablo – XIII: Grupların derlenmedeki toplam analjezik miktarları (mg).

	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Derlenmedeki toplam analjezik miktarı (mg)	23,5 ± 11,2	21,9 ± 9,4

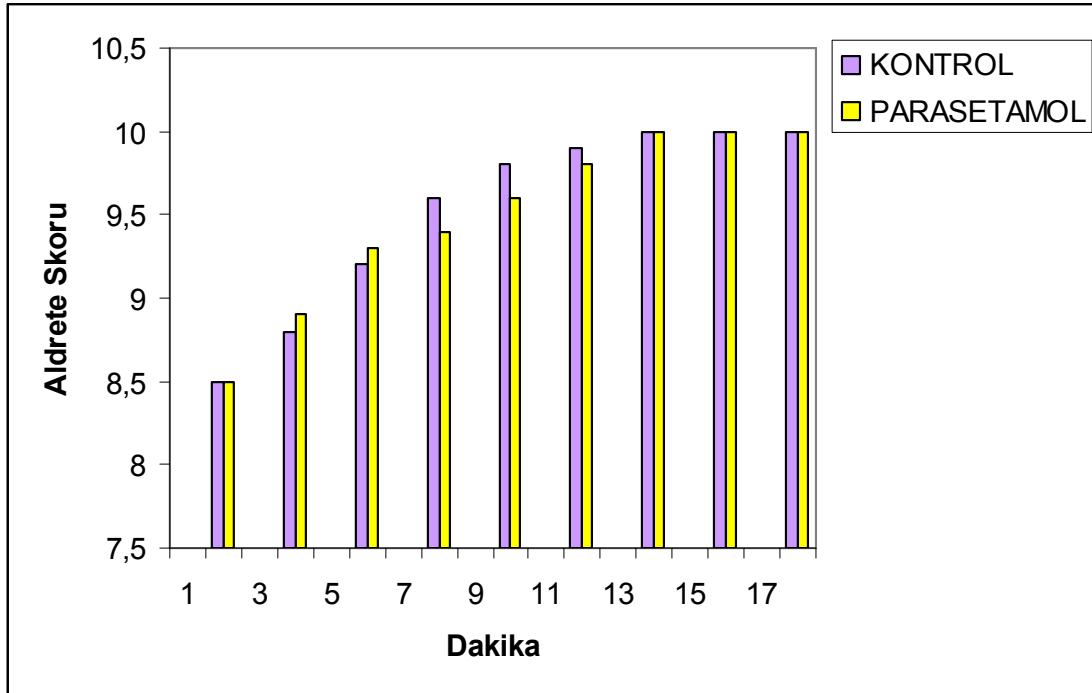


Şekil - 9: Grupların derlenmedeki toplam analjezik miktarları.

Postoperatif aldrete skorları gruplar arasında fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo - XIV, Şekil -10).

Tablo – XIV: Grupların aldrete skorları

SKORLAR	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Aldrete postoperatif 1.dk	$8,5 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,7$
Aldrete postoperatif 2.dk	$8,8 \pm 0,7$	$8,9 \pm 0,8$
Aldrete postoperatif 3.dk	$9,2 \pm 0,5$	$9,3 \pm 0,7$
Aldrete postoperatif 4.dk	$9,6 \pm 0,4$	$9,4 \pm 0,6$
Aldrete postoperatif 5.dk	$9,8 \pm 0,3$	$9,6 \pm 0,6$
Aldrete postoperatif 10.dk	$9,9 \pm 0,2$	$9,8 \pm 0,4$
Aldrete postoperatif 15.dk	$10 \pm 0,0$	$10 \pm 0,0$
Aldrete postoperatif 20.dk	$10 \pm 0,0$	$10 \pm 0,0$
Aldrete postoperatif 30.dk	$10 \pm 0,0$	$10 \pm 0,0$



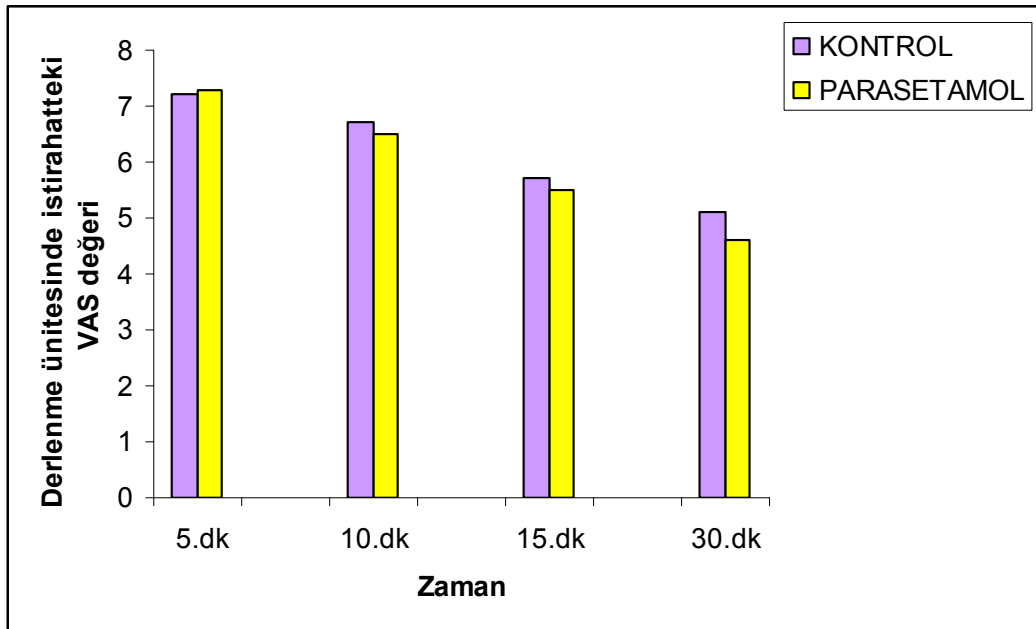
Şekil - 10: Grupların aldrete skorları.

Grupların derlenme ünitesinde istirahat halindeki VAS değerleri benzerdi ($p > 0,05$)
(Tablo-XV, Şekil - 11).

Tablo – XV: Derlenme ünitesinde istirahatteki VAS değerleri

VAS DEĞERLERİ	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Ep VASi* 5.dk	7,2 ± 1,6	7,3 ± 1,9
Ep VASi 10.dk	6,7 ± 1,7	6,5 ± 1,9
Ep VASi 15.dk	5,7 ± 1,5	5,5 ± 2
Ep VASi 30.dk	5,1 ± 1,5	4,6 ± 2

*Ep VASi: Erken postoperatif (derlenme ünitesinde) istirahatteki VAS.



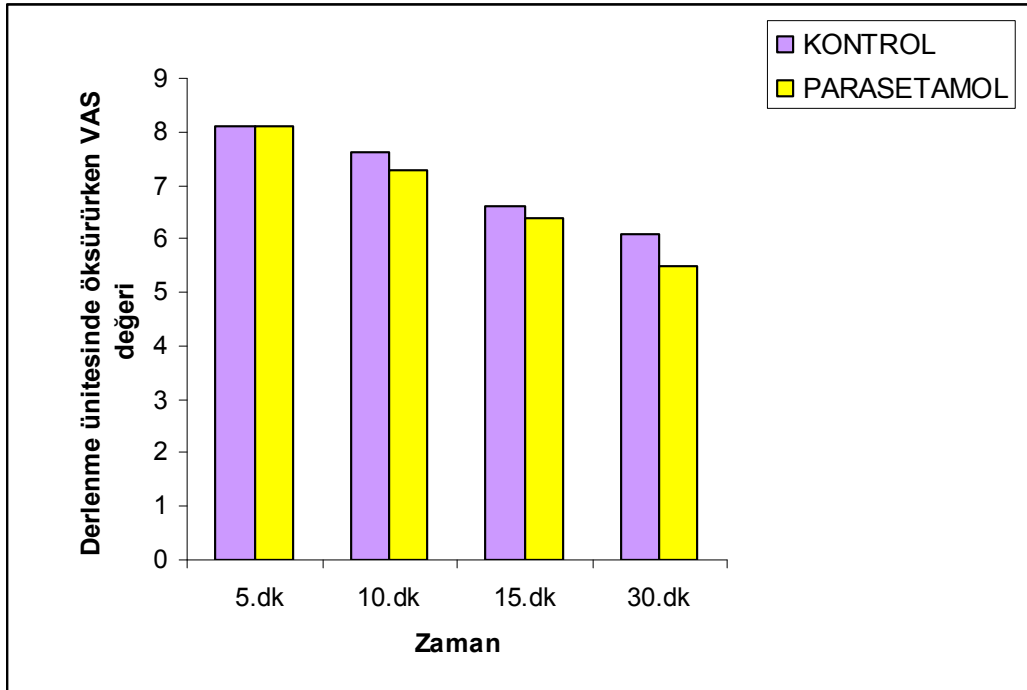
Şekil - 11: Derlenme ünitesinde istirahatteki VAS değerleri.

Grupların derlenme ünitesinde öksürürken VAS değerleri benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo - XVI, Şekil -12).

Tablo – XVI: Derlenme ünitesinde öksürürken VAS değerleri

VAS DEĞERLERİ	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Ep VASö* 5.dk	8,1 ± 1,4	8,1 ± 1,5
Ep VASö 10.dk	7,6 ± 1,4	7,3 ± 1,9
Ep VASö 15.dk	6,6 ± 1,4	6,4 ± 2,1
Ep VASö 30.dk	6,1 ± 1,5	5,5 ± 2

* Ep VASö: Erken postoperatif (derlenme ünitesinde) öksürürken VAS.



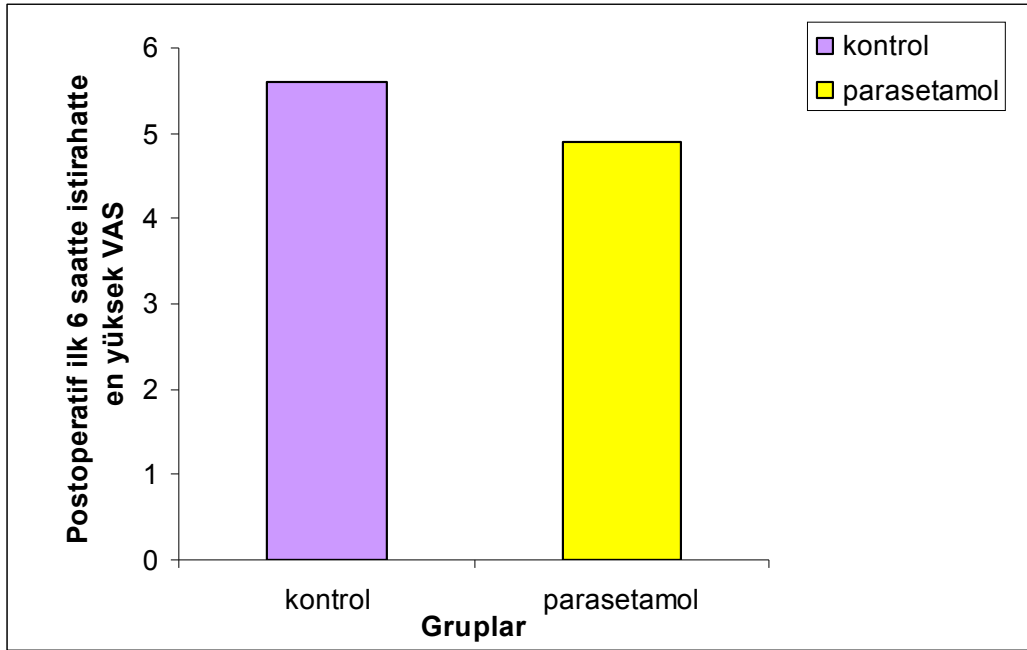
Şekil - 12: Derlenme ünitesinde öksürürken VAS değerleri.

Her iki grup arasında postoperatif serviste ilk 6 saatteki istirahat halinde en yüksek VAS değerleri aısından fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo – XVII, Şekil - 13).

Tablo – XVII: Postoperatif ilk 6 saatte istirahatteki en ysek VAS.

	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Po 6 saat VASi *	5,6 \pm 1,3	4,9 \pm 1,7

*Po 6 saat VASi: Postoperatif (serviste) ilk 6 saatte istirahatteki en ysek VAS.



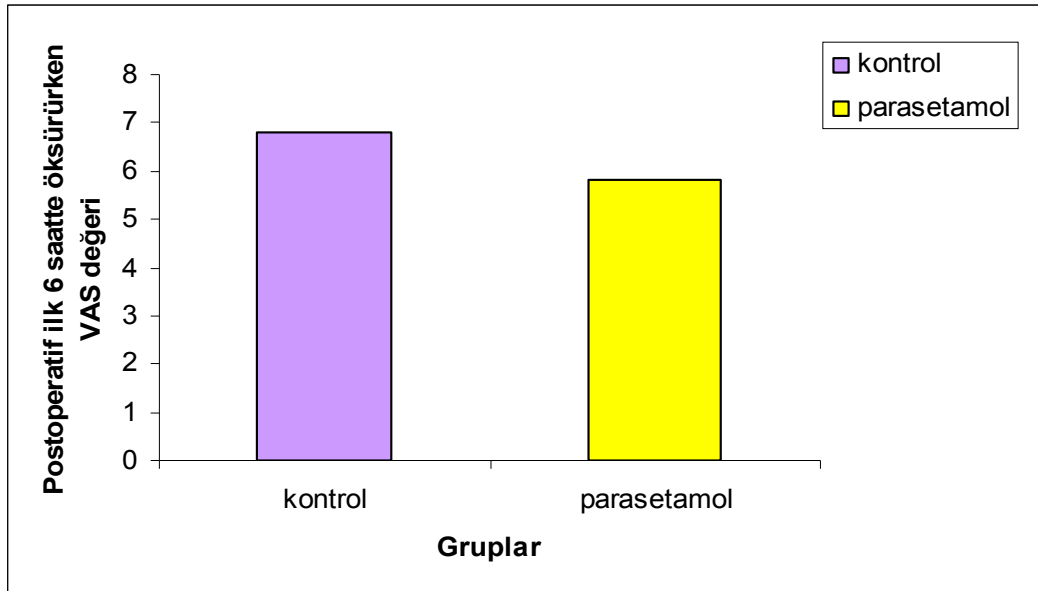
Şekil - 13: Postoperatif ilk 6 saatte istirahatteki en ysek VAS.

Her iki grup arasında postoperatif serviste ilk 6 saatteki öksürürken duydukları en yüksek VAS değerleri açısından fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo – XVIII, Şekil - 14).

Tablo – XVIII: Postoperatif ilk 6 saatte öksürürken en yüksek VAS.

	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Po 6 saat VASö**	$6,8 \pm 1,3$	$5,8 \pm 2$

**Po 6 saat VASö: Postoperatif (serviste) ilk 6 saatte öksürürken en yüksek VAS.

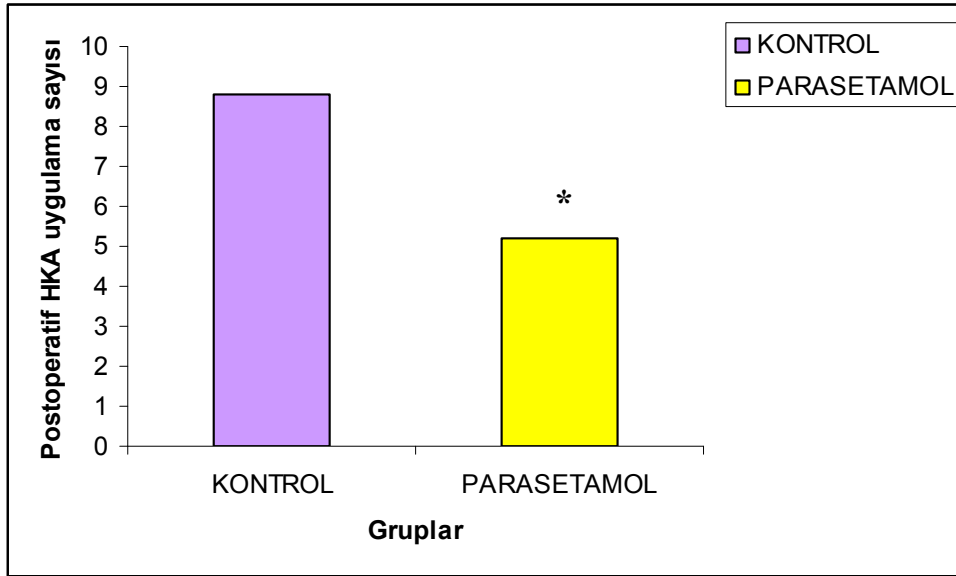


Şekil - 14: Postoperatif ilk 6 saatte istirahatteki en yüksek VAS.

Grupların postoperatif takiplerinde, HKA uygulama sayısı karşılaştırıldığında parasetamol grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo – XIX, Şekil - 15).

Tablo – XIX: Postoperatif takiplerde HKA uygulama sayısı.

	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Postop HKA istek sayısı	$8,8 \pm 6,5$	$5,2 \pm 5,4$



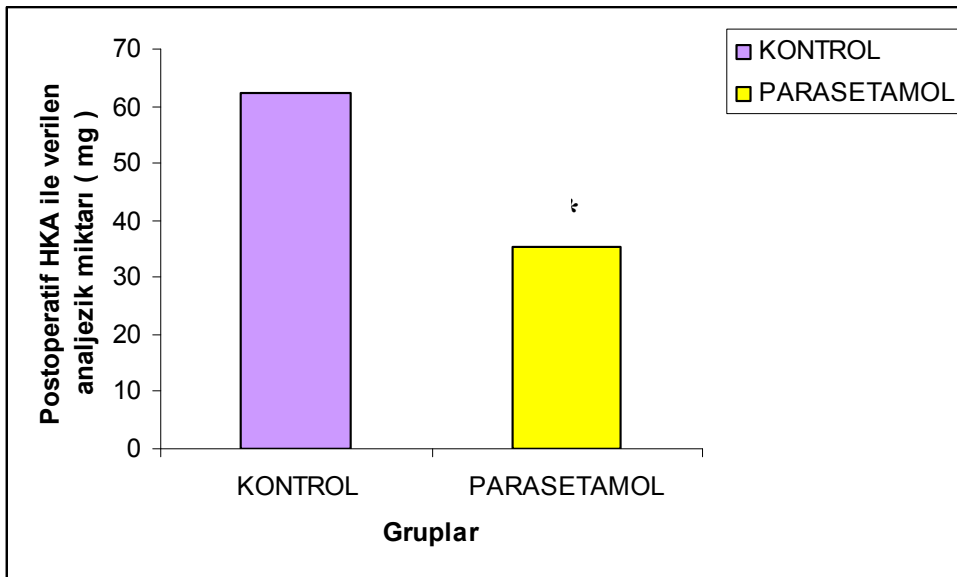
*: $p < 0,05$ (Kontrol Grubuna göre)

Şekil - 15: Postoperatif takiplerde HKA uygulama sayısı.

Grupların postoperatif takiplerinde, HKA ile giden analjezik miktarı parasetamol grubunda belirgin olarak düşüktü ($p < 0,05$) (Tablo – XX, Şekil - 16).

Tablo – XX: Postoperatif takiplerde HKA ile giden analjezik miktarı.

	KONTROL GRUBU	PARASETAMOL GRUBU
Postoperatif HKA ile verilen analjezik miktarı (mg)	62,3 ± 23,4	35,3 ± 23,3



*: $p < 0,05$ (Kontrol Grubuna göre)

Şekil - 16: Postoperatif takiplerde HKA ile giden analjezik miktarı.

TARTIŞMA

Klinik olarak ağrı, “Vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili olabilen, hoş olmayan emosyonel bir duyumdur.”⁽³⁰⁾ Cerrahi işlem sonrası akut ağrı, ilgili morbidite ve mortalite nedeniyle önemli bir konu olarak ortaya çıkmıştır ve son yıllarda, akut ağrının fizyolojisi çok daha iyi anlaşılmıştır. Amaç, hastaların büyük çoğunluğunda akut ağrının iyi sağaltımı ile birlikte erken mobilizasyon, erken beslenme ve hızlı fonksiyonel düzelme olmalıdır. Bu amaçla peroperatif dönemde çok sayıda analjezik kullanılmıştır. Özellikle opioidler olmak üzere peroperatif kullanılan analjeziklerin anestezi gaz tüketimine etkileri de araştırmalara konu olmuştur. Parasetamol ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak etki gösteren 124 yıldır tüm dünyada güvenle kullanılan bir üründür. Parasetamolün akut ağrıda kullanımı ve postoperatif ağrıya etkisi ile ilgili araştırmalar yapılmıştır.

Proflaktik (preemptif) ağrı kontrolü son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Burada bölgesel veya sistemik analjezikler ağrılı cerrahi işlem başlamadan önce uygulanmakta, bu şekilde ağrı yollarının santral sensitizasyonu önlenerek analjezik gereksinimi ve miktarının azaltılması amaçlanmaktadır. Benzer şekilde, preoperatif ya da intraoperatif uygulanan analjeziklerin anestezi ajan miktarını azalttığı deneysel ve klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.

Vücudun ağrılı uyaranlara duyarsız hale getirilmesini amaçlayan genel anestezinin yeterli derinlikte olması gerekir. Anestezinin fazla yüzeysel ya da derin olması şüphesiz ki hasta için zararlıdır. Bu nedenle anestezi maddelerinin ilk kullanımından bu yana anestezi derinliğinin belirlenmesine yönelik, güvenilir klinik belirtiler ve bunların izlenmesine olanak veren yöntem arayışları sürmüştür.⁽²⁾ Önemli sorun, gerçekten de anestezi derinliği ile ilgili bilinçsizliği tanımlamanın, kesin sonuçlar veren direkt bir yolunun olmamasıdır. Bilinç, belki direkt bir yöntemle ölçülemeyebilir, ancak elektroensefalografik yöntemlerden bu konuda yardım alınabilir. Spektral analiz temeline dayalı yöntemler olan, “Bispektral İndeks” veya “Uyarılmış Potansiyeller” gibi örnekler bu ölçüme olanak veren yöntemlerdir.⁽¹⁰⁰⁾ Bispektral indeks rehberliğinde anestezi ajan titrasyonu, hipnotiklerin optimal kullanımını sağlar ve intraoperatif farkında olmayı önler. Biz de çalışmamızda anestezi derinliğinin standardizasyonu için tüm hastalara BIS monitorizasyonu uyguladık.

Preemptif analjezi uygulamasında, operasyon sırasındaki anestezi madde miktarının ve postoperatif analjezik gereksiniminin azaltılması amaçlarıyla şimdiye kadar opioidler

kullanılmış olmasına karşın, aynı amaçlarla parasetamolün kullanıldığı çalışma sayısı çok azdır.

Albertin ve arkadaşları⁽¹⁰¹⁾ bu amaçla yaptıkları çalışmada, elektif abdominal cerrahi için desfluran anestezisi alan 67 hastayı üç gruba ayırmışlar; birinci gruba plazma konsantrasyonu 1 ng/ml, ikinci gruba 3 ng/ml olacak şekilde remifentanil vermişler, üçüncü gruba ise opioid vermemişler. Desfluran MAC değerini, remifentanil almayan grupta % 6,25, remifentanili 1 ng/ml konsantrasyonda alan grupta % 2,7 ve remifentanili 3 ng/ml konsantrasyonda alan grupta % 2 olarak bulmuşlar. Böylelikle, remifentanilin desfluran MAC değerini doza bağlı olarak % 57 – 60 oranında azalttığı sonucuna varmışlardır.

Katoh ve arkadaşlarının⁽¹⁰²⁾ yaptığı benzer bir çalışmada ise sevofluran anestezisi altında abdominal cerrahi geçirecek 226 hastaya plazma konsantrasyonu 3 ve 6 ng/ml olacak şekilde fentanil uygulanmış ve sevofluranın MAC değerinde sırasıyla % 61 ve % 74 azalma saptanmıştır.

Glass ve arkadaşlarının⁽¹⁰³⁾ fentanille yaptıkları çalışmada fentanilin yüksek dozlarının (> 2 ng/ml) anesteziden derlenmeyi geciktirdiği ve solunum depresyonu yaptığı bulunmuştur. Bu çalışmada solunum depresyonundan kaçınmak için fentanil plazma konsantrasyonunun 2 ng/ml'yi aşmaması gerektiği, 1-2 ng/ml aralığındaki plazma konsantrasyonunun isofluran ile birlikte yeterli anestezi sağladığı söylenmektedir.

Anesteziye opioid eklenmesinin yarattığı hemodinamik ve hormonal değişiklikler⁽¹⁰⁴⁾, elektroensefalografik değişiklikler⁽¹⁰⁵⁾, solunum depresyonu⁽¹⁰⁶⁾ ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Opioidlerin solunum depresyonu, sempatik tonusta azalma, histamin salınımı, vagal uyarı, myokard depresyonu, kas rijiditesi, mide boşalması ve intestinal motilitede azalma, detrusor kası ve sfinkter tonusunun artması ile idrar retansiyonu gibi solunumsal, hemodinamik, gastrointestinal ve genitoüriner yan etkileri vardır. Özellikle hemodinamik ve solunumsal etkileri azot protoksit, potent inhalasyon anestezikleri veya benzodiazepinlerle kombine edildiklerinde artar⁽¹⁰⁷⁾. Opioidlere ait bu ciddi yan etkiler bize çalışmamızda yan etkileri daha az, güvenlik profili geniş bir analjezik olan intravenöz parasetamölü kullanmayı düşündürdü.

Primer olarak santral sinir sistemi üzerinde siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistem üzerinde indirekt etkileşim yoluyla etki ettiğine inanılmakla beraber, parasetamolün analjezik etki mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır.^(74,108)

Parasetamol, intraserebrovasküler ya da intratekal uygulanmasının ardından hayvanlardaki santral etki mekanizmasıyla uyumlu olarak antinosiseptif etkiler (doku yaralanması ve inflamasyonun oluşturduğu ağrıyı giderici etkiler) gösterir. ⁽⁷⁵⁾

Yakın zamanda, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek miktarlarda bulunan üçüncü bir COX tanımlanmıştır: COX3. COX3'ün, parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır.⁽⁷⁸⁾ Parasetamolün prostoglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Hayvan çalışmaları, serotonerjik yollar hasar gördüğünde, tükendiğinde ya da bloke olduğunda parasetamolün antinosiseptif etkinliğinin azaldığını göstermiştir. ^(79,80,81)

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

İnhalasyon anestezikleri, 5HT3 (serotonin) reseptör fonksiyonu üzerinde ajan spesifik etkiye sahiptirler, potansiyalize ya da inhibe edebilirler. İnhalasyon ajanı uygulanmasından sonra beyin birçok bölgesinde serotonin düzeyleri değişmemesine karşın bazı özel bölgelerde (substansiya nigra, nukleus rafe dorsalis) yükselebilir. ⁽¹¹⁰⁾

Ogasawara ve arkadaşları ⁽¹¹¹⁾ rat beyni üzerinde yaptıkları çalışmada sevofluran anestezisi alan ratlarda pons, hipotalamus, orta beyin, amigdala ve serebral kortekste serotonin düzeyinin kontrol grubuna göre önemli miktarda artış gösterdiğini saptamışlardır.

Stevens ve arkadaşları ⁽¹¹²⁾ kurbağalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında halojenli inhalasyon anesteziklerinin serotoninin h5-HT_{3AB} reseptör modülasyonunda rol oynadığını göstermişlerdir.

Bunlara benzer, inhalasyon ajanlarının ve parasetamolün serotonin yolaklarıyla ilişkisini açıklamaya yönelik birçok çalışmaya rastlamak mümkündür.

Günümüzde sağlık sistemindeki değişikliklerle birlikte kullanılan her malzemenin ve ilacın maliyeti kadar hastanın hastanede yatış süresinin de önemi büyüktür. Hastaların hastaneye attığı adımdan itibaren yapılan tetkikler ve kullanılan malzemelerin gerekliliği sorgulanmaktadır. Bu noktada hastaların ameliyat sürelerini, dolayısıyla anestezi ve postoperatif derlenme sürelerini, ağrı duyumsamalarını, sonuçta; hastanede kalış sürelerini azaltmaya yönelik laparoskopi gibi yeni cerrahi teknikler ve anestezide ilaç arayışları

sürmektedir. Anestezik gaz tüketimini azaltarak anesteziden erken derlenmeye yardımcı olabilecek preoperatif medikasyonlar hastaların ameliyathaneyi daha kısa sürede terk etmelerini sağlayacaktır. Biz de bu düşünceyle, yukarıdaki çalışmaların doğrultusunda, “preoperatif uygulanan parasetamolün volatil ajan tüketimine etkisi olabilir mi?” sorusundan yola çıkarak hastalarımıza preoperatif dönemde yeni bir form olan intravenöz parasetamol uyguladık. Etkin plazma konsantrasyonuna ulaşması için intravenöz parasetamol infüzyonunu operasyondan 45 dk önce yaptık. Volatil ajan tüketimi Parasetamol Grubunda ($89,6 \pm 29,7$ ml), Kontrol Grubuna ($98,4 \pm 41$ ml) göre daha az olmasına karşın bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Alhashemi ve arkadaşlarının ⁽¹¹³⁾ yaptığı çalışmada, tonsillektomi geçirecek 80 çocuk iki gruba ayrılarak, anestezi indüksiyonundan hemen sonra birinci gruba 15 mg/kg intravenöz parasetamol, diğer gruba 1 mg/kg intramusküler meperidin uygulanmış. Hastaların postoperatif ağrı, kan basıncı, ağlama, hareket, ajitasyon ve sedasyon dereceleri değerlendirilmiş. Sonuçta; intravenöz parasetamolün meperidin kadar analjezi sağladığı, daha az sedasyona neden olduğu ve bu gruptaki çocukların daha erken taburcu olduğu sonucuna varılmıştır.

Norholt ve arkadaşları ⁽¹¹⁴⁾ diş çekimi ve çene cerrahisi uygulanacak 297 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, postoperatif verdikleri intravenöz parasetamolü plasebo ile karşılaştırarak yan etkileri not etmişler. Grupların kalp hızı ve kan basıncı değerleri arasında fark gözlememişler. Dolayısıyla, parasetamolün hemodinamiyi etkilemediği sonucuna varmışlardır.

Hastaları kontrol ve parasetamol olarak iki gruba ayırdığımız çalışmamızda, gruplar arasında hemodinamik stabilite (kalp hızı ve ortalama arter basıncı) açısından fark yoktu. Kontrol grubunda bir hastada intraoperatif β - bloker infüzyonu gerektirecek düzeyde hipertansiyon meydana geldi ve bu hasta çalışma dışı bırakıldı. Parasetamol grubunda ise herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Binhas ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁵⁾ yaptığı çalışmada, mamoplasti geçirecek 36 kadın iki gruba ayrılmış. Cerrahinin bitmesine 1 saat kala ilk gruba 2 gr propasetamol (parasetamolün ön ilacı), ikinci gruba plasebo olarak salin verilmiş. Her iki gruba da cerrahi süresince remifentanil infüzyonu yapılmış. Operasyon sonunda ağrı skorlarının yanında anesteziden derlenmeleri de değerlendirilmiş ve ekstübasyon zamanları arasında fark görülmemiş. Bizim çalışmamızda da grupların ekstübasyon zamanı ve sesli uyarana göz açma zamanı arasında fark yoktu.

Son dönemlerde postoperatif analjezinin preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması, preemptif analjezinin önemini artırmıştır. Preemptif analjezi, ağrılı uyarandan önce analjezik uygulayıp daha sonra oluşacak ağrıyı önlemeyi ya da azaltmayı amaçlar.

Reynolds ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ⁽¹¹⁶⁾; 2-8 yaş arası 28 çocuktan bir gruba tonsillektomi operasyonundan önce 15 mg/kg oral parasetamol, diğer gruba operasyondan sonra 20 mg/kg rektal parasetamol vermişler. FLACC skoru (yüz ifadesi, bacak hareketi, aktivite, ağlama ve huzursuzluk) ile ağrı değerlendirmesi yapmışlar. Preoperatif dönemde parasetamol alan çocuklarda FLACC skorunu daha düşük bulmuşlar. Çalışmacılar; preoperatif uygulanan parasetamolün daha iyi analjezi sağladığı sonucuna varmışlardır.

Schmidt ve arkadaşları ⁽¹¹⁷⁾ tonsillektomi yapılacak 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada iki gruba ayırdıkları hastalara rektal diklofenak ve rektal parasetamolü preoperatif dönemde, operasyondan 20 dk önce uygulamışlar; VAS ile postoperatif ağrıyı ve petidin gereksinimini değerlendirmişler. Sonuçta, her iki grup arasında postoperatif ağrı skorları ve petidin gereksinimleri arasında fark görülmemiş.

Bolton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ⁽¹¹⁸⁾ 1 - 6 yaş arası ASA I –II 30 çocuğa miringotomi operasyonundan 30 dk önce 40 mg/kg oral parasetamol uygulanmış. Sevofluran indüksiyonundan sonra intravenöz sıvı verilmeden damar yolu açılarak 0,4 ml kan örneği alınmış ve parasetamol plazma seviyesine bakılmış. Preoperatif parasetamol dozundan 60 dk sonra tekrar kan örneği alınarak plazma seviyesi kontrol edilmiş. Operasyon sonrasında 30 dakika boyunca her 10 dakikada bir CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) ile ağrıları değerlendirilmiş. 4 yaş üstündeki çocukların ağrı değerlendirmesi için PCT (The Poker Chip Tool) kullanılmış. CHEOP skalasında 9 ve üzeri puan alan çocuklara 1 mg/kg oral kodein verilmiş. Hastaların % 57'sinde 24 saat boyunca ek analjezik gereksinimi olmamış. 60. dakikadaki ortalama plazma parasetamol seviyesi 250 µmol/l bulunmuş. Plazma parasetamol düzeyi 247 µmol/l altında ise CHEOP skalası 9'un üzerinde kaydedilmiş. Sonuçta çalışmacılar, preoperatif yüksek doz parasetamolün sağlıklı, iyi hidrate çocuklarda toksisiteye neden olmadığı (hepatotoksisite ile ilgili kayıtlara 90 mg/kg üzerindeki dozlarda rastlandığı) ve kullanılabilirliğine dikkat çekmişler.

Biz de çalışmamızda bir gruba operasyondan 45 dk önce intravenöz parasetamol uyguladık. Erken postoperatif dönemde, derlenme ünitesinde salin uyguladığımız kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak fark olmasa da parasetamol grubunun VAS skorları daha düşüktü. Uygulaması kolay, özel bir set ya da donanım gerektirmeyen intravenöz

parasetamolün preemptif analjezik olarak iyi bir seçim olabileceğini, fakat bu konuda daha geniş serilerle yapılan çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Hahn ve arkadaşları, ⁽¹¹⁹⁾ laparoskopik tüp ligasyonu uygulanacak 64 bayan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalara; postoperatif 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg intravenöz propasetamol ve plasebo vererek postoperatif HKA ile uyguladıkları alfentanil tüketimine ve VAS değerlerine bakmışlar. Parasetamol uygulanan gruplarda alfentanil tüketiminin, plasebo grubuna göre önemli derecede azaldığını bulmuşlardır.

Dejonckheere ve arkadaşlarının ⁽¹²⁰⁾ yaptığı çalışmada, tiroidektomi geçiren 80 hastaya postoperatif tek doz intravenöz 2 gr propasetamol (1gr parasetamole eşdeğer) veya 1,5 mg/kg tramadol uygulamışlar. Sonrasında HKA ile morfin vermişler ve 6 saat süresince ağrılarını değerlendirmişler. Tramadolün, optimal analjeziyi sağlayamasa da parasetamole göre analjezi kalitesi daha iyi, fakat bulantı kusma sıklığı daha fazla bulunmuştur.

Binhas ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁵⁾ yaptığı çalışmada, mamoplasti geçirecek 36 kadın iki gruba ayrılmış. Cerrahinin bitmesine 1 saat kala ilk gruba 2 gr propasetamol, ikinci gruba plasebo olarak salin verilmiş. Her iki gruba da cerrahi süresince remifentanil infüzyonu yapılmış. Postoperatif dönemde hastaların ağrı skorlarına ve morfin tüketimlerine bakılmış. Sonuçta; parasetamol alan grupta morfin tüketimini daha düşük bulmuşlar. Ekstübasyon sırasında her iki grubun da ağrı skorları benzer olmasına karşın, ekstübasyondan 1 saat sonra parasetamol grubunun ağrı skoru plasebo grubundan daha düşük bulunmuştur.

Lahtinen ve arkadaşlarının ⁽¹²¹⁾ elektif koroner arter by-pass cerrahisi geçirecek 79 hastada yaptığı çalışmada, postoperatif hastalara 2 gr propasetamol ve plasebo 6 saatlik aralıklarla 72 saat boyunca uygulanmış. Ekstübasyondan sonra aynı zamanda her iki gruba da HKA ile oksikodon verilmiş. VAS ile günde dört defa ağrıları değerlendirilmiş, bir kez de solunum fonksiyon testi yapılmış. Sonuçta hastaların VAS değerleri, oksikodon tüketimleri ve yan etkileri arasında anlamlı fark bulunamamış.

Hernandez ve arkadaşlarının ⁽⁶⁵⁾ 42 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, spinal füzyon cerrahisi sonrası 72 saatlik sürede, altı saatlik aralıklarla bir gruba parasetamol, diğer gruba plasebo verilmiş. Her iki gruba da morfin ile HKA hazırlanmış. Takiplerde morfin tüketiminin parasetamol grubunda % 46 oranında daha az olduğu bulunmuş.

Peduto ve arkadaşlarının ⁽⁶⁷⁾ kalça artroplastisi geçirecek 89 hastada yaptığı çalışmada, cerrahi sonrası bir gruba 6 saatlik aralıklarla 4 kez İ.V. parasetamol, diğer gruba plasebo verilmiş. Postoperatif HKA ile hazırlanan morfin tüketimi ve VAS ile ağrı skorlarına bakılmış. Sonuçta, morfin tüketimi parasetamol grubunda plasebo grubuna göre daha az

bulunmuş. İlk 24 saatlik ağrı skorları parasetamol grubunda daha az olmakla birlikte, sonraki takiplerde her iki grubun ağrı skorları farklı değilmiş.

Biz de hastalarımıza cerrahi sonrası serviste HKA cihazı ile meperidin uyguladık. Takiplerimizde Parasetamol Grubunda Kontrol Grubuna göre HKA cihazındaki analjezik uygulama sayısı ve giden analjezik miktarları belirgin olarak düşük bulundu ($p < 0,05$). Bu bulgular preemptif analjezik olarak preoperatif dönemde intravenöz parasetamol verilen hastaların postoperatif dönemde daha az ağrı duyduklarını göstermektedir.

Padda ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, ⁽¹²²⁾ şaşılık cerrahisi geçirecek 90 çocuk iki gruba ayrılarak gruplara preoperatif dönemde sırasıyla rektal parasetamol ve intravenöz fentanil - droperidol uygulanmış. Postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kusma, parasetamol grubunda (% 9), fentanil – droperidol grubundan (% 13) daha az bulunmuş. Anesteziden derlenme, sözlü komutlara uyma, oral alım zamanı ve normal aktiviteye dönme zamanı ise parasetamol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa, maliyet - etkinlik analizlerinde de parasetamol, fentanil – droperidol grubundan önemli oranda üstün bulunmuş. Bizim çalışmamızda bulantı, kusma, kaşıntı, uygulanan cilt bölgesinde döküntü gibi yan etkilere rastlanılmadı.

Sonuç Olarak;

Şimdiye dek, preemptif analjezi oluşturarak intraoperatif anestezi miktarını ve postoperatif analjezik miktarını azaltmak amacıyla birçok ajan kullanılmıştır. Yan etkileri fazla ve maliyeti yüksek olanların yerine, yan etkisi az, güvenlik profili geniş, uygulaması kolay ve maliyeti de çok düşük olan intravenöz parasetamol kullanarak yaptığımız bu çalışmada, parasetamolün intraoperatif volatil ajan tüketimini etkilemediği, buna karşın postoperatif analjezik tüketimini azalttığı gözlenmiştir. Postoperatif dönemde sağlanacak yeterli analjezinin sadece komplikasyonları azaltmakla kalmayıp aynı zamanda hızlı iyileşmeyi de sağladığı düşünülürse, preemptif analjezide intravenöz parasetamolün iyi bir alternatif olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004, S: 37-64.
2. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004, S: 67-70.
3. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004, S: 620.
4. Duke J. Anesthesia Secrets, Hanley- Belfus inc, Colorado, 2006, pp:165-168.
5. Kelly SJ, Myles PS, Bain D, Rosow C, Ramsay J. Intraoperative bispectral index monitoring and early extubation after cardiac surgery in patients with a history of awareness under anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000, 14: 726- 730.
6. ASA, Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring (Approved by the house of delegates on October 25, 2005); A report by the American Society of Anesthesiologists taskforce on intraoperative awaranness, page 3.
7. Sebel P. S, Lang E, Rampil I. J. Et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg.* 1997, 84: 891- 899.
8. Mahla E. M., Black S, Cucchiara R.F. Neurologic Monitoring. In: Miller's Anesthesia, Ronald D. Miller (ed). Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp: 1511-1525.
9. Kochs E., Bischoff P., Pichlmeier U., Schulte E. J. Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane / nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology.* 1994, 80: 1026-1034.
10. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. A comparison of the clinical usefulness of three electroencephalogram monitors: Bispectral index, processed electroencephalogram and auditory evoked potentials. *Anesth Analg.* 2004, 98: 1341-1345.
11. Levy W. J., Shapiro H. M., Maruchak G., Meathe E. Automated EEG processing for intraoperative monitoring: Acomparison of techniques. *Anesthesiology.* 1980, 53: 223-236.
12. Tonner PH, Scholz J. The sinking brain: How to measure consciousness in anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006, 20: 1- 9.
13. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006, 20: 81- 99.
14. Newfield P, Cottrell EJ. Nöroanestezi El Kitabı. Aypar Ü (çeviri ed.). Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara. 2003, 34- 37.
15. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiology Clin North Am.* 2001, 19: 947- 966.
16. Olson MD, Chioffi MS, Macy GE, Meek GL, Cook HA. Potential benefits of BIS

- monitoring in critical care: A case study. *Crit Care Nurse*. 2003, 23-24.
17. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. McGraw- Hill, New York, 2002, pp: 86-126.
 18. Stuss DT, Meiran N, Guzman DA, Lafleche G, Willmer J. Do long tests yield a more accurate diagnosis of dementia than short tests? A comparison of 5 neuropsychological tests. *Arch Neurol*. 1996, 53: 1033-1039.
 19. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates bispectral index. *Anesthesiology*. 2000, 92: 1485- 1457.
 20. Sebel PS, Lang E, Rampil I. J, White PF et all. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg*. 1997, 84: 891-899.
 21. Luginbühl M., Schnider T. W. Detection of awareness with the bispectral index: Two case reports. *Anesthesiology*. 2002, 96: 241-243.
 22. Stanski D. R., Shafer S. L. Measuring Depth of Anesthesia. In: *Miller's Anesthesia*, Ronald D. Miller (ed), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp: 1249-1257.
 23. Kearse L. A, Manberg P, Chamoun N, DeBros F. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol / nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1994, 81: 1365-1370.
 24. Liu J., Singh H., White P. W. Electroencephalographic bispectral analysis predicts the depth of midazolam – induced sedation. *Anesthesiology*. 1996, 84: 64-69.
 25. Schmidt G. N., Bischoff P., Standl T. et al. Narcotrend, bispectral index and classical electroencephalogram variables during emergence from propofol / remifentanil anesthesia. *Anesth Analg*. 2002, 95: 1324-1330.
 26. Myles P. S., Leslie K., McNeil J. Et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the B- Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004, 363: 1757-1763.
 27. Liu J., Singh H., Wu G., Gaines G. Y. Use of the EEG bispectral index to predict awakening from general anesthesia. *Anest Analg*. 1994, 78: 1-5.
 28. Bannister C. F. , Brosius K.K., Sigl J. G. Et al. The effect of bispectral index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg*. 2001, 92: 881-887.
 29. Song D., Vlyman J., White P.W., Is the bispectral index useful in predicting fast- tract eligibility after ambulatory anesthesia with propofol and desflurane. *Anesth Analg*. 1998, 87: 1245-1248.
 30. Erdine S. Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000, S:13-111.

31. Güzeldemir M.E. Ağrı tedavisinde Genel Prensipler ve Örnekler. Gata As. Tıp Fak. Anesteziyoloji ders notları, 2000.
32. Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber protection to the spinal cord. *Exp Neurol.* 1996, 16: 316-332.
33. Birrell GJ, McQueen DS, Iggo A, Coleman RA, Grubb BD. PG I₂ – induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. *Neurosci Lett.* 1997, 124: 5-8.
34. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. *J. Neurosci.* 1993,13: 2273-2286.
35. Cohen RH, Perl ER. Contributions of arachidonic acid derivatives and substance P to the sensitization of cutaneous nociceptors. *J. Neurophysiol.* 1990, 64: 457-464.
36. Walker K, Perkins M, Dray A. Kinins and kinin receptors in the nervous system. *Neurochem Int.* 1995, 26:17-26.
37. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth.* 1995, 75:125-131.
38. Suzuki H. Recent topics in the management of pain: development concept of the preemptive Analgesia. *Cell Transplant.* 1995, 4: 53-56.
39. Garcia-Leme J, Hamamura L, Leite MP, Rochae Silva M. Pharmacological analysis of the acute inflammatory process induced in the rat's paw local injection of carragenin and heating. *Br J Pharmacol.* 1973, 48: 88-96.
40. 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.
41. Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined microiontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain.* 1991, 47: 85-93.
- 42.Coderre TR, Katz J, Vaccarion AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain.* 1993, 52: 259-285.
43. Yugo O, Kitahata LM, Collins JG, et al. Fentanyl and alfentanil suppress brainstem pain transmission. *Anesth Analg.* 1985, 64: 597-600.

44. Mallenholt P, Post C, Rawal N, Freedman J, Hokfelt T, Paulsson I. Antinociceptive and neurotoxic actions of somatostatin in rat spinal cord after intrathecal administration. *Pain*. 1988, 32: 95-105.
45. Crile G. W. :The kinetic theory of shock and it's prevention through anociassociation (shockless operation). *Lancet*. 1993, 185: 716.
46. Woolf C. J. : Evidence for a central component of post injury pain hypersensitivity. *Nature*.1983, 306 : 686-688.
47. Wall P. D. : The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988, 33: 289-290.
48. Kissin I. : Preemptive analgesia. Why it's effect is not always obvious? *Anesthesiology*. 1996, 84: 1015-1019.
49. Plesan A., Hedman U., Xu J.X., Wiessen Z. Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth. Analg.* 1998, 86: 825-829.
50. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom*. 2000, 12(2): 69-75.
51. Dubner R., Ruda M. A. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci*. 1992, 15: 96-102.
52. Özyalçın S. Preemtif analjezi. *Ağrı*. 1995, 7(2): 9-10.
53. Barış S., Sarıhasan B., Tür A. Preemtif analjezi: Postoperatif ağrı tedavisindeki yeri. *Sendrom*. 1999, 11(1): 110-113.
54. Sungurtekin H., Serin S., Gürses E., Gönüllü M. Preemtif piroksikam analjezisinin laparoskopik batın cerrahisindeki etkinliği. *Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası*. 1999, 27: 38-41.
55. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004, S: 98.
56. Fukuda K. Intravenous Opioid Anesthetics. In: *Miller's Anesthesia*, Ronald D. Miller (ed), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp: 387-388.
57. Shafer S.L., Schwinn D.A. Basic principles of pharmacology related to anesthesia. In: *Miller's Anesthesia*, Ronald D. Miller (ed), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp: 96-97.
58. Kehlet H. et al. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993, 77: 1048-1056.
59. Fletcher D. et al. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth*. 1997, 44(5): 479-485.

60. Zhou TJ. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth. Analg.* 2001, 92:1569-1575.
61. Varrassi G. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with Patient Controlled Analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth. Analg.* 1999, 88: 611-616.
62. Van Aken H. Assessing Analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: Comparison with morphine after dental surgery. *Anest Analg.* 2004, 98: 159-165.
63. Jarde O. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest.* 1997, 14(6): 474-481.
64. Sindet-Pedersen S. A phase III, double-blind, placebo and active Controlled, randomized study to determine the onset and duration of analgesic efficacy of propacetamol 2g administered as an injection or an infusion in patients with postoperative pain following oral surgery. *British J Anaest.* 2005, 94(5): 642-648.
65. Hernandez-Palazon J et al. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg.* 2001, 92: 1473-1476.
66. Delbos A. The morphine-sparing effect of propacetamol in ortopedic postoperative pain. *J. Pain Sympt Manage.* 1995,10(4): 279-286.
67. Peduto VA. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998, 42: 293-298.
68. Lange-Moller P. Ready to use iv. Acetaminophen (paracetamol): Comparable analgesic efficacy, but beter local safety that its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anest Analg.* 2005, 101: 90-96.
69. Murat I. Safety and analgesic efficacy of a new iv. paracetamol solution in children (aged 1 to 12) after inguinal hernia repair. *Pediatr Anaesth* 2005, 15(8): 663-670.
70. Schmitt, E. Ready to use injectable paracetamol: easier, safer, lowering workload and costs. *EJHP.* 2003, 9(6): 96-102.
71. Flouvat B et al. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healty subjects. *Intl J Clin Pharmac and Therap.* 2004, 42(1): 50-57.

72. Perfalgan ürün monografi. Bristol Myers Squibb İlaçları. 2005, S:7.
73. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs*. 1986, 32(4): 46-59.
74. Carlsson KH. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents; metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain*. 1988, 32: 313-326.
75. Bonnefont J. Mechanism of antinociceptive effect of paracetamol. *Drugs*. 2003, 63 Special Issue 2:1-4.
76. Graham GG. İnhibition of Prostaglandin synthesis in intact cells by paracetamol. *Inflammopharmacology*. 2001, 9(1-2): 131-142.
77. Flower RJ. İnhibition of Prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetaminophenol). *Nature*. 1972, 240: 410-411.
78. Chandrasekharan NV. COX-3, a cyclooxygenase-I variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure and expression. *PNAS*. 2002, 99 (21): 13926-13931.
79. Tiolsen A. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur. J. Pharmacol*. 1991, 193: 193-201.
80. Pelissier T. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine 3 receptors: invivo and invitro evidence. *J. Pharmacol Exp. Therapeut*. 1996, 278(1): 8-14.
81. Pini LA. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol*. 1996, 308:31-40.
82. Prescott LF. et al. Paracetamol: past, present and future. *Am J Therapeut*. 2000, 7(2): 143-147.
83. Aydınlı İ. Postoperatif Analjezi Sonucu Etkiler mi? XXXI. TARK Bildiri ve Panel Kitabı. 1997, S:17.
84. Christian J, Hermes T, Annie R, Fayezi F, Philippe L, Jean LB. Postoperative Pulmonary Complications; Epidural Analgesia Using Bupivacaine and Opioids Versus Parenteral Opioids, *Anesthesiology*. 1993, 78: 666-676.
85. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain Control after Thoracic Surgery. *Anesthesiology*. 1994, 81: 737-759.

86. Yegül İ. Postoperatif Analjezi İlkeleri, Ağrıda Multidisipliner Yaklaşımlar II. IV. Ulusal Ağrı Kongresi Kitabı. İstanbul, 1993, S:19.
87. Liu S, Randall LC, Neal JM. Epidural Anesthesia and Analgesia: Their role in Postoperative Outcome, Anesthesiology. 1995, 82:1474-1506.
88. Güzeldemir M.E. Postoperatif Ağrı Tedavisi, GATA Bülteni. 1996, 38: 273-277.
89. Morgan M, Taylor T.H, Major E. Hazards of Postoperative Pain and its Management, In: Hazards and complications of Anesthesia. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1993, pp: 225-238.
90. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, et al. Postoperative Myocardial Ischemia: Therapeutic Trials Using Intensive Analgesia Following Surgery, Anesthesiology. 1992, 76: 342-353.
91. Ready, L.B. Acute Postoperative Pain. In: Miller's Anesthesia, Ronald D. Miller (ed), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 1994, pp: 2327-2344.
92. Moller IM, Dinesen K, Sondergard S, Knigge U, Kehlet H. Effect of Patient Controlled Analgesia on Plasma Catecholamine; Cortizol and Glucose Concentrations after Cholecystectomy. Br. J. Anaesth. 1988, 61: 160-164.
93. Topuzlu C. Cerrahi Açıdan Postoperatif Analjezi Uygulamalarının Önemi, Ağrıda Multidisipliner Yaklaşımlar II. IV. Ulusal Ağrı Kongresi Kitabı, İstanbul, 1993 S:11.
94. Aksoy ŞM. İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezide Morfin ve Fentanilin Etkilerinin Karşılaştırılması, Ankara, 1996.
95. Woolf CJ. Recent Advances in the Pathophysiology of Acute Pain. British J. Anaesth. 1989, 63: 139-146.
96. Sistem Kullanım Klavuzu, Pain Management Provider, Abbott İlaçları, İstanbul,1995, 2-15.
97. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (PCA), Ufuk Matbaacılık, İstanbul. 1998, S: 1-10.
98. Yücel A. PCA; Yararları, Zararları. XXXI. TARK Paneli Bildiri Kitabı. 1997, S: 152-155.
99. Kayaalp O. :Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Yayıncılık, Ankara, 2002; S: 928.
100. Stanski D. R. , Shafer S. L. Measuring Depth of Anesthesia. In: Miller's Anesthesia, Ronald D. Miller (ed), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp: 1249-1257.

101. Albertin A, Dedola E, Bergonzi PC. The effect of two target- controlled concentrations (1-3ng/ml) of remifentanyl on MAC of desflurane. *Eur J Anest.* 2006, 23(6): 510-516.
102. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A: The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology.* 1999, 90: 2.
103. Glass PSA, Jacobs JR, Smith RL: Pharmacokinetic model-driven infusion of fentanyl: Assessment of accuracy. *Anesthesiology.* 1990, 73:1082-1090.
104. Lange S, Boscoe MJ, Stanley TH: Comparison of sufentanil O₂ and fentanyl-O₂ for coronary artery surgery. *Anesthesiology.* 1982, 56: 112-118.
105. Van de Walle J, Lauwers P, Ariaensen H: Double blind comparison of fentanyl and sufentanil in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1976, 27: 129-138.
106. Scott JC, Cooke JE, Stanski DR: Electroencephalographic quantitation of opioid effect: Comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology.* 1991, 74: 34.
107. Kayhan Z. *Klinik Anestezi, Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004, S: 104-105.*
108. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs.* 1986, 32 Suppl. 4: 46-59.
109. Pickering G, Loriot MA, Libert F: Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther.* 2006, 79(4): 371-378.
110. Koblin D.D. Mechanisms of Action. In: *Miller's Anesthesia*, Ronald D. Miller (ed), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, page: 113.
111. Ogasawara H, Takahashi S, Kudo T. Effect of sevoflurane anesthesia on serotonin metabolism in rat brain. *Masui.* 1993, 42(10): 1412-1417.
112. Stevens R, Rüsç D, Solt K. Modulation of human 5-Hydroxytryptamine type 3AB receptors by volatile anesthetics and n-alcohols. *The Journal of Pharmacology and Therapeutics.* 2005, 314(1): 338-345.
113. Alhashemi JA. And Daghistani MF. Effects of intraoperative i.v. acetaminophen vs i.m. meperidine on post-tonsillectomy pain in children. *British J. Of Anaesthesia.* 2006, 96(6):790-795
114. Norholt SE, Juhl G, Tonnesen E. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *European journal of pain.* 2006, 10: 371-377.
115. Binhas M, Decailliot F, Suen P. Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanyl-based anesthesia: a randomized control trial *BMC Anesthesiol.* 2004, 4(1): 6.

116. Reynolds P, Romej M, Merkel S. Effect of preemptive acetaminophen on postoperative pain scores and oral fluid intake in pediatric tonsillectomy patients. *Journal of the American Association of nurse anesthetists*. 1996, 64(6): 535-540.
117. Schmidt A, Björkman S, Akeson J. Preoperative rectal diclofenac versus paracetamol for tonsillectomy: effects on pain and blood loss. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001, 45: 48-52.
118. Bolton P, Bridge H, Montgomery C. The analgesic efficacy of preoperative high dose oral acetaminophen after bilateral myringotomy and tube insertion in children 2002; 12: 29.
119. Hahn TW, Mogensen T, Lund C. Analgesic effect of i.v. paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003, 47(2): 138-145.
120. Dejonckheere M, Desjeux L, Deneu S. Intravenous tramadol compared to propacetamol for postoperative analgesia following thyroidectomy. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2001, 52(1): 29-33.
121. Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anest Analg*. 2002, 95(4): 813-819.
122. Padda GS, Cruz OA, Krock JL. Comparison of postoperative emesis, recovery profile, and analgesia in pediatric strabismus repair. Rectal acetaminophen versus intravenous fentanyl-droperidol. *Ophthalmology*. 1997, 104(3): 419-424.