



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**MAJÖR JİNEKOLOJİK CERRAHİLERDE İV
DEKSKETOPROFEN VE PARASETAMOL'ÜN
POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN VE YAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cansel KARAALI

KAYSERİ – 2010



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**MAJÖR JİNEKOLOJİK CERRAHİLERDE İV
DEKSKETOPROFEN VE PARASETAMOL'ÜN
POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN VE YAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cansel KARAALI

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Gülen GÜLER

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Adem Boyacı başta olmak üzere eğitimim suresince katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıŐmamda ve uzmanlık eğitimim suresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danıŐmanım Doç. Dr. Gülin Güler hocama yardımları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalıŐmalarım boyunca desteğini esirgemeyen eŐim Dr. Riyat Karaali'ye sabrı ve fedakarlığı için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
SEMBOL VE KISALTMALAR	IV
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AĞRI.....	3
2.1.2. Ağrının sınıflandırılması.....	3
2.1.2. Akut ağrı nörofizyolojisi.....	4
2.1.3. Tedavi Edilmeyen Akut Ağrının Zararlı Etkileri.....	5
2.2. POSTOPERATİF ANALJEZİ YÖNTEMLERİ (16).....	7
2.2.1. Opioidler	8
2.2.2. Tramadol	11
2.3. NSAİ İLAÇLAR	11
2.3.1. NSAİ ilaçların Sınıflandırılması	12
2.3.2 NSAİ İlaçların yan etkileri.....	13
2.3.3. Deksketoprofen Trometamol (ARVELES, I.E. Ulagay, Menarini grup)	14
2.3.4. Parasetamol	15
2.4. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA, PCA).....	16
2.4.1. HKA’de Kullanılan Terimler	16
2.4.2. Hasta Kontrollü Analjezi’de Program Seçimi	17
2.4.3. HKA Uygulamalarında Monitörizasyon.....	17

2.4.4. HKA'de Opioid Kullanımı.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	41

SEMBOL VE KISALTMALAR

Ark	: Arkadaşları
ASA	: American Society of Anesthesiologists
COX	: Siklooksijenaz
Dk	: Dakika
GİS	: Gastrointestinal sistem
Gr	: Gram
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
İM	: İntramüsküler
IV	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
KVS	: Kardiyovasküler sistem
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmHg	: Milimetre civa
µg	: Mikrogram
µ₁	: Mü opioid reseptörü
NSAİİ	: Non-Steroidal Antiinflamatuvar ilaç
OAB	: Ortalama arter basıncı
PCA	: Hasta Kontrollü Analjezi
PG	: Prostaglandin
POBK	: Postoperatif bulantı kusma
SF	: Serum fizyolojik
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SpO₂	: Periferik oksijen satürasyonu
VAS	: Visuel Analog Skala

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1. Opioid reseptörleri ve etkileri	9
Tablo 2. Opioidlerin yan etkileri	9
Tablo 3. Opioidlerin sınıflandırılması	10
Tablo 4. Ramsey sedasyon skalası	22
Tablo 5. Grupların demografik özellikleri.....	23
Tablo 6. Grupların OAB değerleri.....	24
Tablo 7. Grupların KAH değerleri	26
Tablo 8. Gruplarda ortalama VAS skorları	28
Tablo 9. Grupların tramadol tüketimleri	29
Tablo 10. Gruplarda sedasyon skorları.....	30
Tablo 11. Gruplarda postoperatif bulantı skorları	30
Tablo 12. Gruplarda gözlenen yan etkiler	31
Grafik 1. Gruplarda ortalama arter basınç değerleri	25
Grafik 2. Gruplarda ortalama kalp atım hızı değerleri.....	27
Grafik 3. Gruplarda VAS değerleri.....	28

**MAJÖR JİNEKOLOJİK CERRAHİLERDE İV DEKSKETOPROFEN VE
PARASETAMOL'ÜN POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN VE YAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Postoperatif ağrı, morbidite ve mortaliteyi artıran, hastanede kalış süresini uzatan en önemli faktörlerden biridir. Günümüzde, postoperatif ağrı tedavisinde intravenöz hasta kontrollü analjezi yöntemi ile nonopioid ve opioid analjeziklerin birlikte kullanımı yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu çalışmada; majör jinekolojik cerrahide intraoperatif intravenöz yolla verilen tek doz deksketoprofen ve parasetamolün analjezik etkinliğini karşılaştırmayı ve yan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve yöntem: Majör jinekolojik cerrahi planlanan ASA I-II grubu, 18-65 yaş arası 90 hasta çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak üç gruba ayrıldı.

Cerrahi bitiminde fasiya kapatılmaya başlandığında **Grup P** (n=30, parasetamol grubu)'ye 1 gr parasetamol 100 ml'lik serum fizyolojik içinde, **Grup D** (n=30, deksketoprofen grubu)'ye 50 mg deksketoprofen 100 ml'lik serum fizyolojik (SF) içinde, **Grup K** (n=30, kontrol grubu)'na ise 100 ml SF, IV infüzyon şeklinde 15 dakikada uygulandı.

Her üç gruba hastalar uyandırılmadan önce 0.5 mg/kg tramadol IV yapıldı ve hasta ağrıdan ilk yakındığı zaman HKA yöntemi ile bolus dozu 20 mg, kilitli kalma süresi 15 dakika olacak şekilde tramadol uygulandı. İnfüzyon öncesi ve sonrası, postoperatif 10. dakika, 30. dakika ,1., 2., 3., 6.,12. ve 24. saatteki ortalama arter basınç (OAB) değerleri ve kalp atım hızı (KAH) değerleri kaydedildi. Postoperatif 10. dakika, 30. dakika, 1., 2., 3., 6.,12. ve 24. saatteki ağrı skorları VAS kullanılarak, sedasyon ise Ramsey'in sedasyon skalası kullanılarak değerlendirildi. Postoperatif tramadol tüketimleri 0-2, 2-6, 6-12, 12-24 saatleri arasında kaydedildi. Gruplarda görülen yan etkiler üç grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, operasyon süreleri, intra operatif fentanil tüketimleri, uyanma süreleri bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Gruplarda ortalama arter basınç (OAB) değerleri tüm ölçümlerde benzer bulunurken, kalp atım hızı (KAH) değerlerinin kontrol grubuna göre, her iki çalışma grubunda 10. ve 30. dakikalarda anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p<0.05).

Postoperatif 10. dakika, 30. dakika, 1., 2., 3., 6. saatlerdeki VAS skorlarının grup D'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenirken, grup P'de sadece postoperatif 30. dakika ve 1. saatteki VAS skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Çalışma grupları karşılaştırıldığında ise postoperatif 10. dakika dışında VAS skorları anlamlı bir farklılık göstermedi. Grup D'de tüm zamanlarda ve total tramadol tüketiminde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlenirken, bu azalmanın grup P'de 0-2 ve 2-6. saatlerde ve total tramadol tüketiminde anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Gruplar arasında sedasyon skorları ve yan etkiler açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Sonuç: Majör jinekolojik cerrahilerde, postoperatif ağrı tedavisinde deksketoprofen ve parasetamolün total tramadol tüketimini azalttığı, deksketoprofenin parasetamole göre daha etkin bir analjezi sağladığı ve her iki ilacın multimodal analjezide güvenle kullanılabilceği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Postoperatif analjezi, IV deksketoprofen, IV parasetamol, tramadol.

COMPARISON OF THE ANALGESIC AND ADVERSE EFFECTS OF DEXKETOPROFEN AND PARACETAMOL IN MAJOR GYNECOLOGICAL SURGERY

ABSTRACT

Aim: Postoperative pain is one of the most important factors which increase morbidity, mortality and duration of hospitalization. Recently, using nonopioid and opioid analgesics together by intravenous patient controlled analgesia is frequently preferred for postoperative pain treatment. In this study, we aimed to compare the analgesic and adverse effects of intravenous dexketoprofen and paracetamol in major gynecological surgery.

Patients and methods: In this study, 90 patients, ASA I-II, aged between 18-65 years, scheduled for major gynecological surgery were studied. Patients were randomized in to three groups. During the fascia closing period of the operation **Group P** (n=30, Paracetamol Group) patients received IV 1 gr of paracetamol in 100 ml of serum physiologic, **Group D** (n=30, Dexketoprofen Group) patients received IV 50 mg of dexketoprofen in 100 ml of serum physiologic, and **Group K** (n=30, Control Group) patients received IV 100 ml of serum physiologic in 15 minutes. Before awaking the patients, patients in three groups received 0.5 mg/kg tramadol intravenously and when patients first complained from pain; IV tramadol by PCA was started as: 20 mg intravenous bolus dose, 15 minutes locking time. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) values were recorded before and after infusion and at 10. and 30. minutes, 1., 2., 3., 6., 12. and 24. hours. Pain scores were assessed by VAS and sedation scores were assessed by Ramsey sedation scala at postoperative 10. and 30. minutes, 1., 2., 3., 6., 12. and 24. hours. Postoperative tramadol consumption was recorded at 0-2, 2-6, 6-12, 12-24 th hours.

Results: There were no significant differences between the groups with respect to demographic features, operation times, fentanyl consumption and recovery times. MAP values measured in all time intervals were similar between the groups, but hearth rates were significantly lower in Group P and Group D at 10. and 30. minutes when compared with control group ($p<0.05$). VAS scores were significantly lower in group D when compared with control group at postoperative 10. and 30. minutes, 1., 2., 3., 6.

hours. In group P only postoperative 30. minute and 1. hours VAS scores were significantly lower than control group. Between the study groups, there were no significant difference with respect to VAS values accept at 10. minute VAS scores. In group D, there was a significant decrease for total tramadol consumption for all times. This decrease was significant in group P at 0-2 and 2-6th. hours for total tramadol consumption ($p < 0.05$). There were no significant differences for sedation scores and adverse effects between the groups.

Conclusion: In major gynecological surgery, we can say that; dexketoprofen and paracetamol decrease postoperative tramadol consumption, dexketoprofen is more effective than paracetamol for analgesia and both analgesic agents may be use safely in multimodal analgesia.

Key words: Postoperative analgesia, dexketoprofen, paracetamol, tramadol.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki bilgi ve deneyimlerin artışına rağmen, birçok hasta, halen postoperatif ağrıya yönelik yetersiz tedavi görmektedir. Çalışmalar, postoperatif hastaların % 30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir (1).

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir (2). Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli payı vardır. Postoperatif dönemde cerrahi travmaya verilen stres yanıtı ve ağrı, hastanın iyileşmesini geciktiren, mortalite ve morbiditeyi artıran faktörlerden birisidir (3). Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi; ameliyat sonrası derlenme ve iyileşmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasına katkıda bulunan önemli bir faktördür (4).

Postoperatif ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanlar; opioid analjezikler, NSAİ ilaçlar, rejyonel bloklarda kullanılan lokal anestezi ajanları ve adjuvan ilaçlardır (1). Postoperatif ağrı tedavisinin temelinde opioid analjezikler yer almaktadır. Oldukça etkin analjezi sağlamalarına rağmen, yan etkilerinden korkulduğu için uygun dozda kullanılmamaları, postoperatif analjezinin yetersizliğine neden olmaktadır (5).

Günümüzde, postoperatif ağrının giderilmesinde farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi yöntemi önerilmektedir. Bu yöntemle, analjeziklerin additif ve sinerjik etkilerinden yararlanılarak daha düşük doz analjezik kullanılmakta, daha az yan etki ortaya çıkarken, daha etkin bir analjezi

sağlanmaktadır. Bu amaçla özellikle majör cerrahilerde postoperatif analjezi için opioidlerle kombine edilen NSAİ ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır (6).

Deksketoprofen trometamol (ARVELES 50 mg/2 ml, Menarini International): Rasemik ketoprofenin aktif enantiyomeri olan, arilpropriyonik asit grubundan, nonselektif, NSAİ ilaçtır. Etkisinin hızlı başlaması, ketopropene göre daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin dah az olması ketopropene avantajdır (7).

Parasetamol (PERFALGAN 1 gr/100 ml, Bristol-Myers Squibb): Santral etkili COX enzim inhibitörü ve olasılıkla analjezik etki mekanizması serotoninerjik sistemle de ilişkili olan, akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan güvenli ve etkin bir ilaçtır (8).

Tramadol (CONTRAMAL 100 mg/2 ml, Abdi İbrahim): Yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi sentetik bir analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol, aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır. Kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yapması, daha az sedasyona yol açması ve intestinal motiliteyi daha az etkilemesi nedeniyle postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaktadır (9,10).

Bu çalışmada; majör jinekolojik cerrahi uygulanan olgularda postoperatif analjezi amacıyla IV deksketoprofen trometamol ve parasetamolün analjezik etkinliğini ve yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI

Tanım

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; ‘Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, hoş olmayan, emosyonel ve sensoryal bir duyudur. Bu tanıma göre ağrı, bir duyu ve hoş gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznel ve kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır (11).

Akut ağrı; daima nosiseptif olup, vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir.

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayıp, doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir (2).

2.1.2. Ağrının sınıflandırılması

Ağrı; zamana, mekanizmalarına ve kaynaklandığı bölgeye göre üç şekilde sınıflandırılabilir.

1. Süresine Göre:

a.Akut Ağrı: Ani başlayan nosiseptif nitelikte, neden ile lezyon arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşmesi ile azalarak kaybolan ağrıdır. Ör: Postoperatif ağrı.

b.Kronik Ağrı: Akut hastalığın genel seyirinden daha uzun süren veya iyileşme için makul bir zaman geçtikten sonra da devam eden ağrıya kronik ağrı denir. Bir ağrının kronik ağrı haline gelebilmesi için üç ila altı aylık bir sürenin geçmesi gerekir (12).

2. Mekanizmalarına Göre:

a. Nosiseptif Ağrı: Fiziopatolojik olayların, ağrı reseptörlerini (nosiseptörler) uyarmasına bağlı ortaya çıkar.

b. Nöropatik Ağrı: Periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalık sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Ör: Diyabetik nöropati.

c. Deafferantasyon Ağrısı: Periferik ya da merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyarıların merkezi sinir sistemine iletimin kesilmesi ile ortaya çıkan ağrıdır. Ör: Fantom ağrıları.

d. Reaktif Ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Ör: Miyofasyal ağrı.

3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre:

a. Somatik Ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanır. Ağrı ani başlar, keskindir ve iyi lokalize edilir.

b. Visseral Ağrı: İç organlardan kaynaklanır, yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır, kolay lokalize edilemez. Yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir.

c. Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (13).

2.1.2. Akut ağrı nörofizyolojisi

Nosiseptörler; primer afferent sinir uçlarında, doku hasarıyla oluşan stimuluslara duyarlı olan nörolojik reseptörlerdir ve bunlar kimyasal, mekanik ve terminal uyarı ile aktive olurlar (14). Bazı reseptörler ince miyelinli A-delta lifleri ile, bazıları ise miyelinli C lifleri ile bağlantılıdır. Bu A-delta ve C lifleri ile nosiseptif uyarı, santral sinir sistemi (SSS)' ne taşınır (15).

Ağrılı uyarı dört aşamada üst merkezlere iletilir.

1-Transdüksiyon

2-Transmisyon

3-Modülasyon

4-Persepsiyon

Transdüksiyon: Sensoriyal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

Transmisyon: Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere iletilmesidir. Bu iletilmede miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenir.

Modülasyon: Ağrı modülasyonu nosiseptörlerde, spinal kordda veya supraspinal yapılarda olabilir. Bu modülasyonla ağrı inhibe edilebilir veya aɡreve edilebilir.

Persepsiyon: Transdüksiyon, transmisyon ve modülasyonla iletilen ağrının subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır.

Doku harabiyetine bağlı olarak, hasara uğramış inflamasyonlu bölgede lokal olarak salınan birçok endojen algojenik maddeler salgılanır. Bunlar; bradikinin, serotonin, P maddesi, nörokinin A, CGRP, K, nitrik oksit ve siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolundaki inflamatuvar mediatörlerdir. Bunlar yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyarak periferik sensitizasyon denilen olayı meydana getirir ve primer hiperaljezi oluşur. Böylece düşük şiddetteki uyarılar ağrıya yol açmazken ağrılı olarak algılanmaya başlanır. Doku harabiyetinden sonra ortaya çıkan inflamatuvar cevabı baskılamak için aspirin parasetamol ve diğer NSAİ ilaçlar kullanılarak siklooksijenaz yolu inhibe edilir (11,14).

2.1.3. Tedavi Edilmeyen Akut Ağrının Zararlı Etkileri

Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı, çeşitli olumsuz sonuçlar doğurur. Bu; özellikle major torasik ve abdominal ameliyatlara geçiren hastalar için geçerlidir. Tüm büyük ameliyatlarda hastada ölüm korkusuna neden olur. Daha sonra bu korku yerini genel bir endişe haline ve postoperatif ağrı korkusuna bırakır. Postoperatif ağrı ile anksiyete arasında doğru ilişki olduğu gösterilmiştir (16). Postoperatif dönemde cerrahi travmaya verilen stres yanıt ve ağrı, hastanın iyileşmesini geciktiren, mortalite ve morbiditeyi artıran faktörlerdendir (3).

Postoperatif Ağrı Sonucu Gelişen Fizyolojik Yanıtlar

Postoperatif ağrıya fizyolojik yanıtlar; pulmoner sistem, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, üriner sistem, nöroendokrin ve metabolik değişiklikler, immün sistem disfonksiyonu ve psikolojik yanıtları içerir.

Pulmoner Sistem: Özellikle torakal ve üst abdominal cerrahi sonrasında vital kapasite (VC), tidal volüm (TV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), ve birinci dakika zorlu ekspiratuar volümde (FEV1) azalma olur. Derin nefes alma ve öksürmede güçlük, hipoksi, hiperkarbi, sekresyon artışı, atelektazi ve pnömoni gelişir.

Kardiyovasküler Sistem: Artan sempatik aktivasyona bağlı hipertansiyon, taşikardi, kardiyak iş ve miyokardiyal oksijen tüketimi artışı, koroner vazokonstrüksiyon ile miyokardiyal iskemi ve enfaktüs riskinde artış meydana gelir.

Gastrointestinal ve Üriner Sistem: Gastrointestinal motilitede azalma, sekresyon ve düz kas sfinkter tonus artışı ile gastrik staz ve parolitik ileus, bulantı-kusma ve idrar yapmada zorluk gelişir.

Nöroendokrin ve Metabolik Etkiler: Katekolamin ve katabolik hormon (kortizol, ACTH, ADH, GH, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin-2) sentezinde artış, anabolizan hormonlarda (insülin, testosteron) azalma ile sodyum ve su retansiyonu, hiperglisemi, serbest yağ asidi, keton, laktat artışı, negatif nitrojen dengesi ve yara iyileşmesinde gecikme olur.

Koagülasyon Sistemi: Protein C'de azalma, plazma viskozitesinde ve prokoagülan faktörlerde artış ile koagülasyon ve tromboemboli riski artar.

İmmün Sistem: İmmünoşüpresif etki ile granülositoz, kemotaksis, T, B lenfosit ve monosit fonksiyonlarında azalma meydana gelir (1).

Postoperatif Ağrı; doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Bu tip ağrılarda erken dönemde güçlü bir opioid analjezikle tedaviye başlanılmalıdır. Opioid analjeziklerin NSAİ ilaçlarla kombine edilmesi ile hem daha güçlü bir analjezi elde edilmiş olur, hem de opioid dozu azaltılacağı için yan etki olasılığı azalmış olacaktır (17).

Preemptif analjezi; travma veya cerrahi öncesinde ağrı tedavisine başlanarak, oluşacak ağrının önlenmesi anlamına gelmektedir. Bu kavram, nörofizyolojik hayvan deneyleri temel alınarak oluşturulmuştur (18).

Multimodal analjezi; Değişik etki mekanizmasına sahip iki veya daha fazla analjezik ajanın veya analjezi yönteminin kombine edilmesidir. Dengeli analjezi de denir. Bu yöntemle additif ve sinerjistik etki sağlanarak kullanılan ajanların doz gereksinimlerinin ve yan etkilerinin azaltılarak, analjezik etkinliğinin artması sağlanır (6).

2.2. POSTOPERATİF ANALJEZİ YÖNTEMLERİ (16)

I- Opioid Uygulanması

- İnamüsküler enjeksiyon
- Subkütan
- İnavenöz
- Oral
- Rektal
- Hasta kontrollü analjezi (PCA)
- Epidural
- Sublingual
- Oral transmukozal
- Transdermal
- İnanazal

II- Nonopioid analjezik uygulaması (parasetamol, NSAİ, metamizol)

- Oral
- Rektal
- İnavenöz
- İnamüsküler
- Topikal
- Yara yerine infiltrasyon
- İnaartiküler

III- Bölgesel Yöntemler

- Epidural
- Spinal
- Paravertebral

- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- İntrapevral
- İntraartiküler

IV-Nonfarmakolojik Yöntemler

- Transkütan elektriksel stimölasyon
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur

V-Psikolojik Yöntemler

2.2.1. Opioidler

Opioid analjezikler, ağrının farmakolojik tedavisinde en önemli yere sahiptirler ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılabilen tek ilaç grubudur. Opium, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir.

Opioidler santral etkili analjeziklerdir ve kendilerine özgü reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler.

Tablo 1. Opioid Reseptörleri ve Etkileri

$\mu 1$	$\mu 2$	Delta	Kappa	Sigma (∞)
<ul style="list-style-type: none">• Supraspinal analjezi	<ul style="list-style-type: none">• Solunum depresyonu• Kalp hızında azalma• Fiziksel bağımlılık• Öfori• MiyozisKas rijiditesi	<ul style="list-style-type: none">• Spinal analjezi• Epileptojenik	<ul style="list-style-type: none">• Spinal ve supraspinal analjezi• Sedasyon• Solunum depresyonu• Miyozis	<ul style="list-style-type: none">• Psikomimetik etkiler• Disfori• Hallüsinasyon• Solunum stimülasyonu

Önceleri sadece SSS’nde bulunduğu tahmin edilen opioid reseptörlerinin günümüzde periferde bulunduğu bilinmektedir. Opioid reseptörleri gastrointestinal sistem, akciğerler, KVS ve mesane dahil olmak üzere birçok organ sisteminde bulunur (19).

Tablo 2. Opioidlerin Yan Etkileri (20).

Solunum depresyonu	İdrar retansiyonu
Sedasyon	Halüsinasyon/ deliryum
Bulantı- kusma	Kognitif bozukluk
Hipotansiyon	Kas rijiditesi
Konstipasyon	İmmün sistem etkileri
Kaşıntı	

Tablo 3. Opioidlerin Sınıflandırılması (20)

Zayıf/ Kuvvetli	Opium ve Türevleri	Agonist/antagonist
ZAYIF	DOĞAL (Fenantren türevleri)	AGONİSTLER
Kodein	Morfin	Alfentanil
Proksifen	Kodein	Kodein
Tramadol	Tebain	Diasetilmorfin
KUVVETLİ	Yarı-Sentetikler	Fentanil
Alfentanil	Diasetilmorfin	Ketobemidon
Buprenorfin	Dihidromorfinon	Levofanol
Butorfanol	Dihidrohidroksimorfinon	Meperidin
Diasetilmorfin	Buprenorfin	Metadon
Hidromorfon	Oksikodon	Oksikodon
Dihidroksimorfinon	Sentetik Opioidler	Proksifen
Oksimorfon	Levofanol	Remifentanil
Fentanil	Nalbufin	Sufentanil
		Tramadol
Ketobemidon	Naloksan	AGONİST- ANTAGONİSTLER
Levofanol	Naltrekson	Buprenorfin
Meperidin	Metadon	Butorfanol
Metadon	Proksifen	Nalbufin
Morfin	Alfentanil	Pentazosin
Nalbufin	Alfaprodin	ANTAGONİSTLER
Naloksan	Fentanil	Naloksan
Naltrekson	Meperidin	Naltreksan
Oksikodon	Remifentanil	
Pentazosin	Sufentanil	
Remifentanil	Ketobemidon	
Sufentanil		

2.2.2. Tramadol

Yapıca kodeine benzeyen fenilsikloheksanol türevi bir sentetik analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol, aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili bir ilaçtır (9). Analjezik etki gücü morfininkinden on kez daha düşüktür. Zayıf μ opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5HT) presinaptik geri alımını inhibe eder (10).

Tramadol her biri farklı mekanizmaya sahip iki enantiyomerden, (+) tramadol ve (-) tramadol, oluşan rasemik bir karışımdır. Her bir enantiyomer farmakolojik olarak aktiftir ve analjezik etkinlikte pay sahibidir. (+) Tramadol ve metaboliti; o-desmetiltramadol, μ 1 opioid agonist etki ve serotonin (5HT) geri alımının inhibisyonuna sebep olurken, (-) tramadol noradrenalin (NA)'in geri alımını inhibisyonuna yol açmaktadır. Tramadolün analjezik etkisi, her bir enantiyomerinin ayrı ayrı sağladığı analjezik etkinin toplamından daha büyüktür (10). Tramadol, içerdiği enantiyomerlerin kısmen birbirlerini antagonize etmeleri nedeniyle genelde iyi tolere edilir. Opioid komponentine bağlı yan etkiler; bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler ise; baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terlemedir (21).

Tramadol; karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir ve tramadolün % 30'u değişmeden, % 60'ı metabolitlerine dönüşerek böbreklerden atılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda ve yaşlılarda tramadol dikkatli kullanılmalıdır (20).

2.3. NSAİ İLAÇLAR

NSAİ ilaçlar; analjezik, antipiretik ve antienflamatuar özelliklere sahip olup, genellikle hafif ve orta şiddetli ağrılarda etkilidir. NSAİ ilaçların doku hasar bölgesi ve SSS'de PG sentezini inhibe ederek etkilerini gösterdikleri bilinmektedir. PG'ler arasıidonic asitten siklooksijenaz (COX) enziminin de katıldığı bir dizi süreç sonucu sentezlenirler.

NSAİ ilaçlar, COX enzimini inhibe ederler. COX'un iki izoformu vardır. Bunlar; yapısal COX-1 ve indüklenebilir COX-2 izoformlarıdır.

COX-1; normal fizyolojik fonksiyonların işlevinden sorumludur.

COX-2 ise; enflamasyon ve ağrı oluşumuna aracılık eden PG'ler üzerine etkilidir. NSAİ ilaçların bir çoğu hem COX-1'i hem de COX-2'yi nonspesifik olarak inhibe

etmektedirler. Bu nonspesifik inhibisyon sonucunda, başta gastrointestinal sistem olmak üzere, renal, hematolojik ve aşırı duyarlılık gibi önemli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Selektif COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesindeki amaç, ağrı ve hiperaljezi ile ilgili PG'lerin oluşumunun engellenmesi ve böylelikle gastrointestinal sistem, böbrekler ve damarlardaki PG oluşumunu etkilememek ve normal fonksiyonların korunmasını sağlamaktır.

Son yapılan araştırmalarda selektif COX-2 inhibitörlerinin hastalarda damar yapısını bozan ve pıhtılaşmayı etkileyen sorunlara yol açtığı gösterilmiştir ve bu tür ilaçlar 2004 yılından itibaren piyasadan çekilmiştir. Nonselektif COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapan ilaçların daha güvenli olduğu günümüzde genel kabul gören bir yaklaşımdır (17).

COX-1 ve COX-2 dışında, COX-3 olarak isimlendirilen fakat aslında COX-1'in varyantı olan enzim, parasetamol, fenasetin, antipirin ve dipiron gibi analjezik-antipiretik ilaçlarla selektif olarak inhibe edilmektedir. Sözü edilen ilaçların periferde siklooksijenazı inhibe etmesine karşın ağrı ve ateş üzerine etkili olmaları, COX-3'ün SSS'deki işlevleri ile ilgili olabilir (19).

2.3.1. NSAİ ilaçların Sınıflandırılması

1-Salisilatlar

- *Aspirin
- *Sodyum salisilat

2-Para-aminofenol türevleri

- *Parasetamol (asetaminofen)
- *Fenasetin

3-Pirazolon türevi ilaçlar

- *Aminopirin
- *Metamizol sodyum (dipiron)
- *Fenilbutazon
- *Oksifenbutazon

4-Profenler (fenilpropionik asit türevleri)

- *İbuprofen
- *Ketoprofen
- *Fenoprofen
- *Naproksen
- *Fenbufen

5-Fenilasetik asit türevleri

*Diklofenak sodyum

6-İndol asetik asit türevleri

*İndometazin *Tolmetin

*Sulindak *Ketorolak

7-Fenamik asit türevleri

*Mafenamik asit *Flufenamik asit

*Tolfenamik asit *Etofenamat

8-Oksikamlar

9-COX-2 inhibitörleri (19).

2.3.2 NSAİ İlaçların yan etkileri

İstenmeyen etkilerin büyük bir bölümü prostanooidlerin sentezinin inhibisyonundan kaynaklandığı için kaçınmak oldukça zordur.

1-Gastrointestinal Etkiler: Bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, abdominal ağrı, gastrik mukozal irritasyon, yüzeysel erozyonlar, peptik ülser alevlenmesinden, perforasyon ve kanamalara kadar uzanır.

Gastrointestinal sistemde PGE2 ve PGI2, gastrik müküs yapımını uyararak, gastrik kan akımını artırarak ve asit sekresyonunu azaltarak sitoprotektif rol oynarlar. NSAİ ilaçların gastrointestinal toksisitesinin COX-1 aracılığı ile sentezlenen PG'lerin lokal inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

2-Renal Etkiler: Glomerüler filtrasyon hızında düşüş, renin salgısının azalması, akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi, interstisyel fibrozis, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, periferik ödem, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom şeklinde sayılabilir. NSAİ ilaçlar ile COX inhibisyonu PG'lerin renal fizyolojik etkilerinin devreden çıkmasına neden olur. Ancak bu durum sağlıklı bireylerde klinik bir önem taşımaz. Bu ilaçlar yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

3-Kardiyovasküler Etkiler: NSAİ ilaçlar koroner ve sistemik vazokonstriksiyon yaparlar. Su ve sodyum retansiyonuna bağlı konjestif kalp yetmezliğini artırır. Ayrıca kan basıncını 5-10 mmHg artırır.

4-Santral Sinir Sistemi Etkileri: Baş ağrısı, uyuklama, konfüzyon, aseptik menenjit, hallüsinasyon, depresyon, tremor, tinnitus, vertigo ve korneada geçici opasiteler gelişebilir. SSS'ne ilişkin yan etkiler yaşlılarda daha sık görülür. Kulak çınlaması ve işitme kaybı, salisilatların yüksek dozunun habercisidir.

5-Hematolojik Etkiler: Trombositopeni, hemolitik anemi, agranülositoz ve aplastik anemiye yol açabilir.

6-Karaciğer Üzerine Etkiler: Hepatotoksisite, hepatit, fulminant hepatik yetesizlik görülebilir. Kronik tedavide ilk sekiz hafta karaciğer enzimleri izlenmelidir.

7-Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları: Aspirin ve benzeri ilaçlar vazomotor rinit, ödem, ürtiker, bronşial astım ve anafilaktik şoka benzer reaksiyonlara yol açabilir.

8-Deri Reaksiyonları: Uzun etkililerde daha siktir. Kaşıntı, basit eritematöz veya maküler döküntüler görülebilir.

9-Pulmoner Etkiler: Nadir olarak pulmoner alveolit oluşabilir.

10-Asit-baz Dengesi Üzerine Etkiler: Aspirin yüksek dozlarda asidoz gelişimine yol açabilir (22).

2.3.3. Deksketoprofen Trometamol (ARVELES, I.E. Ulagay, Menarini grup)

Ketoprofen; antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili, fenilpropionik asit türevi NSAİ bir ilaçtır. Fenilpropionik asit türevi ilaçların moleküllerinde bir kiral merkez bulunduğu için S ve R enantiyomerleri vardır. S-enantiyomerlerinin COX'u inhibe edici ve analjezik etki gücü, R şekline göre çok fazladır. Karaciğerde R- profenler tek yönlü olarak daha aktif olan S-profenlere dönüştürülürler (19).

Deksketoprofen trometamol; rasemik ketoprofenin aktif enantiyomeri olan arilpropionik asit grubundan non selektif bir NSAİİ'dir. Ketopropene göre daha lipofilik bir ajan olan deksketoprofenin maksimum plazma konsantrasyona ulaşma süresi 25-75 dk arasındadır. Deksketopropene trometamol tuzunun eklenmesi, serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır (23). Deksketoprofenin plazma peak konsantrasyonu (Cmax) çok yüksektir. En yüksek plazma konsantrasyonuna en kısa sürede ulaşır bu da bize akut ağrıda neden deksketoprofenin kullanıldığını açıklar. Deksketoprofenin tek başına uygulanması çift

doz ketoprofen ile eşit düzeyde analjezi sağlar (24). Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve GİS yan etkilerinin daha az olması ketopropene avantajıdır (7).

Deksketoprofen trometamol karaciğerde metabolize edilir. Majör metabolik yol en az iki sitokrom P450 enzimi içerir. Eliminasyon esas olarak renal yollardır. (12 saatte %70-80'i atılır.) Deksketoprofen metabolitleri hızlı ve tam olarak elimine edilirler. Karaciğer, renal yetmezlik ve geriatric hastalarda doz azaltılmalıdır (25).

Deksketoprofenin 25 mg'lık tablet formu ve 50 mg /2ml parenteral formu mevcuttur. Postoperatif ağrı tedavisinde önerilen doz 8-12 saatte bir 50 mg dır. Gerekirse 6 saat sonra doz tekrarlanabilir, ancak uygulanan günlük toplam doz 150 mg'ı geçmemelidir.

2.3.4. Parasetamol

Parasetamolün kimyasal adı; N-(4-hidroksifenilasetamid) ve moleküler formülü; C₈H₉NO₂'dir.

Parasetamol, akut ve kronik ağrı tedavisinde güvenli ve etkin bir ilaçtır. Buna rağmen etki mekanizması hala tartışmalı bir konudur. Santral etkili analjeziktir; siklooksijenaz (COX) sistemi, endojen opioid yolak, serotonerjik inhibitör inen sistem, NO yolağı ve endokannabinoid sistem üzerinden etki ettiğine dair çalışmalar mevcuttur (26). Parasetamol, asetilsalisilik asite benzer şekilde analjezik ve antipiretik etkilidir fakat bu ilaçtan farklı olarak antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşük bir ilaçtır (8).

Parasetamol, benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak, hipotalamus ve omurilik gibi peroksidlerden fakir ortamda, PG sentezini inhibe edebilir. Yine beyinde COX-1 ve COX-2 dışında bulunan, COX-1'in bir varyantı olan COX-3 enzimini inhibe etmesi santral analjezik etkisinde rol oynar. Periferdeki iltihabi dokular gibi peroksidden zengin ortamda COX'u inhibe edememesi antiinflamatuvar etkisinin olmamasını açıklayabilir (19). Parasetamolün tek veya tekrarlayan dozlarının kardiyovasküler sistem, respiratuvar sistem, trombositler veya koagülasyon sistemi üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Asit baz değişiklikleri, ürikozürük etkiler gelişmez. Ayrıca gastrik irritasyon, erozyon veya kanama gözlenmez (8).

Parasetamolün oral, rektal ve son zamanlarda IV uygulamaları mevcuttur. Biyoyararlanımı uygulama yoluna bağlıdır. IV 1 gr parasetamolün uygulamayı takiben maksimum plazma konsantrasyonu 15 dakikada oluşur. Oral yol ile alındığında plazma düzeyi 1/2- 1 saat içinde maksimuma erişir. Plazma yarı ömrü 4 saattir. Günlük

maksimum doz 4 gr'ı geçmemelidir. Alkoliklerde ve böbrek yetmezliği olanlarda doz azaltılmalıdır. Metabolizması karaciğerde glükuronik asit ve sülfatla konjuge edilmesi ile olur ve böbreklerden itrah edilir (19).

Parasetamol erişkinlerde aşırı dozda alındığında, 150-250 mg/kg, akut karaciğer nekrozu yapar. N-asetilsistein, paraesetamol zehirlenmesi tedavisinde en tercih edilen ilaçtır (8).

2.4. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA, PCA)

Hasta kontrollü analjezi yöntemi; hastanın hekim tarafından belirlenen protokol çerçevesinde ağrısı olduğunda kendi kendisine analjezik uygulayabilmesine imkan veren, daha az ilaç ile etkin analjezi sağlayan bir yöntemdir (27).

HKA uygulamasında; hastanın analjezik ilacı kendi kendine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. İM opioid uygulamalarına göre, İM opioid absorpsiyonundan veya hemşireden kaynaklanan gecikmelerin olumsuz etkisi, HKA yönetimi ile ortadan kaldırılır. Böylece daha iyi ağrı kontrolü sağlanmaktadır (28).

2.4.1. HKA'de Kullanılan Terimler

1-Yükleme Dozu (Loadig dose): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızlı ve etkin bir şekilde azaltan ilk analjezik miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek seviyededir. Eğer yükleme dozu kullanılmadan bazal infüzyona geçilirse analjezik etki başlama süresi uzar. Optimal plazma 'minimum efektif analjezik konsantrasyonu'na ulaşmak için gerekli süre yükleme dozuyla hızlandırılmış olur (29).

2-Bolus Doz (Demand Dose): Hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği ilaç dozudur. Buna PCA dozu veya idame dozu da denir. Her bolus uygulaması sırasında sinyal duyulması hastanın anksiyetesinin azalmasına sebep olur. Bu da daha iyi ağrı kontrolü sağlar. Bolus dozun her hasta için optimal miktarda ayarlanması önemlidir. Bu miktardan daha az verilirse yetersiz analjezi, daha fazla verilirse opioide bağlı yan etkiler ortaya çıkar.

3-Kilitli Kalma Süresi (Lockout İnterval): PCA cihazının hastanın devam eden isteklerine cevap veremediği dönemdir. Kilitli kalma süresi, doz aşımını engelleyen

gerekli bir emniyet önlemidir. Kilitli kalma süresini ilacın etki hızı ve etki yerinde belli bir konsantrasyona erişme süresi ve bolus dozun miktarı belirler.

4-Limitler: Bir veya dört saatlik ortalama doz hesaplanarak doz aşımını önlemek amacıyla belirlenir (30).

5-Bazal İnfüzyon: Cihaz tarafından hastaya bir saatte sürekli olarak infüze edilen ilaç miktarıdır. Bazal infüzyonun rutin kullanımını çelişkilidir. Bu infüzyon hasta uyuduğunda analjezi seviyesinin düşmesine bağlı şiddetli ağrı ile hastanın uyanmasını engeller. Buna karşın postoperatif hastalarda analjezik gereksinimindeki farklılıklar nedeniyle bazal infüzyonla yüksek doz opioid kullanılmasına bağlı solunum depresyonu yapma riski yüksektir (12).

2.4.2. Hasta Kontrollü Analjezi’de Program Seçimi

PCA’de çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır.

- Bolus doz
- Bazal infüzyon
- Bolus+ bazal infüzyon
- Bolus+ aralıklı infüzyon

En popüler olanı sadece bolus dozdur. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. Önceden programlanmış doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. En önemli dezavantajı; hastanın uykuda sistemi aktive edememesi nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanabilmesidir.

Bolus doz + bazal infüzyon, genellikle fentanil gibi kısa etkili opioidlerde kullanılır. Sağladığı avantaj, opioidin plazma düzeyinin azalmamasıdır. Bu durum hem bolus isteğini azaltır hem de birbirini takip eden isteklerin arasındaki süreyi uzatır.

Hasta ayarlı infüzyon sistemi; bu sistem, bir mikroçip aracılığı ile belirli bir süre boyunca hastanın istek sayısını algılayarak infüzyon hızını buna göre artırır veya azaltır. Deazavantajı; hastanın sistemin hızını artırarak doz aşımına uğrayabilmesidir.

2.4.3. HKA Uygulamalarında Monitörizasyon

HKA uygulaması doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Yan etki ve komplikasyonların önlenmesinin yolu hastanın doğru

monitörizasyonudur. İzlenmesi gereken parametreler; vital bulgular, ağrı skoru, sedasyon skoru, riskli hastalarda düzenli oksijen saturasyon takibi, verilen opioidin toplam miktarı ve yan etkiler yakın takip edilmelidir.

Erken postoperatif dönemde analjezik etkinliğin takibi ve yan etkiler açısından hastanın daha sık aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. 24-48 saat süreyle HKA uygulanacak hastada; ilk 4 saatte 30 dk'da bir ya da saat başı, daha sonraki 8 saatte 2 saatte bir ve daha sonra 4 saatte bir kontrol önerilmektedir. Aynı zamanda kullanılan cihazların alarm sistemlerinin açık ve çalışır olmasına dikkat edilmelidir. Hastanın doğru izlenebilmesi için doğru bilgilendirilmesi gerekmektedir. Ameliyat öncesi PCA cihazı ile ilgili ve yan etkiler hakkında yeterli bilgi verilmelidir (31).

2.4.4. HKA'de Opioid Kullanımı

İdeal HKA'de; analjezik ajanın etkisi çabuk başlamalı ve orta etki süreli olmalıdır. Ayrıca analjeziğe tolerans ve bağımlılık gelişmemeli, bulantı, kusma, solunum depresyonu ya da barsak motilite bozukluğu yapmamalıdır. Bu özelliklere sahip opioid ajan mevcut olmadığı için çeşitli opioidler, IV HKA uygulamalarında kullanılmıştır (32).

Tramadol, kuvvetli opioidlere göre, daha az solunum depresyonu yapması, daha az sedasyona yol açması, intestinal motiliteyi daha az etkilemesi nedeniyle postoperatif analjezide HKA'de yaygın olarak kullanılmaktadır (9,10).

Morfin, opioid tedavisinde standart bir ajandır ve tüm dünyada IV HKA uygulamalarında en sık tercih edilen ajanlardan biridir.

Meperidin, etkili bir analjeziktir ve HKA'de ikinci sıklıkta kullanılmaktadır. Ana yıkım ürünü olan normeperidin böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğinde normeperidin birikimine bağlı SSS'de ekstasyon, anksiyete, tremor ve grand mal epilepsi görülebilir (33).

Fentanil, etkisi hızlı başlayan ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir opioid agonisttir. Genellikle infüzyon uygulanmadan 10 mikrogram bolus dozu ve 8-10 dakika kilitli kalma süresiyle güvenle kullanılmaktadır.

Sufentanil, etkisinin hızlı başlaması, orta etki süreli olması ve düşük solunum depresyonu insidansı nedeniyle ideale en yakın opioid ajandır (34). Ancak ülkemizde bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Araştırma ve Uygulama Hastanesi Etik Kurulunun 05.05.2009 tarihli ve 09/251 sayılı onayının ardından, üniversitemiz tıp fakültesi kadın hastalıkları ve doğum kliniği ameliyathanelerinde elektif şartlarda benign olduğu düşünülen, jinekolojik cerrahi (miyomektomi, total abdominal histerektomi ve/veya salpingooferektomi) planlanan, ASA I-II grubunda 18-65 yaş arası 90 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Kullanılan ilaçlardan herhangi birine bilinen allerjisi olan hastalar, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kanama diyatezi olan hastalar, peptik ülser öyküsü olan hastalar, obezler (vücut kitle indeksi; VKİ>30), gebeler, herhangi bir nedenden dolayı kronik ağrısı olan veya tedavi gören hastalar, son 24 saat içinde analjezik, opioid veya sedatif ilaç kullanım öyküsü olanlar ile iletişim kurulamayan ve uygulamayı kabul etmeyen hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalarla operasyondan önce görüşüldü. Hasta kontrollü analjezi cihazı (HKA) ve ağrılarını değerlendirmede kullanacakları vizüel ağrı skala (VAS) (35) hakkında bilgi verildi. Ağrılarını dinlenme sırasında 0'dan 10'a kadar puan vermeleri, puanlamayı yaparken 0: "hiç ağrı yok", 10: "çok şiddetli dayanılmaz ağrı" olacak şekilde derecelendirmeleri istendi.

Preoperatif olarak tüm hastaların yaşı, kilosu, ASA fiziksel durumu, kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB) değerleri kaydedildi.

Preoperatif 8 saatlik açlığı takiben operasyon odasına alınan ve rastgele 30'arlı 3 eşit gruba randomize edilen olgulara el sırtından 18-20 gauge intraket ile venöz kanülasyon

yapıldı ve postoperatif bulantı-kusma profilaksisi amacıyla 5 mg tropisetron (Navoban, Novartis) IV yoldan uygulandı.

Hastalara kalp hızı (KH) ve ritim, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), non invaziv kan basıncı (sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı) monitörizasyonu yapıldı. Maske ile 6 litre/dakika % 100 O₂ ile preoksijenizasyonu takiben tüm hastalara anestezi induksiyonu için 2 µg/kg fentanil ve 6 mg/kg tiyopental sodyum uygulamasını takiben sözel uyaranlara yanıt ve kirpik refleksinin kaybolmasından sonra 0.1 mg/kg veküronyum ile nöromüsküler blokaj sağlanarak orotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyon sonrası endtidal karbondioksit (etCO₂) monitörize edildi. Anestezi idamesi tüm hastalarda, % 50 O₂ ve % 50 nitroz oksit karışımı içinde % 1-1.5 sevofluran ile sağlandı. Kas gevşemesi idamesi için gerektiğinde 0.03 mg/kg veküronyum kullanıldı. Operasyon sırasında kalp hızı ya da OAB değeri, induksiyon öncesi değerinin % 20 fazlası olduğunda, 1 µg/kg fentanil IV olarak uygulandı ve operasyon süresince uygulanan toplam fentanil miktarı not edildi.

Hastalar randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Grup P (n=30, parasetamol grubu), Grup D (n=30, deksketoprofen trometamol grubu), Grup K (n=30, kontrol grubu) olarak belirlendi. Anestezi yönetimi, parametrelerin izlem ve kaydı, ilaçları uygulayan çalışmacı dışındaki diğer bir çalışmacı tarafından yapılarak, çift kör koşullar oluşturuldu.

Cerrahi girişimin sonuna doğru fasiya kapatılmaya başlandığı anda, parasetamol grubuna 100 ml SF içinde hazırlanmış 1 gr Parasetamol (Perfalgan, Bristol- Myers Squibb), deksketoprofen grubuna, 100 ml SF içinde hazırlanmış 50 mg deksketoprofen trometamol (Arvels, Menarini International) ve kontrol grubuna 100 ml SF, 15 dakika süre içinde infüzyon şeklinde uygulandı. Hastalar uyandırılmadan önce her üç gruba 0.5 mg/kg tramadol IV uygulandı.

Cerrahi işlem bittikten sonra anestezi idamesine son verildi ve rezidüel blok, 0.02 mg/kg atropin ve 0.04 mg/kg neostigmin ile geri çevrildi. Tüm hastalar klinik olarak derlenme kriterlerini sağladıktan sonra ekstübe edildi. Operasyon süresi ve derlenme süresi (anestezi idamesinin sonlandırılması ile sözlü uyarıyla ilk göz açma arası) not edildi. Postoperatif analjezi için hastalara IV yoldan HKA yöntemi (Abbot Pain Management Provider APM/AIM Series Pump, Ireland-Donegal) 24 saat süresince uygulandı. HKA için 4 mg/ml tramadol içeren solüsyon hazırlandı. Derlenme odasında

VAS>3 olduğunda, bolus doz (hasta istek dozu) 20 mg, kilitli kalma süresi 15 dk, bazal infüzyon olmayacak şekilde ve 24 saatlik maksimum kullanılabilecek doz 600 mg olacak şekilde her üç gruba HKA uygulaması başlatıldı. Olguların 0-2. saatte, 2-6, 6-12, 12-24. saat aralığında ve 24 saatlik total tramadol tüketimleri kaydedildi.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, kilo, ASA, ameliyat süresi) kaydedildi. Operasyon öncesi, çalışma ilacının ilk enjeksiyonu öncesi ve sonrası, postoperatif 10.dk., 30.dk., 1.saat, 2., 3., 6., 12. ve 24. saat OAB'ı ve kalp atım hızı kaydedildi.

Olgular, postoperatif bir saat derlenme ünitesinde, sonrasında serviste takip edildi. Hastalar postoperatif 10. dk., 30. dk. ve 1. saat derlenme ünitesinde, 2., 3., 6., 12., 24. saatte serviste ziyaret edilerek ağrılarının şiddeti VAS (35) (0: ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı) ile, sedasyon Ramsey Sedasyon Skalası (36) ile değerlendirildi. Bulantı 4 puanlı, (0: bulantı yok, 1: hafif bulantı, 2: orta, 3: şiddetli) skala ile değerlendirildi. Çalışma sonunda hasta memnuniyeti ve yan etkiler (kusma, ağız kuruluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, dispepsi, kaşıntı) kaydedildi.

Çalışmaya başlamadan önce, çalışmaya alınacak hasta sayısının hesaplanması için "power analiz " gerçekleştirildi. HKA ile 24 saatlik opioid tüketimi kriter olarak alındı. Daha önce yapılmış bir çalışmada (37), opioid tüketiminde % 30'luk azalma klinik olarak önemli bulunmuştu. Bu bilgiler ışığında $\alpha= 0.05$ ve $\beta= 0.20$ olmak şartı ile her grupta 30 hasta olması gerektiği saptandı. Veriler, ortalama (Ort) \pm standart sapma (SD) ve sayı (n, %) olarak verildi.

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistic Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde; nitel ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, nicel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılıyorsa one-way ANOVA analizi, anlamlılık durumunda post hoc testlerden Duncan ve Tukey testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler Kruskal-Vallis testi ile değerlendirildi. Grup içi tekrarlı ölçümlerde repeated measure of ANOVA kullanıldı, $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 4. Ramsey sedasyon skalası

1. Sinirli, ajite ve/veya huzursuz hasta
2. Koopere, oryante sakin hasta
3. Sadece emirlere uyan hasta
4. Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5. Uyuyan, glabellaya vurma ve yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6. Bu uyarılara hiç yanıt vermeyen hasta

4. BULGULAR

Gruplar arasında yaş, kilo, ASA gibi demografik veriler ile operasyon süreleri, intraoperatif fentanil kullanımı ve uyanma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$), (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların demografik özellikleri.

	Grup P (n=30)	Grup D (n=30)	Grup K (n=30)	p
Yaş	45.70±9.25	46.86±9.26	47.43±10.95	0.786
Ağırlık (kg)	73.56±12.54	73.23±13.50	66.96±8.94	0.106
ASA I/II	21/9	18/12	18/12	0.650
Operasyon süresi (dakika)	106.83±28.93	95.16±32.06	98.33±31.87	0.200
Fentanil kullanımı (mikrogram)	120±42.75	105.0±20.12	116.66±30.32	0.220
Uyanma süresi (dakika)	8.03±2.96	8.83±2.81	11.03±9.73	0.320

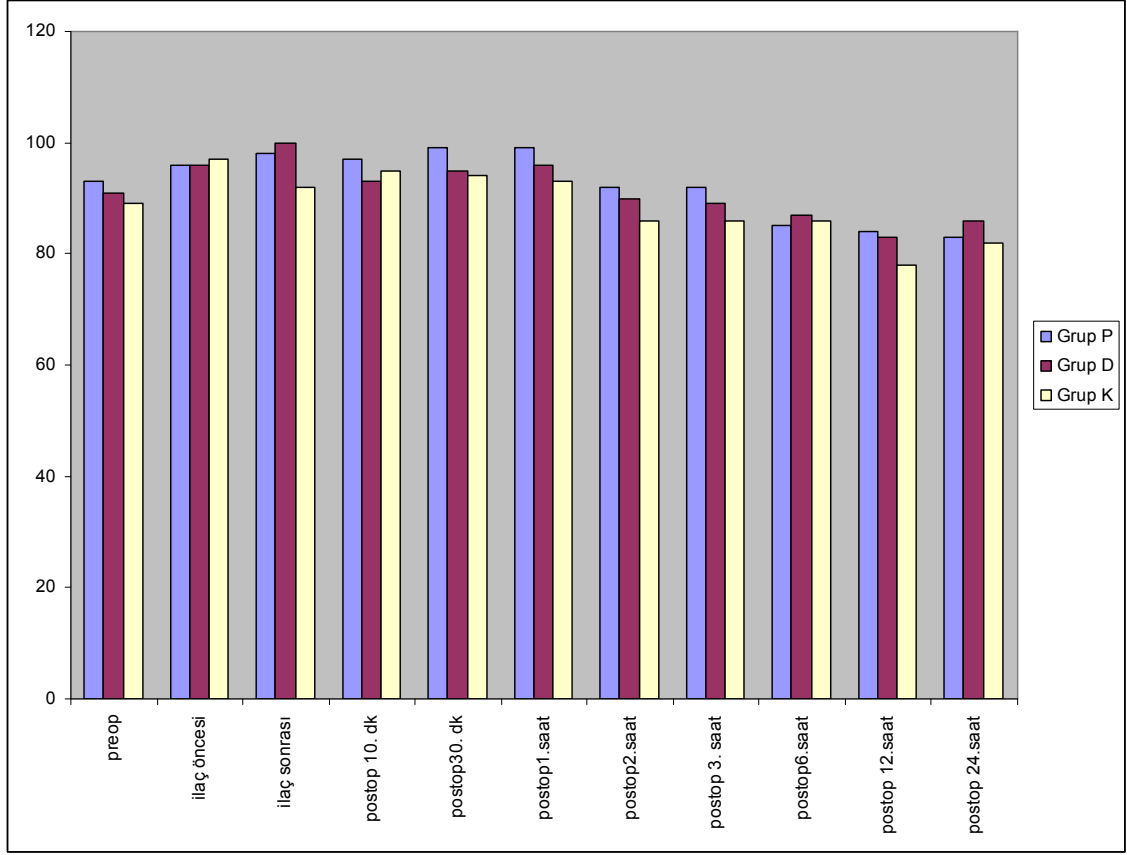
Gruplar arasında OAB değerleri tüm ölçümlerde benzer bulundu. Grup içi karşılaştırmalarda da, başlangıç OAB değerleri tüm saatlerdeki OAB değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmedi ($p>0.05$), (Tablo 6, Grafik 1).

Tablo 6. Grupların kaydedilen OAB değerleri

	Grup P (n=30) X±SD	Grup D (n=30) X±SD	Grup K (n=30) X±SD	p
Pre op.	93.40±12.64	91.40±13.74	89.03±10.66	0.322
İlaç öncesi	96.03±10.84	96.53±10.91	97.76±11.0	0.184
İlaç sonrası	98.86±12.53	100.70±12.98	92.60±11.90	0.135
Post op. 10. dk.	97.16±13.41	93.56±15.82	95.60±12.86	0.613
Post op. 30. dk.	99.86±14.50	95.96±16.97	94.66±13.90	0.390
Post op. 1. Saat	99.93±16.68	96.10±17.49	93.80±13.99	0.335
Post op. 2. Saat	92.96±10.08	90.60±13.66	86.06±9.95	0.062
Post op. 3. Saat	92.23±11.81	89.36±11.80	86.66±14.16	0.239
Post op. 6. Saat	85.93±8.40	87.73±9.70	86.0±9.96	0.775
Post op. 12. Saat	84.16±11.14	82.23±9.46	78.86±9.16	0.159
Post op. 24. Saat	83.03±9.06	86.0±8.39	82.16±8.04	0.194

Grup P: Parasetamol grubu

Grup D: Deksketoprofen grubu



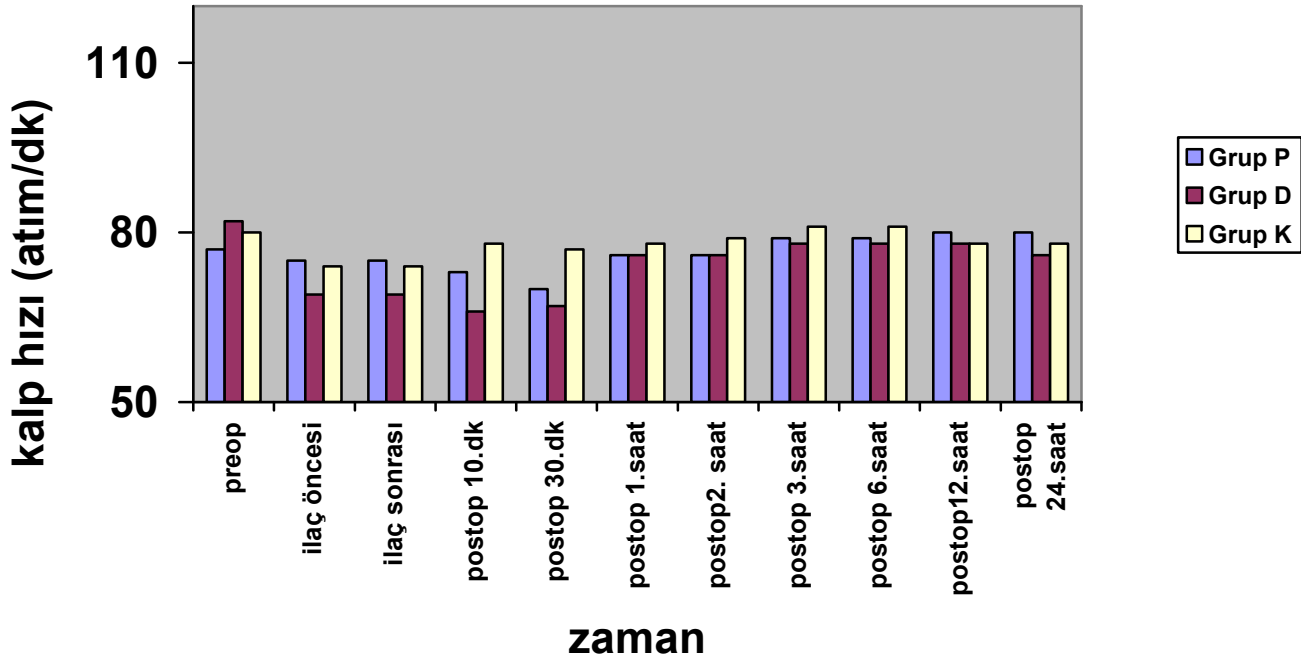
Grafik I. Grupların OAB grafiği

Gruplarda KAH'ları karşılaştırıldığında; postoperatif 10. ve 30. dakikada her iki gruptaki KAH değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Çalışma grupları karşılaştırıldığında ise sadece 10. dakikadaki KAH'ı Grup D'de Grup P'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). (Tablo 7, Grafik II).

Tablo 7. Grupların KAH değerleri

	Grup P (n=30) X±SD	GrupD (n=30) X±SD	Grup K (n=30) X±SD	p
Pre op.	77.66±9.49	82.60±9.64	80.53±9.14	0.132
İlaç öncesi	75.3±9.68	69.43±9.44	74.50±20.28	0.053
İlaç sonrası	75.1±9.73	69.76±9.08	74.03±12.31	0.083
Post op. 10. dk.	73.2±11.18*	66.83±9.14*#	78.93±12.43	0.001
Post op.30.dk.	70.46±9.13*	67.33±7.91*	77.50±12.88	0.001
Post op. 1. Saat	71.33±9.45	72.60±11.26	78.03±11.39	0.052
Post op. 2. saat	76.73±6.73	76.30±7.59	79.43±11.33	0.556
Post op. 3. saat	79.03±5.97	78.46±10.01	81.76±12.47	0.461
Post op. 6. saat	79.86±6.55	78.13±10.64	81.60±10.65	0.254
Post op. 12.saat	80.16±4.48	78.23±7.94	78.40±10.99	0.125
Post op. 24.saat	80.08±7.15	76.73±6.55	78.13±9.05	0.072

Grup P ile anlamlı ^ Grup D ile anlamlı * Kontrol Grubu ile anlamlı



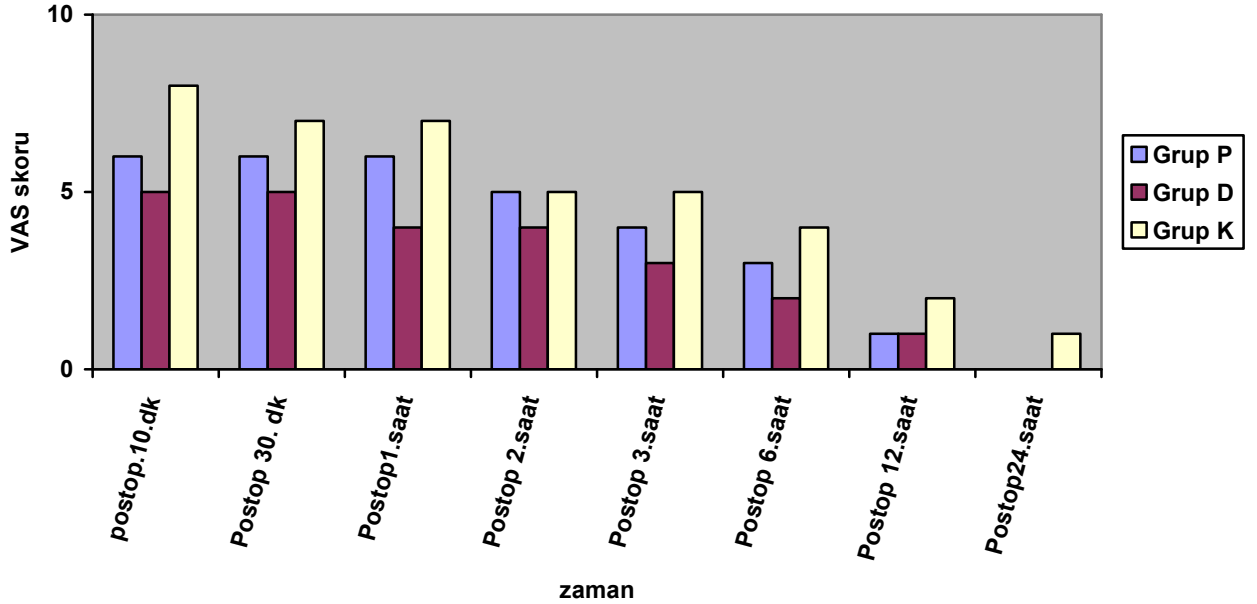
Grafik II. Grupların KAH grafiği

Grup P’ de postoperatif 30. dakika ve 1. saat VAS değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken, Grup D’ de postoperatif 10. dakika, 30. dakika, 1. saat, 2. saat, 3. saat ve 6. saatlerdeki VAS değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup D’nin tüm saatlerdeki VAS değerleri Grup P’ ye göre daha düşük olmasına rağmen sadece postoperatif 10. dakika VAS değeri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). (Tablo 8, Grafik III).

Tablo 8. Gruplarda Ortalama VAS Skorları

	Grup P (n=30) (min-max)	Grup D (n=030) (min-max)	Grup K (n=30) (min-max)	p
Post op. 10. dk.	6(3-10)	5(3-9)*#	8(5-10)	0.001
Post op. 30.dk	6(3-9)*	5(3-8)*	7(4-10)	0.001
Post op. 1.saat	6(2-10)*	4(0-9)*	7(4-9)	0.001
Post op. 2.saat	5.5(2-10)	4 (0-8)*	5(3-9)	0.006
Post op. 3.saat	4(0-9)	3(0-7)*	5(3-8)	0.001
Post op. 6.saat	3(0-10)	2(0-7)*	4(1-7)	0.001
Post op.12.saat	1(0-6)	1(0-5)	2(0-6)	0.09
Post op.24.saat	0(0-5)	0(0-3)	1(0-4)	0.112

Grup P ile anlamlı * Kontrol Grubu ile anlamlı ^ Grup D ile anlamlı



Grafik III. Grupların VAS Skoru grafiği

Her iki çalışma grubunda 24 saatlik total tramadol tüketimi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı. Gruplar (Grup D ve P) karşılaştırıldığında ise, Grup D’de total

tramadol tüketiminin Grup P'ye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$).

Grup D ve Grup P karşılaştırıldığında ise 0-2, 2-6, 6-12, 12-24 saat aralığındaki tramadol tüketimi Grup D'de Grup P'ye göre daha düşük olmasına rağmen sadece 6-12. saat aralığındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Grup P'de ise 0-2.saat ve 2-6.saat aralığındaki tramadol tüketimi, kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Grup P ve Grup D'de HKA analjezik sunumu (DEL), kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Çalışma grupları karşılaştırıldığında ise, Grup D'de Grup P'ye göre DEL'in anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

HKA analjezik isteği (DEM), Grup D'de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşükken, Grup P'de, kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 9. Grupların tramadol tüketimleri (mg)

	Grup P (n=30)X±SD	Grup D (n=30)X±SD	Grup K (n=30)X±SD	p
0-2.saat	108±43.18 *	108.66±35.88 *	133.33±29.40	0.012
2-6.saat	107.3±53.42 *	89.33±56.25 *	147.33±60.68	0.001
6-12.saat	88.66±43.21	64.66±42.56 *#	92±37.36	0.002
12-24.saat	90±52.98	74±57.81 *	99.33±41.84	0.025
Total tramadol tüketimi	398±108.06 *	322±130.41 *#	462.7±111.71	0.001
HKA analjezik sunumu (DEL)	19.90±5.40*	16.93±5.95*#	23.73±3.66	0.001
HKA analjezik isteği (DEM)	28.47±33.38	16.99±15.68*	34.83±24.02	0.002

Grup P ile anlamlı

* Kontrol Grubu ile anlamlı

Olguların postoperatif 1. 2., 3., 6., 12. ve 24. saatteki sedasyon skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 10. Gruplarda sedasyon skorları (olgu sayısı)

	Grup P (n=30)	Grup D(n=30)	Grup K (n=30)	p
Skor	1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6	1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6	1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6	
Postop. 1.saat	0/12/17/1/0/0	0/21/9/0/0/0	0/14 /16/0/0/0	0.109
Postop. 2.saat	0/20 / 9/1/0/0	0/21/9/0/0/0	0/20/9/1/0/0	0.905
Postop. 3.saat	0/17 /12/1/0/0	0/22 /5/3/0/0	0/19 /10/1/0/0	0.273
Postop. 6.saat	0/23 /7/ 0/0/0	0/21 /6/3/0/0	0/ 16 /13/1/0/0	0.088
Postop.12.saat	0/17/10/3/0/0	0/17 /11/2/0/0	0/15 /13/2/0/0	0.930
Postop.24.saat	0/29 /1/ 0/0/0	0/28 /2/ 0/0/0	0/29 /1/ 0/0/0	0.770

Tramadol kullanımına bağlı yan etkilerden bulantı-kusma skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 11. Gruplarda postop bulantı skorları (olgu sayısı)

	Grup P(n=30)	Grup D(n=30)	Grup K(n=30)	p
Skor	0 / 1 / 2 / 3	0 / 1 / 2 / 3	0 / 1 / 2 / 3	
0-1.saat	21 /6 /0 /3	21 /6 /0 /3	21 /7 /0 /2	0.909
1-2.saat	24 /4 /1 /1	17 /11 /0 /2	17 /7 /1 /5	0.143
2-3.saat	22 /6 /0 /2	21 /9 /0 /0	15 /9 /1 /5	0.100
3-6.saat	17 /9 /2 /2	20 /8 /0 /2	16 /4 /4 /6	0.136
6-12.saat	14 /5 /0 /11	11 /7 /1 /11	9 /5 /0 /16	0.593
12-24.saat	20 /6 /0 /4	20 /5 /0 /5	20 /6 /0 /4	0.992

0: Bulantı yok 1: Hafif bulantı 2: Orta derecede bulantı 3: Şiddetli bulantı

Gruplarda gelişen diğer yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 12. Gruplarda gözlenen yan etkiler (olgu sayısı)

	Grup P(n=30)	Grup D(n=30)	Grup K(n=30)	p
Kusma	15	14	22	0.103
Ağız kuruluğu	26	27	29	0.383
Baş dönmesi	13	14	18	0.393
Baş ağrısı	3	5	8	0.236
Dispepsi	5	4	2	0.484
Kaşıntı	1	1	0	0.600

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada major jinekolojik cerrahi geçiren olgularda postoperatif ağrı tedavisinde, IV yolla verilen tek doz 50 mg deksketoprofen trometamol ve 1 gr parasetamolün, HKA yöntemiyle hazırlanmış tramadolün total tüketimini ve postoperatif ağrı skorunu azalttığını gösterdik. Aynı zamanda deksketoprofenin parasetamole göre postoperatif total tramadol tüketimini daha fazla azalttığını gösterdik.

İyi bir postoperatif analjezi yöntemi ile postoperatif ağrıya bağlı gelişebilecek olumsuz etkiler önlenabilir. Etkin bir postoperatif ağrı tedavisi; atelektazi, pnömoni, derin ven trombozu, pulmoner emboli, psikolojik travma, intestinal ve üriner retansiyon, myokardiyal iskemi gibi ağrıya bağlı gelişen komplikasyonları azaltarak, hastaların erken taburcu edilebilmelerini sağlar. Böylece hastanede kalış süresi azalır ve hastane maliyeti düşer (38).

Çoğunlukla jinekolojik cerrahi girişimler abdominal veya vajinal yoldan yapılır. Abdominal girişimler, alt seviyede abdominal insizyonla (Pfannenstiel insizyon ve alt abdominal midline insizyon) gerçekleştirilirler. Bu girişimler, üst abdominal ve toraks cerrahisine göre minör bir cerrahi olarak kabul edilir. Ancak cerrahi sonrası ağrı oluşumu sadece majör cerrahiden sonra değil, rölatif olarak minör cerrahi sayılanlar için de önemli bir problemdir. İnsizyon yeri postoperatif ağrıda önemli olmakla beraber yapılan bir çalışmada; pfannenstiel insizyon veya alt abdominal midline insizyonla yapılan histerektomi olgularında, postoperatif ağrı skorları ve analjezik tüketimleri açısından bir fark bulunamamıştır (39). Bu çalışmadaki tüm olguların cerrahisi, pfannenstiel insizyon yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

Postoperatif ağrı yönetiminde tek bir ajanla sağlanan analjezi, yeterince efektif olmayabilir. Bu nedenle son zamanlarda postoperatif analjezide birçok ilaç ve yöntemin kombine edildiği multimodal analjezi yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (40).

Multimodal analjezi; değişik etki mekanizmasına sahip bir veya daha fazla analjezik ajan ve analjezi yönteminin kombine edilmesidir. Bu yöntemle additif ve sinerjistik etki sağlanarak kullanılan ajanların dozları ve yan etkilerinin azaltılması, analjezik etkinliğin artırılması sağlanır. Bu amaçla özellikle majör cerrahilerde opioid ile NSAİ ilaçlar birlikte kullanılmakta, analjezik etkinlik artırılmaktadır. Bu sayede opioid tüketimi ve opioidlere bağlı yan etkiler azaltılmaktadır (6).

Cobby ve ark. (41), histerektomi yapılan hasta grubunda yaptıkları çalışmada, orta ve ciddi postoperatif ağrı tedavisinde opioide NSAİ ilaç eklenmesinin analjezi kalitesini artırdığını, postoperatif opioid tüketimini ve opioide bağlı gelişen yan etkileri azalttığını göstermişlerdir.

HKA'nin konvansiyonel yöntemlere göre (aralıklı IM uygulama gibi) daha az narkotik tüketimiyle daha iyi ağrı kontrolü sağladığı, hastanede kalma süresini kısalttığı, anksiyeteyi azalttığı ve pulmoner fonksiyonlara daha az olumsuz etkide bulunduğu bildirilmiştir (42). Postoperatif analjezi amacıyla HKA'de kullanılan opioidlerin en korkulan yan etkisi solunum depresyonudur. Biz de çalışmamızda kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yapması, daha az sedasyona yol açması, intestinal motiliteyi daha az etkilemesi ve postoperatif analjezide oldukça etkin olması nedeniyle HKA'de tramadol kullanmayı tercih ettik.

Tarredel ve ark. (43), meperidin ve tramadolün postoperatif analjezi ve solunum sistemi üzerine olan etkilerini araştırmışlar; meperidin postoperatif ilk 30 dk.'lık periyotta analjezik etkisinin tramadole göre daha iyi olduğu sonucunu elde etmişler, ancak meperidinde sedasyon ve solunum depresyonu görülebilmemesine karşın tramadol kullanılan grupta görülmediğini bildirmişlerdir. Ünlügeç ve ark. (44), abdominal histerektomi uygulanan hastalarda, tramadol, morfin ve meperidin postoperatif analjezi ve yan etkilerini araştırmışlar; her üç ilacın yan etki ve analjezik etkilerinin benzer olduğu, ancak tramadol kullanan grupta, ek analjezik ilaç kullanımının daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır. Murphy ve ark. (45), postoperatif analjezide HKA ile kullanılan tramadolün diğer opioidlerle karşılaştırıldığı 190 çalışmanın metaanalizini yapmışlar ve sonuç olarak; postoperatif ağrı skorları açısından tramadolün diğer opioidlerle benzer olduğunu, ancak bulantı- kusmanın tramadolde daha fazla olduğunu,

kaşıntının ise daha az görüldüğünü bildirmişlerdir. Silvasti ve ark. (46), mikrovasküler meme cerrahisi geçiren 60 kadın hastada HKA ile kullanılan morfin ve tramadolün postoperatif analjezik etkinliğini ve yan etkilerini araştırmışlar ve tramadolün morfin kadar postoperatif analjezi sağladığı, daha az sedasyona yol açtığı ve daha yüksek bulantı kusmaya yol açtığı sonucuna varmışlardır. Tramadol kullanımında en sık izlenen yan etki bulantı ve kusmadır. Jinekolojik ve obstetrik cerrahide bulantı ve kusma görülme insidansı yüksektir (47, 48). Çalışmamızda parasetamol ve deksketoprofen grubunda kontrol grubuna göre daha az tramadol tüketilmesine rağmen, bulantı-kusma insidansının kontrol grubu ile benzer olmasını, tüm gruplarda verilen tramadole ve uygulanan operasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların postoperatif ağrı ölçümü için VAS'ı kullandık. VAS subjektif bir ölçü yöntemidir. Ancak postoperatif dönemdeki analjezik kullanımı ile ağrı arasında ilişki olduğu ve HKA ile analjezik ilaç tüketim miktarının postoperatif ağrının değerlendirilmesinde iyi bir gösterge olduğu bilinmektedir (49). Çalışmamızda ağrının değerlendirilmesinde VAS'ın yanı sıra HKA cihazında kullanılan opioid dozu da dikkate alınarak subjektif farklılıkların önlenmesi amaçlanmıştır.

Postoperatif dönemde oral alamayan ve analjezik etkinin hızlı başlanması istendiği durumlarda IV yol tercih edilir. Parenteral yoldan alınan NSAİ ilaçların geliştirilmesi, postoperatif dönemde ağrı tedavisi için kullanılmasını sağlamıştır. Kısa süreli kullanımda, bu ilaçlar hem etkilidir hem de genellikle iyi tolere edilirler. Bu sayede opioid analjeziklere iyi bir alternatif oluştururlar ve opioidlerle birlikte kullanımları uygundur (50). Postoperatif analjezide NSAİ ilaçlar farklı yollarla kullanılabilir oral ve rektal yoldan kullanım, mide boşalmasında gecikme ve ilacın barsaklardan yeterince emilememesi nedeniyle tercih edilmez. Ameliyat sonrası erken dönemde daha çok parenteral yol tercih edilir (51). Biz de bu çalışmada; deksketoprofen ve parasetamolün parenteral formülasyonunu tercih ettik.

Deksketoprofen, yirmi yıldan fazladır analjezik ve antiinflamatuvar geçmişi olan ketoprofenin S(+) enantiyomeridir (52). Bu aktif enantiyomerin kullanılması % 50 oranında doz azaltılmasını sağlayarak, renal ve metabolik yükü azaltacak ve böylece R (+) enantiyomere bağlı gelişebilecek yan etkiler önlenecektir (53). Deksketoprofen trometamol orta ve şiddetli ağrı tedavisinde efektif bir analjeziktir ve balans analjezik rejimin bir parçası olarak kullanıldığında opioid dozunu azaltarak, opioide bağlı yan etkileri azaltır (54).

Hanna ve ark.'nın (55) kalça veya diz protezi replasmanı yapılan hastalarda yaptıkları çalışmalarında, postoperatif IM olarak 12 saat arayla iki doz uygulanan 50 mg deksketoprofen trometamol ve 100 mg ketoprofeni analjezik etkinlik, opioid tüketimi ve yan etkiler açısından karşılaştırmışlar ve sonuç olarak; bu iki ilacın postoperatif ağrı skorlarının ve yan etkilerinin benzer olduğunu, total opioid tüketimini kontrol grubuna göre üçte bir oranında azalttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada POBK'nın kontrol grubunda daha yüksek olduğunu ve postoperatif kanama açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı sonucuna varmışlardır. Üçüncü molar diş çekimi sonrası orta ve şiddetli ağrısı olan 210 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, tek doz deksketoprofen 12.5 mg, 25 mg, 50 mg ve ketoprofenin 50 mg dozunun etkinlik ve tolerabilitesi karşılaştırılmış ve deksketoprofen 25 mg ve 50 mg dozunun ilaç uygulandıktan sonra otuz dakika içinde yeterli analjezi sağladığı ve bu analjezik etkinin altı saat sürdüğünü, deksketoprofen 25 mg'ın sağladığı analjezinin ketoprofen 50 mg ile benzer olduğu ancak deksketoprofenin analjezik etki başlama süresinin ketopropene göre daha kısa olduğunu bulmuşlardır (56).

Akut renal kolikli hastalarda tek doz deksketoprofen 25 mg, deksketoprofen 50 mg (IV) ve dipiron 2 gr (IV)'in akut ağrı üzerine etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, deksketoprofen 50 mg kullanılan grubun ağrı skorunun, dipiron 2 gr kullanılan grup ile benzer olduğu ve deksketoprofenin analjezik etki başlama süresinin dipirona göre daha kısa olduğu gösterilmiştir. Yine akut ağrı tedavisinde deksketoprofen 50 mg'ın deksketoprofen 25 mg'a göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (57). Biz de bu çalışmada deksketoprofen 50 mg dozunu tercih ettik.

Akut kas ve iskelet yaralanmalarında deksketoprofen ve diklofenak'ın analjezik etkinliği üzerine yapılan bir çalışmada (58), deksketoprofenin ilk 60 dakikada ağrı skorunu diklofenak alanlara göre daha hızlı düşürdüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da deksketoprofen grubundaki VAS değerlerinin parasetamol grubuna göre postoperatif 10. dakikada daha düşük bulunmasını deksketoprofenin etki başlama süresinin daha hızlı olması sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Ameliyat sonrası ağrıda deksketoprofen kullanımını inceleyen başka bir çalışmada ise, ilacın ameliyat sonrası tramadol tüketimini azalttığı ancak opioid tüketimine bağlı gelişen yan etkiler üzerinde bir fark yaratmadığı gösterilmiştir (51). Çalışmamızın bulguları da bu doğrultudadır. Deksketoprofen uygulanan grupta total tramadol tüketimi

ve VAS değerleri azaldığı halde, ortaya çıkan yan etkiler açısından gruplar arasında bir fark bulunamamıştır.

Iohm ve ark'nın (7), yaptıkları çalışmada, elektif kalça artroplastisi yapılan hastalarda perioperatif deksketoprofen uygulamasının opioid gereksinimi ve enflamatuvar yanıt üzerindeki etkililiği araştırılmış ve bu hastalara cerrahi girişimden 24 saat öncesi ve postoperatif 48 saat boyunca günde üç kez 25 mg deksketoprofen verilmiş ve postoperatif analjezi için HKA ile morfin verilen hastalarda postoperatif 6. ve 48. saatteki morfin tüketimi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada ameliyat sonrası proinflamatuvar sitokin olan interlökin-6 düzeyini de düşürdüğü gözlemlenmiştir.

Parasetamol, NSAİ ilaçlara göre klinik olarak iyi tolere edilen, gastrointestinal sistem ve trombositler üzerine yan etkileri daha az olan santral etkili COX enzim inhibitörüdür. Bu yüzden postoperatif ağrı kontrolünde uygun bir ilaçtır (59). Propasetamol, parasetamolün IV uygulanabilen prodrug formudur ve 2 gr propasetamol, 1 gr parasetamole eşdeğerdir (60).

Parasetamol ile ilgili yapılan bir çalışmada, total kalça protezi ameliyatı olan 120 hasta üç gruba ayrılmış, birinci gruba 2 gr propasetamol IV, ikinci gruba diklofenak 75 mg IM verilmiş ve üçüncü grup kontrol grubu olarak belirlenmiş. Analjezik etkinlik ve ağrı skorları açısından karşılaştırılan gruplarda diklofenak ve propasetamolün benzer olduğu ve her iki ilacın kontrol grubuna göre daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (60).

Hernandez- Palazon ve ark.'nın (61), spinal füzyon cerrahisi geçiren 42 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, postoperatif analjezi için HKA yöntemi ile uygulanan morfin tedavisine 2 gr propasetamol (6 saatte bir üç gün süreyle) eklenmesinin, morfin kullanımını azaltıcı etkisinin % 46 oranında olduğunu ve morfin kullanımına bağlı gelişen yan etkilerden özellikle sedasyonu anlamlı olarak azalttığı sonucuna varmışlardır. Yine benzer şekilde Delbos ve ark'nın (62), diz ligamentoplasti operasyonu geçiren 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, postoperatif 6 saatte bir verilen 2 gr propasetamolün günlük morfin tüketimini % 37 oranında azalttığı, ancak ağrı skoru açısından parasetamol ve plasebo grubu arasında bir fark olmadığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da tek doz 1 gr IV verilen parasetamol total tramadol tüketimini % 14 oranında azalttı ve ağrı skoru sadece postoperatif ilk bir saatte kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Cobby ve ark'nın (41), histerektomi yapılan 72 hastada rektal 1.3 gr parasetamol ve rektal 50 mg diklofenak'ı etkinlik açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında,

parasetamol 24 saatlik total morfin tüketimini % 36 oranında azaltırken, diklofenak grubunda % 40 oranında azalma saptanmıştır. Global ağrı skoru, diklofenak grubunda, parasetamol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Literatürde deksketoprofen ve parasetamolün postoperatif analjezi üzerine etkinliğinin karşılaştırıldığı birkaç sınırlı çalışma bulunmaktadır.

Berti ve ark. (63) tarafından gerçekleştirilen klinik bir çalışmada; siyatik-femoral sinir bloğu ile elektif diz artroplastisi yapılan hastalara postoperatif deksketoprofen 25 mg (günde üç kez oral) , ketoprofen 50 mg (günde üç kez oral) ya da parasetamol 500 mg (günde dört kez oral) uygulanmış ve bu ilaçların postoperatif ağrı üzerine etkisi değerlendirilmiş ve sonuç olarak hareket halindeki VAS değeri parasetamol grubunda, deksketoprofen ve ketoprofen grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada Berti ve ark.'ları deksketoprofenin 75 mg'lık günlük dozunun 150 mg ketoprofen dozu kadar güvenli ve etkin olduğu sonucuna varmışlardır. Total kalça protezi operasyonu geçiren 60 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, bir gruba 6 saat ara ile IV 1 gr parasetamol, diğer gruba 8 saat arayla IV 100 mg ketoprofen verilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Postoperatif ağrı skorları parasetamol ve ketoprofen arasında benzer bulunurken, total fentanil tüketimi; ketoprofen grubunda kontrol grubuna göre % 22 oranında azaldığı gözlenirken parasetamol grubundaki total fentanil tüketimi kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (64). Çalışmamızda 50 mg tek doz olarak uygulanan deksketoprofenin kontrol grubuna göre toplam tramadol tüketimini % 30 oranında azalttığı ve ağrı skorlarının ilk 6 saatte daha düşük olduğu gözlenirken, 1 gr tek doz parasetamolün toplam tramadol tüketimini % 15 oranında azalttığı görülmüştür.

Tiroid veya paratiroid cerrahisi geçiren hastalarda, ketoprofen-parasetamol ile parasetamolün karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalar iki gruba ayrılmış. Birinci gruba 100 mg ketoprofen ve 2 gr propasetamol verilirken, diğer gruba sadece 2 gr propasetamol verilmiş. Ketoprofen-propasetamol verilen grupta; postoperatif ağrı skoru, total morfin tüketimi ve POBK 'nın sadece propasetamol kullanılan gruba göre daha az olduğu gösterilmiş (65). Başka bir çalışmada, disk cerrahisi geçiren 60 hasta plasebo grubu, 2 gr propasetamol grubu, 50 mg ketoprofen grubu ve 50 mg ketoprofen+ 2 gr propasetamol grubu olarak dört gruba ayrılmış ve hastalara postoperatif 6 saat aralıklarla 48 saat boyunca bu tedavi protokolü uygulanmış. Postoperatif analjezi için HKA ile morfin verilen hastaların VAS değeri, ketoprofen-

propasetamol grubunda diğer gruplara göre daha düşük bulunmuş ve toplam morfin tüketimi; ketoprofen grubu ile benzer bulunurken, plasebo ve propasetamol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (66). Tiroidektomi operasyonu geçiren 97 hasta üzerinde yapılan benzer bir çalışmada, ağrı skoru ve total tramadol tüketimi; propasetamol grubunda, ketoprofen ve propasetamol-ketoprofen grubuna göre daha yüksek bulunurken, ketoprofen ve propasetamol-ketoprofen grubu arasında ağrı skoru ve total tramadol tüketimi açısından bir fark bulunamamıştır (67). Bu son iki çalışma bize parasetamol ve ketoprofenin birlikte kullanımının postoperatif analjezi kalitesini iyileştirdiğini ancak tek başına ketoprofen kullanımına göre opioid tüketimi üzerine etkisi arasında bir fark bulunmadığını göstermektedir.

Miranda ve ark. (68), hayvan modellerinde oluşturulan akut ağrıda subanaljezik dozda verilen deksketoprofenin, morfin ve parasetamol ile kombinasyonunun sinerjistik etki gösterdiğini, postoperatif ağrı tedavisinde tek başına deksketoprofen kullanımına göre daha iyi analjezi sağladığını ve ilaçlara bağlı gelişebilecek yan etkileri azalttığını göstermişlerdir. Gaitan ve ark'nın (69), ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında; subefektif doz parasetamol ve deksketoprofenin fentanil ile kombinasyonunun fentanilin antinöseptif etkisini artırdığını ve tek başına fentanil kullanımına göre güçlü bir analjezik etki gösterdiklerini bulmuşlardır.

Sonuç olarak; majör jinekolojik cerrahi geçiren olgularda postoperatif analjezi için IV tek doz olarak verdiğimiz deksketoprofen ve parasetamolün total opioid tüketimini azalttığını, deksketoprofenin parasetamole göre daha etkili analjezi sağladığını ve her iki ilacın, multimodal analjezi yönteminin bir parçası olarak güvenle kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

6. SONUÇLAR

Jinekolojik cerrahi geçiren hastalarda postoperatif analjezi kalitesini artırmayı amaçladığımız çalışmamızda; 90 olguda HKA yöntemiyle uygulanan tramadole ek olarak IV yoldan deksketoprofen ve parasetamol uyguladık.

Hastalarımızda total tramadol tüketimini, deksketoprofen ve parasetamol grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık.

Total tramadol tüketiminin deksketoprofen grubunda, parasetamol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık.

Hastalarımızda VAS skorlarına baktığımızda; deksketoprofen grubunda postoperatif 10. dakika, 30. dakika, 1., 2., 3. ve 6. saatlerdeki VAS skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gözledik. Deksketoprofen ve parasetamol grubu karşılaştırıldığında ise, deksketoprofen grubunda parasetamol grubuna göre tüm zaman dilimlerinde ağrı skorları daha düşük olmasına rağmen sadece postoperatif 10. dakikada istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Parasetamol grubunun VAS değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise, sadece postoperatif 30. dakika ve 1. saatte anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir.

Çalışma boyunca hemodinamik parametrelerde klinik olarak önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Sedasyon skorları değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı, kaşıntı gibi yan etkiler gruplar arasında benzer bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Editör: Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2007; s. 150-166.
2. Bonica JJ. The management of pain. Vol (1).ed. Lea&Febiger, Philadelphia 1990; pp 461-90.
3. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. Br J Anaesth 2001; 87: 62-72.
4. Mitchel RVD, Smith G. The control of acute postoperative pain. Br J Anaesth 1988; 63: 58-62.
5. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hofman VLH, Mertens E. Postoperative analgesia with IV patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. Br J Anaesth 1999; 83: 393-96.
6. Kehlet H, Dahl JB. The value of ‘multimodal’ or ‘balanced analgesia’ in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993; 77: 1048-56.
7. Iohm G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. Br J Anaesth 2002; 88: 520-6.
8. Gilman GA, Rall TW, Nies S, Taylor P. Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics.11 th ed. Pergamon Press, New York, 2006; 600-17.
9. Keskinbora K, Aydın I. An atypical opioid analgesic: tramadol. Ağrı 2006; 18: 5-19.
10. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an ‘atypical’ opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther 1992; 260: 275-85.
11. Erdine S. Ağrı mekanizması. Rejyonal Anestezi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2005; s. 13-22.
12. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Ağrı tedavisi. Tulunay M (çeviri editörü). Klinik Anesteziyoloji. Güneş Kitabevi, Ankara 2004; s. 309-58.
13. Erdine S. Sinir Blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul 1993; s. 25-26.
14. Özyalçın S. Akut Ağrı. Güneş Kitabevi, Ankara 2005; s. 2.

15. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 139-45.
16. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. Editör: Erdine S. Ağrı. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002; s. 118-20.
17. Karslı B. Akut Ağrıda NSAİİ Kullanımı. Editör: Özyalçın S. Akut Ağrı. Güneş Kitabevi Ankara 2005; s. 59-64.
18. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth* 2001; 48: 100-10.
19. Kayaalp O. Opioid Analjezikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji..Pelikan Yayıncılık, Ankara 2009; s. 796-811.
20. Keskinbora K. Opioid Analjezikler. Editör: Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2007; s. 581-601.
21. Shipton EA. Tramadol-Present and Future. *Anaest Intensive Care* 2000; 28: 363-74.
22. Eroğlu L, Özek M. Periferik Analjezikler. Editör: Erdine S. Ağrı. 3.Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2007; s. 571-580.
23. Barbonaj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 245-62.
24. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clinical Pharmacology* 2008; 8: 11.
25. Sweetman BJ. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol. *Acute Pain* 2003; 4: 109-15.
26. Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologist should know about paracetamol. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 644-53.
27. Mather LE. Pharmacokinetics and patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 1992; 43: 5-20.
28. Wu CL, Cohen SF, Richman JM, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids. *Anesthesiology* 2005; 103: 1079-88.
29. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. Editör: Erdine S. Ağrı. 2.Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002; s. 145-147.
30. Bernard JM, Le Roux D, Vizquel L, et al. Patient-controlled analgesia during labor: the effect of the increase in bolus and lockout interval. *Anesth Analg* 2000; 90: 328-32.

31. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
32. Eige S. PCA opioids: common side effects and their treatment In: Sinatra RS, Hard AH, Ginsberg B, Preble LM (eds), *Acute Pain Mechanism and Management*. Mosby Year Book Inc, St Luis 1992; pp 182-93.
33. Jeffrey AG. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101: 44-61.
34. Yücel A. PCA tarihçesi. *Hasta Konrollü Analjezi*. 2. Baskı. *Ufuk Matbaacılık*, İstanbul 1998; s. 31-32.
35. Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB, Beilin Y. The visual analog scale for pain: clinical significance in postoperative patients. *Anesthesiology* 2001; 95: 1356-61.
36. Aitkenhead AR. Analgesia and sedation in intensive care. *Br J Anaesth* 1989; 63: 196-206.
37. Unlugenç H, Ozalevli M, Guneş Y et al. Pre-emptive analgesic efficacy of tramadol compared with morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 209-13.
38. Arıcı S, Gurbet A, Türker G, Yavaşcaoğlu B, Şahin Ş. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. *Ağrı* 2009; 21: 54-61.
39. Gupta A, Perniola A, Axelsson K, Thörn SE, Crafoord K, Rawal N. Postoperative Pain after abdominal hysterectomy: A double –blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anesth Analg* 2004; 99: 1173-9.
40. Jin F, Chung F. Multimodal Analgesia for postoperative pain control. *Journal of Clinical Anesthesia* 2001; 13: 524-39.
41. Cobby TF, Crighton IM, Kyrikaides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999; 83: 253-6.
42. Thomas V, Heath M, Rose D, Flory P. Psychological characteristics and the effectiveness of patient- controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1995; 74: 271-6.
43. Tarredel R, Pol O, Forre M. Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patients undergoing orthopedic surgery. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1996; 18(3): 211-8.

44. Unlugeç H, Vardar MA, Tetiker S. A comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2008; 106: 309-12.
45. Murphy JD, Yan D, Hanna MN et al. Comparison of the postoperative analgesic efficacy of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol to intravenous patient –controlled analgesia with opioids. *J Opioid Manag* 2010; 6: 141-7.
46. Silvasti M, Svartling N, Pitkanen M, Rosenberg PH. Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 448-55.
47. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and etiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 6: 25-31.
48. Kortilla K. The study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69: 20-3.
49. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN et al. Preemptive analgesia. *Anaesthesiology* 1992; 77: 439-46.
50. Uçar A. *Farmakoloji*. 2.baskı. Atlas Kitabevi, Ankara 2001; s. 129-30.
51. Tuncer S, Tavlan A, Köstekci H, Reisli R, Otelcioğlu Ş. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006; 18(3): 30-5.
52. Veys EM. 20 years experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol* 1991; 90: 3-44.
53. Garci Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-72.
54. Burke D, Bannister J. Dexketoprofen trometamol in post-operative pain management. *Acute Pain* 2003; 5: 57-62.
55. Hanna MH, Elliot KM, Stuart- Taylor ME, et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine- sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J clin Pharmacol* 2003; 55: 126-33.
56. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, et al. Clinical comparasion of dexketoprofen trometamol, ketoprofen and placebo in postoperative dental pain. *Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 38: 46-54.

57. Sanchez-Carpena J, Dominguez-Hervella F, Garcia I, et al. Comparasion of intravenous dexketoprofen and dipyron in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 751- 60.
58. Leman P, Kapadia Y, Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. *Emerg Med J* 2003; 20: 511-13.
59. Turkey C, Inan N, Culhaoğlu S, Bakkal K, Başar H. Intravenous paracetamol improves the quality of postoperative analgesia but does not decrease narcotic requirements. *J Neurosurg Anesthesiol* 2008; 20: 169-73.
60. Hynes D, McCarrol M, Hiesse-Provost O. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol and diclofenac in post-operative orthopaedic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 374-81.
61. Hernandez-Palazon J, Tortosa J A, Martinez- Lage JF, Perez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anaesth Analg* 2001; 92: 1473-76.
62. Delbos A, Boccard E. The Morphine-sparing effect of propacetamol in ortophedic postoperative pain. *J Pain Sympt Manage* 1995; 10: 279-86.
63. Berti M, Albertin A, Casati A, et al. A prospective, randomized comparison of dexketoprofen, ketoprofen or paracetamol for postoperative analgesia after outpatient knee arhroscopy. *Minerva Anesthesiol* 2000; 66: 549-54.
64. Karvonen S, Salomaki T, Olkkola KT. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after major orthopedic surgery. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30: 703-6.
65. Basto ER, Waintrop C, François D, et al. Intravenous ketoprofen in thyroid and parathyroid surgery. *Anesth Analg* 2001; 92 : 1052-7.
66. Fletcher D, Negre I, Barbin C, et al. Postoperative analgesia with iv propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 479-85.
67. Fourcade O, Sanchez P, Kern D, Mazoit JX, Minville V, Samii K. Propacetamol and ketoprofen after thyroidectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 373-7.
68. Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinaridi G. Dexketoprofen- induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology* 2007; 52: 291-6.

69. Gaitan G, Del Soldato P, Herrero JF. Low doses of nitroparacetamol or dexketoprofen trometamol enhance fentanyl antinociceptive activity. *Eur J Pharmacol* 2003; 28: 181-8.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Cansel KARAALÍ'ye ait “**MAJÖR JİNEKOLOJİK CERRAHİLERDE IV DEKSKETOPROFEN VE PARASETAMOL'ÜN POSTOPERATİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reaminasyon Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

Başkan..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza