



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

İNTRAVENÖZ PARASETAMOL'ÜN
HEMODİNAMİ VE KARACİĞER FONKSİYONLARINA
ETKİSİ VE POSTOPERATİF ANALJEZİYE
KATKISININ ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HARUN AYDOĞAN

KAYSERİ-2007



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**İNTRAVENÖZ PARASETAMOL'ÜN
HEMODİNAMİ VE KARACİĞER FONKSİYONLARINA
ETKİSİ VE POSTOPERATİF ANALJEZİYE
KATKISININ ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. HARUN AYDOĞAN

DANIŞMAN

Doç. Dr. KUDRET DOĞRU

KAYSERİ-2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aŐamasında ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardımları ve desteğinden dolayı tez danışmanım Sn. DoÇ. Dr. Kudret Doğru'ya teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Adem Boyacı, Sn. Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu, Sn. Prof. Dr. Halit Madenoğlu, Sn. DoÇ. Dr. Kudret Doğru, Sn. DoÇ. Dr. Karamehmet Yıldız, Sn. DoÇ. Dr. GÜlin Güler, Sn. DoÇ. Dr. Aynur Akın, Sn Yrd. DoÇ. Dr. Fatih UĞur, Sn. Yrd. DoÇ. Dr. Zeynep Tosun, Sn. Yrd. DoÇ. Dr Cihangir Biğer ve Uzm. Dr. Recep Aksu'ya teşekkür ederim. AraŐtırma Görevlisi olarak çalıŐan bütÖn arkadaşlarıma ve son olarak da Tıpta Uzmanlık EĞitimi ve tez hazırlama dönemlerinde her türlü desteği ve sabrı bana gösteren sevgili eŐim Dr. AyŐegöl Aydoğan'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

2.1. TEŞEKKÜR.....	I
2.3. KISALTMALAR.....	III
2.4. TABLO LİSTESİ.....	IV
2.5. GRAFİK LİSTESİ.....	V
2.6. ÖZET.....	VI
2.7. ABSTRACT.....	VIII
3.1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
3.2. GENEL BİLGİLER.....	3
3.2.1. AĞRI.....	3
3.2.2. PREEMPTİF ANALJEZİ.....	9
3.2.3. HKA.....	10
3.2.4. NSAİ İLAÇLAR VE PREEMPTİF ETKİNLİĞİ.....	15
3.2.5. PARASETAMOL VE YAN ETKİLERİ.....	17
3.2.6. MEPERİDİN.....	18
3.3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	20
3.4. BULGULAR.....	23
3.5. TARTIŞMA.....	31
3.6. SONUÇLAR.....	36
4.1. KAYNAKLAR.....	37
5. TEZ ONAY SAYFASI.....	43

KISALTMALAR

- Ark:** Arkadaşları
ASA: American Society of Anesthesiologists
COX: Siklooksijenaz
CO₂: Karbondioksit
Dk: Dakika
DKB: Diastolik kan basıncı
GİS: Gastro intestinal sistem
HKA: Hasta kontrollü analjezi
İM: İntramusküler
İV: İntravenöz
KAH: Kalp atım hızı
KC: Karaciğer
kg: Kilogram
mg: Miligram
ml: Mililitre
mmHg: Milimetre civa
MNA: Multi nodal analjezi
MSS: Merkezi sinir sistemi
NO₂: Azot prtoksit
NSAİİ: Non-Steroidal Antiinflamatuvar ilaç
VAS: Visuel analog skalası
SKB: Sistolik kan basıncı
SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu
O₂: Oksijen
POBK: Postoperatif bulantı kusma
PU: Peptik ulkus
TKP: Total kalça protezi
µg: Mikrogram

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Aldrete derlenme skorlaması	22
Tablo 2: Çalışmaya alınan olguların demografik verilerine göre dağılımı	23
Tablo 3: Gruplarda kaydedilen SAB	24
Tablo 4: Gruplarda kaydedilen DAB	25
Tablo 5: Gruplarda kaydedilen KAH	26
Tablo 6: Gruplarda kaydedilen VAS değerleri	27
Tablo 7: Gruplarda kaydedilen ALT AST değerleri	28
Tablo 8: Gruplarda Aldrete Postanestetik Derlenme Skoru	29
Tablo 9: Gruplara göre meperidin tüketiminin karşılaştırılması	29

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Graplarda kaydedilen SAB.....	24
Grafik 2: Graplarda kaydedilen DAB.....	25
Grafik 3: Graplarda kaydedilen KAH	26
Grafik 4: Graplarda kaydedilen VAS değerleri.....	27
Grafik 5: Graplarda kaydedilen ALT AST değerleri.....	28
Grafik 6: Graplara göre meperidin tüketiminin karşılaştırılması	30

**İNTRAVENÖZ PARASETAMOL'ÜN HEMODİNAMİ VE
KARACİĞER FONKSİYONLARINA ETKİSİ VE POSTOPERATİF
ANALJEZİYE KATKISININ ARAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Cerrahi ve anestezi öncesi iv parasetamol uygulamasının; anestezi indüksiyonu sırasında oluşturduğu hemodinamik etkisi, anestezi öncesi verilmesi ile uyanma döneminde verilmesi arasındaki farkı, postoperatif meperidin tüketimini azaltıcı etkisi ile postoperatif analjeziye katkısı ve KC fonksiyonlarına etkisini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamız major ortopedik cerrahi uygulanacak ASA I-II risk grubunda, yaşları 18-65 arasında, 120 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmaya dâhil edilen olgular rasgele üç gruba ayrıldı:

Grup I (n=40, kontrol grubu): Operasyon bitiminde olgulara yalnızca iv meperidin verildi.

Grup II (n =40, parasetamol grubu): Olgulara operasyon bitiminden 30 dk önce 1 gr iv parasetamol infüzyon şeklinde 15 dakikada uygulandı ve bu doz 6 saatte bir tekrarlandı.

Grup III (n = 40, pre-emptif grubu): Olgulara anestezi indüksiyonundan 30 dk önce 1 gr iv parasetamol infüzyon şeklinde 15 dakikada verildi ve bu doz 6 saatte bir tekrarlandı.

Her üç grupta da HKA yöntemi ile iv meperidin; yükleme dozu 0.5 mg/kg, set bolus dozu 0,1 mg/kg ve kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde uygulandı. Derlenme odasına alınan hastaların ilk bir saatte Aldrete skorlarına bakıldı. 0, 30., 60. dk'da ve 6., 12., 24. saatlerde SAB, DAB, KAH, SpO₂, VAS değerleri ve meperidin tüketimleri kaydedildi. Cerrahiden önceki gece ve postoperatif 24. saatte alınan venöz kandan ALT ve AST değerlerine bakıldı.

Bulgular: Kontrol grubunda, parasetamol ve preemptif gruplarına kıyasla postop 60. dakikada SAB, postop 30. ve 60. dk'da DAB ve postop 15. dk'da KAH daha yüksek bulundu (p<0.05). Çalışmamızda gruplar arasında VAS değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05). Preop ve postop ALT ve AST

değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Çalışmamızda preemtif ve parasetamol gruplarında kontrol grubuna göre meperidin tüketimi 12. saat ve 24. saatlerde anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Aldrete skorlarına bakıldığında da gruplar arasında farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç: Sonuçta majör ortopedik cerrahilerde postoperatif ağrı tedavisinde meperidine iv parasetamol eklenmesinin güvenli ve etkin bir yöntem olduğu ve total meperidin tüketimini azaltıcı etkisinin bulunduğu söylenebilir.

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

THE EFFECT OF IV PARACETAMOL ON THE HEMODYNAMIC INDICES, LIVER FUNCTIONS AND THE POSTOPERATIVE ANALGESIA

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the intravenous paracetamole application with respect to, hemodynamic effect of paracetamole during anaesthesia induction; comparison of the effect of paracetamole due to application times; effect of iv paracetamole on postoperative analgesia; effect of paracetamole on liver function.

Material and method: Our study was performed on the 120 patients with ASA I-II risk group and aged between 18 and 65 underwent major ortopaedic surgery. The patients are randomly divided into three groups:

Group I (n=40, control group): Only iv meperidin to the patients

Group II (n=40, parasetamol group): Parasetamol iv 1gr is given by infusion during the 30 mins ago end of the operation, and this dose is repeated in every 6 hours.

Group III (n=40, pre-emptif group): Parasetamol iv 1gr is given by infusion during the 30 mins ago from the anesthesia induction, and this dose is repeated in every 6 hours.

In all groups, PCA method; iv meperidin is administered via PCA as loading dose 0.5mg/kg, set bolus dose 0.1mg/kg and standing locked term 10 mins,. Aldrete scores of the patients is examined in the first one hour in the recovery room SAP, DAP, HR, SPO₂, VAS values during the 0.,30., 60. mins and 6.,12., 24 th hours and meperidin consumption, are recorded. ALT and AST values of iv blood taken on preoperative night and postoperative 24th hour is examined.

Result: In control group, compared with parasetamol and preemptive groups; SAP in postop 60th min, DAP in postop 30. and 60th mins, HR in postop 15th mins are recorded higher ($p < 0.05$). In our study, we did not record any significant differences among the VAS values. The preop and postop examined ALT and AST values were similar. In our study, in preemptive and parasetamol groups, the consumption of meperidin in 12th and 24th hours were statistically lower while compared with control group ($p < 0.05$). There were no significant differences in the aldrete scores between the groups.

Conclusion: Consequently, we consider that the iv paracetamol supplementation to iv PCA meperidine therapy for postoperative pain is a reliable and effective method for the treatment of major orthopaedic postoperative pain and total meperidin consumption may reduced owing to this method.

Key Words : Patient control analgesia, iv parasetamol, postoperative analgesia, meperidin

GİRİŞ VE AMAÇ

Ameliyat olan hastaların cerrahi müdahale sonrası ortaya çıkan postoperatif ağrı şiddetine paralel olarak metabolik ve endokrin yanıt meydana gelir. Bu yanıtlar hastaların birçok organ ve sistemini etkilemektedir. Bu istenmeyen etkiler ancak etkin bir postoperatif analjezi yöntemi ile baskılanabilir. Ağrının giderilmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Postoperatif ağrıyı gidermede sıklıkla opioidler kullanılmakla birlikte solunum depresyonu, sedasyon, konstipasyon, üriner retansiyon, kaşıntı ve bulantı-kusma gibi yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır (1). Diğer taraftan, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lerin santral ve periferik analjezik etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar özelliklerinin de olması, opioidlerle görülen yan etkilerin olmaması ve göreceli olarak daha iyi tolere edilmeleri, NSAİİ'leri preemtif ve postoperatif analjezide tercih edilen bir ajan haline getirmekte ve giderek daha yaygın olarak kullanılmalarına neden olmaktadır (2). Opioidlerle birlikte tercih edilen NSAİİ'lerin gastrointestinal sistem, hematolojik sistem, renal fonksiyonlar üzerine olan istenmeyen etkileri vardır.

Son yıllarda postoperatif ağrının, preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının cerrahi işleme bağlı oluşan stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması, preemtif analjezi fikrini gündeme getirmiştir. Nosisepatif stimulusların afferent C lifleri aracılığı ile spinal kord dorsal nöronlarında hipereksitabiliteye neden olduğu gösterilmiştir. Preemtif analjezinin amacı ise oluşan bu sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrının engellenmesidir. Preemtif analjezi amacıyla birçok ilaç ve rejyonel blok denenmiştir (3,4).

Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemi indirekt etkilediğine inanılan non-opioid bir ajandır (5). Klinik uygulamada Parasetamol NSAİİ'lerle tipik olarak gözlenen, gastrik mukozal irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmaz (6). Postoperatif ağrı tedavisinden memnuniyetsizlik, kısmen tek ajan tedavilerine bağlı olabilir. Farklı analjeziklerin birlikte kullanımı ile aditif ya da sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilir, uygulanan daha düşük analjezik dozu nedeniyle yan etkileri azalır (7).

Bu çalışmada

1. Cerrahi ve anestezi öncesi iv parasetamol uygulamasının anestezi indüksiyonu sırasında oluşturduğu hemodinamik etkisinin araştırılması,

2. Parasetamolün anestezi öncesi verilmesi ile uyanma döneminde verilmesi arasındaki farkın araştırılması,

3. Parasetamolün postoperatif meperidin tüketimini azaltıcı etkisinin araştırılması,

4. Parasetamolün postoperatif analjeziye katkısı

5. Parasetamolün KC fonksiyonlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

3.2.1. AĞRI NEDİR?

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, duysal, afektif, hoş olmayan bir duygudur." Ağrı bir duyum ve hoş gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznelidir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır. Postoperatif ağrı; cerrahi insizyon ile başlayan giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır

3.2.1.1. Ağrı Teorileri

1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen ve günümüzde işlevine mantıklı şekilden açıklık getirilen 'Kapı-Kontrol Teorisi' otoritelerce en çok kabul gören teori olarak günümüzde de kabul görmektedir (8).

3.2.1.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı başlama süresine göre, akut veya kronik; mekanizmalarına göre nosiseptif, nöropatik, deafferantasyon, reaktif ve psikosomatik; kaynaklandığı bölgeye göre somatik, visseral ve sempatik ağrı olarak sınıflandırılır.

1.Fizyolojik-Klinik: Fizyolojik ağrı, yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıttır. Klinik ağrıda ise olaya birçok fizyopatolojik süreç katılır.

2.Süresine Göre

a.Akut Ağrı: Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı seklidir. Ör: Postoperatif ağrı

b.Kronik Ağrı: Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşme süresinden çok daha uzun aylar, hatta yıllar boyu, aralıklarla devam eden ağrıya kronik ağrı adı verilir. Bir ağrının kronik ağrı haline gelebilmesi için üç ila altı aylık bir sürenin geçmesi gerekir.

3.Kaynaklandığı Bölgeye Göre:

a.Somatik ağrı: Somatik ağrı, daha çok somatik sinir lifleriyle taşınan ağrıdır. Ani olarak başlar, keskindir, iyi lokalize edilir, batma, sızlama, zonklama tarzındadır.

b.Visseral ağrı: Visseral ağrı, iç organlardan kaynaklanan ağrılardır. İç organlardan kaynaklanan ağrılar genellikle künttür, yavaş yavaş artar, kolay lokalize edilemez, başka bölgelere doğru yayılır.

c.Sempatik ağrı: Sempatik kökenli ağrılar sempatik sinir sisteminin için içerisine girdiği/tutulduğu ağrılardır. Primer hastalık geçtikten bir süre sonra, haftalar hatta aylar sonra başlar, şiddeti gittikçe artar. Deri hassas ve soğuktur. Soğuk ortamda daha da artar.

4.Mekanizmalarına göre:

a.Nosiseptif Ağrı: Nosiseptörler sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Ağrı ileten lifler ile omuriliğe, oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanan uyarılar, nosiseptörler tarafından algılanır. Ör: Postoperatif ağrı

b.Nöropatik Ağrı: Periferik sinirlerde, travma veya metabolik bir hastalık sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan bir ağrıdır. Duyusal bozukluğun olduğu bölgede algılanır. Aralıklı, kısa süreli, batıcı, saplanıcı bir ağrıdır. Normalde ağrılı olmayan uyarılar da sinir dokusunun hassaslaşmasına bağlı olarak ağrıya yol açar.

c.Deafferantasyon Ağrısı: Somatosensoriyal uyarı iletiminin yaralanma sonucu merkezi sinir sistemi'ne (SSS) akışının kesilmesi ile ortaya çıkar. Ör: Fantom ağrıları gibi.

d.Reaktif Ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak çıkar. Myofasiyal ağrılar gibi,

e.Psikosomatik Ağrı: Psikojenik ağrı da denir.

3.2.1.3. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ağrı, tarifinden de anlaşılacağı gibi sonuçta subjektif bir duygudur. Bu nedenle objektif yöntemlerle kolaylıkla ölçülemeyebilir. Yine de değişik ağrı ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Ağrı ölçüm yöntemleri içerisinde sözel ağrı sorgulamaları, görsel ağrı sorgulamaları vardır. Sözel ağrı sorgulamaları içerisinde yer alan Mc Gill - Melzack Ağrı Sorgulaması değişik sözcük gruplarına dayanır. Ancak ülkeden ülkeye ağrı ifade biçimleri değişkenlik gösterdiğinden her dilde kullanılması mümkün olamamıştır. Görsel yöntemler içerisinde vücut diyagramları, yüz skalalarının yanı sıra, Görsel Eşleştirme Ölçeği adını verebileceğimiz 10 cm'lik düz çizgi kullanılmaktadır. Bu 10 cm'lik düz çizgi üzerinde "0" ağrısızlığı, "10" ise dayanılmaz ağrıyı tanımlamaktadır. Hasta bunu kendisi tanımlayacağı için geçmişteki bir ağrı deneyimini (diş ağrısı, kırık, yanık ve doğum ağrısı gibi) geçirdiği bir ağrıyı gözünün önüne getirmesi, bunu 10 olarak kabul etmesi ve ona göre ağrıyı değerlendirmesi istenir. Bilimsel araştırmalarda da sık kullanılan bu skalanın adı Visual Analogue Scale (Görsel Analog Skalası-VAS) dir. Bunun yanı sıra ağrının yeri, yoğunluğu, niteliği, seyri, arttıran ve azaltan etkenler, birlikte görülen semptomlar, günlük etkinliklere etkisi, analjeziklerin ve diğer ağrı kontrol yöntemlerinin etkisinin tek tek değerlendirilmesi gerekir (9).

3.2.1.4. Akut Ağrı Nörofizyolojisi

Nörofizyolojide ağrı, nosisepsiyon kavramı ile birlikte kullanılır. Nosisepsiyon tam olarak doku hasarı ve ağrı algılanması arasında oluşan karmaşık bir dizi elektrokimyasal olayın tümünü birden tanımlar.

Ağrı ileti sistemini tümünü anlatan nosisepsiyon dört fizyolojik olayı içerir.

Transdüksiyon: Sensoriyal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

Transmisyon: İlgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir.

Modülasyon: Transmisyon iletinin inen nöral yollar ile azaltılması ve değiştirilmesidir.

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

1. Akut Ağrı Sonrası Fizyopatolojik Değişiklikler

a.Doku hasarının olduğu ve komşu bölgelerde ağrı algılanmasında nörohumoral değişiklikler.

b.Medulla spinalis arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif değerlendirilmede değişiklik.

c.Hiperglisemiye ve negatif azot dengesine yol açan nöroendokrin değişiklikler.

d.Kalp atım hızı ve kan basıncında artmaya yol açan sempatoadrenal sistem değişiklikleri.

2. Tedavi edilmeyen akut ağrının olumsuz etkileri

Tüm majör cerrahi girişimlerde başlangıçta hastalarda ölüm korkusu söz konusudur. Daha sonra bu korku yerini anksiyete ve postoperatif ağrı korkusuna terk eder. Postoperatif ağrı ile anksiyete arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Anksiyetenin artması ve korku, ağrı seviyesinin ve analjezik gereksiniminin artmasına neden olur. Korku, anksiyete, kontrol kaybı hissi, izole edilme ve normal sosyal hayattan uzaklaşma korkusu, ağrıya karşı öğrenilmiş ailesel veya kültürel cevaplar, kişisel deneyimler gibi psikolojik faktörler, postoperatif ağrı cevabını artırır veya azaltabilir. Ağrının ifade edilme şeklinde de büyük değişiklikler vardır. Bazı hastalar yüksek toleransları nedeniyle çok az veya hiç ağrı duymayabilirler. Akut ağrının yetersiz tedavi edilmesi, tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlara, hastaların yoğun bakım ünitelerinde veya hastanede kalış sürelerinin uzamasına, ağrı tedavisi için hastaların taburculuk sonrası hastaneye geri dönmesine, hastaların yaşam kalitelerini azalmasına ve kronik ağrının gelişmesine neden olabilir.

Yanlış ağrı tedavisinin yan etkileri; solunumun baskılanması, SSS'nin hasarı, sedasyon, dolaşımın baskılanması, bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, uyku bozukluğu ve barsak fonksiyonlarının bozulması olarak sıralanabilir.

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

a.Solunum sistemi üzerine etkileri: Vital Kapasite (VC)'de azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) de azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi sıklığında artma.

b.Nöroendokrin sistem üzerine etkileri: Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeylerindeki değişimler.

c.İmmobilizasyon dolayısı ile gelişen komplikasyonlar: Trombüs, pulmoner emboli dekübitus ülserleri sıklığındaki artmalar.

d.Psikolojik etkileri: Sıkıntı, anksiyete, depresyon yaratabilir.

e.Otonom Sinir Sistemi üzerine etkileri: Terleme, bulantı.

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

İdeal bir akut ağrı değerlendirmesi şu basamakları içermelidir:

- Hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı,
- Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı,
- Hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli,

Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatlice bir anamnez alınmalı ve hasta operasyonu yapan cerrah tarafından muayene edilmeli,

- Kötü ya da yüksek ağrı skorlarında tedavi tekrar gözden geçirilmelidir.

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimülasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuğundan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Ancak, proflaktik olarak uygulanan düşük dozda opioidler bu santral hipereksitabiliteyi tamamen ortadan kaldırır. Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonel bloklarla önlenebilir ve opioidlerle değiştirilebilir. Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek iyi tanımlanmıştır. NSAİİ'nin prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinmektedir. Prostoglandinler cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperaljezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi, enflamatuar mediatörler salınmadan önce proflaktik olarak (preemptif analjezi) uygulanır.

Ağrının önlenmesinde psikolojik yöntemlere de başvurulabilir. Preoperatif vizitin; postoperatif ağrı, opioid uygulananımı ve hastanede kalış süresi üzerinde çok önemli etkileri vardır. Postoperatif ağrı tedavisinde anksieteyi azaltıcı uygulamaların proflaktik etkisi vardır. Hastanın iyi hazırlanması, derin solunum ve gevşeme

teknikleri gibi psikolojik yöntemler anksiyolitik ve analjezik gereksinimini azaltır. Akut ağrının etkin tedavisi kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önler. Bazı inatçı (kalıcı) postoperatif sendromların tedavisi özellikle zordur. Bu nedenle majör klinik profilaktik teknikler uygulanmalıdır (10).

3.2.1.5. Postoperatif Analjezi Yöntemleri

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif dönemde devam eder. Günümüzde uygun yöntem, ajan, doz ve doz aralığı ile başarılı bir postoperatif analjezi sağlamak olanaklı olmaktadır. Bu amaçla çeşitli ajan ve teknikler geliştirilmektedir

1.Opioid uygulaması

- İntramusküler enjeksiyon
- Subkütan (intermittan bolus enjeksiyon, sürekli infüzyon)
- Oral
- Rektal
- İntravenöz
- Epidural
- İntratekal
- Sublingual
- Oral transmukozal
- Transdermal
- İntranazal

2.Nonopioid analjezik uygulaması (parasetamol, NSAİ, metamizol)

- Oral
- Rektal
- İntravenöz
- İntramusküler
- Topikal
- Yara yerine infiltrasyon
- İntraartiküler

3.Bölgesel yöntemler (lokal anestetikler, opioidler, klonidin)

- Epidural
- Spinal
- Paravertebral
- Periferik sinir bloğu

- Yara infiltrasyonu
- İntraplevral
- İntraartiküler

4.Nonfarmakolojik yöntemler

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur

5.Psikolojik yöntemler

3.2.2. PREEMPTİF ANALJEZİ

Crile 1913'te ağrıyı önleyici bu yöntemi klinik uygulamaya koyan ilk kişidir. Daha sonra Wall ve Woolf bunu daha fazla geliştirmişlerdir. Doku hasarı sonucu oluşan ağrı sinyalleri periferik ve santral sensitizasyona neden olur. Preemptif analjezi cerrahi öncesi bu sensitizasyonu azaltarak etki eder (3,11).

Preemptif analjezinin esası ağrılı uyaran oluşmadan önce analjezinin sağlanması, ağrılı uyaran sonucu oluşan değişikliklerin önlenmesi ve böylece postoperatif analjezik gereksiniminin azaltılması temeline dayanmaktadır (12).

Nosiseptif sistem üzerindeki koruyucu etkisi nedeniyle preemptif analjezi cerrahi sonrası başlatılan benzer tedavilerden daha etkili olur. Preemptif analjezi yaklaşımı; yaranın lokal anesteziyle infiltrasyonu, santral nöral blokaj, opioidler, NSAİ veya ketaminin etkili dozunun uygulanmasını içerebilir (3).

Nosisepsiyonda periferik ve santral modülasyonun önemi, cerrahi geçiren hastalarda preemptif analjezi konseptini ortaya çıkarmıştır. Preemptif analjezi, travma veya cerrahi öncesinde ağrı tedavisine başlanarak, oluşacak ağrının önlenmesi anlamına gelmektedir. Bu kavram, nörofizyolojik hayvan deneyleri temel alınarak oluşturulmuştur. Doku travması ile beraber akut afferent uyarılar oluşmakta ve cerrahi sonrasında ağrıya neden olabilecek hiperanaljezi meydana gelmektedir (13).

Omurilik nöronlarının operasyon yarısından sürekli olarak nosiseptif uyarı toplaması, önceden yapılmış analjezinin etkisi geçtikten sonra da devam edebilmektedir (10). Bu nedenle preemptif analjezi klinik olarak sadece cerrahi girişim öncesi başlanırsa ve yara yerindeki nosiseptörlerin uyarılması süresince devam ederse anlam taşır. Deneysel bulgular; preemptif analjezinin, ağrının santral ve periferik modülasyonunu etkin bir şekilde azaltabileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalar insanlarda preemptif analjeziyi gösterememiş olsa da, preemptif analjezi

uygulanan hastalarda postoperatif analjezik gereksiniminde belirgin azalma sağlandığını bildiren pek çok yayın da bulunmaktadır.

3.2.3. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Hasta kontrollü analjezi (HKA); herhangi bir yoldan verilebilen bir analjeziğin, hastanın kontrolünde, hemen ve gereken miktarda verilmesi olarak tanımlanabilir. Analjeziyi sağlamak, analjezik eşiğin aşılmasına bağlıdır. Bu eşik değeri sağlayan küçük bir konsantrasyon artışı, analjezinin kalitesini önemli ölçüde arttırmaktadır. HKA'daki düşük doz ve sık aralık politikası, bu eşik değer düzeylerinde, minimum efektif analjezik konsantrasyonunda kalmayı sağlamaya yöneliktir. Hastanın ağrıyı hissettiğinde; ilacın serum düzeyi minimum efektif analjezik konsantrasyonunun altına düştüğünde kendisine analjezik eşiği geçebilecek kadar düşük dozu uygulayabilmesini sağlayan yöntem HKA'dır (14). Hasta kontrollü analjezi kullanımında analjezik olarak altın standart opioidlerdir. Hastaya ilişkin bazı klinik koşullar opioidlerin veya NSAİİ'lerin ya da her ikisinin de birlikte kullanılmasına gereklilik oluşturabilir. Ancak analjezik seçiminde esas olan, söz konusu ağrının oluşum mekanizmasının, seçilecek analjezik ile hastada gözlenebilecek olası yararlanım ve yan etkilerin dikkate alınmasıdır.

3.2.3.1. HKA'nın tarihçesi

Elektronik teknolojisindeki ilerlemeler, HKA'nın gelişmesine olanak sağlamıştır. Hastalar bir düğmeye basarak, ayarlanmış dozda opioidleri, i.v. (veya intraspinal) olarak ihtiyaçlarına göre, kendi kendilerine uygulayabilirler. Doktor, infüzyon pompasında verilecek spesifik bir doz, dozlar arasında minimum bir aralık ve bir periyotta verilebilecek maksimum opioid dozunu ayarlar; bazal infüzyon simültane olarak temin edilir (13).

HKA'nın başlangıcı, 1948 yılında Keele'in ağrı çizelgesi önermesine kadar uzanmaktadır. HKA'nın tarihsel gelişimi üç farklı fazda incelenir. 1960'lı yıllarda Roe'nin küçük dozlarda opioidlerin konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunu göstermesi ve Philip Secher'in analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir analjezik-gereksinim sistemi düşünmesi ve geliştirilmesi ile HKA'ye karşı bir ilgi doğmuştur. Secher bu yöntemle total dozda azalma olurken, daha etkin bir analjezi sağladığını da bulmuştur. 1970 yılında Forrest ve arkadaşları 30 hastada, hastaların kendi kendilerine çalıştırabildikleri bir sistem kullanmışlar; ertesi yılda Secher kendi geliştirdiği bir sistem kullanarak daha düşük dozda analjezik ile yeterli analjezi sağladığını bildirmiştir. HKA, 1980'lerin ortasında mikroçip

teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle bir Rönesans dönemine girmiş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (14).

3.2.3.2. HKA' de Sık Karşılaşılan Tanımlar

1.Yükleme Dozu: Hastanın ağrısını hızlı ve etkin bir şekilde azaltan ilk analjezik miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek seviyededir. Eğer yüklenme dozu kullanılmadan bazal infüzyona geçilirse analjezik etki başlama süresi uzar. Optimal plazma “minimal efektif analjezi konsantrasyonu”na ulaşmak için gerekli süre yüklenme dozuyla hızlandırılmış olur (15).

2.Bolus Doz: Hastanın belli aralıklarla kendisine uyguladığı ilaç dozu olarak tanımlanır. Bolus doz verilirken sinyal sesi duyulması hastanın anksiyetesini azaltıp daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır. Sık aralık ve küçük miktarda verilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın sedasyon yapmadan emniyetle kan düzeyi oluşturarak etkisini göstermesidir. Hastanın bolus dozu istek sayısı ile verilen bolus doz oranı (istek/bolus) çok önemlidir. HKA' yi anlama, hastanın ağrı düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir

3.Kilitli Kalma Süresi: Daha önceden alınan ilacın etkisi ortadan kalkana kadar yeni ilaç dozunun verilmesini engellemektedir. Böylece emniyetli bir aralık oluşturmaktadır. Kilitli kalma süresini ilacın etki hızı ve etki yerinde belli bir konsantrasyona erişme süresi, bolus dozun miktarı belirler.

4.Limitler: Bir veya dört saatlik ortalama doz hesaplanarak doz aşımını önlemek amacıyla belirlenir.

5.Bazal İnfüzyon: HKA'nin temel amacı hastanın ağrı duyusu ile karşılaşmadan yeterli analjezi düzeyi sağlamaktır. Özellikle hasta gece uyumak istediğinde analjezik istek sayısı azalmalı, bazal infüzyon ile yeterli analjezi sağlanmalıdır. Ancak uygulamalarda devamlı bazal infüzyonla yeterli analjezinin ve kaliteli uykunun sağlanamadığı ve hastanın ilaç istek sayısında azalma olmadığı gösterilmiştir. Bazal infüzyonla yüksek doz opioid kullanılmasıyla solunum depresyonu görülme sıklığı artmaktadır. Bazal infüzyon cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanan ağrıyı kontrol edebilir ancak hareket, öksürme veya pansuman değiştirme sırasında oluşan ağrıyı kontrol altına almada yeterli olmayabilir. Bu durumda bolus dozun eklenmesi gerekir.

3.2.3.3. HKA' de Program Seçimi

HKA cihazlarının ortak özelliği, hastaya bağlı infüzyon pompası ile önceden belirlenmiş doz ve kilitli kalma süresi içinde iyi bir analjezi sağlamaktır. Kullanılan

ilaç ve konsantrasyona göre verilecek ilaç dozları, mg/ml, µg/ml ya da sadece ml olarak hesaplanabilmektedir. Ayrıca son 12–24 saat içerisinde toplam kullanılan ilaç miktarı, yapılan istek sayısı ve toplam bolus doz miktarları kaydedilen hafızadan öğrenilebilmektedir. Hasta eğitimi yeterli ve bolus doz miktarı yeterli ise istek / bolus doz oranı 1,0'e yaklaşmalıdır.

HKA uygulamalarında temelde üç çeşit doz uygulaması vardır. Sadece bolus doz, bolus doz ve bazal infüzyon, sadece bazal infüzyon. En çok kullanılan bolus doz ve bazal infüzyon dozunun birlikte kullanıldığı seçenektir.

1.Hasta Ayarlı İnfüzyon: Bir mikroçip belirli bir süre boyunca hastanın istek sayısını algılar. İnfüzyon hızını ona göre azaltır veya artırır. Bu sistem de hız artırılması doz aşımı riskini artırır.

2.Hasta Ayarlı infüzyon ve Bolus: İnfüzyon hızı hastanın yaptığı istek sayısına göre ayarlanmaktadır. Ağrı artınca da bolus doz sayesinde hızlıca yeterli analjezi sağlanmaktadır. Ancak doz aşımına sebep olabilir.

3.2.3.4. HKA Uygulamalarında Monitorizasyon

Opioidlerle yapılan HKA uygulamalarında en fazla analjezik etkiyle en az yan etki yapılacak bir müdahale açısından geç olabilir. Bazen solunum sayısı normal olmasına rağmen kan karbondioksit düzeyi yüksek olabilir. Bu yüzden hastanın solunumu durmadan önce hastanın sedasyon skoru basit bir skorla izlenebilir.

HKA uygulamalarında belirli aralıklarla ölçülmesi önerilen ölçümler;

- Vital bulgular
- Hareket ve istirahattaki ağrı skorları
- Sedasyon skoru
- Solunum sayısı
- Verilen opioidin toplam miktarı
- İstenilen/bolus doz oranı
- Herhangi bir yan etkinin ilk görüldüğü an ve tedaviye gereksinim olup olmadığı
- HKA programında sonradan değişikliklere gereksinim olup olmadığı
- Özellikle riskli (iskemik kalp hastası, solunum hastalıkları, uyku apnesi gibi) hastalarda düzenli oksijen saturasyonları izlenmelidir.

Erken postoperatif dönemde analjezik etkinliğin takibi ve yan etkiler açısından hastanın daha sık aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. 24–48 saat süre ile HKA uygulanacak bir hastada ilk 4 saatte 30 dakikada bir veya saat başı, 4–12. saatte

2 saatte bir ve daha sonra 4 saatte bir kontrol önerilmektedir. Hastaya operasyondan önce HKA cihazı ile yeterli bilgi verilmeli, kullanılan yöntem ve ilacın yan etkileri anlatılmalıdır. Sedasyon bulantı kusma gibi durumlarda program değişikliği gerekebilir. Kullanılan cihazların alarm sistemlerinin açık ve çalışır olmasına dikkat edilmelidir.

3.2.3.5. İV HKA

İlk zamanlarda sadece postoperatif analjezi nedeniyle kullanılan i.v. HKA günümüzde; kanser, yanık, orak hücre anemisi gibi birçok ağrılı hastalıkta intratekal, epidural, subkütan analjezik kullanımına olanak veren önemli bir ağrı kontrol yöntemidir ve tüm dünyada birçok merkezde yaygın olarak kullanılmaktadır. İV HKA ile sağlanan analjezi kalitesinin i.m. yolla uygulanan opioidlere göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Opioidlerin i.v. HKA uygulamasının i.m. uygulanmasına göre daha az opioid tüketimine neden olduğu gösterilmiştir. İ.V HKA uygulamasının hastalar için en önemli avantajları yüksek kaliteli analjezi sağlaması, hastanın ağrısını başkasına bağımlı olmadan tedavi edebilmesi ve ağrılı i.m. enjeksiyonlardan korumasıdır. HKA yönteminde hastanın ağrı tedavisini kendisinin düzenlemesi, postoperatif ağrının önemli bir komponenti olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. İlaç uygulama yolları arasında bir ilacın kan seviyesinin hızlı şekilde yükselmesini ve etkisinin hızlı ortaya çıkmasını sağlayan yol i.v. yoldur. Hasta kontrollü analjezi uygulamalarında da en sık kullanılan yöntem i.v. HKA'dır. HKA programlanması sırasında bolus doz, bazal infüzyon hızı ve kilitli kalma süreleri doktor tarafından ayarlanır. Hastanın her düğmeye basması analjezik istek olarak kaydedilir. Ancak ayarlanmış olan kilit süresine bağlı olarak, yalnızca cihazın izin verdiği dönemlerde bolus doz verilmektedir. Bolus miktarı ortalama 45 dakika boyunca ek doz gerektirmeden yeterli analjezi sağlamalı ve aşırı sedasyon oluşturmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Apendektomi, laparoskopik kolesistektomi gibi minimal invaziv cerrahi uygulamalar dışında kalan tüm abdominal cerrahi girişimler, ortopedik cerrahi girişimler ve majör kulak burun boğaz cerrahisi sonrasında i.v. HKA kullanılabilir. Yaygın cilt harabiyetinin bulunduğu yanık ve travma hastalarında da tercih edilebilir. Cerrahi girişimler dışında miyokart enfarktüsüne bağlı şiddetli ağrıda, pankreatitte, orak hücreli anemi krizlerinde, vaskülitlerde ve akut travmatik ağrılarda da etkin olarak kullanılır. Terminal kanser hastalarında ve kontraktür gelişmiş hastaların fizik tedavi uygulamaları sırasında da yararlanılabilir. İlaç

bağımlılığı öyküsü olan, intihara eğilimleri olan, şuuru kapalı, hipovolemik, morbid obez, renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda i.v. HKA yöntemi kullanılmamalıdır.

3.2.3.6. İ.V. HKA' de İlaç Seçimi

Henüz ideal analjezik olarak nitelendirilebilecek bir ajan yoktur. Analjezik seçiminde ağrının nedeni, şiddeti ve hastanın durumu göz önünde bulundurularak ilgili doktor tarafından uygun analjezik ajan belirlenir. İ.V. HKA yönteminde kullanılacak ideal analjeziğin özellikleri; etkisinin hızlı başlaması, yüksek analjezik etkili olması, orta etki süresi, taşiflaksiye neden olmaması, bağımlılık riskinin olmaması, yan etkisinin olmaması, diğer ilaçlarla etkileşimi ya da geçimsizliğinin olmaması, metabolizmasının renal ya da hepatik yoldan bağımsız olması gerekir. HKA uygulamalarında tüm opioidler kullanılabilir. Ancak önemli olan kullanılan ilacın özelliklerine ve etki süresine göre kilitli kalma süresinin ve bolus doz miktarının doğru ayarlanmasıdır.

Morfin opioid tedavisinde standart bir ajandır ve tüm dünyada i.v. HKA uygulamalarında en sık tercih edilen ajandır. Genellikle 1 mg bolus dozda ve 5–10 dakika kilitli kalma süresiyle i.v. HKA' de kullanılır.

Meperidin etkili bir analjeziktir ve HKA ikinci sıklıkta kullanılmaktadır. Ana yıkım ürünü olan normeperidin böbreklerden atılır. Analjezik etkinliği sahip değildir. Normeperidin birikmesi SSS de eksitasyona, anksiyeteye, tremora ve Grand Mal epilepsiyeye neden olabilir. SSS toksik reaksiyonu %2 oranında tespit edilmiştir (16).

Fentanil etkisi hızlı başlayan ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir opioid agonisttir. Genellikle infüzyon uygulanmadan 10 µg bolus doz ve 8–10 dk. kilitli kalma süresiyle güvenle kullanılmaktadır.

Tramadol son yıllarda i.v. HKA' de oldukça sık kullanım alanı bulan, hem opioid hem de nonopioid özellikleri olan santral etkili sentetik bir kodein türevidir.

Sufentanil etkisinin çok hızlı başlaması, orta etki süreli olması ve düşük solunum yolu depresyonu nedeniyle i.v. HKA uygulamaları için ideale en yakın opioid ajandır (14).

Standart i.m. tedavi ile i.v HKA arasında solunum depresyonu riski açısından fark yoktur. Solunum depresyonu riskini artıran faktörler; 70 yaş üzeri olması, bazal infüzyon uygulanması, renal, hepatik, kardiyak ya da pulmoner yetmezlik varlığı, obezite, üst abdominal veya torakal cerrahi sonrası yapılan HKA uygulaması ve bolus doz olarak 1 mg'dan daha yüksek dozlarda morfin kullanılmasıdır. HKA' de

sürekli infüzyon yönteminin uygulandığı hastalarda yan etki sıklığında artış vardır. Özellikle bulantı ve kusmanın infüzyon yönteminde bolus HKA uygulamalarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

3.2.4. NSAİİ’LAR

Narkotik olmayan analjeziklere; bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla, NSAİİ’lar veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler denir. Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de, güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklerinkine göre genellikle zayıftır. Ancak ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıklarından, ağrılı hastalıkların çoğunda tercihen kullanılırlar (17).

3.2.4.1. Temel Etkiler

Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde, bekli bazı ilaçlar için tamamiyle, periferik etkilerine bağlıdır. Ağrı-yapıcı kimyasal ve mekanik etkenlerin periferde PG’lerin sentezini artırdığı ve periferik afferent sinir uçlarının ağrı uyarılarına karşı duyarlılığı artırdığı bilinmektedir; NSAİİ’ların pek çoğunda bulunan ortak bir özellik, dokularda araşidonik asidden PG’lerin ve diğer bazı eikozonoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX-1 ve CO-2) enzimlerini inhibe etmesidir.

Sıçanlarda yapılan deneysel çalışmada, inflamatuvar reaksiyona bağlı ağrının, dokularda iki tipte ağrı medyatörleri tarafından duyuşal sinir uçlarının (nosiseptörlerin) sinerjistik bir şekilde stimüle edilmesine bağlı olduğunu göstermiştir (17).

3.2.4.2. Sınıflandırılmaları

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar:

1. Salisilatlar
2. Para-aminofenol türevleri
3. Pirazolon türevleri
4. Profenler (fenilpropionik asid türevleri)
5. Fenilasetik asid türevleri
6. İndolasetik asid türevleri

7.Fenamik asid türevleri

8.Oksikamlar

9.COX–2 inhibitörleri

Bu ilaçlardan ikinci gruptakilerin diğerlerinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkileri yoktur; bundan kaynaklanan bir yan tesir olan mide mukozasını bozucu etki de göstermezler. Diğer sekiz gruptaki ilaçların her birinde antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler üçlü takım halinde bulunur (17).

3.2.4.3.Yan Etkiler

İstenmeyen etkilerin büyük bir bölümü prostoglandin sentezinin inhibisyonundan kaynaklanır.

1.Gastrointestinal yan etkiler: Bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, gastrik mukozada yüzeysel erozyonlar, peptik ülserin alevlenmesinden perforasyon ve kanamalara kadar uzanır. Aspirin gibi zayıf asidik ilaçlar hemen iyonize olduklarından daha fazla hasar meydana getirebilirler. Yaş, sigara, kafein, alkol kullanımı, cinsiyet, steroid kullanımı ile nonsteroidlerin ülser oluşturması arasında ilişkiler olabilir. Bu durumda önleyici olarak H₂ reseptör blokerleri kullanılması düşünülebilir.

2.Böbrekler üzerine etkileri: Akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi, interstisyel fibrozis, sıvı elektrolit dengesizlikleri, periferik ödem, kronik böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom şeklinde sayılabilir. Çoğu COX inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Yaşlı hastalarda nonsteroidlerin dikkatli kullanılması gerekir.

3.Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjınanın artması ve sıvı retansiyonu görülebilir.

4.SSS üzerine etkileri: Baş ağrısı, uyuklama, konfüzyon, aseptik menenjit, halüsinasyon, depresyon, tremor, tinnitus, vertigo, nöropati, toksik ambliopia, korneada geçici opasite gelişebilir. Santral sinir sistemine ilişkin yan etkiler yaşlılarda daha sık görülür. Kulak çınlaması ve işitme kaybı, salisilatların yüksek dozunun habercisidir.

5.Karaciğer üzerine etkileri: Hepatotoksisite, hepatit, pulmoner-hepatik yetersizlik görülebilir. Kronik tedavide özellikle ilk 8 hafta karaciğer enzimleri izlenmelidir.

6.Hematolojik etkiler: Trombosit sayısının düşmesi ve anemi görülebilir.

7.Aşırı duyarlılık reaksiyonları: Aspirin ve benzeri ilaçlar, vazomotor rinit, ödem, ürtiker, bronşiyal astım ve şoka benzer reaksiyonlara yol açabilirler.

8.Deri reaksiyonu: Uzun etkililerde daha sıktır. Kaşıntı, basit eritematöz, maküler döküntüler görülebilir.

9.Solunum sistemi üzerine etkileri: Ender olarak solunum depresyonu gelişebilir.

10.Asit-baz dengesi üzerine etkileri: Aspirin yüksek dozlarda asidoz ve solunum yetersizliği gelişmesine yol açabilir (18).

3.2.5. PARASETAMOL (Perfalgan Bristol-Myers Squibb®)

Primer olarak SSS üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemle indirek etki ettiğine düşünülen non-opioid bir NSAİİ' dir (5). Ek olarak parasetamolün antinosiseptif aktivitesinin serotonerjik mekanizmalar yoluyla olduğuna dair kanıtlar vardır (19). Parasetamolün son zamanlarda bu etkiyi selektif olarak periferden ziyade SSS'de inhibe ettiğine dair deliller öne sürülmektedir (20). Teoriye göre parasetamolün etkisinde COX-3 reseptörü rol almaktadır (21). COX-3 Beyin ve kalpte bulunan üçüncü bir COX olarak tespit edilmiş. COX-3 bir COX-1 variantidir. COX-3 ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı primer santral mekanizmayı temsil etmesi muhtemeldir. Bundan başka parasetamolün antipiretik ve analjezik etkisiyle sebep olan COX-3 hipoteziyle ilgili bir problem vardır; bu da COX-2 inhibisyonuyla ilişkili olarak ortaya çıkmasıdır. Böylece parasetamol analjezik ve antipiretik etkisini selektif COX-2 inhibitörler gibi gösterir (22,23). Klinik uygulamada NSAİİ'larda meydana gelen gastrik mukazal irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmaz (21,22).

Antiinflamatuvar etkinin gerekmediği ılımlı ağrının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan birisidir. Fenasetin aktif bir metabolitidir. Periferik dokuda zayıf bir inhibitördür ve onun antiinflamatuvar etkinliği önemli değildir (24).

Oral, rektal ve son zamanlarda iv uygulamaları mevcuttur. Biyoyararlanımı uygulama yoluna bağlıdır. İ.V 1 gr parasetamolün uygulanmayı takiben maksimum plazma konsantrasyonu 15 dakikada oluşur ve bu değer infüzyonun sonunda yaklaşık 30mg/L'dir. Oral uygulamayı takiben bu süre bir saat, rektal uygulamayı takiben ise absorpsiyon daha yavaştır ve maksimum plazma konsantrasyonuna uygulamadan 2–3 saat sonra ulaşır (25).

Günlük 4 gr parasetamolun olumlu bir renal güvenilirlik profili olduğu ve renal hastalığı olan yatan hastalarda ilk seçenek olarak tercih edildiği gösterilmektedir (26).

3.2.5.1. Normal terapatik dozlarda hepatik etkiler;

Aşırı doz parasetamolden kaynaklı hepatotoksite gösterildikten sonra parasetamolün terapatik dozlarda kullanılmasıyla birkaç hepatotoksite vakası rapor edilmiştir.

Terapatik parasetamol dozlarında da olduğu iddia edilen hepatotoksitenin dikkatli incelenmesinde iki tip KC değişikliği olduğu işaret edilmiştir. Birinci tipi aşırı dozla oluşur, ikinci tipi ise parasetamol tarafından oluşturulmaz.

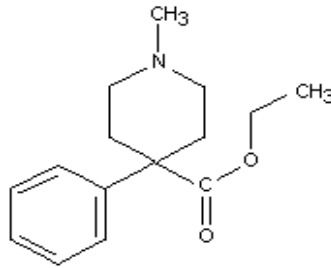
Birinci tipte etkilenen hastalarda sentrilobüler nekroz gelişti. Hastane sırasında parasetamol plazma konsantrasyonu hospitalizasyondan 2–3 gün önce aşırı dozda parasetamol alındığına işaret edildi. Terapatik dozlar suçlanmasına rağmen muhtemelen çoğu hasta over doz parasetamol almıştı.

Terapatik parasetamol dozlarında da iddia edilen hepatotoksitenin ikinci tipinde sentrilobüler nekroz bulunmadı. Klasik hepatotoksik değişiklikler görüldü. Sendrom çeşitleri (Kr. Aktif Hepatit, kolelityazis, primer biliyer siroz) parasetamolle tedavi sırasında gelişti. Fakat bunun parasetamol tedavisinden kaynaklanmış olduğu genellikle ispatlanmaz.

Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır (27). Yinede hepatosellüler yetmezlikli, ciddi renal yetmezlik, kronik alkolizm, kronik malnutrisyon, dehidratasyon ve alkol alan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

Tüm bu sonuçlar göstermektedir ki terapatik dozlarda parasetamolden kaynaklı hepatotoksite yaygın değildir (28).

3. 2.6. MEPERİDİN



Şekil 1. Meperidin Moleküler Yapısı

Meperidin, Amerika Birleşik Devletleri'nde, akut ağrıda %60 ve kronik ağrıda %22 oranında olmak üzere en sık tercih edilen opioid analjeziktir. Sentez edildiği 1939 yılında antikolinerjik bir ajan olarak düşünülmüş, fakat daha sonra analjezik özellikleri ön plana çıkmıştır (29).

Morfin benzeri etkinlik gösteren sentetik ilaçlardan ilk klinik uygulamaya giren ilaçtır. 1939 yılında Almanya'da atropin benzeri bir ilaç geliştirmek için araştırmacılar tarafından tesadüfen fark edilen bir fenilpiperidin türevidir. Kitlesine göre analjezik etki gücü morfininkinden daha zayıftır. Eşdeğer-analjezik dozda verildiğinde etkisi morfininkinden daha çabuk başlar ve daha kısa sürer. Sedasyon ve öfori yapar. Morfin gibi solunum depresyonu yapar. Eşdeğer-analjezik dozda bu etki aşağı yukarı eşit derecededir. ADH salgılanmasını artırır, adrenal medullada santral etkisi ile katekolamin salgılanmasına neden olur ve hiperglisemi yapar. Meperidin spinal veya epidural uygulandığında subtansia gelatinozda spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak ve onları aktive ederek analjezi sağlar. Aktive olan opioid reseptörleri nosiseptif afferent C liflerinden P maddesi salgılanmasını inhibe eder (30). Hidroliz ve N-demetilasyonla KC' de parçalanır. N-demetilasyon sonucu normeperidine dönüşür. Bu metabolit SSS'ni meperidine göre daha fazla stimüle eder ve analjezik etkinliği düşüktür; konvülsiyon yapma potansiyeli vardır. Opioid antagonistleri normeperidinin konvülzan etkilerinin önlenmesinde etkili olabilmektedir. Normeperidinin eliminasyonu hem karaciğer hem de böbrekler yolu ile olduğu için renal veya hepatik fonksiyon bozuklukları toksik etki görülme olasılığını artırmaktadır (31).

Meperidinin yarılanma ömrü 3–4 saat, normeperidin'in ise 14–21 saattir. Plazma proteinlerine morfinden daha fazla oranda bağlanır, özellikle %70 oranında α_1 -asit glikoproteinine bağlanır (32). MAO inhibitörü ilaçlar meperidin'in demetilasyonla elimine olmasını inhibe eder. Bu ilaçları alanlarda ilaç kesildikten 2 hafta sonrasına kadar meperidin kullanılmamalıdır. Aksi takdirde meperidinin santral etkisi potansiyalize edilir, serabral eksitasyon, konvülsiyonlar, kollaps ve belirgin solunum depresyonu meydana getirir. Fenotiyazinlerde solunum depresyonu etkisini artırır. Böbrek yetmezliği olgularında, normeperidin vücutta birikebilmesi nedeniyle konvülsiyonlar ve halüsilasyon yapma olasılığı artar (17).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Etik Kurulu 06.06.2006 tarihli ve 01/194 sayılı onayının ardından ASA (American Society of Anaesthesiology) I-II risk grubunda 18–65 yaşları arasında ve total kalça protezi ve vertebra cerrahisi yapılacak 120 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar uygulama hakkında bilgilendirildi. KC hastalığı, böbrek hastalığı, ciddi sistemik hastalığı olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. Olgulara farmakolojik premedikasyon uygulanmadı.

Hastaların operasyon öncesi vital bulgular ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Tüm laboratuvar testleri hastanemizde standart yöntemler kullanılarak yapıldı. Bütün hastaların KC enzim değerleri (ALT, AST) kontrol edildi.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar postoperatif analjezi amaçlı olarak rastgele randomize edilerek 40 hastadan oluşan 3 gruba ayrıldı.

Grup I (n=40, kontrol grubu): Olgulara yalnızca meperidin verildi. Postoperatif bolus dozu 0,5 mg/kg meperidin, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde iv meperidin HKA (Hasta kontrollü analjezi) yöntemi (Abbott Pain Management Provider APMTM/AIM[®] Series Pump, Ireland-Donegal) ile uygulandı.

Grup II (n = 40, parasetamol): Olgulara operasyon bitiminden 30 dk önce 1 gr parasetamol (Perfalgan Bristol-Myers Squibb[®]) iv infüzyon şeklinde 15 dakikada verildi. Bu doz 6 saatte bir tekrarlandı. Postoperatif bolus dozu 0,5 mg/kg, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde iv meperidin HKA yöntemi ile uygulandı

Grup III (n = 40, pre-emptif grup): Olgulara operasyondan 30 dk önce 1 gr parasetamol iv infüzyon şeklinde 15 dakikada verildi. Postoperatif bolus dozu 0,5 mg/kg, kilitli kalma süresi 10 dakika olacak şekilde iv meperidin HKA yöntemi ile uygulandı.

Operasyon süresince standart monitörizasyon olarak EKG, KAH (Kalp atım hızı), non-invaziv SAB (Sistolik kan basıncı) ve DAB (Diastolik kan basıncı)'ları, SpO₂ (Periferik oksijen saturasyonu) ve ent-tidal CO₂ (Karbondioksit) değerleri takip edildi. Daha sonra preoksijenizasyonu takiben indüksiyonda 5–6 mg/kg tiopental, 2 µg/kg fentanil ve 0,1 mg/kg vekuronyum uygulandı. Endotrakeal entübasyon 3–4 dakika sonra sorunsuz olarak gerçekleştirildi. Anestezi idamesi %35/65 O₂-N₂O (Azot prtoksit) ve sevofloran (%1,5–2) kullanılarak sürdürüldü. Operasyon bitiminde rezidüel blok 0,02 mg/kg atropin ve 0,04 mg/kg neostigminle kullanılarak antagonize edildi.

Operasyon sonrası bütün hastalar derlenme ünitesine alındı. Hastalara iv HKA yöntemiyle, postoperatif analjeleri başlatıldı. HKA solüsyonu 1 mg/mL Meperidin içerecek şekilde hazırlandı. HKA parametreleri; yükleme dozu 0,5 mg/kg, hasta istek dozu 0,1 mg/kg, kilitli kalma süresi 15 dakika ve bazal infüzyon olmayacak şekilde ayarlandı.

Postoperatif Aldrete derlenme skorlaması kullanıldı (36). SAB, DAB, KAH, SpO₂, VAS, meperidin tüketimleri 0, 30, 60. dakikalarda ve 6, 12, 24 saatlerde olacak şekilde kaydedildi. Preoperatif dönemde 24 saat önce ki ve postoperatif 24. saatte ki ALT, AST değerleri için kan alındı ve sonuçlar kaydedildi.

Tablo 1. Aldrete derlenme skorlaması (33)

Aktivite	Bütün eksterimitelerini hareket ettirebiliyor	2
	İki eksterimete hareketli	1
	Eksterimite hareketi yok	0
Solunum	Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	2
	Solunum hareketleri yüzeysel, dispneik	1
	Apne	0
Arteryal kan basıncı	Normal değerden sapma % 10 veya daha az	2
	Normal değerden sapma % 11–20	1
	Normal değerden sapma % 21 veya daha fazla	0
Bilinç durumu	Tamamen açık	2
	Sözlü uyarılara cevap veriyor	1
	Sözlü uyarılara cevap yok	0
Cilt rengi	Normal, pembe	2
	Solgun	1
	Siyanotik	0

3.3.1. İstatiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS (Statistic Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler “*One way Anova test*”, anlamlılık durumunda “*Tukey test*” kullanıldı. Nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde “*Kruskal-Wallis Anova test*”, anlamlılık durumunda “*Mann Whitney U test*” uygulandı.

Grup içi tekrarlayan ölçümlerin analizinde “*repeated measures ANOVA*” testleri kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş, boy, kilo, cinsiyet gibi karakteristikleri, cerrahi tipi, ASA ve operasyon süreleri gibi demografik verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$, Tablo 2).

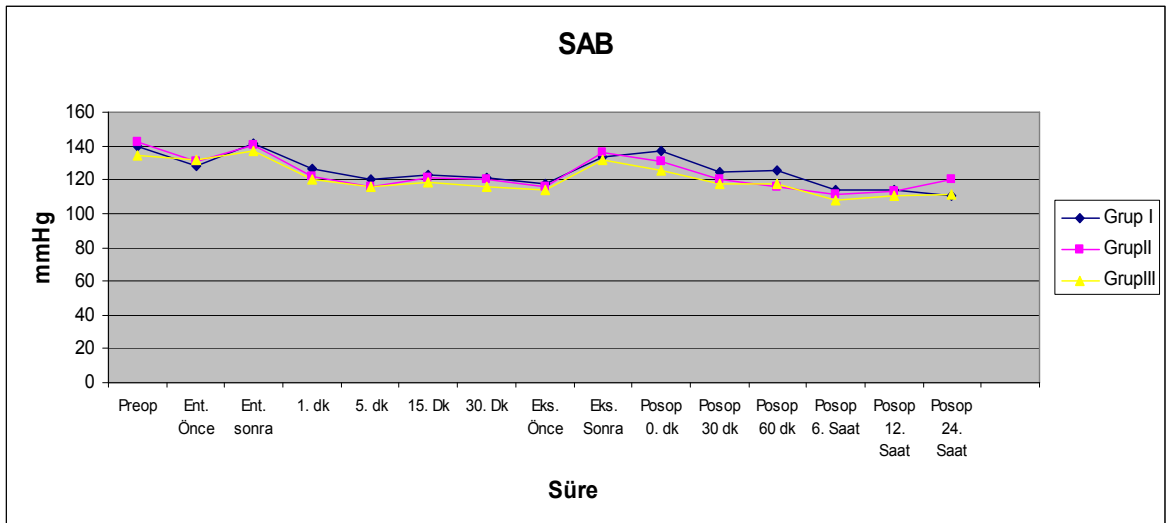
Tablo 2. Gruplarda olguların demografik özellikler

	Gruplar			F	P
	I (n=40)	II (n=40)	III (n=40)		
Yaş (yıl)	42.72±15.09	46.62±15.05	42.60±13.80	0.97	0.380
Boy (cm)	164.97±6.34	164.37±5.25	164.60±6.22	0.10	0.902
Ağırlık (kg)	69.42±12.77	71.97±13.73	71.77±13.80	0.44	0.642
Cinsiyet E/K	9/31	5/35	7/33	1.38	0.92
Operasyon Süresi(dk)	124.37±31.84	129.62±34,6	142.5±43,7	1.13	0.32
ASA I/II	21/19	21/19	24/16		
Cerrahi tipi(Vertebra/TK)	15/25	15/25	17/23		

Olguların SAB değerleri Tablo 3 ve Grafik 1’te gösterilmiştir. Kontrol grubunda Grup II ve Grup III’e kıyasla postop 60. dakikalarda SAB değeri daha yüksek bulundu ($p<0.05$)

Tablo 3. Gruplarda kaydedilen SAB değerleri (mmHg)

	Gruplar			F	P
	I (n=40)	II (n=40)	III(n=40)		
Preop	139.75±22.39	142.57±19.70	134.75±20.52	1.4	0.242
Ent. Önce	127.92±21.17	130.40±21.26	131.62±23.62	0.29	0.747
Ent. Sonra	141.80±21.72	140.67±23.97	136.90±24.23	0.48	0.618
1. dk	126.17±25.06	122.07±21.28	120.05±19.19	0.80	0.449
5. dk	120.07±15.74	115.42±14.58	115.52±17.51	1.10	0.335
15. dk	122.92±16.96	121.47±16.88	118.25±13.97	0.89	0.412
30. dk	120.97±16.85	119.92±13.89	116.15±12.59	1.21	0.300
Eks önce	117.37±14.20	116.02±16.16	114.02±11.21	0.57	0.562
Eks sonra	137.20±17.00	136.07±20.21	131.65±19.51	0.95	0.387
Postop 0. dk	133.87±19.64	131.20±24.43	125.35±22.61	1.52	0.222
Postop 30. dk	124.87±14.97	120.10±18.22	117.97±19.68	1.58	0.209
Postop 60. dk	125.77±15.81	115.90±18.29	117.82±18.45	3.55	0.032
Postop 6. saat	114.25±12.98	111.50±14.42	107.75±5.10	2.11	0.126
Postop 12. saat	113.62±13.86	112.75±22.15	110.50±12.44	0.37	0.690
Postop 24. saat	110.07±19.45	120.62±15.36	111.37±13.91	4.91	0.009

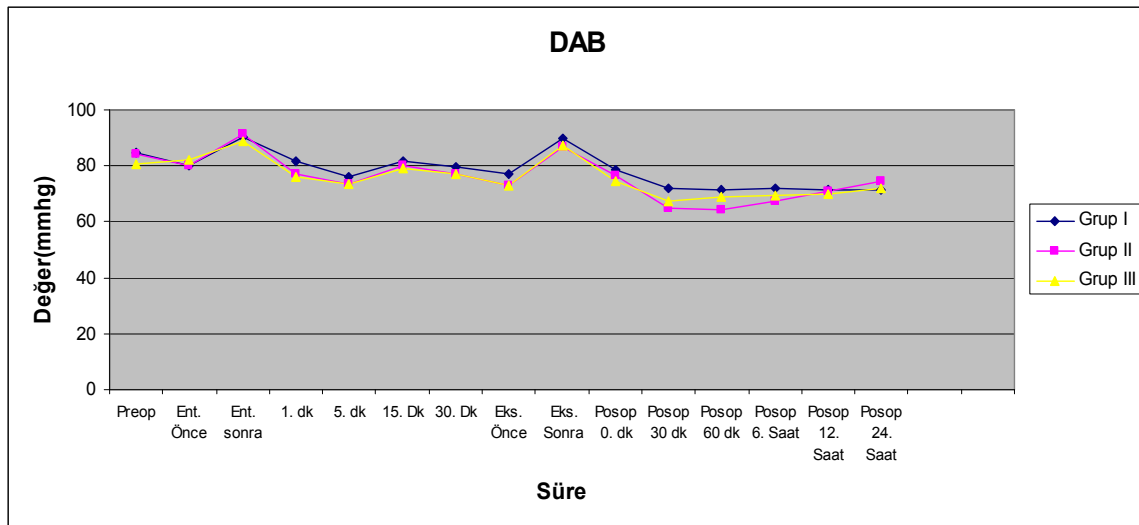


Grafik 1. Gruplarda kaydedilen SAB değerlerinin grafiksel gösterimi

Olguların DAB değerleri Tablo 4 ve Grafik 2’te gösterilmiştir. Kontrol grubunda Grup II ve Grup III’e kıyasla postop 30. ve 60. dk’da DAB değeri daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4. Gruplarda kaydedilen DAB değerleri (mmHg)

	Gruplar			F	P
	I (n=40)	II (n=40)	III (n=40)		
Preop	84.52±12.34	84.40±12.27	80.47±10.81	1.51	0.224
Ent. Önce	79.90±13.26	80.10±12.44	82.12±12.78	0.36	0.693
Ent. Sonra	90.55±14.74	91.42±19.07	88.77±15.54	0.26	0.767
1. dk	81.35±17.77	77.12±13.85	75.97±15.01	1.31	0.274
5. dk	76.10±14.41	73.72±13.66	73.30±13.77	0.46	0.628
15. dk	81.57±14.73	80.25±11.18	79.07±11.70	0.39	0.677
30. dk	79.47±10.14	77.17±10.81	76.97±10.95	0.68	0.508
Eks önce	77.25±13.82	72,80±11.12	72.85±10.40	1.85	0.161
Eks sonra	89.62±17.42	86.72±12.34	87.02±16.79	0.41	0.662
Postop 0. dk	78.67±13.77	76.40±13.45	74.40±13.28	1.00	0.370
Postop 30. dk	72.05±12.38	64.82±12.25	67.62±13.17	3.33	0.039
Postop 60. dk	71.67±9.51	64.30±12.72	68.70±11.98	4.17	0.018
Postop 6. saat	71.75±8.73	67.50±8.39	69.25±10.47	2.13	0.123
Postop 12. saat	71.50±9.00	70.75±9.71	69.87±7.38	0.34	0.709
Postop 24. saat	71.62±8.19	74.25±7.72	71.37±8.69	1.50	0.227

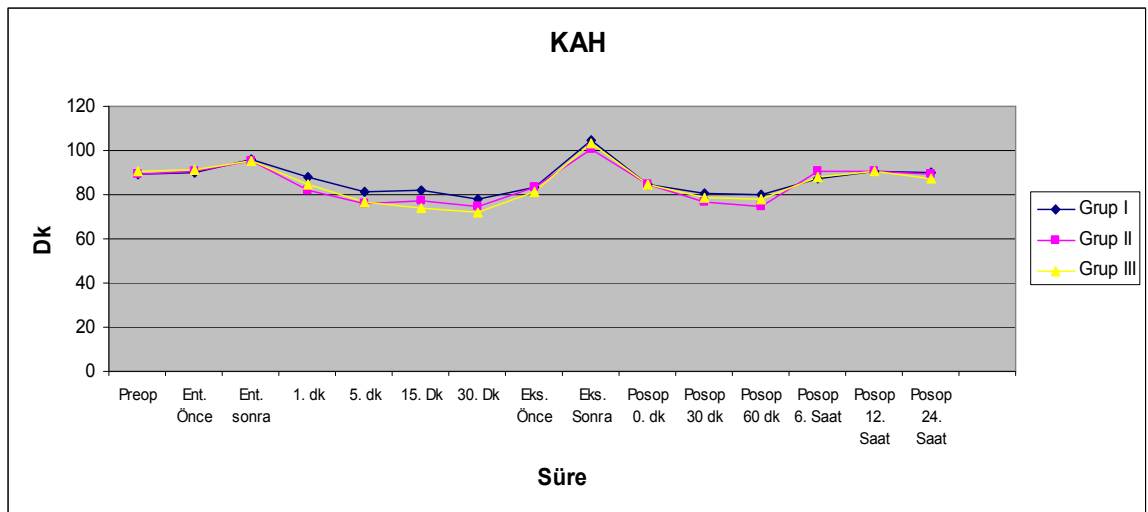


Grafik 2. Gruplarda kaydedilen DAB değerlerinin grafiksel gösterimi

Olguların KAHdeğerleri Tablo 5 ve Grafik 3’da gösterilmiştir. Kontrol grubunda Grup II ve Grup III’e kıyasla preop 15. dk’da KAH değeri daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 5. Gruplarda kaydedilen KAH değerleri

	Gruplar			F	P
	I (n=40)	II (n=40)	III(n=40)		
Preop (hız/dk)	89.17±14.61	89.62±13.42	90.82±12.56	0.15	0.854
Ent. Önce	89.82±13.76	90.90±11.08	91.02±11.64	0.11	0.890
Ent. Sonra	95.67±12.66	95.10±12.52	95.02±12.09	0.03	0.968
1. dk	87.85±14.75	82.15±12.64	84.92±12.98	1.78	0.172
5. dk	81.55±13.69	75.67±13.24	76.55±13.07	2.25	0.109
15. dk	81.92±13.24	77.02±10.96	73.80±11.15	4.78	0.010
30. dk	77.80±10.78	74.60±11.70	72.20±11.56	2.44	0.091
Eks önce	83.12±12.21	83.20±14.85	81.02±12.79	0.34	0.710
Eks sonra	104.72±13.84	100.95±14.37	103.15±13.21	0.75	0.473
Postop 0. dk	84.72±13.03	84.95±13.16	84.92±12.08	0.00	0.996
Postop 30. dk	80.42±11.64	76.77±14.77	78.97±11.45	0.83	0.436
Postop 60. dk	80.17±10.90	74.47±17.68	78.25±12.48	1.71	0.184
Postop 6. saat	87.32±8.42	90.80±9.65	88.20±10.48	1.43	0.243
Postop 12. saat	90.37±9.33	90.40±10.12	90.62±12.47	0.00	0.993
Postop 24. saat	89.75±0.03	89.55±9.53	87.57±8.66	0.65	0.524

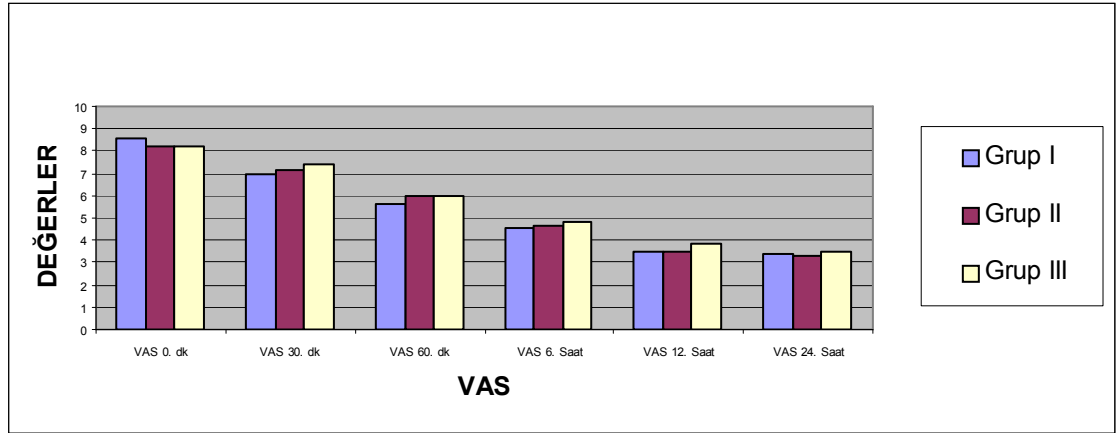


Grafik 3. Gruplarda kaydedilen KAH değerlerinin grafiksel gösterimi

Gruplardaki postop VAS değerleri Tablo 6 ve Grafik 4’de gösterilmiştir. Grupların postop 0, 30, 60.dk, 6, 12 ve 24. saat VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 6. Gruplarda kaydedilen VAS değerleri

	Gruplar			F	P
	I (n=40)	II (n=40)	III (n=40)		
VAS 0. dk	8.60±1.03	8.20±1.09	8.17±1.12	1.93	0.149
VAS 30. dk	7.00±0.84	7.17±1.53	7.40±1.44	0.93	0.396
VAS 60. dk	5.65±1.16	5.97±1.47	6.02±1.47	0.87	0.422
VAS 6. saat	4.57±1.08	4.67±1.24	4.80±1.18	0.37	0.692
VAS 12. saat	3.50±0.96	3.52±0.84	3.80±1.39	0.92	0.400
VAS 24. saat	3.35±0.94	3.27±0.81	3.52±1.30	0.60	0.547

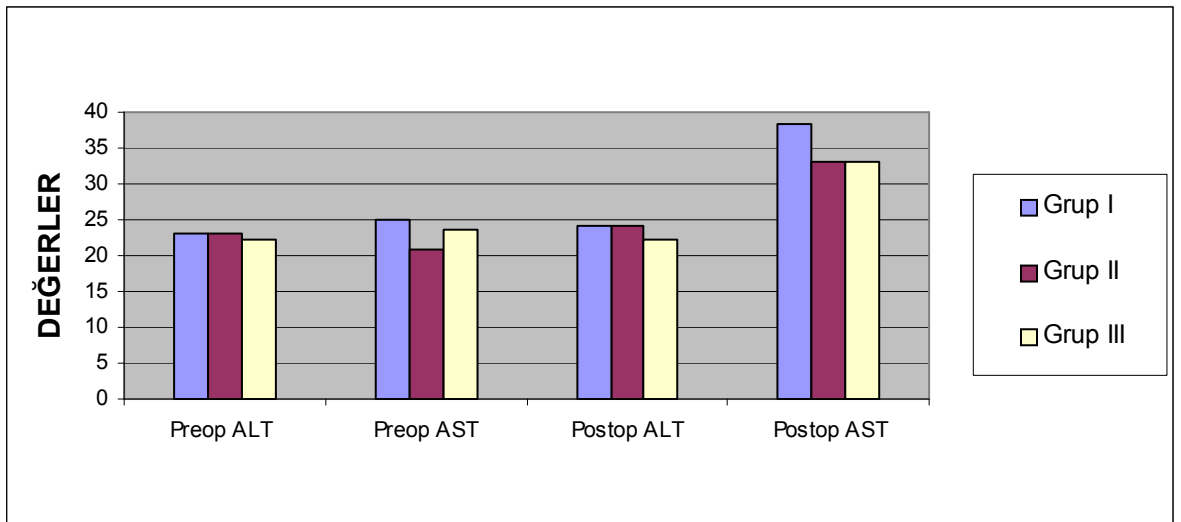


Grafik 4. Gruplarda kaydedilen VAS değerleri

Her üç grupta oluşturulan olguların preop ve postop ALT ve AST değerleri normal sınırlar içersindeydi ve gruplar arasında ve grup içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$, Tablo 7, Grafik 5).

Tablo 7. Gruplarda kaydedilen ALT AST değerleri

	Gruplar			F	P
	I (n=40)	II (n=40)	III (n=40)		
Preop ALT	23.07±10.87	22.95±13.44	22.10±8.65	0.09	0.914
Preop AST	24.97±15.03	20.97±6.11	23.50±10.46	1.31	0.272
Postop ALT	24.30±12.62	24.12±8.95	22.35±10.18	0.40	0.667
Postop AST	38.20±22.25	32.95±10.45	33.15±12.81	1.38	0.255



Grafik 5. Gruplarda kaydedilen AST ALT değerleri

Postoperatif uyanma kriteri olarak kullanılan Aldrete Postanestetik Derlenme Skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$, tablo 8).

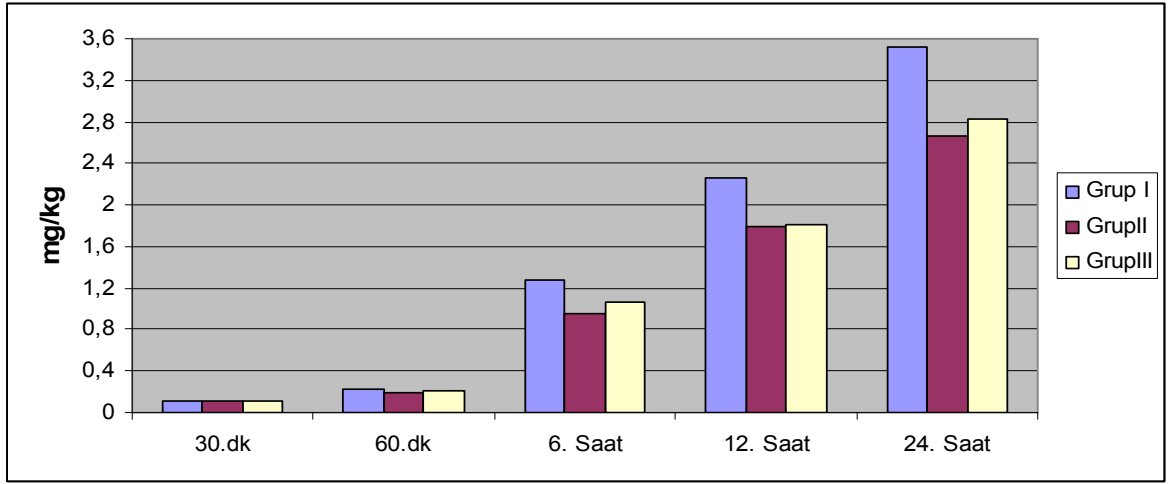
Tablo 8. Gruplarda Aldrete Postanestetik Derlenme Skoru

	Gruplar			F	P
	I (n=40)	I (n=40)	I (n=40)		
Alderete 0. dk	5-9	5-8	5-9	1.59	0.45
Alderete 30. dk	7-10	6-10	7-10	2.15	0.34
Alderete 60.dk	7-10	7-10	6-10	2.75	0.25

Olguların postoperatif HKA ile meperidin tüketimleri Tablo 9 ve Grafik 6 gösterilmiştir. Gruplar arası meperidin tüketimi açısından 30. dk 60. dk ve 6. saatte istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). Kontrol grubuna göre Grup II ve Grup III' de meperidin tüketimi 12. saat ve 24. saatlerde daha düşük bulundu ($p\leq 0,05$). Grup II ve Grup III arasında ise fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Gruplarda olguların vücut ağırlığına göre meperidin (mg/kg) tüketimleri

	Gruplar			F	P
	I (n=40)	II (n=40)	III (n=40)		
HKA 30.dk	0.12±0.04	0.11±0.05	0.11±0.04	0.53	0.585
HKA 60. dk	0.22±0.05	0.20±0.07	0.21±0.07	1.06	0.350
HKA 6.saat	1.28±0.43	0.96±0.45	1.07±0.37	1.06	0.350
HKA 12.saat	2.26±0.64	1.80±0.68	1.81±0.58	6.73	0.002
HKA 24.saat	3.52±0.87	2.66±0.83	2.83±0.86	11.37	0.000



Grafik 6. Gruplara göre Meperidin tüketiminin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Çalışmamızda elektif total kalça protezi ve vertebra operasyonu geçiren olgularda postoperatif ağrı tedavisinde, 1 gr iv yolla verilen parasetamolün HKA yöntemiyle hazırlanmış meperidinin total tüketimini azalttığını, parasetamolün preemptif olarak veya cerrahi bitiminden hemen önce verilmesi arasında fark olmadığını, parasetamolu preemptif yöntemle uygulamanın hastaların hemodinamisini etkilemediğini, ALT ve AST değerlerini değiştirmedini, bu sayede güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabileceğini gözlemledik.

Akut ağrı bütün sistemlerde fizyopatolojik değişikliklere, metabolik endokrin yanıtı, organ fonksiyonlarında olumsuz etkilere, kas spazmı ve atelektazi gibi istenmeyen klinik durumlara neden olmakta (7) ve hasta konforunu olumsuz yönde etkilemektedir (34-40). Majör ortopedik cerrahilerden sonra şiddetli postoperatif ağrı sık gözlenen bir durumdur. Postoperatif ortopedik ağrıda tek bir ajanla sağlanan analjezi yeterince efektif olmayabilir. Ancak, son zamanlarda postoperatif analjezide bir çok ilaç ve yöntemin kombine edildiği multimodal analjezi yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır (34). Bu yöntemlerden biri de farklı mekanizmalarla etki eden analjeziklerin kombine edilmesidir (Ör: Opioidler, NSAİİ'lar, lokal anesteziyeler). Bu da aditiv ve sinerjik analjezi yapar. Bu sayede uygulanan analjeziklerin total dozu düşürülür ve daha az yan etki beklenir (41). Çalışmamızda parasetamol hastalara iv yolla 1 gr dozunda 6 saatte bir toplam 4 kez uygulandı. Parasetamol uygulama yolu yıllardır tartışılmaktadır. Parasetamol minör cerrahi sonrası genel olarak oral yolla sabit dozda verilmektedir. Bununla birlikte oral yol, majör cerrahi sonrası birçok nedenden dolayı tercih edilen yol olmamaktadır.

Preoperatif açlık ve uzun süren anestezi oral yolla alınan ilaçların emilimini etkilemektedir (42,43). Oral yolla uygulama birçok bireysel farklılık göstermesi nedeniyle, ilaçların plazma seviyelerinde de farklılık olmaktadır (44). IV yolla uygulanan parasetamol gastrik emilime ve KC de ilk geçiş eliminasyonuna uğramaması nedeniyle oral uygulamaya kıyasla daha yüksek plazma konsantrasyonuna ve analjezik etkinliğe sahiptir (45). Daha önceki bilgilere bakıldığında da iv parasetamol ve propasetamol için başlangıç süreleri ve analjezi etkilerinin benzer olduğu görülmüştür (46).

Postoperatif analjezide kullanılan tekniklerden biri olan iv HKA uygulamasının birçok avantajı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (40,47-50). HKA analjezi yöntemi ağrı tedavisinde rutin bir tekniktir ve HKA'nın temel taşı opioidlerdir (51). HKA yöntemi ile postoperatif dönemde verilen analjezik ajanların etkinliğini olumsuz olarak etkileyen plazma ilaç konsantrasyonundaki değişiklik minimuma indirilir (47,52,53). Macintyre (47) çalışmasında HKA'nın bir idame tedavisi olduğunu ve hastanın ağrısının giderilmesine, HKA kullanılmasından önce başlanması gerektiğini vurgulamıştır. Biz de çalışmamızda postoperatif analjezi amaçlı olarak iv parasetamolü cerrahi öncesi ve bitime 30 dk kala uyguladık.

NSAİİ'lar postoperatif tüketilen opioid miktarını düşürerek yan etkileri azalttığı ve analjezi kalitesini artırdığı düşünüldüğünden perioperatif dönemde sıkça kullanılmaktadır (54). Son zamanlarda parasetamol, NSAİİ'lar ve bunların kombinasyonlarıyla yapılan kalitatif derlemede parasetamolün majör ortopedik cerrahi işlemlerde diğer NSAİİ'lara benzer analjezik etki sağladığı sonucuna varılmıştır (55). Bazı çalışmalar hasta tedavisinde HKA ile verilen morfine ilave edilen iv parasetamol, propasetamol (46,56-58), COX-2 inhibitörler (59,660) veya NSAİİ'ların (61) ağrı şiddetini anlamlı derecede azalttığını rapor edilmiştir. Hernandez-Palazon ve ark.'nın (56) spinal füzyon cerrahisi uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada total morfin tüketimi parasetamol alan grupta plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve %46 oranda morfin dozu azaltılabilmiş. Delbos ve ark.'nın (57) ortopedik cerrahi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde iv parasetamol ilavesinin günlük morfin tüketimini hangi oranda azaltacağıının belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada; iv parasetamol verilen grupta morfin tüketimi anlamlı olarak düşük bulunmuş. İlaveten 24 saatlik sürede gereken bolus sayısı %37 oranında azaltıldığı bildirilmiştir. Başka bir araştırmada Reuben ve ark. (62) atroskopik diz cerrahisi geçirecek 60 hastada 50 mg rofekoksibi preoperatif ve

postoperatif verip plaseboyla kıyaslayarak yaptıkları çalışmada; preemtif grupta diğer iki guruba oranla postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanını daha uzun, 24 saatlik toplam opioid tüketimi ve ağrı skorları anlamlı olarak daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda perioperatif dönemde ağrı şiddetini sorgulamada en sık kullanılan skoru olan VAS'ı kullandık (2,39,54,56,63-67). Kontrol grubu ile diğer gruplar VAS açısında karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığını gözledik. Bunun yanında aynı VAS skorlarına ulaşabilmek için kontrol grubu hastaların daha fazla meperinin tükettiklerini bulduk. Aubrun ve ark (64) VAS ölçümleri ile morfin harcanması arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; sonuçta VAS ile morfin tüketimi arasında lineer bir ilişki olmadığı ifade etmişlerdir. Ancak VAS 70 ve üzerinde olduğunda şiddetli ağrının göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir. Fletcher ve ark (68) lumbal disk cerrahisi sonrası HKA ile verilen morfine ilave edilen propasetamol uygulamasını plasebo ile kıyaslandığında VAS ağrı derecesi skorlarını farklı olmadığını rapor etmişlerdir.

Preemtif analjezi sayesinde hastaların hiperaljeziden ve allodiniden korunduğu, analjezik gereksiniminin azaltıldığı düşünülmektedir (2,3). Preemtif tedavi uygulanan hastalarda tedavinin klinik aktif süresinin geçtiği dönemlerde, kontrol olgularına göre daha düşük analjezik ihtiyacı ve ağrı skorları saptanması preemtif analjezinin delili sayılmıştır (69). Bu amaçla da birçok çalışmada preemtif analjezi kullanılmıştır (54,61-69). Biz çalışmamızda iv parasetamolü preemtif olarak uyguladık. Çalışmamızda iv parasetamol bütün hasta gruplarında iyi şekilde tolere edildi (57,58,66-71) ve kullanımına bağlı yan etkilere rastlamadık. NSAİİ'ların renal, GİS ve hemostatik yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanmaktadır (65,72). Parasetamol yüksek riskli hastalarda düşük yan etki profiliyle diğer NSAİİ'lara iyi bir alternatif olabilir (55,73). Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmaz. Ancak, çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir. Çalışmamızda hiçbir hastada cerrahi bölgeden kanama artışına ait bir bulguya rastlanmamıştır. Pettersson ve ark'nın (71) yaptığı çalışmada parasetamolü düşük yan etki profiliyle postoperatif kanama gibi yan etki riskleri olan kalp cerrahisi sonrasında diğer NSAİİ'dan önce ilk tercih yapmıştır. Hynes ve ark'nın (66) total artroplastisi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde tekrarlayan iv parasetamol hidroklorid ve im diklofenak dozlarının analjezik etkinliği ve tolerabilitesini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada 5

saat ara ile uygulanan iki iv parasetamol 1 g infüzyonunun güvenilir ve etkin olduğu ve plasebodan anlamlı olarak daha üstün analjezi sağladığı saptanmış. İki grup arasında yan etkiler açısından fark saptanmamıştır.

ALT ve AST değerleri ilaçların karaciğere etkilerini değerlendirmede kullanılan ve basit olarak karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayan laboratuvar değerleridir. Çalışmamızda her üç grupta da bu değerler normal sınırlardaydı ve gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Lahtinen ve ark (67) kardiyak cerrahi sonrası propasetamolle plaseboyu kıyasladıkları çalışmalarında cerrahiden önce ve cerrahiden dört gün sonra ALT ve GGT değerlerine bakmışlar. Bu değerler arasında fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Parasetamolün preoperatif dönemde uygulanması anestezi indüksiyonu döneminde hemodinamik dalgalanmayı artırıp artırmayacağı bizim için önemli bir parametreydi. Bu amaçla preoperatif parasetamol uygulaması sonrası hemodinamik kayıtları başlattık ve bu değerleri kontrol grubuyla karşılaştırdık. Hemodinamik etkiler için KAH, SKB ve DKB değerleri kaydettik. Kontrol grubunda Grup II ve Grup III'e kıyasla postoperatif 60. dakikalarda SAB ölçümünü, postoperatif 30. ve 60. dk'da DAB ölçümünü ve postoperatif 15. dk'da KAH ölçümünü daha yüksek bulduk. Hemodinamik parametrelerde kaydedilen bu farklılıkların klinik olarak anlamlı bir sonucunun olmadığını düşündük. Çünkü en yüksek değerler, hastaların ilk analjezik ihtiyacı duydukları sürelerde gözlenmiş ve etkin ağrı tedavisi ile bu değerlerin normale dönmesi sağlanmıştır. Ağrının azaldığı ileri saatlerde ise hemodinami daha stabil seyretmiştir. Preemptif parasetamol uygulaması anestezi indüksiyonunda hemodinamik parametrelerde bozulmaya neden olmamıştır. Avellaneda ve ark (74) tek doz iv parasetamol 1 gr, ketarolak 30 mg ve metamizol 2 gr uygulamasının kalp cerrahisi sonrası hemodinamik dalgalanma ve postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bütün gruplarda radial arter basıncında düşüşle ilgili küçük klinik belirtiler tespit etmişlerdir. Bu düşüşün vazodilatasyona değil de ventrikül fonksiyonlarındaki küçük değişikliklerle ilişkili olduğunu gözlemişlerdir. Bütün gruplarda kullanılan ilaçlarının analjezik etkinliği, hemodinamik olarak stabil hastalara uygulandığında hemodinamik parametrelerde klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olmamıştır.

Sonuç olarak; majör ortopedik cerrahi sonrasında postoperatif analjezi sağlanmasında iv parasetamol uygulaması güvenli ve etkili bir yöntemdir. İV

parasetamol uygulaması anestezi indüksiyonunda hemodinamik yan etkilere yol açmamaktadır. İV parasetamolün preemptif yöntemle kullanılmasının etkinliği ortaya çıkarılamamıştır. Bununla birlikte İV parasetamol postoperatif dönemde meperidin tüketimini önemli oranda düşürmüştür. İV parasetamol postoperatif analjeziye bu olumlu ve klinik olarak anlamlı katkıları yaparken, bizim uyguladığımız dozlarda karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açmamıştır. Bunlara ilaveten iv parasetamol majör ortopedik cerrahilerde multimodal analjezinin yararlı bir komponenti olarak önermekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışma sonunda

1. Preoperatif olarak uygulanan iv parasetamolün hemodinamik parametreler üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı bulundu.
2. Postoperatif analjezi değerlendirilmesinde kullanılan VAS değerlerinde gruplar arasında fark olmadığı sonucuna varıldı.
3. İV parasetamolün HKA ile verilen meperidin tüketimini azaltarak analjezi kalitesini artırdığı sonucuna varıldı.
4. Parasetamolün anestezi öncesi ve operasyon bitiminden önce verilmesi arasında meperidin tüketimi açısından fark olmadığı sonucuna varıldı.
5. İV olarak verilen parasetamol AST ve ALT değerlerini etkilememiştir. Bu nedenle iv parasetamol KC fonksiyonları üzerine olumsuz etki göstermemiştir.

KAYNAKLAR

1. Austrup ML, Korean G. Analgesic agents for the postoperative period: Opioids. Surg Clin North Am 1999;79:253-73
2. Beilin B, Bessler H, Mayburd E, et al. Effect of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. Anesthesiology 2003;98:151-5.
3. Jorgen BD, Steen M. Pre-emptive analgesia. Br Med Bull 2004;71:13-27.
4. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief the role of timing of analgesia. Anesthesiology 2002;96:725-41
5. Carlsson KH, Monzel W, Jurna I. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol, lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. Pain 1988;32:313-26.
6. Ilnes PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agennts and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman Gilman A, Hardman JG, Limbird LE, The Pharmacological Basis of Therapeutics (9th ed.) The Mc Graw Hill Company 1996, pp.631-3.
7. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. Anesth Analg. 1993;77:1048-56.
8. Erdine S. Ağrı mekanizması. Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitapevi;2005,s.13-22.

9. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. Genişletilmiş 2. baskı İstanbul: Gizden Matbacılık; 2003.
10. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. Editör: Erdine S. Ağrı. 2. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri;2002, s.118-20.
11. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: Preemptive Analgesia. Am Fam Physician 2001;63:1979-86.
12. Mc Quay HJ. Pre-emptive analgesia. Br J Anaesth 1992;69:1-3.
13. Morgan GE, Mikhail MS. Ağrı tedavisi. Tulunay M (Çeviri Editörü). Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitapevi; 2004,s.309-58.
14. Yücel A. PCA tarihçesi. Hasta kontrollü analjezi 2. baskı. İstanbul:Ufuk matbacılık;1998,s.31-2.
15. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi. Editör: Erdine S. Ağrı. 2. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri;2002,s.145-7.
16. Jeffrey AG. Patient-controlled analgesia. Anesth Analg 2005;101:44-61.
17. Melli M, Kayaalp O. NSAİİ'lar. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Kayaalp O (Ed). Ankara Hacettepe-Taş Kitapçılık:2002:960-4.
18. Eroğlu L. Periferik analjezikler. Editör: Erdine S. Ağrı. 2. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri;2002,s.491-93.
19. Pickering G, Loriot MA, Libert F, et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin Pharmacol Ther 2006; 79:371-78.
20. Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E₂ release after peripheral noxious stimulation. Anesthesiology 1999;91:231-39.
21. Chandrasekharan NV, Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. PNAS 2002;99: 13926-31.
22. Bonnefont J. Mechanism of antinociceptive effect of paracetamol. Drug 2003;63 Speciel Issue 2:1-4.
23. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther 2005;12:46-55.

24. Frust DE, Munster T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nonopioid analgesics and drugs used in gout. In: Katzung BG, Basic&Clinical Pharmacology (8th ed.) The Mc Graw Hill Company 2001, pp. 612-15.
25. IV paracetamol-where does it sit in hospital? *New Tag* 2005;9:1-8.
26. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* 2000;7(2):63-74.
27. Prescott LF. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther* 2000;7:143-7.
28. Garry GG, Kieran FS, Richard OD. Tolerability of paracetamol. *Drug Safety*, 2005;28:227-40.
29. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: A critical review. *Am J Ther* 2002;9:53-68.
30. Erdine S. Opioid analjezikler. Editör: Erdine S. Ağrı. 2. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri;2002,s.497-503.
31. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In: Goodman Gilman A, Hardman JG, Limbird LE, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th ed.) The Mc Graw Hill Company 1996, pp.540-43.
32. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD (ed), *Anesthesia* (6th ed.) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000, pp. 379.
33. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970;49:924-34.
34. Pasero C, McCaffery M. Orthopaedic postoperative pain management. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2007;22:160-74.
35. Werner MU, Soholm L, Rotboll-Nielsen P, Kehlet H. Does an acute pain service improve postoperative outcome? *Anesth Analg* 2002;95:1361-72
36. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62-72.
37. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth* 2005;95:52-8.
38. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, et al. Acute post-surgical pain management: A critical appraisal of current practice. *Region Anesth Pain M* 2006;31:1-42.
39. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management. *Br J Anaesth* 2005;95:409-23.

40. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention.. *Br J Anaesth* 2005;95:584–91.
41. Fengling J, Frances C. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth* 2001;13:524-39
42. Mushambi MC, Rowbotham DJ, Bailey SM: Gastric emptying after minor gynecological surgery. The effect of anaesthetic technique. *Anaesthesia* 1992;47:297-9.
43. Kennedy J, Tyers N, Davey A. The influence of morphine on the absorption of paracetamol from various formulations in subjects in the supine position, as assessed by TDx measurement of salivary paracetamol concentrations. *J Pharm Pharmacol* 55:1345-1350, 2003.
44. Pettersson PH, Öwall A, Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesth Scand* 2004;48:867-70.
45. Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invert J* 1997;14:474-81.
46. Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth Analg* 2001;92:1569–75.
47. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87:36-46.
48. Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA. The safety and utilization of patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:202-9.
49. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Db Syst Rev* 2006;18:CD003348.
50. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1138-43.
51. Tramer MR, Walder B. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 1999;88: 1354-61.
52. Miaskowski C. Patient-controlled modalities for acute postoperative pain management. *J Perianesth Nurs* 2005;20:255-67.

53. Zucker TP, Flesche CW, Germing U, et al. Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. *Pain* 1998;75:305-12.
54. Karaaslan E, Durmuş M, Demirbilek S ve ark. Total abdominal histerektomi olgularında selekoksibin preemtif analjezik etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2003;31:84-8.
55. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs, or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.
56. Hernandez-Palazon J, Tostosa JA, Martinez-Lage JF, Perez-Flores D. Intravenous administration of proparacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2001;92:1473-6.
57. Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Sympt Manage* 1995;10:279-86.
58. Aken HA, Thys L, Veekman L, Buerkle H. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *Anesth Analg* 2004;98:159-65.
59. Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic surgery. *Am J Orthop Surg* 2002;31:336-43.
60. Malan TP, Marsh G, Hakki SI, Grossman E. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase-2 selective inhibitor improves morphine analgesia and is opioid sparing following THA. *Anesthesiology* 2003;98:950-6.
61. Buggy DJ, Wall C, Carton EG. Intraoperative or post operative diclofenac for laparoscopic tubal ligation. *Br J Anaesth* 1994;73:767-70.
62. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002;94:55-9.
63. Akin A, Esmaoğlu A, Boyacı A. Total kalça protezi uygulanan hastalarda piroksikamın preemtif analjezik etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002;30:161-165.
64. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements

- during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 2003;98:1415-21.
65. Thompson JP, Sharpe P, Kaini S, Owen O. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2000;84:151-4.
 66. Hynes D, McCarroll M, Hiesse-Provost O. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in postoperative orthopaedic pain. *Acta Anaesth Scand* 2006;50:374-81.
 67. Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H, et al. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;95:813-9.
 68. Fletcher D, Negre I, Barbin C, et al. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Canadian J Anesth* 1997;44:479-85.
 69. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002;96:725-41.
 70. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, et al. Efficacy and Safety of Single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (Paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005;102:822-31.
 71. Pettersson PH, Jakobsson J, Öwall A. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothor Vasc An* 2005;19:306-9.
 72. Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative Pain Management. *Anesthesiology* 2003;99:1198-208.
 73. Sinatra R. Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. *J Pain Symptom Manag* 2002;24:18-27.
 74. Avellaneda C, Gómez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, S. de la Cuesta F. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesth* 2000 ;17:85-90.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Harun Aydoğan'ın Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na ait 'Majör ortopedik cerrahilerde iv parasetamol'ün hemodinami ve KC fonksiyonlarına etkisi ve postoperatif analjeziye katkısının araştırılması' adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 08.10.07
İmza: Prof. Dr. Adem Boyacı

Başkan: Prof. Dr. Adem Boyacı

İmza

Üye: Prof. Dr. Aliye Esmaoğlu

İmza

Üye: Prof. Dr. Halit Madenoğlu

İmza

Üye: Doç. Dr. Kudret Doğru

İmza

Üye: Doç. Dr. Karamehmet Yıldız

İmza