

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANA BİLİM DALI**

**LAPARASKOPİK KOLESİSTEKTOMİLERDE
PREEMPTİF UYGULANAN PARASETAMOL'ÜN
İNTRAOPERATİF HEMODİNAMİ VE ERKEN
POSTOPERATİF ANALJEZİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÖNÜL ERKAN

SİVAS – 2008

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANA BİLİM DALI

LAPARASKOPİK KOLESİSTEKTOMİLERDE
PREEMPTİF UYGULANAN PARASETAMOL'ÜN
İNTRAOPERATİF HEMODİNAMİ VE ERKEN
POSTOPERATİF ANALJEZİ
ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÖNÜL ERKAN

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Kenan KAYGUSUZ

SİVAS - 2008

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunun 12.03.2003 tarih ve 2002/ 1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğünün 28. 03.2002 tarih ve 463 nolu kararıyla kabul edilen “TEZ YAZMA YÖNERGESİNE” göre hazırlanmıştır.

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:.....

ÜYE :.....

ÜYE :.....

ÜYE :.....

ÜYE :.....

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../ 2008

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

DEKAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca en iyi şekilde yetişebilmem için gereken bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, sorunlarımızı her zaman hoşgörü ve anlayışla çözümleyen çok değerli hocalarım Prof. Dr. Caner MİMAROĞLU'na, Doç.Dr. Sinan GÜRSOY'a, Yrd. Doç. Dr. İclal ÖZDEMİR KOL'a,

Tezimin hazırlanması aşamasında ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini ve yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Kenan KAYGUSUZ'a,

Her zaman olduğu gibi asistanlığım boyunca da bana sevgi ve anlayış ile yaklaşım maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen, her konuda bana destek olan her türlü tatlı acı anı paylaştığım değerli eşim Dr. Muhammet ERKAN'a,

Yardımlarını esirgemeyen Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına ve asistanlarına,

Asistanlığım boyunca acı tatlı birçok anı ve nöbetleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyeni, hemşire ve personellere,

Tezimin tüm istatistik çalışmalarında bana yardım eden sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR hocama,

Asistanlık eğitimim boyunca yeterince ilgilenemediğim nöbetlerimde geceyi başkalarının evinde geçirmek zorunda kalan, annelerinin yüzünü göremeyen, canımdan çok sevdiğim değerli çocuklarım Aybike ve Yavuz Selim ERKAN'a,

Ve bakıcım Hayriye KARAHAN'a,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla ,

Dr. Gönül ERKAN

ÖZET

Bu çalışmada, laparoskopik kese cerrahisi sonrası hasta kontrollü analjezide morfin kullanılan vakalarda preemptif olarak uygulanan intravenöz (iv) parasetamol'ün intraoperatif hemodinami, postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Amerikan Anesteziyoloji Derneği'nin tanımladığı risk sınıflaması (ASA) I-II risk grubuna giren 18-60 yaş arası elektif laparoskopik kolesistektomi cerrahisi planlanan 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrılarak Grup I'e 1000 mg parasetamol iv indüksiyondan 15 dakika önce, Grup II'ye 1000 mg parasetamol cilt kapanmadan 15 dk önce verildi. Grup III 'de kontrol grubunu oluşturdu.

Tüm hastalara standart genel anestezi uygulandı. İndüksiyon sonrası, entübasyon sonrası, cerrahi insizyon sonrası 1.,5.,15.,30.,45.,60.,75.,90.,105., 120. dakikalarda ve ekstübasyon sonrası kan basıncı değerleri, kalp hızı, periferik oksijen saturasyonu takipleri yapıldı. Olguların tümüne postoperatif dönemde Hasta kontrollü analjezi cihazı ile iv morfin başlandı. Postoperatif 15. ve 30. dakikalarda, 1.,2.,3.,4.,8.,12.ve 24.saatlerde VAS, Ramsey Sedasyon Skoru, kan basıncı değerleri, kalp hızı, ilk analjezik zamanı ile 24 saatlik total morfin tüketimi kaydedildi. Ayrıca bulantı, kusma ve hasta memnuniyeti'de kaydedildi.İlk analjezik zamanı yönünden gruplar karşılaştırıldığında Grup I ile Grup III arasında fark bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arası (Grup I-Grup II, Grup II-Grup III) farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).Diğer parametrelerde gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

İndüksiyon sonrası, her üç gruptaki kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında Grup I değerleri, Grup II ve Grup III'e göre düşük bulundu.

Postoperatif 3. saatte gruplara ait VAS değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında Grup II'nin değerleri Grup III'e göre daha düşük bulunurken diğerleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Sonuç olarak laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında preemptif olarak uygulanan iv parasetamol'ün indüksiyon dışında intraoperatif hemodinamiye bir etkisinin olmadığı, ancak erken postoperatif analjezi tüketimini azalttığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Preemptif analjezi, parasetamol, postoperatif analjezi, morfin.

SUMMARY

v

In this study we aimed to search the effects of preemptive applied intravenous paracetamol on intraoperative hemodynamics, postoperative pain and morphine consumption; in morphine used patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy.

60 patient, who are in ASA I-II risk group between 18-60 age and elective laparoscopic cholecystectomy is planned, was included in the study. Patients are randomly grouped into three. 1000 mg intravenous paracetamol was applied Group I 15 minutes before induction, 1000 mg paracetamol was applied to Group II 15 minutes before the skin was sutured. Group III formed the control group.

Standard general anesthesia was applied to all patients. Blood pressure, heart rate, peripheral oxygen saturation were observed after induction, after intubation, after surgical incision at 1., 5., 15., 30., 45., 60., 75., 90., 105., 120. minutes and after extubation. Intravenous morphine was applied to all cases in postoperative period with patient controlled analgesia. VAS, Ramsey Sedation Scale, blood pressure values, heart rate, first analgesic time and morphine consumption in 24 hours is observed postoperatively. Nausea, vomit and patient satisfaction were recorded separately. When the groups were compared according to first analgesic times, there was the difference between Group I and Group III ($p < 0.05$), and the difference between other groups (Group I-Group II, Group II-Group III) were found unimportant ($p > 0.05$). When blood pressures of all three groups were compared after induction, Group I values were observed to be less with respect to Group II and Group III. There was no difference between groups with respect to demographics and other parameters ($p > 0.05$).

When VAS values of groups belonging to the postoperative 3. hour were compared in pairs, values of Group II was observed to be less than Group III.

Finally we concluded that intravenous paracetamol applied preemptively in laparoscopic cholecystectomy surgeries has no effect on intraoperative hemodynamics excluding induction, but effects the early postoperative analgesic consumption.

Keywords: preemptive analgesia, paracetamol, postoperative analgesia, morphine.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR -----	iii
ÖZET-----	iv
SUMMARY-----	v
İÇİNDEKİLER-----	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR-----	vii
TABLolar ve ŞEKİLLER-----	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ-----	1
2.GENELBİLGİLER -----	3
2.1. Ağrı -----	3
2.2.Hasta Kontrollü Analjezi -----	10
2.3.Preemptif analjezi -----	10
2.4.Morfin -----	13
2.5.Parasetamol -----	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM-----	19
4. BULGULAR-----	22
5. TARTIŞMA -----	37
6.KAYNAKLAR-----	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

TENS.....	Transkutan Sinir Stimulasyonu
RVM.....	Rostroventral Medulla
PAG.....	Periaqueductal Gri Madde
DLF.....	Dorsolateral Funiculus
NMDA	N- metil-D- aspartat
HKA.....	Hasta Kontrollü Analjezi
VAS	Visual Analog Skalması
iv.....	İntravenöz
ASA.....	American Society of Anesthesiologists
SAB.....	Sistolik Arter Basıncı
DAB.....	Diastolik Arter Basıncı
OAB.....	Ortalama Arter Basıncı
KAH.....	Kalp Atım Hızı
dk.....	Dakika
sa.....	Saat
ins.....	İnsizyon
ind.....	İndüksiyon
SSS.....	Santral Sinir Sistemi
im.....	İntra Musküler
NSAİ.....	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
mg.....	Mili Gram
PCA.....	Patient Controlled Analgesia

TABLOLAR

Tablo 1: Aldrete derleme skorlaması.....	21
Tablo 2: Ramsey sedasyon skorlaması.....	21
Tablo 3: Grupların yaş ve cins yönünden karşılaştırılması.....	22
Tablo 4: Grupların operasyon süresi, ekstübasyon zamanı ve ilk analjezik zaman yönünden karşılaştırılması.....	23
Tablo 5: Grupların intraperatif sistolik kan basıncı ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı.....	24
Tablo 6: Grupların intraperatif diyastolik kan basıncı ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı.....	25
Tablo 7: Grupların intraperatif ortalama kan basıncı ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı.....	26
Tablo 8: Grupların intraoperatif kalp hızı ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı.....	27
Tablo 9: Grupların postoperatif solunum sayısı ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı.....	28
Tablo 10: Grupların postoperatif VAS ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı.....	29
Tablo 11: Grupların postoperatif Ramsey sedasyon skoru yönünden zamana göre dağılımı.....	30
Tablo 12: Grupların bulantı kusma yönünden karşılaştırılması.....	31
Tablo 13: Grupların hasta memnuniyeti yönünden karşılaştırılması.....	31
Tablo 14: Grupların total morfin ihtiyacı, PCA başarılı, PCA başarısız ve PCA toplam yönünden karşılaştırılması.....	32
Tablo 15: Grupların Aldrete derlenme skoru yönünden zamana göre dağılımı.....	33
Tablo 16: Grupların postoperatif sistolik kan basıncı ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı.....	34
Tablo 17: Grupların postoperatif diyastolik kan basıncı ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı.....	35

Tablo 18: Grupların postoperatif kalp hızı ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı.....	36
---	----

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1: Parasetamolün kimyasal yapısı.....	18
Şekil 2: Görsel ağrı skalası.....	20

GİRİŞ VE AMAÇ

Ameliyat sonrası ağrının yetersiz tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkilemektedir. Akut postoperatif ağrının giderilmesinin öneminin anlaşılması ve tedavisindeki ilerlemeler son 20 yılda olmuştur. Yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanıma geçmesine karşın, ne yazık ki halen birçok hasta cerrahi sonrasında ağrıları için yetersiz tedavi görmeye devam etmektedir.

Ameliyat sonrası dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmayı gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen ciddi ameliyat sonrası ağrı, özellikle büyük göğüs ve karın ameliyatları geçiren hastalarda olmak üzere azalmış solunum hareketleri, öksürememe, ateletazi ve ameliyat sonrası pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir. Aynı zamanda erken ayağa kalkmayı engelleyen şiddetli ağrı tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Şiddetli ağrı artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direncinin, kalp yükünün, myokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır (1).

Ağrının patofizyolojisinde, periferik ve santral yolların öneminin anlaşılması sonucu preemptif analjezi kavramı son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Preemptif analjezi; cerrahiden önce başlayan, hem cerrahi sırasında hemde postoperatif dönemin başlangıcında insizyonel ve inflamatuvar hasarın neden olduğu santral duyarlılaşmanın gelişmesini önleyen tedavi olarak tanımlanmaktadır. Preemptif analjezi ağrıdan korunmak ve ağrılı uyarandan önce oluşacak ağrıyı azaltmak amacıyla uygulanan yöntemlerin tümünü kapsar, yani polimodal bir yaklaşımdır (2-7).

Cerrahi girişimlerde, insizyon bölgesinden kalkan nosiseptif afferent uyarıların medulla spinalis arka boynuzunda ve santral sinir sisteminde (SSS) değerlendirilmesi sonucu postoperatif ağrı meydana gelir (8). Preemptif analjezi, nosiseptif afferent ağrı yollarının periferik ve SSS'de bloke edilmesi ile santral sentisizasyon ve postoperatif ağrı oluşumunu engellemeyi amaçlar (9-11). Preemptif etki; opioid ile dorsal boynuzun uyarılabilirliğini azaltarak, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile dokudaki prostoglandin sentezini azaltarak veya cerrahi kesi hattında, kesi

yapılmadan önce lokal anestezi yapılarak sağlanabilir. Preemptif analjezide en az yan etkili ama en etkili ilaç arayışı halen sürmektedir (10). En çok kullanılan analjezik ilaçlar olan narkotiklerin bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, solunum depresyonu, sedasyon ve santral sinir si depresyonu gibi yan etkileri vardır. Lokal anestetik ilaçların ise; sistemik toksisite uzamış sensoriyal, motor ve sempatik blok yoluyla idrar retansiyonu, venöz staz ve hipotansiyon gibi sakıncaları bulunmaktadır (11-14).

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ise mide irritasyonu, boğazda yanma hissi, bulantı ve hazımsızlık; bazıları da mukus ve bikarbonat sekresyonunun inhibisyonuna bağlı gastrik mukozada ülserasyona neden olur. Diğer yan etkiler ise sersemlik, baş ağrısı ve uyuşukluktur. Klinik dozlarda parasetamol diğer analjeziklere göre daha az yan etki potansiyeline sahiptir; mideye irritan değildir, kan pıhtılaşmasını ve böbrek fonksiyonlarını etkilemez (15). Suda çözünen ve iv yolla verilebilen parasetamol formu Perfalgan (Bristol-Myers Squibb, Fransa) ağrı ya da hiperterminin tedavisi için iv yoldan kullanmak amacıyla geliştirilmiş infüzyon solüsyonudur (16,17).

Bu çalışmada, laparoskopik kese cerrahisi geçirecek olgularda preemptif analjezik olarak iv parasetamol kullandık. Parasetamol'ün intraoperatif hemodinami, postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği Toksonomi Komitesi (IASP) tarafından yapılan ve en çok kabul gören tanıma göre; “Ağrı: vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan yada olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili, hoş olmayan bir duyumdur, davranış şeklidir”. Bu tanıma göre ağrı, bir duyum ve hoş gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznel ve subjektiftir (18).

Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir; nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur. Kişi bu deneyimi, yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı uyaranlarla kazanır (18). Ağrının temel öğeleri; nosisepsiyon ağrının oluşumu, ağrının algılanması, acı çekme ve ağrıya bağlı davranışlardır. Nosisepsiyon, nosiseptör adı verilen reseptörler üzerinden ağrılı uyaranlara veya uzaması halinde ağrı oluşturabilecek uyaranlara karşı sinir sistemi içinde oluşturulan bir aktivitedir (18).

Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nosisepsiyon 4 fizyolojik olayı içerir:

1-Transdüksiyon: Sensoryal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir (18). Doku hasarı ekzojen veya endojen nedenlerle, Lewis tarafından “**üçlü cevap**” olarak tarif edilen bir dizi nörohumoral reaksiyon oluşturur. İlk ortaya çıkan olay, vazodilatasyon ve buna bağlı artmış kan akımı (kızarıklık) olup, bunu doku ödemi ve bölgede hassasiyetin artması (hiperaljezi) izler. Bu arada nosiseptörleri harekete geçiren çeşitli kimyasal maddeler salgılanır. Ağrının ortaya çıkmasını kolaylaştırdıkları için bu maddelere ‘**Aljezik maddeler**’ denir.

Bunlar özetle:

Dokudan Salgılananlar; potasyum, bradikinin, serotonin, histamin, prostoglandinler, lökotrienler ve prostasiklin

Plazmadan Salgılananlar; kininler

Sinir uçlarından Salgılananlar; p maddesi şeklindedirler.

Nosiseptörler, en yoğun deride olmak üzere, eklem kapsülü, plevra, periton, kas ve tendonlarda lokalize çıplak ve serbest sinir uçlarıdır (19,20).

Başlıca iki grupta incelenirler:

a) Yüksek Eşikli Mekanoreseptörler: Bunlar sadece şiddetli mekanik ve termal uyarılara yanıt verirler. Aksonları A delta lifleri ile taşınır. A delta lifleri myelinli lifler olup, ileti hızları 20 m/sn'dir.

b) Polinodal Reseptörler: Şiddetli mekanik, termal ve kimyasal uyarılara karşı duyarlıdırlar. İleti hızları 2 m/sn olan, myelinsiz C lifleri ile bağlantılıdırlar. İnsanda C liflerinin tümüne yakınının nosiseptör özellik taşıdığı sanılmaktadır (19-20).

2-Transmisyon: İlgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir. Nosiseptif impuls, A delta ve C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna iletilir (1.nöron). İmpuls arka boynuzda aynı segmentteki;

- Anterolateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak, sempatik reflekse,
- Anterior boynuz motor nöronlarını uyararak, motor reflekse neden olur.

Böylece oluşan spinal refleksler, nosiseptif impulsun segmental refleks cevabını oluştururlar. Transmisyonda asıl önemli olan, arka boynuzda gelen nosiseptif impulsun aynı segmentteki substantia gelatinosayı çaprazladıktan sonra karşı taraftaki anterolateral kadranda ilerleyerek talamusa (2.nöron) ulaşmasıdır. Bu sistem “**spinotalamik sistem**” olarak adlandırılır.

Spinotalamik sistem iki ana yoldan oluşur;

a-Neospinotalamik sistem (lateral nöronlar): Hızlı iletiyi sağlayan kalın liflerden oluşmuştur. Talamusun lateral çekirdeklerine gelen bilgiyi somatosensorial kortekse projekte eder. Bu sistem ağrının, sensorial diskriminitif komponentini; şiddetini, başlangıcını, süresini ve lokalizasyonunu belirler.

b-Paleospinotalamik sistem (medial nöronlar): İnce liflerden meydana gelir. Multisinaptik yapı gösterir. Taşıdığı impulsu periakuaduktal gri maddeye, hipotalamusa projekte ederek, nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur. Bu yol ayrıca, impulsu formatio retikularis ve hipotalamusa sinaps yaparak medial talamusa ulaştırır. Bu nedenle ağrılı hastada uyku düzeni ve dikkat bozulur. Kardiyovasküler sistem ve solunum parametreleri artar, sempatik refleksler

aktive olur. Medial talamusa gelen bilgi, limbik sisteme uğradıktan sonra frontal kortekse ulaştığında, hastada emosyonel ve davranışsal cevap meydana gelir (19,20).

3-Modülasyon: Transmisyon iletisinin inen nöral yollar ile azaltılmasıdır. Nosiseptif Modülasyon sistem, spinal ve supraspinal olarak sürekli kontrol altındadır. Kaynağını SSS'inde 3 anatomik yapıdan almaktadır.

- a) Orta beyin: Periakuaduktal gri madde (PAG)
- b) Pons: Lateral ve dorsolateral pontin tegmentum
- c) Rostroventral medulla (RVM)

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar, dorsolateral funikulus (DLF) içinde seyrederek spinal korda inen ve arka boynuz yüzeyel laminalarında (Lamina I, II, V) sonlanır. DLF içinde doğrudan PAG'den projekte olanlar önemsiz kabul edilebilecek noradrenerjik ve RVM'den serotonerjik nöronlarla spinal korda projekte olur (19,20).

Noradrenerjik α -inhibisyon, spinal kord arka boynuzundaki adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Serotonin inhibisyonu ise ya spinotalamik hücrelerde doğrudan inhibisyonla ya da enkefalinerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığı ile gerçekleşir. Bu merkezlerden biyojenik amin nöronlarla spinal korda projekte edilen inhibisyonun sağladığı antinosisepsiyon, beyin sapında iç biyojenik amin bağlantıları ve endojen opioid peptidlerin katılımı ile güçlenmektedir.

4-Persepsiyon: Transmisyon, transdüksiyon ve persepsiyon birlikte subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır. Persepsiyon, iletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve humoral faktörlerin etkileşiminin bir sonucu olarak, kişiye özgüdür (19,20).

AĞRI TEORİLERİ

Ağrı mekanizmasını anlamak için yapılan çalışmalar:

- 1- Yalnızca fizyolojik mekanizma ile ilgili olanlar.
- 2- Psikolojik mekanizmaların önemli olduğu çalışmalar olarak ayrılır.

Ağrıyla ilgili fizyolojik mekanizmanın açıklanmasına yönelik ilk görüş spesifikite teorisi, psikolojik unsurları açıklamaya yönelik ilk düşünce ise pattern teorisi olarak bilinir. Ağrı ile ilgili teoriler şunlardır:

- Primitif Teori
- Spesifite Teorisi
- Pattern (Kalıp, Model) Teorileri
- Primer periferik kalıp
- İmpuls kalıbı ve santral toplama
- Duyusal etkileşim teorisi

Tüm bu teoriler ağrının fizyolojik ve psikolojik komponentlerini birlikte açıklamakta yetersiz kalır. Her iki komponenti açıklayan tek teori multiple “**kapı kontrol teorisi**” dir. 1965’de Wall ve Melzack’ın ortaya attığı Kapı Kontrol Kuramı kısaca periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslarla eksitan ara nöronlar aktive olmakta ve bu inhibitör ara nöronu inhibe ederek ve de projeksiyon nöronunu eskite ederek, ağrılı impulsların SSS’ne geçmesine yol açmaktadır. Ancak aynı zamanda A ve B grubu geniş miyelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronları aktive ederek projeksiyon nöronlarını inhibe etmekte ve ağrılı sinyallerin geçişini durdurmaktadır. Her ne kadar bu kuram çeşitli yönlerden eleştirilmiş ise de transkutan sinir stimülasyonu (TENS) ve dorsal kolon uyarımı gibi geniş çaplı lifleri uyaran sağaltım yöntemlerine temel olmuştur (20).

AĞRININ SINIFLANDIRILMASI:

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 (21).

Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı; cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesi ile sona eren ve farklı şiddette olabilen, akut patolojik bir olaydır. Postoperatif ağrı, hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratarak önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olur.

Cerrahi travmada oluşan fizyopatolojik değişiklikler:

- a) Ağrının algılanması sırasında hasar bölgesinde ve komşu bölgelerde oluşan nörohumoral değişiklikler,
- b) Medulla spinalisin arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif olaylardaki değişiklikler,
- c) Hiperglisemi ve negatif nitrojen dengesi şeklindeki nöroendokrin cevaplar,
- d) Kalp hızı ve kan basıncında yükselme ve rejyonel kan akımında azalma ile sonuçlanan sempatoadrenal aktivasyon.

Postoperatif ağrının kontrol altına alınması, analjezi sağlanması dışında, nöroendokrin stres yanıtın bloke edilmesinde de etkili olur. Sempatoadrenal eksenin etkin blokajı, kortizol yanıtının baskılanması ve daha iyi bir nitrojen dengesinin elde edilmesi, kullanılan tekniğin olası yan etkileri ve invazivliği gibi dezavantajlarını gözardı ettirecek kadar önemli klinik faydalar sağlar.

Özellikle kardiyovasküler ve pulmoner hastalığa sahip hastalarda bu terapötik kazanç daha belirgindir. Bu hastalar, miyokard oksijen rezervinin azalmasından, solunum fonksiyonunun iyileşmesinden ve derin ven trombozu riskinin azalmasından büyük fayda görürler. Ayrıca erken mobilizasyon sağlanmasından da yararlanırlar. Yalnızca sistemik hastalıkları olan ve büyük cerrahi girişim geçirecek hastalarda değil, tüm cerrahi hastalarında postoperatif analjezi uygulamaları yapılmalıdır. Burada önemli olan, hangi hastada hangi yöntemin kullanılmasının daha yararlı olacağına karar vermektir (24,25).

Postoperatif ağrıyı etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır:

- Hastanın yaşı, cinsiyeti, fizyolojik ve psikolojik yapısı,
- Cerrahinin tipi, yeri ve süresi,
- Preemptif analjezi, premedikasyon, preoperatif ve postoperatif uygulanan anestezi ve analjezik yöntemler
- Postoperatif komplikasyonlar, bakımın niteliği ve kalitesidir.

Postoperatif Analjezi Yöntemleri

1) Opioid uygulanması;

- İnamüsküler enjeksiyon (im)
- Subkütan (intermittent bolus, sürekli infüzyon)

- Oral (tablet, karışım)
- HKA
- Rektal
- İV (intermittent bolus, sürekli infüzyon)
- Epidural (intermittent bolus, sürekli infüzyon)
- Sublingual
- Oral transmukozal
- Transdermal (normal ‘‘patch’’, iyontoforez ‘‘patch’’)
- İntranazal

2) Nonopioid analjezik uygulanması

- Parasetamol (oral, rektal)
- NSAİ (oral, rektal, im, iv)
- Metamizol (oral, rektal, im, iv)

3) Bölgesel yöntemler

- Epidural (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Spinal (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Paravertebral
- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- İntraplevral
- İntraartiküler (lokal anestezipler ve/veya opioid)

4) Nonfarmakolojik yöntemler

- TENS
- Kriyoterapi
- Akupunktur

5) Psikolojik yöntemler

Orta dereceli veya şiddetli ağrının tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar opioidlerdir. Genelde gerektikçe kullanılmak üzere standart bir doz reçete edilir.

Gerektikçe im opioid injeksiyonu çeşitli nedenlerle iyi sonuç vermemektedir. Ağrının boyutunu anlayamamak ve solunum depresyonuna neden olmak korkusu ile düzensiz uygulamalar yapıldığında plazma düzeyinde oynamalar olacağından yeterli analjezi sağlanamaz. İm injeksiyonlar ağrılıdır ve bu tekniğin hemşireler tarafından kullanılması gerekliliği vardır. Bu dezavantajlarına rağmen, intermittent i.m. opioid uygulaması, postoperatif analjezinin en sık kullanılan yöntemidir (24). Oral opioid uygulaması diğer bir alternatif olmakla birlikte, mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın ince barsaklardan emilememesi nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde kullanılmaz. İv titre edilmiş bolus injeksiyon, hızlı analjezi sağlamak amacıyla anestezi sonrası uyanma odalarında, yenidoğan ve yanık servislerinde HKA zaman veya HKA pompası yok ise kullanılabilir.

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda postoperatif mortalitenin daha çok erken postoperatif dönemde oluştuğu ve özellikle bu dönemde hastanın daha yakın gözlem altında tutulması gerektiği ortaya konmuştur. Bugün, erken postoperatif bakımda kardiyak monitorizasyon, havayolu takibi, sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve ağrı kontrolü esas olarak alınmaktadır. 1960'lı yıllarda küçük dozlarda i.v. opioid uygulamasının konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunun gösterilmesinden sonra, analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir sistem geliştirilmiştir. Bu teknik hastanın belli dozlarda analjeziği kullanarak doğrudan kendi ağrısını tedavi etmesine olanak sağlar.

Hasta, kendisine ayarlanan miktarlar dahilinde ilaç kullanımını kontrol altında tutar ve hızlı analjezi sağlar. HKA kavramı; tolerans, farmakokinetik değişkenlikler veya sağlık personeli tarafından iyi izlenememe gibi sorunları ortadan kaldırabilir. Hasta ağrının şiddetindeki değişikliklerden etkilenmeksizin yeterli analjezi elde edebilir. HKA tedavisi 40 yıl önce ortaya atılmış bir kavram olsa da, cihazlardaki ve mikroşlemcilerdeki yeni gelişmeler, bu uygulamaya ilgiyi yenilemiştir. Opioid uygulamasının diğer şekillerinden farklı olarak, yeterli analjeziyi sağlamak için

gereken dozu hasta belirlemektedir. Şahsi gereksinimi karşılayacak optimum plazma yoğunluğu ile yan etkilere yol açabilecek doz aşımından da kaçınmak mümkündür. HKA uygulamasının çoğu i.v yolla yapılmakla birlikte, kullanımı gittikçe artan farklı yolları da vardır. Bu yollar epidural, intratekal, im, oral, rektal, subkutan, sublingual, nazal yöntemler olarak sıralanabilir (26). HKA doğru uygulandığı takdirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Ancak bu uygulama başlatıldıktan sonra hastanın yakın takibine gerek olmadığı anlamına gelmez.

Başarılı bir HKA uygulaması için; ağrı ve sedasyon izlemi yanında, vital parametreler ve verilen ilacın yan etkilerinin izlemi de yapılmalıdır.

PREEMPTİF ANALJEZİ

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemptif Analjezi” kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyarılardan korunmak için bölgesel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya neden olabileceğiydi (27). Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperanaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde, hem de sağlam çevre dokuda hiperanaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür. Dokulardaki hasar (yaralanma) sonrası ortaya çıkan hiperanaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar preemptif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir. Bu tarihlerde özellikle Wolf ve Wall’un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin, medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır (28,29).

Bu çalışmalara dayanarak Wall, çalışmasında, cerrahi öncesi uygulanan antinosiseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunun engelleyebileceğini savunmuştur (29).

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

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

Klinik ağrı : Periferik doku hasarı sırasında ortaya çıkan inflamatuvar ağrı ve sinir ağrısından ayıran fark patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani, klinik ağrıda sensitivite değişikliği vardır. Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği sistemde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır. Klinik ağrıyı, fizyolojik üzere iki mekanizma sorumlu tutulur:

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

Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların Delta ve C liflerindeki duyarlılık artışı ve buna bağlı olarak da ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur. Santral sensitizasyonda ise Abeta liflerinin SSS'nde değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlaması vardır. Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir.

Bu amaçla değişik preemptif analjezi modelleri denenmektedir. Santral sensitizasyonun hücresel boyutuna, kısaca bakacak olursak: Delta ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkininler (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa bu yavaş potansiyellerin birleşmesi söz konusu olmaktadır ve bunun sonucu dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progressif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta birkaç saniyelik C lifleri uyarısının dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açması söz konusu olmaktadır. Bu durum Glutamat'ın N- metil-D- aspartat (NMDA)

reseptörlerini, taşıkinin'lerin ise taşıkinin reseptörlerini uyarmalarıyla olmaktadır (30-32).

NMDA ve taşıkinin reseptör antagonistleri kullanıldığında, santral sensitizasyonun önüne geçilebilir mi? diye soru akla gelebilir. 1992'de Dubner ve arkadaşları deneysel hayvan çalışmalarında bu durumun olacağını göstermişlerdir (33). NMDA reseptör antagonistlerinden bazıları (MK801, LY274614, CGS19755) belirgin psikomimetik ve potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır. Ketamin ve dekstrometorfan gibi non-kompetitif antagonistlerinin klinikte opioidlere ek olarak ağrı tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (32-34). Deneysel çalışmalarda, elektriksel uyarı ya da kimyasal uyarı gibi uyarının türü, cilde ya da kas lifine yapılması gibi uyarının yapıldığı yer ya da uyarının süresi gibi pek çok faktörün, santral sensitizasyon süresinin farklı çıkması üzerine etkili oldukları saptanmıştır. Birde cerrahi uyarıların, santral sensitizasyon üzerindeki etkisi düşünülecek olursa bu faktörleri çok daha fazla çeşitlendirmemiz gerekecektir.

Bu yüzden santral sensitizasyonu, ne miktardaki uyarının başlatabileceği, sensitizasyonun ne kadar süreceği, daha yoğun uyarılardaki etkinin nasıl olacağı konularında henüz bir açıklık bulunmamaktadır. Buraya kadarki bilgilerimizden bir sonuca varmak istersek: Santral sensitizasyon oluştuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir. Preemptif analjezi kavramından ise; postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli, anlaşılmalıdır (29,32-36).

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar:

- Opioidler (morfin, fentanil, meperidin),
- Lokal anestezikler (lidokain, bupivakain)
- NSAİ (indometazin, diklofenak, diflunisal, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam, tramadol)

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

MORFİN

Morfin, yeni üretilen analjeziklerin özelliklerinin karşılaştırıldığı standart bir analjeziktir. Sentezi zor olduğundan, opiumdan elde edilmektedir. Prototipik mü agonistidir (37-39). Morfin ve benzeri mü agonistleri santral sinir sisteminde ve diğer dokularda etkilerini özellikle mü reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Ancak, delta ve kapa reseptörlerine de önemli affiniteleri vardır. Ağrıyı modüle eden sistemlere etkileri ile analjezi, uykuya meyil, solunum depresyonu, ruh hali değişiklikleri, gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, bulantı, kusmaya ve endokrin ve otonom sinir sisteminde değişikliklere yol açabilir. Opioid analjezisinin önemli özelliği bilinç kaybı olmaksızın analjezi oluşmasıdır.

Analjezi

Selektifdir, proprioepsiyon ya da dokunma gibi diğer duyuşal fonksiyonlar etkilenmez. Ağrı vardır ancak ağrı olarak algılanmaz. Keskin, aralıklı ağrıdan çok, sürekli ve künt ağrıda daha etkin ise de yeterli dozlarda kolik tipi ağrıda da kullanılabilir. Nosiseptif reseptörlerin uyarılması ve nöral yollar ile iletimi sonucu oluşan nosiseptif ağrı morfine yanıt verirken, nöral yapılara hasar veren ve nöral aşırı duyarlılığı içeren nöropatik ağrı opioid analjeziklere zayıf yanıt verir. Opioidle bağlı analjezi, santral sinir sisteminde opioidlerin çeşitli bölgelerdeki etkilerine bağlıdır. Hem spinal hem de çeşitli supraspinal bölgeler belirlenmiştir. Morfin ve benzeri mü agonistleri selektif olarak çeşitli nosiseptif refleksleri engelleyerek intratekal ya da dorsal boynuza doğrudan uygulandıklarında derin analjezi oluştururlar. Diğer duyuşlar (dokunma ve proprioepsiyon) etkilenmez.

Morfinin mü reseptörüne bağlanması ile adenilat siklaz aktivitesi engellenir, nöron hiperpolarize olarak nosiseptif uyarının algılanma eşiği yükselir. Bunun sonucu olarak spontan deşarj ve nosiseptif uyarana karşı oluşan yanıtlar baskılanır. Ağrı vardır ancak algılanması modüle edilmiştir. Ayrıca, kalsiyum iyonlarının transportu ile ilişkisi vardır. Presinaptik olarak asetilkolin, dopamin, norepinefrin ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını engeller. Morfin ayrıca eksojen uygulanan P maddesi etkilerini de engellemektedir. Bunu spinotalamik yolun nöronlarındaki ve internöronlardaki postsinaptik inhibitör etkileri ile yapar. Delta ve kapa agonistleri de aynı şekilde etkilidirler. Ancak kapa agonistleri termal

uyarıları az baskılarla ve visseral ağrı üzerindeki etkileri zayıftır (37-39). Analjezi, özellikle ağrılı uyaran verilmeden önce morfin uygulandığında belirgindir (40).

Diğer Santral Sinir Sistemi Etkileri

Yüksek opioid dozları kas rijiditesi yapabilir. Sıçanlarda, katalepsi, kıvrınma gibi etkiler bildirilmiştir. Bu etkilerin, substansiya nigra ve striatum'daki opioid reseptörleri ile dopaminerjik ve GABA-erjik nöronlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Öfori, disfori, vücut sıcaklığı değişiklikleri diğer santral sinir sistemi etkileridir. Beyin sapındaki solunum merkezine doğrudan etkisi ile solunumu deprese eder. Kemoreseptör trigger zonun doğrudan uyarılması ile bulantı, kusma oluşur. Terapötik dozların, yatan hastalarda kan basıncı, kalp atım hızı ya da ritmine bir etkileri yoktur. Periferik vazodilatasyon yapar, periferik direnci düşürür ve baroreseptör refleksleri inhibe eder. Ortostatik hipotansiyon oluşabilir.

Histamin salınımına neden olur. Gastrik motiliteyi azaltır, gastrik boşlama süresini uzatır, bu nedenle, özafageal reflü olasılığı artar. Biliyer, pankreatik ve intestinal sekresyonları azaltır. Tonus artar, periyodik spazmlar gözlenebilir. Nonpropulsif, ritmik, segmental kontraksiyonlar olabilir. Hipertonisiteyi relatif atoni izleyebilir. Propulsif peristaltik dalgalar yok olur ve tonus spazma neden olacak düzeyde artar. Konstipasyon oluşur. Oddi sfinkter kontraksiyonu ve safra yollarında basınç artışı izlenir. Kaşıntı, kutanöz vazodilatasyon, histamin salınımı, eksternal mesane sfinkter tonusu ve mesane hacmi artışı da izlenir (37,39).

Emilim

Genellikle gastrointestinal sistemden emilir. Rektal mukoza, nazal ya da bukkal mukozadan da emilimi vardır. Subkutan, im, epidural ya da intratekal yolla da uygulanabilir (37).

Dağılım

Terapötik konsantrasyonlarda morfinin 1/3'ü proteine bağlıdır. Dokularda uzun süre kalmaz, 24 saat sonra doku konsantrasyonu ileri derecede azalır. Ana etki yeri SSS olmasına karşın, çok az bir kısmı kan beyin bariyerini geçer (37,39).

Metabolizma

Glukronik asit ile konjugasyon sonucu inaktif ve aktif morfin -3- glukronid ve morfin -6-glukronide dönüşür (37, 39).

Atılım

Glomeruler filtrasyonla, daha çok morfin -3- glukronid olarak idrarla atılır. Enterohepatik dolaşımı da vardır ve feçesle de atılır (37-39).

PARASETAMOL

Parasetamol'ün Tarihçesi:

Harmon Northrop Morse 1873 yılında p-nitrofenolü asetik asitle indirgeyerek parasetamolü ilk sentezleyen kişidir. Fakat parasetamol tıpta kullanıma girmek için 20 yıl beklemiştir. Brodie ve Axelrod 1948 yılında parasetamolün asetanilid gibi toksik etkilere sahip olmadığını bildirdiler (41). Parasetamol ilk kez 1955 yılında 'Tylenol' adı altında Amerika Birleşik Devletlerinde piyasaya sürüldü. İngiltere'de 1956 yılında 'Panadol' ticari adı ile ağrı ve ateş giderici olarak piyasaya sürüldü. Çocuklar için hazırlanan formu 'Panadol elixir' 1958 de kullanıma girdi. Sonraki yıllarda az yan etkisi olan bir analjezik olarak büyük popülarite kazandı. Perfalgan ülkemizde 30.11.2005 tarihinde 'intravenöz yolun gerekli görüldüğü veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı (özellikle cerrahi girişimden sonra) orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisi amacıyla kullanılır' endikasyonu ile ruhsat almıştır.

Parasetamolün Yapısı ve Özellikleri:

Parasetamol ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip bir ilaçtır. Parasetamolün kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid ve moleküler formülü C₈H₉NO₂'dir . Bu kimyasal yapısından dolayı asetaminofen olarak adlandırılır. Molekül ağırlığı 151.17, erime noktası 169 °C, yoğunluğu 1.263 g/cm, sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100 ml (20 °C) dir. Şekil 1. Parasetamolün sistematik adı N-(4-hydroxyphenyl) acetamide'dir.

İntravenöz Parasetamol:

Perfalgan (Bristol-Myers Squibb, Fransa) ağrı ya da hiperterminin tedavisi için intravenöz yoldan kullanmak amacıyla geliştirilmiş infüzyon solüsyonudur. Her 1 ml'sinde etken madde olarak 10 mg parasetamol ve yardımcı madde olarak mannitol, sistein hidroklorür monohidrat, disodyum fosfat dihidrat ve distile su içerir.

Parasetamolün suda çözünür hale gelmesini mannitol ve disodyum fosfat gibi iki hidrofilik katkı maddesi sağlar. Parasetamol'ün stabil kalabilmesi için perfalganın pH'sı 5.5 olarak ayarlanmıştır. Ayrıca güçlü bir antioksidan olan sistein hidroklorid monohidrat ilave edilerek oksidasyon önlenmiştir. Perfalgan 30 °C altında oda ısısında saklanmalıdır. Raf ömrü 2 yıldır.

Parasetamolün Etki Mekanizması:

Parasetamolün uzun yıllar boyu benzer yapısı nedeniyle asetilsalisilik asit benzeri etki mekanizmasına sahip olduğu düşünüldü. Yani prostoglandin üretimini azaltarak ve siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki ettiği düşünüldü. Buna karşın asetilsalisilik asit ve parasetamol arasında önemli farklar vardır. Prostaglandinler inflamatuvar yanıtta rol oynar ancak parasetamolün antiinflamatuvar etkisi yoktur. Buna ilaveten siklooksijenaz tromboksanları üretir. Bu ise kan pıhtılaşmasına yardımcı olur. Asetilsalisilik asit kanın pıhtılaşmasını azaltırken, parasetamol etkilemez. Asetilsalisilik asit ve diğer NSAİ ilaçlar mide üzerine istenmeyen etkilere sahipken parasetamol güvenle kullanılabilir.

Parasetamol primer olarak SSS üzerinde santral siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla etkili olmaktadır (42). Ayrıca serotoninerjik sistemle indirekt etkileşim yoluyla da etki ettiği düşünülmektedir (43). Asetilsalisilik asit COX irreversible inhibitör etkiye sahiptir ve direkt olarak enzimin aktif bölgesini bloke eder. Parasetamol ise indirekt olarak COX enzimini bloke eder. Bu blokaj peroksitler varlığında ortadan kalkar (44). Bu durum neden parasetamol'ün yüksek düzeyde peroksit varlığında SSS'de ve endotelial hücrelerde etkiliyken, platelet ve immün hücrelerde etkisiz olduğunu açıklayabilir. Bilinen COX -1 ve COX -2'den farklı bir COX enzim varyantının parasetamol tarafından selektif olarak bloke edildiği 2002 yılında rapor edilmiştir. Bu enzim sadece beyin ve spinal kordta tespit edilmiş ve COX -3 olarak adlandırılmıştır (45). Tam etki mekanizması halen anlaşılamamıştır ve bu konuda ileri çalışmalar gerekmektedir. Pina ve ark'nın yayınladığı bir çalışmada ratlara parasetamol verilmesinin serotonin biyoyararlanımını artırdığı gösterilmiştir (46). Fakat bu mekanizma tam olarak bilinmiyor ve insanlarda henüz test edilmemiştir.

Parasetamolün Metabolizması:

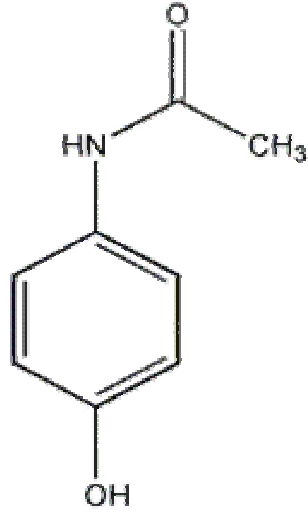
Parasetamol ağızdan alındığında tamamen ve hızla emilir. İlaç alındıktan 30 -60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Parasetamol bütün dokulara hızla dağılır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir. Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize edilir. Burada sülfat ve glukronid ile konjuge olarak inaktif bileşiklere çevrilir ve sonra böbreklerden atılır. İdrarla parasetamolün % 1-3'ü değişmemiş olarak atılır. % 80 i ise glukuronid veya sülfat bileşikleri olarak atılır.

Terapotik dozun % 5-10'u kadar küçük bir kısmı hepatik sitokrom P450 enzim sistemi yoluyla metabolize edilir. Parasetamolün toksik etkileri alkilleyici bir metaboliti olan N-acetyl-p-benzo-quinone imin'e bağlıdır. Toksisiteden parasetamolden çok N-acetyl-p-benzo-quinone imin'e sorumludur. Klinik dozlarda bu toksik metabolit hızla glutatyonun sulfidril grupları ile birleşerek toksik olmayan bir konjugata dönüşür ve böbrekler yoluyla vucuttan atılır (47).

Parasetamol zehirlenmesi:

Parasetamolün toksik dozları terapotik dozlarona yakın olduğundan terapotik indeksi dardır. Aşırı doz parasetamol zamanında tedavi edilmezse karaciğer yetmezliği ile ölüme yol açar. Karaciğer enzimleri ve bilirubin'in yükselmesi ile protrombin zamanının artması tanıya yardımcı olur. Tedavide; oral alım ile intoksikasyon sözkonusu ise gastrointestinal dekontaminasyon ilk 2 saat içinde uygulanabilir.

Asetilsistein parasetamolün N-acetyl-p-benzo-quinone imine metaboliti ile reaksiyona girerek atılmasına yardımcı olur (48-52).



Parasetamol

Şekil 1:Parasetamol'ün kimyasal yapısı

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01.04.2007- 01.12.2007 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalında yapılmıştır. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 2007 tarih ve 1/24 karar numaralı izniyle ve hastaların da izni alındıktan sonra, elektif kolesistektomi uygulanacak, Amerikan Anesteziyoloji Derneği'nin tanımladığı risk sınıflamasında (ASA) I ve II gruba giren, yaşları 18- 60 arasında değişen, toplam 60 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışmamız kontrollü, randomize ve çift kör olarak yürütüldü.

Hastalar operasyondan bir gün önce yatağında görülerek çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. HKA pompasının kullanımı ve ağrının şiddetini değerlendiren VAS skoru hakkında bilgi verildi.

Hastalara operasyon öncesi sıvı açığının kapatılması için operasyona kadar 2cc/kg 'dan İSO-M verilerek premedikasyon yapılmadı.

Hastalar rastgele üç gruba ayrılarak, induksiyondan 15 dakika önce Grup I'e (n=20) 1000 mg parasetamol i.v. ve cilt kapanmadan önce serum fizyolojik i.v. 100 cc, Grup II'ye (n=20) induksiyondan 15 dakika önce 100 cc serum fizyolojik i.v. ve cilt kapanmadan önce 1000 mg parasetamol i.v., Grup III'e (n=20) induksiyondan 15 dakika önce serum fizyolojik 100 cc i.v. ve cilt kapanmadan önce 100 cc serum fizyolojik i.v. verildi.

Operasyon esnasında komplikasyon gelişenler, acil hastalar, ASA-III ve üzeri hastalar, ciddi kardiyak ve solunum problemi olan hastalar, pıhtılaşma bozukluğu ve kan diskrazileri olanlar, malignitesi olanlar, hamileler, ciddi böbrek ve karaciğer disfonksiyonu olanlar, konvulsiyon anamnezi veren hastalar, sitotoksik ilaç kullananlar, alkol bağımlılığı olanlar, parasetamol ve morfin allerjisi olanlar, kronik analjezik kullanan ve son 24 saatte analjezik kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar cerrahi girişim odasına alınarak EKG, sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonları monitörize (Criticare, 1100, USA) edildi. Anestezi induksiyonu 1µg/kg fentanil (Fentanyl-citrate, Abbott, USA), 4-6 mg/kg tiyopental sodyum (Pental Sodyum, İE Ulugay, İstanbul), 0.6 mg/kg roküronyum (Esmeron, Organon, Hollanda) ile sağlandı. Anestezi idamesi % 50 O₂ + % 50 NO₂ + desflurane (Suprane, Eczacıbaşı

Tablo 1: Aldrete derlenme skorlaması

Aktivite Kendiliğinden yada istekle hareket ettirilebilen ekstremitte sayısı	Skor
4	2
2	2
0	0
Solunum	
Derin soluyabiliyor ve rahatça öksürebiliyor	2
Dispne, yüzeysel solunum	1
Apne	0
Dolaşım Başlangıç değerine göre (mmHg)	
Arter kan basıncı ± 20 mmHg	2
Arter kan basıncı $\pm 20-50$ mmHg	1
Arter kan basıncı ± 50 mmHg	0
Bilinç	
Uyanık	2
Seslenme ile uyandırılabilir	1
Cevap vermiyor	0
Oksijen Saturasyonu	
Oda havasında $> \% 92$	2
$> \% 90$ olması için O_2 gereksinimi olması	1
O_2 ilavesi ile $< \% 90$ olması	0
Toplam	10

Tablo 2: Ramsey sedasyon skoru

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

Çalışmamızın verileri SPSS (14,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis Testi, Man Whitney U Testi ve Khi-Kare Testi uygulanmış, verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, standart sapma, birey denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamız Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümün’de toplam 60 hasta üzerinde yapılmıştır.

Çalışmaya alınan bireyler yaş ve cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların yaş ve cins yönünden karşılaştırılması

GRUPLAR	YAŞ	CİNS			
		E		K	
		S	%	S	%
I	50,70±11,93	13	65	7	35
II	47,75±14,22	13	65	7	35
III	47,45±13,11	12	60	8	40
SONUÇ	KW=0,54 P=0,760 p>0,05	$X^2 =0,14$ p=0,931		P>0,05	

Operasyon süreleri ve ekstübasyon zamanı açısından gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). İlk analjezik zamanı yönünden gruplar karşılaştırıldığında Grup I ile Grup III arasında fark bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arası (Grup I- Grup II, Grup II- Grup III) farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların operasyon süresi, ekstübasyon zamanı ve ilk analjezik zamanı yönünden karşılaştırılması

GRUPLAR	Operasyon süresi (dk) X±S _D	Ekstübasyon zamanı (dk) X±S _D	İlk analjezik zamanı (dk) X±S _D
I	75,75±28,98	4,35±2,43	39,75±9,24
II	79,00±33,77	3,60±2,08	35,00±9,31
III	91,75±23,46	3,90±2,26	32,25±9,38
SONUÇ	KW=3,75 P=0,153 p>0,05	KW=0,93 P=0,625 p>0,05	KW=7,11 P=0,029 P<0,05*

Her üç gruptaki bireylerin değişik zamanlardaki ölçülen sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında indüksiyondan sonraki ve insizyonun 1. dakikasındaki ve 60. dakikadaki SAB gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer dakikalarda gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). İndüksiyondan sonraki SAB'ları karşılaştırıldığında Grup I ile Grup II, Grup I ile Grup III arasında fark bulunurken ($p<0,05$), Grup II ile Grup III arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Cerrahi insizyonunun 1. dakikasında gruplara ait SAB değerleri karşılaştırıldığında Grup II ile Grup III arasında fark bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar (Grup I- Grup II, Grup I-Grup III) arasında farklılık önemsizdir ($p>0,05$). 60. dakikadaki SAB değerleri karşılaştırıldığında Grup I ile Grup III arasında fark bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar (Grup I- Grup II, Grup III- Grup II) arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların intraperatif sistolik kan basıncı ortalama değerleri (mmHg) yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I X±S _D	Grup II X ±S _D	Grup III X±S _D	Sonuçlar
Bazal	133,75±22,21	134,50±16,96	137,85±16,95	KW=0,86 p=0,649
İnd. sonrası	109,20±22,81	125,30±21,15	125,25±18,77	KW=6,83 p=0,033*
Ent.sonrası	148,90±20,16	148,05±17,17	154,95±24,12	KW=0,393 p=0,822
İns.1.dk	132,25±18,62	127,10±15,96	144,05±23,37	KW=6,703 p=0,035*
İns.5.dk	141,05±18,52	136,40±19,27	148,35±18,73	KW=3,982 p=0,137
İns.15.dk	133,55±21,36	138,95±13,56	139,35±18,40	KW=1,438 p=0,487
İns.30.dk	133,50±20,05	140,05±17,89	143,50±18,52	KW=2,186 p=0,335
İns.45.dk	129,35±18,81	137,70±15,56	141,90±16,47	KW=6,00 p=0,052
İns.60.dk	128,30±16,76	132,58±15,90	142,61±15,35	KW=6,448 p=0,040*
İns.75.dk	124,72±12,93	135,88±9,27	138,00±16,80	KW=5,263 p=0,072
İns.90.dk	129,25±12,17	131,12±18,24	138,63±18,77	KW=1,684 p=0,431
İns.105.dk	134,16±19,09	128,14±14,90	143,85±17,14	KW=2,481 p=0,289
İns.120.dk	128,33±8,62	133,50±14,47	146,83±20,87	KW=2,990 p=0,224

(ind.:indüksiyon, ent.:entübasyon, ins.:insizyon) (*:p<0.05)

Gruplara ait DAB değerleri karşılaştırıldığında indüksiyon sonrası, insizyon sonrası 1. dakika yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunurken (p<0,05), diğer dakikalar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05). İndüksiyon sonrası gruplara ait DAB değerleri karşılaştırıldığında Grup I ile Grup III arasında fark bulunurken (p<0,05) diğer gruplar (Grup I- Grup II, Grup II- Grup III) arasında farklılık

önemsizdir ($p>0,05$). Her üç grupta insizyon sonrası 1. dakika DAB değerleri karşılaştırıldığında Grup II ile Grup III arasında fark bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar (Grup I- Grup II, Grup I- Grup III) arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların intraperatif diyastolik kan basıncı ortalama değerleri (mmHg) yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I X±S _D	Grup II X±S _D	GrupIII X±S _D	Sonuçlar
Bazal	76,65±13,54	75,15±11,36	77,65±9,28	KW=0,165 p=0,921
İnd. sonrası	64,25±13,28	72,90±11,64	73,50±11,325	KW=6,78 p=0,034*
Ent. sonrası	85,35±12,44	86,00±12,07	93,24±12,35	KW=3,18 p=0,204
İns.1.dk	81,65±12,43	72,30±11,70	86,75±16,03	KW=10,15 p=0,06*
İns.5.dk	82,50±15,17	78,45±13,19	88,85±10,32	KW=5,87 p=0,053
İns.15.dk	80,30±15,51	79,90±9,25	83,20±9,15	KW=1,25 p=0,535
İns.30.dk	77,55±13,08	80,10±11,1	84,05±11,55	KW=1,26 P=0,533
İns.45.dk	75,20±14,24	78,76±11,13	83,15±8,29	KW=3,16 P=0,205
İns.60.dk	76,92±13,99	76,91±10,85	83,77±8,93	KW=2,87 P=0,237
İns.75.dk	72,54±12,56	80,22±6,51	78,73±9,66	KW=3,08 p=0,214
İns.90.dk	76,12±13,13	74,50±13,39	80,90±14,57	KW=1,14 p=0,563
İns.105.dk	79,50±6,47	73,00±9,57	78,00±12,38	KW=1,67 p=0,432
İns.120.dk	72,33±17,61	74,00±13,54	82,50±12,66	KW=1,70 P=0,427

*: $p<0.05$

Her üç gruba ait OAB karşılaştırıldığında indüksiyon sonrası ve 5.dk'da gruplar arası farklılık önemli bulunurken diğer gruplar arasındaki OAB değerleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. İndüksiyon sonrasında Grup I ve Grup III arası farklılık önemli bulunurken Grup II ile Grup III arası farklılık önemsiz bulunmuştur. 5. dk'da

Grup I ile Grup III ve Grup II ile Grup III arasında fark bulunurken, Grup I ile Grup II arası farklılık önemsiz bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların intraperatif ortalama kan basıncı ortalama (mmHg) değerleri yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I X±S _D	Grup II X±S _D	Grup III X±S _D	Sonuçlar
Bazal	96,90±15,63	97,95±10,38	100,95±12,75	KW=1,28 p=0,525
İndük.sonrası	80,80±16,22	92,05±13,50	91,60±12,34	KW=8,27 p=0,016
Entüb.sonrası	108,75±17,09	109,85±13,14	113,40±15,00	KW=0,30 p=0,859
İnsiz.1.dk	101,80±13,34	95,10±11,29	102,85±27,36	KW=5,25 p=0,072
İnsiz.5.dk	108,85±11,62	102,80±11,98	113,50±13,20	KW=6,71 p=0,035
İnsiz.15.dk	103,05±13,82	101,95±9,27	105,95±13,29	KW=1,81 p=0,403
İnsiz.30.dk	100,25±13,25	103,00±9,75	108,30±14,22	KW=3,16 p=0,205
İnsiz.45.dk	95,63±14,67	101,64±11,93	104,50±11,21	KW=5,90 p=0,052
İnsiz.60.dk	96,84±13,56	99,33±12,90	107,38±9,35	KW=5,89 p=0,051
İnsiz.75.dk	93,54±9,45	101,33±6,76	102,86±12,16	KW=5,04 p=0,08
İnsiz.90.dk	99,25±11,54	101,75±13,57	103,72±11,95	KW=0,73 p=0,693
İnsiz.105.dk	98,66±12,84	95,14±9,24	101,42±11,35	KW=1,20 p=0,547
İnsiz.120.dk	101,00±6,55	94,16±16,48	106,33±14,27	KW=2,10 p=0,349

Her üç gruptaki bireylerin değişik zamanda ölçülen KAH karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05), (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların intraoperatif kalp atım hızı (atım/dk) ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I X±S _D	Grup II X±S _D	Grup III X±S _D	Sonuçlar
Bazal	76,80±10,75	81,15±13,56	81,45±18,39	KW=1,01 P=0,604
İnd.sonrası	87,75±15,80	85,75±17,51	88,80±21,08	KW=0,15 P=0,925
Entb.sonrası	93,45±13,88	95,55±14,91	96,00±14,52	KW=0,34 P=0,840
İnsiz.1.dk	81,85±11,54	83,30±15,79	92,00±19,28	KW=4,40 P=0,110
İnsiz.5.dk	79,50±10,56	82,40±17,23	87,55±22,75	KW=1,53 P=0,465
İnsiz.15.dk	77,55±10,67	79,50±15,44	83,90±23,27	KW=0,43 P=0,805
İnsiz.30.dk	73,45±7,48	78,90±13,73	79,55±21,11	KW=1,09 P=0,579
İnsiz.45.dk	73,60±8,62	81,29±15,32	80,90±18,02	KW=2,50 P=0,286
İnsiz.60.dk	71,53±6,03	78,16±12,88	81,55±18,84	KW=2,53 P=0,282
İnsiz.75.dk	71,27±6,85	75,77±11,08	83,13±16,46	KW=4,56 P=0,102
İnsiz.90.dk	71,75±8,53	87,87±17,04	82,00±19,86	KW=3,76 P=0,152
İnsiz.105.dk	72,16±6,76	78,71±24,01	78,14±20,28	KW=1,20 P=0,544
İnsiz.120.dk	75,33±5,03	69,00±9,12	76,66±20,02	KW=2,10 P=0,349

Her üç gruptaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen postoperatif solunum sayısı değerleri karşılaştırıldığında 2., 3. ve 4. saatlerdeki gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur. 2. saatte Grup I ve Grup II, Grup II ve Grup III arasında fark bulunurken, Grup I ile Grup III arasında fark bulunamamıştır. 3. saatte Grup II ile Grup III arasında fark bulunurken Grup I ile Grup II; Grup I ile Grup III arasında fark bulunamamıştır. 4. saatte Grup I ile Grup II, Grup I ile Grup III, Grup II ile Grup III

arasındaki farklılık önemli bulunmuştur. Diğer zamanlardaki solunum sayısı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası değerler önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$), (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların postoperatif solunum sayısı (solunum/dk) ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I $X \pm S_D$	Grup II $X \pm S_D$	Grup III $X \pm S_D$	Sonuçlar
15.dk	22,35±2,41	23,40±2,06	23,40±2,34	KW=2,79 P=0,247
30.dk	22,50±2,41	23,55±2,43	22,70±2,53	KW=1,67 P=0,434
1.sa	21,50±2,03	21,90±1,77	22,00±2,05	KW=0,47 P=0,790
2.sa	21,10±1,51	22,40±1,66	21,10±1,37	KW=7,76 P=0,021*
3.sa	21,00±1,89	21,95±1,39	20,90±1,20	KW=6,10 P=0,047*
4.sa	20,40±1,90	21,95±1,35	21,05±1,19	KW=8,56 P=0,014 *
8.sa	21,10±1,88	21,40±1,46	20,60±1,14	KW=3,08 P=0,214
12.sa	21,20±2,19	21,15±1,26	20,90±1,16	KW=1,31 P=0,518
24.sa	21,60±2,21	21,80±1,93	20,60±0,88	KW=4,92 P=0,085

Her üç gruptaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen VAS değerleri 3. saatte gruplar arası farklılık önemli bulunurken ($p<0,05$) diğer zamanlardaki VAS değerleri arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). 3.saatte gruplara ait VAS değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında Grup II ile Grup III arasındaki farklılık önemli

bulunurken ($p<0,05$) diğer gruplar arası (Grup I- Grup II, Grup I- Grup III) farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların postoperatif VAS ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I $X\pm S_D$	Grup II $X\pm S_D$	Grup III $X\pm S_D$	Sonuçlar
15.dk	3,45±3,30	4,20±3,33	4,25±3,50	KW=0,76 P=0,682
30.dk	6,50±2,54	6,90±2,61	7,80±1,64	KW=2,25 P=0,324
1.sa	6,35±2,45	6,10±2,51	6,95±2,22	KW=1,44 P=0,486
2.sa	3,90±2,04	4,60±2,03	5,30±2,10	KW=4,89 P=0,87
3.sa	3,20±1,64	2,90±1,94	4,50±2,13	KW=7,42 P=0,024*
4.sa	2,65±1,78	2,30±1,83	3,40±2,39	KW= 2,47 P= 0,290
8.sat	2,90±1,71	2,05±1,50	3,35±2,08	KW=4,73 P= 0,094
12.sa	2,05±1,87	1,65±1,38	2,10±1,91	KW= 0,31 P= 0,853
24.sa	0,85±1,46	0,55±0,88	0,65±1,18	KW=0,04 P= 0,977

Her üç gruptaki bireylerin değişik zamanlarda ölçülen Ramsey Sedasyon Skoru değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların postoperatif Ramsey sedasyon skoru yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I X±S _D	Grup II X±S _D	Grup III X±S _D	Sonuçlar
15.dk	2,70±1,34	3,10±1,25	2,75±1,40	KW= 1,04 P= 0,593
30.dk	2,00±0,79	2,10±0,96	2,05±0,99	KW= 0,06 P= 0,969
1.sa	2,15±0,87	2,40±1,04	2,15±0,74	KW= 0,57 P= 0,750
2.sa	2,10±0,71	2,45±0,82	2,20±0,61	KW= 3,63 P= 0,186
3.sa	2,05±0,51	2,40±0,75	2,20±0,61	KW= 4,22 P=0,121
4.sa	2,05±0,51	2,20±0,52	2,10±0,44	KW= 2,19 P= 0,334
8.sa	2,10±0,44	2,10±0,44	2,00±0,00	KW= 1,01 P= 0,601
12.sa	2,10±0,44	2,00±0,00	2,00±0,00	KW=2,00 P=0,368
24.sa	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,00	

Her üç grupta bulantı, kusma yönünden karşılaştırma yapıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05), (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların bulantı kusma yönünden karşılaştırılması

GRUPLAR		BULANTI		KUSMA		TOPLAM	
		VAR	YOK	VAR	YOK		
I	S	9	11	11	8	19	
	%	45,0	55,0	57,9	42,1	100,0	
II	S	11	9	14	6	20	100,0
	%	55,0	45,0	70,0	30,0		
III	S	8	12	11	9	20	100,0
	%	40,0	60,0	55,0	45,0		
TOPLAM	S	28	32	36	23	59	100,0
	%	46,7	53,3	61,0	39,0		
SONUÇ		X ² =0,938 P=0,626 p>0,05		X ² =1,06 P=0,585 p>0,05			

Her üç grupta hasta memnuniyeti yönünden karşılaştırma yapıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05), (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların hasta memnuniyeti yönünden karşılaştırılması

GRUPLAR		HASTA MEMNUNİYETİ			TOPLAM
		3	4	5	
I	S	5	14	1	20
	%	25,0	70,0	5,0	100,0
II	S	3	15	2	20
	%	15,0	75,0	10,0	100,0
III	S	3	13	4	20
	%	15,0	65,0	20,0	100,0
TOPLAM	S	11	42	7	60
	%	18,3	70,0	11,7	100,0
		X ² =2,87	p=0,580	p>0,05	

Her üç grupta bireyler arası total 24 saatlik morfin ihtiyacı, PCA başarılı, PCA başarısız ve PCA toplam değerleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 14).

Tablo 14. Grupların total morfin ihtiyacı, PCA başarılı, PCA başarısız ve PCA toplam yönünden karşılaştırılması

	Grup I $X \pm S_D$	Grup II $X \pm S_D$	Grup III $X \pm S_D$	Sonuçlar
Total Morf. İht. (mg)	28,80±11,79	31,50±10,58	30,30±8,08	KW=0,89 P=0,638
PCA Başarılı	14,40±5,89	15,75±5,29	15,15±4,04	KW=0,80 P=0,638
PCA Başarısız	18,45±12,42	27,20±20,53	24,05±21,75	KW=2,09 P=0,352
PCA Toplam	32,85±17,59	42,70±23,16	39,20±23,23	KW=2,78 P=0,249

Bireyler arasındaki Aldret Derlenme Skoru yönünden gruplar karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo 15)

Tablo 15. Grupların “Aldrete Derlenme Skoru” yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I $X \pm S_D$	Grup II $X \pm S_D$	Grup III $X \pm S_D$	Sonuçlar
15.dk	8,30±0,47	8,25±0,55	8,55±0,51	KW=4,96 P=0,084
30.dk	8,95±0,68	8,95±0,60	9,20±0,52	KW=2,20 P=0,333
1.sa	9,45±0,51	9,55±0,51	9,70±0,47	KW=2,53 P=0,281
2.sa	9,70±0,47	9,80±0,41	9,95±0,22	KW=4,16 P=0,125
3.sa	9,90±0,44	9,40±2,01	9,95±0,22	KW=3,21 P=0,200
4.sa	9,95±0,22	9,80±0,41	10,00±0,00	KW=5,87 P=0,061
8.sa	9,90±0,44	9,85±0,36	9,95±0,22	KW=1,59 P=0,452
12.sa	9,95±0,22	9,95±0,22	9,95±0,22	KW=4,34 P=0,074
24.sa	9,95±0,22	10,00±0,00	10,0 ±0,00	KW=2,00 P=0,368

Her üç gruptaki bireylerin operasyon sonrası değişik zamanlarda ölçülen KAH, SAB ve DAB değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$), (Tablo16-17-18).

Tablo 16. Grupların postoperatif sistolik kan basıncı (mmHg) ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I X±S _D	Grup II X±S _D	Grup III X±S _D	Sonuçlar
15.dk	140,90±2,99	144,95±20,68	150,85±17,42	KW=2,99 P=0,224
30.dk	133,25±19,35	140,75±23,94	139,75±19,33	KW=1,62 P=0,444
1.sa	131,40±13,18	127,65±17,04	126,45±16,36	KW=1,08 P=0,581
2.sa	123,60±12,23	117,00±12,60	120,75±13,59	KW=2,32 P=0,313
3.sa	119,70±17,47	119,00±10,20	118,05±12,65	KW=0,132 P=0,936
4.sa	117,10±10,84	112,60±25,30	118,50±12,68	KW=0,62 P=0,990
8.sa	118,65±10,44	113,05±26,37	112,00±13,41	KW=3,71 P=0,156
12.sa	116,00±10,95	115,60±26,03	114,10±10,73	KW=3,06 P=0,216
24.sa	116,60±8,06	119,50±10,50	118,50±12,25	KW=1,71 P=0,424

Tablo 17. Grupların postoperatif diyastolik kan basıncı (mmHg) ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I X±SD	Grup II X±SD	Grup III X±SD	Sonuçlar
15.dk	78,70±12,33	75,50±13,59	82,90±13,47	KW=2,65 P=0,265
30.dk	72,85±13,11	76,75±17,27	80,60±12,54	KW=3,01 P=0,222
1.sa	75,35±8,38	74,85±9,22	76,50±8,98	KW=0,17 P=0,915
2.sa	74,65±7,73	72,00±7,67	72,50±11i89	KW=1,63 P=0,442
3.sa	74,30±10,22	71,00±5,52	73,40±9,51	KW=1,61 P=0,447
4.sa	72,95±7,27	72,50±7,16	7450±6,86	KW=1,33 P=0,512
8.sa	70,50±6,86	73,25±7,65	69,85±9,53	KW=1,38 P=0,501
12.sa	71,10±7,18	72,00±6,15	68,70±8,08	KW=1,77 P=0,412
24.sa	70,80±7,90	70,00±6,48	71,50±9,33	KW=0,73 P=0,694

Tablo 18. Grupların postoperatif kalp hızı (atım/dk) ortalama değerleri yönünden zamana göre dağılımı

	Grup I X±SD	Grup II X±SD	Grup III X±SD	Sonuçlar
15.dk	85,10±15,77	91,90±16,35	87,55±18,27	KW=2,261 P=0,323
30.dk	85,10±10,33	87,95±14,03	86,10±15,15	KW=0,33 P=0,845
1.sa	82,70±7,76	81,40±8,58	85,55±7,18	KW=2,07 P=0,355
2.sa	82,35±3,32	81,85±7,37	83,60±5,82	KW=0,84 P=0,657
3.sa	82,90±3,80	83,40±4,59	85,50±8,35	KW=1,34 P=0,511
4.sa	83,50±6,35	82,15±3,61	83,45±8,91	KW=0,49 P=0,781
8.sa	87,10±9,65	81,80±3,88	83,45±8,31	KW=5,61 P=0,060
12.sa	87,00±12,82	82,60±9,53	82,55±1,71	KW=3,65 P=0,161
24.sa	84,65±7,86	81,60±3,81	83,05±7,91	KW=1,67 P=0,433

TARTIŞMA

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

Postoperatif ağrı; cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesi ile sona eren ve farklı şiddette olabilen, akut patolojik bir olaydır. Postoperatif ağrı, hastada sıkıntı, depresyon, anksiyete yaratarak önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olur (24). Postoperatif ağrı tedavisinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesinde Preemptif analjezidir. Preemptif analjezi uygulamalarında analjezik ilaçlar ameliyat öncesi dönemde uygulanırlar (34-36.). Deneysel bulgular preemptif analjezinin ağrının periferik ve santral modülasyonunu etkin bir şekilde azaltabileceğini göstermektedir. Preemptif analjezi uygulanan hastalarda postoperatif analjezik gereksiniminde belirgin azalma sağlandığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (34-36,53).

Oral parasetamolün farklı cerrahi girişimlerde, postoperatif ağrı kontrolünde etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğu birçok yayında bildirilmiştir (54,55). Parenteral parasetamol kullanımının oral alıma göre daha hızlı etki başlangıcına ve daha uzun etki süresine sahip olduğu bildirilmiştir (54,55).

Biz çalışmamızda, laparoskopik kese cerrahisi sonrası hasta kontrollü analjezide morfin kullanılan vakalarda preemptif olarak uygulanan i.v. parasetamol'ün intraoperatif hemodinami, postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerine etkisini araştırdık. ASA I-II risk grubuna giren 18- 60 yaş arası 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrılarak Grup I'e 1000 mg parasetamol i.v. induksiyondan 15 dk önce, Grup II'ye 1000 mg parasetamol cilt kapanmadan 15 dk önce verildi. Grup III 'de kontrol grubunu oluşturdu. Tüm hastalara standart genel anestezi uygulandı. Olguların tümün postoperatif dönemde HKA cihazı ile i.v. morfin başlandı. Ağrı kontrolünde i.v. parasetamo'lün kullanımı ile ilgili birçok

çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmada preemptif i.v. parasetamol'un ağrı kontrolündeki etkinliğini araştırdık.

Fijalkowska ve arkadaşları 20-69 yaşları arasında laparotomi veya laparaskopi planlanan 92 hastada i.v. parasetamol'un etkinliğini araştırmışlardır (56). Anesteziye propofol, N₂O/O₂, sevofloran ve fentanil kullanarak tüm hastalara aynı anestezi stratejisini uygulamışlardır. Anestezi sonlandırılmasından 15 dakika önce tüm hastalara 1 gram i.v. parasetamol uygulanmış ve postoperatif 6. saatte tekrarlanmış. Ağrı olması halinde kullanılacak ajan olarak 5mg morfin belirlenmiş. Ağrı düzeyini belirlemek amacıyla VAS skorlaması kullanılmış. Laparotomi grubunda ortalama VAS skoru 5.5, laparaskopi grubunda 4.0 bulunmuş. Laparaskopi grubunda % 16.3 hastada ek morfin ihtiyacı olurken, laparotomi grubunda % 71.4 hastada ek morfin ihtiyacı olmuştur. Sonuç olarak; parasetamolün opioid ihtiyacını azalttığını fakat major cerrahilerde mutlaka multimodal bir analjezik yaklaşım gerektiğini bildirmişlerdir (56). Bizim çalışmamızda ise Grup I'de Grup II ve Grup III'e göre total morfin ihtiyacı düşük bulundu ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni ise; Fijalkowska ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada laparotomi ve laparoskopik olarak iki farklı grup varken bizim çalışmamızda ise her üç grupta da cerrahi prosedür aynıydı. Bu nedenden dolayı, Fijalkowska ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada morfin ihtiyaçları gruplar arasında farklı bulunmuş olabilir.

Palazon ve ark. spinal füzyon operasyonu planlanan 42 hastayı randomize olarak iki gruba ayırmışlar, bir gruba i.v. plasebo, diğer gruba 2 gram proparasetamol postoperatif 3 gün boyunca 6 saatte bir uygulamışlar (57). Ek analjezik olarak PCA ile morfin kullanmışlar. 72 saatlik periyotda ağrı dereceleri VAS skorlaması ile değerlendirilmiş. Hastanın ek morfin ihtiyacı PCA kullanımı ile tespit edilmiş. Proparasetamol grubunda 60.3±20.5 mg ek morfin ihtiyacı olurken, plasebo grubunda 112.2±39.1mg ek morfin ihtiyacı olmuş. Proparasetamol grubundaki ağrı skorlarının belirgin olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir (57). Bizim çalışmamızda her üç gruptaki total morfin tüketimi miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülemez. Ancak, VAS değerleri incelendiğinde kontrol grubuna göre Grup II'de (cilt kapanmadan önce i.v. 1gr parasetamol) postoperatif 3. saatteki VAS değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.05).

Pendeville ve ark. tonsilektomi operasyonu planlanan 50 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, cerrahi insizyon öncesi bir gruba 30 mg/kg i.v. parasetamol, bir gruba

3mg/kg i.v. tramadol uygulamışlardır. Bu çalışmada hastalara aynı anestezi protokolü uygulanmış. Postoperatif 6.ve 12. saatlerde ve postoperatif 3 gün boyunca günde 3 kez tramadol damla veya rektal asetaminofen uygulanmış. Postoperatif ilk 6 saatte ek analjezik olarak i.v. diklofenak ve sonrasında da oral ibuprofen kullanılmış. Sonuç olarak tramadolün ağrı kontrolünde parasetamole göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (58).

Çalışmamızda; peroperatif SAB, DAB, OAB, KAH, SPO₂ takiplerimizde gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. SAB, DAB, OAB, KAH takiplerinde grup içi karşılaştırmalarda plaseboya kıyasla Grup I ve Grup II'de 1. dakikadan 60.dakikaya kadar düşüşler kaydedilmiştir. SAB, DAB, OAB, KAH değerleri başlangıç değerinin %20 altına inmediği için klinik olarak anlamlı bulunmamıştır, medikal bir tedavi uygulanmamıştır.

Preemptif tedavilerin etkinliklerini değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemler: Görsel ağrı skalası (VAS), ilk analjezik istek zamanı ve postoperatif total analjezik miktarıdır (59). Smith ve ark. VAS skorlarını, parekoksib grubunda plaseboya göre anlamlı derecede düşük bulmuşlar (p=0.02). Çalışmalarında Total Abdominal Histerektomi olgularında i.v. 40 mg parekoksib kullanmışlardır (60).

Huang ve ark. ise rofekoksib verilen grupta postopareatif VAS, 24 saat boyunca global ağrı ve iyileşme skorlarının plasebodan farksız olduğunu saptamıştır. Radikal prostatektomi geçiren hastalarda yapılan bu çalışmada preemptif 50 mg rofekoksib kullanılmıştır (61). Bizim çalışmamızda ise 3. saatteki VAS değerleri plaseboya kıyasla cilt kapanmadan önce verilen parasetamol grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Gruplar arası diğer zamanlardaki VAS değerlerinde plaseboya benzer anlamlı olmayan sonuçlar elde ettik.

Preemptif analjezi çalışmalarında postoperatif ağrı yoğunluğu takibi yanı sıra, ilk analjezik istek zamanı ve opiyoid tüketim miktarı rutin ölçümlerdir. Preemptif tedavi uygulanan olgularda antinosiseptif tedavinin klinik aktif süresinin geçtiği dönemlerde kontrol olgulara göre daha düşük analjezik ihtiyacı ve ağrı skorları saptanması preemptif analjezinin delili sayılmıştır (32). Buggy ve ark. çalışmalarında, laparoskopik tüp ligasyonu yapılan olgularda birinci gruba operasyondan 1 saat önce, ikinci gruba ise ameliyat bitiminde 75 mg im diklofenak uygulanmıştır. Postoperatif morfin tüketimi preemptif grupta kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (62).

Bizim çalışmamızda da preemptif parasetamol grubunda; plaseboya ve cilt kapanmadan önce verilen parasetamol grubuna göre daha düşük bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Postoperatif dönemdeki opiyoid tüketiminin preemptif analjeziyi değerlendirmede tek başına yeterli olmadığı, çünkü postoperatif ağrı yoğunluğu ile analjezik tüketimi arasında birebir ilişki olmadığı belirtilmektedir (59).

Aubrun ve ark. VAS ölçümleri ile morfin tüketimi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sonuçta VAS ve morfin harcanması arasındaki ilişkinin lineer olmadığını bulmuşlardır. Ağrıyı geçirecek morfin dozu, farmakodinamik etkiyle ilgili olduğu kadar, farmakokinetik ve farmakogenetik etkilerle de alakalıdır (63).

Toygar P ve arkadaşları lomber diskektomi planlanan 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, Grup I'e indüksiyondan 15 dk önce 1000 mg parasetamol i.v. infüzyon, Grup II'ye operasyon bitiminden 15 dk öne 1000 mg parasetamol i.v. infüzyon uygulamışlar. Grup III'de kontrol grubunu oluşturdu. Postoperatif analjileri iv morfin PCA ile sağlanan hastaların ağrıları 0., 1., 2., 3., 6., 12., 24. saatlerde VAS ile değerlendirilmiş. İlk analjezik istem zamanı, kullanılan toplam morfin miktarı ve yan etkiler kaydedilmiş. Grup I ve Grup II'nin VAS değerleri, 24 saatlik toplam morfin kullanımı ve ilk morfin istem zamanı Grup III'den anlamlı olarak farklı bulunamamıştır (64). Bizim çalışmamızda ise ilk analjezik zamanı Grup I ve Grup II'de, Grup III'e göre anlamlı olarak uzun bulunurken, toplam morfin miktarı açısından istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

HKA pompası postoperatif analjezi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak kullanılan opiyoidlerin dozuna bağlı solunum depresyonu, sedasyon, idrar retansiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar sonucu oluşabilen ölümlerin çoğu solunum depresyonuna bağlıdır (65,66). Solunum depresyonunun erken fark edilmesinde sedasyonun değerli bir parametre olduğu bildirilmektedir (66). Smith ve ark. çalışmasında morfin tüketimi 24 saatte parekoksib grubunda 54 mg, plasebo grubunda 72 mg bulunmasına rağmen sedasyon skoru gruplar arası anlamlı farklılık göstermemiştir (60). Bizim çalışmamızda da preemptif parasetamol grubunda daki total morfin ihtiyacı plaseboya göre düşük bulunurken gruplar arası karşılaştırmada sedasyon skorları anlamlı farklılık göstermemiştir.

Postoperatif bulantı ve kusma etyolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Opiyoidler postoperatif bulantı ve kusma insidansını artıran en önemli faktörlerden biridir. HKA'da morfin kullanımı ile bu oran % 50 'lerin üzerine çıkmaktadır (67). Akın ve ark.'nın çalışmasında bulantı skorları açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Bu çalışmada preemptif amaçla piroksikam kullanılmıştı. Morfin HKA bazal infüzyon 0,1 mg/saat, bolus 0,5 mg, kilit kalma süresi 15 dakika olacak şekilde ayarlanmıştı (68). Smith ve ark. çalışmasında ise morfin HKA 1mg bolus, 5 dakika kilit şeklinde ayarlanmıştır. 24 saatte parekoksib grubunda 54 mg, kontrol grubunda 72 mg morfin tüketimi bulunmasına rağmen bulantı-kusma epizotları ve antiemetik kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (60). Bizim çalışmamızda da bulantı kusma epizotları açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak: Laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında preemptif olarak uygulanan i.v. parasetamol'ün indüksiyon dışında intraoperatif hemodinamiye bir etkisinin olmadığı, ancak erken postoperatif analjezi tüketimini azatlığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Erdine S, Yücel A. Postoperatif ağrı kontrolünde yeni gelişmeler. *Anestezi dergisi*. 1993;39: 1 (2)
2. Kissin I. Preemptive Analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1138-43.
3. Erdine S, Ağrı. I. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. 2000;12-19;20-29;124-141
4. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SS. Preemptive Analgesia I. Physiological pathways and pharmacological modalities, *Regional Anesthesia and Pain*. 2001; 48:1000-10
5. Power I, Barratt S. Analgesic Agents for the postoperative period. Nonopioids. *Surgical Clinics Of North America*. 1999;79:275-95
6. Katz J. Pre-emptive analgesia evidence current status and future directions. *Eur J Anaesthesiol* 1995;10:8-13
7. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: Preemptive analgesia. *American Family Physician* 2001;63:1979-84
8. Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989;63:139-46
9. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization, *Anesth Analg* 1993;77:362-79
10. Bridenbaugh PO. Preemptive analgesia –Is it clinically relevant? *Anesth Analg* 1994;78:203-4
11. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988;33:289-2
12. Smith G. Postoperative pain in: *Anesthesia*. Nimmo WS, Smith G (eds) Blackwell Sci Pub, Oxford 1989;1175-22
13. Crews JC. Akut pain sendromes in: *Practical management of pain* Rg PP(ed), Masloy Inc, St Louis 2000;169-26
14. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia and surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62-10

15. Tulunay M, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji, Öncü Matbaacılık, Ankara 2004:341-342
16. Charton JE. Treatment of postoperative pain. In: Pain, Giamberardino MA(ed), IASP Pres, Seattle 2002;351-5
17. Haas DA. Anupdate on analgesics for the management ofacute postoperative pain. Jcan Dent Assoc 2002;68:476-6.
18. Özyalçın S. Akut Ağrı, Güneş kitapevi, Ankara 2005:1-2.
19. Jones SI. Anatomy of Pain. In: Acute Pain Mechanisms and Management, Sinatra RR, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (Ed), Mosby Year Book, St. Louis, p. 8-28,1992.
20. Meyer RA, Campbell JN, Raja S. Peripheral neural mechanism of nosisepsiyon. In: Textbook of Pain, thirth edition, Wall PD, Melzac R (Ed), Churchill Livingstone, Edinburgh/ London, p:13-44,1994.
21. Byers M.R, Bonica J.J. Periferal pain mekanismus and nociceptor plasticity. İn: JD Loeser (ed) Bonicas Management of pain, Lea and Fabiger, USA. 2001, PP:26-72.
22. Güzeldemir ME. GATA Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D, Ders Notları. Ankara 1999;19
23. Erdine S, Ağrı. I.baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. 2000;12-19;20-29;124-141
24. Rawal N. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı, 1. baskı, Erdine S (ed), Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, s.124-138, 2000.
25. Niv D. Postoperatif Analjezi: Ağrıda Multidisipliner Yaklaşımlar II, IV. Ağrı Kongresi Konuşmalar 24-27 Eylül. 1993, İstanbul, s.76-78,1993.
26. Yücel H. Hasta Kontrollü Analjezi, Ağrı, Erdine S (Ed) Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, s.150-7, 2000.
27. Crile G.W. The kinetic theory of shok and it's prevention tjrough anociassociation (shockless operation). Lanset, 1993;185:716.
28. Woolf C.J. Evidense for acentral component of post injury pain hypersensivity. Nature, 1983;306:686-688.
29. Wall P.D. The prevention of postoperatif pain. Pain, 1988; 33:289-290.
30. Kissin I Preemptive analgesia. Why it's effect is not always obvius. Anesthesiology, 1996;84:1015-1019.

31. Plesan A, Hedman U, Xu J.X, Wiessen Z. Comparison of ketamine and dextromethorfan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth.Anal*, 1998;86:825-829.
32. Baykara N.Santral Sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom*, 2000; 12(2):69-75.
33. Dubner R, Ruda M.A. Activity-dependent neuronal plascity following tissue. İnjurjand in inflamasyon. *Trends Neurosci*, 1992;15:96-102.
34. Özyalçın S. Preemtif analjezi . *Ağrı Dergisi*, 7(2):9-10, 1995.
35. Barış S, Sarıhasan B. Tür A: Preemtif analjezi. Postoperatif ağrı tedavisindeki yeri. *Sendrom*, 11(1): 110-113, 1999.
36. Sungurtekin H, Serin, Gürses E, Gönüllü M. Preemtif piroksikam analjesinin laparoskopik batın cerrahisindeki etkinliği. *Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası*, 27:38-41, 1999.
37. Goodman and Gilman Jaffe JH, Martin WR. In Opioid analgesics and antagonists. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8.ed. New York, Mac Millan 1990;489-504.
38. Ferrante FM In Opioids, Postoperative Pain Management, New York, Churchill Livingtone 1993;168170.
39. Stoelting RK In Opioid agonists and antagonists. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Praticce* 2.ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1991;70-101.
40. Woolf CJ, Wall PD. Morphine sensitive and morphine insensitive actions of c-fibers input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986;64:221-5.
41. Brodie BB, Alexrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1948, 94:29-9
42. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs* 1986 4:46-14
43. Carlsson KH, Monzel W, Jurna I. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 1988, 313-26
44. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnet LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostoglandin H₂ synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:71305.

45. Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit* 2002, 8:496-7
46. Pina LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996, 308:31-10
47. Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976, 19:284-10
48. Sheen C, Dillon J, Bateman D, Simpson K, Macdonald T. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 2002, 95:609-19
49. Tenenbein M. Acetaminophen: the 150 mg/kg myth. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004, 42:145-8
50. Crippin JS. Acetaminophen hepatotoxicity: potentiation by isoniazid. *Am J Gastroenterol* 1993, 88:590-2.
51. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999, 37:753-7
52. Keays R, Harrison P, Wendon J, Forbes A, Gove C, Alexander G, Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991, 303:1026-9
53. Tulunay M, Cuhruk H. *Klinik Anesteziyoloji, Öncü Matbaacılık*, 3.baskı, Ankara 2004:319
54. Lechat P, Kish R, Parasetamol. Present status of knowledge in 1989. *Therapie* 1989, 44:337-14.
55. Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases parasetamol efficiency. *Clin Drug Invest* 1997,14:474-7.
56. Fijalkowska A, Trela-Stachurska K, Rechenberger T. Efficacy of intravenous paracetamol for early postoperative analgesia after gynaecological surgery. *Anaesth Int Therapy* 2006;38, 66-3.
57. Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Martinez-Lage JF, Perez-Flores D. Intravenous administration of proparacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2001, 92:1473-6.

58. Pendeville PE, Von Montiqny S, Dort JP, Veyckemans F. Double-blind randomized study of tramadol vs. paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2000 17:576-6.
59. MacQuay H.J. Preemptive analgesia. *Br. J. Anaesth.*69;1,1992.
60. Smith G, Davidson C, A.Ng. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy *Br. J Anaesth.* 90(6):746-9 (2003)
61. Huang J, Taguchi Hsu H, et al. A preoperative oral rofecoxib does not decrease postoperative pain after radical prostatectomy. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *ASA meeting Abstracts* 2000; A-941.
62. Grilon I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative Pain Management. *Anesthesiology* 2003;99:1198-1208.
63. Aubrun F, Langeron O. et al. Relationships between Measurement of Pain Using Visual Analog Score and Morphine Requirements during postoperative intravenous Morphine Titration. *Anesthesiology* 2003;98:1415-21.
64. Toygar P, Akkaya T, Özkan D, Özel Ö. Lomber dissektomi operasyonlarında iv parasetamol'ün preemtif analjezik etkisi. *Ağrı Dergisi* 2008, 20:2.
65. Kurt E, Aksoy M, Acar HV, Güzeldemir ME. Torakomilerde postoperatif İV hasta kontrollü analjezide morfin ve fentanilin erken dönem solunum fonksiyon testlerine etkileri. *Ağrı* 1998:10:52-7.
66. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br. J. Anaesth* 2001;87:36-46.
67. Tramer MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions and some methodological issues. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001;45:4-13.
68. Akın A, Esmaoğlu A, Boyacı A. Total kalça protezi uygulanan hastalarda piroksikamın preemtif analjezik etkinliği. *Türk Anes. Rean. Cem. Mecmuası* 2002;30:161-165.