

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

**İNTRAOPERATİF KULLANILAN REMİFENTANİL
İNFÜZYONUNA EK OLARAK UYGULANAN MORFİN,
FENTANİL VE PARASETAMOLÜN, POSTOPERATİF
DÖNEMDEKİ AĞRI DÜZEYİ VE ANALJEZİK
TÜKETİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ÇİĞDEM AKYOL

İSTANBUL – 2010

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli tez danışmanım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ercüment Yentür'e, Doç. Dr. Yusuf Tunalı'ya ve Doç. Dr. Güniz Köksal'a içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca bana destek olan uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma, tezimin yapım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Jinekolojik Onkoloji Anabilim

Dalı hocalarına ve tüm sağlık çalışanlarına içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Prof. Dr. Ercüment Yentür yönetiminde hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	23
BULGULAR	27
TARTIŞMA	38
SONUÇ	44
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47

GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kalp, damar hastalıklarından sonra en öldürücü hastalık gurubu kanserdir. Kadın vücudunda meydana gelen kanserlerin de yaklaşık % 40-50 si (neredeysse yarısı) meme, rahim, rahim ağzı, yumurtalık ve dış genital organlar adı verilen genital organlardan çıkmaktadır. Bu nedenle jinekolojik kanserler kadın sağlığı için çok büyük önem taşımaktadır. Kanserli dokunun tamamen çıkarılması hastalığın tedavisinde en etkili yöntemdir. ABD’de 1970 yılından beri, yaklaşık 40 yıldır Jinekolojik Onkoloji bölümü resmi olarak vardır. Ülkemizde 1989 yılında ilk defa İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı kuruldu. O tarihten beri ayrı bir bölümde kanser erken tanısı için hastalar takip edilmeye; tanı konmuş vakalar aynı bölümde tedavi edilmeye başlandı. Onaltı yıldır binlerce kanser vakası görüldü ve cerrahi tedavi uygulandı.

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Postoperatif dönemde akut ağrı ile birlikte çeşitli sistemleri içeren birçok fizyolojik yanıt gelişir. Bu açıdan bakıldığında ağrının giderilmesi metabolik ve endokrin stres yanıtın azaltılması, tromboembolik komplikasyonların azaltılması, kognitif fonksiyonların korunması, mobilizasyon ve rehabilitasyon süresinin azaltılması, hastane kalış süresinin ve maliyetin azaltılması, kronik ağrı gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir. Ciddi ağrı sempatik stimülasyon sonucu katekolamin salınımını artırır ve bunun sonucu sistemik vasküler direnç, kalp işi ve miyokardın oksijen tüketimi artar. Bu durum özellikle koroner arter hastalarında zararlıdır. Ağrının yetersiz tedavisi aritmiler, hipertansiyon ve miyokard iskemisine neden olabilir.

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde opioidler, non-opioidler ve lokal anestezikler kullanılmaktadır. Opioidler bu amaçla kullanılan primer ilaçlardır. Etkili bir postoperatif analjezi yönetimi için sistemik opioidler preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemde kullanılmalıdır. Hasta kontrollü analjezi (HKA) özellikle postoperatif ağrının giderilmesinde kullanılan etkili yöntemlerden birisidir. Sechzer’in 1965’te analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir analjezik gereksinim sistemini düşünmesi ve geliştirmesi ile HKA ilgi odağı olmuştur (1,2).

HKA’nın konvansiyonel yöntemlere (aralıklı intramüsküler uygulama gibi) göre daha az narkotik tüketimiyle daha iyi ağrı kontrolü sağladığı, hastanede kalma süresini

kısalttığı, anksiyeteyi azalttığı ve pulmoner fonksiyonlar üzerine daha az olumsuz etkide bulunduğu bildirilmiştir (3,4).

Remifentanil kısa etkili bir opioiddir. Peroperatif dönemde kullanımının, postoperatif dönemdeki ağrı kontrolü üzerine etkisi yoktur. Çalışmamızda jinekolojik kanser cerrahisi geçiren hastalarda; remifentanil infüzyonuna ek olarak uygulanan morfin, fentanil veya parasetamolün anestezi indüksiyonu öncesi ve ameliyat sonunda kullanımının, operasyon sonrası süreçte hastaların ağrı kontrolü ve analjezik tüketimi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1. JİNEKOLOJİK KANSER CERRAHİSİ

Jinekolojik kanserler; serviks, endometrium, over, vulva, vajina kanserlerinden oluşmaktadır. Ülkemizde jinekolojik kanserlerin sıklık sırası over, endometrium, serviks kanseri şeklinde iken batılı ülkelerde endometrium, over, serviks kanseri sırasını izler. ABD’de 1970 yılından beri, yaklaşık 40 yıldır Jinekolojik Onkoloji bölümü resmi olarak vardır. Ülkemizde 1989 Yılında ilk defa İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı kuruldu. O tarihten beri ayrı bir bölümde kanser erken tanısı için hastalar takip edilmeye; tanı konmuş vakalar aynı bölümde tedavi edilmeye başlandı. Onaltı yıldır binlerce kanser vakası görüldü ve cerrahi tedavi uygulandı.

Jinekolojik kanser tedavisinde kanserli dokunun tamamen çıkarılması en etkili yöntemdir. Cerrahide en sık kullanılan dikey insizyona ek olarak , transvers, pfannenstiel, mayland, cherney, modifiye gibson gibi cerrahi kesi teknikleri kullanılmaktadır.

2. AĞRI

Ağrı (pain): Latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü (*International Association for the Study of Pain - IASP*) tarafından yapılan tanımlamaya göre; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel ve sensoryal bir duyudur.

Nosisepsiyon terimi, travmatik ve zararlı uyarılara nöral cevabı ifade etmek için kullanılır. Her nosisepsiyon ağrı oluşturur fakat her ağrının nedeni nosisepsiyon değildir, pek çok kişi nosiseptif uyarı olmaksızın ağrı duyar (5). Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört fizyolojik süreçten geçmesi gereklidir:

(a) Transdüksiyon, sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

(b) Transmisyon, oluşan elektrik aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır.

(c) Modülasyon, nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır.

(d) Persepsiyon, diğler aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır (1)

2.1.Ağrı Sınıflaması

1. Nörofizyolojik mekanizmalara göre

a. Nosiseptif

b. Somatik

c.Visseral

d.Nöropatik (nonnosiseptif)

* Santral

* Periferik

e. Psikojenik

2. Süreye göre

a. Akut

b. Kronik

3. Etyolojik faktörlere göre (kanser ağrısı, postoperatif ağrı gibi)

4. Etkilediğı yere göre (baş ağrısı, bel ağrısı gibi)

3. POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Cerrahi travmayla iki fazlı yanıt oluşmaktadır. Başlangıçta çok faz gelişir, metabolik hız ve diğler fizyolojik işlemler yavaşlar. İkinci faz akış fazıdır, metabolik hız ve kardiyak output artar, günlerce hatta haftalarca sürebilir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, katekolaminler, antidiüretik hormon (ADH), renin, anjiyotensin, aldosteron ve büyüme hormonu (GH) gibi katabolik hormonların plazma düzeyleri artarken, insülin ve testesteron gibi anabolik hormonların düzeyleri azalmaya başlar. Cerrahi travmanın büyüklüğü ve süresi ne olursa olsun vücudun bu travmaya karşı verdiğı stres yanıt postoperatif ağrıyla devam etmektedir (6).

Rutin cerrahide değişik dokularda hasar olur. Cilt aferentleri aktive edilir, kas aferentleri insizyon veya traksiyonla aktive edilir ve inatçı (kalıcı) refleks spazm nedeniyle kas ağrıları olur. İç organlarda distansiyon oluşabilir ve visseral afferentler cerrahi (diatermi veya traksiyon) tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, her iki komponenti de etkileyen ve ağrıya karşı cevabı artıran (anksiete veya depresyon) diğer nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir (7,8).

3.1. Solunum Sistemine Etkileri

Göğüs veya karın bölgesindeki cerrahi veya travma sonrasında solunum bozukluğu bu durumlarla ilgili ağrının en yaygın ve en önemli sonucudur. Hasarlı bölgeden gelen impulslara istemsiz spinal refleks yanıtları doku zedelenmesinin en yakınındaki bölgede olduğu kadar hasar yerinin kranyal ve kaudal bölgesindeki kas gruplarında da refleks kas spazmına yol açar (9). Ağrı aynı zamanda abdominal ve torakal kas hareketlerinin istemli olarak azalmasına yol açar. Bu kas tespiti sıklıkla glottisin parsiyel tıkanmasıyla ilişkilidir. Glottik kapanma ilgili kas spazmıyla intraabdominal ve intratorasik basınç artışına izin veren primitif yanıtın bir parçasıdır (9).

Böyle bir durumda tidal hacim, vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK), alveolar ventilasyon azalır, gelişen atelektazi hipoksi ve hiperkarbiye katkıda bulunur. Kas tespiti sonucu hasta öksüremez ve sekresyonlarını temizleyemez bu da lobar ve lobüler kollapsa katkıda bulunur. Gelişen bu solunum yükü kalp debisiyle eşleşmeyen bir oksijen tüketimine neden olur. Oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar.

3.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Ciddi ağrı sempatik stimülasyon sonucu katekolamin salınımını artırır ve bunun sonucu sistemik vasküler direnç, kalp işi ve miyokardın oksijen tüketimi artar. Bu durum özellikle koroner arter hastalarında zararlıdır. Ağrının yetersiz tedavisi aritmiler, hipertansiyon ve miyokard iskemisine neden olabilir. Postoperatif devrede miyokard

enfarktüsü riski erken dönemde geç devreye göre çok daha yüksektir. Artan sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımını azaltarak derin ven trombozu riskini artırır. Ağrı nedeniyle mobilitenin azalması da tromboembolik komplikasyon riskini artırır (7,8).

3.3. Gastrointestinal ve Üriner Sisteme Etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusunun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir (10).

3.4. Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır (5, 11, 12).

3.5. Endokrin Sisteme Etkileri

Hormonal stres cevabı; kortizol ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar.

3.6. Tedavi Yöntemleri

Perioperatif dönemde gelişecek ağrının tedavi edilebilmesi için preoperatif değerlendirme ve hastaya özgün planlama çok önemlidir.

Bu aşamada:

1. Cerrahi tipinin,
2. Beklenen ağrı şiddetinin,

3. Hastanın medikal durumunun,
4. Hastanın tercihinin,
5. Önceki ağrı deneyimlerinin değerlendirilmesi, önemlidir.

Hastaların fizik muayenelerinin yapılması önerilir. Edinilen bilgilerle hastanın postoperatif ağrı tedavisi planlanır

Sistemik olarak intramusküler, intravenöz, oral, sublingual, rektal, intranazal, transdermal uygulamalar, HKA, rejyonel ağrı tedavi yöntemleri etkin bir postoperatif analjezi sağlar. Bu yöntemlerin dışında transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS), elektroakupunktur uygulamaları alternatif yöntemler olarak uygulanabilir (10, 12, 13, 14).

4. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA) (PCA)

HKA postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan etkili yöntemlerden birisidir. Sechzer'in 1965'te analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir analjezik gereksinim sistemini düşünmesi ve geliştirmesi ile HKA ilgi odağı olmuştur (1,2). Benneth ve ark. HKA yöntemini postoperatif analjezi amacıyla ilk defa 1982 yılında hastalara uygulamış ve "minimum sedatif etkiyle uygun analjezi sağlayan bir yöntem" olduğunu bildirmiştir (15). HKA'nın konvansiyonel yöntemlere (aralıklı intramusküler uygulama gibi) göre daha az narkotik tüketimiyle daha iyi ağrı kontrolü sağladığı, hastanede kalma süresini kısalttığı, anksiyeteyi azalttığı ve pulmoner fonksiyonlara daha az olumsuz etkide bulunduğu bildirilmiştir (3, 16).

Hasta kontrollü analjezinin önemli bir avantajı, ağrının algılanması ve analjezik uygulanması arasındaki gecikmeyi azaltabilmesidir. Bu yöntemde esas olan cihazın hasta dışında hiç kimse tarafından kullanılmaması gerektiğidir. Bu, preoperatif devrede hastaya mutlaka öğretilmelidir.

4.1. HKA da Kullanılan Kavramlar

a) Yükleme dozu (Loading dose): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

b) Bolus doz (Demand dose): HKA cihazları hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı bir seyyar düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır. Başarılı istekler kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA'yi anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir.

c) Kilitli kalma süresi (Lockout time): HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Doz aşımı riskini engeller. Opioidlerde genelde 5-12 dakikadır.

e) Bazal infüzyon: Bir çok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini artırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünölmüştür (3, 16). Toplam opioid ihtiyacının %50 sinden az olması önerilir (%50'den fazlasını boluslar oluşturmalıdır)

4.2. HKA'de Kullanılan Ajanlar

- Lokal anestezikler
- Antiemetikler
- NSAİİ'lar
- Klonidin
- Ketamin
- PCS (Hasta kontrollü sedasyon) amacıyla kullanılan sedatif ve trankilizanlar

Tablo 1: IV HKA’de Sıkça Kullanılan İlaçlar Ve Dozları

Opioidler	Bolus Doz	Kilit Süresi	Bazal İnfüzyon*
Morfin	1 - 2 mg	5 ila 10 dk	0 - 2mg/saat
Fentanil	20 - 50 µg	5 ila 10 dk	0-60 µg /saat
Tramadol	10 - 20 mg	6 ila 10 dk	0 - 20 mg/saat
Sufentanil	4 - 6 µg	5 ila 10 dk	0 - 8 µg/saat
Hidromorfon	0.2 - 0.4 mg	6 ila 10 dk	0 - 0.4 mg/saat
Meperidin	10 - 20 mg	6 ila 10 dk	0 - 20 mg/saat

* bazal infüzyon HKA uygulamalarında ilk aşamada tercih edilmezler

meperidin sadece diğer opioidlerin kullanılmadığı hastalarda kullanılmalıdır (17).

4.3. HKA Kontrendikasyonları

- Allerji hikayesi
- İlaç bağımlılığı hikayesi
- Mental yada fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
- Psikiyatrik hastalar
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Hastanın reddetmesi

5. OPIOİDLER

Opioidler papavera somniformundan elde edilirler ve başta analjezi sağlamak üzere pekçok amaçla kullanılırlar. Doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere 3 grupta incelenebilirler (18).

5.1. Opioidlerin Sınıflandırılması

- a) Doğal Opioidler - Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
- Benzilizokinolin türevleri:Papaverin

b) Sentetik opioidler - Morfinan türevleri: Levorfanol

- Difetilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen

- Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin

- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

c)Yarı sentetik opioidler:Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroin, dihidromorfon/morfinon

5.2. Sistemik Etki Mekanizmaları

Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler (18, 19).

Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.

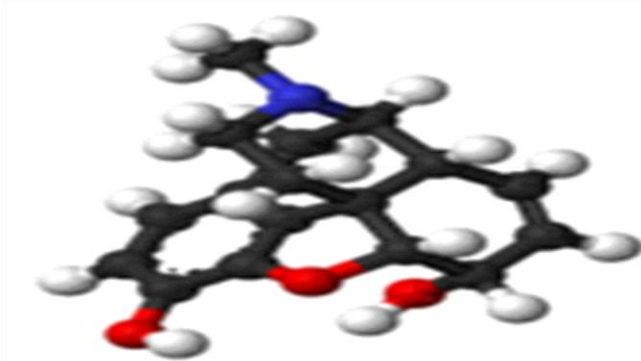
Ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırarak öfori hali ve sedasyon oluşturur. Öksürük refleksini özellikle kodeinde belirgin olmak üzere baskırlar. Beyin sapındaki kemoreseptör triger zonu uyarak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bugüne kadar 5 tip opioid reseptörü tanımlanmıştır.

Tablo 2. Opioid Reseptörleri Ve Klinik Etkileri

Reseptör	Klinik etki	Agonist
Mü	Supraspinal analjezi(mü1) Solunum depresyonu(mü2) Fiziksel bağımlılık Kas rijiditesi	Morfin Met-enkefalin Beta-endorfin Fentanil
Kappa	Sedasyon Spinal analjezi Solunum depresyonu	Morfin Nalburfin Butorfanol Dinorfin Oksikodon
Delta	Analjezi Epiletojenik	Leu-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriyazis Taşikardi, hipertansiyon Halüsinasyonlar Solunum stimülasyonu	Pentazosin Nalorfin Ketamin?
Epsilon	Stres cevap	Beta-endorfin

6. MORFİN

Sertürner 1806 yılında afyondan izole ettiği saf maddeye, Yunan rüya tanrısı Morpheus' tan esinlendiği morfin adını verdi (20). Güçlü, doğal, mü reseptör agonistidir. Ticari preparatlarında hidroklorür veya sülfat tuzu şeklinde bulunur.



Şekil 1. Morfinin kimyasal yapısı

6.1. Farmakokinetiği

Morfinin düşük lipid çözünürlüğü onu fentanil ve benzerlerinden ayırır. Pka değeri fizyolojik pH'nın üzerindedir (8.0) ve intravenöz infüzyonundan sonra %10-20 gibi çok küçük bir kısmı iyonize olmadan kalır. Beyin ve diğer dokulara penetrasyonu diğer opioidlerden daha yavaştır. %20-40 oranında plazma proteinlerine, büyük oranda albümine bağlanır (20).

Morfinin büyük kısmı karaciğerde fenolik hidroksil grubu üzerinden glukronatlanarak morfin-3-glukronata dönüşür. Bu metabolit inaktiftir ve morfini antagonize edebilir, bu etkisi morfine karşı oluşan analjezi direncini açıklar. Morfinin az bir kısmı alkolik hidroksil grubu üzerinden aynı olaya maruz kalır ve morfin-6-glukronata dönüşür; bu gravimetrik etki gücü morfinden daha fazla olan bir metabolittir ve santral sinir sistemine girebilir. İnsanda morfinin 2/3'ü morfin-3-glukronat halinde, daha az bir kısmı morfin-6-glukronat halindedir. Oluşan bu metabolitler böbrekten itrah edilir. Böbrek yetersizliğinde bu metabolitler vücutta birikir. Morfin karaciğer tarafından safra içine az miktarda ve glukronat konjugatları şeklinde itrah edilir. Verilen dozun yaklaşık % 10'u feçesle atılır. Morfin eliminasyon yarı ömrü 2-3,5 saat kadardır (21).

6.2. Farmakolojik Etkileri

Gastrointestinal motiliteyi azaltır, gastrik boşalma zamanı uzar. Morfin (80mcg/kg) özofagusta primer peristaltizmin hızını artırır ancak, amplitüdü değiştirmez ve pasaj süresi üzerine etkisi yoktur. Özofagus alt sfinkterde relaksasyon süresini kısaltır (20, 22). Morfinin intratekal uygulanması detrusor kontraktilitesini doz bağımlı olarak azaltır (23). Sistemik ve daha çok intratekal uygulamayla diğer opioidlerden biraz daha fazla idrar retansiyonuna neden olur. Doz bağımlı olarak cerrahi travmaya yanıt olarak sentezi artan ACTH ve kortizol düzeyini azaltır. Histamin deşarjı ve sempatoadrenal aktivasyon ile bazı stres hormonlarının artmasına ve sempatik sinir uçlarından katekolamin deşarjına neden olabilir (20).

6.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Morfin yüksek dozda kullanıldığında hipotansiyon ve bradikardi yapar. Bradikardi vagal stimülasyon sonucu oluşur. Hipotansiyon bradikardi, histamin salınımına bağlı venodilatasyon, beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonuna bağlı olabilir. Hipotansiyon oluşumunda morfin enjeksiyon hızı da etkilidir.

6.4. Solunum Sistemine Etkileri:

Morfin solunumu deprese eder. Solunum depresyonu, fentanile göre daha geç başlar ve daha uzun sürer, 24 saate kadar uzayabilir. Bu morfinin lipid erirliğinin daha az olmasına bağlıdır. Solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltır. Solunum hızındaki azalma daha belirgindir. Solunum depresyonunun nedeni beyin sapındaki solunum merkezinin normal stimulanı olan, kandaki karbondioksit karşı olan duyarlılığın azalmasıdır (21). Yenidoğanda kullanımı ile meperidine göre daha fazla respiratuar depresyona neden olur. Neonatal ratlarda adult ratlara göre morfinin beyindeki seviyesi daha yüksek saptanmıştır (24). Bunun nedeninin yenidoğanda kan-beyin bariyeri immatüritesine bağlanmıştır.

Yapılan bazı çalışmalar morfinin solunum yollarındaki mukus transportu üzerine depresan etkisi olduğunu göstermiştir (22).

6.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri

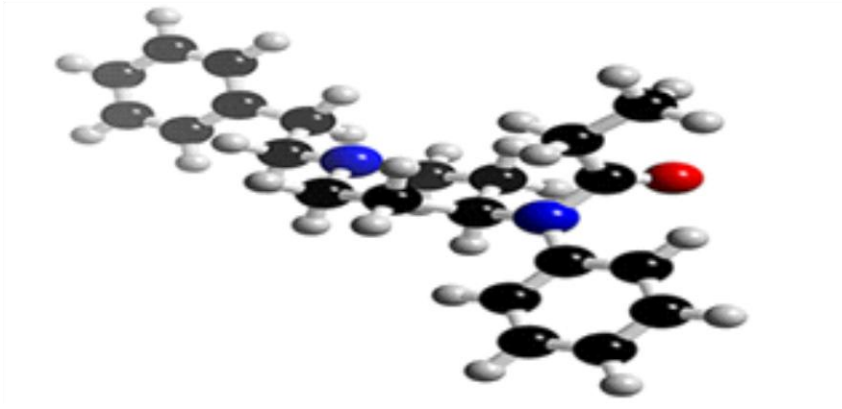
Morfin serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltır. Bulbustaki öksürük merkezini deprese eder. 4. ventrikül tabanında area postrema'daki kemoreseptör triger zonu stimüle ederek bulantı ve kusma yapar. Hipotalamusta termoregülasyonu bozarak hipotermi yapar. Hipotalamusu etkileyerek hipofizden antidiüretik hormon, prolaktin, somatotrop hormon salgılanmasını stimüle eder. ACTH ve Gonadotropin salıverici hormon (GnRH) salgılanmasını inhibe eder (20).

7. FENTANİL

Fentanil fenilpiperidin grubundan sentetik bir narkotik analjeziktir.

Kimyasal yapısı

Feniletil-propionil-anilino-piperidin olup peptidine yakın sentetik opioittir.



Şekil 2. Fentanilin kimyasal yapısı

7.1. Farmakokinetiği

Fentanil yağda erirliği son derece fazla olan bir ilaçtır. Dağılım volümünün büyük olmasının nedeni, yağda fazla erimesi ve böylece dokulara hızlı geçmesidir. Intravenöz enjeksiyonundan kısa bir süre sonra % 75'i akciğerlerde ilk geçiş etkisine maruz kalır, % 80 kadarı plazma proteinlerine bağlanır ve %40 kadarı kırmızı kan hücreleri tarafından alınır (20). Dokularda bu geniş dağılımından ötürü etki süresi uzar. Uygulandıktan 5 dakika sonra santral sinir sisteminde maksimal etkisini gösterir (25). Etki süresi yaklaşık 30 dakika olup eliminasyon yarı ömrü 2-7 saattir. Primer olarak karaciğerde N-dealkalizasyon ve hidroksilasyonla metabolize olur. Metabolitleri enjeksiyonunda 1.5 dakika kadar sonra plazmada görünmeye başlar. Asıl metaboliti olan norfentanil idrarda 48 saat sonra saptanabilir.

7.2. Farmakolojik Etkileri

Fentanil midenin asit sekresyonunu ve motilitesini azaltır, midenin boşalma süresini uzatır. Safra ve pankreas sıvılarının sekresyonunu azaltır, sindirimi yavaşlatır. Kolonda peristaltizmi azaltır ve konstipasyona neden olur. Oddi sfinkter spazmına neden olur ve buna bağlı safra kesesinin boşalması gecikir (26). Üreter kontraksiyonunda artma olur. Detrüsör kası ve sfinkter kas tonusu artar ve buna bağlı idrar retansiyonu görülür (26). Fentanil ve türevleri cerrahiye stres yanıtta morfinden daha etkilidir. 50 mcg/kg ve üzeri dozlarda pediatrik kalp cerrahisi geçiren hastalarda hiperglisemik yanıtı baskıladığı gösterilmiştir (27).

7.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Fentanilin kardiyovasküler fizyoloji üzerine depresan etkisi minimaldir. Sağlıklı kişilerde miyokard kontraktilitesini hemen hemen hiç etkilemez (28). Genellikle yüksek doz fentanil sonrası hemodinamik değişkenler stabil kalır. Pozitif inotropik etkisi vardır (20). Bu etki katekolamin deşarjına veya direk miyokardiyal adrenerjik aktivasyona bağlıdır. Santral vagal etki ya da sempatik blokajla bradikardi görülebilir.

7.4. Solunum Sistemine Etkileri

Diğer opioidler gibi solunumu deprese eder. Solunum depresyonu etkisi beyin sapına direkt etkisi ile oluşur. Özellikle toraks ve abdominal kaslarda rijiditeye neden olabilir. İndüksiyonda kas gevşeticisi yapılmayan hastalarda maske ile solunumu zorlaştırır. Ayrıca öksürük refleksini baskılar (29). Periferik intravenöz bir kanülden hızlıca uygulandığında öksürüğü provake eder, enjeksiyon süresi uzadıkça öksürük insidansı azalır (20, 30). Üst ve alt havayolu ve trakeal refleksleri azaltır. Fentanilin antimuskarinik, antihistaminik ve antiserotinerjik etkisi astımlı ya da bronkospastik hastalığı olanlarda kullanımını morfine üstün kılar (20).

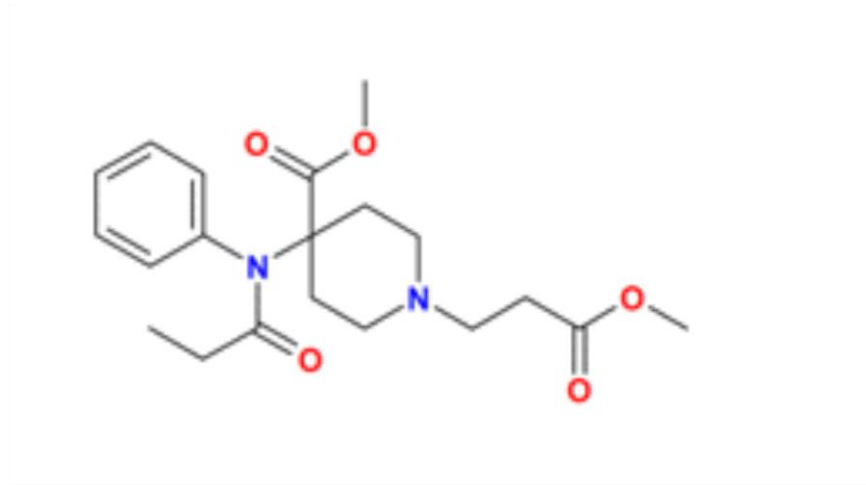
7.5. Santral Sinir Sistemine Etkileri

En önemli özelliği olan ağrı üzerine etkisi selektiftir, dokunma, vibrasyon gibi duyuları etkilemez, ayrıca ağrıya karşı toleransı da artırır. Locus caeruleus etkileyerek

uykuya ve öforiye neden olur. Yüksek dozlarda jeneralize konvülziyonlara neden olabilir. Solunum depresyonu etkisi beyin sapına direkt etkisi ile oluşur. Nervus okulomotorius'un otonom segmentini aktive ederek pupillerin konstriksiyonuna neden olur. Yüksek dozlarda “toplu iğne başı” pupilla görülür. Bulantı kusma etkisini, area postremadaki kemoreseptörleri direkt etkileyerek oluşturur.

8. REMİFENTANİL

ABD’de remifentanilin klinik kullanımı, Temmuz 1996’da onaylanmıştır. Bu yeni opioid artık dünyanın birçok ülkesinde düzenli olarak klinik kullanıma girmiştir (31). Remifentanil çok kısa etkili ve etkisi hızlı başlayan yeni bir μ -agonist opioiddir. Analjezik etkisi fentanile benzer. Remifentanil hidroklorid şeklinde beyaz liyofilize toz halinde bulunur. Şu anda mevcut olan formu glisin içerir, bu nedenle epidural veya intratekal kullanımı kontrendikedir (32)



Şekil 3. Remifentanilin kimyasal yapısı

8.1. Farmakokinetik Etkileri

Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinininkine benzemekle birlikte, kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesini sağlayan bir ester bağı vardır. Kanda yapılan in vitro, köpeklerde yapılan in vivo çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın bir şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. İn

vitro testlerde, yıkılma sürecinin plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin değiştiği durumlarda değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir (33).

Remifentanil, kandaki ve dokulardaki non-spesifik esterazlar tarafından hızla metabolize edilir. Bunun sonucunda büyük oranda asit metabolitine (GI-90291), ve daha az oranda N-dealkilasyon ile ikinci metabolitine (GI-94219) metabolize edilir. Ana metabolik ürün (GI-90291), remifentanil ile karşılaştırıldığında 1/2000-1/4000 kez daha az etkilidir, remifentanilin klinik dozunda hiçbir etkisi olmaz. Bu metabolitin renal atılımı %90 dır dolayısıyla remifentanilin plazma klirensi çok hızlıdır. Remifentanilin kandan hızla eliminasyonu, bu ilacın aralıklı veya bolus olarak kullanılması yerine intravenöz infüzyon şeklinde uygulanması gerektirmektedir. Yarı ömrü, klirensi ve distribüsyonu infüzyon süresinin uzunluğundan ve miktarından etkilenmez (5).

8.2. Farmakolojik Etkileri

Remifentanilin analjezik etkisi doza bağlı olarak artar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil alfentanilden 20-30 kat güçlü bulunmuştur (34). Alfentanildeki gibi analjezik güç arttıkça solunum depresyonu riski de artmaktadır.

8.3. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Remifentanilin hemodinamik değişkenler üzerindeki etkisi doza bağlıdır. Remifentanil 2 µg/kg'lık dozlara kadar sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. Arada başka ilaçların varlığında kan basıncında daha büyük düşüşler olmuştur; bunlar büyük oranda belirgin bradikardiye bağlıdır ve hastaya daha önceden glikopirolat verilerek önlenabilir (31). Bir randomize kontrollü çalışmada, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda remifentanilin (0.85 mcg/kg/dk), fentanil ile kıyaslandığında (toplam doz 15 ve 28 mcg/kg) hipertansif yanıtı ve kortizol salınımını belirgin olarak azalttığı ancak daha sıklıkla hipotansiyon oluşturduğu saptanmıştır (20, 35). Remifentanilin 5 µg /kg altındaki dozlarda histamin salıverilmesine yol açmadığı gösterilmiştir (36).

8.4. Solunum Sistemine Etkileri

Diğer μ -opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonu yapar. Herhangi bir remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum, ağrının düzeyi gibi çok sayıda etkene bağlıdır. Remifentanilin diğer μ -opioidlere birincil üstünlüğü, anestezi sırasında ventilasyon kontrol altındayken belirgin solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dakika içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır (37). Remifentanil doza ve uygulama hızına bağlı olarak özellikle pediatrik hastalarda göğüs duvarı rijiditesi ve laringospazma sebep olmaktadır . Bu önemli yan etkiler naloksan ile antagonize edilebilmektedir (38).

9. PARASETAMOL

Parasetamol fenasetinin aktif metabolitidir. Analjezik ve antipiretik olarak aspirine alternatiftir, ancak aspirinin antiinflamatuvar etkinliğine sahip değildir. Ayrıca diğer nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar gibi nötrofil aktivasyonunu engellemez. Merkezi sinir sisteminde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yolu ile prostoglandin sentezini inhibe eder, ayrıca indirek olarak serotoninerjik sistem üzerinde etkilidir. Geniş bir güvenlik profili vardır ve kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer (39).

Tek ya da tekrarlayan dozlarda kardiyovasküler ya da solunum sistemi üzerine etkisi yoktur. Asit baz dengesizlikleri, gastrik iritasyon oluşturmaz ve kan fonksiyonları üzerine etkisizdir (40). Perfalgan (1g/100ml) intravenöz infüzyon için hazırlanmış parasetamol solüsyonudur. Klinik kullanıma 2002 yılında girmiş ve çeşitli klinik çalışmalarda postoperatif ağrı tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (41).

9.1. Farmakokinetiği

Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar lineerdir. Onbeş dakikada i.v. 1 gram parasetamol infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 $\mu\text{g} / \text{ml}$ dir. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L / kg dir ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Bir gram parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları

gözlenmiştir. Parasetamol başlıca iki majör hepatik yolla karaciğerde metabolize olur. Glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu. Küçük bir fraksiyonu sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinonimine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutasyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutasyon oluşumunda öncül olan asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır (39).

9.2. Farmakolojik Etkileri

Parasetamol ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5 - 10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4 - 6 saat sürer. Parasetamol, verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer. Klinik uygulamada parasetamol nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tipik olarak gözlenen ve periferik siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmaz (5). Parasetamolün etki mekanizmasında, prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen bir etki alanı, ilacın etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir.

Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı ya da ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur. Çalışmalar parasetamolün tek ya da tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler ya da solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir (42).

Veriler günde 4 grama kadar olan dozlarda parasetamolün olumlu bir renal güvenilirlik profili olduğunu ve hatta altta yatan renal hastalığı olanlarda ilk seçenek analjezik olarak tercih edilmeye devam ettiğini göstermektedir (4).

Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır (43). Ancak yine de parasetamol kullanımında bazı uyarılarda bulunulmalıdır. Parasetamol, hepatosellüler yetersizlik, ciddi renal yetersizlik, kronik alkolizm, kronik malnütrisyon, dehidratasyon durumlarında ve alkol alan kişilerde dikkatle

kullanılmalıdır. Önerilenden daha yüksek dozlar, çok ciddi karaciğer hasarı riskini beraberinde getirir

İntravenöz formunun kullanıma sunulması, postoperatif analjezi yönetiminde parasetamolün potansiyel rolünü artırmaktadır.

10. AĞRI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Subjektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri

10.1. Tek ölçütlü bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri: Doğrudan ağrıyı ölçmeye yönelik olup, olgu kendisi değerlendirme yapar (13).

10.1.1. Sözel tanımlama skalaları (Verbal Descriptor Scales; VDS)(44):

***Kategori skalaları (ağrı skorlaması) :** Hastanın durumunu tanımlayabileceği en uygun kelimeyi seçmesine dayanır (44). Ağrı şiddeti, hafiften dayanılmaz dereceye kadar, 4 kategoriye ayrılır. Hasta bu kategorilerden durumuna uygun olanı seçer (13)

-Basit kategori skalası (45); "Yok-Az-Orta-Şiddetli"

-Betimsel kategori skalası (45); "Şiddetli-Orta-Hafif-Yok" gibi dört nokta veya yaygın olarak 1-10 sayısal skala gibi birkaç yol ile hesaplanabilir. Daha kompleksi ardışık sınıflama yöntemidir ve her bir uyarı şiddetine yanıtların oranına bağımlı spesifik sıralama değerleri oluşturur.

***Sözel derecelendirme skalaları (13):** (Verbal Rating Skala) Hem hastanın ağrısının tanımında kullanılabilen hem de ağrının şiddeti ve değişkenliklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Verbal (sözel) derecelendirme skalaları, ağrı şiddetini değerlendirmede sayısal skalalara benzerler. Kelimeler ağrının şiddetini tanımlar ve numara sıralaması, en az şiddetlisinden, en çok şiddetlisine doğru yapılır.

Avantajları: Kolay uygulanır. Skorlaması basittir. Geçerli ve inanılır düzeydedir. Ağrının çok yönlü tabiatını yansıtmada başarısı yüksektir.

Dezavantajları: Ağrı şiddeti ölçümü ile yakın ilişkilidir. Ancak ağrıyı etkileyen kişisel faktörler ile ilişkisi zayıftır.

10.1.2. Sayısal derecelendirme skalaları (Numerical Rating Scale; NSR)(44,45):

Ağrı şiddetinin değerlendirilmesi için ilk uygulamalar Budzynski ve Melzack tarafından yapılmıştır (13). Ağrı şiddetini değerlendirmeye yönelik olan bu yöntem, hastanın ağrısını sayılar ile açıklamasını amaçlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp, dayanılmaz ağrı (10, 100 vb. gibi) düzeyine kadar varır (9).

10.1.3. Görsel analog skala (Visual Analogue Scale; VAS)(44): Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı Yok" ile başlayıp "Dayanılmaz Ağrı" ile biten bir hattır. Hasta ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir. Ağrı yok başlangıcı ile, bu nokta arası "cm" olarak ölçülüp kayda alınır. Ancak VAS'nın doğruluğunu kanıtlamanın olası olmadığı bilinmektedir (9).

10.1.4. Analog renkli devamlı skala (Analogue Chromatic Continuous Scale;ACCS)(9): VAS ölçeğine benzer bir skaladır. Skalanın bir yüzünde 100 mm'lik cetvel diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tedrici renk değişikliği olan şerit vardır. Ağrısızlık ile dayanılmaz ağrı uç noktaları arasında renk farklılığı ve karşılığı olan ölçü ile değerlendirme yapılabilmektedir.

ACCS ile VAS sonuçları karşılaştırıldığında benzerlik saptanmıştır. Ancak hastanın renk körlüğü olması ya da şeritte basılı renklerin solma ya da değişmesi gibi dezavantajları söz konusudur.

10.1.5. Yüz ifadesi skalası (Face Scale; FS) : Bu skalanın 10 cm VAS ve 5 tanımlı skalanın kullanılmadığı, lisan ve mental kapasite yetersizliklerinde, çocuklarda kullanılması uygun olur.

10.1.6. Basit kelime skalası (44): Basitleştirilmiş kelime skalası ağrının şiddetinin subjektif olarak değerlendirilmesinde kullanılabilir. Örneğin; yok, hafif, orta, şiddetli ya da McGill hasta indeksinde olduğu gibi, ağrı yok, hafif, rahatsızlık verici, sıkıntı verici, dehşetli, korkunç, çok şiddetli olarak, seçim için sunulan kelime sayısı artırılabilir. Seçilen kelimelerin çokluğu farklılığın hassaslığını büyütür, ancak bu durumda kelimelerin değişken değerlerinin uyumsuzluğunu göz önünde bulundurmamak gerekir.

10.1.7. Kart tasnif yöntemleri : Reading ve Newton tarafından geliştirilmiştir (45). Toplam 10 ayrı ağrı niteliğinde, her biri için en az orta-şiddetli ayrımı ile ağrı

şiddeti düzeyi saptanmaktadır. Kartta karşılaştırmayı sağlayabilmek için 10 ayrı ağrı niteliğinin her biri için 4 nokta skorlaması yapılır.

10.1.8. Dermatoma ağrı çizimi : Basit, kullanımı ve hesaplaması kolay bir yöntemdir. Vücudun ön, arka ve oblik olarak çizilip dermatomlara ayrılmış olarak bulunduğu kart, hasta tarafından ağrının farklı şiddetleri için farklı tonda renk ile boyanır (örneğin; kırmızı ve tonları). Farklı değerlendirmeler için (örneğin hissizlikte mavi gibi) değişik renklerden yararlanılır. Hastanın boyadığı anatomik bölge sayısı, toplam ağrı puanlaması olarak kabul edilir.

10.2. Multipl ölçütlü bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri :

10.2.1. McGill ağrı anketi (McGill Pain Questionnaire; MPQ)(13,44):

10.2.2. Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth Pain Questionnaire; DPQ)

10.2.3. West Haven - Yale çok boyutlu ağrı çizelgesi; (West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory; WHYMPI)(44,46):

10.2.4. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (Memorial Pain Assessment Card)(44,46):

10.2.5. Kısa ağrı çizelgesi (Wisconsin Brief Pain Inventory; BP)(46):

10.2.6. Ağrı algılama profili (Pain perception profile; PPP) :

10.2.7. Karşıt yöntem karşılaştırılması (Cross-Modalify Matching; CMM) :

Biz çalışmamızda, kolay uygulanabilir ve güvenilir olmasından dolayı 0'dan 4'e kadar numaralandırılmış sözel derecelendirme skalası kullandık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma, “Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Komitesi” ve hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra CTF Jinekolojik Onkoloji ameliyathanesinde pelvik ve alt abdomen cerrahisi uygulanan hastalarda yapıldı. 18-70 yaş arası, fiziksel durumu ASA (Amerikan Society of anesthesiology) I-II olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilinen opioid allerjisi olan, ameliyattan 48 saat öncesine kadar opioid kullanmış olan, alkol ve ilaç bağımlılığı öyküsü olan, parasetamol, non-steroid antiinflamatuvar veya narkotikleri düzenli kullanan hastalarla gebeler ve vücut kitle indeksi 35 üzeri olan obez hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma Protokolü:

Hastalara, ameliyathane masasına alındıktan sonra el sırtından intravenöz damar yolu açılarak ringer laktat solüsyonu infüzyonu yapıldı. Monitörizasyonda, kalp atım hızı (KAH) ve ritmi (EKG), non-invaziv sistolik, diyastolik tansiyon (TA) ve ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen satürasyonu ölçümleri yapıldı. KAH, TA, satürasyonun başlangıç değerleri, operasyon başladıktan sonra her 5 dk da bir ve operasyon sonrası saat başı değerler anestezi sonrası bakım ünitesinde (PACU) kaydedildi. 60 hasta rasgele olarak 4 gruba ayrılarak; indüksiyonda grup R ye 1 mcg/kg intravenöz (iv) remifentanil bolus uygulaması, grup F’ye 1,5 mcg/kg iv bolus fentanil uygulaması, ameliyatın bitiminden 10 dk önce 1,5 mcg/kg fentanil bolus uygulaması; grup M’ye indüksiyonda 0,1 mg/kg iv morfin, ameliyatın bitiminden 30dk önce 0,05 mg/kg iv bolus morfin uygulaması ; Grup P’ye indüksiyonda 10 mg/kg parasetamol iv, ameliyatın bitiminden 30 dk önce 5 mg/kg parasetamol iv uygulandı. Tüm gruplara intraoperatif dönemde 0.1 mcg/kg/dk infüzyon hızında iv remifentanil verildi. Her hastada yaş, ASA skoru, ağırlık, boy ve BMI, operasyon süresi, remifentanil infüzyon süresi ve tüketimi kaydedildi.

İndüksiyonda hastalara 2 mg/kg propofol ve 0.8 mg/kg rokuronyum bromür verildikten 2 dakika sonra orotrakeal entübasyon yapıldı. Trakeal entübasyon sonrasında anestezi idamesi %50 O₂-hava karışımı içinde (0,5-1 MAK) desflurane ile yapıldı. Tidal hacim 6-8ml/kg, solunum sayısı 10-14/dk (ETC02 35-40 mm Hg arasında olacak şekilde) parametreleri ile mekanik ventilasyon uygulandı. Nöromüsküler blok

ihtiyaca göre aralıklı bolus 10 mg. roküronyum bromür ile sağlandı. Hipotansiyon sistolik arter basıncının <80 mm Hg veya bazal değerinden %20 den fazla düşüş olarak değerlendirilip, sırasıyla 5 ml/kg iv sıvı infüzyonu, inhalasyon anesteziğinin % 20 oranında azaltılması, remifentanil infüzyon hızının yarıya düşürülmesi ve 5 mg efedrin bolus uygulamasıyla tedavi edildi. Bradikardi kalp atım hızının <50 /dak. olması olarak değerlendirilip 0.5 mg atropin ile düzeltildi. Peroperatif dönemde taşikardi ve hipertansiyon diğer nedenler dışlandıktan sonra yüzeysel anestezi olarak değerlendirilip; 1 mcg/kg bolus remifentanil iv uygulandı.

Postoperatif dönemde her hastaya, hasta kontrollü analjezi (PCA) yöntemi 1 mg/ml morfin ile hazırlanıp, 1mg PCA dozu 5 dk kilit süresi konularak uygulandı. Ameliyat sonrasında tüm hastalar 24 saat PACU'da gözlem altında tutuldu.

PACU'da her hastanın sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonu saatte bir kez kaydedildi. Hastalara ameliyat öncesinde 0'dan 4'e kadar numaralandırılan sözel derecelendirme skalası denilen (VRS) ağrı skalası anlatıldı. Bu değerlendirme hastalar ekstübe edilip PACU'ya alınır alınmaz ve PACU'da 1,2,3 ve 4. saatlerde ve bundan sonra her 4 saatte 1 kez kaydedildi. Hastalar PACU'ya alındıktan sonra sedasyon düzeyleri nümerik skala denilen (47)1'den 5'e kadar numaralandırılmış uyanıklık düzeylerine göre değerlendirildi.

VRS (Sözel Derecelendirme Skalası) (48)

0 : ağrı yok

1 : hafif ağrı

2 : orta şiddetli ağrı

3 : şiddetli ağrı

4 : çok şiddetli ağrı

Beş Basamaktan Oluşan Sedasyon Skalası (Nümerik Skala):

1: uyanık

2 : uykuya meyilli

3 : sözel uyarıya yanıt

4 : taktil uyarıya yanıt

5 : yanıtız

Bu değerlendirme PACU'da 1., 2., 3. ve 4. saatlerde ve bundan sonra her 4 saatte 1 kez kaydedildi. Hastaların solunum frekansı 1., 2., 3. ve 4. saatlerde ve bundan sonra her 4 saatte 1 kez kaydedildi. Hastaların 24 saatlik gözleminde bulantı, kusmaları kaydedildi. Bulantı, kusma 4 mg ondansetron iv uygulaması ile tedavi edildi. Hastaların PACU'daki 24 saatlik morfin tüketimleri kaydedildi.

Hastalar ve girişim ile ilgili bilgiler her vakada kaydedildi:

1. Yaş
2. ASA
3. Vücut ağırlığı (VA)
4. Vücut kitle indeksi (VKİ)
5. Ameliyat süresi
6. Anestezi süresi
7. Sözel derecelendirme skoru
8. Remifentanil tüketimi
9. Postoperatif morfin tüketimi

Çalışmamızın primer sonlanım noktası sözel derecelendirme skoru (2 ve altında olması), sekonder sonlanım noktası ise postoperatif morfin tüketimi ve peroperatuar remifentanil tüketimidir.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, Frekans, Yüzde) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (One way Anova) kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Tekrarlı Ölçüm varyans analizi (Repeated Measures Anova) kullanıldı.

$P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma, yaşları 18 ile 70 arasında değişmekte olan toplam 60 olgu üzerinde uygulandı. Tüm olgularda yaş ortalaması $50,4 \pm 13,2$ yıl idi.

Tablo 1 Demografik özelliklerin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Yaş (yıl)	47,53	10,73	50,87	13,09	49,27	13,34	53,93	15,58	0,600
VA (kg)	70,80	10,23	69,40	9,05	70,20	14,43	68,07	12,52	0,928
Boy (cm)	160,27	6,92	158,67	5,27	159,07	7,41	155,33	7,59	0,246
VKİ (kg/cm ²)	29,20	4,89	29,67	6,29	28,00	6,22	28,40	7,32	0,882

Olguların gruplara göre yaş, VA, boy ve VKİ dağılımları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 2 Operasyon ve anestezi sürelerinin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Operasyon süresi (dk)	104,20	38,14	101,33	51,77	84,40	35,65	86,33	38,66	0,450
Anestezi süresi (dk)	115,53	42,01	113,67	54,36	100,67	37,03	94,00	35,47	0,459

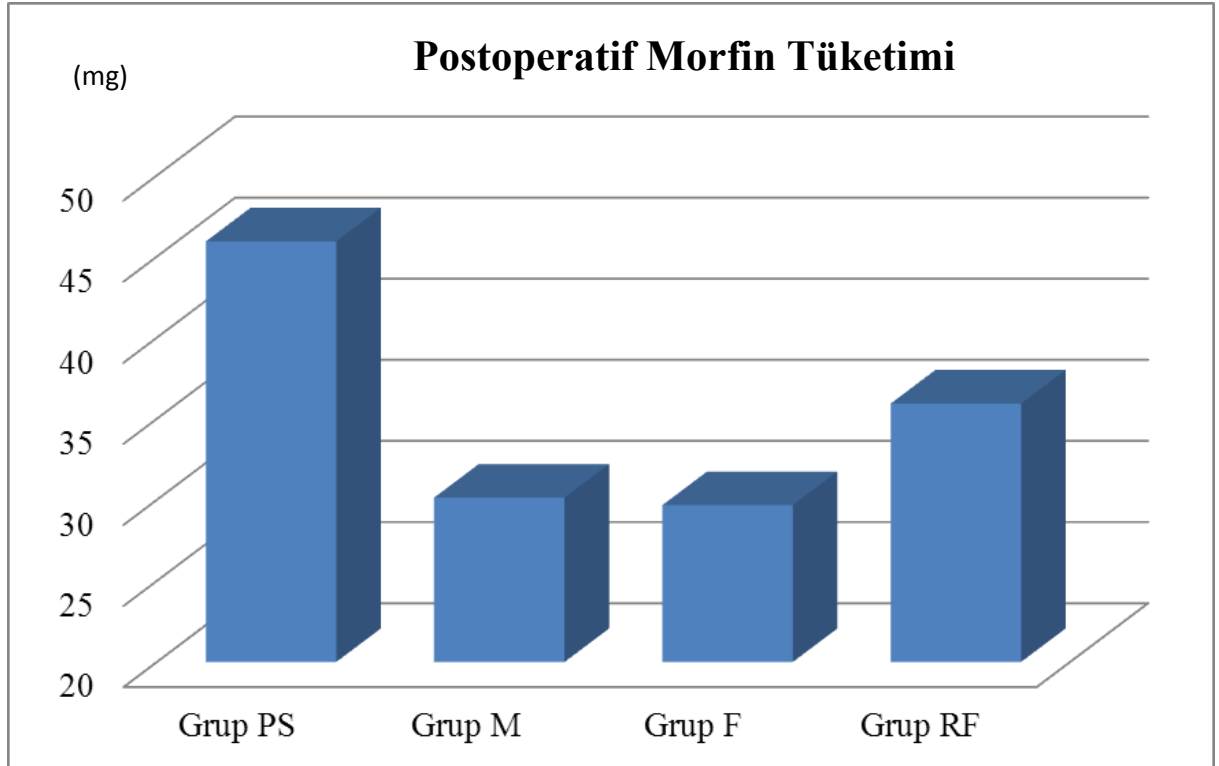
Olguların gruplara göre operasyon ve anestezi süreleri arasında anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo 3 Remifentanil kullanımı ve Morfin tüketiminin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
Remifentanil infüzyon süresi (dk)	97,33	35,99	97,67	51,72	84,67	30,56	82,73	35,42	0,602
Remifentanil tüketimi (mcg/kg/dk)	0,14	11,01	0,12	5,05	0,12	9,35	0,12	5,36	0,917
Morfin tüketimi (mg)	45,93	12,56	30,13	19,12	29,67	20,75	35,93	8,91	0,026*

*** $p<0,05$**

Olguların gruplara göre remifentanil infüzyon süresi ve remifentanil tüketimi arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

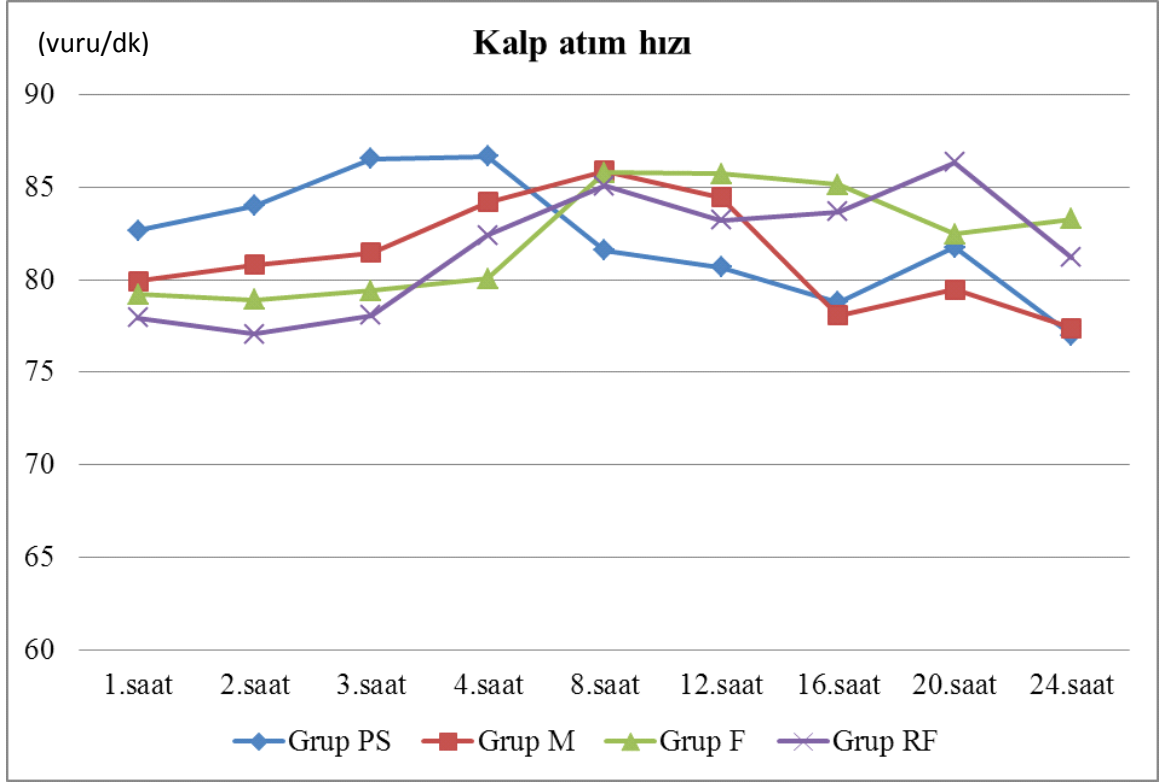


PS grubundaki olguların postoperatif morfin tüketimi düzeyleri, M ve F grubundaki olguların morfin tüketimi düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4 Gruplara göre Kalp Atım Hızı dağılımı (atım/dk)

KAH	Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
1.sa	82,67	11,17	79,93	11,85	79,20	12,73	77,93	12,16	0,741
2.sa	84,00	12,91	80,80	9,96	78,93	11,44	77,07	8,78	0,354
3.sa	86,53	12,43	81,47	11,62	79,40	11,74	78,07	8,10	0,181
4.sa	86,67	13,18	84,20	11,73	80,07	14,56	82,40	8,75	0,510
8.sa	81,60	9,47	85,87	11,67	85,80	13,93	85,07	10,23	0,706
12.sa	80,67	13,33	84,47	12,85	85,73	10,25	83,20	10,02	0,676
16.sa	78,80	10,61	78,07	20,27	85,13	12,37	83,66	8,63	0,407
20.sa	81,73	16,49	79,47	11,58	82,47	10,94	86,33	6,55	0,467
24.sa	77,00	18,57	77,40	12,58	83,27	11,58	81,20	7,88	0,506

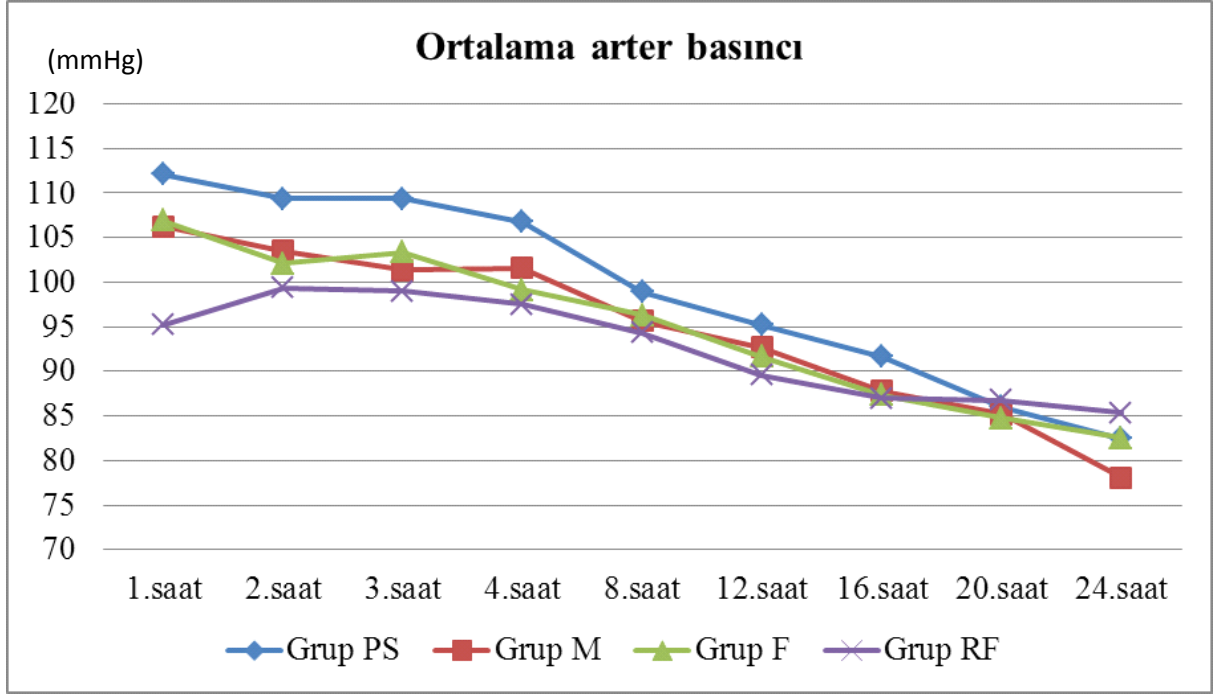
1., 2., 3., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24.saat ölçümlerinde kalp atım hızı düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).



Tablo 5 Gruplara göre Ortalama Arter Basıncı dağılımı (mm Hg)

OAB	Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
1. saat	112,13	14,01	106,27	12,70	106,93	20,29	95,20	22,38	0,078
2. saat	109,40	14,21	103,53	14,69	102,13	18,50	99,33	30,47	0,593
3. saat	109,33	11,99	101,40	12,78	103,33	21,22	99,00	24,49	0,466
4. saat	106,80	11,99	101,60	13,15	99,13	17,87	97,52	21,77	0,454
8. saat	98,93	11,49	95,67	11,09	96,33	16,43	94,33	17,41	0,84
12. saat	95,20	9,24	92,73	9,76	91,67	10,08	89,60	16,53	0,626
16. saat	91,67	9,30	87,80	8,91	87,40	11,17	87,00	10,32	0,554
20. saat	86,07	9,40	85,20	5,67	84,80	10,98	86,80	11,80	0,944
24. saat	82,47	7,82	78,13	8,38	82,53	5,74	85,33	7,99	0,085

1., 2., 3., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saat ölçümlerinde ortalama arter basıncı düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).



Grup PS’de; OAB’in 0., 1., 2. ve 4.saat değerlerine göre 8., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). OAB’in 8.saat değerine göre 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). OAB’in 12.saat değerine göre 20. ve 24. saatte meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). OAB’in 20.saat değerine göre 24.saat’de meydana gelen düşüş ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). OAB’da meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup M’de; OAB’in 1.saat değerine göre 8., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). OAB’in 2., 3., 4.ve 12.saat değerlerine göre 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). OAB’in 8.saat değerine göre 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). OAB’in 16. ve 20.saat değerlerine göre 24.saat’de meydana gelen düşüş anlamlıydı ($p<0,05$).

Grup F’de; OAB’in 1.saat değerine göre 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). OAB’in 2., 3., 4.saat değerlerine göre 24.saatte meydana gelen düşüş anlamlıydı ($p<0,05$). OAB’in 12.saat değerine göre 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). OAB’da meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup RF’de; OAB’da meydana gelen değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 6 Gruplara göre Solunum Frekansı dağılımı (soluk/dk)

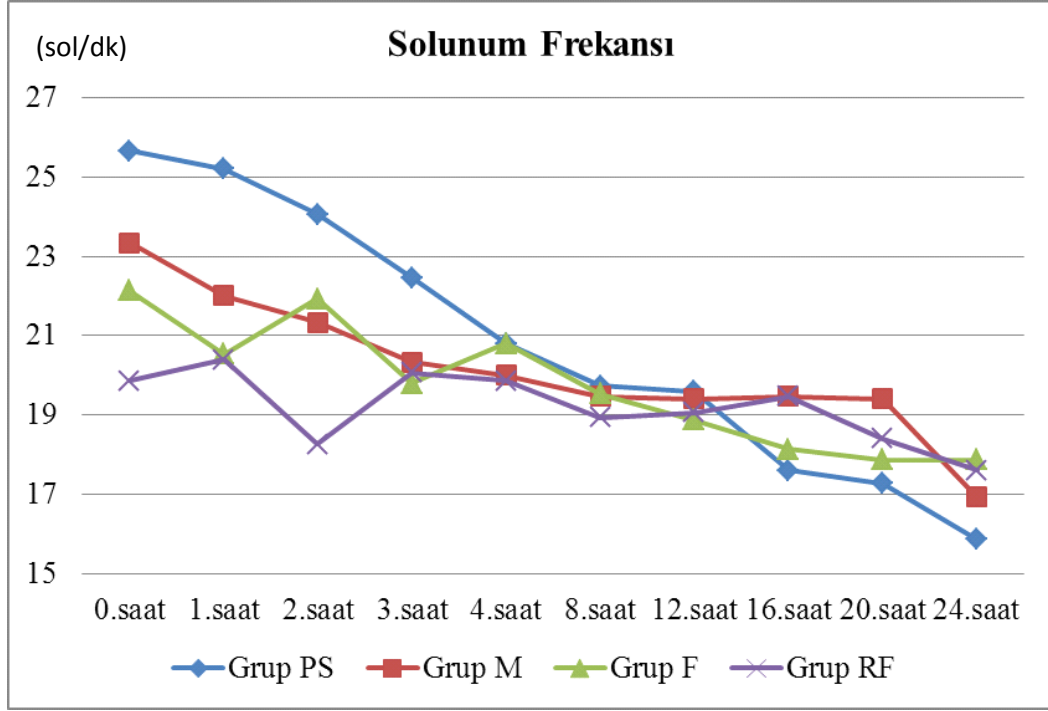
Solunum	Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
0.sa	25,67	2,50	23,33	3,75	22,13	3,25	19,87	3,50	0,000*
1.sa	25,20	2,48	22,00	4,16	20,53	3,50	20,40	3,68	0,001*
2.sa	24,07	3,20	21,33	3,24	21,93	3,56	18,27	4,45	0,001*
3.sa	22,47	3,04	20,33	4,45	19,80	4,04	20,07	3,31	0,203
4.sa	20,80	2,51	20,00	3,80	20,80	3,71	19,87	3,09	0,793
8.sa	19,73	2,46	19,47	3,25	19,53	3,23	18,93	2,60	0,891
12.sa	19,60	2,26	19,40	2,97	18,87	2,67	19,07	2,79	0,879
16.sa	17,60	2,41	19,47	3,44	18,13	2,64	19,47	2,29	0,156
20.sa	17,27	2,69	19,40	3,79	17,87	3,00	18,40	2,56	0,276
24.sa	15,87	2,75	16,93	2,37	17,87	2,97	17,60	2,16	0,161

****p<0,01***

0.saat ölçümlerinde Grup PS'deki olguların solunum frekansı ortalaması, Grup F ve Grup RF'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,01$). Grup RF'deki olguların solunum frekansı ortalaması, Grup M'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,01$).

1.saat ölçümlerinde Grup PS'deki olguların solunum frekansı ortalaması, Grup F ve Grup RF'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$).

2.saat ölçümlerinde Grup RF'deki olguların solunum frekansı ortalaması, Grup PS ve Grup M'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$).



***p<0.05**

Grup PS'de; solunum frekansının 0. saat değerine göre 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). Solunum frekansının 1. saat değerine göre 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). Solunum frekansının 2. saat değerine göre 4., 8., 12., 16., 20. ve 24. saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). Solunum frekansının 3. saat değerine göre 16., 20. ve 24. saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). Solunum frekansının 4. saat değerine göre 24. saatte meydana gelen düşüş ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). Solunum frekansında meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup M'de; solunum frekansının 0. saat değerine göre 1., 2., 8. ve 24. saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). Solunum frekansında meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup F'de; solunum frekansının 0. saat değerine göre 1., 12. ve 24. saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). Solunum frekansının 2. saat değerine göre 20. saatte meydana gelen düşüş anlamlıydı ($p<0,05$). Solunum frekansında meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup RF'de; solunum frekansında zaman içinde meydana gelen değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 7 Gruplara göre SpO2 dağılımı

SpO2	Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
1.sa	97,60	0,91	98,27	1,03	97,07	2,09	98,27	0,70	0,038*
2.sa	97,80	0,86	98,13	1,06	97,73	1,94	98,53	0,64	0,273
3.sa	97,60	1,24	98,27	0,88	97,20	1,66	98,47	0,92	0,021*
4.sa	97,33	1,29	97,60	1,50	96,40	2,16	96,73	2,76	0,353
8.sa	96,53	2,20	96,53	2,00	96,00	2,85	97,67	1,50	0,214
12.sa	96,80	1,70	96,73	2,15	96,53	1,85	97,87	1,13	0,164
16.sa	96,60	1,84	96,93	2,02	95,87	2,13	97,93	1,44	0,032*
20.sa	97,33	1,45	96,53	2,10	96,47	2,17	97,87	1,81	0,145
24.sa	98,20	0,86	98,20	1,32	97,33	2,09	98,07	1,33	0,318

*** $p<0.05$**

1.saat ölçümlerinde Grup F'deki olguların SpO2 ortalaması, Grup M ve Grup RF'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

3.saat ölçümlerinde Grup F'deki olguların SpO2 ortalaması, Grup RF'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

16.saat ölçümlerinde Grup F'deki olguların SpO2 ortalaması, Grup RF'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,05$).

Grupların herhangi birinde herhangi bir hastada desatürasyon (SpO2<90) görülmedi.

Hiçbir grupta SpO2 de zaman içinde anlamlı değişiklik ortaya çıkmadı ($p>0.05$).

Tablo 8 Gruplara göre VRS dağılımı

VRS	Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
0.sa	4,00	0,00	2,80	0,78	2,53	0,83	3,00	0,93	0,000*
1.sa	4,00	0,00	2,73	0,80	2,07	0,96	3,07	0,96	0,000*
2.sa	3,33	0,90	1,80	0,68	1,53	0,99	2,40	1,12	0,000*
3.sa	2,87	0,64	1,53	0,64	1,07	0,62	1,93	1,10	0,000*
4.sa	2,67	0,62	1,07	0,59	0,93	0,80	1,40	0,99	0,000*
8.sa	2,07	0,46	1,07	0,80	0,80	0,68	1,13	0,74	0,000*
12.sa	1,60	0,63	0,67	0,49	0,60	0,63	0,93	0,70	0,000*
16.sa	1,33	0,49	0,47	0,64	0,67	0,82	0,67	0,49	0,002*
20.sa	0,73	0,70	0,33	0,72	0,47	0,52	0,80	0,78	0,213
24.sa	0,60	0,83	0,20	0,41	0,20	0,41	0,60	0,63	0,094

*** $p<0,01$**

0., 1., 2., 3., 4., 8., 12. ve 16.saat ölçümlerinde Grup PS'deki olguların VRS ortalaması, Grup M, Grup F ve Grup RF'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). 20. ve 24.saat ölçümlerinde VRS düzeyleri açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup PS'de; VRS'ın 0. ve 1. saat değerine göre 2., 3., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'ın 2.saat değerine göre 8., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'ın 3.saat değerine göre 8., 12., 16., 20.ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'ın 4.saat değerine göre 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'ın 8. ve 12.saat değerine göre 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'ın 16.saat değerine göre 24.saat'de meydana gelen düşüş ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'da meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup M'de; VRS'ın 0.saat değerine göre 2., 3., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'ın 1.saat değerine göre 2., 3., 4., 8., 12., 16., 20.ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). VRS'ın 2.saat değerine göre 4., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler

anlamlıydı ($p<0,05$). VRS'in 3.saat değerine göre 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'in 4.saat değerine göre 24.saat'de meydana gelen düşüş ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'da meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup F'de; VRS'in 0.saat değerine göre 2., 3., 4., 8., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'in 1.saat değerine göre 8., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). VRS'in 2.saat değerine göre 12. ve 24.saat'de meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). VRS'in 3.saat değerine göre 24.saat'de meydana gelen düşüş anlamlıydı ($p<0,05$). VRS'da meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

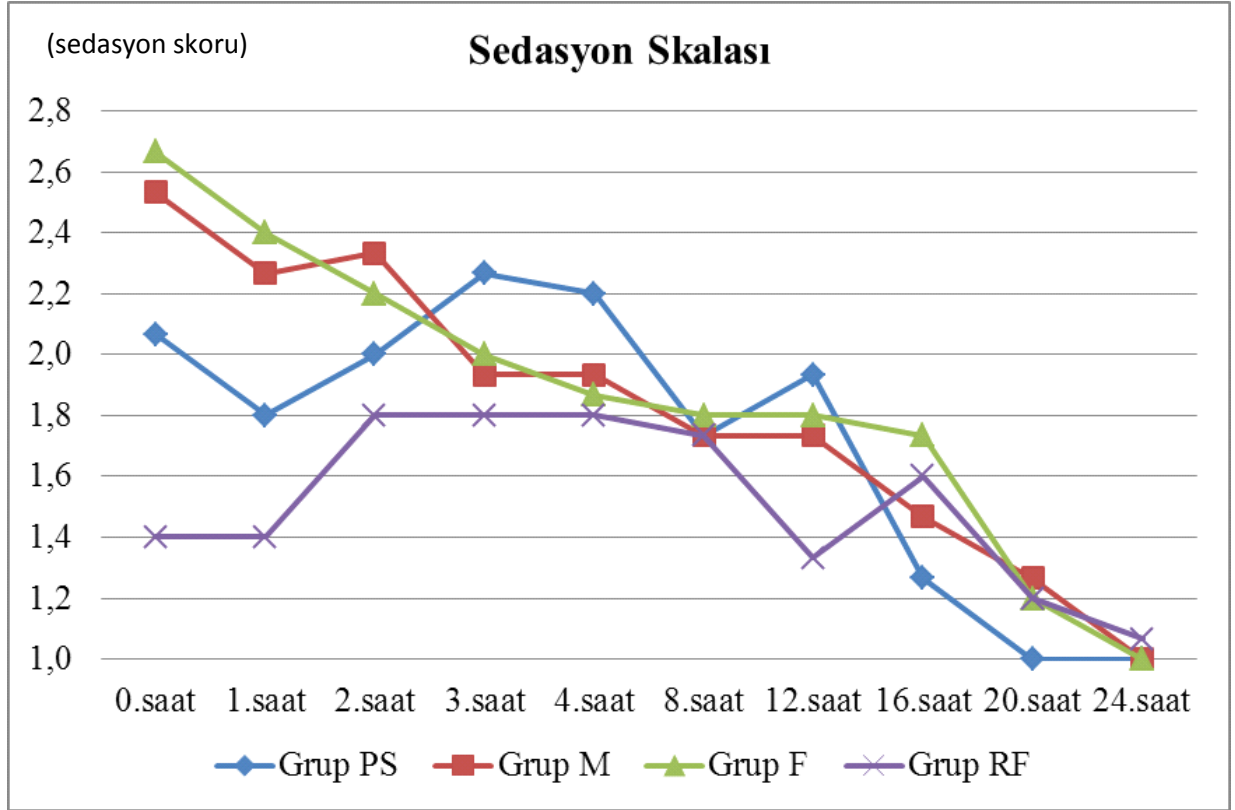
Grup RF'de; VRS'in 0.saat değerine göre 4., 8., 12., 16., 20.ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'in 1.saat değerine göre 4., 8., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). VRS'in 2.saat değerine göre 8., 12., 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). VRS'in 3.saat değerine göre 16. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). VRS'da meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 9 Gruplara göre Sedasyon Skoru dağılımı

Sedasyon skoru	Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
0.sa	2,07	0,70	2,53	0,83	2,67	0,62	1,40	0,51	0,000*
1.sa	1,80	0,77	2,27	0,70	2,40	0,74	1,40	0,51	0,001*
2.sa	2,00	0,65	2,33	0,62	2,20	0,77	1,80	0,56	0,141
3.sa	2,27	0,59	1,93	0,59	2,00	0,76	1,80	0,56	0,237
4.sa	2,20	0,68	1,93	0,88	1,87	0,64	1,80	0,56	0,427
8.sa	1,73	0,80	1,73	0,70	1,80	0,68	1,73	0,46	0,990
12.sa	1,93	0,26	1,73	0,88	1,80	0,77	1,33	0,49	0,080
16.sa	1,27	0,46	1,47	0,83	1,73	0,70	1,60	0,51	0,242
20.sa	1,00	0,00	1,27	0,46	1,20	0,41	1,20	0,41	0,239
24.sa	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,07	0,26	0,400

*** $p<0,01$**

0.saat ölçümlerinde Grup RF'deki olguların sedasyon skoru ortalaması, Grup M, Grup F ve Grup PS'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$). 1.saat ölçümlerinde Grup PS'deki olguların sedasyon skoru ortalaması, Grup M ve Grup F'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$).



Grup PS'de; sedasyon skorunun 0. ve 2.saat değerlerine göre 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). Sedasyon skorunun 3., 4. ve 12.saat değerlerine göre 16., 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). Sedasyon skorunda meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup M'de; sedasyon skorunun 0. ve 2.saat değerlerine göre 20. ve 24. saatlerde meydana gelen düşüşler anlamlıydı ($p<0,05$). Sedasyon skorunun 1., 3. ve 4. saat değerlerine göre 24.saatte meydana gelen düşüş anlamlıydı ($p<0,05$). Sedasyon skorlarında meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup F'de; sedasyon skorunun 0, 1. ve 2.saat değerine göre 20. ve 24.saatlerde meydana gelen düşüşler ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). Sedasyon skorunun 3., 4. ve

8.saat değerlerine göre 24.saatte meydana gelen düşüş ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0,01$). Sedasyon skorlarında meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Grup RF'de; sedasyon skorunun 2., 3., 4. ve 8.saat değerlerine göre 24.saatte meydana gelen düşüş anlamlıydı ($p<0,05$). Sedasyon skorunda meydana gelen diğer değişimler anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 10 Bulantı kusma sayısının gruplara göre dağılımı

Gruplar		Grup PS		Grup M		Grup F		Grup RF	
		N	%	N	%	N	%	N	%
B & K	Yok	8	53	10	67	7	47	11	73
	1-4 sa	3	20	2	13	6	40	4	27
	5-24 sa	4	26	3	20	2	13	0	0

Gruplar arasında bulantı, kusma varlığı bakımından anlamlı fark bulunamadı. ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Akut postoperatif ağrı günümüzde halen çözümlenmemiş bir sorundur. İyi bir postoperatif analjezi hastanın stres, anksiyete, morbidite, hastanede kalış süresini ve maliyeti azaltmaktadır. Postoperatif analjezi üzerine pekçok çalışma yapılmış, bu çalışmalarda opioidler peri ve postoperatif analjezinin temel ajanı olarak kullanılmıştır. Biz çalışmamızda jinekolojik kanser cerrahisi geçiren hastalarda, ameliyat sırasında remifentanil infüzyonuna ek olarak verdiğimiz iki farklı opioidin veya non-opioid bir analjezik olan parasetamolün postoperatif analjezi ve morfin tüketimi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık

Çalışmamızda 18-70 yaş arası, fiziksel durumu ASA I-II olan, pelvik ve alt batin cerrahisi geçiren hastalara remifentanil infüzyonuna ek olarak preemptif olarak induksiyonda ve cerrahi bitiminden önce morfin, fentanil veya parasetamol verildi. Postoperatif dönemde 24 saat boyunca PACU da gözlenen hastaların hemodinamik parametreleri, VRS skorları ve morfin tüketimleri kaydedildi.

Çalışmamızda; hastaların postoperatif dönemdeki takiplerinde kalp atım hızları açısından anlamlı fark bulunmadı. 1., 2., 3., 4., 8., 12., 16., 20., 24. saat ölçümlerinde OAB düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Bu durum hastaların demografik özelliklerinin benzer olması, peroperatif ve postoperatif dönemde hastaların hemodinamik stabilitesini bozabilecek kanama ve sıvı kayıplarının olmaması ile ilgili olabilir..

Remifentanil çok kısa etkili, mü reseptör agonistidir. Eliminasyon yarı ömrü infüzyon süresinden bağımsızdır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 10 dakikadır ve kanda ve dokuda non-spesifik esterazlarla büyük ölçüde inaktif karboksilik asit metaboliti olan GR90291 e parçalanır (49). Bu özellikleri remifentanili günübirlik anestezi ve genel anestezinin bir komponenti olarak değerli kılar. Bu doğrultuda biz RF grubundaki hastaların ekstübasyon sonrası PACU ya alındıkları andaki değerlendirmelerinde sedasyon düzeyini diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulduk. Twersky ve arkadaşları; yaklaşık 2500 ayaktan hasta ve servis hastasını dahil ettikleri tek-kör çalışmada; remifentanil ile anestezi idamesi sağlanan hastaların postoperatif dönemde sözlü uyaranlara fentanil grubuna göre daha hızlı yanıt

verdiklerini göstermişlerdir (50). Remifentanilin hızlı eliminasyon süresi ve dokularda birikici özelliğinin olmaması göz önüne alındığında bu durum şaşırtıcı değildir.

Parasetamol düşük yan etki insidansı ve ilaç etkileşimi olduğu bilinen non-opioid bir analjeziktir. NSAİ ilaçlara bağlı gelişen trombosit fonksiyon bozukluğu, nefrotoksisite, gastrointestinal yan etkiler, agranülositoz ve sodyum retansiyonu gibi istenmeyen etkileri daha azdır. En önemli yan etkileri olan hepatotoksisite ve hepatik yetersizlik ise önerilen dozlar aşılmadığı sürece gözlenmez (51). İntravenöz uygulanan parasetamol analjezik etki başlangıcına 15 dakikada ulaşır, yarılanma ömrü 2.5 saat ve etki süresi ise 4-6 saat arasındadır. Çalışmamızda 0., 1., 2., 3., 4., 8. 12. ve 16. saat ölçümlerinde PS grubundaki olguların VRS ortalaması , Grup M, Grup F, Grup RF ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu. PS grubunda VRS değerinin 2 ve altında saptandığı anlamlı düşüş 8. saat ve sonrasında oluştu. VRS değerlerinde anlamlı düşüş M ve F gruplarında 2. saatte, RF grubunda 3. saatte oluştu. Toygar ve ark. lomber diskektomi operasyonunda preop ve intraoperatif 1 g intravenöz parasetamol uygulaması ve 24 saat boyunca 6 saatte bir 1 g infüzyona devam edilmesinin, kontrol grubuna göre daha iyi bir postoperatif analjezi sağladığı, postoperatif ilk morfin istem zamanını uzattığını ve postop ilk 24 saatte toplam morfin kullanımını azalttığını bulmuşlardır (52). Arıcı ve ark.ları total abdominal histerektomilerde intravenöz parasetamolün preemptif uygulanmasının analjezik etkisini araştırdıkları çalışmalarında; intravenöz preemptif olarak 1 g parasetamol uyguladıkları total abdominal histerektomi geçiren hastalarda etkili bir postoperatif analjezi sağladıklarını , postop morfin tüketiminin azaldığını bildirmişlerdir (53). Parasetamol ile ilgili bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Arıcı ve ark.ları yaptıkları çalışmada hastalara indüksiyonda 2 mcg/kg intravenöz fentanil vermişlerdir, ayrıca cildin kapatılmasından önce 2 mg morfin iv yapmışlardır. Biz çalışmamızda parasetamol grubundaki hastalara intraoperatif dönemde remifentanil infüzyonu dışında opioid vermedik. Total abdominal histerektomi ve jinekolojik kanser cerrahisi insizyon tekniklerindeki farklılık ta ağrı düzeyi üzerine etkilidir.

Çalışmamızda hastaların ağrı düzeyini tespit etmek için kullandığımız sözel derecelendirme skalasında (VRS), ağrı skorunun 2 ve altında olması hastaların orta şiddette ve hafif ağrı hissettiklerini gösteriyor. Bu ağrı düzeyi postop dönemde hastalar

tarafından tolere edilebilir bir ağrı düzeyidir. Çalışmamızda RF grubunun ağrı düzeyi postop 3. saat ve sonrasında istediğimiz düzeye ulaştı.

Fentanil 100 mcg intravenöz tek doz uygulandıktan sonra 30-60 dakika boyunca analjezik etkisini gösterir (54). Analjezik etkisi morfinden 100 kat güçlüdür. Çalışmamızda fentanil grubunda 0., 1. saatlere göre 2. saatte VRS skorunda anlamlı düşüş saptandı. VRS skoru 1. saat ve sonrasında 2 ve altında bulundu. Tiroid cerrahisi sonrasında postoperatif ağrı skorlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada peroperatif dönemde kullanılan remifentanil infüzyonu, sufentanil ve fentanil ile kıyaslanarak fentanil ve sufentanil grubunda postoperatif ağrı düzeyi daha düşük bulunmuştur (55). Lenz ve ark.ları ortopedik cerrahide 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada remifentanil bazlı anestezi öncesinde 1.5 mcg/kg fentanil uygulamasının postoperatif 4 saatlik hasta takiplerinde analjezi düzeyi ve analjezik tüketimi üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir (48). Bu çalışma ant. cruciate ligaman tamiri yapılan 100 hastaya uygulanmış, çalışmada ortalama anestezi süresi 94 ± 26 dakika ve peroperatif remifentanil infüzyon hızı 0.43 mcg/kg/dk olarak belirtilmiştir. Fentanilin analjezik etkinlik süresi göz önüne alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildir.

Claxton ve ark. günübirlik cerrahi girişimlerde postoperatif analjezi için morfin ve fentanil kullandıkları çalışmalarında; cerrahi sonrası PACU da akut postoperatif ağrı için morfin ve fentanil kullanımının eşdeğer düzeyde analjezi sağladığını, 50 dakika sonra servise gönderilen hastalarda vizüel analog skala kullanılarak ölçülen ağrı skorlarının fentanil grubunda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (56). Fentanil grubundaki hastalar cerrahi servisinde daha yüksek dozda oral analjezik kullanmışlardır. Fentanil ve morfinin etki süreleri göz önüne alındığında bu öngörülebilir bir sonuçtur. Çalışmamızda morfin ve fentanil gruplarındaki postoperatif VRS skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Morfin grubunda VRS 0. saat değerine göre 2. saat ve sonrasında anlamlı ölçüde düştü ve bu saatten sonra VRS düzeyi 2 nin altında kaldı. Fletcher ve ark.ları 245 hastada major abdominal ve ürolojik cerrahi sonrasında postoperatif analjezi düzeyini, peroperatif iki farklı dozda morfin kullanarak karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, peroperatif 0.15 mg/kg morfin kullandıkları grupla 0.25 mg/kg morfin kullandıkları grup arasında postoperatif sözel ağrı skoru açısından anlamlı fark oluşmamıştır (58). Çalışmamızda morfin düzeyi 0.1 mg/kg preemtif olarak, 0.05 mg/kg cerrahinin bitiminden 30 dakika önce olmak üzere toplam 0.15

mg/kg dir. Kullandığımız bu miktar diğer çalışmalarda kullanılan morfin dozlarıyla uyumludur (47, 57, 58). Albrecht ve ark.ları major abdominal cerrahide remifentanil infüzyonu ile birlikte genel anestezi uygulanan 80 hasta üzerinde postoperatif ağrı ve derlenme profili üzerine yaptıkları çalışmada, 150 mcg fentanil, 15 mg morfin, 15 mg prtramid, 300 mcg buprenorfin sonrası tüm ilaçların etkili postoperatif analjezi sağladığını göstermişlerdir (59). Elektif major abdominal cerrahi geçiren 553 hastaya Kochs ve ark.ları cerrahinin bitiminden 20 dakika önce 150 mcg fentanil veya 15 mg morfin verdikleri çalışmada cerrahi sonrasında gruplar arasında ağrı düzeyi bakımından anlamlı fark bulamamışlardır (60). Morfin ve fentanilin postoperatif ağrı düzeyine olan etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, bizim çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermektedir. Peroperatif morfin ve fentanil kullanılan hastalarda cerrahi sonrası VRS skorları arasında anlamlı fark oluşmamıştır.

Parasetamol, hafif-orta derecede ağrıların tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Parasetamolün peri ve postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmasıyla ilgili yapılan çalışmaların çoğu ilacın non-steroid antiinflatuar ilaçlarla karşılaştırıldığı çalışmalardır (52, 53, 63, 64). Çalışmamızda parasetamol induksiyonda intravenöz olarak 10 mg/kg, ameliyatın bitiminden 30 dakika önce 5 mg/kg intravenöz uygulandı. Peroperatif dönemde hastalar 0.1 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu aldılar. Bu grupta ek olarak herhangi bir orta, uzun etkili opioid uygulanmadı. Postoperatif 24 saat boyunca hastaların toplam morfin tüketimleri kaydedildi.

Parasetamol kan-beyin bariyerini hızlıca geçer, serebrospinal sıvıda yüksek konsantrasyona ulaşır ve santral sinir sistemi yoluyla antinosiseptif etki gösterir (65, 66). Bu etkilerini santral siklooksijenaz enzim inhibisyonu ve muhtemel serotoninergic sistem üzerinden gösterir. Bu santral etkilerin yanısıra sınırlı miktarda periferik antiinflatuar etkileri olduğu kabul edilir (67). Klinik çalışmalar 1 g intravenöz parasetamolün 30 mg ketorolac, 75 mg diklofenak ya da 10 mg morfine eşdeğer analjezi oluşturduğunu bulmuşlardır (68, 69). Varrasi ve ark.ları jinekolojik cerrahide intravenöz 2 g propasetamol veya 30 mg ketorolac verdikleri hastaların postoperatif morfin tüketim düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır (70). Van Aken ve ark. çene cerrahisi ameliyatlarından sonra postoperatif analjezi yönetimi için peroperatif ve postoperatif dönemde kullandığı parasetamol ve morfini karşılaştırdıkları çalışmada, parasetamolün postoperatif ağrı

tedavisinde morfine alternatif olarak kullanılabilir, etkili bir ilaç olduğunu ayrıca morfine kıyasla daha kolay tolere edilebilir bir ilaç olduğunu bildirmişlerdir (69).

Çalışmamızda parasetamol grubundaki hastaların morfin tüketimi düzeyleri morfin ve fentanil grubundaki hastaların morfin tüketimi düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuç kullandığımız preemptif parasetamol dozunun yetersiz olmasıyla ilgili olabilir. Perfalgan için önerilen infüzyon hızı 15 dakika içinde 1 gramdır (71). Biz çalışmamızda hastalara vermemiz gereken parasetamol dozunun 2/3 ünü cerrahi öncesi, 1/3 ünü cilt insizyonu kapanmadan 30 dakika önce verdik. Bölünmüş olarak ve yetersiz dozda hastalara uyguladığımız parasetamolün postoperatif analjezi etkinliği üzerine bulduğumuz sonuçlar diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlardan farklıdır.

Farklı opioidlerin bulantı yapabilme üzerine etkinlikleri açısından kanıtlanmış anlamlı bir fark olmamasına karşın, köpekler üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada intravenöz morfinin fentanile göre daha fazla oranda gastrik relaksasyon ve bulantı kusma yaptığı gösterilmiştir (61). Claxton ve ark.ları günübürlük cerrahide postoperatif analjezi yönetimi için morfin ve fentanili karşılaştırdıkları çalışmalarında morfinin fentanile oranla daha büyük oranda bulantıya neden olduğunu saptamışlardır (56). Twersky ve ark. cerrahi hastalarında geniş bir popülasyonda fentanil ve remifentanilin hemodinami üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında postoperatif dönemde bulantı insidansı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulamamakla beraber, günübürlük cerrahi uygulanan hastalarda kusma remifentanil grubunda fentanil grubuna oranla daha fazla saptanmıştır (50). Bowdle ve ark.larının erken postoperatif analjezi için remifentanil infüzyonu üzerine yaptıkları çok merkezli araştırmada intravenöz morfin uygulamasından sonra bulantı oranının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (62). Ancak bulantıya neden olan durumun tek başına morfin uygulanmasından mı, yoksa remifentanil infüzyonu üzerine eklenen morfinden mi kaynaklandığı açık değildir. Arıcı ve ark.ları total abdominal histerektomilerde parasetamolün preemptif analjezik etkilerini incelemişlerdir (53). Birinci grup indüksiyondan önce, ikinci grup cilt insizyonu kapatılmadan önce parasetamol almışlardır, üçüncü grup olan kontrol grubu serum fizyolojik aldıktan sonra her üç gruba postoperatif dönemde iv morfin PCA bağlanmıştır. İlk iki grupta bulantı kusma insidansı düşük, ancak intravenöz morfini daha çok tüketen üçüncü grupta bulantı-kusma oranı yüksek bulunmuştur. Biz

çalışmamızda bulantı-kusma oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulamadık. Bu durumu çalışmaya dahil edilen hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda perop ve postoperatif dönemde intravenöz PCA dan verilen opioidlere bağlı olarak gelişebilecek solunum depresyonu açısından hastaların solunum frekansı ve SpO2 değerleri postoperatif dönemde PACU da takip edildi. Remifentanil, parasetamol, morfin ve fentanil grubuna dahil olan hastaların postop takiplerinde, ölçülen solunum frekansları fizyolojik sınırlar içinde kaldı. Hiçbir grupta, herhangi bir saatte ölçülen SpO2 değeri %95'in altına inmedi. Gruplardaki solunum frekansı ve SpO2 değerlerindeki değişiklikler klinik olarak ihmal edilebilir düzeydeydi.

İntraoperatif kullanılan remifentanil infüzyonuna ek olarak uygulanan morfin, fentanil veya parasetamolün postoperatif dönemdeki ağrı düzeyleri ve analjezik tüketimi üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmada, grupların cerrahi bitiminden ekstübe olana kadar geçen süreleri kaydedilmedi. Ekstübasyon süresi, göz açma, oryantasyon ve hareketlilik, postoperatif bulantı ve kusma derlenme karakteristiğinin parametreleridir (72). Cerrahi sonrası akut ağrıyı azaltmak ve etkin derlenmeyi sağlamak için pekçok teknik ve ilaç vardır. Bu ilaçların karşılaştırılması yapılırken göz açma ve ekstübasyon sürelerine olan etkilerinin de değerlendirilmesi gerekirdi ancak bu çalışmamızın bir eksikliğidir.

SONUÇ

Jinekolojik kanser cerrahisinde postoperatif analjezi sağlamak için intraoperatif dönemde remifentanil infüzyonuna ek olarak kullanılan, intravenöz morfin veya intravenöz fentanilin postoperatif, morfin ile intravenöz hasta kontrollü analjezi kullanan hastalarda, parasetamol grubuna göre postoperatif morfin tüketimleri düşük bulunmuştur.

Hastalarda postoperatif dönemde, intraoperatif olarak kullanılan ilaçlara bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Jinekolojik kanser cerrahisinde remifentanil infüzyonu yanısıra kullanılan peroperatuar parasetamolün, postoperatif morfin tüketimini azaltmadığı bu çalışmayla görülmüştür.

ÖZET

Çalışmamız, "Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Komitesi" ve hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi jinekolojik onkoloji ameliyathanesinde pelvik ve alt batin cerrahisi uygulanan hastalara yapılmıştır. Çalışmamızda jinekolojik kanser cerrahisi geçiren hastalarda; remifentanil infüzyonuna ek olarak uygulanan morfin, fentanil veya parasetamolün anestezi indüksiyonu öncesi ve ameliyat sonunda kullanımının, operasyon sonrası süreçte hastaların ağrı kontrolü ve analjezik tüketimi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Hastalar ameliyathane masasına alındıktan sonra EKG, SpO₂, sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı ve ETCO₂ monitörizasyonu yapıldı. 60 hasta rasgele 4 gruba ayrıldı, indüksiyonda remifentanil grubuna (grup R) 1 mcg/kg remifentanil intravenöz tek doz bolus uygulaması, fentanil grubuna (grup F) indüksiyonda ve cilt insizyonu kapanmadan 10 dk önce 1.5 mcg/kg intravenöz bolus fentanil, morfin grubuna (grup M) indüksiyonda 0.1 mg/kg ve cilt insizyonu kapanmadan 30 dakika önce 0.05 mg/kg morfin bolus uygulaması, parasetamol grubuna (grup PS) indüksiyonda 10 mg/kg ve cilt insizyonu kapanmadan 30 dakika önce 5 mg/kg parasetamol intravenöz 15 dakika içinde uygulandı. Tüm gruplara intraoperatif dönemde 0.1 mcg/kg/dk hızında remifentanil infüzyonu uygulandı. Tüm hastalara anestezi indüksiyonu 2 mg/kg propofol, 0.8 mg/kg rokuronyum bromür ile yapıldı. İntraoperatif dönemde inhalasyon anesteziği olarak desfluran kullanıldı. Hastalar postoperatif dönemde PACU da 24 saat gözlem altına alındı. EKG, Tansiyon ve saturasyon takipleri yapıldı. Her hastaya 1 mg/ml morfin ile hazırlanmış intravenöz PCA bağlandı. İlk 4 saat boyunca her saat, daha sonra 4 saatte bir olmak üzere 0 dan 4'e kadar numaralandırılmış, verbal rating skala (VRS) denilen sözel derecelendirme skoru ve 5 basamaktan oluşmuş numerik sedasyon skorları kaydedildi.

Çalışma sonunda elde edilen veriler doğrultusunda parasetamol grubunda postoperatif VRS skorlarının ve morfin tüketiminin diğer gruplara göre yüksek olduğu görüldü. Gruplarda postoperatif dönemde bulantı, kusma varlığı açısından fark yoktu. Hastaların solunum frekansı, periferik oksijen saturasyonu ölçümlerinde klinik olarak önemsenecek farklılıklar oluşmadı.

Sonuç olarak jinekolojik cerrahide intraoperatif 0.1 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonuna eklenen parasetamol, morfin ve fentanil hemodinami üzerine olan etkileri ve yan etkileri bakımından güvenli bulundu. Peroperatif morfin ve fentanil jinekolojik cerrahide, postoperatif morfin tüketimini azaltmış, parasetamolün peroperatif kullanımı ise azaltmamıştır.

SUMMARY

Our study was performed at Istanbul University Cerrahpasa Faculty Of Medicine Gynaecologic Oncology Department on voluntary patients. Patients who went under pelvic or lower abdominal surgery were included in this study following the approval received from Ethics Committee. In our study, we aimed to compare the effects of the use of morphine, fentanyl and paracetamol with remifentanyl infusion before induction of anesthesia and at the end of surgery on pain level and analgesic consumption in patients undergoing gynecologic cancer surgery.

Patients were monitored in the operation room and ECG, SpO₂, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure and ETCO₂ values were recorded. Sixty patients were randomly divided into four groups according to the substance used. First group received 1 mcg/kg remifentanyl bolus dose at induction phase (group R), in fentanyl group (group F) patients received 1.5 mcg/kg intravenous bolus fentanyl dose at both induction phase and 10 minutes before closure of surgical incision, in group morphine (group M) 0.1 mg/kg bolus dose morphine sulphate was used during induction and 30 minutes before the closure of surgical incision. Paracetamol group (group PS) patients were treated with 10 mg/kg intravenous paracetamol dose at induction phase and 5mg/kg intravenous paracetamol 30 minutes before the closure of surgical incision. In all groups remifentanyl infusion added to the treatment and induction of anesthesia supplied with 2mg/kg propofol and 0.8mg/kg rocuronium bromide. Desflurane were chosen for maintenance of general anesthesia. Patients transferred to PACU after the operation and monitored for the following 24 hours. Patient Controlled Anesthesia (PCA) were given at the dose of 1mg/ml morphine. In the first 4 hours VRS (Verbal Rating Scale) was hourly recorded and later it was recorded every four hours. Numeric sedation Scores were recorded.

According to the findings of this study we observed that morphine consumption and VRS scores were highest in paracetamol group. There were no significant differences among the groups for the existence of nausea and vomiting in postoperative period Respiratory rates and SpO₂ values were not clinically and statistically different.

As a conclusion, addition of paracetamol, morphine and fentanyl to the intraoperative 0.1 mcg/kg/min remifentanyl infusion were safe considering the hemodynamic effects and side effects in gynecologic surgery. Paracetamol did not decrease the amount of morphine consumption following gynecologic surgery, although fentanyl and morphine did.

KAYNAKLAR

- 1) Yücel A (editör). PCA. PCA (Patient Controlled Analgesia). 2. Baskı. İstanbul: Ufuk R & M; 1998. s. 31-3, 101-2.
- 2) Sechzer PH. Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesth Analg* 1971;50(1):1-10.
- 3) Baykara N, Karabey F, Özdamar D, Toker K. Kombine spinal-epidural anestezi yöntemi ile gerçekleştirilen alt batin operasyonlarından sonra tramadol ya da morfinle epidural hasta kontrollü analjezi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* (2003;25:111-6)
- 4) Carlsson K-H. Depression by morphine and the non- opioid analgesic agents. metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain 1988; 32:313-26.
- 5) Morgan EG, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology*. 3rd Ed., Mc-Graw Hill, New York, 2002; 309-58.
- 6) Önal A., *Algoloji*, 1. baskı, Nobel tıp kitabevleri, 2004, 38-45.
- 7) Collins V.J.. *Intravenous Anesthesia, Non Barbiturates Non Narcotics*. In *Principles of Anesthesiology*. R3d Edition. Philedelphia: Lea& Febiger; 1993, 756-772.
- 8) Raj Prithvi P. : *Practical Management of pain*. Third Edition. St Louis, Missouri 63146, 2000, 107-117.
- 9) Melzac R., Wall P.D., *Handbook of pain management*, Churchill Livingstone, 2006, 397-413.
- 10) Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. İn:Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philedelphia: JB Lippincott Company 1995: 1547-1577.

- 11) Ferrante FM, Vadebonconer TR. Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc. 1993: 485-518
- 12) Özcengiz D, Özbek H. Ağrı. Anestezi El Kitabı, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti 1998, 118-126.
- 13) Esener Z. *Klinik anestezi*. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık 2007, 477-500.
- 14) Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology* 2003 ;42 Suppl 3: iii40-52.
- 15) Bennett RL, Batenhorst RL, Bivins BA, Bell RM, Graves DA, Foster TS, et al. Patient-controlled analgesia: a new concept of postoperative pain relief. *Ann Surg* 1982;195(6):700-5.
- 16) Chandler LH, White PF: Ambulatory PCA: a new approach to post-operative pain management. *Anaesth Analg* 72: s33 1991.
- 17) Narinder Rawal Organisation, Function, and Implementetion of Acute Pain Service. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 30:S211-225
- 18) Veering B, Strichartz. GR. Local Anesthetics. In: Brown DL. *Regional Anesthesia and Analgesia*. Philadelphia 1996: 188-207.
- 19) Da Conceicao MJ, Coelho L. Caudal anesthesia with 0. 375% bupivacaine in pediatric patints. *Br J Anaesth* 1998; 80(4):507-508.
- 20) Miller R.D., Miller's Anesthesia, Volume 1.7. Edition, Philedelphia Pennsylvania, Churchill 2010, 782-791.
- 21) Kayaalp O. Narkatik anestezi. *Tibbi Farmakoloji*. 7. baskı 1997; 2:1928-1929.
- 22) Selwyn DA, Raphael JH, Lambert DG, Langton JA: E ffects of morphine on human nasal cilia beat frequency in vitro. *Br J Anaesth* 76:..274-277, 1996

- 23) Kuiper PW, Kamphuis ET, Van Venrooij GE, et al: Intratekal opioids and lower urinary tract function: A urodynamic evaluation. *Anesthesiology*, 2004; 100:1497-1503
- 24) Avorn J, Chen M et all. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med* 1982; 73:4-8
- 25) Altura B. M. , Halevy S. Cardiovascular actions of anesthetics and drugs used in anesthesia. Vol I and Vol II. Karger, Basel 1986, 5-34.
- 26) Mc Clan DA. Hug CC Jr. Intravenous fentanyl kinetics *Clin pharmacol Ther.* 1980; 28, 106-14
- 27) Ellis DJ, Steward DJ,:Fentanyl dosage is associated with reduced blood glucose in pediatric patients after hypothermic cardiopulmonary by-pass. *Anesthesiology*, 1990, 72:812-815
- 28) Mather L. E. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its never derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8, 422
- 29) Larsen R. *Anaesthesie. 5. Auflage München-Wien-Baltimore, Urban und Schwarzenberg* 1995, 221-245.
- 30) Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al: Intravenous lidocaine supresses fentanyl-induced coughing: A double-blind, prospektive, randomized placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2004; 99:1696-1698
- 31) Patel SS, Spencer CM: Remifentaniil. *Drugs* 1996 Sep; 52(3): 417-27; 428
- 32) Minto CF, Schnider TX, Egan TD: Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentaniil. I. Model development. *Anesthesiology*.1997;86:10-23.
- 33) Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX, et al. In vitro metabolism of remifentaniil: the effects of pseudocholinesterase deficiency (abstract). *Anesthesiology* 1995;83:A 381

- 34) Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanil (6187084B). *Anesth Analg*. 1993, 77:1031-1040
- 35) Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, et al: Remifentanil , fentanyl and cardiac surgery: A double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg*, 2002; 95:805-812
- 36) Glass PSA: Remifentanil: A new opioid. *3 Clin Anesth* 1995;7: 558-63.
- 37) Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, et al. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanil or alfentanil. I. *Pharmacol Exp Ther*. 1995 July; 274(1): 34-9
- 38) Fahnenstich H, Steffan J, Kau N, Bartmann P. Fentanyl induced chest wall rigidity and laryngospasm in preterm and term infants *Crit Care Med*, 2000 Mar; 28(3):836-9
- 39) Cingi G, Erol K, Özdemir M. *Farmakoloji ders notları II*.Eskişehir.1996, 262.
- 40) Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10.th ed. Section 4 autocooids analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents McGraw-Hill medical publishing division. 2001: 703-704
- 41) Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotal-Landes B, Gendron A. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:50-7.5
- 42) Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In:Goodman and Gilman,eds. *The pharmacological basis of therapeutics* .McGraw Hill, 9th edition, 1996:617-657.
- 43) Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. *American Journal Therapeut* 2000; 7(2):143-7

- 44) Alexander JI, Hill RG: Pain, the size and measure of the problem, In: Postoperative Pain Control, Blackwell Scientific Publications, Oxford,Blackwell, 1987: chapter 1:1-20
- 45) Chapman RC, Syrjala KL: Measurement of Pain, The Management of Pain, Edit By Bonica JJ 2nd edit. Vol 1, Lea&Febiger, Philadelphia, London 1991; 290-307
- 46) Türkoğlu,M; Ağrının tanımlanması ve ölçümü, Ed. İ. Yegül, Ağrı ve Tedavisi, Yapım Matbaacılık, İzmir 1993, 19
- 47)Mc Donnell C., Zaarour C., Hull R. Pre-treatment with morphine does not prevent the development of remifentanil-induced hyperalgesia. Can J Anaesth. 2008 Dec; 55(12): 813-8.
- 48) H. Lenz, J. Raeder, S. C. Hoymork. Administration of fentanyl before remifentanil-based anaesthesia has no influence on post-operative pain or analgesic consumption. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52: 149-154
- 49) Egan TD, RF pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. Clin Pharmacokinet.1995 Aug; 29(2):80-94
- 50) Twersky S.R., Jamerson B., Warner S.D. Hemodynamics and emergence profile of remifentanil versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. Journal of clinical anesthesia 2000; 13(6): 407-416
- 51) Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. Clin Pharmacol Ther 1983; 33: 95-101
- 52) Toygar P., Akkaya T., Özkan D. Lomber diskektomi operasyonlarında i.v. Parasetamol'ün preemtif analjezik etkisi var mı? Ağrı, 2008, 20: 2
- 53)Arıcı S., Gurbet A., Türker G. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. Ağrı 2009; 21(2):54-61
- 54) Sublimaze Injection (Akorn): Physician's Desk Reference, 51sted. NJ: Medical Economics Data Production, 1997

- 55) Motamed C., Merle J.C., Yakhou L., Combes X., Vodinh J., Kouyoumoudjian C., Duvaldestin P. Postoperative pain scores and analgesic requirements after thyroid surgery: Comparison of three intraoperative opioid regimens. *Int J Med Sci.* 2006 3(1):11-13
- 56) Claxton R.A., McGuire G., Chung F., Cruise C. Evaluation of morphine versus fentanyl for postoperative analgesia after ambulatory surgical procedures. *Anesth Analg* 1997; 84:509-14
- 57) Yarmush J, D'Angelo R, Kirkhart B, et al. A comparison of remifentanil and morphine sulfate for acute postoperative analgesia after total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol. *Anesthesiology* 1997; 87:235-43
- 58) Fletcher D., Pinaud M., Scherpereel P., Clytis N., Chauvin M. The efficacy of intravenous 0.15 versus 0.25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanil-based anesthesia for major surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 666-71
- 59) Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, et al. Postoperative pain control following remifentanil-based anesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2000; 55: 315-22
- 60) Kochs E, Cote D, Deruyck L, et al. Postoperative pain management and recovery after remifentanil-based anesthesia with isoflurane or propofol for major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84: 169-73
- 61) Jarnberg PO, Wattwill M. IV morphine reduces gastric tone and causes more emesis than fentanyl in dogs (abstract). *Anesthesiology* 1993; 79: A 371
- 62) Bowdle A. T., Camprosei M.E., Maysick L. A multicenter evaluation of remifentanil for early postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1996;83:1292-7.
- 63) Jirarattanaphochai K, Jung S. Nonsteroidal anti inflammatory drugs for postoperative pain management after lumbar spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurosurg Spine* 2008; 9: 22-31.

- 64) Korkmaz D.Ö., Tunalı Y., Cakmakkaya S.Ö., Yentür E., Tutuncu A.C.,Tureci E., Bahar M. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative painand morphine consumption after lumbar disc surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 428-432
- 65) Bannwarth B, Netter P, Lopicque F, Gillet P, Pere P, Boccard E, et al. Plasma and serebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 79-81.
- 66) Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49:350-4
- 67) Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschaliere A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:371-8
- 68) Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Aneth Analg* 2001;92:1569-75
- 69) Van Aken H,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
- 70) Varrasi G, Marinangeli F, Agro F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A, et al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999;88:61106
- 71) Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest.* 1997; 14:474-81
- 72) Khalid A, Siddiqui SZ, Aftab S, et al. Recovery profile-a comparison of isoflurane and propofol anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008; 18: 329-333