

T.C. Sağlık Bakanlığı
Dr. Lutfi Kırdar Kartal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Koordinatör Şef: Uz. Dr. Serhan OLAKOğLU

**ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİLERDE
POSTOPERATİF İNTRAVENÖZ PARASETAMOL
İLE DİKLOFENAK KULLANIMININ İNTRAVENÖZ
HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİDE MORFİN
TÜKETİMİ VE ANALJEZİ KALİTESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ayşegül ÖZER ÖZOK

İstanbul -2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan her zaman mutluluk duyan, desteğini ve şefkatini hiç esirgemedi sunan saygıdeğer hocam, I. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr. Zuhâl ARIKAN'a,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefi Dr. Serhan ÇOLAKOĞLU'na,

Tezimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince sabırla ve hoşgörüsüyle bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Klinik Şef Yardımcımız Dr. Tamer KUZUCUOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Dr. Yaman ÖZYURT, Dr. Gülten ARSLAN, Dr. Hakan ERKAL, Dr. Hüsnü SÜSLÜ, Dr. Feriha TEMİZEL'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında, bilgilerini benimle paylaşan II. Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniği şef yardımcıları, başasistanları ve uzmanlarına,

Berber zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknisyenleri, yoğun bakım hemşireleri ve personeline,

Tezimin yazımında yardımlarından dolayı Dr.Hacer Yeter ve Dr. Özlem Yetişgen'e ,

Beni her zaman destekleyen ve yanımda olan sevgili annem, babam, kardeşim ve ablam Dr.Nuray Karabulut'a

Bu zor süreçte sevgi ve desteklerini hep hissettiren eşim, kızım ve oğluma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ayşegül ÖZER ÖZOK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	
- AĞRI.....	3
- Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri.....	9
- Tedavi Yöntemleri.....	10
- OPIOİDLER.....	12
- DİĞER İLAÇLAR VE YÖNTEMLER.....	29
- VİZÜEL ANALOG SKALA.....	29
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	32
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	57
SONUÇLAR.....	67
ÖZET.....	69
KAYNAKLAR.....	71

GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı, insanlığın varolduğu günden itibaren problem olarak süre gelmekte ve ağrının kontrolü için yapılan çalışmalar M.Ö. 4000 yılına kadar dayanmaktadır (1). Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanımda olmasına karşın, halen birçok hasta cerrahi girişimden sonra ağrıları için yetersiz tedavi görmektedir. Nöroendokrin aktivasyon için önemli bir uyarıcı olan ve organizmada çeşitli organ fonksiyonlarını etkileyen postoperatif dönemde gelişen ağrının ortadan kaldırılması çoğu kez güçlük yaratır. Tarihsel gelişim içinde ağrının giderilmesi için pek çok ilaç ve yöntem, uygulama alanına girmiştir. George Crile 1900'li yıllarda, postoperatif ağrı kontrolünün, cerrahi uygulamadan kaynaklanan zararlı etkileri önleyebileceğini ileri sürmüştür (2, 3).

Tüm bu bilgilerin ışığında uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli bir faktördür (4).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan yöntemlerin yanısıra üç ilaç grubu kullanılmaktadır. Bunlar: 1-Opioidler, 2- Non-opioidler, 3- Bölgesel teknikler yolu ile uygulanan lokal anesteziiklerdir (5). Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar analjezik, antipiretik ve antiinflatuar özelliklere sahiptir. Gastrointestinal sistem başta olmak üzere, renal, hematolojik ve aşırı duyarlılık gibi önemli yan etkileri de ortaya çıkabilmektedir (6).

Parasetamol; esas olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle dolaylı etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır (7). Parasetamol, nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla tipik olarak gözlenen gastrik mukozal irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmamaktadır (8- 10).

Ağrı tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç ise opioid grubundan morfindir. Morfin hem spinal hemde supraspinal düzeyde analjezi oluşturur (11,12).

Postoperatif ağrı tedavisinden memnuniyetsizlik, kısmen tek ajan tedavilerine bağlı olabilir. Bazı opioidler etkin olsalar dahi kullanımını kısıtlayacak yan etkiler gözlenebilir ve ağrının yetersiz kontrolüne neden olabilir. Farklı analjeziklerin birlikte kullanımı ile aditif ya da sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilir. Ancak uygulanan daha düşük

analjezik dozu nedeniyle yan etkileri azalır. Hasta memnuniyetinin artmasına ilaveten, toplam maliyetin düşeceği de gösterilmiştir (2).

Bu çalışmamızda; elektif abdominal histerektomi operasyonlarında postoperatif analjezi için intravenöz yolla hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemiyle 24 saat süresince morfin uygulamasına ek olarak 12 saat ara ile intramüsküler (i.m) 75 mg diklofenak sodyum ile 6saat ara ile 1 gr intravenöz (i.v) parasetamol uygulamasının morfin tüketimi ve analjezi kalitesi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

AĞRI

Ağrı (pain); Latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (5,13,14).

Ağrının Sınıflaması

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi, standart bir sınıflamayı olanaksız kılmaktadır. Ağrıyı, değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (15):

1. Fizyolojik-kliniğe göre,
2. Süresine göre (akut veya kronik),
3. Kaynaklandığı bölgeye göre (somatik, visseral, sempatik),
4. Mekanizmalarına göre (nosiseptif, nöropatik, deaferantasyon, reaktif, psikosomatik).

Ağrılı Uyarana Motor Yanıtlar

A. İstemli Yanıtlar: Konuşma, sızlanma, yüzün buruşturulması, ağrıyan bölgenin uyarandan uzaklaştırılması, belli pozisyona girme, kıvrınma gibi yanıtlar olup, kişinin ağrı duyduğunu gösteren davranış biçimlerini oluştururlar.

B. Otonom Yanıtlar: Ağrı; müsküler, vasküler, visseral ve endokrin olmak üzere birçok otonom yanıtı neden olur. Spinal seviyede uzanan segmental refleksiyle fleksiyon ve çekilme sağlanır. Medulla ve ponda dolaşım ve solunum merkezleri uyarılır. Hipofizin hormon sekresyonu etkilenir. Retiküler formasyon uyarılarak uyanıklık sağlanır. İstenmeyen bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir. Frontal lobun uyarılması da hafızayı etkiler (16).

Ağrılı Uyarılar

Çeşitli uyarılar, genellikle de doğal uyarıların aşırı şiddette olanları ağrı uyandırmaktadır. Bu uyarıların ortak özellikleri, dokulara zararlı olmalarıdır. Bunlar üç grupta toplanırlar:

1. Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyarılar,
2. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
3. Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon (17).

Ağrı Reseptörleri

Ağrı reseptörleri; cilt, derin dokular ve organlarda bulunan nosiseptör adı verilen serbest sinir uçlarıdır. Bu reseptörler, vücuttan salgılanan ağrı yapıcı maddeler olan asetilkolin, hidrojen iyonları (pH<3 olacak şekilde hidroklorik asit veya laktik asit), K⁺ iyonları, prostaglandin, lökotrien gibi araşidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler ve P maddesi gibi maddeler tarafından uyarılabilirler (17).

Opioid Reseptörleri ve Endojen Opioid Peptidler

İlk kez 1973’de gösterilen opioid reseptörleri beyin sapı, talamus, n.amigdalus arka hipofiz ve m.spinalisin s.gelatinosa (SG)’sında yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opioidler bu reseptörlere spesifik bir şekilde bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin opioidlerle veya elektrikle uyarılması sonucu analjezi meydana gelmekte ve bu etki antagonistlerle ortadan kaldırılmaktadır. Bu reseptörler; mü, kappa, epsilon, delta ve sigma olmak üzere 5 ana grupta toplanmaktadır (18).

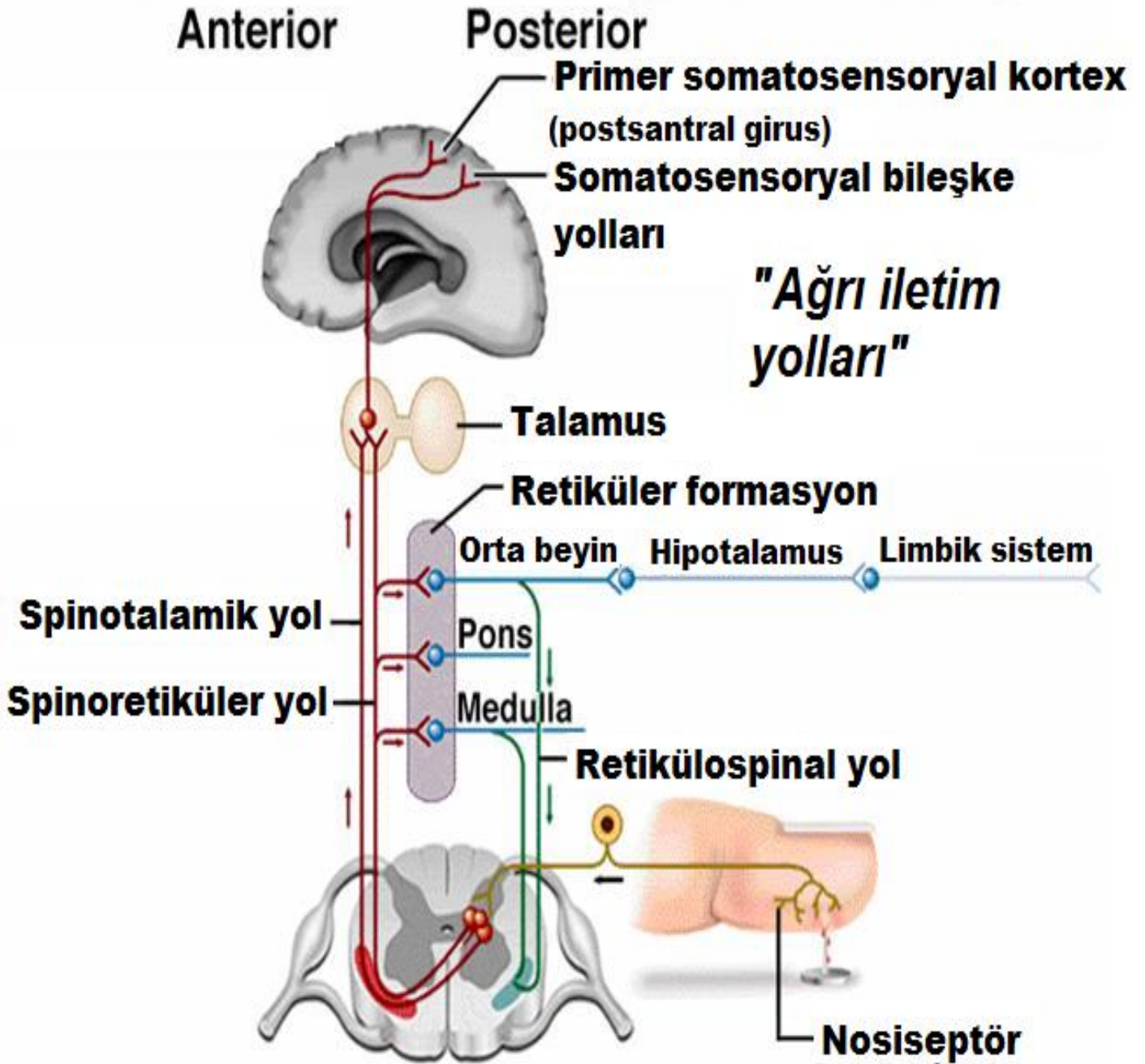
Endojen opioid peptidler: Bu spesifik reseptörlerin bulunuşu, reseptörlere bağlanan özel endojen maddelerin varlığına dikkat çekmiş ve çalışmalar sonucu üç peptid sisteminin varlığı ortaya konmuştur:

1. Pro-enkefalin A sistemi: Delta ve mü reseptörlerini uyarırlar.
2. Pro-enfekalin B (Prodinorfın) sistemi: Kappa reseptörlerini uyarırlar.
3. Endorfinler (Endojen morfinler): Mü reseptörlerini uyarırlar.

Ağrı Teorileri

1965’te Melzack ve Wail tarafından ileri sürülen “Kapı-Kontrol Teorisi”, otoriteler tarafından en çok kabul gören teori olarak günümüzde de geçerliliğini sürdürmektedir (19).

Kapı-Kontrol Teorisi: Bu teoriye göre, ağrılı uyarılar, algılanmadan önce kapı-kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir (Şekil 1). Bu laminaların kapı-kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2, 3 ve 5. laminalardır. Ciltten gelen afferent liflerin çoğu 2. ve 3. laminalardaki SG’yı oluşturan küçük hücrelerde sonlanmaktadır. Bu hücreler, 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmekte; bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadırlar. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta, inhibe edilmesi ise azaltmaktadır.



Kenneth S. Saladin, ANATOMY AND PHYSIOLOGY: THE UNITY OF FORM AND FUNCTION, Copyright © 1998, The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Şekil 1: Ağrı yolları (19).

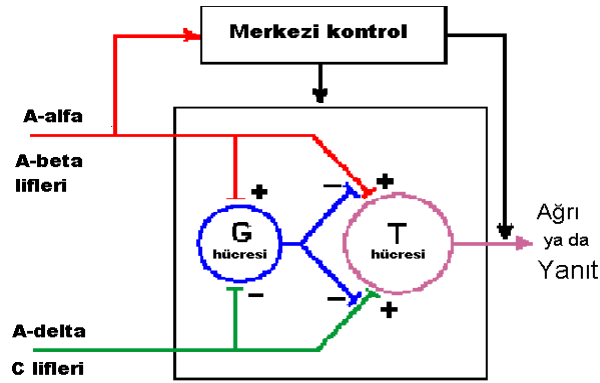
Kapı-Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir (Şekil 2):

1. Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri, T hücrelerine frenleyici etki yapmaktadır.

2. Kapı, kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).

3. T hücreleri, ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG, hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağrılı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup uzun sürer.

4. Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar.



(Ronald Melzack (Kanada) and Patrick D. Wall (İngiltere), Pain Mechanisms: A New Theory," (*Science*: 150, 171-179, 1965)
(G: Substantia gelatinosa T: Transmisyon hücresi)

Şekil 2: Kapı-Kontrol Teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi (19).

Ağrı Şiddetinin Őlçülmesi

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının Őlçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli Ölçüm metodları geliştirilmiştir.

Tip 1 Őlçümler:

Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir:

1.Fizyolojik Yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.

2. Nörofarmakolojik Yöntemler: Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi).

3.Nörolojik Yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET)'dir.

Tip 2 Őlçümler:

Ağrının kendisini Őlçmeye yönelik olup, hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır.

1. Tek Boyutlu Yöntemler: Kategori skalaları, sayısal skalalar, vizüel analog skala (VAS), hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

- a. Kategori skalası; ağrının yokluğundan dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere bölümlere ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer.
- b. Sayısal skalada; 0 (ağrı yok) – 100 (olabilecek en Şiddetli ağrı).
- c. VAS; bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz Şiddette ağrıyla ifade eden 10 cm veya 100 mm'lik bir cetvel üzerinde ağrısını ifade eder.

Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı yok" ile başlayıp "Dayanılmaz ağrı" ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak dikey hattın daha kolay anlaşıldığı kabul edilmektedir. Hasta, ağrısının Şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir. "Ağrı yok" başlangıcı ile bu nokta arası, cm olarak Őlçölüp kayda alınır (17, 20-22).

Avantajları

- 1.Ağrı Şiddetinin değerlendirilmesinde, kolay anlaşılır ve uygulanabilir bir yöntemdir.
2. VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekteştirilir.
3. Sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür.
4. Ölçüm yeniden yapılabilir.

Dezavantajları

1. Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılgılara neden olabilmektedir.

2. Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması, VAS'ın yeterli olmasını engelleyebilir.

3. Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanın seçimi yanılgılara neden olabilir. Bu yanılgıları önleyebilmek için, ağrı değerlendirmesini düzenli aralıklar ile yapmak uygun olur.

4. VAS değerlendirmesinin ve kayıtların aynı skala üzerinde yapılması durumunda, önceki ağrı şiddeti değerini görmek, sonraki ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde ön yargıya neden olabilir.

Yaşlılarda VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir.

2. ***Çok Boyutlu Yöntemler:*** En çok kullanılan yöntem MC Gill Ağrı Sorgulaması olup, ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir (12, 23).

Ağrının Nörofizyolojisi

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu, bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissini, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (15).

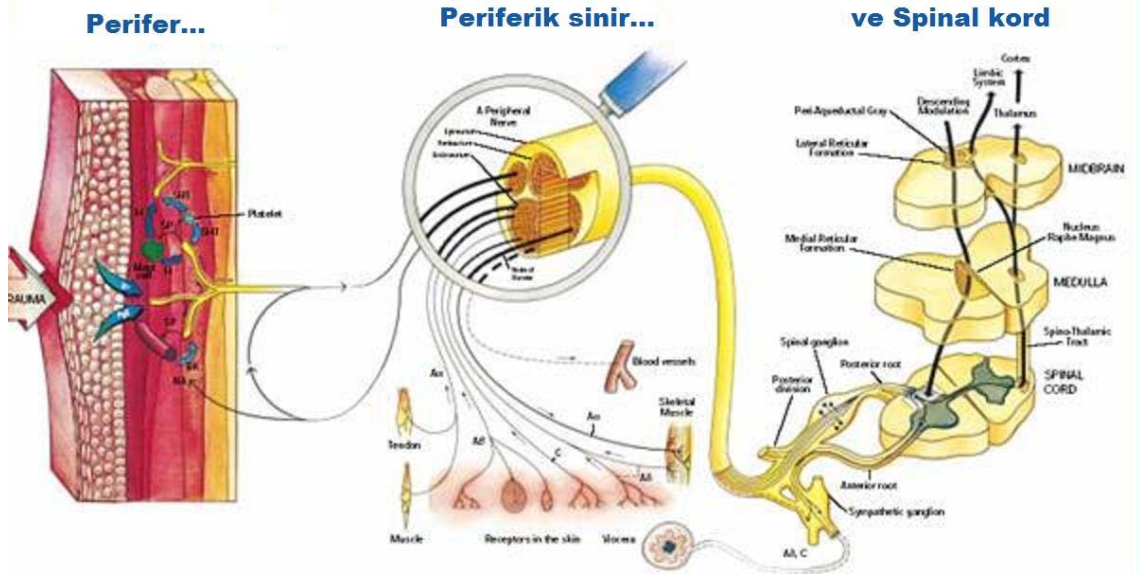
Ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru iletilmektedir: (Şekil 3)

1. ***Transdüksiyon:*** Ağrılı uyarının reseptörü uyarması,

2. ***Transmisyon:*** Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi,

3. ***Modülasyon:*** Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu,

4. ***Persepsiyon:*** Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması.



Şekil 3: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları (19).

Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri

Postoperatif ağrının temel nedeni; cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı; akut ağrının farklı bir tipidir ve akut ağrı tedavisindeki prensipler burada da geçerlidir. Bazı olgularda, insizyona veya kapanmayan yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer dokulara ait ek bir hasar oluşabilir. Böyle olgularda postoperatif ağrı tanısal önem kazanır. Eğer ağrı bütünüyle ortadan kaldırılsa visseral distansiyon (genellikle mesane), kompartman sendromu, basınç nekrozu, enfeksiyon, iskemi veya sinir hasarının varlığını belirlemek için diğer belirti ve bulgulara güvenilmek zorunda kalınır (19, 24).

Cerrahide değişik dokularda hasar meydana gelir ve sonuç olarak dokularda cerrahiye bağlı bir yara oluşur. Organizmanın doğal tepkisi, yaraları mümkün olduğunca kısa sürede kapatmak ve dokuların normal sürekliliğini geri getirme yönündedir. Bu süreç, yara iyileşmesi olarak adlandırılır. Yara iyileşmesinin inflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır (25).

Tüm bu bilgilerin ışığında postoperatif ağrı mekanizması sürecinde; insizyon ile damar kesisine ve dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem, sinir kesisine bağlı nöropati, kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmalar rol oynamaktadır.

Postoperatif ağrı, periferik nosiseptif mekanizma ile tanımlanır. Oluşan doku hasarı periferik sinir iletimi (A-delta ve C) yoluyla olur. İnsizyon ile cilt afferentleri, insizyon veya ekartman ile kas afferentleri aktive edilir ve kalıcı refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur.

Sonuçta organ distansiyonu oluşabilir ve visseral afferentler, cerrahi traksiyon tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı, somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir. Postoperatif ağrı; ölüm korkusu, sakat kalmak, kontrol kaybı, ekonomik ve ailesel faktörler içerebilir. Yetersiz ağrı tedavisi, hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Ameliyat sonrası dönemde ağrı çeken hastada, hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar (26).

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde; nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Tedavi edilemeyen postoperatif ağrı, öksürememeye bağlı atelektazi, hareketliliğin azalmasına bağlı tromboembolik komplikasyonlar gibi problemlerin artmasına yol açar.

Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur. Buna bağlı olarak sistemik damar direncinin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması, özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır (27).

Postoperatif ağrı nedeniyle oluşabilen bu komplikasyonlar 5 ana grupta toplanabilir:

- 1. Solunum sistemi üzerine etkileri:** Vital Kapasite (VC)'de azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV_1), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)'de azalma ve buna bağlı olarak akciğer enfeksiyonları ve atelektazi sıklığında artma,
- 2. Nöroendokrin sistem üzerine etkileri:** Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeylerindeki değişimler,
- 3. İmmobilizasyon dolayısı ile gelişen komplikasyonlar:** Trombus, pulmoner emboli, dekübitus ülserleri sıklığında artma,
- 4. Psikolojik etkileri:** Sıkıntı, anksiyete, depresyon,
- 5. Otonom sinir sistemi üzerine etkileri:** Terleme, bulantı.

Tedavi Yöntemleri

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle, postoperatif devredeki ağrı tedavisi, her iki komponenti (anksiyete veya depresyon) de etkileyen ve ağrıya karşı cevabı artıran diğer nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir.

Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak, uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek, günümüzde artık olasıdır.

Akut ve postoperatif ağrı tedavisinde genel prensipler şu şekilde sıralanabilir:

1. Periferik antiinflamatuvar ilaç tedavisi,
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı (topikal),
3. Periferik sinir blokları (lokal anestetiklerle),
4. Bölgesel sinir blokları ; Spinal blok, Epidural blok,
5. Santral analjezi,
6. Bu yöntemlerin kombinasyonu.

Akut ağrının neden olduğu fizyolojik stres (sempatik cevap), biyolojik olarak yararlıdır. Ancak postoperatif devredeki stres cevap, tüm fizyolojik sistemlerde birtakım yan etkiler oluşturur.

Postoperatif ağrı tedavisinin cerrahinin mortalite ve morbiditesini azalttığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Postoperatif ağrı, akut ağrıdan farklı psikolojik faktörler içerir. Son yıllarda ağrı mekanizması, fizyopatolojisi ve ağrı iletimindeki yeni gelişmelerin yanında, yeni analjezik ilaçlar ve komplike cihazların tedavi alanına girmiş olmasına karşın, cerrahi girişim geçiren hastaların çoğunda, eski postoperatif tedavi yöntemleri aynen ya da çok az değişiklik içererek uygulanmaktadır. Hastaların analjezik gereksinimlerindeki değişiklikler ya çok yüksek, daha sıklıkla da tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Örneğin; opioidlerin kan seviyesi yüksek ise yan etkiler veya sedasyona, kan seviyesi düşük ise yetersiz analjeziye neden olur. Yetersiz analjezinin diğer bir nedeni de; doz tekrarındaki gecikmedir. Hastanın ağrısı bir kez başladıktan sonra, başlangıçtaki etkinin tekrar sağlanması için gerekli dozun ayarlanması zordur.

Hastanın iyi hazırlanması, derin solunum ve gevşeme teknikleri gibi psikolojik yöntemler, anksiyolitik ve analjezik gereksinimini azaltır. Akut ağrının etkin tedavisi, kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önler (28).

POSTOPERATİF ANALJEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR VE YÖNTEMLER

OPIOİDLER

Opioidler, yüzyıllardır anksiyeteyi gidermek ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılmışlardır. “Opioid”, “narkotik analjezik”, “narkotik anestetik” terimleri, spesifik opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etkiler gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır. Bu ilaçların çoğu, yalnızca intravenöz analjezik olarak değil, intravenöz anestetik olarak da kullanılır.

Opioidler potent inhalasyon ajanlarının uygulandığı dengeli anestezi sırasında da kullanılırlar. Bu uygulama ile inhalasyon anestetiklerine gereksinimi azaltır ve anestezinin kardiyovasküler ve diğer organ sistemlerindeki depresif etkisini azaltırlar.

DeCastro ve Lowenstein, opioidlerin yüksek dozlarda tam bir anestezi oluşturduğunu belirtmişlerse de; histamin salınımı, uzamış postoperatif solunum depresyonu, vazodilatasyon nedeniyle kan volümünü artırma gereksinimi ve hipertansiyon gibi problemler, morfinin tek başına anestetik olarak popülaritesini azaltmıştır. Morfinin tersine fentanil, hem dengeli anestezinin bir komponenti olarak, hem inhalasyon anestetikğine yardımcı bir ilaç olarak, hem de yüksek dozlarda tek başına anestetik olarak ün kazanmıştır. En önemli problem ise postoperatif uzamış solunum depresyonudur.

Morfin ve fentanil, anestetik dozlarda kardiyovasküler fonksiyonda depresyon yapmaksızın tam bir anestezi oluşturur. Bugün bu yöntem, kardiyovasküler rezervi az veya çok kısıtlı hastalarda ideal anestezi tekniğidir. Fentanil ve oksijen anestezisi, morfine göre postoperatif solunum depresyonuna daha az neden olur; daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlar; histamin salınımına neden olmaz ve vazodilatasyon oluşturmaz.

Opioidler; genellikle doğal, yarı sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılırlar.

Doğal opioidler:

1. Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
2. Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

Yarı sentetik opioidler:

1. Eroin, Dihidromorfon / morfinon
2. Tebain türevleri (etorfin)

Sentetik opioidler:

1. Morfinan türevleri (levorfanol)
2. Difenilpropilamin veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)
3. Benzomorfan türevleri (pentazosin, fenazosin)
4. Fenilpiperidin türevleri (fentanil, sufentanil, meperidin)

Opioidlerin etki mekanizması; yapıları, etki yerleri ve endojen SSS (santral sinir sistemi) peptidleri ile etkileşmeleriyle açıklanır. Opioidlerin prototipi morfindir.

Opioid reseptörleri

Opioid reseptörleri 1973'de tanımlanmış, birkaç yıl sonra da endojen opioidler bulunmuştur. Bugüne kadar 4 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar; **mü (μ)**, **kappa (K)**, **sigma (σ)** ve **delta (δ)** reseptörleridir. Opioidler, kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (17, 18).

Mü (μ) reseptörleri: Spesifik agonisti morfindir. Morfinle uyarılır ve morfinin oluşturduğu supraspinal analjeziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunurlar.

Kappa (K) reseptörleri: Spesifik agonistleri nalbufin, butorfanol ve dinorfindir. Spinal analjezi, miyosis ve sedasyondan sorumludur.

Sigma (σ) reseptörleri: Spesifik agonistleri nalorfin ve pentazosindir. Bunlar disfori ve halüsinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

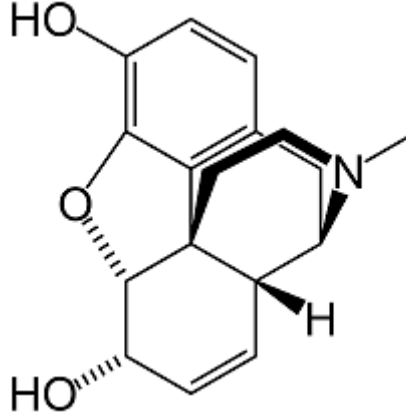
Delta (δ) reseptörleri: Spesifik agonisti β -endorfin ve enkefalinlerdir. Görevi kesin olarak bilinmemektedir. Motor entegrasyon ve idrar fonksiyonunda etkili olabilir.

Opioid reseptörleri, SSS' deki birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. SSS' de buldukları yerler: Serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substantia gelatinosa ve sempatik pregangliyonik sinirlerdir. En yüksek konsantrasyonda buldukları yerler; ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır.

İlaçlar bu reseptörler üzerinde farklı etkiler yapabilir. Bunlar, reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara agonistik - antagonistik opioidler adı verilir. Parsiyel antagonist olarak nalorfin, nalbufin gibi ajanlar bilinmektedir. Morfin, bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar. Nalokson ise tüm reseptörleri bloke eder ve etkisi, reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksonun antagonist etkisine en duyarlı reseptör μ reseptörüdür (17, 18).

Morfin

Morfin, opioidlerin prototipidir. İlk olarak 1806 yılında Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, izole ettiği bu yeni alkaloidde "*principium somniferum*" adını vermiştir. Daha sonra bu alkaloidin adı morfin olarak değiştirilmiştir. (Şekil 4)



Şekil 4: Morfinin Kimyasal Yapısı - 3,6-dihidroksi-4,5-epoksi-17-metilmorfinan-7-en (29)

Morfinin etki mekanizması, diğer opioidler gibi yapı-aktivite ilişkisine dayanır. T-şeklinde pentasiklik sert bir yapıya sahiptir. Bu yapı üç boyutlu olup 2 optik izomeri vardır. Analjezik etkisinden sorumlu olan L- izomeridir. İntravenöz verilışinden sonra hızla doku ve organlara bağlanır. Verilen miktarın % 98-99'u, 10 dakika içinde plazmadan temizlenir. Dokulara büyük miktarlarda bağlandığından dağılım volümü nispeten geniştir. İntravenöz uygulandığında hızla plazmadan uzaklaşır ve plazma konsantrasyonları ile farmakolojik aktivitesi arasında korelasyon göstermez. İntramüsküler ve subkutan uygulandığında, plazmaya olan dağılım daha yavaş ve sürekli olmaktadır. Morfinin büyük kısmı karaciğerde, fenolik hidroksil grubu üzerinden glukuronata bağlanarak morfin-3-glukuronat'a dönüştürülür; bu inaktif bir metabolittir. Az bir kısmı ise alkolik hidroksil grubu üzerinden etki gücü morfinden daha az olan morfin-6-glukuronat'a dönüşür ve bu metaboliti SSS' ye geçebilir. Metabolitleri böbrekten atılırlar ve idrarda morfin esas olarak glukuronat konjugatları şeklinde bulunur. Eliminasyon yarılanma ömrü 2 – 3.5 saat kadardır. Parenteral yoldan uygulanan morfin, iyon tuzağı mekanizması nedeniyle mide suyuna geçebilir.

Analjezik etkisinin yeri: Morfin, hem μ , hem de δ agonisti olması nedeniyle ağrı yolaklarını hem spinal, hem de supraspinal düzeyde etkiler. Spinal düzeyde morfinin etki yerinin omuriliğin arka boynuzunda birinci ağrı nöronu ile ikinci nöron arasındaki sinaps olduğu sanılmaktadır. Bu sinapsta presinaptik opioid reseptörlerini (delta ve kappa reseptörler) aktive etmek suretiyle presinaptik inhibisyon yapar. Morfinin spinal düzeyde yaptığı analjezide " μ_1 " reseptörlerinin yeri yoktur. Supraspinal analjeziye, " μ_1 " reseptörleri aracılık eder. Supraspinal analjezi oluşturmasında kısmen talamustaki nöronlardaki ve diğer bazı subkortikal yapılardaki etkisinin de katkısı vardır. Morfinin talamus üzerindeki analjezik etkisine, beyin sapında olduğu gibi " μ_1 " reseptörler aracılık eder.

Farmakolojik etkileri: Morfinin SSS üzerine terapötik bakımdan en önemli etkisi analjezidir. Ağrının algılanmasını her zaman engellemediği halde, ağrıya bağlı reaksiyonu azaltıp kişinin dayanma kapasitesini artırdığından morfin verilen hasta ağrıyı duysa bile, kendini rahat ve huzurlu hisseder. Hastanın endişe, anksiyete ve ruhi gerginliğini azaltmak veya ortadan kaldırmak suretiyle öfori yapabilir.

Morfin, insanda sedasyon yapar. Bazı kişilerde sedasyon, uykuya yol açacak kadar fazla oluşur. Sedasyon yaşlılarda, gençlere göre daha belirgindir. Libidoyu ve seksüel performansı deprese eder. Antikonvülsan etkisi yoktur; aksine konvülsan ilaçlara karşı duyarlılığı artırır. En önemli yan etkisi; solunumu deprese etmesidir. İ.V 10 mg dozunda genellikle solunumu etkilemez, 15–20 mg gibi nispeten yüksek dozlarda solunumu deprese edebilir. Morfin, solunumun hem hızını, hem de derinliğini azaltır. Hızdaki azalma daha belirgindir, fakat ventilasyon hacmindeki azalmadan sonra başlar. Morfin ile akut zehirlenmelerde solunum sayısı dakikada 3-4'e kadar düşer; düzensiz ve periyodik solunum (Cheyne-Stokes tipi solunum) ortaya çıkar. Solunum depresyonu, beyin sapındaki solunum merkezinin normal uyarıcısı olan kandaki karbondioksit (CO_2) karşı duyarlılığının morfin tarafından azaltılmasına bağlıdır. Ancak solunum merkezinin, karotis ve kemoreseptörlerden kalkan uyarılara karşı duyarlılığı azalmamıştır. Solunum yetmezliği olan ve bundan dolayı önceden CO_2 retansiyonu olan kimselerde, morfinin yaptığı ilave retansiyon nedeniyle kolayca koma oluşabilir.

Morfin, bulbustaki öksürük merkezini de deprese eder. Güçlü bir antitüsif etkiye sahiptir. Morfin, 4. ventrikül tabanında area postremadaki kemoreseptör triger zonu stimüle ederek bulantı ve kusma yapar; ancak, yüksek dozda verildiğinde kusma merkezini deprese eder. Morfin, miyozis yapar, ancak akut zehirlenmede terminal dönemde asfiksiye bağlı olarak

gelişen aşırı sempatik etkinlik nedeniyle midriyazis oluşturabilir. Miyozis; mezensefalonda bulunan ve gözle ilgili parasempatik merkez olan Edinger-Westphall çekirdeği üzerinden supranükleer inhibisyonun morfin tarafından kaldırılmasına bağlıdır. Morfin, yüksek dozda verildiğinde (30–32 mg gibi) hipotansiyon yapar; birlikte bradikardi gelişir. Hipotansiyon etkisi, kısmen histamin açığa çıkmasına ve kısmen de beyin sapındaki vazomotor merkezin depresyonuna bağlı olabilir.

Beyin kan akımı, biriken CO₂'nin yaptığı vazodilatasyon nedeniyle artmıştır. Cilt damarlarını genişleterek terleme yapabilir. Hipotalamusa olan etkisiyle hipotermi yapar. Hipotalamusu etkileyerek hipofizden antidiüretik hormon, prolaktin ve somatotrop hormon salgılanmasını stimüle eder, adrenokortikotrop hormon ve gonodotropin salıverici hormon salgılanmasını inhibe eder. Santral etkisiyle adrenal medulladan katekolamin salıverilmesini artırır, plazma katekolamin düzeyini yükseltir ve hiperglisemi yapabilir.

Morfin, gastrointestinal sistemde (GİS) de etkilidir. Ağızda kuruluk yapar. Midenin hidroklorik asit salgısını ve motilitesini azaltır, boşalmasını geciktirir. Mide ve bağırsak tonüsünü artırır. İtici peristaltik hareketleri baskılar ve itici olmayan ufak amplitüdü kasılmaları artırır. Bütün bu etkilerin, morfinin yaptığı kabızlığa etkisi vardır. Oddi sfinkteri ve safra kanallarında da spazm yapar, safra basıncını artırır ve safra koliği yapabilir. Morfin, histamin açığa çıkaran bir madde olduğu için, bronşial astmalı hastalarda, bronkokonstrüksiyona ve bazen astma krizine neden olabilir. Morfin verilenlerde histamin açığa çıkmasından dolayı yüz ve boyunda kızarma ile birlikte ciltte kaşıntı ve ürtiker oluşabilir (17, 29-31).

NONSTEROİDAL ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Tıpta ve romatizmal hastalıklarda çok sık kullanılan NSAİİ; antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik ve antiagregan özellikleri vardır. Genellikle semptomatik, kısmen de tedavi edicidir. NSAİİ'in prototipi aspirin olup 100 yıldan beri kullanılmaktadır. NSAİİ, steroidlerin güçlü antiinflamatuvar etkilerinin gösterilmesinden 3 yıl sonra 1949'da fenilbutazonun bulunması ile kullanıma girmiştir. NSAİİ esas etkilerini prostaglandin (PG) sentezini baskılayarak gösterirler (11, 29).

NSAİİ Etki Mekanizması

1. PG sentezini azaltmak (Siklooksijenaz enzim inhibisyonu),
2. Lizozomal enzim salınımını azaltmak,

3. Kompleman aktivasyonunun inhibisyonu,
4. Serbest oksijen radikallerinin inhibisyonu,
5. Kininlerin aktivite ve artışını baskılamak ve serotonin salınımını azaltmak,
6. Lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak,
7. İnflamatuar hücrelerin fonksiyonlarını, çoğalmalarını baskılamak,
8. Bazı antiinflamatuvar proteoglikan sentezini azaltır, kıkırdak kaybını hızlandırır. Bazıları kıkırdak yıkımını artıran enzimleri inhibe ederler.

Araşidonik Asit Metabolizması

Hücre membranında bulunan fosfolipidler Fosfolipaz-A₂ enzimi ile araşidonik asitlere dönüştürülür. Steroidler, Fosfolipaz-A₂'yi inhibe ederek potent bir antiinflamatuvar etki gösterirler. Araşidonik asitler siklooksijenaz (COX) enzimi ile endoperoksitlere dönüşür (PGE₂, PGI₂, TXA₂). Bunların ağrı, ateş, inflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, doğumun başlaması, kemik metabolizması, gastrik mukoza, yara iyileşmesi, sinirlerin gelişmesi, damar tonus artışı, immün cevap ve böbrek fonksiyonlarında önemli rolleri vardır. TXA₂ trombositlerde sentezlenir ve onların agregasyonunu sağlar. PGI₂ damar duvarında sentezlenir ve potent vazodilatatördür, trombosit agregasyonunu inhibe eder. PG'ler ise inflamasyon, ağrı, ateş, lokal kıkırdak ve kemik yıkımını aktive eder (29).

Araşidonik asitler, Lipooksijenaz enzimi ile lökotrienlere dönüştürülür. Lipooksijenaz enzimi nötrofil, eozinofil, monosit, bazofil ve mast hücrelerinde bulunur.

COX-1 ve COX-2 Enzimleri

1991'de Simon ve arkadaşları COX enziminin 2 izoformunu (COX-1-COX-2) bulmuşlardır. COX-1 birçok dokuda yapısal olarak bulunur ve hemostatik ve sitoprotektif prostanooidlerin sentezinden sorumludur (Gastrik mukoza, endotel, trombositler, böbrekler gibi). NSAİİ'lerin yan etkilerinin bir çoğu yapısal PG'lerin inhibisyonuna bağlı olarak gelişir. COX-2 enzimi ise inflamasyondan sorumlu PG sentezini sağlar. Lökositler, damar düz kas hücreleri, romatoid sinoviositleri ve beyin nöron hücrelerinde bulunur ve mitojenler, sitokinler ve endotoksinlerce aktive edilir. Ancak beyin, böbrek, uterus ve hatta azda olsa GIS'de de yapısal olarak bulunmaktadır. Spesifik COX-2 inhibitörlerinde antitrombositler etki bulunmaz, çünkü TXA₂'nin sentezinden COX-1 sorumludur. COX-1 enzimini COX-2'ye göre daha fazla inhibe eden klasik NSAİİ'in yan etkilerinin daha fazla olması aşıkardır (11,29).

Son zamanlarda COX-2 yi inhibe eden COX-1'i inhibe etmeyen ilaçlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Belki COX-2'nin tamamen inhibisyonundan ziyade optimum inhibisyon daha önemlidir. Böylece yapısal COX-2 ürünlerinin tamamen inhibisyonu engellenmiş olur.

NSAİİ Sınıflandırması (Kimyasal Yapılarına Göre) (29)

Salisilatlar:

-Asetil salisilat: Aspirin

-Nonasetil salisilatlar: Diflunisal, Mg trisalisilat, sodyum salisilat, salisilat, benarilat.

Asetik Asitler

-Indol Asetik Asitler: Indometazin, tolmetin, asemetazin, sulindak.

-Fenilasetik Asitler (Aril asetik asitler): Diklofenak, fenklofenak, alklofenak.

-Pranokarboksilik Asitler: Etodolak.

Propiyonik Asitler: Ibuprofen, ketoprofen, naproksen, flurbiprofen, tiaprofenik asit, oxaprozin

Fenomatlar (Antranilik Asitler): Mefenamik asit, flufenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit.

Heteroarıl Asetik Türevleri: Ketorolak.

Enolik Asitler

-Oksikam Türevleri (Enolik asitler): Piroksikam, sudoksikam, oksikam, tenoksikam.

-Prazolon Türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon.

Nonasidik Türevler: Nabumeton, prokuazon, tinoridin, fluprokuazon.

NSAİİ Sınıflandırması (Yarılanma Ömrüne Göre) (29)

1- Kısa Yarı Ömürlülükler (T ½: 6 Saatin Altında)

Aspirin, diklofenak, etodolak, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, tolmetin, mefenamik asit, flufenamik asit.

2- Uzun Yarıömürlülükler (T ½: 10 Saatin Üstünde):

Diflunisal, nabumeton, naproksen, proksikam, tenoksikam, tenidap, fenilbutazon, azapropazon, sulindak .

NSAİİ Sınıflandırması (COX-1–COX-2 Seçiciliğine Göre) (29)

1-Spesifik COX-2 inhibitörleri:

Refekoksib

Celekoksib

2-Selektif COX-2 inhibitörleri:

Meloksikam, etadolak, nabumeton, nimesulid, diklofenak.

3-Klasik NSAİİ (COX-2/COX-1 oranı 1'den düşük= Seçici olamayanlar):

Indometazin, piroksikam, sulindak, ketoprofen, ibuprofen, naproksen, aspirin.

NSAİİ Kullanım Özellikleri (32)

1- Analjezik –antiinflamatuvar özelliklerden hangisi daha çok isteniyorsa ona göre seçilir.

- ❖ Analjezik amaçla ise: Parasetamol, dipiron, ketorolak, etodolak, ibuprofen seçilir.
- ❖ Antiinflamatuvar amaçla ise: Indometazin, tolmetin.
- ❖ Analjezik ve inflamatuvar amaçla ise: Diklofenak, naproksen.
- ❖ Bu ilaçların çoğu düşük dozlarda analjezik, yüksek dozlarda antiinflamatuvar özellikleri ön plana çıkar.
- ❖ Parenteral ketorolak morfine eş analjezi sağlayabilir ancak gastropati riski, yaşlılarda sınırlı kullanımı ve 5 günden fazla verilmemesi dezavantajlarıdır.
- ❖ Dipiron antiinflamatuvar etkiye sahip olmamakla birlikte aspirin ve parasetamole göre daha güçlü analjezik özellik taşırlar, ayrıca anti spazmotik özellikleri de vardır ancak agranülositoz riski önemli yan etkilerinden biridir.

2- Plazma yarılanma ömrü uzun olanların kullanım kolaylığı olsa da yaşlılarda hepatik ve renal yetersizliği olanlarda birikme ve toksisite riski daha fazladır.

3- İlacın potensi , doz aralığı, yan etki profili,maliyeti önemlidir.

4- Hastaların yaşı, eşlik eden diğer hastalıkları, kullandığı diğer ilaçları önemlidir.

5- Hastaların tercihi, ekonomik gücü önemlidir.

6- Kombine kullanımdan, gereksiz yüksek doz ve uzun süre kullanımdan kaçınılmalıdır.

7- Rektal yolla kullanım oral yolla kullanıma göre daha az yan etkiye yol açar.

8- Akut olaylarda genelde kısa yarı ömürlü, kronik olaylarda uzun yarı ömürlü tercih edilir.

9- Bazı hastalıklarda bazı NSAİİ daha etkili olabilir; gut hastalığında indometazin, psödogutta ketoprofen, diklofenak tercihi gibi.

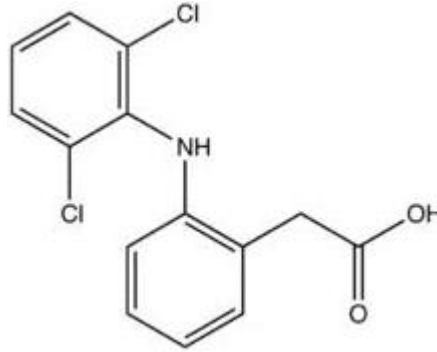
10-GİS sorunu olanlarda mümkünse analjezikler, COX2 spesifik inhibitörleri tercih edilir. Klasik NSAİİ verilecekse beraberinde misoprostol, H₂-blokörleri verilmelidir. Astımlılarda aspirinden kaçınılmalıdır, diklofenak, ketoprofen verilebilir. Hipertansiyonlu hastalarda indometazinden kaçınılmalı, sulindak verilebilir.

11-Çocuklarda salisilatlar, ibuprofen, tolmetin ve naproksen kullanılabilir.

12-Yaşlılarda, gebelerde, çocuklarda, emzirenlerde, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda ve önemli ilaç etkileşimi olan ilaç kullananlarda NSAİİ kullanımı hala önemli sorunların başında gelmektedir.

Diklofenak Sodyum

Fenilasetik asit türevi bir NSAİİ'dir. Kimyasal yapısı; 2-[2-(2,6-diklorofenil) aminofenil] etanoik asit şeklindedir (Şekil 5). Moleküler ağırlığı 296.148 g/mol, moleküler formülü C₁₄H₁₁Cl₂NO₂' dir.



Şekil 5: Diklofenak Sodyumun Kimyasal Yapısı - 2-[2-(2,6-diklorofenil) aminofenil] etanoik asit

Antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerini siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile prostoglandin sentezini baskılayarak gösterir. Romatoid artrit karşı aspirin ve indometazin kadar ve osteoartrit karşı da indometazin kadar etkili bulunmuştur. Mide ve duodenum mukozasını bozucu etkisi diğer NSAİİ' a göre daha zayıftır. Mide barsak kanalından çabuk ve tam olarak emilir. Karaciğerden ilk geçiş metabolizması nedeniyle absorbe olan dozun ancak % 50 kadarı sistemik dolaşıma katılır. Maksimum plazma düzeyine 1,5 – 2 saatte erişir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %99' un üzerindedir. Diklofenak, aspirin ile birlikte verilirse plazma düzeyi belirgin şekilde azalır. Karaciğerde metabolize olur. Esas olarak hidrosillenme ve konjugasyon yoluyla inaktive edilir. Metabolitleri ise daha sonra glukuronid ve sülfat bileşikleri halinde idrar (%65) veya safra (%35) ile atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Günde iki kez 50 mg olarak tekrarlanan oral dozları ile plazmada birikmediği saptanmıştır (29).

Diklofenak sinovyal sıvıya geçer. Plazma konsantrasyonları sinovyal sıvıdan daha yüksek iken diklofenak eklem içine difüze olur. Sinovyal sıvı konsantrasyonları plazma düzeylerinden daha yüksek hale geldiğinde, bu durum tersine döner ve diklofenak eklem dışına difüze olur. Eklem içine diklofenak difüzyonunun ilacın etkinliğinde bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir.

Genç ve yaşlı hastalar arasında ve böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetiğinde farklılık saptanmamıştır.

Diklofenak; aspirin veya diğer NSAİİ' la astım, ürtiker ya da benzeri şekilde alerjik reaksiyonlar görülmüş hastalara verilmemelidir. Bu gibi hastalarda nadiren ağır, fatal olabilecek anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir.

GİS Etkileri: Dispepsi gibi genellikle tedavinin başlangıcında gelişen üst gastrointestinal sisteme ait basit sorunlar sık olarak görülebilir. Uzun süre NSAİİ kullanan hastalarda daha önce herhangi bir gastrointestinal semptom olmasa da ülserasyon ve kanama gelişebileceği dikkate alınmalıdır. Yaşlı ve genel durumu bozuk hastalarda etkili olabilecek en düşük diklofenak dozu uygulanmalıdır (33,34).

Renal Etkileri: NSAİİ'in uzun süre kullanılması ile renal toksisite oluşma riski nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar ile diüretik kullanan ve yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. NSAİİ' in kesilmesini takiben tedavi öncesi duruma geri dönülür (34,35).

Hepatik Etkileri: Diklofenak tedavisi esnasında diğer NSAİİ'la olduğu gibi karaciğer enzimlerinin bir veya birkaçında yükselmeler görülebilir. Transaminazlardaki yükselmeler tedavinin kesilmesi ile geriye döner. Uzun süre tedavi gören hastalarda herhangi bir ön belirti görülmeksizin hepatotoksisite gelişebileceğinden, periyodik olarak transaminaz ölçümleri yapılmalıdır (36).

Pıhtılaşmaya Etkileri: Diklofenak sodyum, trombositlerin agregasyon zamanını uzatır, ancak kanama zamanını, pıhtılaşma zamanını, plazma fibrinojenini veya faktör V ve VIII-XVII' yi etkilemez. Sağlıklı gönüllülerde protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bildirilmiştir. Her iki testteki ortalama değişiklikler 1 saniyeden daha azdır ve klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Sıvı Retansiyonu ve Ödem: Diklofenak kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem görülebilir. Bu nedenle diğer NSAİİ'da olduğu gibi kardiyak dekompanseasyon öyküsü,

hipertansiyon veya sıvı retansiyonunun diğer predispozan koşullarının sözkonusu olduğu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Porfiriya: Hepatik porfirialı hastalar diklofenak kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Hamilelikte Kullanımı: Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Diklofenak hamilelikte ancak, eğer anneye olan yararı, fetus üzerine olası risklerini göze aldırabilecek denli büyük ise kullanılmalıdır. Prostaglandin inhibitörü ilaçların fetusun kardiyovasküler sistemi üzerine bilinen etkileri (duktus arteriozusun kapanması) nedeniyle diklofenak sodyumu hamileliğin son dönemlerinde kullanmaktan kaçınılmalıdır.

Emziren Annelerde Kullanımı: Diklofenak önerilen dozlarda (150 mg/gün) anne sütüne geçer. Anne sütüne geçen diğer ilaçlarda olduğu gibi diklofenak'ın emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik Kullanımı: Çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır.

Yan Etkileri: En sık rastlanan yan etkiler gastrointestinal sisteme ait semptomlardır. Hafif gastrointestinal reaksiyonlar tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve tedavinin devamı ile kaybolurlar. Gastrointestinal semptomları, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi santral sinir sistemine ait yan etkiler izler.

Diklofenak sodyum tedavisinin ilk iki ayında SGPT (ALT) veya SGOT (AST) düzeylerinde anlamlı yükselmeler (normal değerlerin üst sınırının 3 katını aşan) bildirilmiştir. Belirgin yükselmeler (normal değerlerin üst sınırının 8 katını aşan), 2-6 ay tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde gözlenmiştir (29).

Diklofenak sodyum ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak görülen diğer yan etkiler şunlardır: Karın ağrısı, abdominal kramplar, şişkinlik, diyare, hazımsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, peptik ülser, kanama, perforasyon, melena, ağızda kuruluk, aftöz stomatit, iştah değişiklikleri, tat bozuklukları, uykusuzluk, irritabilite, bulanık görme, diplopi, kulak çınlaması, kaşıntı, deri döküntüleri, sıvı retansiyonu, anafilaksi.

İlaç Etkileşimleri:

1) **Aspirin:** Diklofenak ile aspirin birlikte verildiğinde aspirinin kan konsantrasyonu düşmektedir. Bu nedenle aspirin ile eşzamanlı kullanımı önerilmez.

2) **Antikoagülanlar:** Yapılan çalışmalarda diklofenak sodyumun varfarin tipi antikoagülanlarla etkileşimi gösterilmemiştir, ancak diğer NSAİİ' la bu tip etkileşimler bildirildiğinden dikkatli olunmalıdır.

3) **Digoksin, metotreksat, siklosporin:** Diklofenak diğer NSAİİ gibi renal

prostaglandinleri etkilediğinden, söz konusu ilaçların toksisitelerini artırabilir. Digoksin ve metotreksatın serum düzeyleri, siklosporinin ise nefrotoksitesisi artabilir.

4) Lityum: Diklofenak, lityumun renal klerensini azaltır ve plazma düzeylerini yükseltir. Diklofenak ve lityumu eşzamanlı kullanan hastalarda lityum toksisitesi gelişebilir.

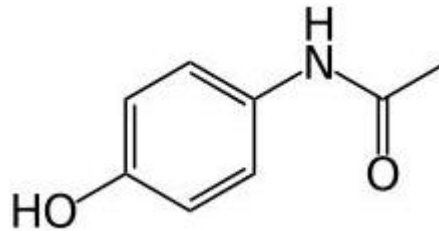
5) Oral Antidiyabetikler: Diklofenak normal kişilerde glukoz metabolizmasını etkilemez ve oral hipoglisemik ajanların etkilerini değiştirmez. Ancak nadiren hipoglisemik ve hiperglisemik etkiler bildirilmiştir. Doğrudan bir nedensel ilişki saptanmamakla birlikte diklofenakın diabetik hastalarda insüline veya oral hipoglisemik ajanlara cevabı değiştirebileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

6) Diüretikler: Diklofenak ve diğer NSAİİ diüretiklerin aktivitesini inhibe edebilirler. Potasyum tutucu diüretiklerle eşzamanlı kullanımı serum potasyum düzeylerinde artışa neden olabilir.

7) Diğer İlaçlar: Azatiyoprin, altın, klorokin, D-penisilamin, prednizolon, doksisisiklin veya digoksin, diklofenak sodyumun kan konsantrasyonunu belirgin olarak etkilememiştir. Romatoid artritli hastalarda diklofenak sodyum, altın bileşikleri ve kortikosteroidlerle birlikte güvenle kullanılabilir.(29)

İntravenöz Parasetamol

İ.V parasetamolün kimyasal yapısı; Parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid' dir (Şekil 6). Moleküler formülü C₈H₉NO₂, molekül ağırlığı 151.2 g/mol' dür.



Şekil 6: Parasetamolün Kimyasal Yapısı - *Parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid*

Parasetamol; esas olarak MSS üzerinde santral COX inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemle dolaylı etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır (6). Parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Enjektabl formunun varlığı farmakodinamiği hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır. Ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5–10 dakika içinde gösterir. Maksimum 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 NSAİİ'la tipik olarak gözlenen ve periferik COX-1 inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmaz (7). Yakın zaman önce beyin ve kalp gibi spesifik dokularda yüksek oranda bulunan üçüncü bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da NSAİİ gibi analjezik antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleri ile inhibe olmamaktadır. COX-3'ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (8). Parasetamolün etki mekanizmasının PG sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır.

Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotonerjik sistemlerin aktivasyonu üzerinden gerçekleşen bir etki alanı olduğu hipotezi, etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (7).

Parasetamolün farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar sabittir. Parasetamolün 1 gr., 15 dakikalık i.v infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 µg/ml'dir.

Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Parasetamolün 1 gramının infüzyonunu takiben, 20.dakikadan itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları gözlenmiştir.

Parasetamol başlıca iki yolla karaciğerde metabolize olur; Glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu. Küçük bir bölümü sitokrom P₄₅₀ tarafından reaktif bir ara ürün olan N-Asetil benzokinona metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutatyon oluşumunda öncül olan asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır (32).

Parasetamolün metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içinde glukronid (% 60-80) ve sülfat (% 20-30) konjugatları olarak atılır. % 5'den daha azı değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L/saat'tir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5 – 2 saat daha kısadır. Yeni doğanlarda ise bebeklerden yaklaşık 3,5 saat daha uzun olur.

Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır.

Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlılarda değişmez. Bu nedenle doz ayarlaması gerekli değildir.

Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı ya da ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur (33). Çalışmalar parasetamolün tek ya da tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler ya da solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir (33). Tek başına kronik parasetamol kullanımı nefrotoksisite riski taşımaz (34). NSAİİ'dan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı özelliği yoktur. Page ve ark.(35) NSAİİ kullanan hastalarda kardiyak dekompanzasyon riskinin iki katına çıktığını ve belirgin bir doza bağlı etki görüldüğünü öne sürmüşlerdir. Bunun da NSAİİ'in renal toksisitesi ile ilgili olduğu öne sürülmektedir (35).

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 (36).

Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır (37). 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. Karaciğer hasarının klinik bulgu ve belirtileri genellikle ilk olarak iki gün sonra ortaya çıkar, 4-6 gün sonra ise maksimuma ulaşır. Mümkün olduğunca çabuk bir şekilde antidot uygulanmalıdır.

Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmaz.

Opioidlerin tersine parasetamol reseptörlere bağlanma yoluyla ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir. Bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaz.

İ.V parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır (38). Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak hipotansiyon, hepatik transaminazlarda artış, çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü

ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir.

İ.V parasetamolün pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre çok daha fazla olduğu bunun da kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Bu da serebrospinal sıvı da yüksek parasetamol konsantrasyonu ile sonuçlanır. İ.V parasetamol ile oral formun tersine 2 grama kadar tavan etki gözlenmemiştir (29). Parasetamolle oluşturulan analjezi olasılıkla kan beyin bariyerini geçme ve MSS'de yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin sonucudur. Oral parasetamol pek çok ameliyat sonrası ağrıda etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Ancak oral tedavilerin kullanımını öneren düzenlemeler, orta şiddetli ağrılarda ya da cerrahi uygulamadan 1 – 2 gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu göstermektedir.

İ.V bir formun kullanıma sunulması, parasetamolün postoperatif ağrı kontrolünde potansiyel rolünü artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada oral parasetamolle karşılaştırıldığında, parenteral olarak uygulanan parasetamolün daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu, etkin olduğu, daha uzun etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır (39, 40).

Postoperatif Ağrı Tedavisi Uygulama Yolları

Postoperatif ağrıda yaygın uygulama, ağrının 48–72 saate kadar bir opioid ile kontrolü, daha sonra zayıf analjeziklerle geçirilmesidir.

İntramüsküler (İM) uygulama: İntermittan intramüsküler uygulamalar, kanda sürekli ve sabit analjezik düzeyi sağlayamadığı için, etkin olamamaktadır. Isı düşüklüğü, perfüzyon bozukluğu, ilacın absorpsiyonunu azaltmaktadır.

İntravenöz (İV) uygulama: Erken postoperatif dönemde hızlı ağrı kontrolü için en uygun yoldur. İnfüzyon pompası ile yapılacak sürekli infüzyon, özellikle fentanil veya alfentanil ile sürekli ve belirli bir kan düzeyi sağlayabilir. Ancak, hastalar arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeni ile başlangıç dozunun ve infüzyon hızının her hasta için belirlenmesi zorunluluğu güçlük yaratmaktadır.

Non-parenteral yol: Oral yol, ilk 24 saat için uygun değildir. Daha sonra yavaş çözünen morfin sülfat ve diğer zayıf opioidler kullanılabilir. **Sublingual, bukkal, rektal, transdermal, inhaler, intranazal ve intraartiküler** şekilde kullanılabilir.

Intraartiküler (İA) uygulama: Periferik opioid reseptörleri, doku travmasından sonraki inflamasyonlu alandaki nosiseptör sinir uçları üzerinde bulunurlar (41). Uygulaması kolay,

güvenli ve etkilidir. Bu tür yöntem ile yeterli analjezi, postoperatif 2. güne kadar uzamaktadır (42, 43).

Epidural ve intratekal yol: Bu yolla lokal anesteziden daha geniş bir alanda ve daha uzun süreli analjezi sağlanabilir. En önemli komplikasyonu; geç solunum depresyonu, üriner retansiyon, bulantı ve kusma ve daha az olmak üzere kaşıntıdır. Bu etki, nalokson ile analjezi etkilenmeden ortadan kaldırılabilir. Sürekli epidural veya intratekal infüzyonlar şeklinde de verilebilir (30, 43).

Hasta kontrollü analjezi (HKA): Ağrılı bir hasta ve analjezik uygulamaya uygun düzenlenmiş bir cihaz ile oluşan sistemde ağrılı uyarın, bunun tetiklediği ağrı, böylelikle gelişen analjezik talebi ve karşılanan gereksinim temel prensipleri oluşturur. Uygulama sonrası sağlanan ağrı azalması yetersiz ise tekrarlanan talepler olmakta ve hasta bireysel yakınmasını ortadan kaldırmaya yönelik analjezik dozunu kendi kontrol etmekte, ortaya çıkan analjezik etki, yan etkiye göre talebini tekrarlamakta yada ertelemektedir. Teori temelinde HKA, minimal efektif analjezik konsantrasyonuna ulaşır bu durumun idame edilmesine dayanır (44).

HKA intravenöz, intramuskuler, subkutan, epidural, oral, sublingual, intranasal yada transkutanöz yollarla uygulanabilir. HKA'nın intramusküler enjeksiyonlara üstünlüğü yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (44). HKA ile hemşirenin uyguladığı intravenöz analjezi arasındaki üstünlük tartışmalıdır. Yine intravenöz HKA ile epidural HKA arasındaki üstünlük tartışmalıdır. HKA kullanımında analjezik olarak altın standart opioidlerdir. HKA, sürekli opioid infüzyonu ile desteklendiği zaman daha etkili analjezi sağlanmakta ve bulantı, kusma, kaşıntı ve sedasyon gibi yan etkiler oluşmadan daha yüksek doz morfin kullanılabilir. Ancak, yüksek doz morfin ile solunum depresyonu riskinin arttığı unutulmamalıdır (44).

İ.V HKA'de ; Minimum etkin analjezik kan konsantrasyonuna (MEAK) ulaşana kadar doz, titre edilerek, hastaya özgün ayarlanır. Sabit plazma konsantrasyonu korunmalıdır.

İV HKA'de temel değişkenler ;

Yükleme dozu: Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi'nde (ASBÜ) titre edilir, MEAK tesbit edilir. İlacın ilk analjezi seviyesinin oluşturulabilmesi için gereksinilen miktardır.

Bolus doz: Etkin konsantrasyon korunmalıdır, optimal bolus doz etkin, hastayı tatmin edici analjeziyi aşırı ve tehlikeli yan etkiler oluşturmadan sağlayan dozdur.

Kilitli kalma süresi: Hastanın bolus doz uygulamasını takiben başlayan ve hastanın tekrarlayacağı bolus doz taleplerine cihazın yanıt vermeyecek şekilde programlandığı zaman

dilimidir. Opioidlerde genelde 5-12 dakikadır. Kilit süresinin gereksiz korkularla bu süre diliminin dışına çıkarılması HKA ilkesinden uzaklaşmak anlamına gelir.

İnfüzyon: Toplam opioid ihtiyacının %50'nden az olması önerilir (%50'den fazlasını boluslar oluşturmamalıdır) (44).



Şekil 7: Hasta kontrollü analjezi cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA) (44)

HKA endikasyonları: Akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağrılı girişimlerde erişkinler için uygundur. Bireyin sistemi kullanabilecek bilişsel düzeye sahip olması önemlidir (44).

HKA kontrendikasyonları:

- ❖ Hastanın kabul etmemesi
- ❖ Hastanın güvenli kullanımına engel oluşturabilecek düzeyde kognitif ve bilişsel yetersizlikler.
- ❖ Aşırı uçlardaki yaş gruplarına ait hastalar.
- ❖ Belirgin metabolik bozukluklar (sepsis)
- ❖ Şiddetli sıvı elektrolit bozukluğu

- ❖ Son dönemine erişmiş böbrek, karaciğer hastalığı
- ❖ Şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığı
- ❖ Uyku apnesi

Bu endikasyonlar ve kontrendikasyonlar mutlak değildir.

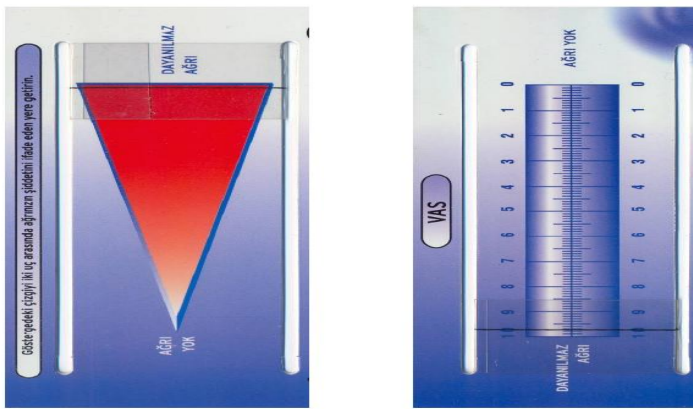
DİĞER İLAÇLAR VE YÖNTEMLER

Alfa₂ agonistleri: Operasyonda sistemik, ekstradural, tek başına veya lokal anestezi/morfin karışımı olarak verilen klonidinin ağrı ve ilave analjezik ihtiyacı azalttığına ilişkin birçok çalışma vardır. Her ne kadar etki mekanizması tam olarak kesin değilse de, spinal veya supraspinal seviyelerde inisi inhibitör noradrenerjik yollarda aktivasyon oluşturması muhtemeldir. Sedasyon, solunum depresyonu ve üriner retansiyon gibi yan etkileri vardır (29, 45).

Diğer yöntemler arasında *krioanaljezi, transkütan elektrik stimülasyonu, psikolojik yöntemler, hipnoz ve "biofeedback"* ağrı kontrolünde kullanılabilir (4, 5, 46-48).

VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS)

Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; “Ağrı yok” ile başlayıp “Dayanılmaz ağrı” ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada , hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak dikey hattın daha kolay anlaşıldığı kabul edilmektedir. Hasta, ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir. “Ağrı yok” başlangıcı ile bu nokta arası, cm olarak ölçülüp kayda alınır (24, 49).



Visüel Analog Skala (VAS)'nın iki yüzü

Şekil 8: VAS cetveli

Avantajları

1. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.
2. VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilir.
3. Sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür.
4. Ölçüm yeniden yapılabilir.

Dezavantajları

1. Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılığlara neden olabilmektedir.
2. Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması, VAS'ın yeterli olmasını engelleyebilir.
3. Ağrı değerlendirmesinin yapıldığı zamanın seçimi yanılığlara neden olabilir. Bu yanılığları önleyebilmek için, ağrı değerlendirmesini düzenli aralıklar ile yapmak uygun olur.
4. VAS değerlendirmesinin ve kayıtların aynı skala üzerinde yapılması durumunda, önceki ağrı şiddeti değerini görmek, sonraki ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde önyargıya neden olabilir.
5. Yaşlılarda VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir.

RAMSEY SEDASYON SKALASI (RSS)

Bilinç durumu ve sedasyonun derecesini ve ilaçların etkisini değerlendirmek için çeşitli skalalar kullanılmaktadır. Erişkinlerde en sık RSS kullanılmaktadır. Bunun dışında motor aktivite değerlendirme (Deulin ve ark.), çocuklarda ise COMFORT (Amos ve ark.) skalaları kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin ajitasyon, anksiyete yanı sıra mekanik ventilasyona toleransı da değerlendirmesi beklenir (49-50).

RSS'nin parametreleri:

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

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri Ameliyathanesinde, yerel etik komite onayı alınarak rastlantısal, prospektif bir çalışma olarak yapılmıştır. Olgulara, çalışma hakkında bilgi verilip yazılı onamları alınmıştır.

Çalışma, elektif abdominal histerektomi yapılması planlanan ASA I – II grubuna dahil 25-65 yaş arası, 50 olgu üzerinde uygulanmış olup olgular, rastlantısal olarak 25 kişilik iki gruba ayrılmışlardır.

ASA III, IV risk grubu olgular, kullanılacak ilaçlara veya bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olanlar, karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan olgular, son 24 saatte herhangi bir analjezik almış olan olgular, koagülopatisi olan olgular çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Olgulara, ameliyattan bir gün önce postoperatif dönemdeki ağrılarının şiddetini saptamak üzere VAS ile ağrılarını derecelendirmesi eğitimi verildi ve HKA cihazı (IL 60064 Abbott Laboratories-North Chicago USA) kullanımı konusunda bilgilendirildi.

Gerekli açlık süresini tamamlayan ve premedikasyon verilmeyen tüm hastalara; 20 G intraket ile venöz kanülasyon yapıldı. Operasyon için masaya alınan olgulara EKG (D II), noninvaziv arteriyel kan basıncı ve puls oksimetre ile SpO₂ değerlerinin monitorizasyonunu takiben induksiyon için 6 mg/kg tiyopental, 1 µg/kg fentanil, 0,1 mg/kg vekuronyum uygulandı. Kas gevşemesi için gerekli sürenin beklenmesini takiben, orotrakeal olarak entübe edilen olguların anestezi idamesi % 50 O₂/N₂O ve % 1 sevofluran ile sağlandı. Operasyon sonrası sevofluran ve N₂O akışı kesilerek, kas gevşetici etkisi geri döndürülen hastalar ekstübe edilerek uyandırıldı.

Postoperatif analjezi için hastalara intravenöz yolla hasta kontrollü analjezi (HKA) 24 saat süresince uygulandı. HKA için 0,3 mg/ml morfin (0.02 g/ml morfin hidroklorür içeren 1 ml ampul Morfin® -Biosel)içeren solüsyon hazırlandı. Bolus dozu 0,02mg/kg , kilitli kalma süresi 5 dakika, 4 saatlik maksimum kullanılabilecek doz 0,1 mg/kg olacak şekilde her iki gruba da uygulandı.

I. Grup hastalara (Diklofenak grubu) operasyon bitimine 15 dakika kala i.m 75 mg diklofenak sodyum (75 mg diklofenak sodyum /3 ml içeren ampul Dikloron® -Deva Holding A.Ş.) uygulandı. Diğer i.m diklofenak dozu 12 saat sonra serviste uygulandı.

II. Grup hastalara (Parasetamol grubu) operasyon bitimine 15 dakika kala, 15 dakikada gidecek şekilde 1 gr i.v parasetamol (10 mg/ml parasetamol 100 ml'lik flakon Perfalgan®- Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc.) uygulandı. Diğer i.v parasetamol dozları 24 saatte, 6 saat ara 1 gr olacak şekilde uygulandı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, kilo, boy, ASA, ameliyat süresi) kaydedildi. Operasyon öncesi, çalışma ilacının ilk enjeksiyonu öncesi, ekstübasyon sonu, 30. dakikada, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saatte SAB (sistolik arter basıncı), DAB (diyastolik arter basıncı), OAB (ortalama arter basıncı), KTA (kalp tepe atımı), SpO₂ (periferik oksijen saturasyonu) ölçülerek kaydedildi

Olgular, postoperatif 1 saat derlenme odasında, sonrasında serviste takip edildi. Olguların, ekstübasyon sonrası, postoperatif 30. dakika ve 1. saat derlenme odasında, 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saatte serviste ziyaret edilerek ağrılarının şiddeti VAS ile sedasyon dereceleri RSS ile değerlendirildi.

Olguların postoperatif dönemde ilk morfin istem süresi (dk.) ve 24. saatin sonunda total morfin tüketim miktarı (mg.) kaydedildi.

Olguların preoperatif, peroperatif 30. dakika ve 60. dakikada protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin aktivitesi ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerleri ölçüldü.

Bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı, kaşıntı ve solunum depresyonu gibi yan etkiler ve komplikasyonlar kaydedildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi gruplar arası karşılaştırmalarda varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

Tablo I: I. Grup (Diklofenak grubu) olguların demografik verileri

NO	PROTOKOL NO	İSİM	YAŞ	ASA	BOY(m)	KİLO(kg)
1	23759685724	G.Y.	45	I	1,62	65
2	50535737808	H.B	53	II	1,76	80
3	37840636670	E.G.	64	I	1,55	72
4	39553339022	G.G.	52	I	1,56	60
5	16001344204	İ.T.	47	II	1,54	62
6	18737426812	N.T.	40	I	1,64	70
7	19037127607	F.Z.	45	II	1,55	74
8	60664275848	R.S.K.	51	II	1,64	62
9	19470708964	S.D.	32	I	1,68	70
10	56830380362	F.Ö.	60	II	1,54	62
11	13645131510	F.B.	64	II	1,58	72
12	35377056916	G.D.	44	I	1,67	84
13	30016202670	A.D.K.	37	I	1,69	71
14	20366720152	G.A.S.	42	II	1,54	60
15	10994028294	N.Y.	43	I	1,57	65
16	18029665490	K.K.	50	II	1,66	90
17	38780046444	Ş.A.	58	II	1,60	85
18	69250202220	G.Ü.	45	I	1,73	76
19	37120740554	A.Z.	42	I	1,57	60
20	32578117644	R.İ.	63	I	1,60	55
21	21959065872	S.N.	34	I	1,60	49
22	20239899732	H.B.	34	I	1,53	50
23	54487573878	K.A.	44	I	1,59	65
24	22909477820	A.Y.	36	I	1,63	60
25	27077007268	N.D.	61	II	1,57	85

Tablo II: II. Grup (i.v parasetamol) olguların demografik verileri

NO	PROTOKOL NO	İSİM	YAŞ	ASA	BOY(m)	KİLO(kg)
1	27262794405	N.Y.	61	II	1,59	85
2	64662090360	G.Ö.	39	I	1,60	65
3	17518963314	M.T.	32	I	1,72	72
4	29995971584	H.G.	34	I	1,68	67
5	35288152004	H.D.	46	I	1,56	70
6	20141670146	H.K.	60	II	1,58	53
7	23195531470	F.E.	54	I	1,64	80
8	10406468830	D.Y.	51	II	1,65	90
9	11176595409	E.Ç.	49	I	1,64	56
10	45814753940	N.İ.Y.	46	II	1,70	64
11	24202781444	N.Ö.	35	I	1,75	76
12	55066148814	S.Ş.	60	II	1,53	55
13	34355306470	L.Ö.	42	II	1,75	90
14	28870899876	S.T.	51	II	1,68	74
15	23860876752	S.A.	40	I	1,67	72
16	10319243340	R.T.	41	I	1,76	70
17	33382847772	N.Ö.	43	II	1,70	64
18	53293037956	S.M.	40	II	1,56	76
19	37849269312	G.A.	30	I	1,69	73
20	23687244376	D.K.	45	II	1,67	80
21	26590505350	Ş.K.	45	II	1,53	70
22	45495388970	F.E.	46	II	1,60	63
23	37589106526	Ç.P.	44	II	1,76	80
24	32381129964	H.A.	47	I	1,55	64
25	30491492732	S.P.	44	I	1,76	85

BULGULAR

Demografik ve Klinik Özellikler

Diklofenak ve i.v parasetamol uygulanan hasta gruplarının yaş, kilo, boy, ameliyat süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,296$), ($p=0,103$), ($p=0,111$), ($p=0,893$).

Diklofenak ve i.v parasetamol grubu hastaların ASA dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,462$) (Tablo III).

Tablo III: Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri

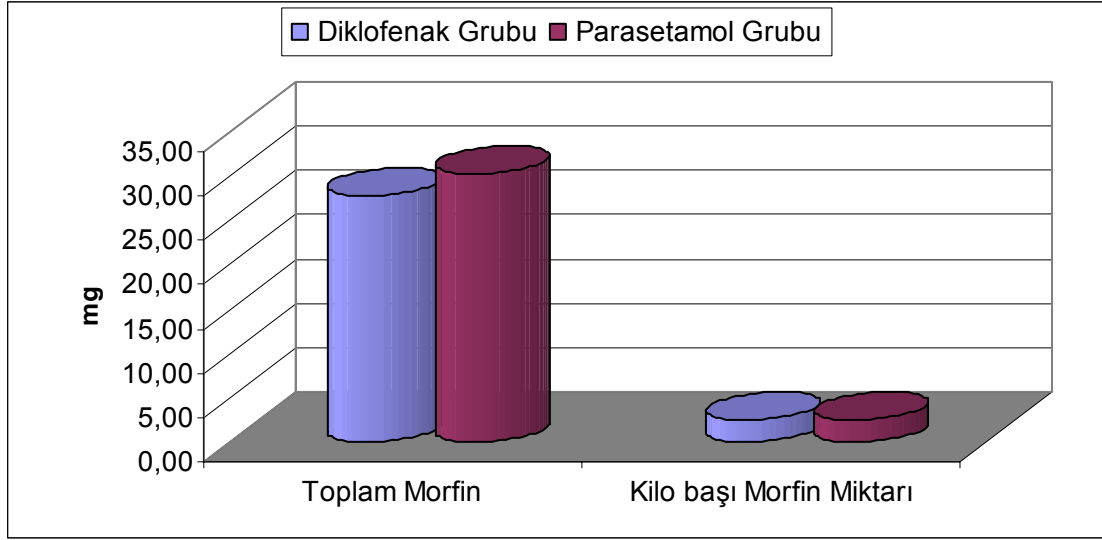
	Diklofenak Grubu	Parasetamol Grubu	t	p
Yaş (yıl)	47,76±10,4	44,96±8,19	1,06	0,296
Kilo(kg)	66,88±10,61	71,76±10,16	-1,66	0,103
Boy(cm)	163,48±6,69	165,28±7,61	-1,73	0,111
ASA I	15 (%60)	12 (%48)	$\chi^2:1,54$	$p=0,462$
ASAI	10 (%40)	13 (%52)	$\chi^2:1,54$	$p=0,462$
Ameliyat Süresi(dk)	101,94±30,0	103,0±25,51	0,134	0,893

Postoperatif Morfin Tüketimi

Grupların toplam morfin tüketimi, ilk morfin istem süresi ve kilo başına morfin tüketimi karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,126$), ($p=0,568$), ($p=0,968$) (Tablo IV)(şekil 9).

Tablo IV: Grupların toplam ve kilo başına morfin tüketimlerinin karşılaştırması

	Diklofenak Grubu	Parasetamol Grubu	t	p
Total Morfin (mg) (24saat)	27,59±4,5	30,08±6,59	-1,56	0,126
İlk morfin istem Zamanı (dk.)	64,7±12,5	66,79±13,24	0,573	0,568
Kilo başı Morfin Miktarı (mg)	2,46±0,39	2,45±0,43	0,04	0,968



Şekil 9: Grupların toplam ve kilo başına morfin tüketimlerinin karşılaştırması

Grupların VAS değerleri

Grupların VAS değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ekstübasyon sonu, 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24. saat VAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo V) (Şekil 10).

Tablo V: Grupların VAS ortalamalarının karşılaştırması

VAS	Diklofenak Grubu	Parasetamol Grubu	t	p
Ekstübasyon Sonu	4,8±1,35 ***	4,88±1,3***	-0,21	0,832
30. Dakika	4,28±1,4 ***	4,72±1,17***	-1,20	0,234
1. Saat	3,72±1,31 **	4,2±1**	-1,46	0,151
2. Saat	3,48±1,29 **	3,68±0,99 **	-0,61	0,542
3. Saat	3,16±1,14 **	3,32±0,85 **	-0,56	0,577
4. Saat	2,76±1,09 **	2,92±0,81 **	-0,59	0,559
6. Saat	2,44±0,92 **	2,52±0,65	-0,36	0,724
8. Saat	2,2±0,91	2,36±0,7	-0,70	0,49
10. Saat	2±0,71	2,32±0,69	-1,62	0,112
12. Saat	1,84±0,69	2,16±0,55	-1,81	0,076
18. Saat	1,76±0,66	2,08±0,57	-1,83	0,074
24. Saat	1,76±0,66	2,08±0,57	-1,83	0,074
F	109,73	88,14		
p	0,0001	0,0001		

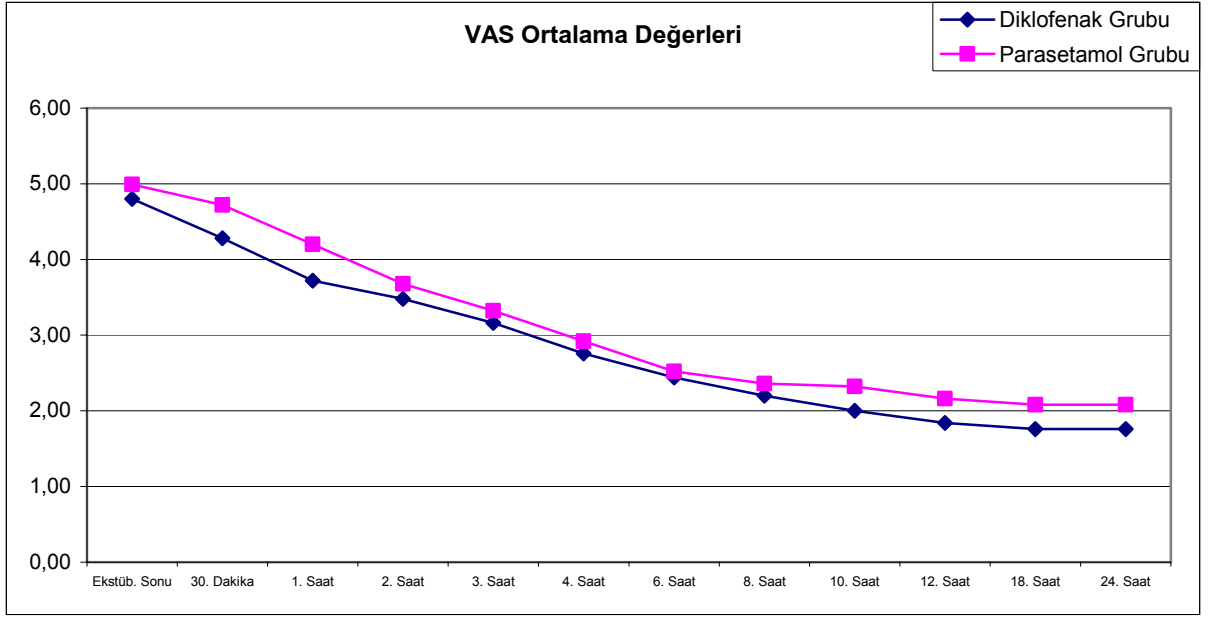
* $p<0,05$ grup içi anlamlı

** $P<0,01$ Grup içi çok anlamlı

*** $p<0,001$ Grup içi ileri derecede anlamlı

Diklofenak grubunun VAS değerleri incelendiğinde; ekstübasyon sonu $4,80\pm 1,35$, postoperatif 30. dakika $4,28\pm 1,40$, 1. saat $3,72\pm 1,31$, 2. saat $3,48\pm 1,29$, 3. saat $3,16\pm 1,14$, 4. saat $2,76\pm 1,09$, 6. saat $2,44\pm 0,92$, 8. saat $2,20\pm 0,91$, 10. saat $2\pm 0,71$, 12. saat $1,84\pm 0,69$ olarak belirlenmiş olup, ekstübasyon sonu ve postoperatif 30. dakika VAS değerleri; 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10. ve 12. 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 1.ve 2. saat değerleri; 4., 6., 8., 10., 12. 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). 3. saat değeri, 6., 8., 10. ve 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). 4. saat değeri, 10., 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). 6. saat değeri, 12. saat değerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup ($p<0,01$). diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo V)(şekil 10).

İ.V parasetamol grubunun VAS değerleri incelendiğinde; ekstübasyon sonu $4,88\pm 1,30$, postoperatif 30. dakika $4,72\pm 1,17$, 1. saat $4,20\pm 1$, 2. saat $3,68\pm 0,99$, 3. saat $3,32\pm 0,85$, 4. saat $2,92\pm 0,81$, 6. saat $2,52\pm 0,65$, 8. saat $2,36\pm 0,70$, 10. saat $2,32\pm 0,69$, 12. saat $2,16\pm 0,55$ olarak belirlenmiş olup, ekstübasyon sonu ve postoperatif 30. dakika VAS değerleri; 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 1. saat değeri, 2., 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). 2. saat değeri, 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). 3. saat değeri, 6., 8., 10. ve 12. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). 4. saat değeri, 8., 10., 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup ($p<0,01$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo V) (şekil 10).



Şekil 10: Grupların VAS ortalamalarının dağılımı

Ramsey Sedasyon Skalası (RSS)

Diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ekstübasyon sonu, 30.dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24. saat RSS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo VI) (Şekil 11).

Diklofenak grubunun ekstübasyon sonu, 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24. saat RSS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir. ($p=0,0001$). Ekstübasyon sonu RSS değerleri; 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,001$), 30.dakika ve 1. saat değerleri 6., 8., 10., 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$, $p<0,001$), 2.saat değerleri 8., 10., 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$), diğer zamanlar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($>0,05$).

İ.V parasetamol grubunun ekstübasyon sonu; 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10.,12, 18., 24.saat RSS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir ($p=0,0001$). Ekstübasyon sonu RSS değerleri; 4., 6., 8., 10., 12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,01$), 30.dakika ve 1.saat değerleri; 6., 8.,10.,12., 18., 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$, $p<0,001$), 2.saat değerleri 8.,10.,12., saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$), diğer zamanlar arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($>0,05$) (Tablo VI) (Şekil 11)

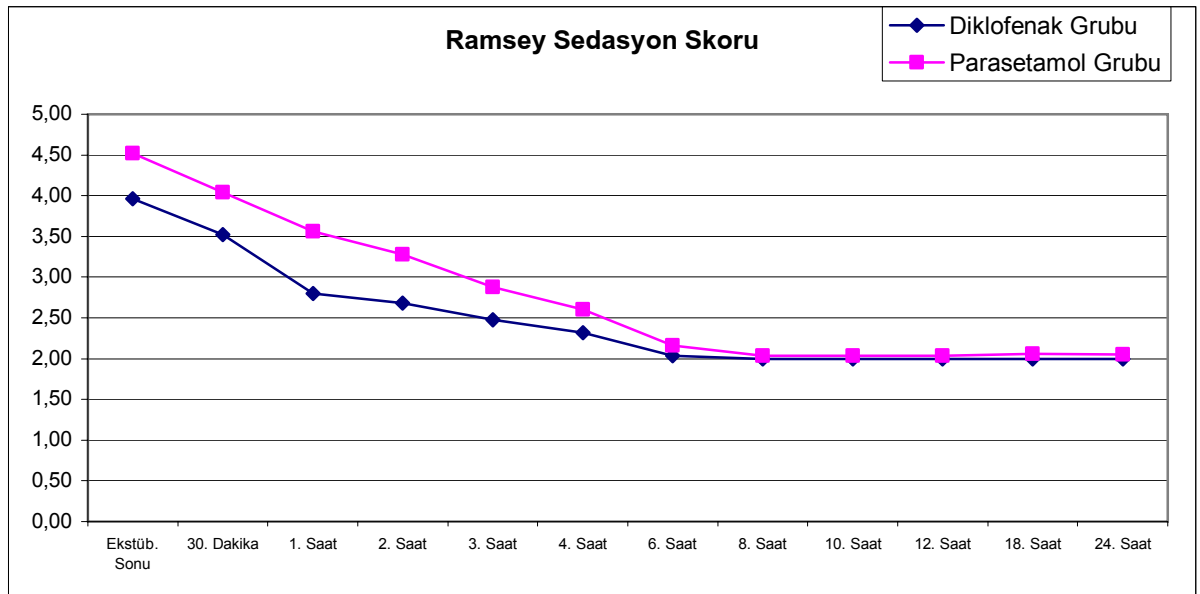
Tablo VI: Grupların RSS değerlerinin karşılaştırmaları

RSS	Parasetamol		t	p
	Diklofenak Grubu	Grubu		
Ekstübasyon Sonu	3,96±0,68 ***	4,52±0,65**	-2,98	0,005†
30. Dakika	3,52±0,82 **	4,04±1,02**	-1,98	0,053
1. Saat	2,8±0,71 ***	3,56±0,82***	-3,51	0,001†
2. Saat	2,68±0,75 *	3,28±0,79**	-2,75	0,008†
3. Saat	2,48±0,65	2,88±0,73	-2,05	0,046†
4. Saat	2,32±0,48	2,6±0,71	-1,64	0,107
6. Saat	2,04±0,2	2,16±0,37	-1,41	0,164
8. Saat	2±0	2,04±0,2	-1,00	0,322
10. Saat	2±0	2,04±0,2	-1,00	0,322
12. Saat	2±0	2,04±0,2	-1,00	0,322
18. Saat	2±0	2,06±0,18	-1,01	0,334
24. Saat	2±0	2,05±0,21	-1,03	0,336
F	139	108		
p	0,0001	0,0001		

*p<0.05 Grup içi anlamlı

** P<0.01 Grup içi çok anlamlı

*** p<0.001 Grup içi ileri derecede anlamlı † p<0.05 Gruplar arası anlamlı

**Şekil 11:** Grupların zamana göre RSS değerleri dağılımı

Sistolik Arter Basıncı (SAB)

Grupların SAB değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ameliyat öncesi, ilk enjeksiyon öncesi, ekstübasyon sonu, 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 24. saat SAB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo VII) (Şekil 12).

Diklofenak grubunun SAB değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $142,72\pm 10,90$ mmHg, ilk enjeksiyon öncesi $123,72\pm 8,56$ mmHg, ekstübasyon sonu $149,68\pm 12,01$ mmHg, postoperatif 30. dakika $138,60\pm 12,89$ mmHg, 1. saat $135,36\pm 9,65$ mmHg, 2. saat $129,64\pm 9,29$ mmHg, 3. saat $128,20\pm 11,21$ mmHg, 4. saat $131,16\pm 9,09$ mmHg, 6. saat $125,72\pm 9,48$ mmHg, 8. saat $123,04\pm 10,17$ mmHg, 10. saat $125,28\pm 11,63$ mmHg, 12. saat $126,64\pm 12,74$ mmHg, 18. saat $127,36\pm 8,57$, 24. saat $127,2\pm 8,64$ olarak belirlenmiş olup; ameliyat öncesi SAB değeri 2., 3., 4., 6., 8., 10. 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İlk enjeksiyon öncesi değeri, ekstübasyon sonu, 30.dakika ve 1.saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Ekstübasyon sonu değeri, 30.dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 30. dakika değeri, 2., 3., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 1.saat değeri, 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 4. saat değeri, 8. saat değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ($p<0,05$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo VII) (Şekil 12).

İ.V parasetamol grubunun SAB değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $146,52\pm 9,54$ mmHg, ilk enjeksiyon öncesi $126,28\pm 8,66$ mmHg, ekstübasyon sonu $150,4\pm 12,27$ mmHg, $134,72\pm 10,11$ mmHg, 3. saat $134,16\pm 10,76$ mmHg, 4. saat $128,96\pm 13,13$ mmHg, 6. saat $125\pm 12,29$ mmHg, 8. saat $126,76\pm 13,75$ mmHg, 10. saat $127,68\pm 11,34$ mmHg, 12. saat $127,60\pm 8,23$ mmHg, 18. saat $127,36\pm 8,57$ mmHg, 24. saat $127,2\pm 8,64$ olarak belirlenmiş olup; ameliyat öncesi SAB değeri, ilk enjeksiyon öncesi, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İlk enjeksiyon öncesi değeri, ekstübasyon sonu, 30.dakika ve 1., 2. ve 3.saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Ekstübasyon sonu değeri, 30.dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24.saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 30. dakika değeri, 2., 3., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 1. ve 2. saat değeri, 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 3. saat değeri, 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ($p<0,001$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo VII) (Şekil 12).

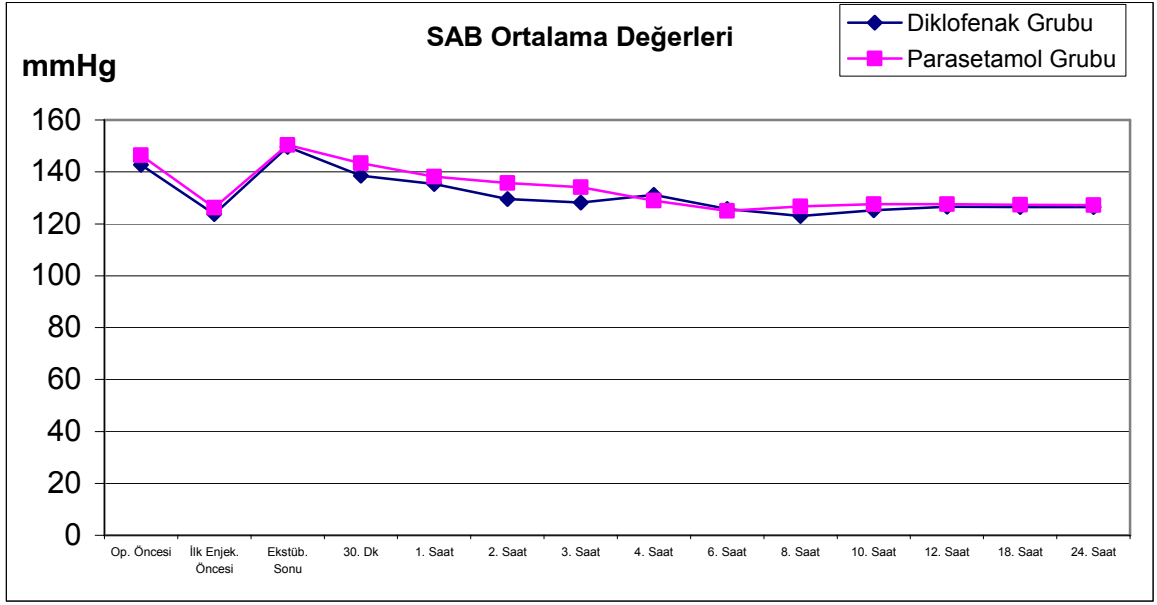
Tablo VII: Grupların SAB değerlerinin karşılaştırılması (mmHg)

SAB	Parasetamol		t	p
	Diklofenak Grubu	Grubu		
Operasyon Öncesi	142,72±10,9***	146,52±9,54***	-1,31	0,196
İlk Enjeksiyon Öncesi	123,72±8,56***	126,28±8,66***	-1,05	0,298
Ekstübasyon Sonu	149,68±12,01 ***	150,4±12,27***	-0,21	0,835
30. Dakika	138,6±12,89***	143,44±11,07***	-1,43	0,161
1. Saat	135,36±9,65***	138,24±13,07***	-0,89	0,38
2. Saat	129,64±9,29	134,72±10,11***	-1,91	0,062
3. Saat	128,2±11,21	134,16±10,76***	-1,92	0,061
4. Saat	131,16±9,09*	128,96±13,13	0,69	0,494
6. Saat	125,72±9,48	125±12,29	0,23	0,818
8. Saat	123,04±10,17	126,76±13,75	-1,09	0,282
10. Saat	125,28±11,63	127,68±11,34	-0,74	0,464
12. Saat	126,64±12,74	127,6±8,23	-0,32	0,753
18. Saat	126,48±12,77	127,36±8,57	-0,29	0,776
24. Saat	126,44±12,74	127,2±8,64	-0,25	0,806
F	22,42	40,55		
p	0,0001	0,0001		

* $p<0,05$ Grup içi anlamlı

** $P<0,01$ Grup içi çok anlamlı

*** $p<0,001$ Grup içi ileri derecede anlamlı



Şekil 12: Grupların SAB değerlerinin zamana göre dağılımı

Diastolik Arter Basıncı(DAB)

Grupların DAB değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ameliyat öncesi, ilk enjeksiyon öncesi, ekstübasyon sonu, 30. dakika, 1., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat DAB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak i.v parasetamol grubunun 2., 3. ve 4. saat DAB ortalamaları diklofenak grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo VIII) (Şekil 13).

Diklofenak grubunun DAB değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $92\pm 9,41$ mmHg, ilk enjeksiyon öncesi $79,88\pm 7,59$ mmHg, ekstübasyon sonu $91,68\pm 9,25$ mmHg, postoperatif 30. dakika $88,68\pm 10,31$ mmHg, 1. saat $86,08\pm 10,5$ mmHg, 2. saat $82,84\pm 9,5$ mmHg, 3. saat $80,12\pm 9,86$ mmHg, 4. saat $82,16\pm 11,21$ mmHg, 6. saat $82,28\pm 9,12$ mmHg, 8. saat $79,28\pm 8,91$ mmHg, 10. saat $81,44\pm 10,23$ mmHg, 12. saat $83,88\pm 8,72$ mmHg, 18. saat $83,76\pm 8,44$, 24. saat $83,64\pm 8,61$ olarak belirlenmiş olup; Ameliyat öncesi ve ekstübasyon sonu DAB değeri 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İlk enjeksiyon öncesi değeri, ekstübasyon sonu ve 30. dakika değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). 30. dakika değeri, 3. ve 8. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ($p<0,001$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo VIII) (Şekil 13).

İ.V parasetamol grubunun DAB değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi 93,84±7,41 mmHg, ilk enjeksiyon öncesi 83±7,23 mmHg, ekstübasyon sonu 94,8±11,95 mmHg, postoperatif 30. dakika 89,56±7,25 mmHg, 1. saat 88,6±11,36 mmHg, 2. saat 90,56±11,53 mmHg, 3. saat 86,84±10,88 mmHg, 4. saat 84,56±8,71 mmHg, 6. saat 82,64±9,21 mmHg, 8. saat 84±10,42 mmHg, 10. saat 83,88±9,08 mmHg , 12. saat 82,76±9,48 mmHg, 18. saat 82,64±9,36, 24. saat 82,68±9,48 olarak belirlenmiş olup; ameliyat öncesi DAB değeri, ilk enjeksiyon öncesi, 4., 6., 8., 10.,12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001). İlk enjeksiyon öncesi değeri, ekstübasyon sonu ve 2. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,001). Ekstübasyon sonu değeri, 3., 4., 6., 8., 10.,12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001). 2. saat değeri, 8. ve 12. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup (p<0,05), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo VIII) (Şekil 13).

Tablo VIII: Grupların DAB değerlerinin karşılaştırması (mmHg)

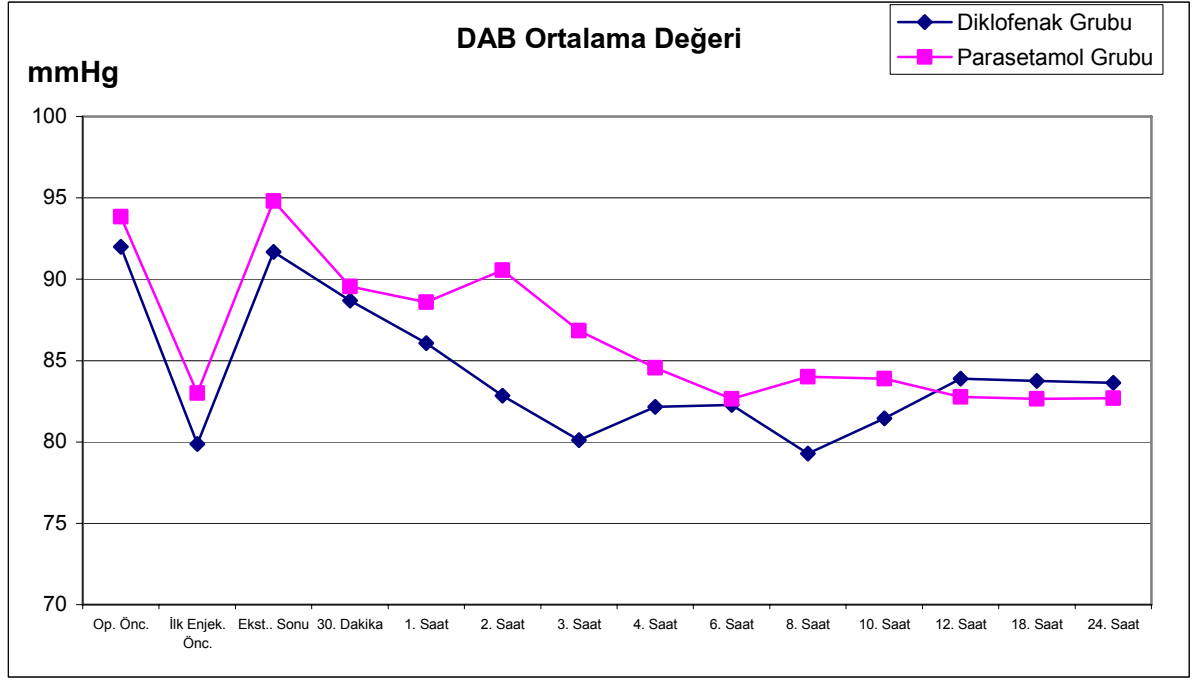
DAB	Parasetamol		t	p
	Diklofenak Grubu	Grubu		
Operasyon Öncesi	92±9,41***	93,84±7,41***	-0,77	0,446
İlk Enjeksiyon Öncesi	79,88±7,59***	83±7,23***	-1,49	0,143
Ekstübasyon Sonu	91,68±9,25***	94,8±11,95***	-1,03	0,307
30. Dakika	88,68±10,31	89,56±7,25	-0,35	0,729
1. Saat	86,08±10,5	88,6±11,36	-0,81	0,419
2. Saat	82,84±9,5	90,56±11,53*	-2,58	0,013 †
3. Saat	80,12±9,86	86,84±10,88	-2,29	0,027 †
4. Saat	82,16±11,21	84,56±8,71	-0,85	0,402
6. Saat	82,28±9,12	82,64±9,21	-0,14	0,89
8. Saat	79,28±8,91	84±10,42	-1,72	0,092
10. Saat	81,44±10,23	83,88±9,08	-0,89	0,377
12. Saat	83,88±8,72	82,76±9,48	0,44	0,666
18. Saat	83,76±8,44	82,64±9,36	0,44	0,659
24. Saat	83,64±8,61	82,68±9,48	0,38	0,709
F	5,82	7,86		
p	0,0001	0,0001		

*p<0.05 Grup içi anlamlı

** P<0.01 Grup içi çok anlamlı

*** p<0.001 Grup içi ileri derecede anlamlı

† p<0.05 Gruplar arası anlamlı



Şekil 13: Grupların DAB değerlerinin zamana göre dağılımı

Ortalama Arter Basıncı (OAB)

Grupların OAB değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ameliyat öncesi, ilk enjeksiyon öncesi, ekstübasyon sonu, 1., 2., 4., 6., 8., 10. ve 12. saat OAB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo VI). Ancak i.v parasetamol grubunun 30. dakika ve 3. saat OAB ortalamaları diklofenak grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,019, p=0,034$) (Tablo IX) (Şekil 14).

Diklofenak grubunun OAB değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $110,92\pm 8,75$ mmHg, ilk enjeksiyon öncesi $93,04\pm 7,46$ mmHg, ekstübasyon sonu $113,76\pm 9,69$ mmHg, postoperatif 30. dakika $104,84\pm 10,19$ mmHg, 1. saat $104,20\pm 9,16$ mmHg, 2. saat $100,12\pm 8,09$ mmHg, 3. saat $98,60\pm 8,45$ mmHg, 4. saat $101,60\pm 9,6$ mmHg, 6. saat $97,96\pm 8,2$ mmHg, 8. saat $95,72\pm 10,59$ mmHg, 10. saat $97,16\pm 9,81$ mmHg, 12. saat $99,44\pm 10,4$ mmHg, 18. saat $99,10\pm 10,22$ mmHg, 24. saat $99\pm 6,6$ mmHg olarak belirlenmiş olup; ameliyat öncesi OAB değeri, ilk enjeksiyon öncesi, 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İlk enjeksiyon öncesi değeri, ekstübasyon sonu, 30. dakika, 1. ve 4. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı

derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Ekstübasyon sonu değeri, 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10.,12.,18., ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 30. dakika değeri, 8. ve 12.,18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 1. saat değeri, 8. saat değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ($p<0,01$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo IX) (Şekil 14).

İ.V parasetamol grubunun OAB değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $115,40\pm7,96$ mmHg, ilk enjeksiyon öncesi $95,80\pm7,07$ mmHg, ekstübasyon sonu $117,36\pm11,39$ mmHg, postoperatif 30. dakika $111,40\pm8,96$ mmHg, 1. saat $107,72\pm11,84$ mmHg, 2. saat $104,56\pm10$ mmHg, 3. saat $104,24\pm9,82$ mmHg, 4. saat $100,64\pm9,89$ mmHg, 6. saat $98,12\pm9,66$ mmHg, 8. saat $98,64\pm10,13$ mmHg, 10. saat $99,84\pm8,48$ mmHg , 12. saat $98,96\pm6,75$ mmHg 18.saat $99,12\pm6,61$ mmHg 24.saat $99\pm6,6$ olarak belirlenmiş olup; ameliyat öncesi OAB değeri, ilk enjeksiyon öncesi, 1., 2., 3., 4., 6., 8.,10.,12.,18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İlk enjeksiyon öncesi değeri, ekstübasyon sonu, 30.dakika, 1., 2., ve 3. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Ekstübasyon sonu değeri, 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 30. dakika değeri, 8. ve 12. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 1. saat değeri, 8. saat değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ($p<0,01$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo IX) (Şekil 14).

Tablo IX: Grupların OAB değerlerinin karşılaştırması (mmHg)

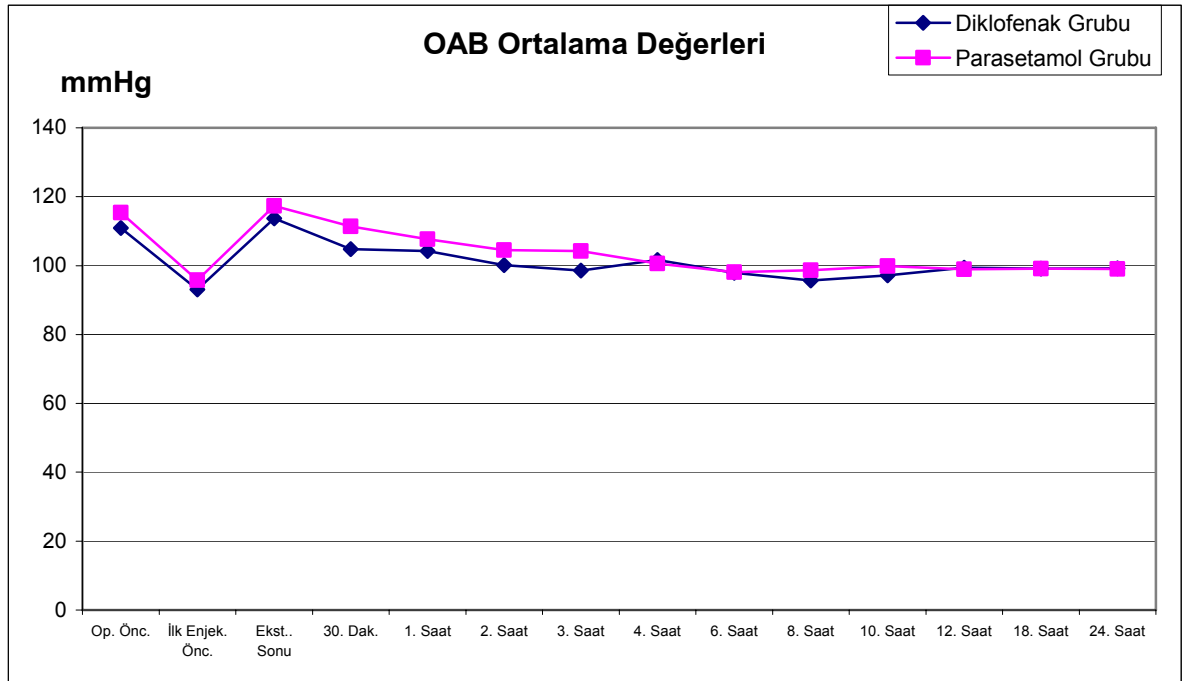
OAB	Diklofenak Grubu	Parasetamol Grubu	t	p
Operasyon Öncesi	110,92±8,75***	115,4±7,96***	-1,89	0,064
İlk Enjeksiyon Öncesi	93,04±7,46***	95,8±7,07***	-1,34	0,186
Ekstübasyon Sonu	113,76±9,69***	117,36±11,39***	-1,20	0,235
30. Dakika	104,84±10,19***	111,4±8,96***	-2,42	0,019 †
1. Saat	104,2±9,16**	107,72±11,84**	-1,18	0,245
2. Saat	100,12±8,09	104,56±10	-1,73	0,091
3. Saat	98,6±8,45	104,24±9,82	-2,18	0,034 †
4. Saat	101,6±9,6	100,64±9,89	0,35	0,729
6. Saat	97,96±8,2	98,12±9,66	-0,06	0,95
8. Saat	95,72±10,59	98,64±10,13	-1,00	0,324
10. Saat	97,16±9,81	99,84±8,48	-1,03	0,307
12. Saat	99,44±10,4	98,96±6,75	0,19	0,847
18. Saat	99,10±10,22	99,12±6,61	0,00	0,998
24. Saat	99,2±10,15	99±6,6	0,08	0,934
F	13,91	27,55		
p	0,0001	0,0001		

*p<0.05 Grup içi anlamlı

** P<0.01 Grup içi çok anlamlı

*** p<0.001 Grup içi ileri derecede anlamlı

† p<0.05 Gruplar arası anlamlı



Şekil 14: Grupların OAB değerlerinin zamana göre dağılım

Kalp Tepe Atımı (KTA)

Grupların KTA değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ekstübasyon sonu ve 30. dakika KTA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo VII). Ancak i.v parasetamol grubunun ameliyat öncesi, ilk enjeksiyon öncesi, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10. ve 12. saat KTA ortalamaları diklofenak grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo X) (Şekil 15).

Diklofenak grubunun KTA değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $71,44\pm 6,53$ atım/dakika, ilk enjeksiyon öncesi $69,08\pm 3,82$ atım/dakika, ekstübasyon sonu $72,12\pm 6,86$ atım/dakika, postoperatif 30. dakika $68,92\pm 5,89$ atım/dakika, 1. saat $67,56\pm 6,06$ atım/dakika, 2. saat $65,96\pm 6,58$ atım/dakika, 3. saat $66,84\pm 6,22$ atım/dakika, 4. saat $66,68\pm 5,94$ atım/dakika, 6. saat $66,76\pm 6,23$ atım/dakika, 8. saat $65,40\pm 6,12$ atım/dakika, 10. saat $66\pm 7,51$ atım/dakika, 12. saat $65,84\pm 6,41$ atım/dakika 18. saat $65,72\pm 6,25$ atım/dk, 24. saat $66,12\pm 6,37$ atım/dk olarak belirlenmiş olup; ameliyat öncesi KTA değeri, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İlk enjeksiyon öncesi değeri, ekstübasyon sonu, 2., 8., 10., ve 12., 18., ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Ekstübasyon sonu değeri, 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., ve 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 30. dakika KTA değeri, 2., 8., 10., ve 12., 18. ve 24. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ($p<0,01$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo X) (Şekil 15).

İ.V parasetamol grubunun KTA değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $75,71\pm 7,60$ atım/dakika, ilk enjeksiyon öncesi $71,96\pm 3,22$ atım/dakika, ekstübasyon sonu $74,42\pm 7,46$ atım/dakika, postoperatif 30. dakika $69,29\pm 16,17$ atım/dakika, 1. saat $72,75\pm 6,93$ atım/dakika, 2. saat $71,37\pm 7,48$ atım/dakika, 3. saat $71,63\pm 6,34$ atım/dakika, 4. saat $71\pm 5,08$ atım/dakika, 6. saat $71,08\pm 5,40$ atım/dakika, 8. saat $71,71\pm 5,50$ atım/dakika, 10. saat $70,54\pm 4,60$ atım/dakika, 12. saat $71,38\pm 60$ atım/dakika, 18. saat $71,42\pm 6,06$ atım/dk, 24. saat $71,42\pm 6,11$ atım/dk olarak belirlenmiş olup; ameliyat öncesi KTA değeri, 30. dakika ve 10. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup ($p<0,05$), diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo X) (Şekil 15).

Tablo X: Grupların KTA değerlerinin karşılaştırması (atım/dakika)

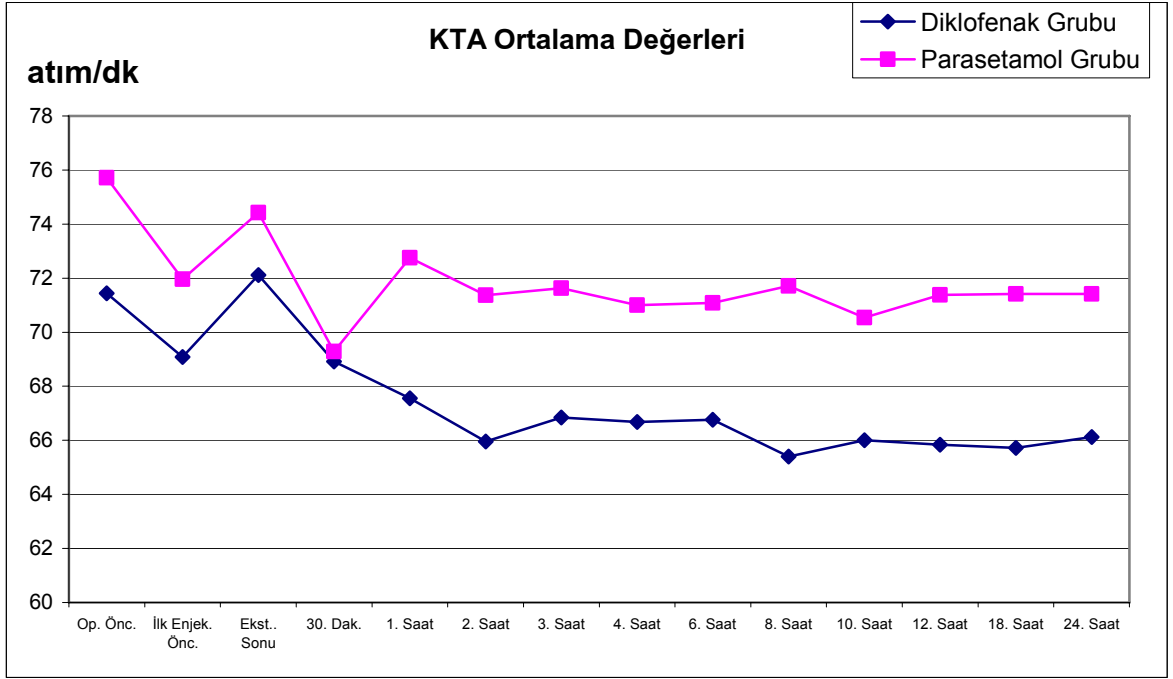
KTA	Parasetamol		t	p
	Diklofenak Grubu	Grubu		
Operasyon Öncesi	71,44±6,53***	75,71±7,6*	-2,11	0,04 †
İlk Enjeksiyon Öncesi	69,08±3,82***	71,96±3,22	-2,85	0,007 †
Ekstübasyon Sonu	72,12±6,86***	74,42±7,46	-1,12	0,267
30. Dakika	68,92±5,89**	69,29±16,17	-0,11	0,915
1. Saat	67,56±6,06	72,75±6,93	-2,79	0,008 †
2. Saat	65,96±6,58	71,37±7,48	-2,69	0,01 †
3. Saat	66,84±6,22	71,63±6,34	-2,67	0,01 †
4. Saat	66,68±5,94	71±5,08	-2,73	0,009 †
6. Saat	66,76±6,23	71,08±5,4	-2,59	0,013 †
8. Saat	65,4±6,12	71,71±5,5	-3,79	0,0001 †
10. Saat	66±7,51	70,54±4,6	-2,54	0,014 †
12. Saat	65,84±6,41	71,38±6	-3,12	0,003 †
18. Saat	65,72±6,25	71,42±6,06	-3,24	0,002 †
24. Saat	66,12±6,37	71,42±6,11	-2,97	0,005 †
F	13,07	2,32		
p	0,0001	0,008		

*p<0.05 Grup içi anlamlı

** P<0.01 Grup içi çok anlamlı

*** p<0.001 Grup içi ileri derecede anlamlı

† p<0.05 Gruplar arası anlamlı



Şekil 15: Grupların KTA değerlerinin zamana göre dağılımı

Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO₂)

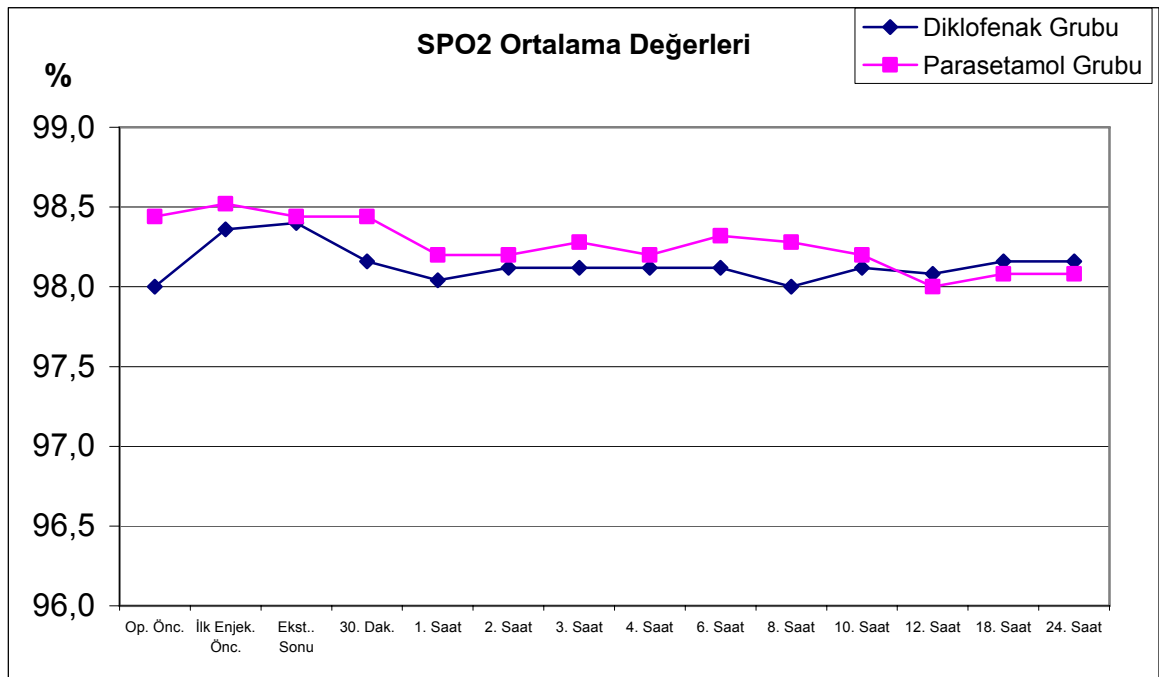
Grupların SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ameliyat öncesi, ilk enjeksiyon öncesi, ekstübasyon sonu, 30. dakika, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12. ve 24.saat SpO₂ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo XI) (Şekil 16)

Diklofenak grubunun SpO₂ (%) değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi 98±0,76, ilk enjeksiyon öncesi 98,36±0,49, ekstübasyon sonu 98,40±0,50, postoperatif 30. dakika 98,16±0,55, 1. saat 98,04±0,61, 2. saat 98,12±0,78, 3. saat 98,12±0,67, 4. saat 98,12±0,83, 6. saat 98,12±0,83, 8. saat 98±0,87, 10. saat 98,12±0,67, 12. saat 98,08±0,49 18. saat 98,16±0,55, 24. saat 98,13±0,65 olarak belirlenmiş olup, zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo XI) (Şekil 16).

İ.V parasetamol grubunun SpO₂ değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi 98,44±0,87, ilk enjeksiyon öncesi 98,52±0,59, ekstübasyon sonu 98,44±0,92, postoperatif 30. dakika 98,44±0,77, 1. saat 98,20±0,65, 2. saat 98,20±0,58, 3. saat 98,28±0,46, 4. saat 98,20±0,76, 6. saat 98,32±0,75, 8. saat 98,28±0,61, 10. saat 98,20±0,76, 12. saat 98±1,15, 18.saat 98,08±1.19, 24.saat 98,18±1,14 olarak belirlenmiş olup, zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo XI) (Şekil 16).

Tablo XI: Grupların SpO₂ değerlerinin karşılaştırması (%)

SpO ₂	Diklofenak Grubu	Parasetamol Grubu	t	p
Operasyon Öncesi	98±0,76	98,44±0,87	-1,90	0,063
İlk Enjeksiyon Öncesi	98,36±0,49	98,52±0,59	-1,05	0,3
Ekstübasyon Sonu	98,4±0,5	98,44±0,92	-0,19	0,849
30. Dakika	98,16±0,55	98,44±0,77	-1,48	0,146
1. Saat	98,04±0,61	98,2±0,65	-0,90	0,373
2. Saat	98,12±0,78	98,2±0,58	-0,41	0,682
3. Saat	98,12±0,67	98,28±0,46	-0,99	0,327
4. Saat	98,12±0,83	98,2±0,76	-0,35	0,725
6. Saat	98,12±0,83	98,32±0,75	-0,89	0,376
8. Saat	98±0,87	98,28±0,61	-1,32	0,193
10. Saat	98,12±0,67	98,2±0,76	-0,40	0,695
12. Saat	98,08±0,49	98±1,15	0,32	0,751
18. Saat	98,16±0,55	98,08±1,19	0,31	0,761
24. Saat	98,13±0,65	98,18±1,14	0,33	0,689
F	0,932	1,23		
p	0,520	0,256		

**Şekil 16: Grupların SpO₂ değerlerinin zamana göre dağılımı**

Koagülasyon Parametreleri

Grupların PT değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ameliyat öncesi, 30. dakika ve 1. saat PT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo XII) (Şekil 17).

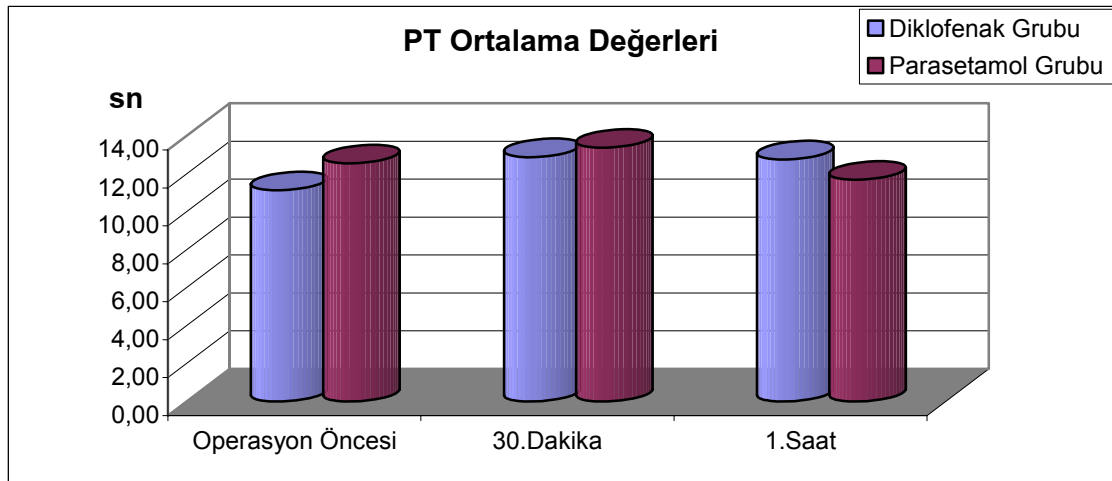
Diklofenak grubunun PT (sn) değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $12,7\pm0,89$ sn, 30.dakika $13,86\pm3,24$ sn, 1.saat $14,32\pm2,63$ sn olarak belirlenmiş olup, PT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,065$) (Tablo XII) (Şekil 17).

İ.V parasetamol grubunun PT değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $13,09\pm1,05$ sn, 30.dakika $13,38\pm1,14$ sn, 1.saat $14,91\pm2,81$ sn olarak belirlenmiş olup, 1. saat PT değeri ameliyat öncesi ve 30. dakika değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) (Tablo XII) (Şekil 17).

Tablo XII: Grupların PT ortalamalarının karşılaştırması (sn.)

PT	Diklofenak Grubu	Parasetamol Grubu	T	p
Ameliyat Öncesi	$12,7\pm0,89$	$13,09\pm1,05$	-1,39	0,171
30.Dakika	$13,86\pm3,24$	$13,38\pm1,14$	-0,50	0,622
1.Saat	$14,32\pm2,63$	$14,91\pm2,81^{**}$	0,60	0,555
F	3,10	9,85		
p	0,065	0,003		

** $P<0.01$ Grup içi çok anlamlı



Şekil 17: Grupların PT ortalamalarının karşılaştırılması

Grupların Protrombin aktivitesi (%) değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ameliyat öncesi, 30. dakika ve 1. saat protrombin aktivite ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo XIII) (Şekil 18).

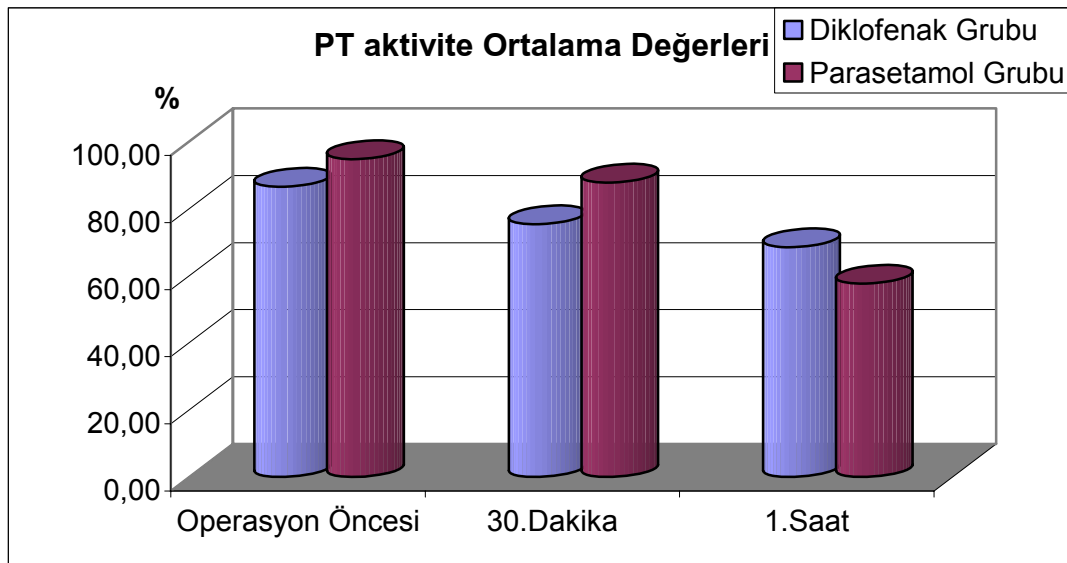
Diklofenak grubunun protrombin aktivitesi değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $93,03\pm 23,78$, 30.dakika $82,29\pm 16,99$, 1.saat $79,38\pm 19,11$ olarak belirlenmiş olup, protrombin aktivitesi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,053$) (Tablo XIII) (Şekil 18).

İ.V parasetamol grubunun protrombin aktivitesi değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $98,22\pm 12,49$, 30.dakika $87,68\pm 13,99$, 1.saat $78,44\pm 19,12$ olarak belirlenmiş olup, ameliyat öncesi protrombin aktivitesi değeri 30. dakika ve 1. saat değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 30. dakika değeri, 1. saat değerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Tablo XIII) (Şekil 18).

Tablo XIII: Grupların Protrombin aktivitesi ortalamalarının karşılaştırması (%)

PT Aktivite	Diklofenak Grubu	Parasetamol Grubu	T	p
Ameliyat Öncesi	93,03±23,78	98,22±12,49*	-0,96	0,341
30.Dakika	82,29±16,99	87,68±13,99	-1,21	0,231
1.Saat	79,38±19,11	78,44±19,12	0,17	0,865
F	3,13	16,09		
p	0,53	0,0001		

* $p<0.05$ Grup içi anlamlı



Şekil 18: Grupların Protrombin aktivitesi ortalamalarının karşılaştırılması

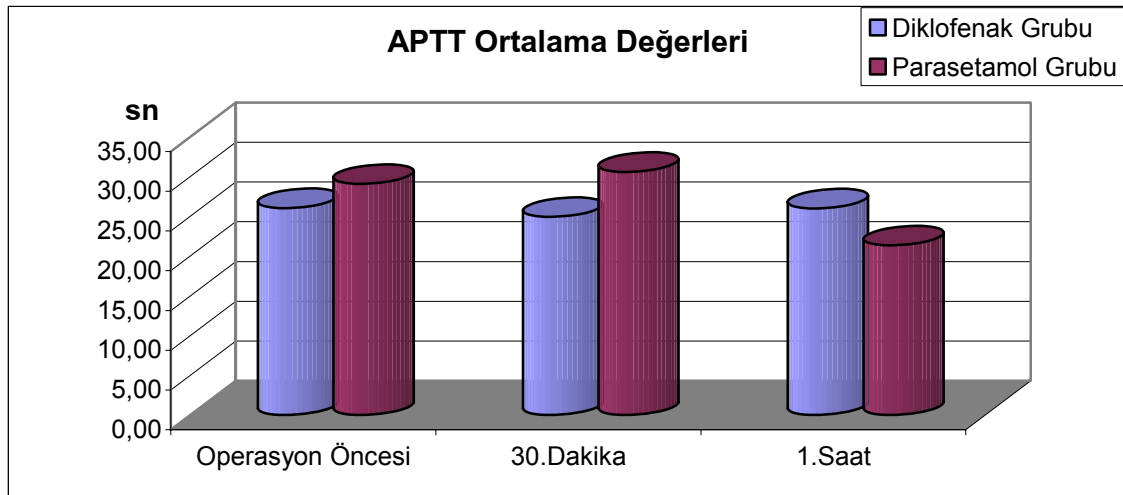
Grupların aPTT değerleri (%) karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ameliyat öncesi, 30. dakika ve 1. saat aPTT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo XIV) (Şekil 19).

Diklofenak grubunun aPTT değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $29,49\pm 2,48$ sn, 30.dakika $28,47\pm 4,78$ sn, 1.saat $29,21\pm 4,65$ sn olarak belirlenmiş olup, aPTT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,497$) (Tablo XIV) (Şekil 19).

İ.V parasetamol grubunun aPTT değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $30,16\pm 2,92$ sn, 30.dakika $30,59\pm 4,87$ sn, 1.saat $28,5\pm 3,77$ sn olarak belirlenmiş olup, aPTT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,09$) (Tablo XIV) (Şekil 19).

Tablo XIV: Grupların aPTT ortalamalarının karşılaştırması (sn)

APTT	Diklofenak Grubu	Parasetamol Grubu	T	p
Ameliyat Öncesi	29,49±2,48	30,16±2,92	-0,87	0,388
30.Dakika	28,47±4,78	30,59±4,87	-1,54	0,131
1.Saat	29,21±4,65	28,5±3,77	0,59	0,558
F	0,70	2,47		
p	0,497	0,09		



Şekil 19: Grupların aPTT ortalamalarının karşılaştırılması

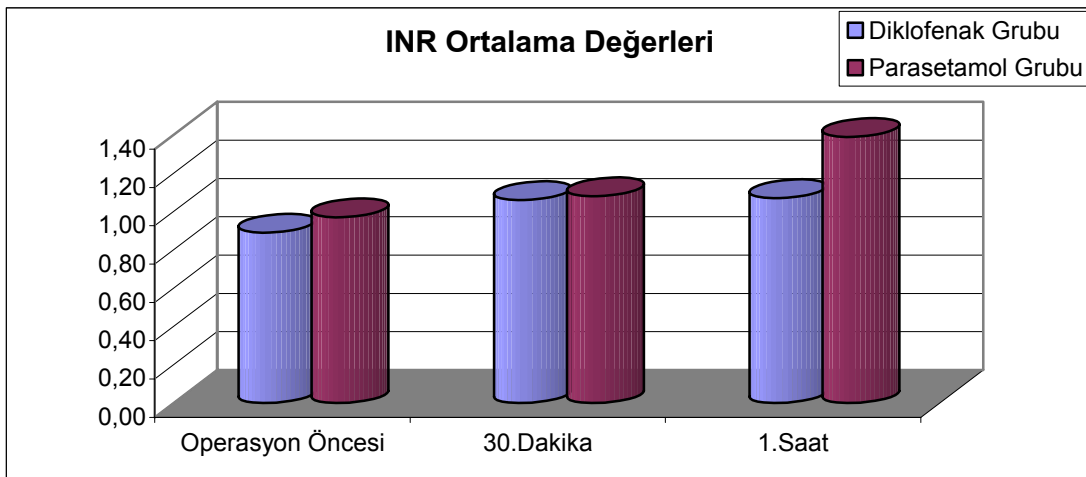
Grupların INR değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ameliyat öncesi, 30. dakika ve 1. saat INR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo XV) (Şekil 20).

Diklofenak grubunun INR değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $0,97\pm0,23$, 30.dakika $1,10\pm0,37$, 1.saat $1,15\pm0,33$ olarak belirlenmiş olup, INR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,08$) (Tablo XV) (Şekil 20).

İ.V parasetamol grubunun INR değerleri incelendiğinde; ameliyat öncesi $1,01\pm0,09$, 30.dakika $1,08\pm0,11$, 1.saat $1,13\pm0,42$ olarak belirlenmiş olup, INR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ($p=0,09$) (Tablo XV) (Şekil 20).

Tablo XV: Grupların INR ortalamalarının karşılaştırması

INR	Diklofenak Grubu	Parasetamol Grubu	T	p
Ameliyat Öncesi	$0,97\pm0,23$	$1,01\pm0,09$	-0,82	0,414
30.Dakika	$1,10\pm0,37$	$1,08\pm0,11$	0,21	0,838
1.Saat	$1,15\pm0,33$	$1,13\pm0,42$	0,18	0,857
F	2,64	1,55		
p	0,08	0,222		



Şekil 20: Grupların INR ortalamalarının karşılaştırılması

Yan Etkiler

Diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının bulantı ve kusma varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,757$), ($p=0,637$) (Tablo 16).

Grupların başdönmesi varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,683$) (Tablo 16).

Grupların ağız kuruluğu varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,752$) (Tablo 16).

Grupların baş ağrısı varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,312$) (Tablo 16).

Grupların kaşıntı varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,551$) (Tablo 16).

Tablo 16: Yan Etkilerin Karşılaştırılması

		Diklofenak Grubu		Parasetamol Grubu		
Bulantı	Var	8	32,00%	7	28,00%	$X^2:0,09$
	Yok	17	68,00%	18	72,00%	$p=0,757$
Kusma	Var	3	12,00%	2	8,00%	$X^2:0,22$
	Yok	22	88,00%	23	92,00%	$p=0,637$
Başdönmesi	Var	3	12,00%	4	16,00%	$X^2:0,16$
	Yok	22	88,00%	21	84,00%	$p=0,683$
Ağız Kuruluğu	Var	6	24,00%	8	32,00%	$X^2:0,09$
	Yok	19	76,00%	17	68,00%	$p=0,752$
Baş ağrısı	Var	1	4,00%	0	0,00%	$X^2:1,02$
	Yok	24	96,00%	25	100,00%	$p=0,312$
Kaşıntı	Var	2	8,00%	1	4,00%	$X^2:0,35$
	Yok	23	92,00%	24	96,00%	$p=0,551$

TARTIŞMA

Ağrı duyusu, kişinin geçmişteki deneyimleri ve kişilik yapısı ile ilişkilidir. Ağrının algılanmasındaki kişisel farklılıklar, cerrahinin kaynağı ve travmanın derecesinden daha önemlidir. Hastanın anksiyetesi, hastaneye gelişle birlikte artacaktır. Hastada; hastane, ölüm, anestezi, ağrı duyma, sakat kalma korkularından biri veya birkaçı bulunabilir. Özellikle, yapılacak ameliyatla ilgili bilginin tipi ve derecesi, kültürel, sosyoekonomik faktörler, ailesel ve kişisel faktörler ve bunların dışında ameliyat süresi de postoperatif ağrıyı arttırmaktadır (51).

Postoperatif dönemde ortaya çıkan ağrı, organizmada çeşitli organ ve sistem fonksiyonlarını etkilemekte, kardiyovasküler, solunum, endokrin ve renal fonksiyonlardaki değişiklikler sonucunda hastanın huzursuzluğunu arttırmaktadır. Cerrahi travmaya yanıt olarak gelişen inflamasyon ve infeksiyon, cerrahi stres yanıt olarak tanımlanan farklı fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Ağrı nedeniyle hareketlerin kısıtlanması sonucunda tromboembolik olaylar da artmaktadır (2, 17).

Bundan dolayı, cerrahi uygulama sonrası hastanın şikayetlerini azaltmak veya ortadan kaldırmak amacıyla pek çok yöntem geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu yöntemler içinde en fazla opioidler, LA, NSAİİ'lar metamizol ve parasetamol kullanılmaktadır. Bu ilaçların sistemik olarak verilmesinden sonra solunum depresyonu, kusma, bulantı, gastrointestinal şikayetler, üriner retansiyon, ürtikeryal reaksiyonlar, SSS değişiklikleri, kardiyak toksisite ve hipotansiyon gibi yan etkilerin olduğu da bir gerçektir (17, 52).

Ağrı kontrolünde etkinliği arttırmaya yönelik çalışmalar ancak son 20 yıl içerisinde ideal opioidi aramayı bir kenara bırakıp optimal uygulama yöntemini bulmaya yönelmiştir. Geçmiş tarihsel çağlara dayanan ağrı tedavisinin hekim tarafından belirlenmesi ve uygulamanın hasta tarafından, kendisi gereksindiğinde gerçekleştirilmesi prensibini savunan Sechzer 'in klinik çalışmaları, küçük i.v opioid dozları ile geleneksel yöntem ile elde edildiğinden daha düşük dozda daha etkin ağrı kontrolü sağlandığını ortaya koymuştur. HKA yöntemiyle ağrı düzeyine göre analjezik ilaç dozu titre edilebilmekte ve birçok merkezde güvenle kullanılmaktadır. (12)

Stanley G. ve ark'nın (53) abdominal histerektomilerde morfin ve petidin HKA' nın doz gereksinimini, etkinliğini, yan etkilerini değerlendirdikleri bir çalışmada 24 saatlik morfin tüketimi ortalama 70 mg. olarak bulunmuştur. Çalışmadaki tüm hastalarda % 20 oranında rahatsız edici bulantı, % 10 oranında çeşitli seviyelerde sedasyon gözlenmiştir.

Woodhouse ve ark'nın (54) abdominal histerektomilerde farklı HKA rejimlerini uyguladıkları hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında morfinin kullanımının ağrı ve doza bağlı olarak bulantı kusma üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bir gruba 1 mg morfin, 5 dk kilitli kalma süresi ile 40 sn. içerisinde, başka bir gruba da aynı miktar morfin 1 dk kilitli kalma süresi içinde 5 dk içerisinde uygulanmıştır. Gruplar arasında VAS değeri ve bulantı kusma arasında fark bulunmamış, bulantının her iki grupta sadece opioid kullanılan diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek seyrettiği saptanmıştır.

Ağrının fizyopatolojisi konusundaki bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen, birçok hastada postoperatif analjezinin sağlanmasında halen yetersiz kalmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinden mevcut memnuniyetsizlik kısmen tek ajan tedavilerine bağlı olabilir. Major abdominal, ortopedik ve torasik girişimlerden sonra, farklı analjeziklerin birlikte kullanılmaları ile aditif yada sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilmesi ve uygulanan daha düşük analjezik dozu ve de yan etki profilindeki farklılıklar nedeniyle, yan etkilerinin azaltılmasını amaçlayan dengeli analjezi yöntemi önerilmektedir. Bu amaçla Kehlet ve Dahl (55), üst batın ameliyatlarında HKA ile opioid ve NSAİİ kullanmışlar ve plasebo grubuna göre bu dengeli analjezi yönteminin morfin kullanımını % 20-35 oranında azalttığını bildirmişlerdir.

Dengeli analjezi teorisinde, sıklıkla morfin ile parasetamol gibi opioid ve non opioid analjezik kombinasyonu sonucu ağrı giderilmesi ve opioid azaltıcı etki değerlendirilerek test edilmiştir.

Opioidler, endojen opioidlerin merkezi sinir sistemindeki spesifik reseptörler üzerindeki etkilerini taklit ederek analjezi sağlar. Opioid agonistler arasında morfin, maliyetinin düşük olması ve minimal kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle halen sık kullanılan ajanlardır.

Parasetamol ilk kez bir fenasetin metaboliti olarak tanımlanmıştır. Analjezik ve antipiretik etkinliği asetilsalisilik asit ile karşılaştırılabilir, ancak inflamasyon üzerine etkisi azdır. Parasetamol, prostaglandin sentezini sağlayan sinir sistemi siklooksijenazini selektif olarak inhibe eden, santral etkili bir ilaçtır. Spinal serotonerjik yollara dayanan diğer santral mekanizmalar da parasetamolün etki mekanizmasına dahil olabilir.

Oral parasetamolün farklı cerrahi girişimlerde, postoperatif ağrı kontrolünde etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğu birçok yayında bildirilmiştir (56). Ancak oral parasetamolün cerrahi sonrası kullanımı sınırlıdır. Ayrıca paranteral parasetamol kullanımının oral alıma göre daha hızlı etki başlangıcına ve daha uzun etki süresine sahip olduğu birçok yayında

bildirilmiştir. Parasetamolun analjezik etkisinin ilacın kan konsantrasyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir. İ.v uygulanan parasetamol, analjezik etki başlangıcına 15 dakika içinde ulaşır (57). Petterson ve ark' ı (58) parasetamolün oral ve i.v yolla uygulamalarından sonra biyoyararlanımını karşılaştırdıkları çalışmada; i.v parasetamolün infüzyon sonrası plazma parasetamol konsantrasyonunun 40 dakika içinde pik yaptığını, sonra da küçük bir değişkenlikle düşüşe geçtiğini, bunun yanında oral uygulama sonrası plazma parasetamol konsantrasyonlarının oldukça değişken ve tahmin edilemez olduğunu göstermişlerdir. Bununla beraber Piletta ve ark. (59) parasetamolün santral analjezik etkisi üzerine yaptıkları çalışmada; parasetamolün analjezik etkinliğini kan beyin bariyerini geçerek gösterdiğini belirterek gözlenen pik etkinin pik plazma konsantrasyonunu değil, pik serebrospinal sıvı konsantrasyonunu yansıttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada parasetamolun BOS' da yaklaşık 2 saat içinde pik yaptığı, bunun da çalışmadaki analjezik profille uyumlu olduğu ortaya konmuştur .

Parasetamolün kombinasyon çalışmalarında, opioid azaltıcı etkilerinin olduğu, toplam opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir (47-49). Hasta memnuniyetinin artmasına ilaveten, toplam maliyetin düşeceği de gösterilmiştir (2).

Bu çalışmamızda elektif histerektomi operasyonlarında intravenöz (i.v) parasetamol ile intramüsküler (i.m) diklofenak sodyum uygulamasının postoperatif morfin tüketimi ve analjezi kalitesi üzerine etkileri araştırıldı.

Binhas M. ve ark'nın (60) elektif redüksiyon mamoplastisi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarında; cerrahi bitiminde 1 saat önce uygulanan 2 gr. Propasetamol uygulamasının, erken postoperatif dönemde, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha iyi analjezi sağladığını ve morfin kullanımını azalttığını saptamışlardır.

Hynes D ve ark'nın (61) total kalça artroplastisi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde tekrarlayan i.v parasetamol hidroklorid ve i.m diklofenak dozlarının analjezik etkinliği ve tolerabilitesini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, spinal anestezi altında tek taraflı komplikasyonsuz total kalça artroplastisi uygulanan hastaları üç gruba ayırmışlardır. İv parasetamol grubundaki hastalarda doz sonrası 60. dakikada plasebo grububuna göre daha yüksek ağrı dindirilmeme skoru elde edilmesine karşın bu farklılık diklofenak ve plasebo arasında gözlenmemiş ve sonuçta 5 saat ara ile iki iv parasetamol 1 gr infüzyonuyla sağlanan analjezik etkinin, diklofenak 75 mg im enjeksiyonuyla sağlanana benzer olduğu görülmüş, doz sonrası 5. ve 10. saatlerde i.v parasetamol ve diklofenak arasında anlamlı farklılık

saptanmamıştır. 5 ve 10 saat sonra tekrar ilaç alan hastaların sayısının ve tedavinin hasta tarafından global değerlendirilmesinin analizi ile de i.v parasetamol ve diklofenagin her ikisinde plasebodan anlamlı olarak daha etkin olduğu doğrulanmıştır.

Van Aken H ve ark'nın (62) i.v parasetamol, morfin ve plasebonun tekrarlayan infüzyonlarının relatif analjezik etkinliklerinin ve tolerabilitelerinin karşılaştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada; genel anestezi altında bir ya da daha fazla gömülü üçüncü molar diş çıkarılması sonrası orta şiddetli postoperatif ağrısı olan hastalar üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 15 dakikalık i.v parasetamol 1 gr infüzyonuna ilaveten 5 saat sonra 15 dakikalık i.v parasetamol 500 mg infüzyonu, ikinci gruba 10 mg morfin enjeksiyonundan 5 saat sonra 5 mg i.m enjeksiyon, üçüncü gruba ise eşdeğer i.v infüzyon ya da i.m enjeksiyon şeklinde plasebo uygulanmıştır. Doz sonrası ilk 5 saatte, iki aktif ilaç ve plasebo arasında ağrı yoğunluğundaki değişim skorları toplamı ve toplam ağrı dindirme açılarından yüksek oranda anlamlı farklılık saptanmıştır. 5 saatlik süreç sonunda tekrar ilaç gereksinimi olan hasta sayısı plasebo grubunda morfin ve i.v parasetamol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Fakat parasetamol ve morfin grubu arasında anlamlı fark saptanmamışlardır.

Hernandez-Palazon ve ark.'nın (63) spinal füzyon cerrahisi uygulanan hastalarda morfin tedavisine iv parasetamol eklendiğinde ortaya çıkan analjezik etkinlik ve yan etki insidansının değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, parasetamolün morfin kullanımını azaltıcı etkisi % 46 olarak bulunmuştur.

Delbos A ve ark'nın (64) yaptığı çalışmada iv parasetamol grubunda morfin tüketimi anlamlı olarak azalmıştır. 24 saatlik sürede gereken toplam HKA dozu %24 oranda azalmıştır.

Peduto VA ve ark'nın (65) yaptığı çalışmada, 24 saatlik ölçüm içinde toplam morfin miktarı i.v parasetamol grubunda plaseboya göre anlamlı olarak azalmıştır. Toplam morfin dozu açısından % 46 oranında morfin azaltıcı etki saptanmıştır. Benzer şekilde Hernandez-Palazon J ve ark'nın (63) yaptığı çalışmada da bir fark gözlenmeyen ilk dört saatin dışında, morfinin kümülatif dozları i.v parasetamol alan hastalarda plaseboya göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur . Morfin azaltıcı etki %46 olarak saptanmıştır.

Altıntaş ve ark'nın (66) diskektomi, laminektomi yapılan hastalarda HKA yöntemiyle morfin ve peroperatif i.v parasetamol kullanılarak yaptıkları çalışmada; I. gruba operasyon bitiminden 15 dk. önce 1 gr. İ.v parasetamol verilerek doz 6 saatte tekrarlanmış, II. Gruba operasyon bitiminden 15 dk. önce 2 mg.morfin ve 6 saatte bir plasebo serum fizyolojik verilmiş, morfin tüketimi 24 saat sonunda Grup I de ortalama 17,9 mg. iken Grup II de

ortalama morfin tüketimini 51,5 mg. olarak saptanmışlardır. İ.v parasetamol grubunda morfin tüketiminin anlamlı olarak azalmış olduğunu bulmuşlardır.

Toygar ve ark'nın (67) lomber disk hernisi operasyonu geçiren hastalarda HKA yöntemiyle morfin ve i.v parasetamol kullanılarak yaptıkları çalışmada; I. gruba anestezi indüksiyonundan 15 dk. önce, II. Gruba peroperatif i.v parasetamol ve III. Gruba serum fizyolojik uygulanmış, morfin tüketimi açısından değerlendirildiğinde 24 saat sonunda grup I ve II arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak iv parasetamol kullanılan gruplarda kontrol grubuna göre morfin tüketiminin anlamlı olarak azalmış olduğunu bulmuşlardır.

Varassi G ve ark'nın (68) elektif histerektomi sonrası i.v parasetamol ya da ketorolak ile kombine edildiğinde gereken relatif morfin dozunun karşılaştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada; morfin, bolus dozu 0,02 mg/kg, dışarıda tutma aralığı 5 dk, ilk 1 saatte 0.1 mg/kg max doz olacak şekilde ayarlanmış bir HKA cihazı ile uygulanmıştır. Yapılan değerlendirmede iki grup arasında morfin gereksinimi açısından fark saptanmamıştır. Hastaların değerlendirdiği global etkinlik her iki grupta benzer saptanmış iyi ya da mükemmel olarak değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da Varassi G ve ark'nın (68) çalışmalarına benzer sonuçlar bulunmuş olup grupların toplam morfin tüketimi ve kilo başına morfin tüketimi karşılaştırıldığında; diklofenak grubunda total morfin kullanımı (27,59±4,5 mg), kilo başına tüketilen morfin miktarı (2,46±0,39 mg) ve i.v parasetamol grubunda morfin kullanımı (30,08±6,59 mg), kilo başına tüketilen morfin miktarı (2,45±0,43 mg) olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Toygar P ve ark'nın (67) çalışmalarında; ilk morfin istem zamanı grup I' de 27.5 dk. , grup II'de 20. dk., grup III'de ise uyanır uyanmaz analjezik ihtiyacı saptanmıştır.

Fletcher D ve ark'nın (69) ratlara i.v morfin, i.v parasetamol ve diklofenak uygulayarak yaptıkları çalışmada; her ilaç için pik değere ilk enjeksiyondan 10-20 dk. sonra ulaşmışlar ve ek analjezik ihtiyacı 40-80 dk. sonra bulunmuştur.

Altıntaş ve ark (66) yaptıkları çalışmada; ilk morfin istem zamanı grup I' de 54.75 dk. grup II' de 19.50 dk. olarak saptanmışlardır.

Bizim çalışmamızda da Altıntaş ve ark'nın (66) yalnız i.v parasetamol kullanarak yaptıkları çalışmalarına benzer şekilde ilk morfin istem zamanı; diklofenak grubunda 64,7 dk., i.v parasetamol grubunda 66,79 dk. bulunmuş olup, aralarında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu değerler ilaçların eliminasyon yarı ömrü ile doğru orantılıdır.

Peduto VA ve ark' nın (65) yaptıkları çalışmalarında, i.v parasetamol grubunda cerrahi sonrası ilk saatlerde daha düşük ağrı skorlarına doğru bir eğilim olmakla birlikte, 24 saatte VAS ve VRS ile değerlendirilen ağrı yoğunluğunun her iki tedavi grubunda da gittikçe azalmış olduğunu saptamışlardır.

Hernandez-Palazon ve ark.'nın (63) çalışmasında, 40. ve 56. saatlerde ağrı skorları iv parasetamol alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük, bunun dışında ağrı değerlendirilmesi 72 saatlik çalışma süresince her iki grupta benzer olarak saptanmıştır.(diğer zamanlarda fark saptanmamıştır.)

Hynes D ve ark'nın (61) çalışmasında i.v parasetamol ve diklofenak gruplarında, toplam ağrı yoğunluğu göstergelerinin her üçüde plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Altıntaş ve ark'nın (66) yaptıkları çalışmada, yapılan değerlendirmede VAS'a göre 0. dakika ölçüm değerlerinde Grup I'deki değerler, Grup II'ye göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuş, daha sonraki değerlendirmelerde Grup I'in , grup II'ye göre 4. ve 24. saatlerdeki VAS değerlerinin daha düşük seyrettiğini saptamışlardır. Bu sonuçlara göre i.v parasetamol ve morfinin birlikte kullanılmasının aditif yada sinerjistik etki sağladığı, analjezi kalitesini arttırdığı yani dengeli analjezi oluşturulduğu düşünülebilir.

Varassi G ve ark'nın (68) ağrı şiddeti değerleri de; her iki grupta benzer şekilde, her iki grupta da ağrı şiddetinde ilk saat içinde belirgin bir düşüş olduğunu gözlemişlerdir. VAS ve VRS değerleri arasında yüksek korelasyon saptanmıştır.

Delbos A ve ark'nın (64) tüm değerlendirme noktalarında, iki grup arasında ağrı yoğunluğundaki değişimler yada global etkinlik açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Toygar ve ark'nın (67) çalışmalarında, VAS skoru kontrol grubuna göre postoperatif 3. saatten itibaren amaçlanan $VAS \leq 3$ düzeyine gelmiştir. Kontrol grubunda ise yaklaşık postoperatif 4. saatten itibaren amaçlanan düzeye inebilmiştir.

Bizim çalışmamızda grupların VAS değerleri karşılaştırıldığında; postoperatif 3. saatten itibaren amaçlanan $VAS \leq 3$ düzeyine gelmiştir . Diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının VAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Postoperatif VAS değerlendirmesi yapılırken, ağrısız, hafif sedatize hastaların bile ilk saatlerde daha yüksek bir VAS değeri söylediklerini tespit ettik. Bu nedenle VAS değerlendirmesinin bilişsel açıdan bizim hastalarımıza uygun olmadığı kanaatindeyiz.

Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunum fonksiyonları üzerine kötü etkileri ve sedasyon nedeniyle uyanmayı geciktirici etkileri gelmektedir. Çalışmamızda bu etkiyi göz ardı etmemek için postoperatif dönemde hastaların saturasyon düzeyleri gözlemlendi ve hastaların ağrı değerleri ile Ramsey sedasyon skorlamaları yapıldı.

Hernandez-Palazon ve ark.'nın (63) çalışmalarında; tüm hastalar için sedasyonun derecesi genellikle hafiflemiş, ancak cerrahi izleyen üçüncü günde sedasyon i.v parasetamol grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Sonuçta ortopedik postoperatif ağrısı olan hastalarda opioid rejimine i.v parasetamol eklenmesinin güvenli, etkin olduğu ve ağrı azaltıcı etkisinin bulunduğu saptanmıştır.

Altıntaş ve ark.'nın (66) yaptıkları çalışmalarında; hastaların Ramsey değerlerinde, 0. dakikada anlamlı fark saptanmamıştır. 0. dakikada Grup I'de 13 hastada Ramsey değeri 1 iken, Grup II'de 6 hastada Ramsey değeri 1 olarak saptanmış. Diğer zamanlarda yapılan ölçümlerde her iki grupta ve gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda grupların RSS değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ekstübasyon sonu, Ramsey Sedasyon skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir .

İlaçların hemodinami üzerine etkisi ve ağrı duyan hastalarda bir gösterge olacağı düşünülerek hastaların kalp atım hızı (KAH), sistolik (SAB), diastolik (DAB) ve ortalama arter basıncı değerleri ölçüldü.

Avelleneda C ve ark.'nın (70), tek doz i.v parasetamol 1gr, ketarolak 30 mg ve metamizol 2gr uygulanmasının kalp cerrahisi sonrası hemodinamik parametreler ve postoperatif ağrı üzerine etkilerini kıyaslamak amacıyla yaptıkları çalışmada; elektif koroner ve/veya kalp kapak cerrahisi geçiren hastalarda mekanik ventilasyon ve orotrakeal entübasyondan ayrıldıktan sonra, 15 dakikalık infüzyonla parasetamol 500 mg, metamizol 2 gr, ketarolak 30 mg olacak şekilde randomize edilmiştir. Başlangıçta ve ilaç infüzyonundan 15, 30, 45 ve 60 dakika sonra KAH, SAB, DAB, sistolik pulmoner arter basıncı, diastolik pulmoner arter basıncı, santral venöz basınç, pulmoner kapiller wedge basıncı ölçülmüştür. Başlangıçta ve 60.dakikada hemodinamik değişkenler ve kan gazları ölçülmüştür. Ağrı, başlangıçta ve 60 dakika sonra sözel oranlama skalası kullanılarak değerlendirilmiştir. Tüm çalışma ilaçları ile 60 dakikada anlamlı ağrı kesici etki oluşmuştur. Hiçbir ilacın analjezik etkinliği, hemodinamik olarak stabil hastalara uygulandığında hemodinamik parametrelerde klinik olarak anlamlı bozulma ile ilgili bulunmamıştır.

Altıntaş ve ark'nın (68) yaptıkları çalışmada; hemodinamik parametrelerde en yüksek değerleri, ilk analjezik ihtiyacı duydukları sürelerde saptamışlar ve ağrının azaldığı ileri saatlerde ise hemodinaminin daha stabil seyrettiğini gözlemlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda grupların SAB değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının SAB değer ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Grupların DAB değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının operasyon öncesi, ilk enjeksiyon öncesi, ekstübasyon sonu, 30. dakika, 1., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat DAB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak i.v parasetamol grubunun 2., 3. ve 4. saat DAB ortalamaları diklofenak grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Grupların OAB değerleri karşılaştırıldığında; Diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının operasyon öncesi, ilk enjeksiyon öncesi, ekstübasyon sonu, 1., 2., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat OAB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak i.v parasetamol grubunun 30. dakika ve 3. saat OAB ortalamaları diklofenak grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Grupların KTA değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının ekstübasyon sonu ve 30. dakika KTA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak i.v parasetamol grubunun operasyon öncesi, ilk enjeksiyon öncesi, 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saat KTA ortalamaları diklofenak grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DAB, OAB ve KTA ortalama değerleri başlangıç değerinden % 20 sapma göstermediği ve medikal tedavi gerektirecek düzeyde olmadığı için klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Altıntaş ve ark (66) SpO₂ değeri ölçümlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamışlar. Ancak her iki grupta da 20. dk. değerine göre 60. dk. 2. saat değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte, klinik olarak anlamlı bulunmamış ve naloksan kullanımını gerektirecek şiddette solunum depresyonu saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda da grupların SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının SpO₂ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmaz. Ancak çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir.

Altıntaş ve ark'nın (66) çalışmasında, hastalar izlenmi ve hiçbir hastada kanama artışına ait bulguya rastlanmamıştır. Bu sonuç benzer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Varassi G ve ark'nın (68) çalışmalarında, koagülasyon parametrelerinde (kanama zamanı, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı) klinik olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir, ancak ketorolak grubunda kanama zamanında i.v parasetamole göre bir uzama eğilimi gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda PT, aPTT, INR değerleri karşılaştırıldığında; diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının operasyon öncesi, 30. dakika ve 1. saat PT ortalamaları arasında olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Altıntaş ve ark'nın çalışmasında (66) yan etkiler açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır, fakat zamanlar arasında fark saptanmıştır. 30. dk'da bulantı kusma insidansı diğer zamanlara oranla daha yüksek olarak bulunmuştur.

Delbos ve ark'ın (64) yaptığı çalışmada her iki grup arasında yan etkiler açısından fark saptanmamış, i.v parasetamolün çok az yan etki ile iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Van Aken H ve ark'nın (62) çalışmasında; i.v parasetamol iyi tolere edilmiş ve hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiş, yan etkiler i.v parasetamol grubunda, morfin grubuna göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır.

Hynes D ve ark'nın (61), Peduto VA ve ark'nın (65), Delbos A ve ark'nın (64) çalışmalarında hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiş, Toygar ve arkadaşları da yan etki insidansını düşük saptamışlardır.

Toygar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 6 olguda bulantı kusma saptamışlardır. Çalışmamızda diklofenak ve parasetamol gruplarının bulantı kusma insidansı arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamız da ise her iki grupta toplam 20 vakada gözlenen bulantı kusmanın opioid uygulamanın yanı sıra jinekolojik operasyonlarda postoperatif bulantı kusma insidansının daha fazla görülmesine bağlı olabileceği kanaatindeyiz.

Altıntaş ve ark'nın (66) çalışmalarında da parasetamol ve morfin alan grupta genel aktivite, uyku düzeni, ruhsal durum ve yemek yeme düzeninin etkileniminin morfin alan gruba göre daha az olduğu saptanmıştır. Bu da morfinin tüketilen dozunun fazlalığı nedeniyle yan etkilerinin (çevreye ilgisizlik , öfori, disfori, midenin geç boşalması bulantı, kusma , baş dönmesi) daha fazla görülmesine bağlanmıştır.

Varassi G ve ark (68) çalışmalarında parasetamol için avantajlı bir kar-zarar profili saptamışlar. Her ne kadar yan etkiler her iki tedavi grubunda az sayıda görüldüyse de

parasetamol grubunda gastrointestinal yan etkilerin sayısında azalma olduğunu saptamışlardır.

Bulantı insidansı, önceden geçirilmiş anestezi, opioid kullanımı ve ağrının kendisi gibi pek çok faktöre dayalıken, bu çalışmalarında hastaların %50'sinde görülmesini uygulanan anesteziyle uyumlu olarak saptamışlardır..

Bizim çalışmamızda da diklofenak ve i.v parasetamol gruplarının bulantı ve kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu ve baş ağrısı varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Parasetamolün yapılan meta-analizlerde opioide bağlı yan etki insidansını etkilemediği gözlenmiştir. Bunun nedeninin opioid ilişkili yan etkilerinin çoğunun cerrahi strese bağlı nöral refleksler tarafından ya da anestezinin postoperatif devam eden etkisinden dolayı olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

Ağrı, insanlığın varolduğu günden beri problem olarak süre gelmektedir. Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaç ve karmaşık uygulama sistemlerinin kullanımda olmasına karşın, halen birçok hasta cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi görmektedir. Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli, bir faktördür.

Majör abdominal, ortopedik ve torasik girişimlerden sonra, farklı analjeziklerin birlikte kullanılmaları ile aditif yada sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilmesi ve uygulanan daha düşük analjezik dozu ve de yan etki profilindeki farklılıklar nedeniyle, yan etkilerinin azalmasını amaçlayan dengeli analjezi yöntemi önerilmektedir.

Abdominal histerektomi operasyonu sonrası postoperatif analjezi kalitesinde arttırmayı amaçladığımız çalışmamızda, 50 olguda hasta kontrollü analjezi yöntemiyle morfin kullanımına ek olarak i.m diklofenak sodyum ve i.v parasetamol uyguladık.

Hastalarımızda toplam morfin tüketimi, kilo başına tüketilen morfin miktarı, ilk morfin istem zamanı açısından değerlendirildiğinde; diklofenak ve i.v parasetamol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastalarımızın ağrı skala değeri VAS skorları değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sedasyon skorları değerlerinde; gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma boyunca hemodinamik parametreler ve laboratuvar değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Bulantı ve kusma, başdönmesi, ağız kuruluğu, başağrısı, kaşıntı gibi yan etkiler görülmüş olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Merkezi sinir sistemi üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninergik sistemle indirek etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajan olan parasetamol; opioidlerin tersine bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaması, NSAİİ'la tipik olarak gözlenen, gastrik mukoza irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmaması ve i.v bir formun kullanıma sunulması, postoperatif ağrı kontrolündeki potansiyel rolünü arttırmaktadır.

Sonuç olarak; abdominal histerektomi yapılan ASA I-II grubuna dahil 25-65 yaş arası 50 olgu üzerinde i.v hasta kontrollü analjezi yöntemi ile morfin (bolus doz 0,02 mg/kg ,4 saatlik maksimal doz 0,1 mg/kg) verilen hastalar iki gruba ayrılıp birinci grup hastalara (Diklofenak grubu) 12 saat ara ile i.m 75 mg diklofenak sodyum uygulandı. İkinci gruba (Parasetamol grubu) 6 saat ara ile 1 gr olacak şekilde i.v parasetamol uygulandı. Sonuçta i.v parasetamolun orta şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerle kombine kullanımının NSAİ ilaçlara faydalı bir alternatif ve etkin bir seçenek olabileceği kanısına varılmıştır.

ÖZET

Biz çalışmamızda elektif abdominal histerektomi operasyonlarında postoperatif intravenöz (i.v) parasetamol ile intramüsküler (i.m) diklofenak sodyum uygulamasının morfin tüketimi ve analjezi kalitezi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışma, elektif histerektomi operasyonu uygulanacak ASA I – II grubuna dahil 25-65 yaş arası, 50 olgu üzerinde uygulanmış olup olgular, rastlantısal olarak 25 kişilik iki gruba ayrılmışlardır. Tüm olgulara standart genel anestezi prosedürleri uygulanmıştır.

I. Gruba operasyon bitimine 15 dakika kala i.m 75 mg diklofenak sodyum uygulandı. Diğer i.m diklofenak dozu 12 saat sonra serviste uygulandı. Operasyon bitimine 15 dakika kala II. Gruba 15 dakikada gidecek şekilde 1 gr i.v parasetamol uygulandı. Diğer i.v parasetamol dozları 6 saat ara ile günde 4 kez 1 gr olacak şekilde uygulandı.

Her iki gruba da i.v yolla HKA için 0,3 mg/ml morfin içeren solüsyon hazırlandı. Bolus dozu 0,02 mg/kg, kilitli kalma süresi 5 dakika ilk 4 saatlik maksimal doz 0,1 mg/kg olarak ayarlandı. Postoperatif ekstübasyonu takiben i.v HKA başlatıldı.

Olguların peroperatif ve postoperatif dönemde SAB, DAB, OAB, KTA, SpO₂ değerleri kaydedildi. Postoperatif 1 saat derlenme odasında, sonrasında serviste 12 saat takip edilen olguların; RSS ile sedasyon ve ağrıların şiddeti (VAS) ekstübasyon sonrası, postoperatif 30. dakika ve 1. saat derlenme odasında, 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 18. ve 24. saatlerde serviste ziyaret edilerek soruldu. dereceleri değerlendirildi. Preoperatif, peroperatif 30. dakika ve 60. dakikada protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin aktivitesi ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerleri ölçüldü. 12. ve 24. saat sonunda i.v HKA ile toplam morfin tüketimi mg olarak kaydedildi.

Her iki grupta elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesi için Man-Withney U testi ve ki-kare testi uygulanmış ve $p>0,05$ anlamsız, $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir

Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların yaş, kilo, boy, operasyon süresi ortalamaları ASA dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Grupların 24 saatte toplam morfin tüketimi, ilk morfin istem zamanı ve kilo başına morfin tüketimi karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir .

Grupların VAS ve RSS değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Grupların SAB ve SpO₂ değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Grupların DAB, OAB ve KTA ortalama değerleri karşılaştırıldığında başlangıç değerinden % 20 sapma göstermediği ve medikal tedavi gerektirecek düzeyde olmadığı için klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Preoperatif, peroperatif 30. dakika ve 60. dakikada ölçülen PT, aPTT, protrombin aktivitesi ve INR değerleri arasında klinik olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda bulantı ve kusma, başdönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı, kaşıntı gibi yan etkiler görülmüş olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; i.v pasesatemolün orta-şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerle kombine kullanımının NSAİ ilaçlara faydalı bir alternatif ve etkin bir seçenek olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1) Öncel Ö, Demirhan A, Geçmişten günümüze anestezi, asepsi ve antisepsi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1998: 7-39.
- 2) Katz N, Ferrante FM, Nociception in: Postoperative pain management, New York, Churchill Livingstone, 1993: 17-60.
- 3) Ready LB, Miller RD, Acute postoperative pain in: Anesthesia, III. Edi, New York, Churchill Livingstone, 1989: 2135-37.
- 4) Mitchel RVD, Smith G. The Control of acute post-operative pain. British Journal of Anesthesia 1988; 63: 58-62.
- 5) Keskin A, Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı 2004; 16(2): 42-3.
- 6) Eroğlu L, Erdine S, Periferik analjezikler, Ağrı, 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 490-92.
- 7) Carlsson KH, Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents metamizol(dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurons evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain. British Journal of Anesthesia 1988; 32: 313-26.
- 8) Bonnefont J. Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. Drugs 2003; 63:1-4.
- 9) Chandrasekharan NV. COX-3, a cyclooxygenase-I variant inhibited by Acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. PNAS 2002; 99(21): 13926-31.
- 10) Bannwarth B. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol. British Journal Clinical Pharmacology 1992; 34: 79-81.
- 11) Uçar A, Farmakoloji, 2. Baskı, Ankara, Atlas Kitapevi, 2001: 129-30.
- 12) Özyalçın NS, Akut Ağrı, Ağrı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005: 37-58, 67-68, 111-14.
- 13) Micaela M, Buckley T, Brogden NR. focus on ketorolac. Drugs 1990; 39: 86-109.
- 14) Woolf C.J. Evidence for a central component of post injury pain hypersensitivity. Nature 1983; 306:686-88.
- 15) Erdine S , Ağrı Sendromları ve Tedavisi, İstanbul, Güneş Kitabevi, 2003: 33-47,261.
- 16) Erdine S, Yücel A. Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. Ağrı 2004;6: ek.14-8.

- 17) Kayhan Z, Klinik Anestezi, 2. Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997; 463-67, 647-67, 759-78, .
- 18) Moskowitz A, Goodman RR. Autoradiographic distribution of MU1 and MU ad delta opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (opioid receptor deficient) mice brain. 1985;360:108-29.
- 19) Kantor TG. Physiology and treatment of pain and inflammation. American Journal of Medicine 1980; 80:3-9.
- 20) Jamison RN, Ferrante FM, VadeBoncour TR. Clinical Measurement of Pain, Postoperative Pain Management, New York, Churchill Livingstone Inc, 1993:119-30.
- 21) Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve Ölçümü, Ağrı ve Tedavisi, İzmir, Yeğül, Yapım Matbaacılık, 1993: 19-27.
- 22) Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri. Sendrom 1995; 7:11-21.
- 23) Sorkin L.S, Wallace M.S. Acute Pain Mechanisms. Surgical Clinics of North America 1999; 79: 213-29.
- 24) Kenny G. The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. Current Opinion Anaesthesiology. 1991; 4:568-73.
- 25) Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2003:17-20.
- 26) Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H. Tramadol; an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional Anaesthesia. Williamsburg, Virginia, USA, 1988; 379.
- 27) Kenny GNC. Trometamol; a new nonopioid analgesic. British Journal of Anesthesia 1990; 65: 445-47.
- 28) Collins JV, Principles of Anaesthesiology, Third Edition, Pennsylvania, Lea & Febiger, 1993:88-195.
- 29) Kayaalp O, Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Ankara, Hacettepe-Taş Kitabevi, 2002: 960-92.
- 30) Ogilvy AJ, Smith G, Nimmo WS. Postoperative Pain. In: Anaesthesia, II. Edi, Oxford, Blackwell Sci Pub, 1994:1570-98.
- 31) Bailey PL, Stanley TH, Narcotic Intravenous Anesthetics. In: Miller RD, III. Edi. New York, Churchill Livingstone Inc., 1989: 281-345.
- 32) Cingi İ, Erol K, Özdemir M. , Farmakoloji ders notları, 2. Baskı, Eskişehir, Doğan Yayınevi, 1996:262

- 33) Insel PA. Analgesic-antipiretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman, eds. The pharmacological basis of therapeutics, London, McGraw H. 9th edition, 1996; 617-57.
- 34) Blantz RC. Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. American Journal Kidney Disease 1996; 28(Suppl. I): 53-6.
- 35) Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. Arch Intern Med. 2000; 160: 777-84.
- 36) Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesic. American Journal Therapeut 2000; 7(2): 63-74.
- 37) Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. American Journal Therapeut 2000; 7(2): 143-47.
- 38) Lange MP, Irene JG, Payen-Champenois C, Ansgar SL. IV acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy but better local safety than its prodrug, paracetamol, for postoperative pain after third molar surgery. Anesth. Analg 2005; 101: 90-6.
- 39) Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion Reflex. European Journal of Clinical Pharmacology 1998; 53: 321-24.
- 40) Jarde O, Baccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. Clin Drug Invest. 1997; 14(6): 474-81.
- 41) Stein C. Peripheral mechanism of opioid analgesia. Anesth Analgesia 1993; 76: 182-91
- 42) Miller RH. General Principles of Arthroscopy. In: Campbell's Operative Orthopaedics, Crenshaw AH, VIII: Edi., Missouri, Mosby-Yearbook Inc., 1992: 1769-86.
- 43) Chirwa SS, MacLeod A et al. Intraarticular bupivacaine (marcaine) after arthroscopic meniscectomy: A randomized double-blind controlled study. Arthroscopy 1989; 5: 33-5.
- 44) Yücel A, Erdine S, Hasta Kontrollü Analjezi, Ağrı, 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 144-51.

- 45) Demirbaşı A, Katzung B, Lokal Anestezikler, Temel ve Klinik Farmakoloji, 8.Baskı , İstanbul ,Barış kitabevi, 1995: 530-39.
- 46) Katz N, Kay E, Non pharmacologic Techniques, In. Postoperative Pain Menagement, Ferrante FM, VadeBonceur TR(Eds), New York, Churchill Livingstone Inc., 1993: 457-77.
- 47) Ferrante FM, VadeBonceur ,TR Analgesic in Development, Postoperative Pain Menagement, New York , Churchill Livingstone Inc., 1993; 641.
- 48) Jamison RN, Ferrante FM, VadeBonceur TR, Clinical Measurement of Pain, Postoperative Pain Menagement, New York ,Churchill Livingstone Inc, 1993:119-30.
- 49) Türkoğlu M, Ağrının Tanımlanması ve Ölçümü, Ağrı ve Tedavisi, İzmir Yeğül Yapım matbaacılık, ,1993: 19-27.
- 50) Güzeldemir ME, Ağrı Değerlendirme Yöntemleri, Sendrom, 1995:7:11-21.
- 51) Erdine S. Postoperatif Analjezi ve Stres Yanıt, Sinir Blokları, İstanbul,Güneş Kitabevi, 1993:325-27.
- 52) Aitkenhead AR, Smith G, Textbook of Anesthesia, II. Edi, Edinburgh , Churchill Livingstone ,1993:449.
- 53) Stanley G, Appadu B, Meal M. Dose requirements efficacy and side effects of morphine and petidine delivered by patient controlled analgesia after gynaecological surgery. British Journal of Anaesthesia 1996; 76 : 484-86.
- 54) Woodhouse A, Mather L.The effect of duration of the dose delivery with patient controlled analgesia on the incidence of nause and vomiting after hysterectomy. British Journal of Clinic Pharmacology 1998; 45: 57-62
- 55) Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. Anesthesia Analgesia 1993; 77: 1048-56)
- 56) Lechat P, Kisch R. Paracetamol Present status of knowledge in 1989. Therapie 1989; 44: 337-54.
- 57) Moller P.L, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl Gl. Onset of acetaminophen analgesia: comparision of oral and intravenous routes after third molar surgery. British Journal of Anaesthesia 2005; 94:642-48.
- 58) Petterson PH, Jakobsson J, Owall A. Plasma concentrations following repeated rectal or intravenous administration of paracetamol after heart surgery. Acta Anaesth Scand 2006; 50: 673-77.

- 59) Piletta P, Porche H, Dayer P. Central Analgesic Effect of Acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 350-54.
- 60) Binhas M, Decailliot F, Delclaux S. Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanyl-based anesthesia: a randomized control trial. *BMC Anesthesiology* 2004; 4:6.
- 61) Hynes D, McCarroll M. And Hiesse-Provost O. Analgesic effectiveness and tolerability of repeated administrations of iv propacetamol hydrochloride and im diclofenac for the treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006;50(3):374-81.
- 62) Van Aken, Thys L, Veekman L. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2004; 98:159-65.
- 63) Hernandez-Palazon J, Tortosa Jose A, Juan F. Martinez-Lage, and Domingo Perez-Flores. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anaesthesia Analgesia* 2001;92:1473-76.
- 64) Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Sympt Manage* 1995; 10(4):279-86.
- 65) Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine- sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998; 42 : 293-98.
- 66) Altıntaş D, Güleç S. ASA I-II Diskektomi, laminektomi yapılacak olan 18-65 yaş arası vakalarda preoperatif kullanılan i.v parasetamolün postoperatif morfin tüketimi ve yan etkilerini azaltıcı etkisinin saptanması (uzmanlık tezi). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fak. Eskişehir 2007.
- 67) Toygar P, Gümüş H. İntravenöz Yolla Uygulanan Parasetamol'ün Lomber Disk Hernisi Operasyonu Geçirecek Hastalarda Preemptif Etkisi (uzmanlık tezi). Ankara 2007.
- 68) Varrassi G, Marinangeli F, Agro F. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: Analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anaesthesia and Analgesia* 1999; 88:611-16.

- 69) Fletcher D, Benoist JM, Gautron M. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anaesthesiology* 1997; 87 (2):317-26.
- 70) Avellaneda C, Gomez A, Martos F, Rubio Y , Sarmiento S. De la Cuesta. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on hemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2000;17:85-90