

**T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
İstanbul Prof. Dr. Siyami Ersek  
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği  
Klinik Şefi: Prof. Dr. Zuhall Aykaç**

**Koroner Arter Baypas Cerrahisi Sonrası Parasetamol,  
Diklofenak Sodyum ve Tramadolün Postoperatif Analjezide  
Kullanımı**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Yaşar Arslan**

**İstanbul – 2008**

## ÖNSÖZ

*Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. İbrahim Yekeler ve şahsında diğer eski başhekimlerimize,*

*Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim boyunca daima bizi destekleyen, eğitimimde kalite çizgisinden taviz vermeyen klinik şefim Sayın Prof. Dr. Zuhâl Aykaç'a ve klinik şefi Sayın Uzm. Dr. Sevim Canık'e,*

*Tezimin her esnasında katkılarını esirgemeyen tez danışmanım ve klinik şef yardımcımız Sayın Uzm. Dr. Türkan Çoruh'a,*

*Diğer Anesteziyoloji ve Reanimasyon klinik şef yardımcımız Sayın Uzm. Dr. Nihan Yapıcı'ya,*

*Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniğindeki tüm başasistan ve uzmanlarıma, iyi ve kötü anılarımı paylaştığım asistan arkadaşlarıma,*

*İhtisasım süresince sevgi ve saygı çerçevesi içinde çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Göğüs Kalp ve Damar Cerrahi kliniğindeki şef, şef yardımcılarını, başasistan ve uzmanlar ile asistan arkadaşlarıma,*

*Zor ve yorucu günlerimizi paylaştığımız anestezi teknisyenlerine, perfüzyonistlere, yoğun bakım hemşireleri ve hastane personeline*

*En İçten teşekkür ve saygılarımla*

*Dr. Yaşar Arslan*

## KISALTMALAR

<b>BSA</b>	: Vücut Yüzey Kitle İndeksi
<b>SGOT</b>	: Serum Glutamik Oksoloasetik Transaminaz
<b>SGPT</b>	: Serum Glutamik pürivik Transaminaz
<b>SAB</b>	: Sistolik Arter Basıncı
<b>DAB:</b>	: Diastolik Arter Basıncı
<b>Alb</b>	: Albümin
<b>VAS</b>	: Visüel Analog Skoru
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Arteriel CO <sub>2</sub> Basıncı
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Parsiyel Arteriel O <sub>2</sub> Basıncı
<b>OAB</b>	: Ortalama Arter Basıncı
<b>AB</b>	: Arter Basıncı
<b>SaO<sub>2</sub></b>	: Arteriel Oksijen Satürasyonu
<b>SS</b>	: Solunum Sayısı
<b>Bul-Kus</b>	: Bulantı, Kusma
<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>KŞ</b>	: Kan Şekeri
<b>Ent. Zamanı</b>	: Entübe Halde Kalış Zamanı
<b>Eks. Zamanı</b>	: Ekstübasyon Zamanı
<b>Post. Zamanı</b>	: Postoperatif Yoğun Bakımda Kalış Zamanı
<b>KABC</b>	: Koroner Arter Baypas Cerrahisi

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	43
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA.....	65
SONUÇ.....	70
ÖZET.....	71
KAYNAKLAR.....	73

# GİRİŞ

Ağrının fizyopatoloji ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanımına karşın, halen birçok hastada cerrahi sonrası ağrıları için tedavi yetersiz kalmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların %30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermiştir (1).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli yeri vardır. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkilemektedir (2).

Stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından salgı maddelerinin salınımı ile belirlenen bir tablo olarak tanımlanmaktadır (3).

Tüm bu bilgilerin ışığında, uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, hasta konforunu arttırmak yanında ameliyat sonrası derlenme ve iyileşmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasına katkı sağlayan önemli bir faktördür (4).

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde diğer yöntemlerin yanında üç ilaç grubu kullanılmaktadır. Bunlar: 1-Opioidler, 2-Non-opioidler, 3-Bölgesel tekniklerle uygulanan lokal anestezi (LA) ilaçlardır (5,6).

## **Çalışmamızda Kullanılan İlaçlar**

**Diklofenak Na:** NSAİİ (nonsterooid antiinflamatuvar ilaç grubundan)

**Parasetamol:** Nonopioid ilaç grubundan

**Fentanil:** Opioid ilaç grubundan

**Tramadol hidroklorür** ise; hem opioid hem de nonopioid etkileri olan sentetik bir kodein türevidir (7).

Bu çalışmada koroner baypas operasyonu sonrasında fentanil, diklofenak, parasetamol ve tramadol hidroklorürün postoperatif analjezi etkinliği ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

# GENEL BİLGİLER

## Ağrı Nedir?

**Ağrı (pain);** latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımını 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 (5,6).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

## Ağrının Tarihçesi

İnsanlık tarihi kadar eski olan ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye dek pek çok evreden geçmiştir (1).

M.Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, Akupunktur'un ağrı giderici özelliğini tanımladılar.

M.Ö. 2000'lü yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı. 1806 yılında Serturmer; opium alkaloidlerinden morfin'i izole etti. 1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi.

1884'de Caris Koller; kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi. 1948'de Kele; ilk ağrı çizelgesini önerdi 1965'de Melzack ve Wail, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisi'ni yayınladılar. 1973'de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi. 1975'de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa'da toplandı. 1979'da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar.

## **Ağrının Sınıflaması**

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanılan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi, standart bir sınıflamayı olanaksız kılmaktadır. Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (1).

- 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)

## **Ağrı Belirleyicileri**

Ağrı olayı ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (afektif) komponentlerini içerir. Genellikle ağrının kaba şekilde algılanması uyarı hipotalamusa geldiğinde, tam algılanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır.

## **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 refleksle fleksiyon ve çekilme sağlanır. Medulla ve ponda dolaşım ve solunum merkezleri uyarılır. Hipofizin hormon sekresyonu etkilenir. Aynı zamanda hipotalamusun sempatik sistemi uyarması ile kızgınlık ve korku ifadeleri oluşur. Retiküler formasyon uyarılarak uyanıklık sağlanır. Nahoş bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir. Frontal lobun uyarılması da hafızayı etkiler (7).

## **Ağrılı Uyarılar**

Çeşitli uyarılar genellikle de doğal uyarıların aşırı şiddette olanları ağrıuyandırmaktadır. 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

Son yıllarda hem ağrılı uyarıları algılayan reseptör (**nosiseptör**) lerin hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissini iletimini etkileyerek mediatör işlevi gören bir çok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır (8).

## **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<sup>+</sup> iyonları, prostaglandin, lökotrien gibi araziidonik asit metabolitleri, serotonin, kininler ve P maddesi gibi maddeler tarafından uyarılabilirler (8).

## **Opioid Reseptörleri ve Endojen Opioid Peptidler**

### **(Endojen Analjezik Sistem)**

İlk kez 1973'de gösterilen opioid reseptörleri beyin sapı, talamus, n.amygdalus, arka hipofiz ve m.spinalis s. gelatinosa'sında yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opioidler bu reseptörlere spesifik bir biçimde 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 (9).

**Endojen opioid peptidler**: Bu kadar 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-enkefalin B (Prodinorfin) sistemi:** Kappa reseptörlerini uyarırlar.
- 3- **Endorfinler (Endojen morfinler):** Mü reseptörlerini uyarırlar.

### **Ağrı Teorileri**

1965'te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen ve günümüzde işlevine mantıklı şekilde açıklık getirilen '**Kapı-Kontrol Teorisi**' otoritelerce en çok kabul gören teori olarak günümüzde de kabul görmektedir (10).

**Kapı Kontrol Teorisi:** Bu teoriye göre, ağrılı uyaranlar 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 (Şekil1). Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2., 3. ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, substantia gelatinosa (SG) 'yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmission (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır



Bu bilgilere dayanarak Kapı Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir (Şekil 2).

**1-** Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini 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 ağırlı uyarı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.

**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.

### **Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi**

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

#### **Tip 1 Ölçümler**

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 Ölçümler**

Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır.

**A- Tek boyutlu yöntemler:** Kategori skalaları, sayısal skalalar, vizuel analog skala (VAS)'ları hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

**a- Kategori skalası,** ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere 5 bölüme ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun olanı seçer.

**b- Sayısal skalada;** 0 (ağrı yok) - 100 (olabilecek en şiddetli ağrı)

**c- Vizuel analog skala'da(VAS);** Bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde ağrısını ifade eder.

**B- Çok Boyutlu Yöntemler:** En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı Sorgulaması olup, ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir.

## **Ağrının Nörofizyolojisi**

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissinin, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (1).

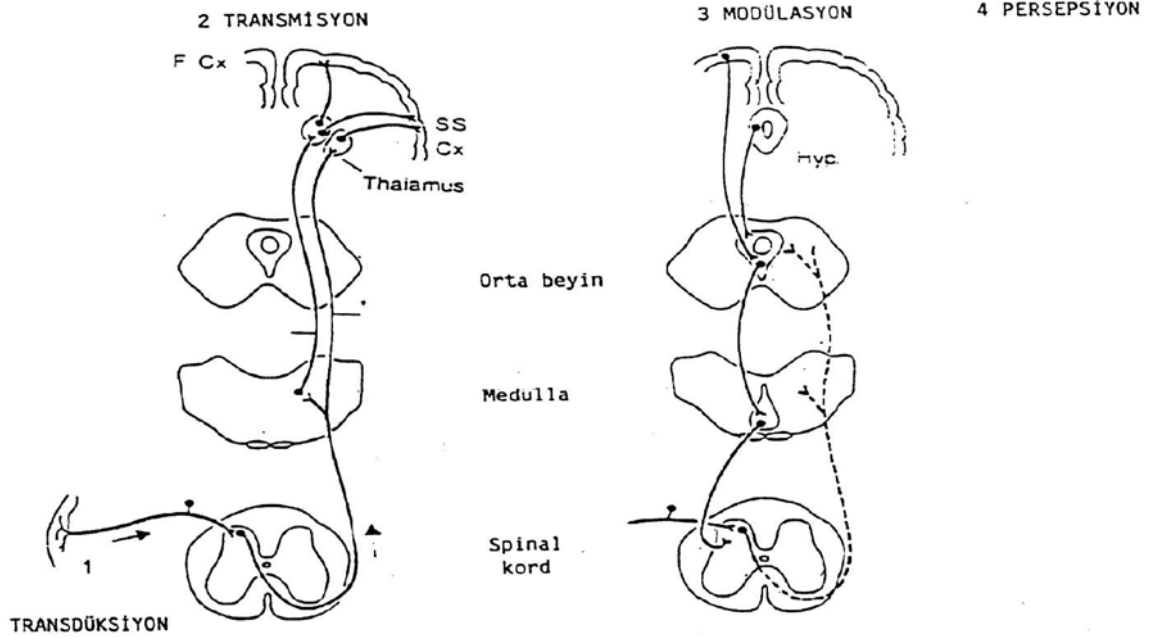
**Ağrılı uyaran 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir:**

**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



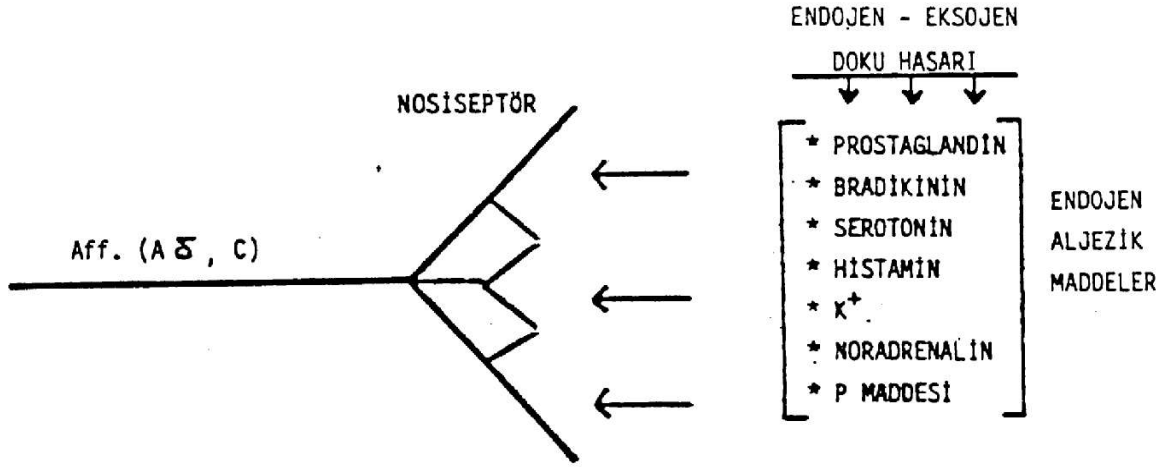
**Şekil 3: Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilme yolları**

**Transdüksiyon (1) ve transmisyon (2) dört ayrı bölümde incelenebilir:**

- A. Periferik sistem
- B. Spinal kordun arka boynuzu ve trigeminal subnukleus caudalis (medüller arka boynuz)
- C. Assendan sistem
- D. Supraspinal sistem

#### **A- Periferik Sistem**

Sensoryel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Ağrı reseptörleri, en yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalize olmuşlardır. Ağrı reseptörlerinin uyarılmaları, endojen ve eksojen doku hasarı sonucu açığa çıkan potasyum (K) bradikinin, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), serotonin, histamin, noradrenalin P maddesi gibi endojen aljezik maddeler ile olur (transdüksiyon) (Şekil 4). Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi AS ve C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna gelir (1.nöron,1.sinaps).



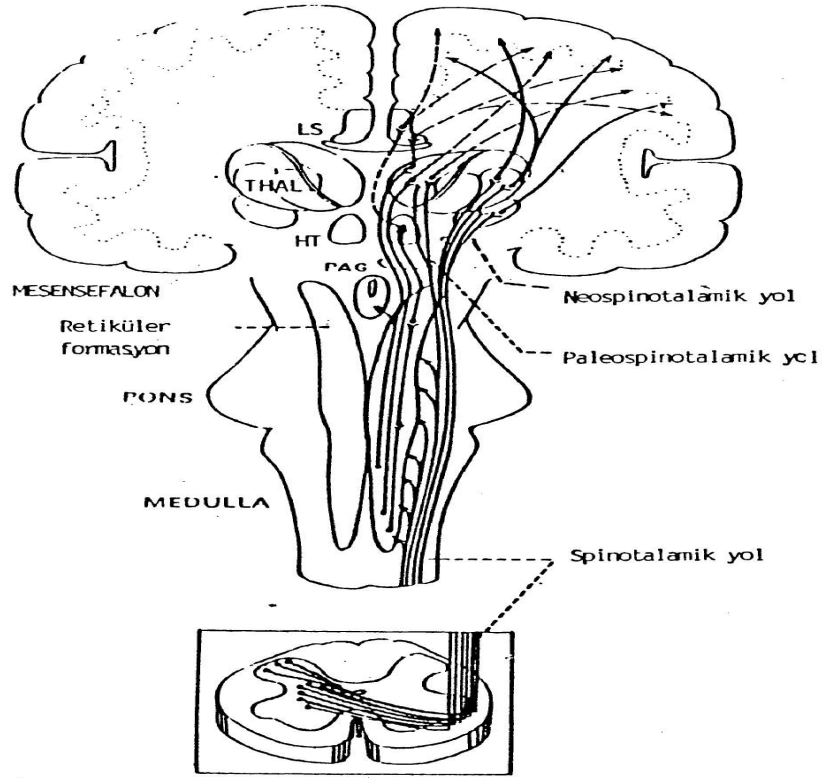
*Şekil 4: Transduksiyon*

### **B- Spinal Kord Arka Boynuzu**

Aδ ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor reflekse neden olur. Böylece oluşan spinal reflexler nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabını oluştururlar. Transmisyonunda asıl önemli olan, arka boynuzda gelen nosiseptif impulsun aynı segmentte substantia gelatinosa'yı çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral gadrant'da spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerlemesidir (Şekil5).

### **C- Assendan Sistem**

Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamus'a gelen (2. nöron) assendan sistem, (spinotalamik sistem - STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur (Şekil 5).



*Şekil 5: Transmisyon*

**THAL:** Talamus

**LS:** Limbik sistem

**PAG:** Periaquaduktal gri madde

**STS;** filogenetik gelişimlerine, talamusta sonlanmalarına ve beynin bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki ayrı ana yoldan oluşmaktadır (9).

#### **Neospinothalamik yol (nSTT) ve paleospinothalamik yol (pSTT).15**

**A- n-STT;** filogenetik olarak daha yenidir. Kalın liflerden oluşur. Talamus'un lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosiseptif sistemin 3. nöronu ile sinaps yaparak nosiseptif bilgiyi somatosensoriel kortekse projekte eder. Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler vermektedir.

**B - pSTS;** paramedial assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden meydana gelmektedir. n-STS'nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapı gösterir.

### **D- Supraspinal Sistem**

Paleospinotalamik yolun (pSTT) taşıdığı impulsu formatio reticularis'e, periaquaduktal gri maddeye, hipotalamus'a, limbik sisteme ve medial talamus'a projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur.

### **Modülasyon**

Bu şekilde santral sinir sistemi içinde iletilen ağrı bilgisi, yine santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir. Ağrının modülasyonu denilen bu olay santral sinir sisteminde yer alan 3 major anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır (9).

**1- Orta beyin (PAG).**

**2- Pons:** Lateral ve dorsal pontin tegmentum.

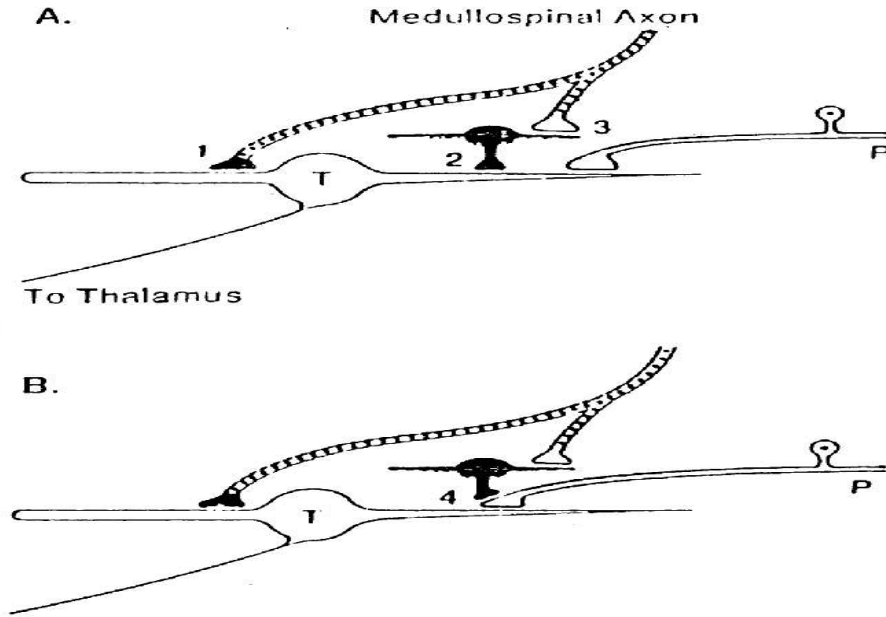
**3- Rostroventral medulla (RVM):** Nukleus raphe magnus ve formatio reticularis  
Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda inen ve nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunun yüzeyel laminalarında (Lamina I, II, V) sonlanır (inen inhibe edici sistem).

DLF içerisinde spinal korda inen inhibe edici sistem liflerinin doğrudan PAG dan projekte olanları önemsiz kabul edilebilecek kadar azdır. Esas olan, Pons ve RVM'den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM'den serotonerjik nöronlarla (nörotransmitter olarak serotonin kullanılarak), pons'dan da nöroadrenerjik nöronlarla (noradrenalin ile) spinal korda projekte olmaktadır. Serotonin spinotalamik hücrelere doğrudan ya da enkefalinerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder. Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki alfa 2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir (9).

## Persepsiyon

Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Ağrı bilgisi, periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilmekte, arka boynuz, talamus ve korteks'deki nörönlar uygulanan ağrılı uyaran şiddeti ile orantılı yanıtlar vermektedir. Psikofizik laboratuarlarda yapılan deneysel çalışmalarda uyaran şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında ileri derecede korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda çok benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrı aynı korelasyonu göstermemekte kişiden kişiye, ortama ve duruma göre farklılık göstermektedir.

Bu faktörlerin santral sinir sisteminde ağrı iletisini kontrol eden yollara nasıl etki edebildiği ve bireyler arasındaki persepsiyon değişkenliğine ne ölçüde katkıda bulunduğu henüz tam olarak ortaya konulamamışsa da persepsiyonun, sonuçta iletilen ağrı bilgisi ile sosyal, psikolojik ve humoral faktörlerin etkileşiminin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (10).



**şekil 6: Ağrı İletisinin Desenden İnhibisyonunun Spinal Düzeyde Gösterimi**

A) bir kısmı serotonerjik olan inen medullo spinal axonlar, STT nöronlarını ya doğrudan postsinaptik olarak (1) ya da postsinaptik olarak T hücrelerini (2) inhibe edecek olan inhibe edici bir ara nöronu (3) aktive etmek suretiyle inhibe ederler

B) bir diğer olasılık da inhibe edici aranöronların primer afferent (P) nin spinal ucunu presinaptik olarak inhibe (4) etmesidir

### **Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri**

Postoperatif ağrı genellikle tanısal bir önem göstermez. 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 (11,50).

Rutin 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 enflamasyon (eksüdatif), proliferasyon, reparatif (yeniden şekillenme) olmak üzere üç fazı vardır (12).

**Enflamasyon (eksüdatif faz);** yaraya bağlı ilk 1 ila 5. günler arasında oluşur. Postop ağrı bu dönemdeki değişiklikler ile birlikte görülür. Enflamasyon normal bir dokunun travmaya verdiği akut cevaptır. İlk olay yaralı damarları nevroz kontraksiyonudur. Küçük damarlarda vazokonstriksiyon ve pıhtılaşma fenomeni ile birlikte kesilen damar ağzından primer hemostatik tıkaç meydana gelir. Yaralanma sonucu yaralı yüzey kanla örtülür. Buradaki trombositler yaralı damar subendotelinde bulunan kollajen ile yapışır ve kümeleşir. Açığa çıkan çeşitli vazoaktif maddeler kesik damar ucunun bu primer tıkaç etrafında daha fazla kontraksiyonunu sağlarlar. Kan subendotelial kollajenle bir araya gelince Hageman faktörü aktive olur, trombosit granül depolarını boşaltarak degranüle olur, serotonin gibi maddeleri açığa çıkarır ve çökerler (12). Trombositler ayrıca

trombosit kökenli büyüme faktörü, serotonin, PAF, adenozin difosfat ve tromboksan gibi endojen aljezik maddeler açığa çıkarılır(Şekil 4).

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 aktive edilir, insizyon veya traksiyon (ekartman) ile kas afferentleri aktive edilir ve inatçı (kalıcı) refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur. Sonuçta organ distansiyonu oluşabilir ve visseral afferentler cerrahi (diatermi veya 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 (13).

**Akut ağrının patofizyolojik sürecinde;** nöroendokrin işlevler, solunumsal ve renal fonksiyonel, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir aktivitesi değişikliği ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Tedavi edilemeyen ciddi ameliyat sonrası ağrı öksürememeye bağlı atelettazi, hareketliliğin azalmasına bağlı tromboembolik komplikasyonlar gibi problemler artar.

Şiddetli ağrı, artmış katekolamin yanıtına neden olur ve katekolaminlerin plazma yoğunlukları normalin birkaç kat üzerine çıkar. Buna bağlı olarak sistemik damar direncinin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan kişiler için zararlıdır (14).

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

**1- Solunum sistemi üzerine etkileri:** Vital Kapasite (VC)'de azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) azalma. fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) de azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelettazi 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 sıklığındaki artmalar

**4- Psikolojik etkileri:** Sıkıntı, anksiyete, depresyon yaratabilir.

**5 - Otonom Sinir Sistemi üzerine etkileri:** Terleme, bulantı.

Post-operatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde bu komplikasyonların hemen hepsini önlemek günümüzde artık olanaklar dahilindedir.

### **Tedavi Yöntemleri**

Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, her iki komponenti de etkileyen (anksiyete veya depresyon) 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 (narkotik ve non-narkotikler),  
- epidural blok (narkotik ve non-narkotikler)
5. Santral analjezi (yüksek merkezler),
6. Bu yöntemlerin kombinasyonu.

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

Postoperatif ağrının geçirilmesinin cerrahinin hem mortalite hem de morbiditesini azaltığı ve cerrahiden sonra daha erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir. Perioperatif ağrının uygun tedavisi ile kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önleyebilmek de olasıdır. 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 verilmiş olmasına karşın cerrahi girişim geçiren hastaların çoğunda hala, eski alışkanlıkları ya hiç ya da çok az değişiklik içeren postoperatif tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hastaların analjezik gereksinimindeki değişiklikler ya çok yüksek, daha sıklıkla da tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Örneğin; opioidlerin kan seviyesindeki dalgalanmalar, 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.

### **Tedavi Edilmeyen Akut Ağrının Olumsuz Etkileri**

Tüm majör cerrahi girişimlerde başlangıçta hastalarda ölüm korkusu söz konusudur. Daha sonra bu korku yerini anksiyete ve postoperatif ağrı korkusuna terk eder. Postoperatif ağrı ile anksiyete arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Anksiyetenin artması ve korku, ağrı seviyesinin ve analjezik gereksiniminin artmasına neden olur. Korku, anksiyete, kontrol kaybı hissi, izole edilme ve normal sosyal hayattan uzaklaşma korkusu, ağrıya karşı öğrenilmiş ailesel veya kültürel cevaplar, kişisel deneyimler gibi psikolojik faktörler, postoperatif ağrı cevabını artırır veya azaltabilir. Ağrının ifade edilme şeklinde de büyük değişiklikler vardır. Bazı hastalar yüksek toleransları nedeniyle çok az veya hiç ağrı duymayabilirler

## **Postoperatif Ağrının Önlenmesi (Preemptif Analjezi)**

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif devrede devam eder. Kas ve eklem gibi derin dokulardan C lifleri ile gelen afferent stimülasyon omurilikte refleks eksitabiliteye neden olur. Bu hipereksitabilite bir kez oluştuktan sonra baskılanması için yüksek dozlarda ilaç uygulanması gerekir. Ancak, profilaktik olarak uygulanan düşük dozda opioidler bu santral hipereksitabiliteyi tamamen ortadan kaldırır. Cerrahi sırasında ağrılı impulslar tarafından tetiklenen omurilik aktivitesindeki artış, teorik olarak genel anestezi ile kombine edilen rejyonel bloklarla önlenabilir ve opioidlerle değiştirilebilir. Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek iyi tanımlanmıştır. NSAİ ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşliğini yükselttiği bilinmektedir. Prostoglandinler cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperaljezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi, enflamatuar mediatörler salınmadan önce profilaktik olarak (preemptif analjezi) uygulanır. Ağrının önlenmesinde psikolojik yöntemlere de başvurulabilir. Preoperatif vizitin; postoperatif ağrı, opioid uygulanımı ve hastanede kalış süresi üzerinde çok önemli etkileri vardır. Postoperatif ağrı tedavisinde anksieteyi azaltıcı uygulamaların profilaktik etkisi vardır.

Hastanın iyi hazırlanması, derin solunum ve gevşeme teknikleri gibi psikolojik yöntemler anksiyolitik ve analjezik gereksinimini azaltır. Akut ağrının etkin tedavisi kronik ağrı sendromlarının gelişmesini önler. Bazı inatçı (kalıcı) postoperatif sendromların tedavisi özellikle zordur. Bu nedenle major klinik profilaktik teknikler uygulamalardır (15).

## **Ağrının Giderilmesi**

Ağrının tedavisi planlanırken ağrının tipi, yeri, şiddeti, hastanın yaşı fizik durumu göz önünde bulundurularak aşağıdaki yöntemlerden birisi seçilmelidir (15).

## **A- AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ**

### **1- Geçici Yöntemler**

Bölgesel infiltratif Yöntemler

a- Lokal Anestezik Uygulanan Yöntemler

b- Epidural ve İntratekal LA ve Opioid Enjeksiyonu

### **2- Uzun Süreli veya Kalıcı Yöntemler**

a- Nörolitik yöntemler

b- Termokoagülasyon (Radyofrekans)

c- Krio-analjezi

d- Cerrahi yöntemler

## **B- STİMÜLASYON YÖNTEMLERİ**

a- Hiperstimülasyon analjezisi

b- Elektrik stimülasyonu

c- Trans-kütan sinir stimülasyonu (TENS)

d- Akupunktur

## **C- SİSTEMİK UYGULAMALAR (İLAÇ TEDAVİSİ)**

a- Non-Steroid Anti-İnfiyamatuar İlaçlar (NSAID)

b- Opioidler

c- Nonopiodler (parasetamol)

## **OPIOİDLER**

### **SINIFLAMA**

Opiumdan elde edilen alkaloidler iki farklı kimyasal sınıfa ayrılırlar:

1) Fenantrenler: Morfin, kodein ve tebain

2) Benzilizokinolonlar: Papaverin ve noskapin (22,23).

Morfin opioidlerin prototipidir. Moleküler yapısı iç içe geçmiş beş adet halkadan oluşur. Beş halkadan oluşan bu iskelet yapıya bağlı olan fonksiyonel grupların modifiye edilmesi ile farmakolojik özellikleri değişir. Yarı sentetik opioidlerin oluşturulmasında bu özellikten yararlanılmıştır. Sentetik opioidler ise kaynaşmış olan halkaların sayısının giderek azalması sonucu elde edilirler. Bugün opioidlerin birçok temel özelliklerinin

morfin benzeri etkiden sorumlu olmadığı, stereokimyasal yapısının bu etkiyi oluşturduğu düşünülmektedir (23,24)

### **Opioid Reseptörleri**

Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlere olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar. Reseptör kimyasal tanıma ve biyolojik aktivite gibi iki farklı fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlar reseptör kompleksinin farklı bölgelerinde meydana gelir. Opioidler, tanıma bölgesine değişebilen kuvvetle bağlanırlar. Bağlantının kuvveti "binding affinity" ile ifade edilir. Bağlantı kuvvetine göre oluşturulan opioid sıralaması, analjezik potansiyele göre yapılan sıralama ile paralellik gösterir (22,25).

Yüksek konsantrasyonda opioidlerle reseptörlerin devamlı blokajı tolerans gelişmesine neden olur. Bu da opioidin etkisinde ilerleyici bir azalmaya ve dolayısıyla aynı düzeyde analjezik etki elde etmek için giderek artan konsantrasyonda opioid kullanımına yol açar. Eğer belirli bir opioide karşı tolerans gelişirse, diğer opioidlere karşı da çapraz tolerans olabilir (22,26).

Opioid reseptörlerinin çeşitli tipleri vardır. Her reseptör tipi farklı farmakolojik etkilerin oluşumunda rol oynar (Tablo 1).

**Tablo 1: Opioid reseptörlerin tiplerine göre sınıflamaları ve etkileri**

<b>Reseptör tipi</b>		<b>Prototip ligand</b>	<b>Etkiler</b>
<b>Mü1</b>	Endojen Betaendorfin	Eksojen Morfin	Supraspinal analjezi
<b>Mü2</b>	Betaendorfin	Morfin	Solunum depresyonu Kardiovasküler etkiler GİS Etkileri
<b>Delta</b>	Enkefalin	-	Spinal analjezi
<b>Kappa</b>	Dinorfin	Ketosiklazosin	Spinal analjezi
<b>Epsilon</b>	Betaendorfin	-	Sedasyon Hormon
<b>Sigma</b>	-	N-allilnonnetazosin	Psikomimetik etkiler Disfori

Birçok endojen, yarı sentetik ve sentetik opioid Mü reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlere bağlanan endojen prototip betaendorfin, eksojen prototip ise morfindir. Mü reseptörlerinin özellikle beyinde periaquaduktal gri maddede, nukleus rafe magnusta ve medial talamusta, ayrıca spinal kordda lokalize oldukları bilinmektedir (23). Analjezi oluşumunda görev alan diğer opioid reseptörlerinden delta ve kappa reseptörleri ise spinal kordda bulunurlar. Spinal kordda bulunan Mü reseptörleri supraspinal analjeziden sorumludurlar. Mü reseptörleri iki alt gruba ayrılırlar. Mü1 reseptörlerinin aktivasyonu analjezik etkiden, Mü2 reseptörlerinin aktivasyonu ise solunum depresyonu, bradikardi ve gastrointestinal motilitenin baskılanmasından sorumludurlar. Mü1 reseptörlerine selektif bir opioid ajan için uzun süredir çalışılmaktadır (23,27).

Diğer bir opioid reseptörü, daha az tanınan sigma reseptörüdür. Disfori, hallüsinasyon gibi psikomimetik etkilerin oluşumundan, ayrıca taşikardi, takipne ve

midriyazisten sorumludur. Birçok agonist ve antaganist opioidler sigma reseptörlerini kısmen aktive edebilir (23).

Opioid uygulamasından sonra ortaya çıkan biyolojik yanıtın şiddeti, kullanılan opioidin interensek aktivitesi olarak açıklanır. Morfin gibi; bir reseptöre bağlanınca maksimal biyolojik cevap oluşturan opioidlere agonist denir. Nalokson gibi ajanlar düşük düzeyde veya sıfır interensek aktiviteye sahiptir. Agonistlerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek onların etkilerini antagonize eder. Bu tip ilaçlara antagonistler denir. Bir kısım opioidler ise belirli bir reseptör tipinde yüksek dozlarda bile submaksimal cevap oluşturur ve parsiyel agonist olarak sınıflandırılır. Opioidler farklı reseptörlerde çeşitli aktiviteler gösterebilir. Yani bir reseptörde agonist diğesinde antagonist etki oluşturabilir. Bu tip opioidlere agonist-antagonist veya mikst agonist-antagonistler denir. Morfin, Mü reseptörleri için tam-agonisttir. Nalokson ise Mü ve kappa reseptörleri için antagonisttir. Ancak Mü reseptörüne bağlanma kuvveti çok daha fazladır. Pantazosin, Mü reseptörleri için zayıf bir antagonist iken, kuvvetli bir kappa ve sigma agonistidir. Nalbufin, opioide bağlı oluşmuş solunum depresyonunu Mü reseptör antagonizmi ile düzeltirken, aynı zamanda parsiyel kappa agonizmi ile analjezi de sağlar. Pentazosin ve nalbufin, agonist-antagonist opioidler için iyi örnektir. Opioidlerin intrensek aktiviteleri ve sentetik orijinlerine göre sınıflanması Tablo 2'de görülmektedir (22,23).

**Tablo 2: Opioidlerin İntrensek Aktiviteleri ve Sentetik Orijinlerine Göre Sınıflanması**

<b>Agonistler</b>	<b>AgonistAntagonistler</b>	<b>Antagonistler</b>
<b>Fenantrenalkaloidleri</b> -Morfin -Kodein -Tebain	<b>Yarı sentetik opioidler</b> -Buprenorfin -Nalbufin <b>Sentetik opioidler</b> -Benzomorfon deriveleri Pentazosin -Morfinan türevleri Butorfanol Dezosin	Nalokson Naltreksen
<b>Semisentetik opioidler</b> -Diasetil morfin (Eroin) -Hidrokodeon -Hidromorfon -Oksimorfon		
<b>Sentetik opioidler</b> -Morfinan türevleri Levorfanol -Fenilpiperidin deriveleri Meperidin Fentanil Alfentanil Sufentanil Remifentanil		

### **Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Opioidler santral sinir sistemini eksite ya da deprese edebilirler. Santral sinir sisteminin depresyonu klinik olarak analjezi, solunum ritminde değişiklik, şuur düzeyinde değişiklik ve EEG değişiklikleri şeklinde ortaya çıkar. Uyarıcı etkiler ise miyozis, bulantı ve kusmadır (5).

**Analjezi;** Tüm eksojen verilen opioidler analjezik etkilerini endojen opioid nörotransmitterlerin spesifik reseptörlerde oluşturdukları etkileri taklit ederek meydana getirirler. Opioidlerin analjezik etkilerinin potansiyeli reseptöre ulaşma ve reseptöre bağlanma kuvvetine, yani reseptör bölgesine uygunluğuna bağlıdır (22).

Mü agonistler için reseptöre ulaşma; lipofilite, pKa, iyonizasyon derecesi, serbest ilaç miktarı, distribüsyona uğrayan volüm, klirens ve ilacın verilme yolu gibi bir dizi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklere bağlıdır. Bu özelliklerdeki farklılıklar, opioidlerin etki güçlerindeki farkların nedenini oluşturur. Bu görüş opioidlerin klinik kullanımlarında önem taşımaktadır. Fizikokimyasal ve farmakokinetik farklılıklar açısından opioidin dozunda ve verilme yolunda uygun düzeltme yapılınca tüm opioidler eşit analjezik etki sağlayabilir. Buna "eş analjezik doz" denmektedir (Tablo 3) (22,23).

**Tablo 3: Opioidlerin eş analjezik dozları**

Opioid	Veriliş yolu	Eş analjezik doz (mg)
Morfin	Parenteral	10
	Oral	30
Kodein	Parenteral	130
	Oral	200
Oksikodin	Parenteral	15
	Oral	30
Hidromorfon	Parenteral	1.5
	Oral	7.5
Meperidin	Parenteral	75
	Oral	300

Eş analjezik doz şemaları geleneksel olarak tek doz çalışmalarına dayandırılmıştır. Parenteral, yolu oluşturan intramusküler, subkutan ve intravenöz uygulama şekillerinde eşit oranda biyoyararlanım olduğu düşünülmüştür. Akut veya postoperatif analjezide tek doz olarak oral/parenteral etki oranı morfin için 1/6'dır. Kronik ağrı tedavisindeki gibi doz tekrarı gerektiğinde bu oran 1/2 veya 1/3 olabilir. Bir opioidin analjezik etkisine tolerans kazanan hastaya başka bir opioid verilerek daha etkili analjezi sağlanabilir. Bu durum tamamlanmamış çapraz tolerans olarak adlandırılır. Yeni opioidin başlangıç dozunun, eş analjezik dozun yarısı kadar olması önerilir (22).

## **Solunuma Etkileri**

Tüm Mü agonistleri ve parsiyel agonist olan buprenorfin, beyin sapındaki solunum merkezinin karbondioksit düzeyindeki artmaya olan cevabında doza bağılı bir azalmaya sebep olur. Agonist-antagonist opioidler doza bağılı solunum depresyonu yapmasalar da sınırlı bir etki oluşturur. Opioid agonistleri ponsu deprese eder. İki inspirium arası süreyi azaltır, ekspiriumu geciktirir ve periyodik solunum oluşturur. Mü agonistlerin etkisiyle solunum merkezinin PCO<sub>2</sub> düzeyine cevabının azalması sonucu kanda PCO<sub>2</sub> miktarı artar, CO<sub>2</sub> cevap eğrisi sağa kayar. Eş analjezik dozda uygulandıklarında tüm Mü agonistleri eşit derecede solunum depresyonu oluşturur. Agonist-antagonistler de CO<sub>2</sub> cevap eğrisini sağa kaydırır. Klinikte opioidlere bağılı solunum depresyonu, solunum frekansında azalma şeklinde ortaya çıkar. Bu durum; tidal volüm artışıyla kompanse edilir. PCO<sub>2</sub> eliminasyonunun istenilen düzeye ulaşmaması bu kompensasyonun yetersiz olduğunu göstermektedir. Mü agonist veya parsiyel agonistlerin yüksek dozları apneye neden olur (22,26,28). Opioidler (fentanil, sufentanil ve alfentanil ) yeterli ventilasyonla önlenebilen göğüs duvarı rijiditesine sebep olabilir (26).

## **Bilinç Düzeyindeki Değişiklikler**

Ağrı hastaları opioidlerin etkisi ile sıcaklık hissi, iyilik hali, uyuşukluk ve öfori şeklinde duygular tanımlamaktadır. Bu ruh halinde ve çevreyi algılamada oluşan değişikliklerin limbik sistem tarafından yönetildiği düşünülmektedir. Eş analjezik dozlarda uygulanan opioidler arasında hipnotik etki açısından farklar vardır (26).

## **Antitussif Etki**

Bütün opioidler medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskılar. Bu etkileri ile solunum depresyonu yapıcı etkileri arasında bağlantı yoktur.

### **Pupillalara Etki**

Birçok Mü ve kappa agonistleri miyozise neden olur. Bu etki, okulomotor sinirin Edinger-Westphal çekirdeğini uyarması sonucu ortaya çıkar. Yüksek dozlarda "pinpoint" pupillalar oluşabilir. Miyozis, atropin ile antagonize edilebilir (22).

### **Bulantı ve Kusma**

Kemoreseptör trigger zonun uyarılması ile ortaya çıkar. Bu etki, opioidlerin dopamin reseptörlerinde parsiyel dopamin agonisti şeklinde etki gösterdiklerini düşündürmektedir. Ayrıca gastrointestinal boşalmayı yavaşlatarak bulantı ve kusmaya da neden olur. Eş analjezik dozda opioidler arasında bu etki açısından fark yoktur (23).

### **Tolerans -Fiziksel Bağımlılık-Alışkanlık**

Önemli miktarlarda opioidin devamlı kullanımı, opioidin etki gücünün ilerleyici olarak azalmasına ve aynı düzeyde analjezi sağlayabilmek için daha fazla ilaca gereksinim oluşmasına neden olur. Opioidler için karakteristik olan bu fenomene "tolerans" denir. Eğer bir opioide karşı tolerans mevcutsa, diğer opioidlere karşı da inkomplet çapraz tolerans görülür. Fiziksel bağımlılık, opioid kullanımı kesildiğinde ortaya çıkan ve yoksunluk sendromu ile karakterize olan fizyolojik bir durumdur. Yoksunluğun başlangıç belirtileri; esneme, göz yaşarması, taşikardi, terleme ve burun akıntısıdır. Bunları abdominal kramplar, bulantı ve kusma izler. Yetmiş iki saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır. Yoksunluk durumunda opioidlere karşı gelişmiş tolerans kaybolur (22).

Alışkanlık; psişik, ancak bazen fizyolojik de olabilen bir durumdur. Kişi, ilacın oluşturduğu psişik etkileri tekrar denemek veya yoksunluğundan dolayı hissettiği huzursuzluğu yok etmek için ilacı devamlı veya periyodik olarak kullanmak zorunluluğu hisseder. Alışkanlığın oluşumunda ilacın kullanımı tek başına majör faktör değildir. Hastanın kişiliği, sosyal çevresi, maddi koşullar gibi faktörler de etkili olmaktadır (22).

## **Gastrointestinal Sisteme Etkileri**

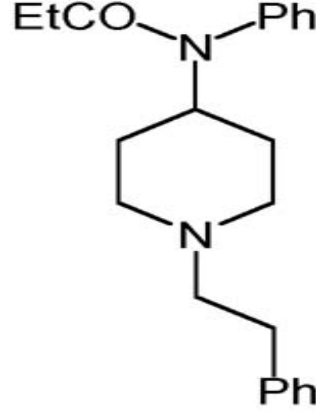
Opioidler, bağırsak hareketlerini azaltır, midede ise motilite azalmasına ve antral tonus artışına neden olur. Gastrik boşalımın azalması duodenum birinci bölümünde tonus artışına neden olur. Opioidler, pilor, anal sfinkter ve iloçekal valvde sfinkterik tonusu arttırır. Buna, bağırsaklarda ilerleyici aktivitenin azalması ve geçiş süresinin uzaması eşlik eder. Böylece intestinal içerikten daha fazla su absorpsiyonu olur. İçeriğin vizkozitesi artar ve kabızlık gelişir. Mü agonistleri safra yolları basıncında belirgin artışa neden olur. Agonist-antagonistler, Mü agonistlerine nazaran daha az basınç yaratır (22,23).

## **Kardiovasküler Etkileri**

Opioidler, kronotropik, inotropik ve periferik vasküler değişiklikler yapar. Medulladaki vagal çekirdeğin uyarılması ile doza bağlı bradikardi oluşturur (28). Bu atropin ile bloke edilebilir. Meperidin, atropine yapısal benzerlik gösterdiği için taşikardi oluşturabilir. Ancak düşük dozlarda negatif inotropik etki oluşturabilir. Meperidin hariç diğer opioidler, klinik kullanım dozlarında miyokard kontraktilitesini baskılamaz. Yüksek anestetik dozlarda bile bu etki ortaya çıkmaz. Morfin, hem vasküler düz kaslara doğrudan etki ederek hem de histamin salınımına neden olarak arteriyoller ve venüler dilatasyona neden olur. Meperidin ve kodein histamin salınımı yaparken, fentanil ve sufentanilde bu etki yoktur (22,23).

## FENTANİL

Günümüzde dengeli anestezinin analjezik komponenti olarak en yaygın kullanılan ilaç durumundadır. Kimyasal ismi N(1-Fentanil-4-piperinil)dir. Sentetik bir opioid agonisttir; potent bir narkotik analjeziktir ve diğer opioidlerle aynı özelliklere sahiptir.



*Şekil 7: Fentanilin kimyasal yapısı*

Yani analjezi, sedasyon, solunum depresyonu, vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılığa neden olur (29).

### Farmakokinetik

Fentanil yağda erirliği son derece fazla olan bir ilaçtır. Dağılım volümünün büyük olmasının nedeni, yağda fazla erimesi ve böylece dokulara hızlı geçmesidir. PH 7.4'de partiyon katsayısı 950'dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak geniş olarak vücut içinde dağılıma uğrar. Klirensi 10-12 ml/kgldk, dağılım volümü 3-5 lt/kg ve buna bağlı olarak eliminasyon yarı ömrü 2-4 saat arasında değişir. İnaktif dokulara geçmesi plazma konsantrasyonun devamlılığına neden olur. Proteinlere bağlanma miktarı kan pH değerine bağlıdır; pH 7.4'de. Yaklaşık %80, pH 7.2'de ise %60 oranında proteine bağlanır (Tablo 4) (29,30).

**Tablo 4: Fentanilin Farmakokinetik özellikleri**

<b>Dağılım t 1/2 dk</b>	13.4±1.6
<b>Dağılım volümü (L/kg)</b>	4
<b>Klirens (mL/kg/dk)</b>	11.6±2.6
<b>Eliminasyon t 1/2 (saat)</b>	3.7±0.4
<b>Proteine bağlanma pH 7.4 %</b>	84.4

### **Metabolizma ve Atılım**

Fentanil klirensi esas olarak hepatic metabolizma ile oluşur. Alınan fentanilin %85'i ilk 72 saat içinde vücuttan atılır, %7'si değişmeden (%6 idrar, %1 dışkı), %78'i karaciğerde metabolize olarak (%70 idrar, %8 dışkı) atılır. Metabolitleri inaktiftir (31).

### **Klinik Kullanım**

- Fentanil klinik olarak geniş doz aralığında kullanılır.
- Düşük dozda (1-2µg/kg) analjezi sağlamak için,
- 2-10 µg/kg dozda entübasyon sırasında veya cerrahi uyaranlara karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için inhalasyon anestezikleriyle birlikte,
- 50-100 µg/kg gibi yüksek dozda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır (30).

### **Farmakodinamik Özellikleri**

Farmakolojik etki 90 saniyelik bir enjeksiyon periyodunun bitimine doğru 30-60 saniye içinde başlar. Enjeksiyondan 2 saniye sonra hastalar gevşer ve analjezik etki ortaya çıkar. Maksimum analjezik etki plazma düzeyi 2ng/ml olduğunda veya 3-6 dakika içinde sağlanır. Solunum depresyonu en fazla 5-15 dakika arasında görülür. Plazma seviyesi 1.9-1.5 ng/ml'nin altına indiğinde derlenme oluşur ve yeterli spontan solunum geri döner. Tekrarlayan uygulamalarda ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi gecikir (32).

## **Solunum Sistemi Etkileri**

Fentanil de diğer opioid agonistler gibi doza bağımlı solunum depresyonuna neden olur. Düşük dozlarda (2µg/kg) solunum hızı azalır, kompensatuar olarak tidal volüm artar. Yüksek dozlarda solunumun üç komponentinde belirgin depresyon meydana gelir: solunum sayısı %50, dakika volümü %30-40 azalır, öksürük refleksi baskılanır. CO<sub>2</sub> cevap eğrisinde iki saatten daha uzun bir süre eğrinin sağa kayması ile birlikte belirgin depresyon meydana gelir. Birçok araştırmacı anestezi sırasında fentanil kullanımını takiben gelişen bifazik solunum depresyonu tanımlamıştır (29). Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte bu fenomen yüksek hepatik klirens nedeniyle oluşan entero-hepatik sirkülasyon ile açıklanmaktadır. Sebep ne olursa olsun, solunum desteği gerektiren depresyonunun, belirgin bir fentanil derlenmesinden sonra bile 30 dakika ile 4 saat içinde olabileceği gösterilmiştir (31).

## **Kardiyovasküler Sisteme Etkileri**

Fentanilin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi oldukça azdır. İnhalasyon ajanları ile birlikte kullanılırsa orta derecede bir sinüzal bradikardi görülebilir. Fentanil kullanımı ile görülen bradikardinin nedeni kesin olarak bilinmekle beraber santral vagal stimülasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. 5µg/kg fentanilin kalp hızında %8-20 azalma yaptığı gösterilmiştir (31,32). Aynı dozda SVR' de (Sistemik Vasküler Rezistans) %8'lik bir düşme görülmesine rağmen kan basıncında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. 10µg/kg'lık dozda ise kalp atım hızında %12-18'lik azalma ve buna eşlik eden kan basıncında %20 'lik bir düşme gözlemlenmiştir (31,32).

## **Santral Sinir Sistemine Etkileri**

Bilinç kaybı olmadan psişik sedasyon, sersemlik ve mental bulanıklık yapar. Kafa içi basıncında minimal bir artışa neden olabilir, ortalama arter basıncındaki düşüşe bağlı olarak serebral perfüzyon basıncını düşürür (33). CMRO<sub>2</sub>'yi (Cerebral Metabolic Rate for Oxygen) azaltır. Serebral damarların CO<sub>2</sub>'ye duyarlılığını artırır (34).

## Otonom Sinir Sistemine Etkileri

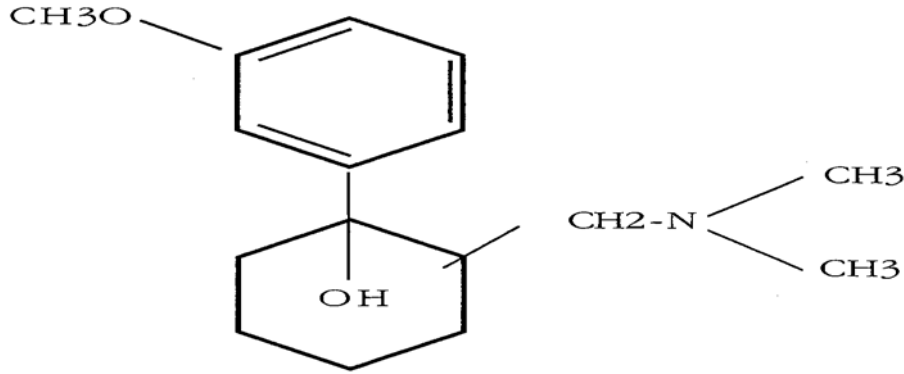
Bulantı, kusma, miyozis, kabızlık gibi kolinerjik etkiler görülebilir. Koledokoduedonal sfinkter spazmı ve safra yolları basıncında artmaya neden olur (31).

## İmmün Sisteme Etkisi

Histamin salınımına neden olmaz (31).

## TRAMADOL

**Tramadol HCL**, yapıca kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür. Kimyasal yapısı şekil 7'de gösterilmiştir (16).

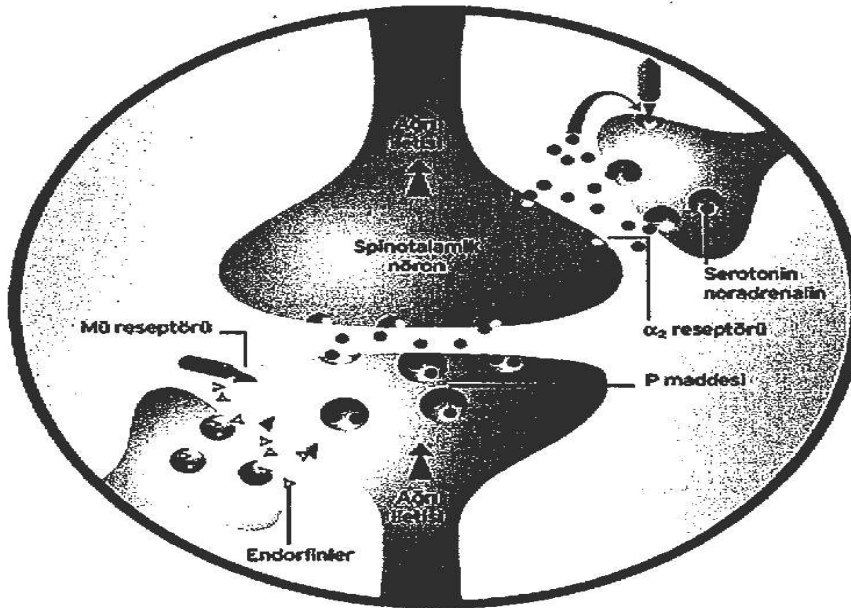


Tramadol

### Şekil 8: Tramadolün kimyasal yapısı

Analjezik olarak gravimetrik etki gücü, morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Tramadol opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan nalokson tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik tramadolün, morfin yoksunluk

semptomlarını baskılayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol, tavan etkisi de göstermemektedir. Tramadol, bir yandan mü reseptörlerine bağlanıp, agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, bir yandan da özellikle monoaminerjik yollar ile serotonin ve noradrenalinin geri Emilimini baskılamakta ve analjezik iletiyi güçlendirmektedir. Deneysel olarak mü, kappa, delta reseptörlerine eşit derecede affinite gösterir. Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte, aktif metabolitlerinin afinitesi, tramadolden 5-6 kat daha fazladır. Serotonin ve noradrenalin için geri alımı(reuptake) inhibe edici etkisi imipraminden daha zayıf olmakla birlikte aktif metabolitlerinde bu etki de güçlenmekte ve hızlı gerçekleşmektedir. Ancak, tramadolün etki mekanizmasında etkinin asıl ortaya çıkmasını sağlayan bu iki etki noktası arasındaki sinerjidir. Çift etki noktası sayesinde morfin ve türevlerine yakın bir analjezik etki sağlanabilmektedir (13,16,17).



**Şekil 9: Tramadolün etki mekanizması**

Tramadol diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

1-Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımını engellenir

2-Supraspinal sinapsiarda monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimi yavaşlar.

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre mönemli avantajlar sağlanmıştır (15).

Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksektir. Oral dozun yaklaşık %80'i sistemik olarak yararlanılabilen dozdur ve iki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Rektal olarak da etkindir. Böylelikle ilacı intramusküler, intravenöz ve gastrointestinal yol aracılığıyla eş dozlarla uygulamak mümkündür. Tramadol'ün yarı ömrü uzundur (genç gönüllülerde yaklaşık 6 saattir-parenteral uygulama ile  $5.16 \pm 0.81$  saat) ve 3-4 kez/gün şekilde uygulanır. Yavaş salınımlı tablet ve damla formları günde 2 kez kullanıma olanak verir. Tramadol ve metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Metabolitlerin yarı ömrü metabolize olmamış madde ile aynıdır. Son olarak etki şekli, sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile sonuçlanan tipik opioid yan etki riski korkusu, belirgin şekilde daha düşüktür. Özellikle, solunumun merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemi olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir problemdir (16).

### **Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri**

Genelde, tramadol klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Tramadolün oral ya da parenteral uygulamaları ile en sık görülen yan etki, bulantı (%6,1), baş dönmesi (%4,6), sersemlik (%2,4), halsizlik (%2,3), terleme (%1,9), kusma (%1,7) ve ağız kuruluğu (%1,6)'dur. Yan etkiler hastaların %15'inde ortaya çıkmıştır. Özellikle morfin gibi diğer opioidlere benzemeksizin, tramadol önerilen terapötik dozlarda klinik olarak anlamlı bir solunum depresyonuna yol açmamıştır. Tramadol alan hastalarda epileptik nöbetlerin insidansının <%1 olduğu saptanmıştır (16,17).

Tramadol ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür (100.000'de 0,7-1,5 suistimal yakası). Dozaşımı ile ilişkili en yaygın semptomlar letarji (%30), bulantı (%14 ), taşikardi (%13), ajitasyon(%10), nöbetler (%8), koma (%5), hipertansiyon (%5) ve solunum depresyonu (%2)'dur. Tramadol doz aşımı ile ciddi bir kardiyotoksisite gözlenmemiş olup nalokson ile tedavisinde hastaların %50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir. Tramadol ile

trisiklik antidepresanlar, SSRI'lar, MAO inhibitörleri, nöroleptikler, nöbet eşiğini düşüren diğer ilaçlar ile dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir (13,14,16,17,18).

### **Tramadolün Farmakodinamik Özelliklerinin Özeti**

**Opioid etkileri:** Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve K reseptörlerine afinitesi çok düşüktür. Mü afinitesi morfin ve kodeinden çok daha düşüktür. Aktif metabolitlerinin mü afinitesi daha yüksektir. Etkisinin sadece %30'u nalokson tarafından antagonize edilmektedir.

**Monoaminerjik etkileri:** Supraspinal sinapslarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe etmektedir (analjezik etkisi yohimbin ile büyük oranda azaltılabilir ). Bu etki mekanizması sayesinde ağrı iletimi yavaşlar ve azalır.

**Respiratuar etkiler:** Postoperatif dönemde erişkinde, çocuklarda solunum depresyonuna yol açmaz. Tramadol alan erişkin ve çocuklarda oksijen saturasyonunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. İnspiratuar-ekspiratuar oksijen farkı, end-tidal karbondioksit yoğunluğu, solunum hızı gibi ölçümlerdeki değişiklikler plaseboya eşdeğerdir. Çocuklarda ve erişkinlerde postoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde değişiklik oluşturmaz. Abdominal cerrahi sonrasında kullanımı, GIS işlevlerinde bozulmalara yol açmaz (12,18).

### **Postoperatif Tramadol Kullanımı**

Vickers'ın 1995 yılında yaptığı çalışma, tramadol'ün postoperatif dönemdeki kullanımını oldukça detaylı bir şekilde araştırmıştır (19). Günümüze kadar postoperatif kullanımı konusunda çok fazla klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada İngiltere'deki genel uygulamalar ve tramadol ile ilgili deneyimler açısından detaylı bilgiler yer almaktadır.

Sürekli, fakat giderek azalan bir olgu olan postoperatif ağrı, klinik pratikte 3 fazdan meydana gelir: faz 1, yoğun bakım odasındaki ilk 1-2 saattir; faz 2, sonraki 12-24 saattir; ve faz 3, postoperatif ilk gün ve takip eden günlerdir. Bu fazlar farklı klinik sorumluluklar altında geçmektedir.

Tramadol'un diğer opioidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması ve bilincin geri kazanılma süresini kısaltması gibi üstünlükleri de vardır (18,20,21).

Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulanın yaklaşık yarısıdır. Hastaların çoğu bir parenteral analjeziğe ihtiyaç duymaz ve etkin oral analjeziklerin kullanımını, barsak fonksiyonunu kazanıp kazanmadıklarına bağlıdır Tramadol; kodein, parasetamol ve dekstropoksifen gibi diğer oral olarak kullanılan aktif analjeziklerden daha etkin olduğu için bu aşamada değer kazanmaktadır (21).

## **PARASETAMOL**

### **Tarihçesi**

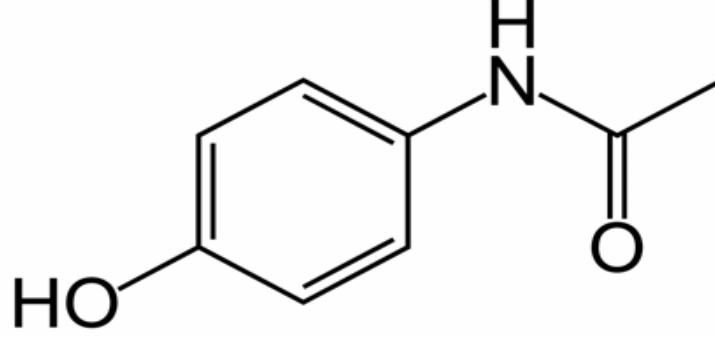
Harmon Northrop Morse 1873 yılında p-nitrofenolü asetik asitle indirgeyerek parasetamolü ilk sentezleyen kişidir. Fakat parasetamol tıpta kullanıma girmek için 20 yıl beklemiştir. Brodie ve Axelrod 1948 yılında parasetamolun asetanilid gibi toksik etkilere sahip olmadığını bildirdiler (35). Parasetamol ilk kez 1955 yılında 'Tylenol' adı altında Amerika Birleşik Devletlerinde piyasaya sürüldü. İngiltere'de 1956 yılında 'Panadol' ticari adı ile ağrı ve ateş giderici olarak piyasaya sürüldü. Çocuklar için hazırlanan formu 'Panadol elixir' 1958 de kullanıma girdi. Sonraki yıllarda az yan etkisi olan bir analjezik olarak büyük popülarite kazandı.

Perfalgan ülkemizde 30.11.2005 tarihinde 'intravenöz yolun gerekli görüldüğü veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı (özellikle cerrahi girişimden sonra) orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisi amacıyla kullanılır' endikasyonu ile ruhsat almıştır.

### **Parasetamolün Yapısı ve Özellikleri**

Parasetamol ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip bir ilaçtır. Parasetamolün kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid ve moleküler formülü  $C_8H_9NO_2$  dir (Şekil 3). Bu kimyasal yapısından dolayı asetaminofen olarak adlandırılır. Molekül ağırlığı 151.17,

erime noktası 169 °C, yoğunluğu 1.263 g/cm<sup>3</sup>, sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100 ml (20 °C) dir.



*Şekil 10: Parasetamolün sistematik adı N-(4-hydroxyphenyl) acetamide'dir*

### **İntravenöz Parasetamol**

Perfalgan (Bristol-Myers Squibb, Fransa) ağrı ya da hipertermi tedavisi için intravenöz yoldan kullanmak amacıyla geliştirilmiş infüzyon solüsyonudur. Her 1 ml'sinde etken madde olarak 10 mg parasetamol ve yardımcı madde olarak mannitol, sistein hidroklorür monohidrat, disodyum fosfat dihidrat ve distile su içerir. Parasetamolün suda çözünür hale gelmesini mannitol ve disodyum fosfat gibi iki hidrofilik katkı maddesi sağlar. Parasetamolün stabil kalabilmesi için perfalganın pH sı 5.5 olarak ayarlanmıştır Ayrıca güçlü bir antioksidan olan sistein hidroklorid monohidrat ilave edilerek oksidasyon önlenmiştir. Perfalgan 30 °C altında oda ısısında saklanmalıdır. Raf ömrü 2 yıldır.

### **Parasetamolün Etki Mekanizması**

Parasetamolün uzun yıllar boyu benzer yapısı nedeniyle asetilsalisilik asit benzeri etki mekanizmasına sahip olduğu düşünüldü. Yani prostoglandin üretimini azaltarak ve siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki ettiği düşünüldü. Buna karşın asetilsalisilik asit ve parasetamol arasında önemli farklar vardır. Prostaglandinler inflamatuvar yanıtta rol oynar ancak parasetamolün antiinflamatuvar etkisi yoktur.

Buna ilaveten siklooksijenaz tromboksanları üretir. Bu ise kan pıhtılaşmasına yardımcı olur. Asetilsalisilik asit kanın pıhtılaşmasını azaltırken, parasetamol etkilemez.

Asetilsalisilik asit ve diğerk NSAİ ilaçlar mide üzerine istenmeyen etkilere sahipken parasetamol güvenle kullanılabilir.

Parasetamol primer olarak merkezi sinir sistemi üzerinde santral siklooksijenazinhibisyonu yoluyla etkili olmaktadır (36) (Clissold 1986). Ayrıca serotoninerjik sistemle indirekt etkileşim yoluyla da etki ettiği düşünölmektedir (37) (Carlsson ve ark 1988).

Asetilsalisilik asit COX irreversible inhibitör etkiye sahiptir ve direkt olarak enzimin aktif bölgesini bloke eder. Parasetamol ise indirekt olarak COX enzimini bloke eder. Bu blokaj peroksitler varlığında ortadan kalkar (38). Bu durum neden parasetamolun yüksek düzeyde peroksit varlığında santral sinir sisteminde ve endotelial hücrelerde etkiliyken, platelet ve immün hücrelerde etkisiz olduğunu açıklayabilir.

Bilinen COX-1 ve COX-2den farklı bir COX enzim varyantının parasetamol tarafından selektif olarak bloke edildiğı 2002 yılında rapor edilmiştir. Bu enzim sadece beyin ve spinal kordta tespit edilmiş ve COX-3 olarak adlandırılmıştır (39). Tam etki mekanizması halen anlaşılamamıştır ve bu konuda ileri çalışmalar gerekmektedir.

Pina ve ark'nın yayınladığı bir çalışmada ratlara parasetamol verilmesinin serotonin biyoyararlanımını artırdığı gösterilmiştir (40). Fakat bu mekanizma tam olarak bilinmiyor ve insanlarda henüz test edilmemiştir.

### **Parasetamolün Metabolizması**

Parasetamol ağızdan alındığında tamamen ve hızla emilir. İlaç alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Parasetamol bütün dokulara hızla dağılır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir.

Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize edilir. Burada sülfat ve glukronid ile konjuge olarak inaktif bileşiklere çevrilir ve sonra böbreklerden atılır. İdrarla parasetamolün %1-3 ü değişmemiş olarak atılır. %80 i ise glukuronid veya sülfat bileşikleri olarak atılır.

Terapotik dozun %5-10 u kadar küçük bir kısmı hepatik sitokrom P450 enzim sistemi yoluyla metabolize edilir. Parasetamolün toksik etkileri alkilleyici bir metaboliti olan N-acetyl-p-benzo-quinone imin'e bağlıdır. Toksisiteden parasetamolden çok N-acetyl-p-benzo-quinone imin'e sorumludur. Klinik dozlarda bu toksik metabolit hızla glutatyonun

sulfidril grupları ile birleşerek toksik olmayan bir konjugata dönüşür ve böbrekler yoluyla vucuttan atılır (41).

### **Parasetamol Zehirlenmesi**

Parasetamolün toksik dozları terapötik dozlarona yakın olduğundan terapötik indeksi dardır. Aşırı doz parasetamol zamanında tedavi edilmezse karaciğer yetmezliği ile ölüme yol açar. Karaciğer enzimleri ve bilirubin'in yükselmesi ile protrombin zamanının artması tanıya yardımcı olur. Tedavide; oral alım ile intoksikasyon sözkonusu ise gastrointestinal dekontaminasyon ilk 2 saat içinde uygulanabilir. Asetilsistein parasetamolün N-acetyl-p-benzo-quinone imine metaboliti ile reaksiyona girerek atılmasına yardımcı olur (42,43,44,45,46).

### **Parasetamolün Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar ve Opioid Analjeziklerle Karşılaştırılması**

Parasetamolün asetilsalisilik asit ve ibuprofen gibi antiinflamatuvar özellikleri yoktur ve non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar sınıfının üyesi değildir. Klinik dozlarda mideye iritan değildir, kan pıhtılaşmasını ve böbrek fonksiyonlarını etkilemez.

Parasetamol gebelikte klinik dozlarda kullanılabilir. NSAİ ilaçlar gibi fetal duktus arteriosusun kapanmasını etkilemez (47). Viral enfeksiyon geçiren çocuklarda asetilsalisilik asit örneğinde olduğu gibi REYE sendromuna yol açmaz.

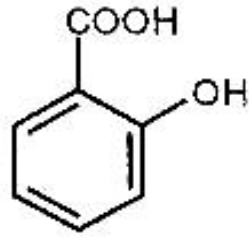
Opioid analjeziklerden farklı olarak öfori yapmaz, duygu durumunda değişikliğe yol açmaz. Parasetamol kullanımında bağımlılık, tolerans ve çekilme izlenmez.

## NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

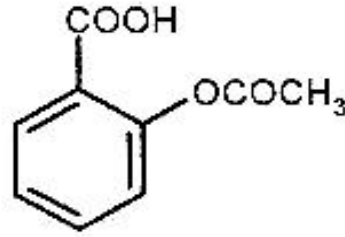
Siklooksijenaz inhibitörleri ateş ve ağrıyla seyreden inflamasyon reaksiyonlarını azaltarak etkilerini gösterirler. Bu ilaçlar steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ya da kısaca NSAİİ (*non steroidal antiinflammatory drugs*) grubu altında toplanırlar. Etki mekanizmaları aynı olmamakla birlikte mesalazin, parasetamol ve diğer bazı analjezik-antipiretik ilaçlar da bu konu içinde ele alınacaktır.

NSAİİ'lerin analjezik etkileri opioid analjeziklerden ve antiinflamatuvar etkileri de glukokortikoidlerden düşüktür. Ancak bağımlılık oluşturmamaları ve yan etkilerinin daha az oluşu bu ilaçların tedavide yaygın olarak kullanılmasına neden olmaktadır.

1971'de Van ve arkadaşlarının aspirin ve indometasin'in siklooksijenaz enzimini bloke ederek prostaglandinlerin (PG) sentezini inhibe etmelerinden sonra bu grup ilaçların farmakolojisinde önemli gelişmeler olmuştur. Son yıllarda ülserojen etkiden yoksun tip II siklooksijenaz inhibitörlerinin tedavide sokulması çalışmaları yapılmaktadır.



**Salisilik asit**



**Asetilsalisilik asit**

*Şekil 11:*

### Genel Özellikleri

NSAİİ'lerin hepsi de az ya da güçlü bir şekilde siklooksijenaz enzimini inhibe ederek yararlı ya da istenmeyen etkilerin oluşmasına neden olurlar.

**Tablo 5:**

<b>Grup</b>	<b>Jenerik Ad</b>
<b>SALİSİLATLAR</b>	<b>Asetilsalisilik asit</b> <b>Sodyum salisilat</b>
<b>İNDOL ASETİK ASİT TÜREVLERİ</b>	<b>İndometasin</b> <b>Tolmetin</b> <b>Ketorolak</b> <b>Etodolak</b> <b>Asemetasin</b>
<b>PİRAZOLAN TÜREVLERİ</b>	<b>Propifenazon</b> <b>Dipiron</b>
<b>FENİLPROPİONİK ASİT TÜREVLERİ</b>	<b>İbuprofen</b> <b>Ketoprofen</b> <b>Naproksen</b> <b>Tioprofenik asit</b> <b>Flurbiprofen</b>
<b>FENİLASETİK ASİT TÜREVLERİ</b>	<b>Diklofenek</b> <b>Nabumeton</b>
<b>FENAMİK ASİT TÜREVLERİ</b>	<b>Mefenamik asit</b> <b>Flufenamik asit</b> <b>Etofenamat</b>
<b>OKSİKAM BİLEŞİKLERİ</b>	<b>Piroksikam</b> <b>Tenoksikom</b>
<b>PARASETAMOL BİLEŞİKLERİ</b>	<b>Asetaminofen (parasetamol)</b> <b>Propasetamol</b>
<b>DİĞER NSAİİ</b>	<b>Mesalazin</b> <b>Olsalazin</b> <b>Prokuazon</b> <b>Azapropazon</b>

### **1- Yararlı (Terapötik) Etkiler**

- Antiinflamatuvar etki
- Antaljik etki
- Antipiretik etki
- Hipokalsemiyan (hiperkalsemi durumunda) etki
- Tümör (kolon) gelişmesini inhibe edici etki
- Trombosit antiagregan etki (düşük doz aspirin)

### **2- İstenmeyen Etkiler**

- Gastralji gastro-duodenal ülserasyon ve digestif kanamalar (tip I siklooksijenaz inhibisyonu)
- Gebelik süresinde uzama (gebeliğin son devresinde NSAİİ alınırsa)
- Arteriyel kanal (ductus arteriosus)'ın prematüre kapanması

- Böbrek yetmezliğinde ağırlaşma  
- Bir enfeksiyon ajanına (mikrop, parazit, v.b.) karşı organizmanın direncinin azalması. Enfeksiyon durumlarında NSAİİ verilmesi önerilmemektedir.

- Kanama riskinde artış  
NSAİİ'lerin siklooksijenaz yolunu bloke ederek PG biyosentezini inhibe etmeleriyle bu ilaçların antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri arasında kısmen ilişki vardır. Çünkü prostaglandinler:

- Damar permeabilitesini değiştirirler ve lökositler üzerinde kemotaktik bir aktivite oluştururlar.

- Ağrı (nosiseptif) reseptörleri ve ağrının kontrolünde rol oynayan santral yapılar üzerine etkirler.

- Termoregülasyonun hipotalamik merkezi üzerine etkirler.

Son yıllarda NSAİİ'lerin tip I ve tip II siklooksijenazları öncelikli olarak inhibe etmelerine göre sınıflandırılmalarının yapılmasına çalışılmaktadır.

Farmakokinetik yönden NSAİİ'lar oral yoldan uygulanırlar ve oldukça iyi bir biyoyararlanımları vardır.

Plazma proteinlerine %90-99 oranında bağlanırlar. Yarı ömürleri değişir. *Oksikam bileşikleri* (40-70 saat) dışındakilerin yarı ömrü birkaç saattir. NSAİİ'ların barsak kaplamalı (yavaş salınan retard) farmasötik şekilleri yapılarak yarı ömürleri uzatılabilmektedir. NSAİİ'lar karaciğerde çok sayıda biyotransformasyona uğrarlar metabolitleri büyük oranda böbrekler yoluyla elimine olmaktadır. NSAİİ'ların başlıca endikasyonları:

- **Uzun süreli tedaviler:** Kronik iltihaplı romatizmalar romatid artritler, ankilozan spondilartritler ve bazı artrozlar.

- **Kısa süreli tedaviler:** Artritler, periartritler tendinitler, lomberjiler (siatikler) v.b.

- **Analjezik olarak:** Değişik tipteki (özellikle nöropatik) ağrıları kesmek amacıyla NSAİİ'ların analjezik dozları antiinflamatuvar endikasyonlarda kullanılan dozlardan daha düşüktür.

Çok sayıda NSAİİ bulunmaktadır. Bunlardan sık kullanılanlardan başlıca ilaçları aşağıda ele alınacaktır (48).

**Tablo 6: Hekimin NSAİİ seçiminde göz önünde alması gereken önemli noktalar (49).**

---

**Endikasyon**

---

- Alternatif tedavileri değerlendirir
- Güçlü PG inhibisyonu mu yoksa zayıf PG inhibisyonu mu gerektiğine karar ver
- Analjezik etki mi, yoksa antiinflamatuvar etki mi gerektiğine karar ver

---

**Hasta Profili**

---

- Hastanın yaşını göz önüne al
- Hastanın birlikte bulunan hastalıklarını göz önüne al
- Hastanın ekonomik gücüne göre karar ver
- Hastanın tercihini ve uyuncunu göz önüne al

---

**İlacın Özellikleri**

---

- İlacın potensini göz önüne al
- Doz aralığını göz önüne al
- Yan etki profilini göz önüne al

---

**Hekimin Deneyimi**

---

- Deneyimli olduğun ilacı seç
  - Özelliklerini iyi bildiğin ilacı seç
- 

**Diklofenak:** Bir siklooksijenaz inhibitörü olan diklofenak romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitin uzun dönem tedavisinde kullanılmaktadır. İndometasin veya naproksenden daha güçlü etkilidir. oftalmik preparatı mevcuttur. Sinoviyal sıvıya geçerek burada birikebilmektedir. İlacın kendisi ve metabolitleri esas olarak böbreklerden atılır. Yan etkileri diğer NASİ'lara benzer. Örneğin, gastrointestinal sisteme ait yan etkilerine sık rastlanır ve karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olabilmektedir (50).

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Biz bu çalışmada koroner arter baypas ameliyatı geçiren hastalara postoperatif süreçte Parasetamol (IV), Diklofenak sodyum (IV) ve Tramadol (IV) uygulamasının postoperatif ağrı üzerine, hemodinamik ve solunumsal değerlere, renal ve karaciğer fonksiyonlarına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışma koroner baypas cerrahisi planlanan renal ve karaciğer fonksiyonları normal, diyabet hastalığı, peptik ülser öyküsü olmayan, EF değeri % 40'ın üzerinde olan 200 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar randomize ve çift kör uygulama ile 4 gruba ayrıldı;

Grup I: (50) hastaya Parasetamol (*Perfalgan flakon 100 ml, 10 mg/ml, Bristol Myers Squibb*)

Grup II: (50) hastaya Diklofenak Sodyum (*Dikloron amp 75mg, Deva*) (IM)

Grup III: (50) hastaya Tramadolol (*Contramal amp 100 mg, Abdi İbrahim*) (IV) verildi.

Grup IV: (50) hasta Plasebo grubu olarak belirlendi.

Hastaların yoğun bakıma alınmasından itibaren hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla 2 mcg/kg/h dozda fentanil infüzyonu başlanarak 2 saat devam edildi.

Hastalar ekstübe edilmeden 30 dak. önce

Grup I'e parasetamol IV 15 dakikada ve 6 saatte bir yinelenen dozlarda toplam 4 g,

Grup II'ye ise diklofenak sodyum amp. 75 mg IM6 saatte bir yinelenen dozlarda,

Grup III'e tramadol 50 mg amp. IV yükleme dozundan sonra 5 mg/saat infüzyon ile analjezik tedavi gerçekleştirildi.

Grup IV plasebo grubu olarak belirlendi ve sadece fentanil 2mcg/kg/saatden postop 2 saat süre ile verildi. Hastaların aşağıda belirtilen zaman aralıklarında hemodinamik değerleri; kalp atım hızı (KAH), arteriyel kan basıncı (KB), arteriyel kan gazı değerleri izlenecek ve kaydedildi. Hemogram, kan şekeri, üre, kreatinin, albümin, SGOT, SGPT düzeyleri izlendi. Postoperatif ağrı değerlendirilmesi görsel (Visuel Analog Skalası-VAS) ağrı derecelendirilmesi ile yapıldı. Ayrıca hastaların ekstübasyon ve postoperatif kalış süreleri kaydedildi.

### **İzlem dönemleri;**

T0: Postoperatif 1. saat,

T1: Postoperatif 6. saat,

T2: postoperatif 12. saat,

T3: Postoperatif 24. saat.

## **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi

## BULGULAR

Çalışma Nisan 2007 - Nisan 2008 tarihleri arasında Siyami Ersek Hastanesi postoperatif yoğun bakım servisinde yaşları 27 ile 80 arasında değişmekte olan; 32'si (%16) kadın ve 168'i (%84) erkek olmak üzere toplam 200 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı  $55.67 \pm 9.73$ 'tür.

*Tablo 7:Preoperatif Biyokimyasal Parametreler*

	Min-Max	Ort±SD
<b>Üre</b>	8,6-24	14,59±2,98
<b>SGOT</b>	10-37	20,74±5,40
<b>SGPT</b>	9-50	20,76±8,37
<b>Albumin</b>	3,7-5,4	4,34±0,28
<b>Kreatin</b>	0,7-1,2	1,04±0,13

Olguların ameliyat öncesi üre düzeyleri 8.6 ile 24 arasında değişmekte olup; ortalaması  $14.59 \pm 2.98$ 'dir.

Olguların ameliyat öncesi SGOT düzeyleri 10 ile 37 arasında değişmekte olup; ortalaması  $20.74 \pm 5.40$ 'tır.

Olguların ameliyat öncesi SGPT düzeyleri 9 ile 50 arasında değişmekte olup; ortalaması  $20.76 \pm 8.37$ 'dir.

Olguların ameliyat öncesi albumin düzeyleri 3.7 ile 5.4 arasında değişmekte olup; ortalaması  $4.34 \pm 0.28$ 'dir.

Olguların ameliyat öncesi kreatin düzeyleri 0.7 ile 1.2 arasında değişmekte olup; ortalaması  $1.04 \pm 0.13$ 'tür.

**Tablo 8: Demografik Özelliklere Göre Grupların Değerlendirilmesi**

	Plasebo	Perfalgan	Dikloron	Contramal	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<sup>+</sup> Yaş	55,74±9,46	57,54±9,44	55,82±9,56	53,60±10,31	<b>0,249</b>
<sup>+</sup> BSA	1,88±0,17	1,90±0,15	1,88±0,18	1,89±0,13	<b>0,888</b>
<sup>++</sup> Cinsiyet	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Kadın</b>	9 (%18,0)	7 (%14,0)	8 (%16,0)	8 (%16,0)	<b>0,960</b>
<b>Erkek</b>	41 (%82,0)	43 (%86,0)	42 (%84,0)	42 (%84,0)	

<sup>+</sup> Oneway ANOVA Test      <sup>++</sup> Ki-kare test

Yaş ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

BSA ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Cinsiyet dağılımlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

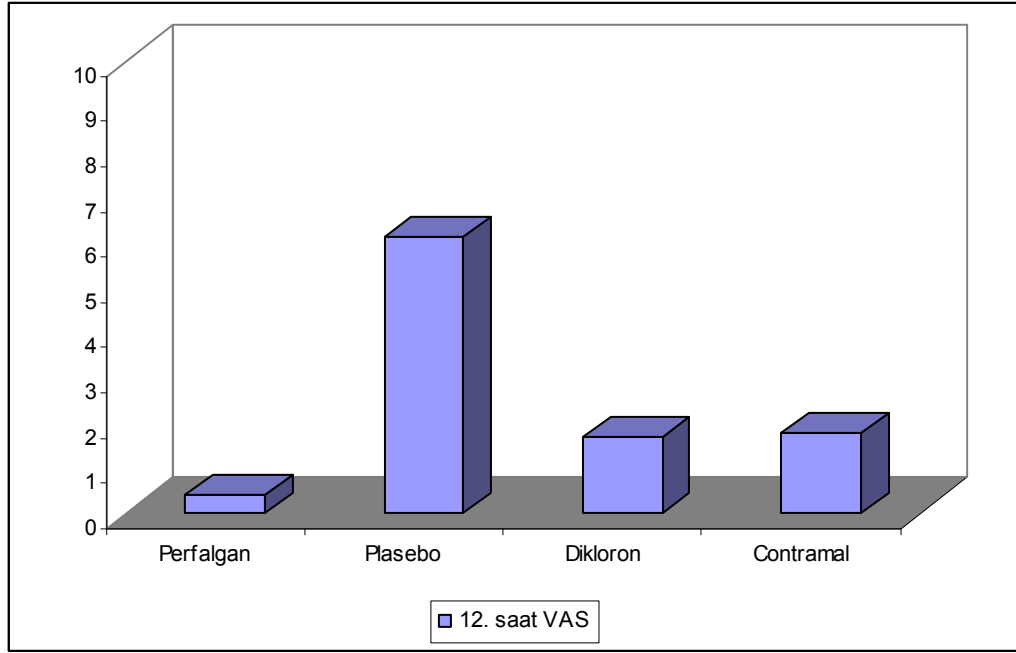
**Tablo 9: İzlenen Parametrelerde Grupların Değerlendirilmesi**

	Plasebo	Perfalgan	Dikloron	Contramal	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<sup>+</sup> 12. saat VAS	6,10±1,69	0,42±0,64	1,70±0,76	1,78±0,71	<b>0,001**</b>
<sup>+</sup> Entübasyon Zamanı(saatt)	10,45±1,17	8,72±2,72	7,53±1,77	8,51±2,07	<b>0,001**</b>
<sup>+</sup> Postopta Kalış Süresi (saat)	24,99±0,53	20,63±1,92	20,31±1,65	20,61±0,92	<b>0,001**</b>
<sup>++</sup> Bulantı/Kusma	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Var</b>	5 (%10,0)	0 (%0,0)	3 (%6,0)	20 (%40,0)	<b>0,001**</b>
<b>Yok</b>	45 (%90,0)	50 (%100,0)	47 (%94,0)	30 (%60,0)	

<sup>+</sup> Oneway ANOVA Test      <sup>++</sup> Ki-kare test      \*\*  $p<0.01$

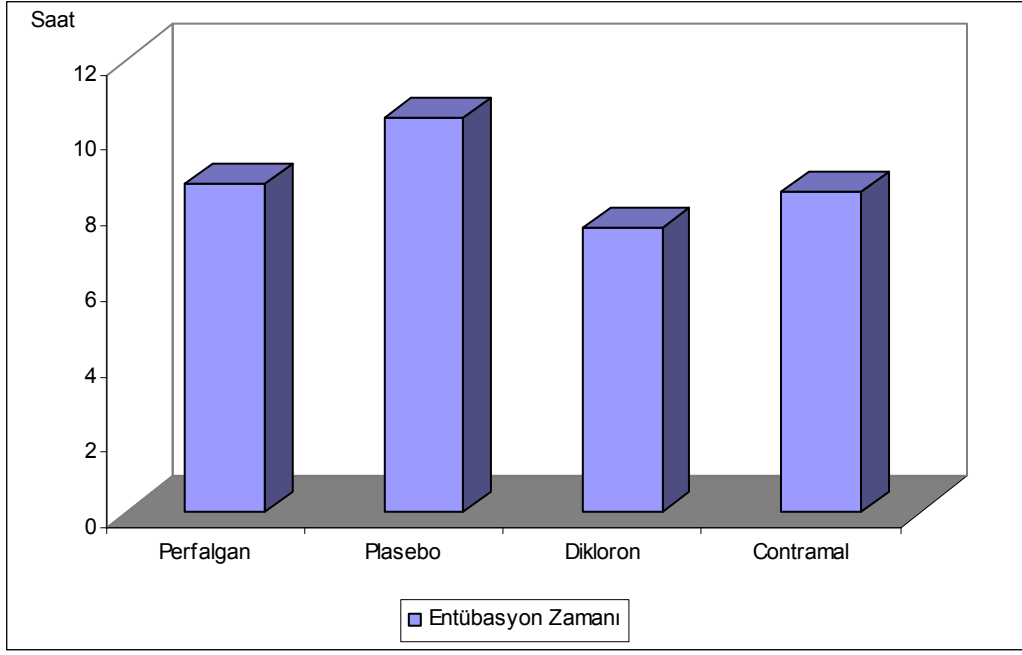
12. saat VAS düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 12. saat VAS düzeyleri, diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir

( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ). Perfalgan grubundaki olguların 12. saat VAS düzeyleri, Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 12. saat VAS düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Dikloron ve Contramal gruplarındaki olguların 12. saat VAS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p:0.981$ ;  $p>0.05$ ).



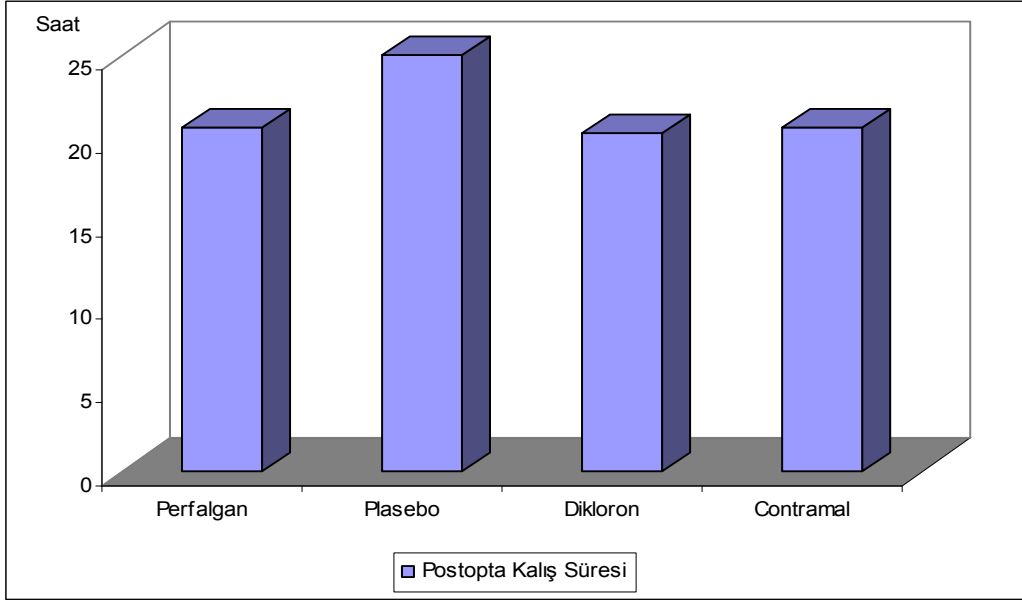
**Şekil 12: Gruplara Göre 12. Saat VAS Dağılımı**

Entübasyon zamanlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmamaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların entübasyon zamanları, diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ). Perfalgan grubundaki olguların entübasyon zamanları, Dikloron grubundaki olguların entübasyon zamanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.019$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplardaki olguların entübasyon zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



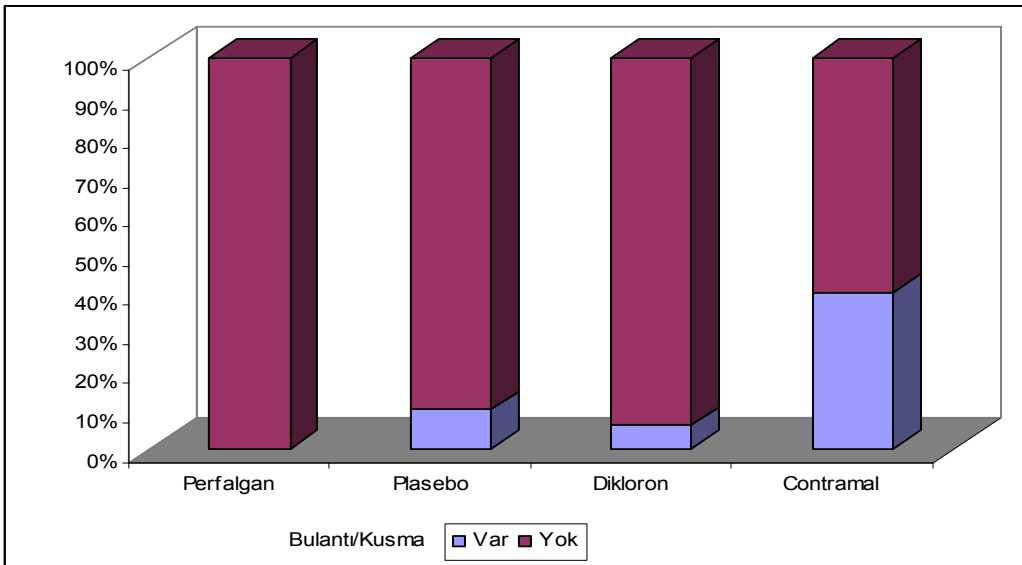
**Şekil 13: Gruplara Göre Entübasyon Zamanı Dağılımı**

Postopta kalış sürelerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların postopta kalış süreleri, diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p: 0.001$ ;  $p < 0.01$ ). Diğer gruplardaki olguların postopta kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).



**Şekil 14: Gruplara Göre Postopta Kalış Süresi Dağılımı**

Bulantı/kusma görülme oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Contramal grubundaki olgularda bulantı/kusma görülme oranı (%40); diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p: 0.001$ ;  $p < 0.01$ ). Perfalgan, Plasebo ve Dikloron gruplarındaki olgularda bulantı kusma görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).



**Şekil 15: Gruplara Göre Bulantı/Kusma Dağılımı**

**Tablo 10: PaCO<sub>2</sub> Değerlendirmesi**

PaCO <sub>2</sub> mmHg	Plasebo	Perfalgan	Dikloron	Contramal	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Başlangıç</b>	31,71±1,76	33,78±4,66	32,56±5,07	35,35±4,50	<b>0,001**</b>
<b>1. saat</b>	33,35±1,57	34,03±4,62	32,58±4,45	34,39±3,16	<b>0,073</b>
<b>6. saat</b>	34,79±2,18	36,59±4,78	32,70±3,62	33,05±3,10	<b>0,001**</b>
<b>12. saat</b>	37,78±1,47	36,21±4,92	31,93±2,49	32,23±2,23	<b>0,001**</b>

*Oneway ANOVA Test*

**\*\* p<0.01**

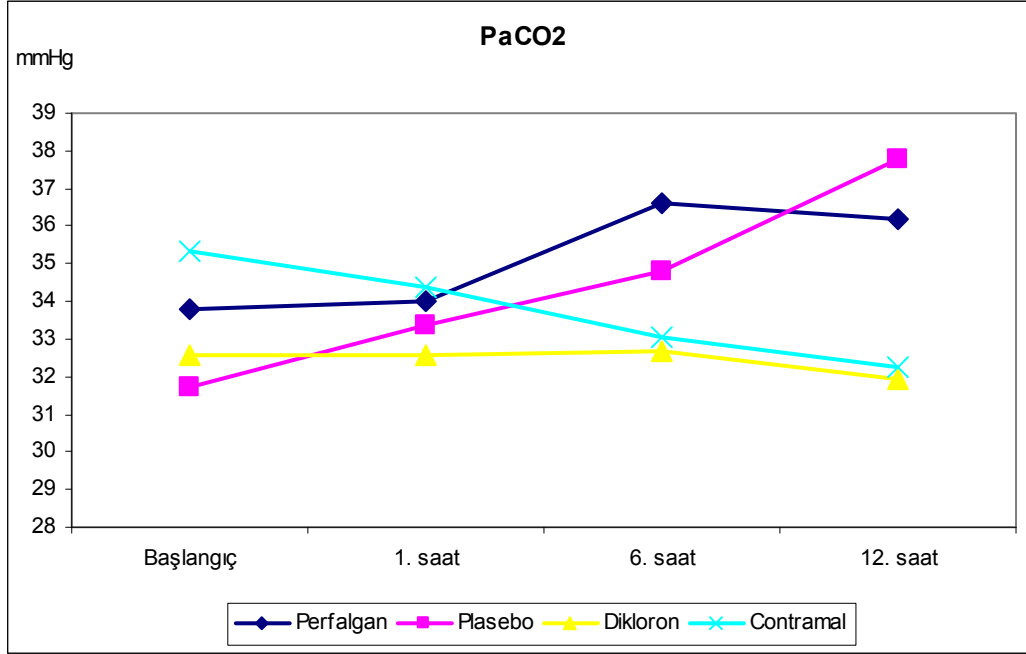
Başlangıç PCO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Contramal grubundaki olguların başlangıç PCO<sub>2</sub> düzeyleri, Plasebo (p:0.001; p<0.01) ve Dikloron (p:0.006; p<0.01) gruplarındaki olguların başlangıçtaki PCO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların başlangıç PCO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

1. saatteki PCO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

6. saatteki PCO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Perfalgan grubundaki olguların 6. saat PCO<sub>2</sub> düzeyleri, Plasebo (p:0.005; p<0.01), Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların 6. saat PCO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Dikloron grubundaki olguların 6. saat PCO<sub>2</sub> düzeyleri, Plasebo grubundaki olguların 6. saat PCO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.019; p<0.05). Diğer gruplardaki olguların 6. saat PCO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

12. saatteki PCO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Perfalgan grubundaki olguların 12. saat PCO<sub>2</sub> düzeyleri, Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların 12. saat PCO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Plasebo grubundaki olguların 12. saat PCO<sub>2</sub> düzeyleri, Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların 12. saat PCO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 12. saat

PCO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 16: Gruplara Göre PCO<sub>2</sub> Dağılımı

Tablo 11: PO<sub>2</sub> Değerlendirmesi

PaO <sub>2</sub> mmHg	Plasebo	Perfalgan	Dikloron	Contramal	p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Başlangıç</b>	332,52±49,35	310,02±99,42	339,07±82,61	354,48±57,30	<b>0,030*</b>
<b>1. saat</b>	102,44±42,64	167,37±52,28	150,72±26,75	145,02±18,61	<b>0,001**</b>
<b>6. saat</b>	91,88±11,93	151,37±32,55	142,03±22,83	135,21±34,23	<b>0,001**</b>
<b>12. saat</b>	86,44±3,84	128,44±28,98	132,35±23,37	131,63±17,35	<b>0,001**</b>

Oneway ANOVA Test

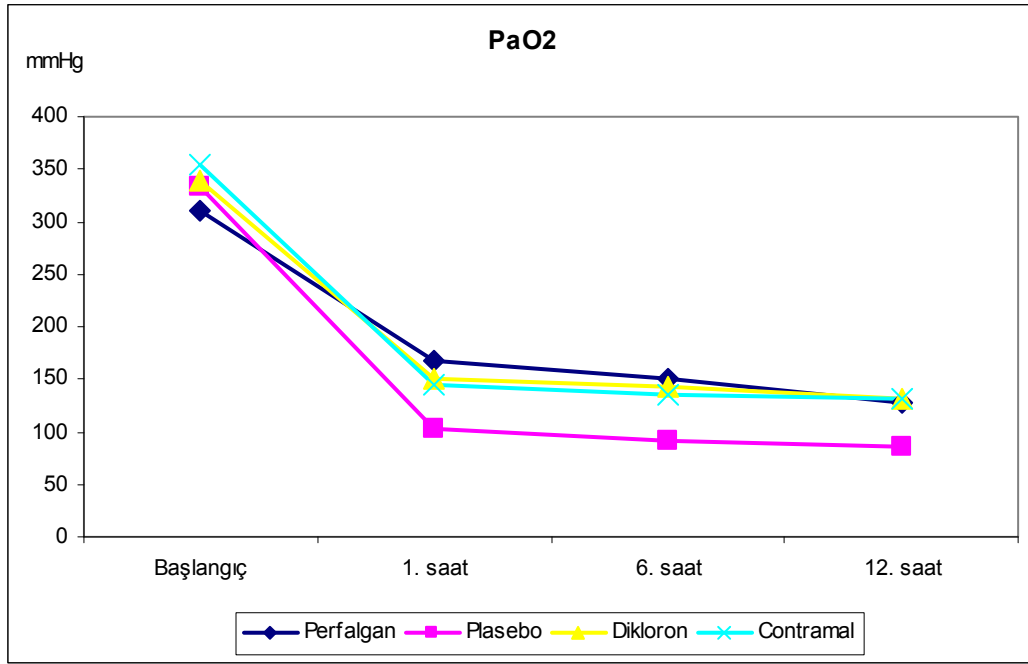
\*\* p<0.01

Başlangıç PO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Contramal grubundaki olguların başlangıç PO<sub>2</sub> düzeyleri, Perfalgan olguların başlangıçtaki PO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. (p:0.018; p<0.05). Diğer gruplardaki olguların başlangıç PO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

1. saatteki PO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Plasebo grubundaki olguların 1. saat PO<sub>2</sub> düzeyleri, Perfalgan (p:0.001; p<0.01), Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların 1. saat PO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Contramal grubundaki olguların 1. saat PO<sub>2</sub> düzeyleri, Perfalgan grubundaki olguların 1. saat PO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.017; p<0.05). Diğer gruplardaki olguların 1. saat PO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

6. saatteki PO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Plasebo grubundaki olguların 6. saat PO<sub>2</sub> düzeyleri, Perfalgan (p:0.001; p<0.01), Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların 6. saat PO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Contramal grubundaki olguların 6. saat PO<sub>2</sub> düzeyleri, Perfalgan grubundaki olguların 6. saat PO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.016; p<0.05). Diğer gruplardaki olguların 6. saat PO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

12. saatteki PO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Plasebo grubundaki olguların 12. saat PO<sub>2</sub> düzeyleri, Perfalgan (p:0.001; p<0.01), Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların 12. saat PO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Diğer gruplardaki olguların 12. saat PO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 17: Gruplara Göre PO<sub>2</sub> Dağılımı

Tablo 12: Sistolik Arter Basıncı (SAB) Değerlendirmesi

SAB mmHg	Plasebo	Perfalgan	Dikloron	Contramal	p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Başlangıç</b>	105,32±8,28	120,66±18,60	132,16±18,67	140,80±18,61	<b>0,001**</b>
<b>1. saat</b>	114,74±9,24	123,82±19,80	125,46±14,74	131,02±13,69	<b>0,001**</b>
<b>6. saat</b>	136,16±8,87	121,84±18,22	120,90±13,39	123,52±11,83	<b>0,001**</b>
<b>12. saat</b>	151,92±14,86	123,96±20,34	116,94±10,88	116,30±10,13	<b>0,001**</b>

Oneway ANOVA Test

\*\* p<0.01

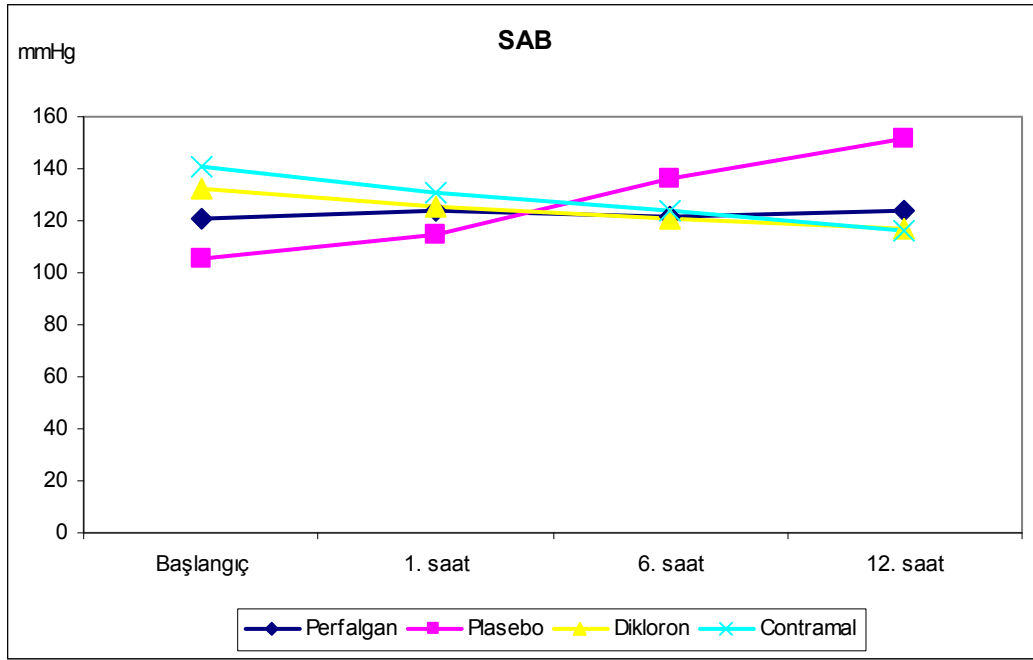
Başlangıç sistolik arter basıncı düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Plasebo grubundaki olguların başlangıç SAB düzeyleri, Perfalgan (p:0.001; p<0.01), Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların başlangıç SAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Contramal grubundaki olguların başlangıç SAB düzeyleri, Dikloron grubundaki olguların başlangıç SAB düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseken (p:0.050; p<0.05); Perfalgan grubundaki olguların başlangıç SAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir (p:0.001; p<0.01). Dikloron grubundaki olguların başlangıç SAB düzeyleri, Perfalgan

grubundaki olguların başlangıç SAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p:0.004$ ;  $p<0.01$ ).

1. saat SAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 1. saat SAB düzeyleri, Perfalgan ( $p:0.013$ ;  $p<0.05$ ) grubundaki olguların 1. saat SAB düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüken; Dikloron ( $p:0.002$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 1. saat SAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Diğer gruplardaki olguların 1. saat SAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

6. saatteki SAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 6. saat SAB düzeyleri, Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ), Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 6. saat SAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 6. saat SAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

12. saatteki SAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 12. saat SAB düzeyleri, Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ), Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 12. saat SAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Perfalgan grubundaki olguların 12. saat SAB düzeyleri, Contramal ( $p:0.047$ ;  $p<0.05$ ) ve Dikloron ( $p: 0.050$ ;  $p<0.05$ ) gruplarındaki olguların 12. saat  $PO_2$  düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 12. saat SAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



**Şekil 18: Gruplara Göre SAB Dağılımı**

**Tablo 13: Diastolik Arter Basıncı (DAB) Değerlendirmesi**

DAB mmHg	Plasebo Ort±SD	Perfalgan Ort±SD	Dikloron Ort±SD	Contramal Ort±SD	<i>p</i>
<b>Başlangıç</b>	64,26±5,95	67,18±11,80	75,68±12,06	78,16±9,70	<b>0,001**</b>
<b>1. saat</b>	70,64±7,56	65,31±11,38	71,08±10,02	72,92±8,72	<b>0,001**</b>
<b>6. saat</b>	77,26±5,75	66,60±12,37	68,86±8,80	68,50±7,47	<b>0,001**</b>
<b>12. saat</b>	82,86±6,41	64,70±10,51	65,68±8,78	64,28±6,88	<b>0,001**</b>

*Oneway ANOVA Test*

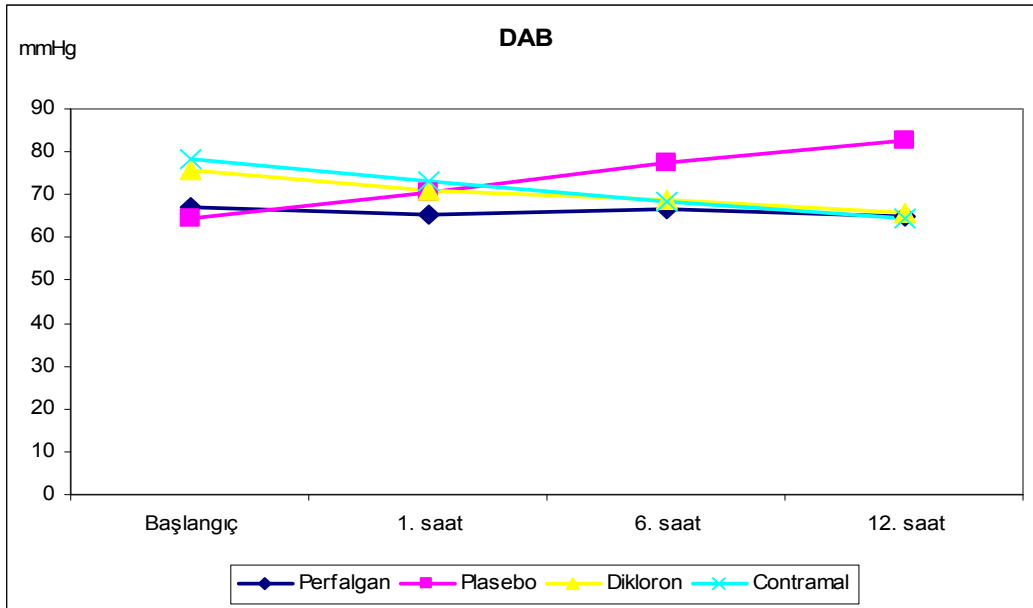
**\*\*  $p < 0.01$**

Başlangıçtaki DAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların başlangıç DAB düzeyleri, Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p < 0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p < 0.01$ ) gruplarındaki olguların başlangıç DAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Perfalgan grubundaki olguların başlangıç DAB düzeyleri, Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p < 0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p < 0.01$ ) gruplarındaki olguların başlangıç DAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Diğer gruplardaki olguların başlangıç DAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

1. saat DAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Perfalgan grubundaki olguların 1. saat DAB düzeyleri, Plasebo ( $p:0.029$ ;  $p<0.05$ ) ve Dikloron ( $p:0.015$ ;  $p<0.05$ ) gruplarındaki olguların 1. saat DAB düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüken; Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) grubundaki olguların 1. saat DAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Diğer gruplardaki olguların 1. saat SAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

6. saatteki DAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 6. saat DAB düzeyleri, Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ), Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 6. saat DAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 6. saat DAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

12. saatteki DAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 12. saat DAB düzeyleri, Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ), Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 12. saat DAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 12. saat DAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



**Şekil 19: Gruplara Göre DAB Dağılımı**

**Tablo 14: Ortalama Arter Basıncı (OAB) Değerlendirmesi**

OAB mmHg	Plasebo	Perfalgan	Dikloron	Contramal	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Başlangıç</b>	76,46±5,70	83,38±13,25	93,30±14,53	97,52±13,68	<b>0,001**</b>
<b>1. saat</b>	84,34±7,16	85,96±15,49	88,44±11,47	90,96±10,14	<b>0,025*</b>
<b>6. saat</b>	95,34±6,93	84,20±14,34	85,40±9,43	86,28±8,76	<b>0,001**</b>
<b>12. saat</b>	105,58±7,06	83,76±11,20	82,18±8,81	80,40±7,80	<b>0,001**</b>
<i>Oneway ANOVA Test</i>		* <i>p</i> <0.05		** <i>p</i> <0.01	

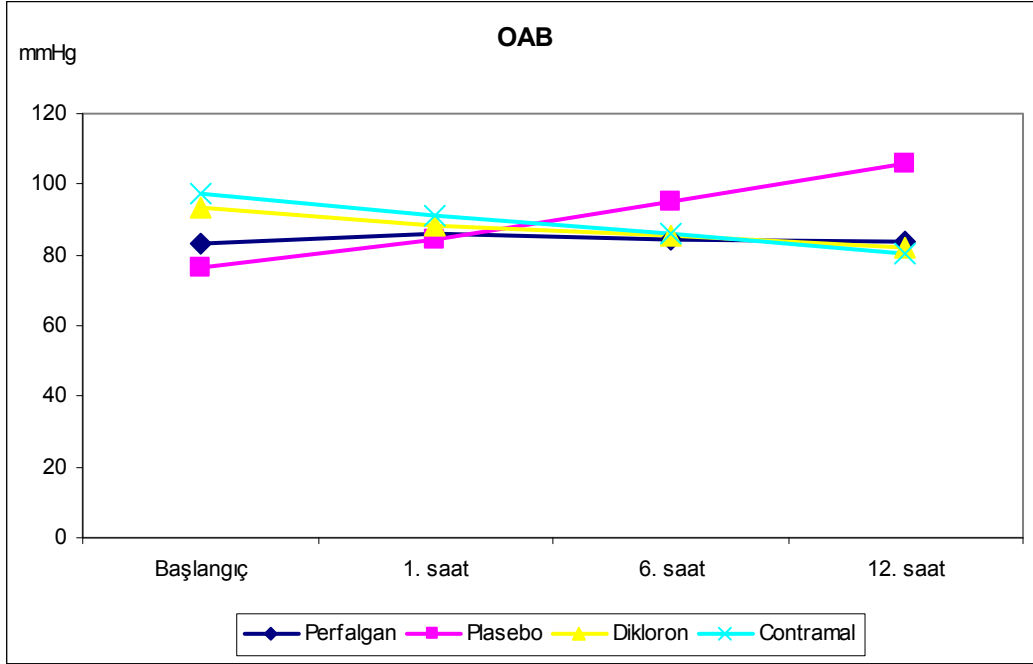
Başlangıç OAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Dikloron grubundaki olguların başlangıç OAB düzeyleri, Plasebo ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ) ve Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların başlangıç OAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Contramal grubundaki olguların başlangıç OAB düzeyleri, Plasebo ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ) ve Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların başlangıç OAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Perfalgan grubunun başlangıç OAB düzeyi, Plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.028$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplardaki olguların başlangıç OAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

1. saatteki OAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Plasebo grubundaki olguların 1. saat OAB düzeyleri, Contramal gruplarındaki olguların 1. saat OAB düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.022$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplardaki olguların 1. saat OAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

6. saatteki OAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 6. saat OAB düzeyleri, Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ), Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 6. saat OAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 6. saat OAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

12. saatteki OAB düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 12. saat OAB

düzeyleri, Perfalgan (p:0.001; p<0.01), Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların 12. saat OAB düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 12. saat OAB düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



**Şekil 19: Gruplara Göre OAB Dağılımı**

**Tablo 15: Nabız Değerlendirmesi**

Nabız Vuru/dk	Perfalgan	Plasebo	Dikloron	Contramal	p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Başlangıç</b>	91,90±19,48	77,54±7,23	92,96±14,50	95,88±13,62	<b>0,001**</b>
<b>1. saat</b>	95,18±16,37	80,98±6,80	88,64±13,10	90,66±11,96	<b>0,001**</b>
<b>6. saat</b>	92,72±10,32	86,58±6,17	85,84±11,85	85,96±9,73	<b>0,001**</b>
<b>12. saat</b>	89,42±8,53	93,46±5,43	82,48±10,34	81,80±9,06	<b>0,001**</b>

Oneway ANOVA Test

\*\* p<0.01

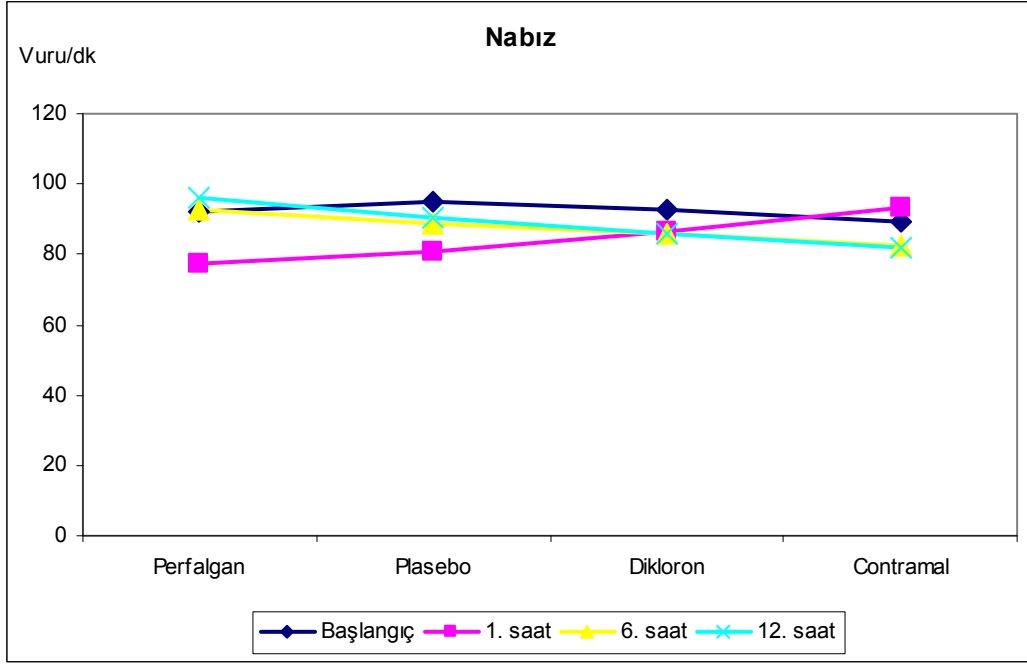
Başlangıçtaki nabız düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Plasebo grubundaki olguların başlangıç nabızları, Perfalgan (p:0.001; p<0.01), Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların başlangıç nabızlarından düzeylerinden istatistiksel olarak

ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Diğer gruplardaki olguların başlangıç nabızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

1. saatteki nabız düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 1. saat nabızları, Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 1. saat nabızlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür; Dikloron grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.014$ ;  $p<0.05$ ). Perfalgan grubunun başlangıç 1. saat nabızı, Dikloron grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.048$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplardaki olguların 1. saat nabızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

6. saatteki nabız düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Perfalgan grubundaki olguların 6. saat nabızları, Dikloron ( $p:0.003$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.004$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 6. saat nabızlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksekken; Plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.010$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplardaki olguların 6. saat nabızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

12. saatteki nabız düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 12. saat nabız düzeyleri, Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 12. saat nabızlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Perfalgan grubundaki olguların 12. saat nabız düzeyleri, Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 12. saat nabızlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 12. saat nabızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



**Şekil 20: Gruplara Göre Nabız Dağılımı**

**Tablo 16: SaO<sub>2</sub> Değerlendirmesi**

SaO <sub>2</sub> (%)	Plasebo	Perfalgan	Dikloron	Contramal	p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Başlangıç</b>	99,82±1,55	99,86±0,57	99,57±0,49	99,71±0,35	<b>0,353</b>
<b>1. saat</b>	99,19±0,74	99,56±0,61	99,37±0,44	99,45±0,36	<b>0,010*</b>
<b>6. saat</b>	99,50±1,27	99,15±0,85	99,29±0,59	99,38±0,29	<b>0,001**</b>
<b>12. saat</b>	97,96±1,62	100,06±9,33	99,54±0,45	99,55±1,43	<b>0,147</b>

Oneway ANOVA Test \*p<0.05 \*\* p<0.01

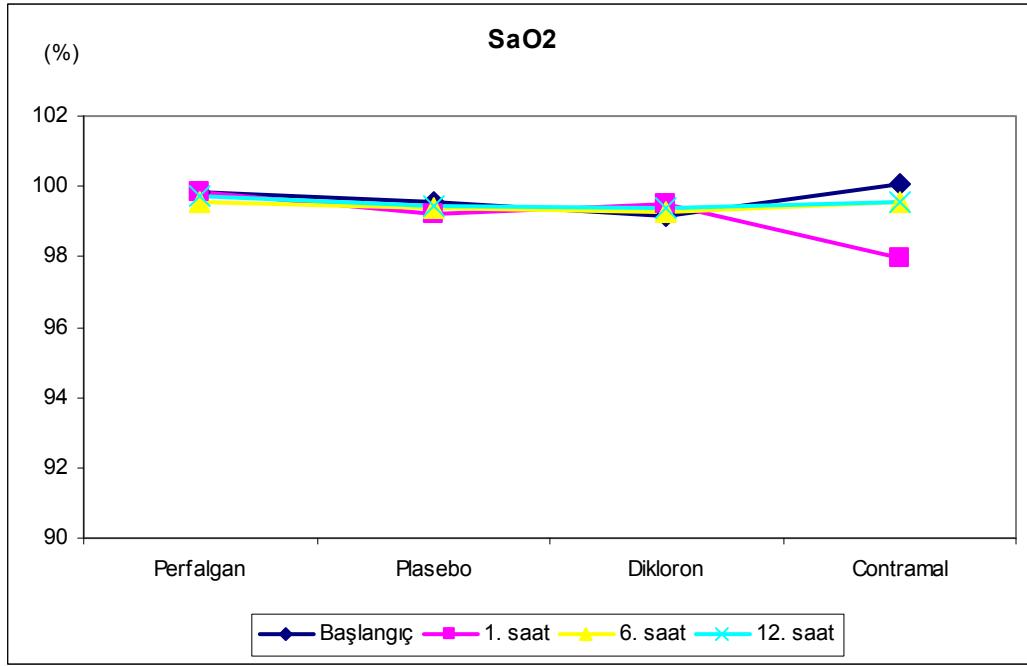
Başlangıçtaki SaO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

1. saatteki SaO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Plasebo grubundaki olguların 1. saat SaO<sub>2</sub> düzeyleri, Perfalgan grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0.017; p<0.05). Diğer gruplardaki olguların 1. saat SaO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

6. saatteki SaO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Plasebo grubundaki olguların 6. saat SaO<sub>2</sub>

düzeyleri, Perfalgan (p:0.001; p<0.01), Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların 6. saat SaO<sub>2</sub> düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 6. saat SaO<sub>2</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

12. saat SaO<sub>2</sub> düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



Şekil 21: Gruplara Göre SaO<sub>2</sub> Dağılımı

Tablo 17: Solunum Sayısı Değerlendirmesi

Solunum Sayısı	Plasebo	Perfalgan	Dikloron	Contramal	p
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
<b>Başlangıç</b>	12,06±0,24	12,42±1,44	12,00±0,00	12,00±0,00	<b>0,011*</b>
<b>1. saat</b>	12,34±0,56	12,64±1,27	12,18±0,39	12,30±0,46	<b>0,021*</b>
<b>6. saat</b>	13,44±1,03	12,74±1,62	12,40±0,57	12,58±0,50	<b>0,001**</b>
<b>12. saat</b>	14,70±1,03	13,44±2,10	12,18±0,44	12,04±0,20	<b>0,001**</b>

Oneway ANOVA Test

\* p<0.05

\*\* p<0.01

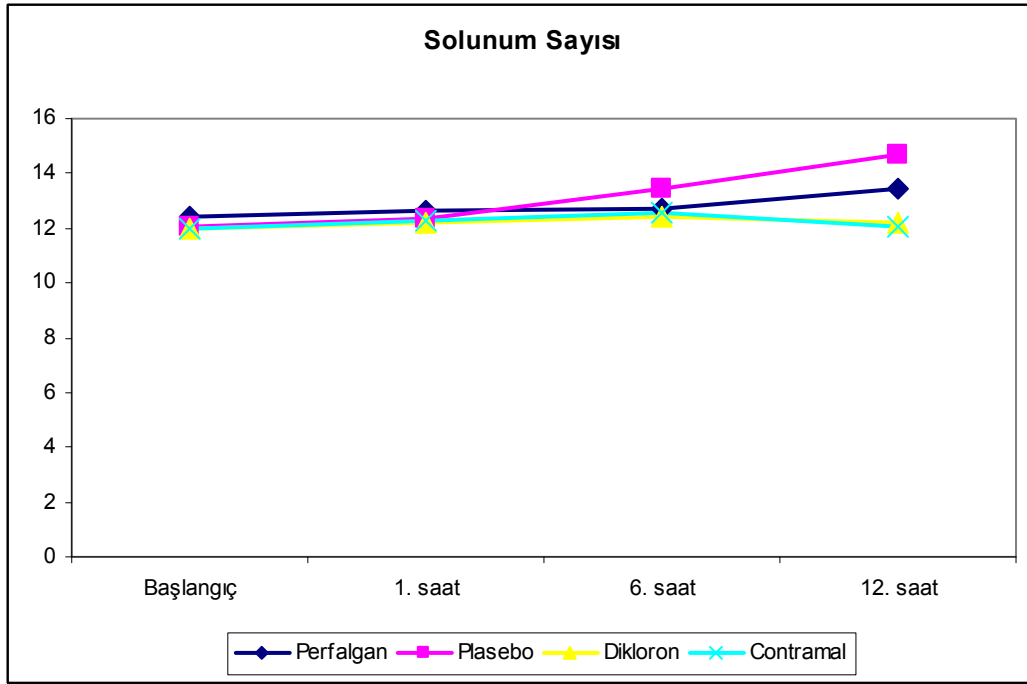
Başlangıçtaki solunum sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.05). Dikloron grubundaki olguların başlangıçtaki solunum

sayıları, Perfalgan grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.023$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplardaki olguların başlangıç solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

1. saatteki solunum sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Dikloron grubundaki olguların 1. saatteki solunum sayıları, Perfalgan grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ( $p:0.014$ ;  $p<0.05$ ). Diğer gruplardaki olguların 1. saatteki solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

6. saatteki solunum sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 6. saatteki solunum sayıları, Perfalgan ( $p:0.005$ ;  $p<0.01$ ), Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 6. saatteki solunum sayılarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 6. saatteki solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

12. saatteki solunum sayısına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 12. saatteki solunum sayıları, Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ), Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların 12. saatteki solunum sayılarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Perfalgan grubundaki olguların 12. saat solunum sayıları, Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olgulardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 12. saat solunum sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



Şekil 22: Gruplara Göre Solunum Sayısı Dağılımı

Tablo 18: Açlık Kan Şekeri (AKŞ) Değerlendirmesi

AKŞ (%) mg	Plasebo Ort±SD	Perfalgan Ort±SD	Dikloron Ort±SD	Contramal Ort±SD	p
<b>Başlangıç</b>	97,58±9,51	101,84±15,80	105,24±9,85	104,54±5,17	<b>0,002**</b>
<b>6. saat</b>	112,32±8,81	149,36±32,18	132,70±15,74	130,36±12,49	<b>0,001**</b>
<b>12. saat</b>	136,10±11,82	166,30±25,54	121,82±14,69	114,90±11,43	<b>0,001**</b>

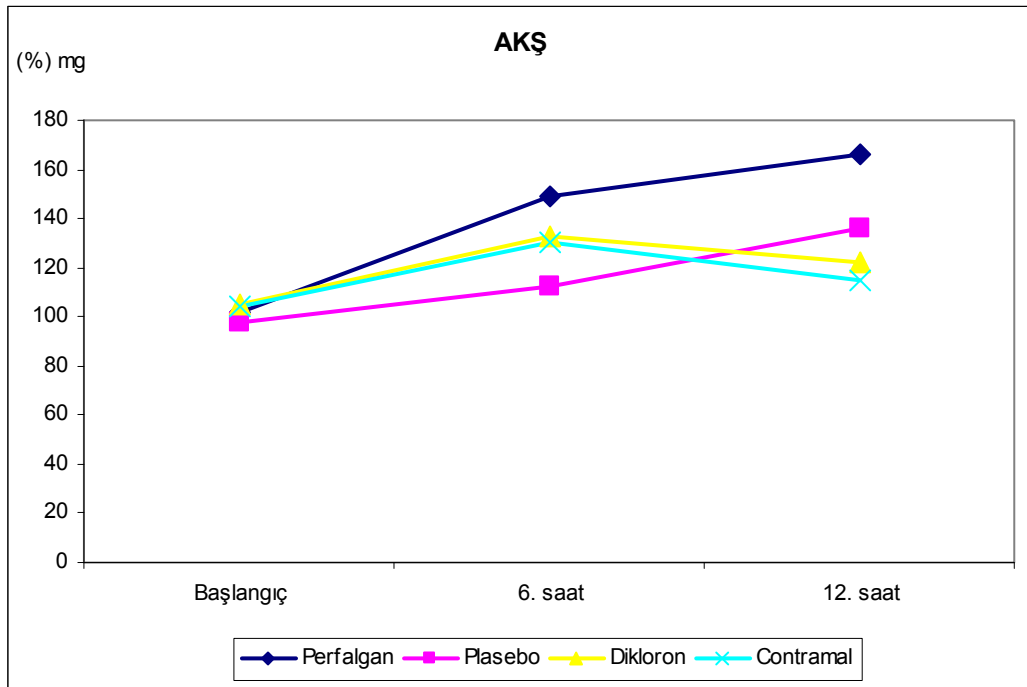
Oneway ANOVA Test \*\* p<0.01

Başlangıçtaki AKŞ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların başlangıç AKŞ düzeyleri, Dikloron ( $p:0.003$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.008$ ;  $p<0.01$ ) gruplarındaki olguların başlangıç AKŞ düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Diğer gruplardaki olguların başlangıç AKŞ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

6. saatteki AKŞ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Plasebo grubundaki olguların 6. saatteki AKŞ düzeyleri, Perfalgan ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ), Dikloron ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) ve Contramal ( $p:0.001$ ;

p<0.01) gruplarındaki olguların 6. saatteki AKŞ düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Perfalgan grubundaki olguların 6. saat AKŞ düzeyleri, Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olgulardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 6. saat AKŞ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

12. saatteki AKŞ düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Perfalgan grubundaki olguların 12. saatteki AKŞ düzeyleri, Plasebo (p:0.001; p<0.01), Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olguların 12. saatteki AKŞ düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Plasebo grubundaki olguların 12. saat AKŞ düzeyleri, Dikloron (p:0.001; p<0.01) ve Contramal (p:0.001; p<0.01) gruplarındaki olgulardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir. Diğer gruplardaki olguların 12. saat AKŞ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).



**Şekil 23: Gruplara Göre AKŞ Dağılımı**

## TARTIŞMA

Yoğun Bakım aşamasında ağrıyı tedavi etmek özellikle koroner arter baypas cerrahisi (KABC) geçiren olgularda oldukça önemlidir. Bu amaçla postoperatif analjezi konusunda hem farmakolojik, hem de girişimsel yaklaşımlar geliştirilmiştir. Günümüzde KABC geçiren hastalarda yaş ortalaması ve eşlik eden yandaş hastalıkların sıklığı artmaktadır. Bu faktörlerin hepsi bir arada değerlendirilerek; komplikasyonu ve yan etkisi en az, hasta için en konforlu ve postoperatif kalış süresini kısaltarak aynı zamanda ekonomik olan postoperatif analjezi yöntemi seçilmelidir.

Postoperatif dönemde ağrı nedeniyle sıklıkla taşikardi ve hipertansiyon atakları ortaya çıkmakta, yüksek doz fentanil ve diğer opioidlerin kullanılması solunum merkezi depresyonunu uzatabilmektedir. Kardiyak hastada miyokard oksijen tüketiminin çok önemli olduğu bu dönemde ancak iyi bir analjezi yönetimi ile hemodinamik stabilite sağlanabilmektedir (51). Böylece mekanik ventilasyon desteği süresinin kısalmasıyla erken ekstübasyon gerçekleştirilebilmektedir (52).

Biz çalışmamızda 4 farklı grup oluşturduk.

Bütün gruplarda ilk 2 saat hemodinamik stabilite sağlamak için 2 saat süreyle fentanil 2 mcg/kg/saatten verildi. Daha sonra hastalar ekstübe edilmeden 30 dk önce;

Grup I'e parasetamol IV 15 dakikada ve 6 saatte bir yinelenen dozlarda toplam 4 g, Grup II'ye ise diklofenak sodyum amp. 75 mg IM6 saatte bir yinelenen dozlarda, Grup III'e tramadol 50 mg amp. IV yükleme dozundan sonra 5 mg/saat infüzyon ile analjezik tedavi gerçekleştirildi.

Grup IV plasebo grubu olarak belirlendi ve sadece fentanil 2mcg/kg/saatden postop 2 saat süre ile verildi.

Çalışmamızdaki plasebo grubuna hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra ekstübe edilip yoğun bakımda kaldığı sürece hiçbir analjezik verilmedi. Sonuçta VAS değeri, entübasyon zamanı, post. op'ta kalış süresi, PCO<sub>2</sub> düzeyleri, SAB, DAB, OAB, Nabız, SS, AKŞ düzeyleri diğer post.op. dönemde analjezi verilenlere göre yüksek çıktı. Bu postop dönemde hemodinamik stabilite sağlamak için 2 saat süresince verilen fentanil (2mcg/kg/saat)'e rağmen hemodinamik dengenin devamı, entübe kalış ve postopda kalış süresinin kısalması için postoperatif analjeziye gereksinim olduğunu göstermektedir.

KABC sonrası hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra postoperatif analjezik olarak kullanılan ilaçlar;

Opioid kullanımı solunum depresyonu ve sedasyon riski;

Tramadol kullanımı yine solunum depresyonu sedasyon ve bulantı kusma riski;

NSAI'lar kullanımı kanama diatezi kanamda artma bunun sonucunda kanama revüzyon olasılığı taşıyabilmektedir.

Sonuç olarak; Entübasyon kalış süresi ekstübasyon zamanı ve postopda kalış süresi uzamaktadır. Bu amaçla kullanılacak post.operatif analjezik ilacın; ağrıyı etkin biçimde gidermesi, yan etkilerinin en az olması ve uygulanmasının kolay olması istenir.

Farklı farmakolojik sınıflardan analjeziklerin kombine edilmesi post.operatif ağrı tedavisinde ağrıyı giderirken, her bir ilacın yan etkilerinin en aza indirilmesi sıklıkla kullanılan bir stratejidir. (Kehlet ve ark. 1993). Ayrıca çok ilaçlı analjezi olarak da adlandırılan bu “dengeli analjezi” kavramı, özellikle opioid ve non opioid (örneğin: NSAI ilaçlar, parasetamol) birlikteliği ile uygulanabilir. (Dahl ve ark. 1990).

Bu dengeli analjezi opioid doz gereksinimlerini anlamlı olarak azaltmaktadır. Opioid dozunun azaltılması özellikle istenen bir amaçtır. Opioidler, analjezik ajanlar olarak değerli olmalarına rağmen, istenmeyen yan etkilere neden olabilmektedirler. Lomber disk hernisi olan 64 hastanın katıldığı bir çift kör plasebo kontrollü çalışmada, enjektabl parasetamol ve ketoprofen birlikte kullanımı cerrahiye takip eden ilk 48 saatte hem post.operatif ağrıyı, hem de kümülatif opioid tüketimini azalttığı (opioid azaltıcı etki) gösterilmiştir. (Fletcher ve ark. 1997)

Opioid analjezikler, post.operatif ağrı yönetiminde standart bir yaklaşımı yansıtır; (Brown 1989; white 1988) fakat sık tercih edilmemesi nedeni; solunum depresyonu, sedasyon, bulantı ve kusmadır. (moote 1992; Dahl ve ark. 1991; Etches ve ark. 1995) olası yan etkilerinin azaltılmak için kümülatif opioid dozunun azaltılması gerekmektedir. Dengeli analjezi yoluyla düşük doz opioid kullanım yöntemi solunum fonksiyonlarını iyileştirebilir; bulantı, kusma ve sedasyonu azaltabilir. (moote 1992; Dahl ve ark. 1991; Etches ve ark. 1995).

Biz de bu çalışmamızda “dengeli analjezi” yöntemini kullandık. Hemodinamik stabilitenin sağlanması için ilk 2 saat Fentanyl 2µg/kg/saatten verildi. Daha sonra analjezik olarak nonopioid (NSAI diklofenak ve parasetamol) ve zayıf opioid olan tramadol ile devam edildi. Çalışmamızda KABC geçiren post.op hastalarda analjezi amaçlı tek bir ilaç

olarak uzun süreli fentanil verilemesinin nedeni solunum depresyonu ve sedasyon yaptığı içindir ki sonuçta entübe kalış süresini ve post.op. yoğun bakımda kalış süresini uzatmasından dolayıdır.

Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunum fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri ve sedasyon nedeniyle uyanmayı geciktirici etkileri gelmektedir (21,53,54,55). Bravo B. ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışmalarda NSAİ bir ilaç olan ketorolak ile morfinin ventilasyona etkileri araştırılmıştır; ketorolak 100mg İM ve morfin 10mg İM uygulanmış ve ardından yapılan kan gazları takibi ile CO<sub>2</sub> düzeylerindeki değişimler kaydedilmiştir. Grupların başlangıç CO<sub>2</sub> düzeyleri normal iken ilaç uygulamasını takiben 4 saat süre ile 30 dakikalık aralıklar ile kangazı takibi ve ortalamaları karşılaştırılmış ve morfin grubunda CO<sub>2</sub> düzey yükselmeleri anlamlı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda tramadolun opioid reseptörlerine bağlanmasına ve nalokson ile antagonize edilmesine karşın terapötik dozlarda opioid yan etkilerini göstermediği gözlemlenmiştir (7,15,16). Ancak zayıf bir mü-agonisti olan tramadolün anestezik ilaçların etkisini arttırdığı bilinmekte ve bu nedenle operasyon sırasında anestetik ajanlarla birlikte kullanılmaması önerilmektedir (57).

J.F.Coetze ve arkadaşlarının (21) yaptığı post-operatif tramadol ve morfin karşılaştırılmasında, kognitif fonksiyonlar p-delesyon testi ile değerlendirilmiş ve tramadol grubundaki hastaların ilk 15 dakikada tamamının ve 30. dakikada %50'sinin p-delesyon testini uygulayamadıkları görülmüştür. Sonuçlar, bizim çalışmamızdaki tramadol grubu sonuçlarını desteklemektedir ve sonuç olarak tramadol opioidler kadar belirgin solunum depresyonu ve sedasyon yapmasa da NSAİ ilaçlar ile karşılaştırıldığında bu yan etkileri daha fazla görülür.

NSAİ ilaçlarla tedavide beklenen komplikasyonların başında kanama eğilimindeki artış gelmektedir (16,58). Bu nedenle literatürlerde NSAİ ilaçların KABC sonrasında postoperatif analjezik olarak kullanılması önerilmemektedir. Yine bu nedenle peptik ulkus ve kanama riski olan hastalarda dikkatli kullanımı belirtildiğinden bu grup hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Opioid benzeri bir ilaç olan tramadolün en sık görülen yan etkilerinden birisi bulantı kusmadır. Bizde çalışmamızda tramadolün bu yan etkisini gözlemledik. Bu oran NSAİ ilaç olan diklofenakda ve plaseboda daha az görüldü ama İV parasetamolde hiç

görülmedi. Ancak unutulmamalıdır ki postoperatif bulantı kusmanın anestezi gazlarının artık etkisi ve cerrahi prosedürler ile ilişkisi de vardır.

Bizim çalışmamızda; plasebo grubunda VAS değerleri yüksek bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde VAS değerleri plasebo grubuna göre düşük çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda entübe kalış zamanı yüksek bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde entübe kalış zamanı plasebo grubuna göre düşük çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda PaCO<sub>2</sub> düzeyleri yüksek bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde PaCO<sub>2</sub> düzeyleri plasebo grubuna göre düşük çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda PaO<sub>2</sub> düzeyleri düşük bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde PaO<sub>2</sub> düzeyleri plasebo grubuna göre yüksek çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda SAB değerleri yüksek bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde SAB değerleri plasebo grubuna göre düşük çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda DAB değerleri yüksek bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde DAB değerleri plasebo grubuna göre düşük çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda OAB değerleri yüksek bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde OAB değerleri plasebo grubuna göre düşük çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda Nabız değerleri yüksek bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde Nabız değerleri plasebo grubuna göre düşük çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda SaO<sub>2</sub> değerleri düşük bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde SaO<sub>2</sub> değerleri plasebo grubuna göre yüksek çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda SS değerleri yüksek bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde SS değerleri plasebo grubuna göre düşük çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

- Plasebo grubunda AKŞ'i değerleri yüksek bulundu. Diğer postop dönemde analjezi verilenlerde AKŞ değerleri plasebo grubuna göre düşük çıktı ve 3 grup analjezik arasında anlamlı fark görülmedi.

Avellaneda C ve ark. tek bir İV metamizol 2 gr, ketorolak 30 mg ve parasetamol 500 mg dozunun, kalp cerrahisinden sonra görülen akut post.operatif ağrıda hemodinamik değişkenler ve ağrı kontrolü üzerindeki etkilerinin karşılaştırmışlar ve burada tüm çalışma ilaçları ile 60 dk.'da anlamlı analjezik etki oluştuğunu görmüşlerdir. Uygulanan ilaçlar hemodinamik parametrelerde klinik olarak anlamlı bozulmaya neden olmamıştır.

Bizim alışmamızda hemodinamik olarak stabil hastalara İV parasetamol, İV tramadol ve İM diclofenak uygulanmış ve hemodinamik değişkenlerde anlamlı bir klinik bozukluk görülmemiştir.

## SONUÇ

KABC sonrası postoperatif ağrı tedavisinde kullanılacak ajanın hemodinamik stabiliteyi etkilemeksizin ağrıyı etkin biçimde gidermesi yan etkilerinin en az olması ve uygulanmasının kolay olması arzu edilir.

Bu çalışmada IV parasetamolün bu özelliklere sahip ağrıyı gidermede etkisinin diklofenak ve tramadol'e yakın, fakat yan etkilerinin daha az olduğu görüldü.

## ÖZET

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli yeri vardır. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkilemektedir.

Tüm bu bilgilerin ışığında, uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, hasta konforunu arttırmak yanında ameliyat sonrası derlenme ve iyileşmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasına katkı sağlayan önemli bir faktördür.

Biz bu çalışmada koroner arter baypas ameliyatı geçiren hastalara postoperatif süreçte Parasetamol (IV), Diklofenak sodyum (IV) ve Tramadol (IV) uygulamasının postoperatif ağrı üzerine, hemodinamik ve solunumsal değerlere, renal ve karaciğer fonksiyonlarına etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışma koroner baypas cerrahisi planlanan renal ve karaciğer fonksiyonları normal, diyabet hastalığı, peptik ülser öyküsü olmayan, EF değeri % 40'ın üzerinde olan 200 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar randomize ve çift kör uygulama ile 4 gruba ayrıldı;

Grup I: (50) hastaya Parasetamol (*Perfalgan flakon 100 ml, 10 mg/ml, Bristol Myers Squibb*)

Grup II: (50) hastaya Diklofenak Sodyum (*Dikloron amp 75mg, Deva*) (IM)

Grup III: (50) hastaya Tramadol (*Contramal amp 100 mg, Abdi İbrahim*) (IV) verildi.

Grup IV: (50) hasta Plasebo grubu olarak belirlendi.

Hastaların yoğun bakıma alınmasından itibaren hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla 2 mcg/kg/h dozda fentanil infüzyonu başlanarak 2 saat devam edildi.

Hastalar ekstübe edilmeden 30 dak. önce

Grup I'e parasetamol IV 15 dakikada ve 6 saatte bir yinelenen dozlarda toplam 4 g,

Grup II'ye ise diklofenak sodyum amp. 75 mg IM6 saatte bir yinelenen dozlarda,

Grup III'e tramadol 50 mg amp. IV yükleme dozundan sonra 5 mg/saat infüzyon ile analjezik tedavi gerçekleştirildi.

Grup IV plasebo grubu olarak belirlendi ve sadece fentanil 2mcg/kg/saatden postop 2 saat süre ile verildi.

KABC sonrası postoperatif ağrı tedavisinde kullanılacak ajanın hemodinamik stabiliteyi etkilemeksizin ağrıyı etkin biçimde gidermesi yan etkilerinin en az olması ve uygulanmasının kolay olması arzu edilir.

Bu çalışmada İV parasetamolün bu özelliklere sahip ağrıyı gidermede etkisinin diklofenak ve tramadol'e yakın, fakat yan etkilerinin daha az olduğu görüldü.

## KAYNAKLAR

- 1- Erdine S., post operatif aneljezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul. 2003; 33-43.
- 2- Bonica J.J.: The management of pain. Vol (1). 2. ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1990: 461.
- 3- Howard L, Fields M.D. Pain. New York, Mc Graw Hill Book Company. 1987; 520-565.
- 4- Mitchell RVD, Smith G.: The Control of acute post-operative pain. British Journal Anaesthesia. 3, 1988; 63.: 58-62.
- 5- Keskin A, operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı. 2004; 16 (2): 42-43.
- 6- Micaela M., Buckley T, Brogden N. R.: DRUGS. Focus on ketorolac. London. 1990; 39: 86-109.
- 7- Erdine S., Yücel A, Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü aneljezi. Ağrı2004; ek, 14: 4.
- 8- Kayhan Z., ağrı, Klinik anestezi (2. baskı) İstanbul, 1997: 759-769.
- 9- Moskowitz A, Goodman RR: Autoradiographic distribution of MU1 and MU, and Delta Opioid binding in the central nervous system of C-57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptor deficient) mice brain. 1985. Res. Vol 360 p 108-129.
- 10- Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine1980; 80; 3-9.
- 11- Kenny G: The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. Current opinion anaesthesiology. 1991; 4: 568-573.
- 12- Kurt N., Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul .2003: 17-20.
- 13- Chrubasik J, Schulte-Moenting J, Wuest H.: Tromadol an alternative spinal analgesic. 2nd International Symposium Regional anaesthesia. Williamsburg. Virginia, USA, 1988.

- 14- Kenny GNC: Trometamol; a new non opioid analgesic. Br. J. Anaest. 1990; 65: 44.5-447.
- 15- Collins J V.: Principles of Anesthesiology. Third Edition, Lea & Febiger. Pennsylvania. 1993: 88-105.
- 16- Kayaalp Oğuz, S.: Tıbbi Farmakoloji., Ankara,1990; 1, 2, 3, 1918-1919.
- 17- Lee, Mc Tavish: Tramadol: A review, Drugs 1993; 46 (2): 313-340.
- 18- Özyalçın, Yücel, Erdine; postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA, Türk Anestezi reanimasyon Mec. 1993; 52: 207-213.
- 19- Vickers: The efficacy of tramadolhydrochloride in treatment of postoperative pain. Rev. Contemp. Pharmacoter, 1995: 499-506.
- 20- Scott, Perry; Tramadol A review of its use in perioperative pain; Drugs 2000 Jul; 60 (1); 139-176.
- 21- Coetzee, Loggerenberg: tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative affects after abdominal hysterectomy. British J. Anesthesia 1998; 81: 510-514.
- 22- Yücel A. Hasta Kontrollü analjezi. 1. Baskı. MER matbaacılık & Yayıncılık. İstanbul 1997; 64-76.
- 23- Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı. Hacetepe Taş Kitapçılık, Ankara. 1998; 986-991.
- 24- Way WL and Way EL. Narcotic analgesics and antagonists. Basic and Clinical Pharmacology. Ed: Katzung BG, Lange, Los Altos, 1982; 309.
- 25- Snyder SH, Childers SR. Opiate receptors and peptides. Annu Rev Neurosci 1979; 2: 35 .
- 26- Marino PL. Intravenous Opioids. In: the ICU Book 2. ed. Williams&Wilkins, Pennsylvania, USA 1997; 2 (8): 124-127.
- 27- Simon EJ, Hiller JM. The opiate receptors. Annu Rev Pharmacol toxicol 1987; 18: 371.

- 28- Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug Safety* 1992; 7: 200-213.
- 29- Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Systemic analgesics. *Drug in anaesthetic practice*. Butterworth-Heinemann Ltd. 1991; 161.
- 30- Stoelting RK. Opioid agonists and antagonists. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice* JB lippincott Company, Philadelphia. 1987; 68.
- 31- Andrews CJH, Prys-Roberts C. Fentanyl-a Review. *Clinics in Anesthesiology* 1983; (1): 97-123.
- 32- Collins JA. Principles of anaesthesiology. General anesthesia-special considerations. Third ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 1993; 384.
- 33- White PF, Miller RD. Outpatient Anesthesia. *Anesthesia* 2. ed, Churchill Livingstone, New York, 1986; 1895.
- 34- Moss E, Kay B. Total intravenous anaesthesia and sedation for neurosurgery. *Total intravenous anesthesia*. Elsevier Science Publishers Amsterdam 1991; 247.
- 35- Brodie BB, Alexrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1948, 94: 29-9.
- 36- Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs* 1986 4:46-14.
- 37- Carlsson KH, Monzel W, Jurna I. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 1988, 313-26.
- 38- Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnet LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostoglandin H<sub>2</sub> synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99: 7130-5.
- 39- Swierkosz TA, Jordan L, Mc Bride M, McGough K, Devlin J, Botting RM. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med Sci Monit* 2002, 8: 496-7.

- 40- Pina LA, Sandrini M, Vitale G. The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996, 308: 31-10.
- 41- Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976, 19:284-10.
- 42- Sheen C, Dillon J, Bateman D, Simpson K, Macdonald T. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 2002, 95: 609-19.
- 43- Tenenbein M. Acetaminophen: the 150 mg/kg myth. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004, 42: 145-8.
- 44- Crippin JS. Acetaminophen hepatotoxicity: potentiation by isoniazid. *Am J Gastroenterol* 1993, 88: 590-2.
- 45- Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999, 37: 753-7.
- 46- Keays R, Harrison P, Wendon J, Forbes A, Gove C, Alexander G, Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991, 303: 1026-9.
- 47- Heymann M A. Non-narcotic analgesics. Use in pregnancy and fetal and perinatal effects. *Drugs* 1986, 32: 164-12.
- 48- Lippincot Farmakoloji 411.
- 49- İsmet Dökmeçi Farmakoloji Temel Kavramları 494, 495, 496.
- 50- Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, *American Journal of Medicine* 1980 Vol 80, p3-9.
- 51- Jocelyn Reimer-Kent. From Theory to Practice: Preventing Pain After Cardiac Surgery. *Am J of Critic Care*. 2003;12: 136-143.
- 52- Güler T. "Fast Track" kardiyak anestezi. *GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg* 2004, 10 (1): 29-47.

- 53- Yee J, Brown C, Allison C, Wildmann K: Analgesia from 1M Ketorolac Trometamine compared to morphine (MS) in severe pain following major surgery. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985 p37-239.
- 54- Carlborg L, Lindoff C, Heliman A: Diclofenac versus, Pethidine in treatment of pain after hysterectomy. *Europ. J of Anaest.* 1987; 4: 241-247.
- 55- Jones RM, Cashman JN, Foster JMG, Wedley JR, Adams AP, Comparison of infusions of morphine and iysine acetyl salicylate for the relief of pain following thoracic surgery. *Br. J. Anaest.* 1985; 57: 259-263.
- 56- Bravo B, Mattie H, Spierdijk O. H., J. G., Burm AGL.: The effects on ventilation of Ketorolac in Comparison with Morphine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988: p35-49.
- 57- W.Ilias, M.Jansen, Pain control after hysterectomy: An observer –blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol, *Br J. Clin pract*, 1996: 197-202.
- 58- Adams SS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs plasma half lives and adverse reactions *Lancet* 1987; p21204-5.