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

NEFREKTOMİ SONRASI İ.V. PARASETAMOLÜN HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ İLE OLUŞTURULAN ANALJEZİ KALİTESİNE ETKİSİ

Dr. Selma SAVAŞ ÜNAL

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2009

İÇİNDEKİLER

ONAY II
TEŞEKKÜR III
ÖZET IV
SUMMARY V
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1.Ağrı 3
2.2.Postoperatif analjezi 9
2.3.Preemptif Analjezi 20
2.4.Opioid Analjezikler 22
2.5.Fentanil Sitrat 26
2.6. Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar 27
2.7. Parasetamol 28
3. MATERYAL VE METOD 30
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ 45
7.KAYNAKLAR 46

ONAY

"Nefrektomi sonrası iv parasetamolün hasta kontrollü analjezi ile oluşturulan analjezi kalitesine etkisi" isimli çalışmamız Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Kurulu'nun 16.11.2007 tarih 447 sayılı yazısı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 10.12.2007 tarih 6 sayılı oturumunun 23 numaralı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'na yaptığımız 14.12.2007 tarih ve 496 sayılı başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 21.1.2008 tarih ve 64 sayılı yazı ile Anabilim dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD'a, Doç. Dr. Nazım DOĞAN'a, Doç. Dr. Mehmet CESUR'a, Doç. Dr. Mehmet KIZILKAYA'ya, Doç. Dr. H.Ahmet ALICI'ya, Yrd. Doç. Dr. Canan ATALAY'a, ve tez yöneticim Yrd. Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM'e, çalışma hayatına Bursa'da devam eden hocam Prof. Dr. M. Şahin YÜKSEK'e, asistanlık eğitimimizde uzun süre beraber çalıştığımız meslektaşlarım Dr.Fikret BAYAR, Dr. Şeyda AYKAN, Dr. Mehmet AKSOY, Dr. Pelin AYDIN, Dr. Özgür ÖZMEN, Dr. Ayşenur COŞKUN, Dr. Abdullah CAN, Dr. Elif ORAL, Dr. Fesih KARA, Dr. İlker İNCE, Dr. Ahmet Faruk GİREN, Dr. Muhammet Emin NALDAN, Dr. Mehmet ÇÖMEZ, Dr. İrem ATEŞ, Dr. Ali AHISKALIOĞLU, Dr. Salime AVCI, Dr. Ahmet Muhammet KARAKAYA, Dr. Muhammed KARACA, Dr. Celalettin SOYALP'e tezimin istatistiklerini hazırlayan Yrd. Doç. Dr.Hamit ACEMOĞLU'na, eğitimim boyunca bana sonsuz destek olan eşim Mustafa Barış ÜNAL'a, biricik oğlum Berk Can ÜNAL'a varlığımın sebebi canım annem Anakız SAVAŞ ve babam Mustafa SAVAŞ'a ve çok sevdiğim kardeşim Hasan Ali SAVAŞ'a sonsuz teşekkürler.

.

ÖZET

NEFREKTOMİ SONRASI İ.V. PARASETAMOLÜN HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ İLE OLUŞTURULAN ANALJEZİ KALİTESİNE ETKİSİ

Bu çalışmada, genel anestezi altında nefrektomi yapılan hastalarda preemptif olarak uygulanan iv Parasetamolün postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi (HKA) ile verilen fentanil dozuna ve yan tesirleri üzerine etkileri araştırıldı.

ASA 1 veya 2, 18-70 yaş arası, genel anestezi altında elektif nefrektomi planlanan 60 hasta çalışmaya dâhil edildi. Olgular rastgele zarf yöntemi ile eşit üç gruba ayrıldı. Tüm olgularda anestezi standardize edildi. Anestezi indüksiyonu propofol + rokuronyum bromür ile yapılırken anestezi idamesi oksijen içinde %65 N_2O ve %1-1.5 sevofluran ile sağlandı. Fentanil Grubundaki (FG) hastalara sadece fentanille intravenöz yolla hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulandı. Parasetamol Grubundaki (PG) hastalara ise HKA ile fentanile ek olarak ilk dozu ekstübasyondan 30 dakika sonra derlenme odasında olmak üzere, Preemptif Parasetamol Grubundaki (PPG) hastalara ise HKA ile fentanile ek olarak ilk dozu entübasyondan 30 dakika önce bitmek üzere 6 saatte bir toplam 4 kez iv 1 gr parasetamol uygulandı. Olgular, postoperatif 2. 4. 8. 12. ve 24. saatlerde VAS skoru, kan basıncı ve kalp hızı, 4. ve 12. saatlerde sedasyon skoru, 4. ve 24. saatlerde bulantı-kusma skoru, 24. saatte hasta memnuniyeti skalası ile takip edildi. Yan etkiler (kaşıntı, bulantı-kusma, sedasyon, solunum depresyonu) ve 4., 12., ve 24. saatlerde toplam fentanil kullanım dozu kaydedildi.

Gruplar arasında demografik veriler açısından fark yoktu ($p>0.05$). Postoperatif 24 saatte toplam fentanil tüketimi FG'da (1009 ± 139.361 µg), PG (752.25 ± 112.665 µg) ve PPG'a (761.10 ± 226.625 µg) göre daha yüksek bulundu ($p=0.001$). Yan etki açısından değerlendirildiğinde hiçbir grupta solunum depresyonu, bradikardi ve hipotansiyon görülmedi. Gruplar arasında kaşıntı, sedasyon skoru, postoperatif analjezi memnuniyeti açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında fark gözlenmedi. Postoperatif erken dönemde (0-4 saat) bulantı kusması skoru FG'da, PG ve PPG'a göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.012$).

Sonuç olarak, genel anestezi altında nefrektomi yapılan olgularda iv parasetamolün HKA ile verilen fentanile eklenmesinin fentanil dozunu azalttığı, ancak preemptif kullanılmasının fark yaratmadığı ve erken dönemde postoperatif bulantı kusma sıklığını azalttığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: İ.V. HKA, Fentanil, Parasetamol, Nefrektomi

SUMMARY

THE EFFECT OF PCA WITH IV PARACETAMOL TO ANALGESIC QUALITY AFTER NEPHRECTOMY

In the present study, we investigated the side effects and dose of fentanyl with PCA combined with preemptive iv paracetamol for postoperatif analgesia to patients gone to nephrectomy operation under general surgery.

60 patient, ASA class 1-2, aged 18-70 years, scheduled for elective nephrectomy under general surgery was studied. All patients were randomly with envelope assigned to one of the three equal groups. Anesthesia was standardized in all patients. Anesthesia was induced with propofol + rokuronyum bromür and maintained with %65 N_2O in oxygen and %1-1.5 sevofluran. Patient Control Analgesia (PCA) was applied with fentanyl to Group Fentanyl (FG).The patients in the Group Paracetamol (PG) were given PCA with fentanyl and beside it, every 6 hours totaly 4 times a day iv 1 gr paracetamol given to patients that first dose 30 minutes after extubation. Patients at Group Preemptif Parasetamol (PPG) were given PCA with fentanyl and beside it, every 6 hours totaly 4 times a day iv 1 gr paracetamol given to patients that first dose whichs ends 30 minutes before entubation. VAS score, non invasive blood pressure and heart rate were followed at 2., 4., 8., 12. and 24. hours. Sedation score was followed at 4. and 12. hours, nause-vomiting score was followed at 4. and 24. hours, patient satisfaction was follewed at 24. hour. Total fentanyl consumption dose were recorded at 4., 12. and 24. hours.

There were no significant differences in demographic data between the groups ($p>0.05$). Postoperative cumulative fentanyl consumption for 24 hour was significantly higher in Group F (1009 ± 139.361 µg), than Group P (752.25 ± 112.665 µg) and Group PP (761.10 ± 226.625 µg) ($p=0.001$). When it was evaluated as regard the adverse effect, any respiratory depression, bradycardia and hypotension was not observed in any group. Any significant difference was not observed between the groups according to pruritus, sedation score and postoperative patient analgesic satisfaction. Nause-vomiting score was significant higher in Group F than Group P and Group PP($p=0.012$).

As a result, iv parasetamol insert to fentanyl that given with PCA, decreased fentanil dose but didn't created any differences with to be used preemptive on patients who be done nephrectomy. Also iv parasetamol is inserted to PCA that is administrated

with fentanyl is occured to reduction of prevalence of postoperatif nausea-vomiting in early period.

Key Words: I.V. PCA, Fentanyl, Paracetamol, Nephrectomy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut ağrı; duyusal, algısal ve emosyonel deneyimlere verilen otonomik, psikolojik emosyonel cevapları içerir. Ağrının algılanması ya doğrudan ağrılı uyaranın, ya da hasara uğrayan dokudan salınan mediatörlerin nosiseptörleri aktive etmesi sayesinde olur. Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir unsurdur. Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı hastanın hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlara neden olur. Bu, özellikle majör torasik ve abdominal ameliyat geçiren hastalar için geçerlidir. Azalan solunum hareketleri, öksürememe ve atelektazi postoperatif pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir (1).

Dengeli analjezi, farklı analjeziklerin birlikte kullanımı ile aditif ya da sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilmesi ve daha düşük analjezik dozların uygulanması ile yan etkilerinin azalmasıdır (2).

Ağrılı uyarandan önce analjezik uygulanarak nosisepsiyonun blokajına, preemptif analjezi denmektedir. Eğer analjezik tedaviye ağrılı uyarandan sonra başlanırsa, periferik hipersensitivite ve santral sinir sistemi hipereksitabilitesi gelişmiş olabileceğinden böyle olgularda postoperatif ağrı tedavisinde güçlükler yaşanabilmektedir (3,4).

Opioid analjezik ilaçlar postoperatif ağrı tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardandır. Fakat opioid kullanımı yüksek oranda kaşıntı, bulantı, kusma, konstipasyon, sedasyon, solunum depresyonu ve bağımlılık potansiyeli nedeniyle kaygı konusudur. Bu yan etkilerin azaltılması veya ortadan kaldırılması için opioid dozunu minimalize etmek temel analjezi stratejisidir (5).

Parasetamol etkinliği iyi bilinen ve güvenli analjezi sağlayan bir ilaçtır. Parasetamol i.v. enjeksiyonundan sonra kolayca kan-beyin bariyerini geçer ve temel bir analjezik etkiyi garanti eder. Parasetamol iyi güvenlik profiline sahiptir. Parasetamolün tek başına veya bir opioidle birlikte kullanılması iyi ağrı kontrolü sağlar (6).

Hasta kontrollü analjezi (HKA) hastanın belli dozlarda analjezik kullanarak doğrudan kendi ağrısını tedavi etmesine olanak tanır. Hasta kendisine önerilen miktarlar dahilinde ilaç alma hızını kontrol altında tutar ve hızlı analjezi sağlar (1). HKA hastanın

bireysel ihtiyacına göre opioid dozunun titrasyonuna olanak sağladığı için son yıllarda oldukça popüler bir yöntem olmuştur. Ayrıca diğer analjezi yöntemlerinin opioid dozunu ne kadar azalttığını test etmek için de yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

Bu çalışmadaki amacımız; nefrektomi sonrası fentanilli HKA'ya preemptif olarak eklenen iv parasetamolün postoperatif analjezi kalitesi, hasta memnuniyeti ve opioidlere bağlı yan etkiler üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI

Ağrı vücudun doku hasarlanmasına karşı oluşturduğu bir koruyucu mekanizmadır ve organizmayı ağrı oluşturan durumun giderilmesine yönelik harekete sevk eder. Hareketsiz kalmak gibi pasif bir durum bile vücut ağırlığının bir noktada toplanmasıyla gelişen doku iskemisi nedeniyle ağrıya neden olacaktır (8).

Ağrı için birçok sınıflama vardır. Klinik olarak en sık akut ağrı ve kronik ağrı olmak üzere iki kategoride incelenmektedir.

A. Akut ağrı

Bir doku hasarı sonucunda başlayan neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, zaman ve şiddet bakımından yakın ilişki olan, doku hasarının iyileşmesiyle giderek azalan bir ağrı çeşididir.

1.Yüzeyel Ağrı: Cilt, cilt altı ve mukozadaki nosiseptif uyarıların lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, yanıcı ve zonklayıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir.

2. Derin Somatik Ağrı: Kas, tendon ve kemikteki nosiseptif uyarılardır. Künttür ve lokalizasyonu tam değildir.

3. Visseral Ağrı: İç organların veya onları örten oluşumların (plevra, perikard vs.) bütünlüğü bozulunca oluşmaktadır. Gerçek visseral ağrı künt, yaygın ve orta hat üzerindedir. Ayrıca anormal sempatik ve parasempatik aktivite ile birliktedir. Örneğin ağrı ile birlikte bulantı, kusma, terleme, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri görülür.

B. Kronik Ağrı

Çoğu olguda nosiseptif nitelikte olan, ağrıyı açıklayabilecek şiddet ve nitelikte olmayan psikolojik etkeninde rolünün etkin olduğu kompleks bir tablodur. Periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmuştur. Çevresel faktörler de olaya eşlik edebilir. Süre olarak altı aylık süreyi aşması beklenmektedir. Kronik ağrısı olanlarda nöroendokrin yanıt azalmıştır veya hiç yoktur.

Nosisepsiyonun Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

A. Ağrı Yolları

Periferden beyin korteksine ağrı impulsları taşıyan yollar şu şekilde oluşur. Ağrı impulsları dokulardan A-delta (myelinli) ve C grubu (myelinsiz) ufak çaplı duyusal sinir

lifleri içinde omuriliğin arka boynuzunda substantia gelatinosadaki ikinci nöronlara taşınır. Burada sorumlu olan nörotransmiterlerin P maddesi ve glutamat olduğuna inanılmaktadır. Birde enkefalinerjik ara-nöronlar vardır ki enkefalin salınımı ile hem presinaptik ve hem de postsinaptik inhibisyon yaparak ağrı impuls girişini baskı altında tutarlar. Dorsal gangliyonlardaki primer afferent nöronlar ise vertebral foramenlerde yerleşmiştir. Her nöronun bir aksonu ve her aksonun iki dalı mevcuttur. Bunlardan biri perifere, diğeri medulla spinalisin dorsal boynuzuna gider. Burada ikinci nöronla sinaps yapar ve çapraz yapıp karşı spinotalamik yol ile talamusa ulaşır. Burada üçüncü nöronlarla sinaps yapar. Sonuçta internal kapsül ve korona radiata ile postsentral gyrus ve serebral kortekse ulaşır.

I. sıra nöronlar: Bunların çoğu aksonların proximal uçlarını medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla her segmente (servikal, torasik, sakral) göndermektedir. Bazı myelinsiz C lifleri afferent olarak medulla spinalise ventral (motor) kökten girer. Bu sebepten dolayı duyusal kökün kesilmesine rağmen (Rizotomi), ağrı duyan hastalar mevcuttur. Ayrıca internöronal sempatik nöron, ventral boynuz nöronlarla da sinapslar yapmaktadır.

II.sıra nöronlar: Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalın myelinli (medial) ve ince myelinli (lateral) lifler olarak ikiye ayrılır. Ağrı lifleri karşı taraf ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce bir alt veya üste çıkabilir. Bu yola lissauer yolu denilir.

Medulla spinalisteki gri madde on laminaya ayrılmıştır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur. Böylece bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve assendan–dessendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yapar. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifik veya geniş dinamik spekturumludurlar. Nosiseptif nöronlar 1. laminada, geniş dinamik nöronlar ise daha çok 4. laminada yer alırlar. 1. lamina daha çok ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarıları alır. 2. lamina ise Substantia Gelatinosa adını alıp cilt uyarılarını modüle eder. Opioidler bu lamina üzerine etkilidirler.

Visseral afferentler ise primer olarak 5. ve daha az olarak 1. laminada sonlanırlar. Böylece somatik ve visseral afferentler arasında santral konverjans oluşur. Buna ağrı yansıması da denir. Dorsal boynuza 1. duyu siniri ile gelen nosiseptif bilgi burada 2. duyu sinirine geçip projeksiyon nöronlar ile yukarıya iletilir. A- delta ve C lifleri medulla spinalise girdikten sonra birkaç segment yukarı ve aşağı ilerleyip lissauer yolun bir

bölümünü oluşturur. Ayrıca arka boynuza ulaşan uyarılar anterolateral boynuzda ki sempatik nöronları uyararak sempatik reflekse, anterior boynuz motor nöronlarını uyararak motor reflekse neden olurlar.

3. sıra nöronlar: Talamusta yer alır ve aksonları primer somatosensoriyel korteksin paryetal lobda ve postsentral gyrusun 3, 1 ve 2. alanlarında sonlanır (9-11).

B. Nörofizyolojisi

Ağrının algılanması ya doğrudan travma veya travma sonucu salınan mediatörlerin noiseptörleri uyarmasıyla olmaktadır. Ağrı algılanmasının iki komponenti vardır.

1- **Sensoryal diskriminatif komponent:** Ağrılı uyaranın niteliğini ve lokalize edilmesini sağlar. Myelinli A-alfa ve A-delta lifleriyle neotalamus ve somatosensoryal kortekse iletilir.

2- **Afektif motivasyonel komponent:** Ağrılı uyaran periferik myelinsiz yavaş ileten C lifleriyle beyin sapına, orta nukleuslara ve kortikal limbik sisteme iletilir. Daha uzun süreli olan bu komponent şartlı davranıştan ve öğrenilmiş savunmadan sorumludur. Organizma bu sayede doku hasarını önlemiş ve yara iyileşmesini hızlandırmış olur. Bunun yanı sıra anksiyete artması, stress hormonlarının ve katekolaminlerin salınması gibi istenmeyen afektif cevaplara da yol açmaktadır (12,13).

Doku hasarına cevap:

1. **Periferik sensitizasyon:** Doku hasarına cevap Lewis'in üçlü cevabı denilen bir takım nörohumoral reaksiyonlar şeklindedir (13, 14).
    a- Kan akımı artması (kızarıklık)
    b- Doku ödemi (şişlik)
    c- Nosiseptörlerin sensitizasyonu (hiperaljezi)

Travma sonrası, intrasellüler potasyum hücre dışına çıkar ve hücreden hızla bradikinin ve serotonin (5-HT) salgılanır. Bradikinin, prostosiklin ve lökotrienler gibi eikosonoidlerin sentezinde rol alan fosfolipaz ve siklooksijenaz aktivasyonunu sağlar. Mekanik-ısı reseptörlerini bradikinin ve daha az olarak potasyum uyarırsa da, prostoglandinler ağrı eşiğinin düşmesi ve nosiseptör sensitizasyonunun uzamasına neden olurlar. Prostoglandinler sensitize olmuş primer afferentlerde anti dinamik impulsların

oluşumuna ve sinir uçlarından P maddesinin (SP) salgılanmasına neden olur. P maddesi mast hücresinden 5-HT salınımına, birlikte vasküler permeabilite artmasına, bu da bradikinin salınımına neden olur. Bradikinin ve prostoglandinler yeniden SP salınımına bu da komşu hasarlı dokuları sensitize ederek kısır döngü oluşumuna neden olur.

Hiperaljezi; ağrılı uyaranın yol açtığı ağrının daha şiddetli olarak duyulmasıyla karakterize bir durumdur. Allodini ise normalde ağrılı olmayan (basınç, dokunma) uyaranın ağrıya yol açmasıdır. Hiperaljezi inflammatuar olay, cerrahi insizyon ve yanıklarda ortaya çıkar (10, 15, 16).

2. Santral Mekanizmalar (Sekonder Hiperaljezi): Hasar bölgesinden iletilen nosiseptif bilgiler arka boynuz nöronlarında sensitizasyona yol açmaktadır. Santral sensitizasyon düşük eşikli afferent liflerle iletilen ağrılı olmayan uyaranların nosiseptif spinotalamik nöronların aktivasyonunu kolaylaştırmasıdır (12-14).

3. Kapı (Gate) kontrol teorisi: Melzack ve Wall tarafından ilk kez 1965' te ileri sürülen teoriye göre ağrılı uyaranlar bir kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadır. Ciltten gelen afferent liflerin çoğu Substansia Gelatinoza (SG) da sonlanmaktadır. SG hücrelerinin uyarılması, transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek bilginin beyine iletilmesini engellerler. Kalın lifler (A-beta) SG hücrelerini uyararak T hücrelerini inhibe ederek iletimi engellemektedir. Yani kapıyı kapatmaktadır. İnce lifler (A-delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek, T hücrelerini ise uyararak iletimi kolaylaştırmakta, böylece kapıyı açmaktadır (15-19).

C. Nosisepsiyonun Fizyolojisi

Nosiseptör ağrılı uyarıları alıp nakleden reseptörlere denir. Genelde iki komponenti bulunur. Biri kısa bir latent periyot (0.1 sn) sonrası A delta lifleri ile iletilir, pinprick testiyle saptanır, hızlı keskin ve iyi lokalizedir (ilk ağrı). Diğeri künt, başlangıcı yavaş ve lokalizasyonu kötü olup C lifleriyle iletilir (İkinci ağrı).

Nosiseptörlerin çoğu serbest sinir uçlarıdır. Birkaç tipi tanımlanmıştır:

1-Mekanonosiseptörler: Çimdikleme ve iğne batırmaya duyarlıdırlar.

2-Sessiz reseptörler: Sadece iltihap varlığında aktive olurlar.

3-Polimodal mekanotermik reseptörler: Aşırı basınç, ısı (42 C° den yukarı ve 18 C° den aşağı) ile aktive olurlar.

Visseral Nosiseptörler: Bunlar sessiz ve polimodal reseptörleri içeren özel reseptörlerdir. Somatik reseptörler gibi visserallerde de dorsal boynuzdaki afferent nöronların aksonlarından oluşan serbest sinir uçlarıdır. Bu lifler çoğunlukla efferent sempatik sinirlerle birlikte seyredip iç organlara ulaşırlar. Torasik ve lumbal bölgedeki dorsal boynuz nöronlarının büyük çoğunluğu hem visseral hem de somatik afferentlerden uyarı almaktadır. Böylece yansıyan ağrı fenomeni oluşur. Kesme ve yanma ile ağrı oluşmazken bu reseptörler traksiyon, distorsiyon ve iskemiye duyarlıdırlar (9, 10).

Postoperatif Ağrıda Stres Yanıt

Cerrahi stres yanıt, cerrahi ve sonrasındaki ağrıya yanıt olarak ortaya çıkan nöroendokrin, metabolik, inflamatuar ve immünolojik etkilerin toplamı olarak tanımlanmıştır (20).

Strese nöroendokrin cevapta hipofizer-adrenal aksın hormonları, adrenal medullanın katekolaminleri ve karbonhidrat, protein, lipid metabolizmasını düzenleyen dolaşımdaki birçok hormon rol oynar. Strese bağlı değişiklikler hem somatosensoriyal, hem de sempatik sinir sisteminin aracılık ettiği nörofizyolojik bir reflekstir. Klasik stres yanıtta kliniksel ve deneysel yanıtların çoğu, afferent nörojenik stimulusun önemini göstermektedir. Kardiyovasküler ve hipotalamik - hipofizer yanıtların oluşmasında en önemli faktör, afferent nöral yolların aktivasyonudur. Aynı zamanda, hasarlanmış dokudan mediyatörlerin lokal salınımı da global inflamatuar yanıtları başlatır (interlökin 1, prostoglandinler, bradikinin, substans P). Bu mediatörler dolaşıma da geçerek uzak hedef organdaki hormonal cevabı uyararak doğrudan ve afferent nosiseptif stimulasyonu arttırarak dolaylı yoldan stres yanıta katkıda bulunurlar. Bu şekilde hipotalamik releasing hormonların sekresyonunu uyarır ve potansiyalize ederler (21).

Postoperatif Ağrıya Sistemik Yanıtlar

Akut ağrının patofizyolojik sonuçları nöroendokrin fonksiyon, solunum, renal fonksiyon, gastrointestinal aktivite, hemodinami ve otonomik nörosistem aktivasyonundaki değişikliklerle birlikte multiple organ sistemlerini kapsamaktadır.

Sempatik Sinir Sistemi: Nöroendokrin sistemle bağlantılı sempatik sinir sistemi kardiyovasküler sistemde önemli değişikliklere yol açar. Katekolaminlerin salınımı sistemik vasküler rezistansta artma, taşikardi, hipertansiyon, kardiyak iş yükünde artma ve

myokardiyal iskemiyle sonuçlanabilir. Myokardiyal enfarktüs riski geç postoperatif döneme göre, erken dönemde daha yüksektir. Artmış sempatik aktivite nedeniyle alt ekstremitelerdeki kan akımında belirgin azalma olur ve ağrıya bağlı immobilizasyonunda etkisiyle derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli insidansı artar.

Solunum Sistemi: Postoperatif dönemde ağrı öksürüğü ve derin solumayı engeller. Bu fonksiyonel rezidüel kapasitede, vital kapasitede azalmaya, küçük hava yollarında kapanmaya ve böylece intrapulmoner şantlara, atelektazilere, sekresyon klirensinde azalmaya ve hipoksemiye neden olur. Bu değişiklikler cerrahi insizyonun diyafragmaya yakınlığı ile ilişkilidir. Ağrıya ek olarak refleks kas spazmı ve bağırsak distansiyonuna bağlı diyafragmanın yukarıya yer değiştirmesi gibi faktörler de pulmoner fonksiyonları etkiler. Normal pulmoner fonksiyonu olan hastalarda da bütün bu değişiklikler gelişebilmesine rağmen, preoperatif pulmoner hastalığı olanlarda postoperatif morbiditede önemli artışa yol açarlar.

Gastrointestinal ve Üriner Sistemler: Bu sistemler de ağrıdan etkilenirler**.** Adrenerjik tonustaki artış, bağırsak motilitesinde azalma ve intestinal sekresyonlarda artışla ileus riski artar. Genitoüriner sistemde ağrıya yanıt olarak düz kaslardaki ve sfinkterlerdeki tonus değişiklikleri sonucu üriner retansiyon gelişebilir.

Muskülоskleteal Sistem: Ağrıya bağlı olarak çizgili kaslarda da tonus artışı olur. Koruyucu bir mekanizma olmasına rağmen, cerrahi bölgenin yakınındaki sürekli spazm cerrahi bölgeden daha fazla ağrıya neden olabilir (22, 23).

Postoperatif Ağrının Psikolojik Yönleri

Sıklıkla basit bir duyu olarak görülmesine rağmen, akut ağrı basit nosiseptif iletinin ötesinde kompleks bir duyuyu kapsar. Endişe, anksiyete, depresyon ve hastanın daha önceki deneyimleri gibi duygusal olaylarla modüle edilir (24). Major girişimlerin tümü hastaları ölüm olasılığı düşüncesiyle karşılaştırır. Bu korku postoperatif ağrı endişesiyle daha da artar. İzolasyon ve normal sosyal desteklerden yoksun kalma olasılığı ağrıya karşı öğrendiği ailevi ve kültürel yanıtlar, daha önceki ağrı ve acı deneyimlerini içeren psikolojik faktörler postoperatif ağrıya yanıtı arttırabilir veya azaltabilirler (23).

2.2. POSTOPERATİF ANALJEZİ

Postoperatif analjezi yöntemleri

I. Opioid Uygulanması

- Hasta kontrollü analjezi (HKA)
- İntramuskuler enjeksiyon
- İntravenöz (intermitan bolus, sürekli infüzyon)
- Subkütan (intermitan bolus injeksiyon, sürekli infüzyon)
- Oral (tablet, karışım)
- Rektal
- Sublingual
- Oral, transmukozal
- İntranazal
- Transdermal (normal “patch”, iyontoforez “patch”)
- Epidural (intermitan bolus, sürekli infüzyon)

II. Nonopioid Uygulanması

- Parasetamol (oral, rektal, , i.v.)
- Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (oral, rektal, i.m., i.v., İntraartiküler)
- Metamizol (oral, rektal, i.m., i.v.)

III. Bölgesel Yöntemler

- Epidural (lokal anestezikler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Spinal (lokal anestezikler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- Kaudal blok

IV. Nonfarmakolojik Yöntemler

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi

- Akupunktur

V. Psikolojik Yöntemler

Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hasta Kontrollü Analjezi, kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı kapalı devre ağrı kontrol sistemidir. Önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla önceden programlanan dozda ilacın verilmesini sağlayan ve özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon şeklidir.

Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile intravenöz, transdermal, intramuskuler, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde çocukların da yararlanabildiği bir yöntem olarak, başarı ile kullanılmaktadır. Bir seruma hazırlanan analjezik solüsyon cihaza ait infüzyon seti aracılığıyla hastaya verilmektedir. Cihazların hasta tarafından yönetilen kumanda düğmesi vardır. Ağrıdan rahatsızlık duyduğu zaman hasta bu düğmeye basmakta, cihaz önceden ilgili hekim tarafından programlanan miktarda ilacı hastaya kullanılmakta olan yoldan vermektedir. Cihazlar olası komplikasyonlardan korunmak için, ilk dozun maksimum etkisi başlamadan ikinci dozun verilmesini, doz limitinin aşılmasını engelleyen ve hava embolisini önleyen mekanizmalar ile donatılmıştır. Postoperatif dönemde hastadan hastaya görülen farklılıkları ortadan kaldırabilmek için programlanabilir ve hastanın bizzat kendinin kontrolünde olan bu sistemlerin hastanın anksiyetesini de azaltıcı rol oynadığı bilinen bir gerçektir.

HKA' da Kullanılan Kavramlar

HKA kullanımında öncelikle cihazların iyi tanınması ve kullanılacak pompalardaki tanımların iyi anlaşılması gerekir. HKA uygulamalarında en sık kullanılan tanımlar;

. Loading Dose (Yükleme Dozu)

. Demand Dose (Bolus Dozu)

. Lockout Time (Kilitli Kalma Süresi)

. Limitler

. Maintenance Dose (Bazal İnfüzyon)

Loading Dose (Yükleme Dozu)

"Yükleme dozu," sistem çalışmaya başladığında hastaların ağrısını azaltmak amacıyla verilen ilk analjezik miktarıdır. Yeterli yükleme dozu hastanın ağrısının hızla azalmasını sağlar. Hastanın anesteziden uyanma sırasındaki şuur düzeyi cihazı etkin şekilde kullanmasını engeller (25). Ayrıca erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek düzeydedir (26). Dolayısıyla yükleme dozu kullanılmadan önce idame dozu kullanılırsa analjezik etkinin başlaması gecikir. İlacın analjezi sağlayan plazma düzeyi Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyonu (MEAK) olarak ifade edilir. Yani MEAK plazmada istenen hedef konsantrasyondur. MEAK spesifik bir değer olmayıp sadece plazma düzeyini temsil eder. Kişiler arasında MEAK düzeyleri beş katına kadar farklı olabilir. MEAK bu kadar değişken olduğu için yükleme dozunu istenilen analjezik etki elde edilene kadar titre etmek gerekebilir. Verilecek yükleme dozu iki veya üç eşit doza bölünerek yeterli analjezi sağlanana kadar 6–10 dakika ara ile tekrarlanabilir.

Demand Dose (Bolus Dozu)

HKA dozu ya da idame doz olarak bilinen "bolus doz," hastanın kendisine belirli aralıklar ile verebildiği ilaç dozu olarak tarif edilir. Cihazın üzerindeki ya da ona bağlı bulunan cihazın dışındaki düğmeye basılarak bolus doz verilir. Bolus doz verilirken sinyal sesi duyulması hastanın anksiyetesini azaltıp daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır. Küçük miktarda ve sık enjekte edilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın kan düzeyinin sedasyon oluşturmadan emniyetli şekilde idame ettirebilmesidir. Bu etkiyi oluşturabilmek için gerekli miktar oldukça kişiseldir. Bolus dozun her hasta için optimal miktarda ayarlanması önemlidir. Bu miktardan daha az verilirse yetersiz analjezi, daha fazla verilirse yan etkiler ortaya çıkar.

Başarılı isteklerin sayısı kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek bolus oranı (demand delivery) hastanın ağrı düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir. Eğer yeterli istek sayısına rağmen tatmin edici analjezi sağlanamıyorsa bolus dozu %25-50 oranında arttırılabilir. Bu sırada ağrının nedeni de araştırılmalıdır. Benzer şekilde aşırı sedasyon durumu var ise doz %25-50 oranında azaltılmalıdır.

Lockout Time (Kilitli Kalma Süresi)

"Lockout time" olarak bilinen bu süre, hastanın devam eden isteklerine HKA

cihazının cevap vermediği dönem olarak tarif edilir. Bu sürede daha önceden alınan ilacın etkisi ortadan kalkana kadar yeni ilaç dozunun verilmesi engellenmektedir. Ajanın etkisi hızlı başlıyor ve etkili olduğu kompartmandan çabuk diffüze oluyorsa kilitli kalma süresi kısa tutulmalıdır. Kilitli kalma süresi bolus miktarından da etkilenir. Bolus doz yüksekse süre uzayabilir.

Limitler

"Limitler" HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için mevcutturlar. Bir veya dört saatlik doz limitine ulaşıldığında devreye girerler. Bu limitler değiştirilebilir. Ama önce hastanın ağrısının kaynağı dikkatle değerlendirilmelidir.

Maintenance Dose (Bazal İnfüzyon)

HKA'nin sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon + bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır.

Sabit hızlı infüzyonda analjeziğin plato düzeyine ulaşması uzun zaman almaktadır. Dolayısıyla bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklenmeli, ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. Sabit hızlı infüzyon hastalar arasında görülen analjezik gereksinim farklılıklarına cevap vermez. Bu nedenle infüzyon hızı, hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır.

Hastalar iki tip ağrı yönünden değerlendirilmelidir. Birinci tip ağrı cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanır ve sabit hızı, infüzyonla kontrol altına alınır. İkinci tip ağrı ise öksürme veya pansuman değişimi sırasında oluşan akut ağrı hecmesidir. İkinci tip ağrının giderilmesinde basit sabit hızlı infüzyona bolus dozun eklenmesi önerilir. Sabit hızlı infüzyon + HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozlar kullanılır. Amaç, bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği, analjezi kalitesini arttırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür.

Program Seçimi

Modern HKA sistemlerinin ortak özelliği hastanın kendisine bağlı infüzyon pompası ile bir mikroçip aracılığıyla önceden belirlenmiş doz sınırları ve kilitli kalma

süresi içinde etkileşimini sağlamaktır. Hastalar cihaza bağlı aktive edici düğmeye basarak pompayı çalıştırırlar. Her düğmeye basma “analjezik istek” olarak ifade edilmekte, sadece başarılı pompa aktivasyonları “bolus doz” verilmesi ile sonuçlanmaktadır. Bolus doz, ilaç konsantrasyonuna göre ($mg \cdot ml^{-1}$ veya mikro $g \cdot ml^{-1}$), solüsyonun hacmine göre (ml) veya her ikisine göre verilebilir. Birçok HKA cihazı tedavinin son 12-24 saati boyunca verilen bolusların toplam sayısını ve yapılan istek sayısını hafızasına alır. İyi bir hasta eğitimi ve yeterli bolus doz ile istek ve bolus doz arasındaki oran 1.0’e yaklaşır. Bolus verilmesini takiben kilitli kalma süresi devreye girmekte ve önceden belirlenen bu zaman zarfında yeni bir doz verilmemesi garanti altına alınmaktadır. Kilitli kalma süresi hastanın belirli zaman içinde kendisine verebileceği bolus sayısını sınırlar. Dolayısıyla hasta kendisine doz aşımı yaratacak miktarda analjezik ilaç vermemiş olur. Doz aşımı riskini azaltan ikinci güvenlik mekanizması ise maksimum doz sınırıdır. Cihazın tipine bağlı olarak maksimum doz sınırı 1 veya 4 saat olarak seçilebilir.

Bolus doz, bazal infüzyon hızı ve kilitli kalma süresi birçok HKA sisteminin klinisyen tarafından programlanan fonksiyonlarıdır. Hastalar sadece bolus sayısını belirler. Bolus miktarı hastaya yaklaşık 30-60 dakika ek doz gerektirmeden analjezi sağlayacak, ancak aşırı sedasyon oluşturmayacak şekilde olmalıdır.

HKA’ de çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır. Sadece bolus doz, bolus doz + bazal infüzyon, sadece bazal infüzyon ve bolus doz + kurtarma dozu şeklindedir.

Bu seçeneklerin popüler olanı sadece bolus dozdur. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. Önceden programlanmış doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. En önemli dezavantajı, hastanın uykuda sistemi aktive edememesi nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanma riskidir.

Bolus doz + bazal infüzyon, subterapötik bir plazma konsantrasyonu sağlar. Bazal infüzyon eklenmesinin sağladığı avantaj opioidin plazma düzeyinin çok azalmamasıdır. Böylece hasta uyandığında etkili konsantrasyona yakın plazma düzeyi mevcut olur. Bu durum hem bolus isteğini azaltır, hem de birbirini takip eden isteklerin arasındaki süreyi uzatır.

Diğer bir bazal infüzyon seçeneği ise hasta ayarlı infüzyon sistemidir. Bu sistem, bir mikroçip aracılığıyla belirli bir süre boyunca hastanın istek sayısını algılayarak infüzyon

hızını buna göre artırır veya azaltır. Dezavantajı, hastanın sistemin hızını artırarak doz aşımına uğrayabilmesidir.

Önerilen diğer bir seçenek ise hasta ayarlı infüzyon + bolus sistemidir. Burada da infüzyon hızı hastanın yaptığı istek sayısına göre ayarlanmaktadır. Ağrının artması durumunda daha çabuk olarak yeterli analjezi sağlanabilir. Ancak, hasta ayarlı infüzyon sistemi ile aynı dezavantaja sahiptir.

İntermittant İntramuskuler Enjeksiyon

Orta dereceli veya şiddetli ağrının tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar opioidlerdir. İntermitan intramuskuler opioid uygulaması postoperatif analjezinin en sık uygulanan yöntemidir. Hastanın talebine göre uygulanan intramuskuler opioid enjeksiyonu sık yapılan bir uygulamadır. Hemşireler yıllardır bu uygulamayı yaptıklarından güvenli bir yöntem olarak bilinir. Özel bir donanım gerekmediğinden ucuz ve basit bir yöntemdir. Analjezinin yavaş yavaş oluşması sayesinde aşırı doz uygulamasını izleme şansı vardır. Ancak, bu yaklaşım ile her zaman yeterli analjezi sağlanamayabilir. Postoperatif dönemde ağrı her zaman sabit değildir. Opioid uygulamasının amacı giderilememiş ağrı ile aşırı sedasyon ve solunum depresyonu arasında dar bir terapötik sınır yakalayabilmektir. İlacın doz ayarlaması ve doz aralığı hastalara göre düzenlenir. Analjezinin yeterli olup olmadığı sık kontrol edilmelidir (27).

İntravenöz Analjezik Uygulaması

Erken postoperatif dönemde hızlı bir analjezi sağlamak için opioid analjeziklerin küçük boluslar tarzında intravenöz verilmesi sık yapılan bir uygulamadır. Analjeziklerin damar içine verilmesi oral veya kas içi uygulamaya oranla daha hızlı bir şekilde maksimum kan yoğunluğuna ulaşılmasını sağlar. Çünkü emilim süreci ortadan kalkmıştır. Temel yararı analjezinin hızlı gerçekleşmesidir. Ancak, aralıklı uygulamalar nedeniyle plazma ilaç yoğunluğunda dalgalanmalar meydana gelebilir. Plazma analjezik düzeyinin hızla düşmesine bağlı olarak etki süresi kısa olabilir ve bu nedenle sürekli intravenöz infüzyon yöntemi uygulanır. Etkisi hızlı başlayan lipofilik opioidler (fentanil, alfentanil, petidin) morfine tercih edilirler. Her zaman solunum depresyonu riski vardır. Bu nedenle bu teknik sadece çok gerekli durumlarda kullanılmalıdır. Bolus analjezi gereksinimi doğrultusunda bu teknik de hasta kontrollü analjezi haline getirilmiştir (27).

Subkütan Uygulama

Diğer opioid uygulama tekniklerinde olduğu gibi, intermitan veya sürekli subkütan uygulamalarda da en sık kullanılan opioid morfindir. Bu şekilde uygulanan ilaçlar için büyük hacimlerden kaçınmak gerekir. Zira büyük hacimler ile lokal ağrı ortaya çıkabilir. Hasta için daha rahat bir yöntem olan subkütan uygulamada, klavikülanın altından veya göbeğe yakın bir noktadan deri altına yerleştirilen ve üzeri şeffaf bant ile kapatılan ince plastik bir kanül kullanılır. Bu sabit kanülden yapılan enjeksiyonlar sayesinde tekrarlayan ağrı verici enjeksiyonlardan kaçınmak mümkündür. Bu yöntem daha çok kanser ağrılarında ve zaman zaman da postoperatif ağrılarda kullanılır (27).

Oral Uygulama

Mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın ince bağırsaklardan emilememesi nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde bu uygulama kullanılmaz. Karaciğerden ilk geçiş metabolizması nedeniyle oral opioidlerin biyoyararlanımı düşüktür. Ancak bu ilaçlar, ayaktan tedavi gören cerrahi hastalarında ve büyük operasyonlardan sonra gastrointestinal işlevlerin düzeldiği ileri dönemde kullanılır (27).

Rektal Uygulama

Genellikle ağrı çeken ve kas içi uygulamaları sevmeyen çocuklarda kullanılır. İlacın emilimi midenin geç boşalmasından, bulantı ve kusmadan etkilenmez. Oral uygulama ile kıyaslandığında bu uygulama ile portal by-pass yapıldığından ilk geçiş metabolizmasının atlanmış olması avantajı vardır. Morfin ve diklofenak, ibuprofen, naproksen gibi NSAİ ilaçlar postoperatif analjezikler olarak başarılı şekilde kullanılmaktadırlar. Hidrojel süpozituvar şeklindeki morfin preparatı ile düzenli plazma yoğunluğuna ulaşmak mümkündür. Hidrojeller biyolojik olarak inaktif ve inerttir. Dehidrate haldeyken etken madde sıkıştırılmıştır. Hidrate edildiğinde şişer ve ilk hacminin 2-4 katına ulaşır. İlacı yavaş yavaş salar. Oral NSAİ ilaçlar dispepsi, gastrik erozyon veya kanamaya yol açabilir. Süpozituvarların kullanımı bu yan etkileri bir miktar azaltabilir. Ancak, gastrik iritasyon sadece lokal bir etki olmadığından ve ilacın plazma yoğunluğu önemli olduğundan riskler tamamen elimine edilemez (27).

Dil Altı Uygulama

Buprenorfin, güçlü bir sentetik agonist-antagonist opioid olup yüksek reseptör

afinitesine ve düşük plazma yoğunluklarında uzun süreli etki sağlayan yavaş bir ilaç reseptör kompleksi dissosiasyon sabitine sahiptir. Doz aşımı gelişirse tabletler ağızdan çıkarılır. Kazara yutulduğunda ise, yüksek ilk geçiş metabolizması ve düşük biyoyararlanımı nedeniyle zehirlenme görülmez. En önemli dezavantajı daha yüksek oranda sedasyon, bulantı, solunum depresyonu yapması ve bu yan etkilerin naloksan ile geri dönmemesidir (27).

Oral Transmukozal Uygulama

Şekerli bir matrikse emdirilmiş ve lolipop şeklinde şekillendirilmiş fentanil, opioid uygulamasının yeni bir şeklidir. Erişkin gönüllülerle yapılan çalışmalarda oral transmukozal fentanil uygulamasının sedasyon ve analjezide doza bağlı artış sağladığı izlenmiştir. Bu fentanil lolipopları çocuklarda premedikasyon için uygundur. Ancak, yüzde kaşıntı ve bulantı gibi yan etki insidansı yüksektir. Yüksek dozlarda solunum depresyonu, şiddetli kaşıntı, bulantı ve kusma görülür. Opioidleri korkutucu olmayan ve psikolojik olarak çekici gelen bir yolla vermek olumlu görülmektedir (27).

İntranazal Uygulama

İntranazal uygulama, intramuskuler uygulamaya oranla daha az travmatik, rektal uygulamaya oranla daha estetiktir ve çocuklar tarafından olumlu karşılanır. Butorfanol, fentanil ve sufentanil, orta veya şiddetli ağrıyı tedavi etmek için intranazal olarak kullanılabilmektedir. Bu ilaçlar aynı zamanda premedikasyon için de kullanılmaktadır. İntranazal kokain uzun süre bir ilaç bağımlılığı olarak değerlendirilmiştir. Son yıllarda midazolam, ketamin ve nitrogliserin gibi ilaçlar da intranazal kullanılmaktadır. Etkisi fazla olduğundan küçük dozlarda alınabilen sufentanil, fentanilden daha fazla tercih edilmektedir. Ancak, yüksek dozlar alan çocuklarda (4.5 μg^{-1}) intranazal sufentanil uygulaması kusma, solunum kompliansında azalma, kaslarda sertlik ve konvülziyonlara yol açmıştır ve İntranazal fentanil; sufentanil ve midazolam gibi yanma hissine neden olmaz (27).

Transdermal Uygulama

Cilt dışarıdan uygulanan çeşitli krem ve benzeri ilaçları emerek sistemik etkinin meydana gelmesini sağlar. 800 dalton moleküler ağırlığın altındaki su ve yağda eriyen birçok madde ciltten geçebilir. Transdermal verici sistemlerin çoğu cilde yapıştırılan bir

filmden belirli bir oranda ilacın geçmesine dayanır. Transdermal yol ile belirli süre belirli oranda ilaçların verilmesi mümkündür. Fentanil sitrat transdermal yoldan kullanılan tek ajandır. Cilde uyumlu olması, düşük moleküler ağırlığının olması ve yağda eriyebilirliğinin fazla olması transdermal yol için fentanili uygun kılmaktadır (27).

Epidural Uygulama

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılan tüm teknikler arasında kateter ile epidural blok uygulamasından daha üstünü yoktur. Bu yöntem ile göğsün üst bölümünden ayak parmaklarına kadar anestezi sağlanır. Epidural blok, anestezi tekniğinin bir parçasıdır. Postoperatif dönemde de bloğu uzatabilmek için kateter kullanılmaktadır. Lokal anestezikler opioidler veya her iki ilaç kombine olarak kullanılarak mükemmel postoperatif analjezi sağlanır (27).

Nonopioid analjezik uygulaması

Parasetamol, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve metamizol hafif veya orta dereceli postoperatif ağrıyı tedavi etmek için tek başına veya opioidler gibi diğer analjeziklerle veya epidural, periferik sinir bloğu gibi tekniklerle birlikte, yaygın şekilde kullanılan nonopioid analjeziklerdir (27).

Epidural Analjezi

Epidural bloğun pulmoner işlevleri arttırdığı, alt ekstremitelerdeki kan akımını arttırdığı, tromboembolik komplikasyon riskini azalttığı, cerrahiye verilen nöroendokrin stres yanıtı düzenlediği, miyokardın oksijen gereksinimini azalttığı ve intestinal motiliteyi uyardığına ilişkin ikna edici kanıtlar vardır. Düşük doz lokal anestezik, opioid veya iki ilacın sinerjik etkisinden de faydalanmak için her ikisinden de çok düşük doz kullanılarak yapılan sürekli infüzyon uygulaması, postoperatif ağrı tedavisinde epidural analjeziye duyulan ilgiyi arttırmıştır. Bazı hastalarda epidural opioidler ile ek analjezi büyük önem taşır. Özellikle çok ciddi ağrının atelektazi ve pnömoniye neden olabileceği durumlarda endikedir (27).

Spinal Analjezi

Opioid reseptörlerinin keşfi, ağrı tedavisinde yeni ufuklar açmıştır. Kan ve kan beyin bariyerini geçmeden küçük dozlarda opioidleri subaraknoid veya epidural boşluğa uygulayarak derin ve uzun süreli analjezi sağlanabilmektedir. 1979 yılında klinik

uygulamaya dâhil olduklarından beri spinal opioidler, birçok klinikte tek başlarına veya lokal anesteziklerle kombine olarak kullanılmaktadır. Birçok klinik çalışmada spinal opioidlerin sistemik olarak verilen opioidlerden daha az sistemik ve merkezi yan etki yaratarak derin postoperatif analjezi sağladığı gösterilmiştir (27).

Periferik Sinir Bloğu

Bupivakain gibi uzun etkili bir lokal anestezik ile brakiyal pleksus, siyatik veya femoral sinirler gibi periferik bir sinirin bloğu 12 saat süren bir analjezi sağlar. El bileği, ayak bileği ve dirseklerde bu uygulama kolaydır. Fıtık ameliyatlarından sonra ilioinguinal ve iliohipogastrik bloklar, üst batın ve torasik ameliyatlardan sonra interkostal blok gibi uygulamalar da basit ve etkilidir. Genelde vücudun tüm bölgeleri için uygun blokaj teknikleri mevcuttur. Birçok periferik blok için kateter teknikleri geliştirilmiştir. Kateterler brakiyal pleksusa, femoral sinire, interkostal aralığa yerleştirilebilir (27).

Yara İnfiltrasyonu

Yara infiltrasyonu, yara yeri analjezisi için uygulanan belki de en basit yöntemdir. Ancak, hemen her zaman ihmal edilir. Lokal anesteziklerin bir sabit kateter ile rektus kası altına verilerek laparotomi sonrası ağrıyı giderdiği yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir.

Uzun etkili lokal anesteziklerin cerrahi yara çevresine infiltrasyonu ve bunu takiben yaraya bir polietilen kateter yerleştirilmesi ile etkin analjezi sağlandığı gösterilmiştir. Lokal anesteziklerin yara yerine enjekte edilmesi ile normal doku onarımı sürecinin etkilenmesinden her zaman korkulmuştur. Ancak, bu endişeyi destekleyecek herhangi bir bilgi yoktur. Bu teknik ile yara iyileşmesi gecikmez, enfeksiyon riski artmaz.

En çok tercih edilen anestezik bupivakaindir. Epinefrin içeren lokal anestezikler, yara iyileşmesini geciktirecekleri yönündeki teorik bilgiler nedeniyle tercih edilmezler (27).

Kaudal Blok

Kaudal anestezi, göbek altındaki cerrahi girişimlerde bölgesel anestezi de ve çocuklarda postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan tekniklerden biridir. Basit, güvenli ve etkili bir blok yöntemidir (25).

Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) noninvaziv, toksik olmayan, sürekli ve uygulanması kolay bir yöntemdir. Herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Postoperatif dönemde opioid gereksinimini azalttığına ilişkin bulgular vardır. Ayrıca, postoperatif ileus insidansında azalma ve daha az pulmoner komplikasyon görüldüğü de bildirilmiştir. (27).

Kriyoanaljezi

Sıvı nitrojen ile -60° C'ye soğutulmuş bir kriyoprob, periferik sinire temas ettirilir. Kriyo lezyon civarındaki sinir dokusunu korurken ikinci derecede akson hasarı meydana getirir. Bu sayede sinir dokusu sekel kalmadan iyileşir ve işlevi de geri gelir. Perkütan tekniklerden biri gibi kabul edilse de kriyoanaljezi her zaman direkt gözlem altında bir cerrah tarafından uygulanır. Ana endikasyonu torakotomi sonrası ağrının tedavisidir. Analjezi haftalar veya aylar sürebilir. Uzun süreli anestezi, deri harabiyeti, ve nevralji gibi yan etkiler bildirilmiştir (27).

Postoperatif Ağrı Tedavisinde Psikolojik Yöntemler

Postoperatif ağrı algılanmasını azaltmak için, cerrahiye karşı duyulan endişenin giderilmesi yönünde bir psikolojik tedavi uygulanmamaktadır. Operasyon öncesinde hastaya postoperatif ağrı, opioid kullanımı ve hastanede kalış süresi hakkında bilgi vermenin yararlı etkileri olduğu belirtilmiştir (27).

Birçok hekim tarafından derin soluk alma teknikleri kullanılır. Derin solunum tekniği, alınan nefesi birkaç saniye tutmak ve yavaş bir şekilde tamamen vermek şeklinde uygulanır. Bu teknik otonom sistemi uyarır ve endişeyi azaltır. Kas gevşemesi beraberinde hipnotik teknikler uygulanması da ağrı ve endişeyi azaltabilir. Akut ağrı tedavisinde hipnoz da etkili bir yoldur. Hastaların hipnoza verdiği yanıt değişik olabilir. Hipnoz, duyarlı hastalarda ağrı algılamasını saatlerce hatta günlerce durdurabilir.

Farmakolojik girişimlere oranla hipnoz geri döndürülebilmesi, ilaç veya cihaz masrafı olmaması, yan etkisi olmaması gibi avantajlar sağlamasına rağmen sık kullanılmamaktadır. Zaman alan, bir hipnoz uzmanı gerektiren, eğitime gerek duyulan ve her zaman etki gösterebilen bir teknik olmadığı gibi, endişe ve psikoza da yol açabilir. Hastaların eğitilmesi ile nadiren etkin tedavi sağlanır (27).

2.3. PREEMPTİF ANALJEZİ

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani "Preemptif Analjezi'' kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyaranlardan korunmak için bölgesel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya neden olabileceğiydi (28).

Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde, hem de sağlam çevre dokuda hiperaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür.

Dokulardaki hasar (yaralanma) sonrası ortaya çıkan hiperaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar preemptif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir (29). Bu tarihlerde özellikle Wolf ve Wall'un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin m.spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır (29,30). Bu çalışmalara dayanarak Wall cerrahi öncesi uygulanan antinosiseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunun engelleyebileceğini savunmuştur (30).

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

Fizyolojik ağrı: Ağrılı uyaranlarla ortaya çıkar. İyi lokalize ve geçicidir. İnce Ad ve C lifleri ile iletilirler.

Klinik ağrı: Periferik doku hasarı sırasında ortaya çıkan inflamatuar ağrı ve sinir sisteminde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır.

Klinik ağrıyı fizyolojik ağrıdan ayıran fark patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani, klinik ağrıda sensitivite değişikliği vardır. Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği üzere iki mekanizma sorumlu tutulur:

a. Periferik sensitizasyon: Primer duysal nöronlardaki sensitivite artışıdır.

b. Santral sensitizasyon: Tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulsların m.spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişikliği nedeniyle oluşur.

Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların Ad ve C liflerindeki duyarlılık artışı ve buna bağlı olarak ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur. Santral sensitizasyonda ise Ab liflerinin santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlaması vardır.

Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir. Bu amaçla değişik preemptif analjezi modelleri denenmektedir.

Santral sensitizasyonun hücresel boyutuna kısaca bakacak olursak: Ad ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşikininler (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa bu yavaş potansiyellerin sumasyonu söz konusu olmaktadır ve bunun sonucu dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli progresif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta, birkaç saniyelik C lifleri uyarısının dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açması söz konusu olmaktadır. Bu durum Glutamat'ın NMDA reseptörlerini, Taşikinin'lerin ise taşikinin reseptörlerini uyarmalarıyla olmaktadır (31-33).

NMDA ve taşikinin reseptör antagonistleri kullanıldığında, santral sensitizasyonun önüne geçilebilir mi? Diye soru akla gelebilir. 1992'de Dubner ve ark.'ları deneysel hayvan çalışmalarında bu durumun olacağını göstermişlerdir (34).

NMDA reseptör antagonistlerinden bazıları (MK801, LY274614, CGS19755) belirgin psikomimetik ve potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle klinikte

kullanılmamaktadır. Ketamin ve dekstrometorfan gibi non-kompotetif antagonistlerinin klinikte opioidlere ek olarak ağrı tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (33-35).

Deneysel çalışmalarda, elektriksel uyarı ya da kimyasal uyarı gibi uyarının türü, cilde ya da kas lifine yapılması gibi uyarının yapıldığı yer ya da uyarının süresi gibi pek çok faktörün santral sensitizasyon süresinin farklı çıkması üzerine etkili oldukları saptanmıştır. Hele cerrahi uyarıların santral sensitizasyon üzerindeki etkisi düşünülecek olursa bu faktörleri çok daha fazla çeşitlendirmemiz gerekecektir. Bu yüzden santral sensitizasyonu ne miktardaki uyarının başlatabileceği, sensitizasyonun ne kadar süreceği, daha yoğun uyarılardaki etkinin nasıl olacağı konularında henüz bir açıklık bulunmamaktadır.

Buraya kadarki bilgilerimizden bir sonuca varmak istersek: Santral sensitizasyon oluştuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir. Preemptif analjezi kavramından ise; postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli anlaşılmalıdır.

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar: Opioidler (morfin, fentanil, meperidin), Lokal anestezikler (lidokain, bupivakain) ve Nonsteroid antiinflamatuar (indometazin,diklofenak, diflunisal, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam) ilaçlardır. Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir (30, 33-37).

2.4. OPİOİD ANALJEZİKLER

Opiad adı opium'dan (afyon) gelir. Afyon, haşhaş (papaver somniferum) bitkisinin yaş meyve kapsülünün çizilmesi ile çıkan özsuyunun kurutulmuş şeklidir. İçinde %10 oranında morfin bulunur. Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidlerle onların yarı sentetik türevlerine opiyatlar denir (38).

Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini (EOS) aktive ederek gösterirler. EOS merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri ve transmitterlerden ve de endojen opioid peptidlerden meydana gelir. EOS ayrıca üreme sistemi, kromaffin hücreleri, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur.

EOS'nin harekete geçişi değişik şekillerde olur. Endojen opioid peptidlerin salınmasıyla, reseptör bölgelerinde endojen opioid peptid yoğunluğunun arttırılması ile ya da opioid agonistlerin verilmesi ile aktive olabilir. Bu yöntemler içinde en etkilisi farmakolojik olarak opioid agonistlerinin verilmesidir.

Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Belli başlı 5 çeşit opioid reseptörü vardır;

1.Mü reseptörü (μ): İki alt gruba ayrılır. μ1 supraspinal analjezi, öfori, miyoz, hipertermi, kaşıntı, bulantı, kusma ve konsitipasyondan sorumludur. μ2 solunum depresyonu, bağımlılık, bradikardiden sorumludur.

2.Kappa reseptörü (k): Spinal analjezi, sedasyon, myozisten sorumludur.

3.Sigma reseptörü (σ): Psikomotor değişiklikler ve halusinasyonlardan sorumludur.

4.Delta reseptörü (δ): Analjezi, davranış değişiklikleri ve bulantı kusmadan sorumludur.

5.Epsilon reseptörü(ε): Analjezi ve disforiden sorumludur.

Önceleri opioid reseptörlerinin sadece merkezi sinir sisteminde bulundukları sanılmaktaydı. Daha sonraki çalışmalar bunların arka kök gangliyonları, endokrin hücreler ve immun sistemde de bulunduklarını göstermiştir. Opioidler antinosiseptif etkilerini supraspinal, spinal ve periferik bölgelerde bulunan opioid reseptörleri üzerinde gösterirler.

Analjezik etkinliklerinde 3 mekanizma söz konusudur. Afferent sinir uçlarında yer alan μ reseptörleri aracılığıyla nörotransmitterlerin ve P maddesinin salıverilmesi inhibe edilir, ara nöronlarda ve spinotalamik yoldaki nöronlarda dışarıdan verilen P maddesinin etkileri duraklatılır. Böylece nosiseptif uyarının üst merkezlere gidişi engellenir.

Opioidlerin Sınıflaması:

1. Morfin, kodein ve yarı yapay türevleri:

Hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, eroin, levorfanol, rasemorfon

2.Yapay opioidler:

Meperidin, metadon, dekstromoramid, fentanil, dekstropropoksifen, sufentanil, alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, fenoperidin, alfaprodin, levo-alfa-asetilmetadol

3.Agonist-antagonist (karma etkili) opioidler:

Pentazosin, nalbufin, butorfanol, siklazosin, tramadol, buprenorfin, meptazinol, dezosin, propriam, nalorfin

4.Antagonistler:

Naloksan, naltreksan

Kimyasal yapı olarak fenantren alkoloidi olan morfin, diğer tüm opioidlerin etki gücü açısından karşılaştırıldığı prototip opioid agonistidir. Semisentetik moleküller morfin ve kodein molekülünün modifikasyonuyla oluşur. Meperidin, fentanil, alfentanil ve sufentanil morfinin fenantren çekirdeğini taşır. Morfinin yeni deriveleri olan alfentanil ve remifentanil ise daha kısa süreli etkinliğe sahiptirler (39,40).

Opioidler gastrointestinal yoldan kolayca emildikleri gibi nazal mukoza ve akciğerlerden de emilirler. Kas içi ve deri altı emilimleri de iyidir. Ancak opioidlerin çoğu ağız yolu ile alındıklarında parenteral uygulamaya göre daha az etki gösterirler. Bu ilaçların ilk geçişte önemli oranda hepatik biyotransformasyona uğramalarından dolayıdır. Morfin ve opioidlerin çoğu damar içi uygulandıklarında plazma pik konsantrasyonları daha yüksek olur. Ancak birinci derece kinetiği söz konusu olduğundan metabolizma ve dağılım daha çabuk olur. Sonuçta plazma düzeyi hızla düşer.

Opioidler kanda çok değişik proteinlere bağlanmaktadır (albümin ve α1 glikoprotein). Plazma protein düzeyleri düşük olan hastaların ilaç etkisine duyarlılığı artmıştır. Çünkü ilacın serbest fraksiyonu daha fazladır. Etki yerine ulaşan kısım burasıdır.

Hepatik klirens hızı, yüksek hepatik ekstraksiyon oranı olan ilaçlar için hepatik kan akımındaki değişikliklere duyarlıdır (fentanil ve sufentanil). Düşük veya normal hepatik ekstraksiyon oranı olan ilaçlar içinse (alfentanil) hepatik klirens hızı, daha çok hepatik enzim fonksiyonu ve ilaçların proteine bağlanmasına bağlıdır. Sonuçta azalmış hepatik metabolizma uzamış ilaç etkisine neden olabilir. Temel olarak eliminasyonda majör rol böbreğe ait olduğu için renal yetmezlikli hastada birikim olabilir. Meperidinde renal yetmezliği olanlarda nörotoksisite de artış görülür.

Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri

Kardiyovaskuler sistem: Opioidler genellikle kardiyovaskuler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Meperidin kalp hızını arttırma eğilimindeyken, yüksek dozlarda morfin, fentanil, alfentanil, sufentanil vagus aracılı bradikardiye neden olurlar. Meperidin dışında

opioidler kardiyak kontraktiliteyi deprese etmezler. Bununla birlikte sempatik refleksleri azaltarak kan basıncını azaltabilirler. Meperidin ve morfin bazı kişilerde histamin salınımına neden olarak kan basıncı ve vasküler dirençte ciddi düşüşlere neden olabilir.

Solunum Sistemi: Özellikle solunum hızını deprese ederler. Apne eşiğini yükseltirler ve hipoksemik güdüyü azaltırlar. Histamin bağımlı bronkokonstrüksiyona neden olabilirler. Yeterli ventilasyonu önleyebilecek göğüs duvarı rijiditesine neden olabilirler (39). Bütün opioidler medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskılarlar. Bu etkileri ile solunum depresyonu yapıcı etkileri arasında bir bağlantı yoktur (41).

Serebral Etkileri: Genel olarak opioidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar. Yüksek dozlarda EEG de yavaş delta aktivitesi oluştururlar. EEG aktivasyonu özellikle meperidine özgüdür. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin uyarılması yüksek oranda bulantı ve kusmadan sorumludur.

Gastrointestinal Sistem: Peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatırlar. Konstipasyona neden olabilir. Oddi sfinkterinin opioidlere bağlı kontraksiyonu sonucunda bilier kolik oluşabilir. Naloksan kusma merkezinde opioidlerin etkisini ortadan kaldırsa bile kemoreseptör trigger zonu etkilemez, hatta bulantıyı başlatabilir. Ama gastrik boşalma üzerine opioid etkiyi tamamen ortadan kaldırabilir.

Endokrin Sistem: Cerrahi uyarıya stres yanıtı baskılar.

Sedasyon: Sedasyon tüm opioidlerle oluşabilir ve doza bağımlıdır. İlacı sık aralıklarla, düşük dozda uygulamak ve diğer santral sinir sistemi depresanlarını kesmek ya da dozunu düşürmek bu etkiyi azaltır.

Tekrarlanmış opioid uygulamasından sonra etkinin azalması olan tolerans, öğrenilmiş davranış veya azalmış farmakokinetik ya da farmakodinamik etkilerle oluşur. Akut ağrı için opioidlere bağımlılık nadir görülen bir durumdur. Erken tolerans veya yoksunluk semptom ve bulguları olan disfori, öfke, ilaç arama davranışı, hipotansiyon ve taşikardi görülür (42).

Genitoüriner Sistem: Opioidler ile renal fonksiyon baskılanır, idrar kesesi tonusu azalır. Bu etkilerini parasempatik blokaj sonucu m. detrusor vesikanın kasılmasını önleyerek gösterirler. Sonuçta idrar retansiyonuna yol açarlar. Opioidler periferik ve santral

etkileri ile uterus tonusunu azaltırlar. Bilinmeyen bir mekanizma ile doğumun başlama süresini uzatırlar.

İmmün Sistem: Opioid peptidlerin, makrofaj ve lökositler üzerine naloksona duyarlı pek çok etkileri olmasına karşın morfinin immün sisteme bilinen etkileri azdır. Morfin insan lenfositlerinin rozet oluşumunu inhibe eder. Hayvanlarda "natural killer" hücrelerinin sitotoksik etkilerini baskılarken, implante edilen tümörlerin büyümesini hızlandırır. Morfinin immün sisteme etkileri santral kaynaklıdır.

Deri: Terapötik dozlarda deride terleme ve kaşıntı ile birlikte görülen yanma ve kızarma opioidlerin santral etkilerine ve histamin salıvermesine bağlı olabilir. Son araştırmalarda kaşıntının nedeni olarak opioidlerin medulla spinalisteki koruyucu refleksleri fasilitasyonu ileri sürülmektedir.

2.5.FENTANİL SİTRAT

Bir fenilpiperidin türevi olan fentanil güçlü bir opioid agonisttir. Analjezik açıdan morfinden 75-125 kez daha güçlüdür. Etkisinin hızlı başlaması ve kısa süreli olması fentanilin morfine göre daha fazla lipit çözünürlüğe sahip olmasındandır. Solunum depresyonu yapıcı etkisi doza bağımlıdır ve analjeziden daha uzun süreli olabilir. Fentanil ve diğer opioidler periferik sinir bloğunda lokal anesteziklerin etkilerini güçlendirir. Bu kısmen zayıf lokal anestezik özelliklerine (yüksek dozlarda sinir iletisini baskılarlar) ve kısmen de periferik sinir terminallerindeki opiat reseptörleri üzerine olan etkilerine bağlıdır.

Lokal anesteziklerle (Ör. Bupivakain) intratekal/epidural fentanil ve diğer opioidlerin kombinasyonu, batın tümörlerine bağlı rahatsızlık hissi ve alt ekstremitede turnike iskemisi de dahil olmak üzere ağrıyı azaltmada etkili bir yöntemdir.

Ağrıdan korunmak amacıyla kullanılacağı zaman (ilk nosiseptif uyarıyı bloke ederek ve spinal korda işlenmesini sağlayarak) ağrı ortaya çıktıktan sonraki tedavi edici dozlardan daha düşük dozlarda kullanılır.

Nöroleptanaljezi için intravenöz fentanil, droperidol ile kombine edilir. Plesantayı geçer ve yenidoğanda depresyon yapabilir. Anne sütüne de geçtiğinden emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer yoluyla elimine olur.

Doz:

Oral ve transmukozal: 200-400 µg (5-15 µg·kg^{-1}), doz aralığı 4-6 saattir (oral formu çiğnenmemeli, emilmelidir).

Transdermal: Başlangıç 25-50 µg·saat^{-1} tir. İdame dozu 25-100 µg·saat^{-1} tir. İdame doz önceki 24 saatlik analjezik ihtiyacına göre ayarlanır (60 mg i.m. morfin=360 mg p.o. morfin= 100-200 µg·saat^{-1} transdermal fentanil). 50 µg·saat^{-1} ten yüksek dozlar sadece önceden opioid kullanan ve tolerans geliştirmiş hastalarda kullanılmalıdır. Her transdermal uygulama 72 saat güvenilir analjezi sağlar. İlk uygulamadan sonra 12-24 saatten önce tedavi konsantrasyonlarına erişilmez. Başlangıç dozu gerekirse 3 gün sonunda arttırılabilir. Daha fazla titre edilmeden önce yeni doz 2 uygulama (6 gün) denenmelidir. Ani başlayan ağrıda yeterli kontrol elde edebilmek için kısa etkili opioidler gerek duyuldukça eklenebilir.

İ.v., i.m.: 25-100 µg (0.7-2 µg·kg^{-1})

Epidural bolus: 50-100 µg (1-2 µg·kg^{-1})

İnfüzyon: 25-60 µg (0.5 -1 µg·kg·saat^{-1})

Spinal bolus: 5-20 µg (0.1-0.4 µg·kg^{-1})

Etkinin başlaması: i.v. 30 saniye içinde, im<8 dakika, epidural / spinal 4-10 dakika, transdermal 12-18 saat oral / transmukozal 5-15 dakikada olur.

Maksimum etki: i.v. 30-60 dakika, i.m. 1-2 saat, epidural / spinal 1-2 saat, transdermal 3 gün, oral / transmukozal 1-2 saattir (43).

2.6. NONSTEROİDAL ANTİ ENFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Basamak ilkesine göre analjezikler gruplar halinde en düşük etkiliden en yüksek etkiliye göre sıralanmıştır. Üç ana grupta toplanırlar. Non-opioidler (NSAİ, antipiretikler), zayıf opioidler (kodein, tramodol) ve kuvvetli opioidler (morfin) (44).

Non-opioidler, teorik olarak opioidlerden daha düşük güce sahip olmalarına karşın, ağrının nedenine (somatik-visseral ağrıda) yönelik seçilip uygulandıklarında ağrının oluş mekanizmasını engelleyerek etki edebildikleri için pek çok ağrı sendromunda opioidlerden daha iyi sonuç verebilirler veya opioidlerin etkinliklerini artırabilirler.

Nonsteroid antienflamatuar ilaçların hepsinin analjezik özelliği bulunduğu halde pek azının parenteral formu mevcut olduğundan nadiren ciddi akut ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. NSAİ'lar, kemik ve yumuşak doku enflamasyonunun olduğu olgularda

başarı ile uygulanmaktadır. Postoperatif ağrının majör komponenti olan viseral ağrının giderilmesinde opioid ile kombinasyonları daha verimlidir. Tüm NSAİ ilaçlar siklooksijenaz yolunu inhibe ederek prostoglandin sentezini engellemektedir.

Non-steroid analjezikler; kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapotik etkileri farklı heterojen bir gruptan oluşur. Ağrının kaynaklandığı periferik etkili analjezikler veya prototip aspirin olduğundan aspirine benzer ilaçlar adı da verilir. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkilere sahip bu ajanlar opiatlardan farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına veya diğer analjezik adjuvanlarla beraber veya opioidler ile kombine edilerek kullanılırlar (45).

2.7.PARASETAMOL

Bir Para-Aminofenol türevidir. Asetaminofen, kronik kullanılış halinde bu grup ilaçların en az toksik olanıdır. Asetaminofen aspirininkine yaklaşık olarak eşit derecede analjezik etki yapar. Antipiretik etkisi de onunkine yakın güçtedir. Fakat aspirinden farklı olarak, antiinflamatuar etkinliği oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren endikasyonlarda kullanılmaz. Ancak antiinflamatuar ilaçların analjezik etkisini artırmak için onlarla birlikte kullanılabilir. Antitrombositik etkinliği zayıftır; kanama süresini değiştirmez. Asetaminofen, benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak hipotalamus ve omurilik gibi peroksitlerden fakir ortamda prostaglandin sentezini inhibe edebilir. Antipiretik ve analjezik etkilerinin, sırasıyla hipotalamus ve omurilik arka boynuzunda prostaglandin sentez ve salıverilmesini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Prostaglandin sistemi dışındaki beyin sistemleri de santral analjezik etkisinde rol oynar. Ağız yolundan alındığında asetaminofen, çabuk absorbe edilir ve etkisi erken başlar, plazma düzeyi 1/2–1 saat içinde maksimuma erişir. Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır. Bir dozdan sonra analjezik etkisi 3–4 saat kadar devam eder. Asetaminofenin büyük kısmı karaciğerde glukuronik aside ve sülfatla konjüge edilir ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. Mutad dozda eliminasyon yarılanma ömrü 24 saattir. Non-lineer eliminasyon kinetiği göstermesi nedeniyle aşırı dozda 7.3 saate kadar çıkabilir.

Asetaminofenin, solunum, kardiyovasküler sistem ve asid-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Midede iritasyon ve kanama yapmaz. Protrombin sentezini pek etkilemez. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Parasetamol varfarin sodyumun etkisini

artırır. Aspirinden farklı olarak ürik asid itrahını etkilemez ve ürikozürik ilaçların etkinliğini azaltmaz.

Asetaminofen suda fazla çözünen ve stabil kalan bir madde olduğundan sıvı farmasötik şekiller içinde vermek mümkündür. Böbrek yetmezliği olanlarda ve alkoliklerde doz azaltılmalıdır. Asetaminofen kronik kullanılış halinde fenasetine oranla daha az toksik gibi gözükmekte ise de akut toksisitesi fenasetininkinden daha ciddidir. Bu ilaç aşırı dozda alındığında, öldürücü akut karaciğer nekrozu yaptığı bilinen az sayıdaki ilaçlardan biridir. Akut intoksikasyon sırasında ilk 24 saat zarfında bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi belirtiler oluşur. Sarılık ve diğer karaciğer yetmezliği belirtileri 2–3 gün sonra ortaya çıkmaya başlarlar. Bunlarla birlikte hepatik ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Bir defada 10 g veya daha yüksek miktarlarda vücuda girdiğinde belirgin akut karaciğer nekrozu sıklıkla oluşur. Bir defada 20 g. üstünde alınmışsa ölümle sonuçlanma olasılığı artar. Günde 5–8 g dozunda birkaç hafta alınması ile de karaciğer nekrozu ve ona bağlı ölüm yapabilir. Tedavisi için destekleyici önlemler yanında karaciğer hücrelerinde glutation ve sistein düzeyini yükselten sulfidril grubu donörü (glutation prekürsörü) ilaçlar (N-asetilsistein, L-metionin ve sisteamin gibi) uygulanır. N-asetilsistein, asetaminofen zehirlenmesinin tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır (46).

Asetaminofen, fenasetinin bir metaboliti olmasına rağmen methemoglobinemi ve hemolitik anemi nadiren oluşturur. Uzun süre kullandığında analjezik nefropatisi riskini artırır. İntravenöz parasetamol, birçok Avrupa ülkesinde ön ilacı olan propasetamol şeklinde piyasaya sunulmuştu, şimdi ise parasetamol şeklinde bizim ülkemizde de bulunmaktadır. İ.v. parasetamol 1 g'nın propasetamolün 2 g'ına eşdeğer olduğu gösterilmiştir (47).

Schug ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre hasta kontrollü analjezi ile verilen morfine 4 saatte bir 1 gr. asetaminofen eklenmesi bütün hastaları memnun edecek düzeyde ağrının gelişiminin daha iyi kontrolüne ve bulantı, kusma ve sedasyonun azalmasına neden olmuştur (48).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra yapıldı. Aydınlatılmış onamları alınan, ASA 1 veya 2, 18-70 yaş arası, genel anestezi altında elektif nefrektomi planlanan 60 hasta çalışmaya dâhil edildi. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve psikoz gibi ek yandaş hastalığı olan, son 24 saat içinde antiemetik, antihistaminik, analjezik veya kortikosteroid kullanım öyküsü olan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Randomize, prospektif ve çift kör olarak planlanan çalışmada hastalar rastgele zarf yöntemi ile 20'şer kişilik 3 gruba ayrıldı: Fentanil Grubu (FG, n = 20), Preemptif Parasetamol Grubu (PPG, n = 20) ve Parasetamol Grubu (PG, n = 20). Tüm hastalara operasyon öncesi VAS skoru ve Hasta Kontrollü Analjezi cihazının kullanımı ile ilgili eğitim verildi. Hangi çalışma grubuna dâhil edildikleri bildirilmeyen hastaların cinsiyet, yaş ve ağırlıkları ameliyat öncesi kaydedildi. Hastalar ameliyat öncesi 6 saat aç bırakıldı ve ameliyattan 6 saat önce oral 10 mg diazepam verildi. Hastalar ameliyat odasında EKG, parmak ucu oksijen saturasyonu ve noninvaziv arter basıncı ile monitorize edildi. El sırtından veya antekubital bölgeden venöz damar yolu açıldı. Anestezi standardize edilerek bütün hastalara aynı anestezi uygulaması yapıldı. Anestezi indüksiyonu 10 L dk^{-1} %100 oksijen ile 3 dakika preoksijenasyon sonrası 2 $mg \cdot kg^{-1}$ propofol (Propofol %2 Fresius®, Fresenius Kabi, Sweden) ile sağlandı. Anestezi idamesi oksijen içinde %65 N_2O ve %1-1.5 sevofluran (Sevofluran likid®, Abbott, U.K) ile sağlandı. Endotrakeal entübasyon için 0.6 $mg \cdot kg^{-1}$ rokuronyum Bromür (Esmeron® 50 mg, Organon, Hollanda) ve idame için 0.1 $mg \cdot kg^{-1}$ rokuronyum bromür gerektikçe uygulandı. Hiçbir olguya preoperatif ve intraoperatif opioid verilmedi. Operasyon bitiminde kas gevşeticinin antagonizması için 1.5 mg neostigmin (Neostigmin ampul, Adeka, Samsun) ve 0.5 mg atropin (Atropin Sülfat ampul, Galen, İstanbul) yapıldı. Ekstübasyon sonrası 1 saat derlenme odasında tutulan hastalar, 1 saat sonunda üroloji kliniğine transfer edildi.

Bütün gruptaki hastalara fentanil kullanılarak aynı HKA protokolü uygulandı; yükleme dozu 1.5 $\mu gr \cdot kg^{-1}$ fentanil, bazal infüzyon yok, bolus dozu 25 µgr, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatlik limit 400 µgr. operasyondan hemen sonra derlenme odasında HKA cihazı (Abbott Pain Management Provider, North Chicago, IL) (Resim 1) ile fentanil

başlandı. FG'daki hastalara HKA yöntemine ilave olarak ilk dozu entübasyondan 30 dakika önce bitmek üzere plasebo olarak 6 saatte bir 100 ml iv % 0.9 NaCl verildi. PPG'daki hastalara HKA yöntemine ilave olarak ilk dozu entübasyondan 30 dakika önce bitmek üzere ve PG'daki hastalara ise HKA yöntemine ilave olarak ilk dozu ekstübasyondan 30 dakika sonra derlenme odasında olmak üzere 6 saatte bir toplam 4 kez iv 1 gr parasetamol (Perfalgan®, Bristol-Myers Squibb, France) verildi. Parasetamol uygulaması infüzyon şeklinde 15 dakika içinde yapıldı.

Hasta grubundan habersiz en az 3 yılını bitirmiş Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistanı tarafından bütün hastaların postoperatif 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde VAS skoru, kan basıncı ve kalp hızı, 4. ve 12. saatlerde sedasyon skoru, 0-4 ve 4-24 saatler arasında bulantı-kusma skoru ve 24. saatte hasta memnuniyeti skalası kaydedildi. Yan etkiler (kaşıntı, bulantı-kusma, sedasyon, solunum depresyonu) ve 4., 12., ve 24. saatlerde toplam fentanil kullanım dozu kaydedildi.

Ağrı şiddeti, skoru 10 cm uzunluğunda derecelendirilmemiş horizontal bir çizgi üzerinde, sol ucunda "ağrı yok" ve sağ ucunda ise "düşünülebilen en kötü ağrı" yazılı Vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi (Resim 2).

Sedasyon 4 noktalı skala ile değerlendirildi; 1=uyanık, gözler açık, 2=uykulu, verbal uyarı ile kolayca uyandırılabilir, 3=uykulu, uyandırılması zor, 4=Uykulu, sarsmakla uyandırılamaz (49).

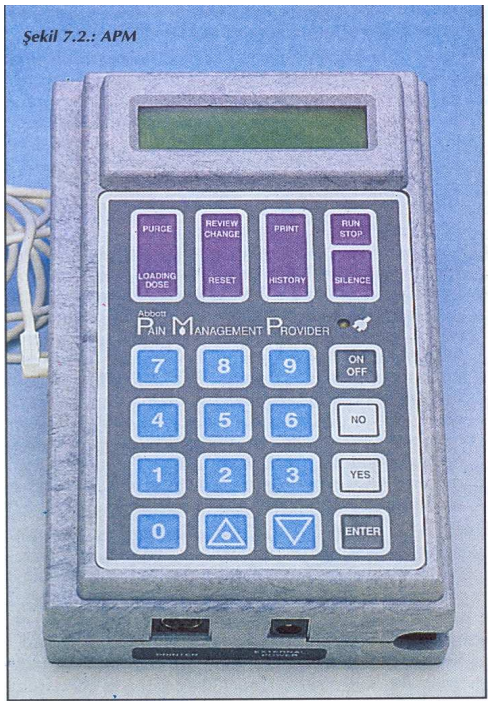
Bulantı ve kusma 3 noktalı skala ile değerlendirildi.0=Bulantı ve kusma yok, 1= Bulantı, 2=Kusma. Öğürme kusma olarak kabul edildi. 30 dakika içinde birden fazla kusması veya öğürmesi olan hastalara 10 mg metoklopramid (Metpamid ampul, Yeni, İstanbul) yapıldı. Bulantı ve kusma erken dönem (0-4 saat) ve geç dönem (4-24 saat) olarak değerlendirildi.

Hasta memnuniyeti 4 noktalı skala ile değerlendirildi (1=hiç hoşnut değil, 2=orta derecede hoşnutsuz, 3=memnun ve 4=tamamıyla memnun).

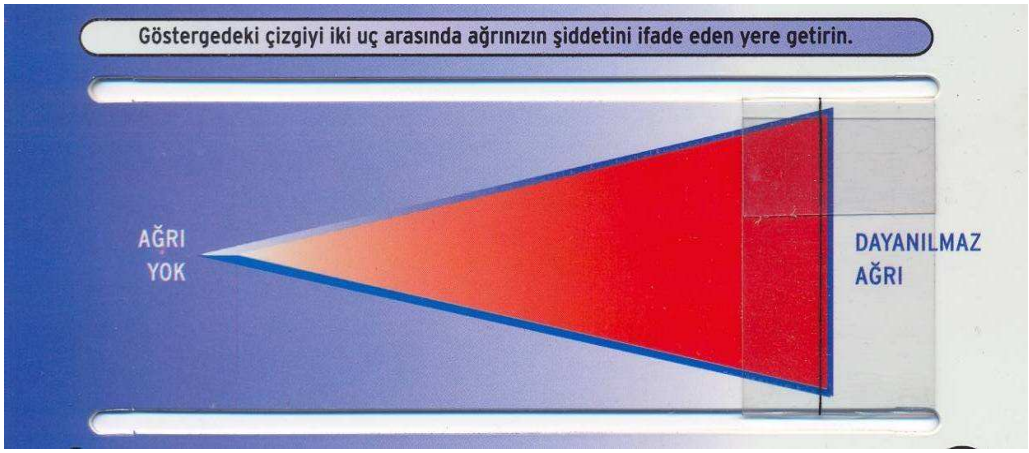
İstatistiksel inceleme;

Sonuçlar SSPS 15.0 istatistik programı ile analiz edildi. Gruplar arası yaş, kilo, VAS, fentanil tüketimi, sedasyon skoru, yan etki insidansı, hasta memnuniyeti değerlerinin karşılaştırılmasında One Way ANOVA testi, grupların saatlik değerlerin

karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. Bu çalışmamızda preemptif parasetamol kullanarak 24 saat sonunda fentanil dozunun azaltılması primer amaç olarak kabul edildi. Primer amaç için gerekli olan hasta sayısı power analiz kullanılarak belirlendi. Fentanil dozunu preemptif parasetamol kullanarak %30 azaltmak için Power (1-β) %80 ve $\alpha = 0.05$ kullanıldığında her grup için gerekli hasta sayısı en az 19 olarak belirlendi. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



Resim 1.Hasta Kontrollü Analjezi Cihazı





Resim 2. Visüel Analog Skalası (VAS) ın 2 yüzü

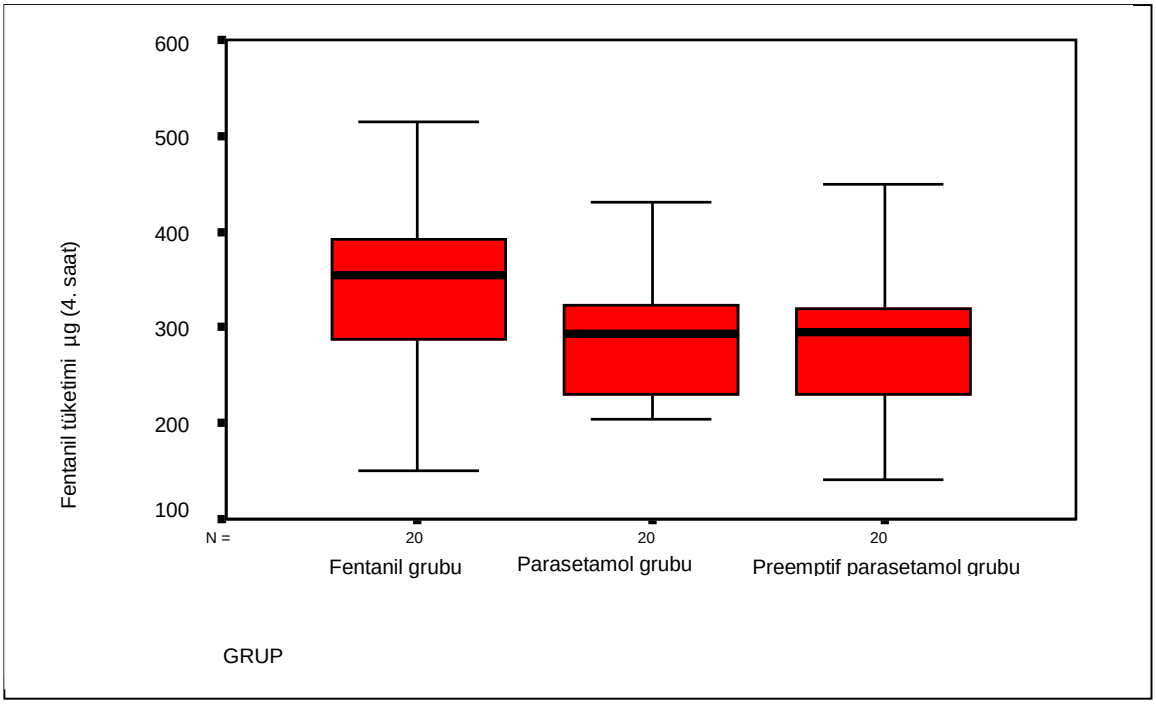
4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği tarafından elektif şartlarda nefrektomi planlanan 60 hasta çalışmaya dâhil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ağırlık, anestezi süreleri, operasyon süreleri bakımından istatistiksel farklılık yoktu (p> 0.05), (Tablo I). Gruplar arasında postoperatif 2., 4., 8., 12., ve 24. saatlerde elde edilen noninvaziv arter basıncı, nabız ve oksijen saturasyonu açısından farklılık saptanmadı (p>0.05). Hiçbir grupta solunum depresyonu, bradikardi ve hipotansiyon görülmedi.

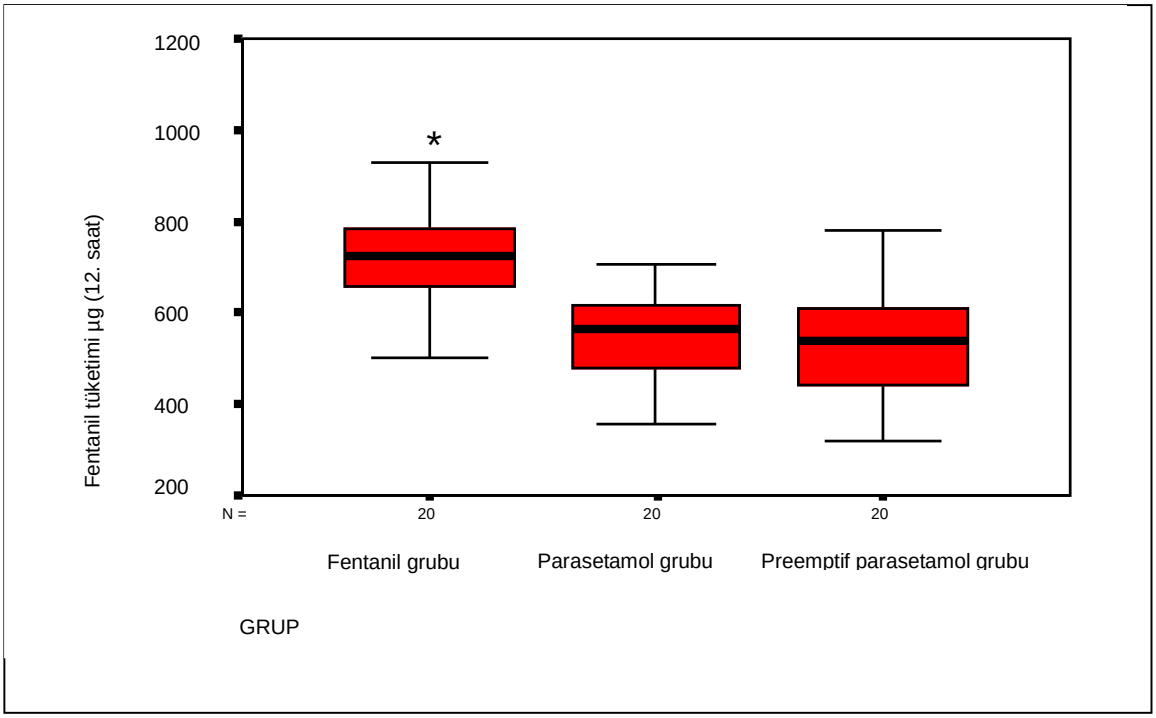
Tablo I. Demografik bulgular ve operasyon süreleri (ort ± SD).

	FG (n=20)	**PG (n=20)**	**PPG (n=20)**
Cinsiyet (E/K)	**9/11**	**12/8**	**12/8**
Yaş (yıl)	**44.30 ± 16.859**	**45.20 ± 13.794**	**53,80 ± 12.627**
Vücut ağırlığı (kg)	**70.00 ±11.81**	**71.50 ±9.33**	**72.85 ±10.328**
Anestezi süresi (dk)	**151.15±70.008**	**159.75 ±57.502**	**158.00 ±31.009**
Operasyon süresi (dk)	**134.00± 60.862**	**135.25 ±55.571**	**131.25 ±28.968**

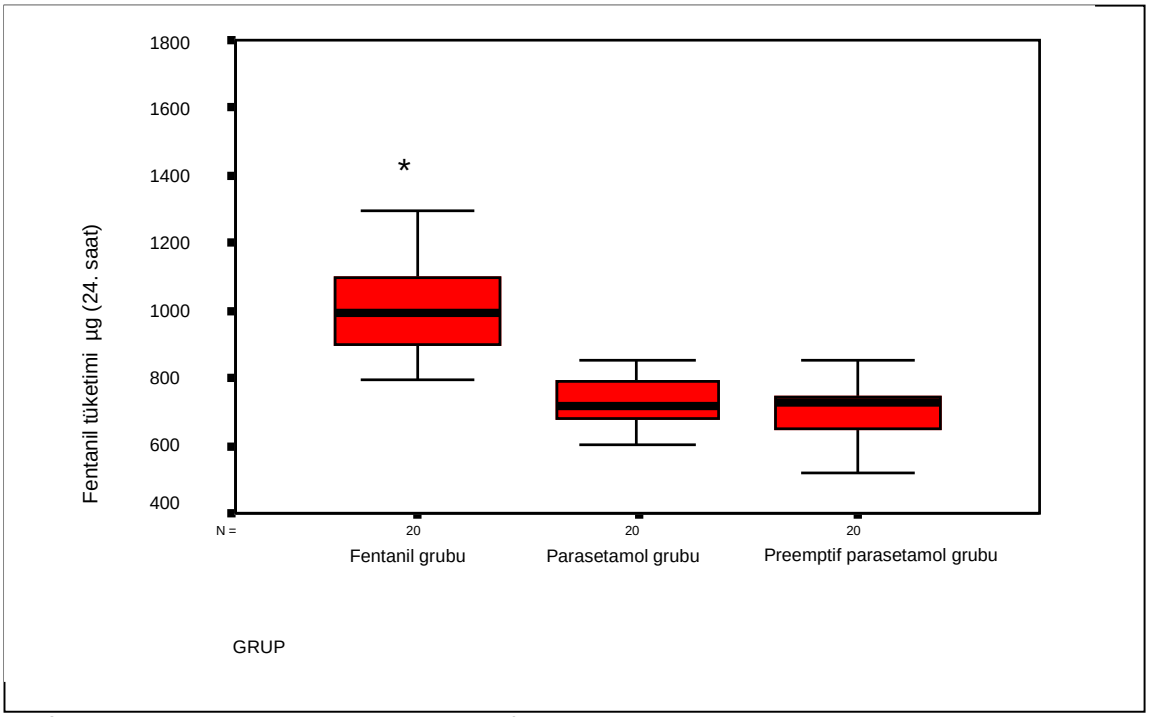
Hastaların 4., 12. ve 24. saatlerde tükettikleri toplam fentanil dozları Grafik Ia, Ib ve Ic' de gösterilmiştir. Buna göre 4. saatte tüketilen toplam fentanil dozları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.186). 12. saatte toplam fentanil tüketimi FG'da PG ve PPG'na göre anlamlı olarak yüksek bulundu, sırasıyla 716.60 ± 101.383 µg, 566.00 ± 123.923 µg, 561.10 ± 176.593 µg (p = 0.01).idi. 24. saatte toplam fentanil tüketimi FG'nda PG ve PPG'na göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.01). Sırasıyla toplam tüketilen fentanil dozları 1009 ± 139.361 µg, 752.25 ± 112,665 µg, 761.10 ± 226.625 µg (p=0.01).



Grafik Ia. 4.saatte grupların toplam fentanil tüketimi. Grupların toplam fentanil tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.186).



Grafik 1b. 12. saatte grupların toplam fentanil tüketimi. Fentanil grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.01).



Grafik 1c. 24. saatte grupların toplam fentanil tüketimi. Fentanil grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.01).

Postoperatif erken dönemde (0-4. saat) PPG'da 14 hastada bulantı kusma olmazken, FG'da 8 ve PG'da 9 hastada bulantı kusma olmadı. Kusması olan hasta sayısı FG'da 7, PG'da 2 ve PPG'da 1 idi. FG'da 2 ve PG'da 1 hastaya metaklopramid verildi. Bulantı ve kusma skoru FG'da PG ve PPG'a göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p = 0.012) (Tablo IIa).

Tablo IIa. Postoperatif erken dönemde (0 – 4 saat) bulantı-kusma skoru

Bulantı - kusma skoru 0- 4 saat	**FG (n=20)**	**PG (n=20)**	**PPG (n=20)**
0	**8 (%40)**	**9 (%45)**	**14 (%70)**
1	**5 (%25)**	**9 (%45)**	**5 (%25)**
2	**7 (%35)**	**2 (%10)**	**1 (%5)**

Bulantı - Kusma Skoru: 0:Bulantı, Kusma yok, 1: Bulantı, 2: Kusma. FG'da PG ve PPG'a göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p = 0.012).

Postoperatif geç dönemde (4-24. saat) FG ve PPG'da 11 hastanın ve PG'da 15 hastanın bulantı kusması olmadı. FG'da 5 hastanın ve PG'da 3 hastanın ve PPG'da 2 hastanın kusması oldu ve her grupta 1'er hastaya metaklopramid verildi. Bulantı kusma skorları karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p = 0.537) (Tablo IIb).

Tablo IIb. Postoperatif geç dönemde (4 –24 saat) bulantı-kusma skoru

Bulantı - kusma skoru 4- 24 saat	**FG (n=20)**	**PG (n=20)**	**PPG (n=20)**
0	**11 (%55)**	**15 (%75)**	**11 (%55)**
1	**4 (%20)**	**2 (%10)**	**7 (%35)**
2	**5 (%5)**	**3 (%15)**	**2 (%10)**

Bulantı- Kusma Skoru: 0=Bulantı, Kusma yok, 1=Bulantı, 2=Kusma gruplar arasında bulantı–kusma skoru açısından anlamlı fark yoktu (p= 0.537).

FG'da ve PG'da 1'er hastada ve PPG'da 2 hastada kaşıntı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0.765).

Hastaların sedasyon skorları tablo IIIa ve IIIb de gösterilmiştir. Sadece FG'daki 1 hastada 4.saatte sedasyon skoru 3 olarak değerlendirildi. 4. saatte hiçbir hastada sedasyon skoru 4 olmazken, 12. saatte hiçbir hastada sedasyon skoru 3 veya 4 olmadı. 4. saatte FG'da 8 PG'da 2 ve PPG'da 5 hastada sedasyon skoru 2 olarak değerlendirildi.

Grupların hiçbirinde postoperatif analjezi tekniğinden hiç hoşnut olmayan hasta yoktu. FG'da 20, PG ve PPG'da ise 19 hasta önemli derecede veya tamamen memnun olduğunu ifade etti. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p = 0.460) (Tablo IV).

VAS skoru açısından bakıldığında hiçbir grupta VAS skoru postoperatif 24 saat içinde 3' ün üzerinde değildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tablo IIIa. Grupların 4. saatte sedasyon skoru

Sedasyon skoru 4. saat	FG (n=20)	PG (n=20)	PPG (n=20)
1	11 (%55)	18 (%90)	15 (%75)
2	8 (%40)	2 (%10)	5 (%5)
3	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)

Sedasyon Skoru: 1= Uyanık, gözler açık, 2 = Uykulu, uyandırılması kolay, 3 = Uykulu uyandırılması zor, 4 = Uykulu uyandırılamaz. Gruplar arasında sedasyon skoru açısından anlamlı fark yoktu (p = 0.112).

Tablo IIIb. Grupların 12.saatte sedasyon skoru

Sedasyon skoru 12. saat	FG (n=20)	PG (n=20)	PPG (n=20)
1	19 (%95)	17 (%85)	20 (%100)
2	1 (%5)	3 (%15)	0 (%0)

Sedasyon Skoru: 1 = Uyanık, gözler açık, 2 = Uykulu, uyandırılması kolay, 3 = Uykulu uyandırılması zor, 4 = Uykulu uyandırılamaz. Gruplar arasında sedasyon skoru açısından anlamlı fark yoktu (p = 0.153).

Tablo IV. Grupların hasta memnuniyeti skoru

Hasta memnuniyeti	Grup F (n=20)	Grup P (n=20)	Grup PP (n=20)
1	**0 (%0)**	**0 (%0)**	**0 (%0)**
2	**0 (%0)**	**1 (%5)**	**1 (%5)**
3	**10 (%50)**	**7 (%35)**	**12 (%60)**
4	**10 (%50)**	**12 (%60)**	**7 (%35)**

Hasta memnuniyeti skoru: 1 = Hiç hoşnut değil, 2 = Orta şiddette hoşnutsuz, 3 = Önemli derecede memnun, 4 = Tamamıyla memnun. Gruplar arasında hasta memnuniyeti açısından anlamlı fark yoktu (p = 0.460).

5. TARTIŞMA

Ağrının patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen, birçok cerrahi hastası ameliyat ağrıları için hala yetersiz tedavi görmeye devam etmektedir. Bu nedenle de hastalar ağrının ameliyat sonrası deneyimlerde önemli yer tutmasını kabullenmişlerdir.

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir unsurdur. Ağrı çeken hastada hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar. Etkin ağrı tedavisi sayesinde hastanede yatma maliyeti düşer, daha düşük mortalite ve morbidite gözlenir. Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı, solunum hareketlerinde azalma, öksürememe, atelektazi ve postoperatif pulmoner komplikasyonlara neden olabilir. Erken ayağa kalkmayı engelleyen ağrı, tromboembolik komplikasyon riskini artırır. Ağrı kontrolünün yetersizliği kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve myokard iskemisine yol açabilir. Gastrointestinal motilite ve splanknik dolaşım azalır. Tüm büyük ameliyatlar hastada ölüm korkusuna neden olur. Daha sonra bu korku, yerini genel bir endişe haline ve postoperatif ağrı korkusuna bırakır. Artan anksiyete ve korku, ağrı şiddetinin artmasına ve ameliyat sonrasında daha fazla opioid gereksinimine neden olur (27). Postoperatif ağrının yetersiz tedavisi sekonder olarak böyle komplikasyonların ortaya çıkması, morbidite ve mortalitenin artması, iyileşme süresini uzaması; bunun sonucunda da hastanede kalış süresinde ve maliyetlerde artış ve hasta memnuniyetinde azalma ile sonuçlanabilir (50,51).

Analjeziklerin bazılarının özellikle opioidlerin bulantı ve solunum depresyonu gibi yan etkileri hakkındaki endişeler, ağrı kesicilerin yetersiz dozlarda uygulanmasına neden olmakta, bu da gereksiz hasta yakınmalarına yol açmaktadır (52). Postoperatif hastaların %46.4'ünün şiddetli ağrı duyduğu ve bu hastaların en az %10'unda yetersiz dozda opioid kullanıldığı veya hastaların yarısından fazlasında analjezik doz aralığının çok uzun olduğu belirtilmiştir (53).

Postoperatif ağrı tedavisinde uzun süre kullanılan intermitan im opioid uygulaması ile iv sürekli infüzyonları karşılaştıran klinik çalışmalar, kan düzeyindeki dalgalanmaları önleyebildiği için analjezinin eşit ve sürekli infüzyonla daha iyi olduğunu göstermiştir (54). Hasta kontrollü analjezi (HKA) hastanın belli dozlarda analjezik kullanarak doğrudan kendi

ağrısını tedavi etmesine olanak tanır. Hasta kendisine önerilen miktarlar dâhilinde ilaç alma hızını kontrol altında tutar ve hızlı analjezi sağlar (1).

Zhou ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada iv parasetamolün ketoralak ile benzer analjezik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (55). Iv parasetamolün orta şiddetli postoperatif ağrının tedavisinde opioidleri tamamlayıcı bir ilaç olarak, ketorolaka iyi bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır. Parasetamolün metamizola benzer analjezik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (56, 57). Diğer bir çalışmada ise iv parasetamolün im morfin ile benzer analjezik etkinlik sağladığı, tekrarlayan iv parasetamol uygulamalarının tekrarlayan morfin uygulamalarından daha güvenilir olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir(58).

Postoperatif ağrı tedavisinde hastaların memnuniyetsizliği, kısmen tek ajan tedavilerine bağlıdır. Farklı analjeziklerin birlikte kullanımı ile ilaçların aditif ya da sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebilmekte ve daha düşük analjezik dozların uygulanması ile yan etkileri azaltılabilmektedir (2). Yaptığımız bu çalışmada nefrektomi sonrası postoperatif analjezi için fentanil uyguladığımız HKA yöntemine iv parasetamol ekledik. HKA ile kullanılan toplam fentanil dozu parasetamol eklenmesi ile yaklaşık %20 azaldı.

Farklı cerrahi işlemlerden sonra postoperatif analjezi amacıyla HKA ile verilen morfin dozunun azaltılmasına yönelik çalışmalarda iv parasetamol kullanılmıştır (59-61). Genel anestezi altında kalça artroplastisi işlemi geçiren hastalara HKA ile morfin verilmiş (59). Bir gruba 6 saatte bir iv 1 gr parasetamol eklenmiş. Parasetamol eklenen grupta morfin gereksinimini %46 oranında azalmış ve hasta memnuniyeti diğer gruba göre yüksek bulunmuştur. Delbos ve ark.'ları genel anestezi altında diz ligamentoplastisi uygulanan hastalara postoperatif analjezi amacıyla morfin ile HKA uygulamışlardır (60). Bir gruba 6 saatte bir iv 1 gr parasetamol eklenmiş. Parasetamol eklenen grupta morfin tüketiminin %24 oranında azaldığını fakat yan etkiler açısından 2 grup arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada spinal füzyon ile elektif dekompresyon lomber laminektomi uygulanan 42 hastaya ameliyat sonrası HKA ile morfin verilmiş (61). Bir gruba iv parasetamol eklenmiş. İlk dört saatte morfin tüketiminde fark gözlenmemiş. İlk

dört saat sonrasında parasetamol kullanılan grupta morfin tüketimi %46 azalmış. 40. ve 56. saatlerde ağrı skorları parasetamol alan grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Cerrahi sonrası 3. günde parasetamol grubunda sedasyon anlamlı olarak az bulunmuştur. Bizim çalışmamızda parasetamol eklenen gruplarda fentanil dozu %20 azalmasına rağmen sedasyon skorları farklı bulunmamıştır.

Lahtinen ve ark.'ları kardiyak cerrahi sonrası hastalara HKA ile opioid (oxycodone) vermişlerdir (62). 6 saatte bir 2 gr propasetamol alan grupta, sadece oxycodone alan gruba göre opioid kullanımının ilk 24 saatte azaldığını bildirmişlerdir. Propasetamol eklenen grupta postoperatif bulantı kusma insidansının azaldığı gösterilememiştir.

Cattabriga ve ark.'larının kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yaptığı çalışmada, bir gruba tramadol verilmiş, 2. gruba tramadola ek olarak 6 saatte bir iv 1 gr parasetamol 72 saat boyunca verilmiş (63). Gruplarda yetersiz analjezi varlığında 2-5 mg iv morfin kullanılmış. Parasetamol eklenen grupta ağrı insidansının 12., 18. ve 24. saatlerde azaldığını göstermişlerdir. Parasetamol kullanılan grupta morfin kullanımı azalmış, yalnız bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda parasetamol kullanımı fentanil kullanımını istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttı. Erken dönemde (0-4 saat) parasetamol kullanılmayan grupta bulantı kusma skoru parasetamol kullanılan gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0.012$).

Sinatra ve ark.'ları ortopedik cerrahi geçiren hastaları üç gruba ayırarak; 1.gruba iv 1 gr parasetamol, 2. gruba 2 gr propasetamol ve 3. gruba plasebo 6 saatte bir verilmiş (64). Bütün gruplara HKA ile yetersiz analjezi durumunda morfin verilmesine izin verilmiş. Parasetamol ve propasetamol verilen gruplarda yetersiz analjezi durumunda morfin kullanma süresi uzamış ama iki grup arasında fark tespit edilmemiş. Parasetamol ve propasetamol kullanımı 24 saatteki morfin kullanımını anlamlı derecede azaltmış, sırasıyla %33 ve %29. HKA ile morfin uygulanan diğer bir çalışmada morfine ek olarak oral veya iv asetaminofen verilmiş (65). Acetaminofen eklenmesi ile 24 saatlik morfin tüketimininin ortalama %20 oranında azaldığı, bulantı, kusma, kaşıntı insidansının değişmediği, sedasyon skorlarının %18 azaldığı, VAS skoru ve hasta memnuniyetinde anlamlı bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda fentanil tercih etmemizin nedeni, morfine göre yağda çözünürlüğü daha yüksek olan fentanilin etkisinin daha hızlı başlayıp, yan etkilerinin morfine göre daha az olmasıdır (66). Klirensinin yüksek olması ve kısa etki süresinin kombinasyonu fentanili HKA ile verildiğinde konforlu bir ilaç yapmaktadır (67).

Toygar ve ark.'ları lomber diskektomi sonrası HKA ile morfin verdikleri hastaları 3 gruba ayırarak 1. gruptaki hastalara HKA ile morfine ek olarak anestezi indüksiyonundan 15 dakika önce, 2. gruptaki hastalara ise operasyon bitiminden 15 dakika önce iv 1 gr parasetamol infüzyon şeklinde verilmiş ve 3. gruptaki hastalara kontrol grubu olarak morfine ek ilaç uygulanmamış. Bu çalışmada hastaların VAS skorları, ilk analjezik istem zamanı, kullanılan morfin miktarı ve yan etkileri karşılaştırılmış. Kontrol grubunda hastaların VAS değerleri düşük, 24 saatte tüketilen toplam morfin dozu daha fazla ve ilk morfin istem zamanları daha uzun bulunmuştur. Parasetamolün preemptif verildiği grupla diğer parasetamol grubu arasında fark görülmemiş ve iv parasetamolün preemptif kullanımının etkin olmadığı sonucuna varılmış (68). Toygar ve ark'larının çalışması ile bizim çalışmamızın benzer yönü her iki çalışmada parasetamol eklenmesinin HKA yöntemi ile tüketilen opioid miktarını azaltmış olması ve preemptif olarak uygulanan parasetamolün diğer parasetamol grubuna göre opioid tüketimini azaltmamış olmasıdır.

Aydoğan ve ark'larının yaptığı çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış (69). Grubun birine yalnızca iv meperidin verilmiş. Diğer gruba ameliyat bitiminden 30 dk önce iv 1 gr parasetamol infüzyonu yapılmış ve bu doz 6 saatte bir tekrarlanmış. Son gruba da preemptif olarak anestezi indüksiyonundan 30 dk önce 1 gr iv parasetamol infüzyonu yapılmış ve bu doz 6 saatte bir tekrarlanmış. Her 3 grup tada HKA ile iv meperidin kullanılmış. Kontrol grubunda parasetamol ve preemptif gruba kıyasla ameliyat sonrası 60. dakikada sistolik arter basıncı, ameliyat sonrası 30 ve 60'ıncı dakikada diyastolik arter basıncı ve entübasyon sonrası 15'nci dakikada kalp atım hızı daha yüksek bulunmuş. Ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ALT ve AST değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış. İntravenöz parasetamol uygulaması anestezi indüksiyonunda hemodinamik yan etkilere yol açmayan güvenli ve etkili bir yöntem olarak bulunmuş. Parasetamolün preemptif yöntemle kullanılmasının etkinliği görülmemiş. Bizim çalışmamızda Aydoğan ve ark'larının

çalışmasından farklı olarak arteriel basınç ve nabız açısından fark saptanmadı, fakat benzer şekilde preemptif parasetamol kullanımı etkin bulunmadı.

6.SONUÇ

Sonuç olarak; genel anestezi altında nefrektomi sonrası postoperatif ağrı tedavisi için fentanille uygulanan HKA'ya iv parasetamol eklenmesi kullanılan fentanil dozunu azaltmıştır. Buna rağmen iv parasetamolü preemptif olarak uygulamanın üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca iv parasetamolün fentanille uygulanan HKA'ya eklenmesi erken dönemde postoperatif bulantı kusma sıklığını azaltmıştır. HKA yöntemi ile opioid uygulamasına parasetamol eklenmesinin multimodal tedaviye önemli katkı sağlayacağı görüşündeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel matbacılık, 2002; 105-143.
2. Kehlet H, Dahl JB. The value of ‘’multimodal or balanced analgesia’’ in post-operative pain treatment. Anesth Analg 1993;77: 1048-56.
3. Ejlersen E, Andersen HB, et al. A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. Anesth Analg 1992; 74(4): 495-8.
4. Tok D, Turhanoğlu S, et al. Kolesistektomilerde pre ve postinsizyonel bupivakain infiltrasyonunun postoperatif ağrı üzerine etkileri. Ağrı dergisi 1994; 6: 27-31.
5. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflamamatory drugs in the management of postoperative. Drugs 1992; 44(Suppl.5): 14-30.
6. Bannwart B, Netter P, Lapicque F, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. Br J Clin Pharnacol 1992; 74: 495.
7. Yücel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul: Mer ajans, 2005; 151-157.
8. Raj PP. Pain mecanisms. In Raj P, Ed. Practical Management of pain. St.Louis. MO: Mosby Year Book, 1992: 12–23.
9. Bonica JJ. The management of pain. Philadelphia: Second edition Lea & Febiger, 1990; 468-478.
10. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. Klinik anesteziyoloji. Çev. Lüleci N, İstanbul: 1. baskı, Nobel tıp kitapevleri, 2002; 274-79.
11. Esener Z. Klinik anesteziyoloji. İstanbul: Logos yayıncılık, 2004; 922-59.
12. Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia. Brain 1984; 107: 1179-88.
13. Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Peripheral mechanisms of somatic pain. Anesthesiology 1988; 68: 571-90.

14. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature, 1983; 306: 686-88.

15. Güzeldemir ME. Ağrı ve tedavisi. Ankara: GATA basımevi, 2000 (9); 1-2.

16. Wall PD. The effect of peripheral injury on cells in the spinal cord. Text book of pain. Ed. Melzack R, London: Churchill Livingston, 1989; 11-14.

17. Wall PD. Ağrı mekanizması, ağrıda multidisipliner yaklaşımlar. Ed. Serdar Erdine.. Ulusal ağrı kongresi konuşmalar. İstanbul: Nobel matbaacılık, 1993; 9.

18. Wilson PR, Lamer TJ. Pain mecanisms. Anatomy and psyhcology, In: Practical management of Pain. Ed. Raj PP, St. Louis: Mosby year book, 1992; 65-77.

19. Ali J, Yaffe C, Senette C. The effect of transcutaneous electric nerve stimulation on postoperative pain and pulmoner function. Surgery 1981; 89: 507.

20. Kehlet H. Surgical stres: the role of pain and analgesia. Br. J. Anaesth 1989; 63: 189-198.

21. Cepeda MS, Carr DB. The neuroendocrine response to postoperative pain. Postoperative Pain Management. 1. Edition, Ed: Ferrante FM, VadeBoncouer TR. New York: Churchill Livingstone, 1993; 79-106.

22. Gaeta RR, Brose WG. Pain management. Clinical Anesthesiology. 1. Edition Ed:Morgan GE, Mikhail MS, Connecticut: Appleton&Lange, 1992; 269-284.

23. Rawal N. Postoperative pain and its management. Practical Management of pain. 2. Edition, Ed: Raj PP. Malvern: Mosby-Year Book,1992; 367-390.

24. Mitchell RWD, Smith G. The control of acute postoperative pain. Br. J. Anaesth 1989; 63: 147-158.

25. Dahlström B, Tamsen A, Paalzow L, Hartving P. Patient controlled analgesic therapy, Part IV: Pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine. Clin Pharmacokinet 1982; 7: 226-79.

26. Ginsberg B, Glas PSA, et al. Assesment of the analgesic efficacy of pentomorphone

to morphine. Anestheisology 1990; 73: 836.

27. Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel matbacılık, 2002; 118-135.
28. Crile GW. The kinetic theory of shock and it's prevention trough anociassociation (shockless operation). Lancet 1993; 185:716.
29. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. Nature 1983; 306: 686-88.
30. Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain 1988; 33: 289-90.
31. Kisin I. Preemptive analgesia. Why it's effect is not always obvius. Anesthesiology 1996; 84: 1015-19.
32. Plesan A, Hedman U, et al. Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats . Anesth Analg 1998; 86: 825-29.
33. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemptif analjezi. Sendrom 2000; 12(2): 69-75.
34. Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plascity following tissue injurjand inflamation. Trends Neurosci 1992; 15: 96-102.
35. Özyalçın S.Preemptif analjezi. Ağrı Dergisi 1995; 7(2): 9-10.
36. Barış S, Sarıhasan B, Tür A. Preemptif analjezi. Postoperatif ağrı tedavisindeki yeri. Sendrom 1999; 11(1): 110-13.
37. Sungurtekin H, Serin S, Gürses E. Gönüllü M. Preemptif piroksikam analjezisinin laparoskopik batın cerrahisindeki etkinliği. Türk Anest. Rean. Cem. Mecmuası 1999; 27: 38-41.
38. Kayaalp SO. Opioid Analjezikler. Rasyonel Tedavi Tıbbi farmakoloji 2002; 916-37.
39. Sandlers AN. Analgesic agents for postoperative period: opioids. The surgical clinics of North America 1999; 253-275.

40. Pleuvry B. Opioid receptors and their revelance to anesthesia. Br J Anaesth 1993; 71: 119-129.

41. Yücel A. Hasta kontrollü Analjezi. Ed: Erdine S. Rejyonel anestezi. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri, 2005; 235-43.

42. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 1976; 192: 1357-58.

43. Edirne S. Ağrı. İstanbul: Nobel matbacılık, 2002; 496-511.

44. Woolf CJ, Wall PD. Morphine sensitive and morphine insensitive actions of c-fibers input on the rat spinal cord. Neurosci Lett 1986; 64: 221-25.

45. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. Lancet 1999; 353: 307-14.

46. Kayaalp O. Non-steroidal Antiinflamatuvar ilaçlar. Ed. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji, 9. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 2000; 1039-1041.

47. Flouvat B, et al. Bioquivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. Intl J Clin Pharmac and Therap 2004; 42(1): 50-7.

48. Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M, et al. Acetaminofen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. Anesth Analg 1998; 87: 368-72.

49. Chernik D, Gillings D, Laine H, et al. Validity and reliability of the observer's assessment of alertness/sedation scale: study with intravenous midazolam. J Clin Psychopharmacol 1990; 10: 244–51.

50. D'Amours RH, et al. Postoperative pain management. JOSPT 1996; 24(4): 227-36.

51. Pavlin DJ, et al. Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. Anesth Analg 2002; 95: 627-34.

52. Charlton JE. Treatment of Postoperative Pain. Pain 2002: 351-55.

53. Poisson-Salomon AS, et al. Audit de la prise en charge de la douleur postoperatoire.

La Presse Medicale 1996; 25(22): 1013-17.

54. Church JJ. Continoous narcotic infusions for relief of postoperative pain. Br Med JI 1979; 977-82.

55. Zhou TJ, et al. Propacetamol versusketorolac for treatment of acute poatoperative pain after totam hip or knee replacement. Anesth Analg 2001; 92: 1569-75.

56. Farkas JC, et al. Analgesic efficacy of an injectable acetaminophen versus a dipyrone plus pitofenone plus fenpiverinium association after abdominal aortic repair. Curr Therapeut Res 1992; 51(1): 19-27.

57. Avellaneda C, et al. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg, and propacetamol 1g on headmodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. Eur J Anaesthesiol 2000; 17: 85-90.

58. Van Aken H, et al. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain comparison with morphine after dental surgery. Anesth Analg 2004; 98: 159-65.

59. Peduto VA, et al. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42: 293-98.

60. Delbos A, et al. The morphine–sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. J Pain Sympt Manage 1995; 10(4): 279-86.

61. Hernandez-Palazon J, et al. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. Anesth Analg 2001; 92: 1473-76.

62. Lahtinen P, et al. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. Anesth Analg 2002; 95: 813-819.

63. Cattabriga I, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2007; 32: 527-31.

64. Sinatra R, et al. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram iv acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. Anesthesiology 2005; 102: 822-31.

65. Remy C, et al. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Anaesthesia 2004; 94: 505-13.

66. Glass PSA, et al. Use of PCA to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. Anesth Analg 1992; 74: 345-51.

67. Hull CJ, Sibbald A. Control of postoperative pain by interactive demand analgesia. Br J Anaesth 1981; 53: 385-91.

68. Toygar P, Akkaya T. Lomber diskektomi operasyonlarında iv parasetamolün preemptif analjezik etkisi var mı? Ağrı 2008; 20: 14-19.

69. Aydoğan H ve ark. Major ortopedik cerrahilerde iv parasetamolün hemodinamik göstergelere ve karaciğer fonksiyonlarına etkisi. Erciyes Tıp Dergisi 2008; 30: 71-77.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

"NEFREKTOMİ SONRASI İV PARASETAMOLÜN HASTA KONTROLÜ ANALJEZİ İLE OLUŞTURULAN ANALJEZİ KALİTESİNE ETKİSİ "

Dr. Selma SAVAŞ ÜNAL

Dekanlık makamının 05 Mayıs 2009 tarih ve 605 sayılı yazıları ile gönderilen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Selma SAVAŞ ÜNAL' ın "Nefrektomi sonrası iv parasetamolün hasta kontrolü analjezi ile oluşturulan analjezi kalitesine etkisi" konulu uzmanlık tezi tarafımızdan incelendi.

Giriş ve amaç, genel bilgiler, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç bakımından yeterli nitelikte olup, bu tezin Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında bir uzmanlık tezi olabileceği kanaatine varıldı.

Uzmanlık Eğitimine Başlama tarihi	: 23.07.2004
Uzmanlık Eğitimini Bitirme tarihi	: 26.06.2009
Uzmanlık Sınavı tarihi	: 26.06.2009
Tez Danışmanı	: Yrd. Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM
Jüri Üyesi	: Prof.Dr. Hüsnü KÜRŞAD
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Üyesi	: Doç.Dr. Nazım DOĞAN
Jüri Üyesi	: Doç.Dr. Ahmet Hacı MÜFTÜOĞLU
Jüri Üyesi	: Yrd. Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM
Anabilim Dalı Başkanı	: Prof.Dr.Hüsnü KÜRŞAD

HAZİRAN- 2009
ERZURUM