

**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**



**ABDOMİNOPLASTİ OPERASYONU SONRASI İNTRAVENÖZ
İBUPROFEN KULLANIMININ POSTOPERATİF AĞRI VE
OPİOİD TÜKETİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa TÜRKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Nisan 2021

**T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**ABDOMİNOPLASTİ OPERASYONU SONRASI İNTRAVENÖZ
İBUPROFEN KULLANIMININ POSTOPERATİF AĞRI VE
OPİOİD TÜKETİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa TÜRKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç.Dr. İsa YILDIZ

Nisan 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve klinik tecrübesiyle desteğini esirgemeyen Anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Abdullah DEMİRHAN'a,

Mesleki ve hayat tecrübelerinden faydalandığım, tezimin belirlenmesi ve tamamlanması süresince emek, yardım, hoşgörü ve desteğini esirgemedi bana destek olan değerli tez hocam Doç. Dr. İsa YILDIZ'a,

Eğitimim süresince benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her zaman destek sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Akcan AKKAYA, Prof. Dr. Murat BİLGİ, Doç. Dr. İbrahim KARAGÖZ, Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Kasım İlker İTAL'e,

Zorlu uzmanlık öğrenciliği sürecinde destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, Ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım tüm anestezi teknisyen, tekniker, hemşire, sağlık memuru, sekreter personele ve hastane çalışanlarına,

Tez vakalarımnda yardımlarından dolayı hastanemiz Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilimdalı hocalarına, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve servis hemşirelerine,

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmem için büyük emek harcayan ve her zaman yanımda olan annem ve babama,

Hayatıma getirdiği mutluluk ve yaşam enerjileri ile canım oğullarım Hamza ve Ahmet'e,

Zorlu ihtisas sürecinde destek ve ilgisini eksik etmeyip, olağanüstü sabır, anlayış ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Kübra'ya

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Mustafa TÜRKOĞLU

BOLU-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Abdominoplasti	3
2.1.1. Abdominoplastinin Tanımı ve Tarihi Gelişimi	3
2.1.2. Cerrahi Bölge Anatomisi.....	3
2.1.3. Abdominoplasti İçin Hasta Seçimi.....	4
2.1.4. Geleneksel Abdominoplasti Tekniği.....	4
2.1.5. Abdominoplasti Komplikasyonları	5
2.2. Ağrı	6
2.2.1. Ağrının Tanımı	6
2.2.2. Ağrının Terminolojisi.....	7
2.2.3. Ağrının Fizyolojisi ve Anatomisi.....	8
2.2.4. Ağrı Yolakları	12
2.2.5. Ağrıyı Etkileyen Faktörler	13
2.2.6. Ağrı Ölçüm Yöntemleri	14
2.2.7. Ağrı Sınıflandırılması.....	17
2.2.8. Postoperatif Ağrı	19
2.3. Multimodal Analjezi	23
2.4. Opioid Analjezikler	24
2.4.1. Opioidlerin sınıflandırılması	24

2.4.2. Opioid Reseptörleri	24
2.4.3. Opioidlerin Farmakokinetik Özellikleri	25
2.4.4. Opioide Bağlı Ortaya Çıkan Yan Etkiler	27
2.5. Tramadol.....	28
2.5.1. Farmakokinetik	28
2.5.2. Sistemik Etkileri	29
2.5.3. Tramadolun Postoperatif Ağrıda Kullanımı.....	29
2.6. Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar	30
2.6.1. Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçların Etki Mekanizması.....	30
2.6.2. Non-Steroidale Antiinflamatuvar İlaçların Sınıflandırılması	30
2.6.3. NSAİ İlaçların Yan Etkileri	31
2.6.4. İbuprofen	31
2.6.5. İbuprofen'in Endikasyonları:	32
2.6.7. İbuprofenin Farmakodinamik Özellikleri:	33
2.5.8. İbuprofen İlaç Etkileşimleri	33
2.6.9. İbuprofen'in Yan Etkileri:	34
2.6.10. İbuprofende Doz ve Uygulama:	35
2.6.11. İbuprofen'in Kontrendikasyonları:.....	35
2.7. Hasta Kontrollü Analjezi.....	35
2.7.1 Yan Etkiler	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	59
7. KAYNAKLAR.....	60

ÖZET

TÜRKÖĞLU M. Abdominoplasti Operasyonu Sonrası İntravenöz İbuprofen Kullanımının Postoperatif Ağrı ve Opioid Tüketimi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Uzmanlık Tezi. Bolu, 2021

Abdominoplasti aynı zamanda abdominal lipektomi olarak da adlandırılan, deri altı yağ ve karın derisinin çıkarılması ve ardından karın kaslarının sıkılaştırılmasıyla oluşan kozmetik prosedürdür. Estetik cerrahinin en ağırlı işlemlerden biri olup son yıllarda sayısı giderek artmaktadır. İbuprofen, anti-enflamatuar, antipiretik ve analjezik etkileri olan bir non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAID)'dir. Oral formu uzun süredir güvenle kullanılmakta olup en çok tercih edilen NSAID'lerden biridir. Bu çalışmada, abdominoplasti uygulanan hastalarda ibuprofenin intravenöz (IV) formunun postoperatif ağrı kontrolü ve opioid gereksinimi üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Yerel Etik Kurul ve hasta yazılı onamı sonrasında elektif Abdominoplasti Operasyonu planlanan 18-65 yaş aralığında ASA I-II riskinde 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar operasyon öncesi randomize, prospektif ve kapalı zarf metodu ile Grup 1 (Tramadol), Grup 2 (İbuprofen) ve Grup 3 (İbuprofen+tramadol) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grup 1 (Tramadol)'de operasyon bitiminden 30 dakika önce İV Hasta Kontrollü Analjezi ile Tramadol HCL (Tramosel 100 mg/2 ml Haver Pharma İlaç A.Ş, İstanbul) 4mg/ml konsantrasyonda sürekli infüzyon verildi. Grup 2 (İbuprofen)'de operasyon bitiminden 30 dakika önce İV ibuprofen (Dorifen 800mg/8ml VEM İlaç San. Ve Tic. A.Ş. Türkiye) 800 mg IV uygulandı. 24 saat boyunca her 6 saatte bir 800 mg IV ibuprofen uygulanarak takip edildi. Grup 3 (İbuprofen+tramadol)'de operasyon bitiminden 30 dakika önce HKA ile tramadol (Tramosel 100 mg/2 ml Haver Pharma İlaç A.Ş, İstanbul) 4mg/ml konsantrasyonda sürekli infüzyon ve 800 mg IV ibuprofen 4x1(Dorifen 800mg/8ml VEM İlaç San. Ve Tic. A.Ş. Türkiye) uygulandı. Postoperatif 30.dk 1,2,4,8,12,18. ve 24. saatlerde sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), vizüel analog skala (VAS), 0-1, 1-12, 12-24 saat dilimlerindeki analjezik tüketimi, bulantı, kusma, hasta memnuniyeti değerlendirilerek kaydedildi. Demografik verilerde, SAB, DAB, OAB, KAH ve bulantı-kusmada gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların

VAS değerlendirmesinde Grup 3, Grup 2'ye oranla her saat diliminde, Grup 1'e göre ise 4. saatte VAS değerleri anlamlı düşük tespit edildi. Total analjezik tkretiminde Grup 3, tüm saat dilimlerinde Grup 1'e oranla anlamlı düşük tespit edildi.

Sonuç olarak; Abdominoplasti operasyonu sonrasında tramadole ek olarak verilecek IV Ibuprofenin, etkili analjezi sağladığını ve analjezik tkretimini azalttığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Abdominoplasti, Postoperatif Ağrı, IV İbuprofen.



ABSTRACT

TURKOGLU M. Assesment of the Effect of Intravenous Ibuprofen Use on Postoperative Pain and Opioid Consumption After Abdominoplasty Operation. Bolu Abant Izzet Baysal University Anesthesiology and Reanimation Department. Master Thesis. Bolu, 2021.

Abdominoplasty, also called abdominal lipectomy, is a common cosmetic procedure that involves removing subcutaneous fat and abdominal skin followed by tightening the abdominal muscles. It is one of the most painful procedures in aesthetic surgery and has been used increasingly in recent years. Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) with anti-inflammatory, antipyretic and analgesic effects. Its oral form has been used safely for a long time and is one of the most preferred NSAIDs. In this study, we aimed to evaluate the effectiveness of the intravenous IV form of ibuprofen on postoperative pain control and opioid requirement in patients who underwent abdominoplasty.

After the ethics committee and the written consent of patients was obtained, 60 patients at risk of ASA I-II between the ages of 18-65 who were scheduled for elective Abdominoplasty were included in the study. The patients were divided into 3 groups as Group 1 (Tramadol), Group 2 (Ibuprofen) and Group 3 (Tramadol+Ibuprofen) by the randomized, prospective and closed envelope method before the operation. In Group 1 (Tramadol), 30 minutes before the end of the operation, Tramadol HCL (Tramosel 100 mg / 2 ml Haver Pharma Drugs Inc , Istanbul) was given continuous infusion at a concentration of 4mg / ml via IV Patient Controlled Analgesia. 800 mg IV ibuprofen (Dorifen 800mg/8ml VEM Drugs Inc , Turkey) was administered to Group 2 (Ibuprofen) 30 minutes before the end of the operation. Patients were followed up by administering 800 mg IV every 6 hours for 24 hours. In Group 3 (Tramadol+Ibuprofen), 30 minutes before the end of the operation, tramadol (Tramosel 100 mg / 2 ml Haver Pharma Drugs Inc , Istanbul) was administered via PCA with continuous infusion at a concentration of 4mg / ml and 800 mg IV ibuprofen (Dorifen 800mg/8ml VEM Drugs Inc , Turkey) was administered as 4x1. Postoperative systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) values at 30 minutes, 1st hour, 2nd hour, 4th hour, 8th hour, 12th hour, 18th hour; visual analog scale (VAS), analgesic

consumption, nausea, vomiting, and patient satisfaction at at 0-1, 1-12, 12-24 hours were evaluated and recorded.

In demographic data, no significant difference was found between groups in terms of SAB, DAB, MAP, CAD and nausea and vomiting. In the VAS evaluation of the patients, VAS values were found to be significantly lower in Group 3 compared to Group 2 at every hour and at the 4th hour compared to Group 1. Group 3 was found to be significantly lower than Group 1 in total analgesic consumption in all time zones.

As a result; We think that IV Ibuprofen, which will be given in addition to tramadol after abdominoplasty operation, can provide effective analgesia and reduce analgesic consumption.

Keywords: Abdominoplasty, Postoperative pain, IV Ibuprofen.

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
DVT:	Derin Ven Trombozu
DAB:	Diastolik Arter Basıncı
EKG:	Elektrokardiyografi
GABA:	Gama Aminobutirik Asit
HKA:	Hasta Kontrollü Analjezi
KAH:	Kalp Atım Hızı
IASP:	Uluslararası Ağrı Araştırmalarının Teşkilatı
IV:	İntravenöz
IM:	İntramuskuler
MAC:	Minimum Alveolar Konsantrasyon
MEAK:	Minimum Etkin Analjezik Konsantrasyon
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
NİKB:	Non-invaziv Kan Basıncı
NMDA:	N- Metil D-Aspartat
NRS:	Sayısal Derecelendirme Skalası
NSAİD:	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OAB:	Ortalama Arter Basıncı
QLB:	Quadratus Lumborum Bloğu
SAB:	Sistolik Arter Basıncı
SpO₂:	Periferik Oksijen Saturasyonu
SSS:	Santral Sinir Sistemi
TENS:	Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu
VAS:	Vizüel Analog Skala
WDR:	Geniş Dinamik Ağırlık

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1.	IASP'nin Ağrı Terminolojisi	8
Tablo 2.2.	Primer Afferent Sinir Liflerinin Sınıflandırılması	10
Tablo 2.3.	Opioidlerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	24
Tablo 2.4.	Opioid Reseptörleri	25
Tablo 4.1.	Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 İçin Tanımlayıcı İstatistikler	41
Tablo 4.2.	Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için Postoperatif İstirahat VAS Skorları	42
Tablo 4.3.	İzlem Sürelerine Göre Tramadol Tüketimi (mg)	43
Tablo 4.4.	İzlem Sürelerine Göre Kurtarma Analjezisi Olarak Morfin Kullanılan ve Ondansetron Uygulanan Hasta Sayısı	44
Tablo 4.5.	Kalp Atım Hızı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması	45
Tablo 4.6.	Sistolik Kan Basıncı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırması	47
Tablo 4.7.	Diastolik Kan Basıncı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırması	48
Tablo 4.8.	Ortalama Kan Basıncı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırması	50
Tablo 4.9.	SpO ₂ Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması	51
Tablo 4.10.	Farklı İzlem Sürelerinde Görülen Postoperatif Yan etkiler	53
Tablo 4.11.	Hasta Memnuniyetinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Geleneksel Abdominoplasti	5
Şekil 2.2.	Ağrının Nosiseptif Oluşum Basamakları	9
Şekil 2.3.	Sinaptik Bağlantılar ve Ağrı Transmisyonu	11
Şekil 2.4.	Ağrının Algılanması	12
Şekil 2.5.	Vizüel Analog Skala (cm)	15
Şekil 2.6.	Tramadol Moleküler Yapısı	28
Şekil 2.7.	İbuprofenin Kimyasal Yapısı	33
Şekil 4.1.	Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 İçin Tanımlayıcı İstatistikler	42
Şekil 4.2.	Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için istirahat VAS skorlarının medyan (min-max) değerleri	44
Şekil 4.3.	İzlem Sürelerine Göre Tramadol Tüketim Miktarı (mg)	45
Şekil 4.4.	Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için Kalp Atım Hızı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması	47
Şekil 4.5.	Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için SKB Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması	48
Şekil 4.6.	Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için DKB Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması	50
Şekil 4.7.	Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için OKB Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması	48
Şekil 4.8.	Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için SPO ₂ Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması	53

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Abdominoplasti ameliyatı, abdominal bölgeden fazla cilt ve yağın çıkarılması, rektus kılıf plikasyonu ve göbek transpozisyonu ile abdominal duvar konturunu iyileştirmeyi amaçlamaktadır (1). Abdominoplasti, estetik cerrahide en ağırlı cerraht prosedürlerden biridir ve son yıllarda prosedür sayısı önemli ölçüde artmıştır (2). Etkili postoperatif analjezi yönetimi, solunum, kardiyovasküler komplikasyonlar, gecikmiş mobilizasyon ve uzun süreli hastaneye yatış gibi komplikasyonların çoğunu önleyebilir (3). Abdominoplastiler için güvenli ve etkili postoperatif ağrı kontrolü, erken mobilizasyona, hastanede kalış süresinin kısılmasına, hastane maliyetlerinin düşmesine, normal aktivitelere daha çabuk dönmesine ve hasta memnuniyetinin artmasına neden olabilir (4).

Abdominoplasti sonrası ağrı kontrolü için farmakolojik ve rejyonel yöntemler kullanılabilmektedir. İntravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA), NSAID, opioidler, multimodal analjezi bunlar arasında yer alan yöntemlerdir (5).

Hasta kontrollü analjezi, hastanın ihtiyaç duydukça ve belli bir miktarı aşmamak şartıyla bir cihaz yardımı ile kendine ilaç enjekte edebilmesini sağlayan kapalı devre şeklinde bir sistemdir. Postoperatif ağrı tedavisinde HKA uygulamaları, konvansiyonel analjezi yöntemlerine göre daha etkin olup, daha yüksek oranda hasta memnuniyeti, daha az sedasyon, daha az postoperatif komplikasyon ve hastaların iyileşme sürecine olan olumlu katkıları nedeniyle günümüzde sıklıkla tercih edilmektedir (6).

Opioidler postoperatif ağrı yönetiminde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, ağrı-enflamasyon ilişkisini bloke etmezler (7). Bu nedenle, ameliyat sonrası ağrı yönetimi için steroidal olmayan antienflamatuar ilaçlar opioidlerle birlikte kullanılmaktadır. NSAID'lar, arasıdonik asidin prostaglandinlere dönüşümünü bloke eder ve ağrı reseptörlerinin yaralanmaya tepkisini önler (8). Multimodal analjezi tedavisi, gereken toplam opioid miktarını azaltabilir ve ağrı etkili bir şekilde tedavi edilerek opioid ilişkili yan etkiler de en aza indirilebilir (9).

İbuprofen, anti-enflamatuar, antipiretik ve analjezik etkileri olan bir NSAID'dir (10). İlacın oral formu uzun süredir güvenle kullanılmaktadır ve en çok tercih edilen NSAID'lerden biridir. İbuprofenin postoperatif ağrının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, abdominoplasti uygulanan hastalarda ibuprofenin IV formunun postoperatif ağrı kontrolü ve opioid gereksinimi üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Abdominoplasti

2.1.1. Abdominoplastinin Tanımı ve Tarihi Gelişimi

Abdominoplasti, aynı zamanda abdominal lipektomi olarak da adlandırılan, deri altı yağ ve karın derisinin çıkarılması ve ardından karın kaslarının sıkılaştırılmasıyla oluşan kozmetik prosedürdür (11). Yirminci yüzyılın başlarında estetik kaygılar olmadan, sarkmış olan abdominal pannikulusları cerrahi olarak almak amacıyla yapılan bir işlemdir. Abdominoplastide meydana gelen gelişmeler ile skarın yeri ayarlanmaya, abdominal duvar plikasyonlarına ve umblikusun pozisyonunun yeniden şekillendirilmesine başlandı (12).

2.1.2. Cerrahi Bölge Anatomisi

Karın ön duvarı yağ tabakaları süperfisyel bir fasya (scarpa fasyası) tarafından derin ve süperfisyel yağ tabakaları olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. (13).

Karın ön duvarının vasküler olarak beslenmesi temel olarak rektus kasını perfore ederek cilde uzanan aynı zamanda rektus kasını da besleyen süperior ve inferior epigastrik arter sistemlerinden oluşmaktadır. Abdominoplasti operasyonlarında bu ana besleyici arterler flep elevasyonu esnasında koparılır ve karın ön duvarının beslenmesi ikincil öneme sahip olan lateral interkostal, subkostal ve lumbal damarlar ile sağlanır (14).

Alt karın bölgesinde cilt ile alttaki kas dokusunun birbirine sıkıca tutunması sağlayan ve cildin şeklini korumaya çalışan, stabilizasyonunu sağlayan fasyal bağlantılar bulunmaktadır. Ön, orta ve laterallerde olmak üzere 3 adet tutunma bölgesi vardır. Mons pubisin hemen üstüne denk gelen ortadaki bölge gevşek bir tutunma sağlarken her iki inguinal bölgeden anterior süperior iliak spinalara kadar olan 2 adet lateral tutunma bölgesi daha sıkı bir tutunma sağlar. Abdominoplastide meydana gelen insizyon skarlarının en son şeklini almasında bu üç tutunma bölgesi önemlidir. Skarın yukarıya daha az yer değiştirmesi ve iç çamaşır çizgisini geçmemesi için insizyon skarları bu üç bölgeye denk getirilmektedir (15).

2.1.3. Abdominoplasti İçin Hasta Seçimi

Minimal bir yağ fazlalığından gövdeyi çepeçevre saran yağlanmaya kadar cilt ve fasya sarkmasının da eşlik ettiği çeşitli şikayetlerle abdominoplasti isteği ile hastalar başvuruda bulunabilirler (16).

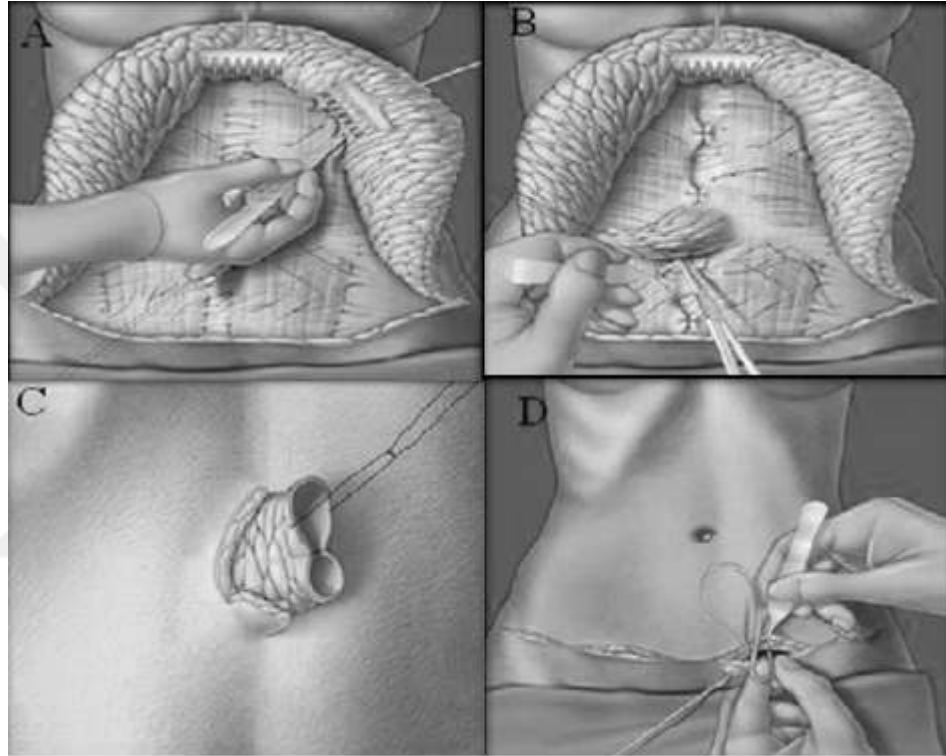
Başvuru anında hastaların vücut kitle indeksi, yağlanma şekli, cilt kalitesi ve sarkıklık derecesi değerlendirilmelidir. Genetik faktörlerin etkili olduğu yağlanma şekilleri cinsiyete göre de farklılık gösterir. Kadınlarda infraumblikal, bacak lateral, kalça ve bacak iç yüz bölgelerinde; erkeklerde ise daha sıklıkla bel, infraumblikal ve intrabdominal bölgelerde olmaktadır. Karın ön duvarında hem infraumblikal hem de supraumblikal bölgelerde yağlanma, cilt ve karın ön duvarında sarkıklık ve gevşeklik olan hastalar standart abdominoplasti ameliyatından faydalanan hasta grubudur .

Geniş bir sahanın diseksiyonu yapıldığı ve ameliyat uzun sürdüğü için kalp, akciğer veya diyabet gibi ek hastalıkları olan hastalar abdominoplasti ameliyatı öncesi gerekli preoperatif incelemeler yapılmalı ve önlemler alınmalıdır (17).

2.1.4. Geleneksel Abdominoplasti Tekniği

Abdominoplasti için gerekli çizimler yapıldıktan sonra eksizyon hatları karın alt bölümünde işaretlenir. Kesi çizgisi karın alt bölümünde genellikle suprapubik katlantıdan işaretlenip yanlara doğru uzatılır. Günümüzde “Fransız Bikini” insizyonu tercih edilerek bir çok inferior kesinin lateral uçları spina iliaca anterior superiora kadar uzatılmaktadır (Şekil 2.1. A)(18). Alt insizyonu yeri belirlendikten sonra “pinch-testi” ile hasta hafice öne eğilince meydana gelen katlanma parmaklarla kavranarak insizyon üst hattı işaretlenir. Hastanın tam göbek üstünden, suprapubik çizgiye kadar uzanan bölgede eksizyona yetecek kadar deri olması gerekir. Abdominal flep, göbek etrafından yukarıya ve yanlara doğru, ksifoid çıkıntı ve kaburga kenarlarına kadar, yukarıya ve yanlara doğru kaldırılır (19). Flep diseksiyonunun bu kadar geniş olması karın flebinin aşağıya doğru ilerletilmesini kolaylaştırmaktadır. Karın ön duvarında flep diseksiyonu, uygun flep ilerlemesini sağlayacak ve rektus fasya pilikasyonuna izin verecek kadar olmalıdır. Abdominal flebin başlangınçta kaldırma miktarını sınırlamak ve sonra uygun sınırlara izin verecek kadar dokuları parça parça serbestleştirmek sıklıkla en uygun yoldur. Flep yeteri kadar kaldırıldıktan sonra rektus fasya pilikasyonu yapılır (Şekil 2.1. B) Pilikasyon için rektus abdominis kasının lateral pilikasyon sınırları işaretlendikten sonra vertikal olarak suture edilir. Hasta daha sonra

belden bükülerek yarı oturur durumuna getirilir ve abdominal flep aşağıya doğru çekilip çıkarılacak alt bölümü belirlenirken, flebin orta ve lateral bölümünde gerginliğin derecesi de kontrol edilir. Abdominal flep, alt kesiye yaklaştırılarak, göbeğin flep üzerindeki yeri işaretlenir ve buraya yeni bir göbek deliği açılır (Şekil 2.1. C) Yüzeyel fasyanın veya scarpa fasyasının karşılıklı dikilmesi ile abdominal kesinin kapatılması sağlanır. Operasyona dren yerleştirilerek son verilir (Şekil 2.1. D) (20).



Şekil 2.1. Geleneksel abdominoplasti A: Abdominal flebin Fransız bikini insizyonu ile kaldırılması, B: Rektus pilikasyonu, C:Yeni göbek deliği oluşturulması, D:Süturasyon ve dren yerleştirilmesi

2.1.5. Abdominoplasti Komplikasyonları

Abdominoplasti sonrası en sık meydana gelen komplikasyonlar yüzeysel yara iyileşmesine bağlı ortaya çıkan problemlerdir (21). Bu problemlere ek olarak fasya seviyesindeki sütürların gevşemesi sonucunda yara ayrılması olabilmektedir. Yara ayrılmasını önlemek amacıyla 5-7 gün gövdeyi fleksiyonda tutacak şekilde mobilizasyon önerilmektedir. Normal dik gövde pozisyonuna sonraki 7 gün kademeli olarak geçilmelidir (22).

Seroma da abdominoplasti sonrası sık görülen başka bir komplikasyondur. Seroma oluşması için önemli bir risk faktörü vücut kitle indeksinin yüksek olmasıdır.

Seroma oluşumunu önlemek amacıyla dren yerleştirilmesi, kompresyon yapan korse giydirilmesi ve karın flebini fasyaya tespit eden sütür yerleştirilmesi uygulanabilir. Bu önlemlere rağmen seroma oluşursa tekrarlayan aspirasyonlar ile tedavi edilmelidir. Seroma ciltte nadir görülen basit selülitin en sık nedenidir. Selülit yakın takip ve antibiyotik ile tedavi edilebilir (23).

Abdominoplasti sonrası özellikle flebin en uç noktası olan inferomedialinde bozulmuş doku dolaşımına bağlı doku nekrozu oluşabilir. Nekroz olduğu takdirde konservatif tedavi uygulanmalı hasta yakın takip edilerek sekonder iyileşme sağlanmalıdır (21).

Karın ön duvarı plikasyonu ve cildin gergin bir şekilde kapatılması karın içi basıncını arttırmakta dolayısı ile alt ekstremitte venöz basıncını da arttırmaktadır. Kanın yavaş hareket etmesinin alt ekstremitte muhtemel derin ven trombozuna veya pulmoner emboliye neden olabileceği düşünülmektedir. Bu durumun oluşmasını engellemek için hastalara varis çoraplarının giydirilmesi ve hastaların erken mobilizasyonu önemlidir (24).

2.2. Ağrı

2.2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı, hoşla gitmeyen, doku hasarı ile ilişkili bir duygusal deneyim olarak tanımlanabilir. Ağrı, dünyada ve ülkemizde oldukça fazla görülen ve giderek artan bir sağlık sorunudur. Ağrı kavramı; IASP (International Association for the Study of Pain) Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı tarafından “vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olabilen veya olmayan, kişinin geçmiş deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir durum ve davranış şekli” olarak ifade edilmiştir. Ağrının objektif, fizyolojik, sübjektif ve psikolojik yönünü bu tanım kapsamaktadır. Ağrı şikâyeti birçok farklı sebebe bağlı ortaya çıkabilir. Kişinin yaşı, cinsiyeti, özgürlüğü ve ağrıyı algılayışı ile değişiklik gösterebilir (25).

Eski çağlarda duygusal değil, duygusal olarak tanımlanan ağrı, bazı suçların cezası olduğuna inanıldığı için büyülerle ve dualarla kontrolü sağlanmaya çalışılıyordu (26). Ağrı kavramına herkes farklı yorumlar getirmiştir. Aristo ağrının kalpten doğduğunu ifade etmiş, Gallen ise hayvanların ağrı duyusu için beyinlerine, sinir sistemine gereksinim duyduğunu ve sinirlerin boşluklarında dolaşan görünmez bir ruh olduğunu belirtmiştir. Albrecht von Hallere göre ise bazı dokuların ağrıya duyarlılığı

mevcuttur, dokunulması ağrıya neden olur. Charles Bell (1774-1842) ve François Magendie (1783-1955) bu düşünürlerden seneler sonra ağrı duyusunun nöronal yollarını tanımlamışlardı. Carr ve Goudas (1999)'a göre ağrı 'cerrahi, travma yada akut bir hastalıkla alakalı olumsuz bir kimyasal, termal ya da mekanik uyarana normal, öngörülen fizyolojik tepki' olarak tanımlanır ve bunu bir duyuşsal tepki olarak adlandırır (27).

Ağrı değişik lisanlarda benzer şekilde tarif edilmiştir. Türkçede ise; ağrı kelimesine "Divan-ü Lügat-it Türk" de "ağrımak" ve "ağrığ" olarak yer verilmiştir. Latince ceza, işkence - intikam anlamına gelen "poena" kökünden gelen "pain" (ağrı) "aşırı hissedilen zorluk" olarak tarif edilmiştir. İnanç, toplum yapısı ve sosyal değerler açısından ağrı, sosyolojik bakımdan oldukça önemli bir yere sahiptir (28).

Sağlık kurumlarında ağrı şikayetiyle başvurular çok sıktır. Ağrı şikayeti, üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra, hastanın doktora gitmesini sağlayan ikinci en sık şikayettir (29). Ağrı, kişinin yaşayarak öğrendiği, günlük hayatını etkileyen ve yaşam kalitesini düşüren bir kavramdır. Ağrının objektif komponentleri olsa da kişinin kendine göre ifade ettiği bir tanımlamadır (30). Ağrı, doku hasarının onarılması için organizmanın harekete geçirdiği, koruyucu bir mekanizmadır. Hareketsizlik gibi pasif bir durum bile vücut ağırlığını spesifik bir alanda toplayıp doku iskemisine neden olacağından ağrıya sebebiyet verecektir (31). The Joint Commission değerlendirme raporunda, ağrı değerlendirilmesi ve yönetiminin tüm hastaların hakkı olduğu belirtilmiştir (32).

2.2.2. Ağrının Terminolojisi

IASP'ın ağrı ile ilgili yayınladığı terminolojide yer alan terimler ve karşılıkları aşağıdaki tabloda yer almaktadır (33).

Tablo 2.1. IASP Ağrı Terminolojisi

Allodoni	Ağrılı olmayan bir uyarı ile oluşan ağrı.
Analjezi	Ağrılı uyarana karşın ağrının yokluğu.
Nosiseptör	Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı uyarıya karşı duyarlı spesifik reseptör.
Noksiyus	Doku hasarı oluşturan stimülüs.
Parestezi:	Anormal duyu.
Hiperaljezi:	Ağrılı (noksiyus) stimülusa karşı duyarlılığın, cevabın artması.
Hiperestezi:	Uyarıya karşı duyarlılığın artması.
Hiperpati	Hiperaljezi ve aşırı reaksiyonla karakterize ağrılı sendrom.
Hipoaljezi	Ağrılı stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın azalması.
Hipoestezi	Stimülasyona karşı duyarlılığın azalması.
Nöralji	Bir sinir boyunca yayılan ağrı.
Nöropati	Bir sinirdeki patolojik değişiklik veya fonksiyonundaki bozukluk.

2.2.3. Ağrının Fizyolojisi ve Anatomisi

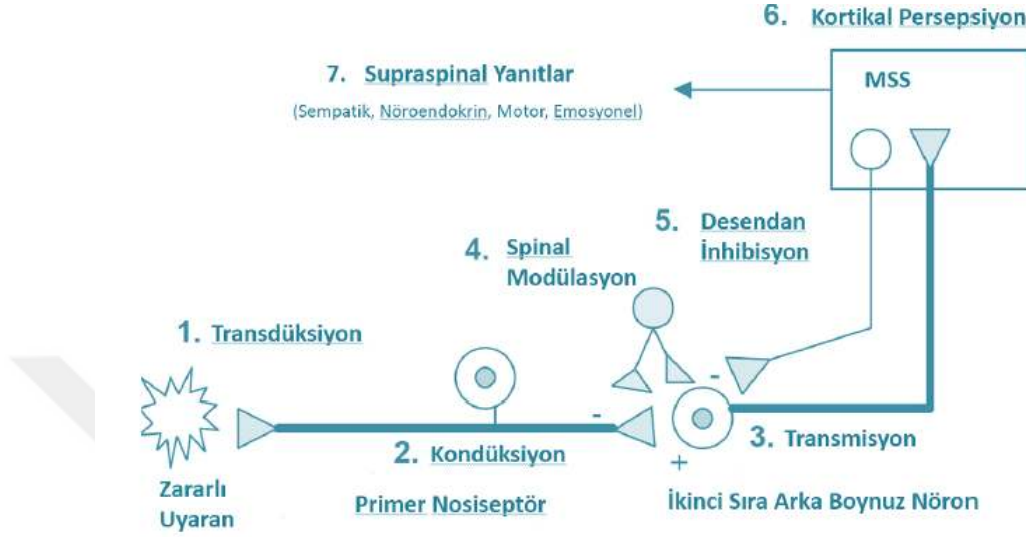
Ağrı nörofizyolojisi periferik ve santral mekanizmalar olarak ikiye ayrılır (34).

2.2.3.1. Periferik Mekanizmalar:

Ağrılı uyarılarla veya doku hasarı sonrası ortaya çıkan mediatörlerin nosiseptörleri uyarmasıyla, ağrıyı algılama süreci başlar. Nosiseptörler, ağrılı uyarıları algılayan primer afferent sinirlerin periferik sonlanmalarıdır (35). Nosiseptörler kan damarları, vücut içi, deri, derialtı dokusu, kaslar, fasiya, periost, vissera ve eklemler gibi yerlerde, termal, mekanik ve kimyasal uyarıcıları algılamaktadır. Nosisepsiyon başka bir tanımla, vücudumuzda oluşan yıkımın reseptörler aracılığı ile santral sinir sistemine iletilerek durumunun algılanması ve karşı harekete geçilmesidir (36).

Ağrının iletiminde görevli primer afferentler, çoğunlukla myelinli A delta ve myelinsiz C lifleridir. Myelinli A delta lifleri, hızlı ileti lifleridir ($> 20\text{m/sn}$). Bu liflerin reseptif alanları grup gruptur. Mekanik uyarıların yanı sıra termal uyarılara da hassas olan A delta nosiseptörleri mekanotermal nosiseptör olarak adlandırılır. A delta nosiseptörleri sensitizasyona uğrarlar. Sensitizasyon; reseptörün yinelenen uyarılara karşı duyarlılığının artmasıdır. Reseptif alanları küçük olan myelinsiz C lifleri yavaş ileti lifleridir ($< 2\text{m/sn}$). C lifleri polimodaldır, bunun anlamı hem mekanotermal uyarılara hem de kimyasal uyarılara duyarlı olmasıdır. Nosiseptör alanları grup grup değil, dağınıktır. C lifleri de sensitizasyon gösterirler (37).

Ağrının algılanması şu aşamalardan oluşmaktadır: transdüksiyon, kondüksiyon, transmisyon, persepsiyon ve modülasyon. Ağrının bu nosiseptif oluşum basamakları Şekil 2.2.'de gösterilmiştir (38).



Şekil 2.2. Ağrının Nosiseptif Oluşum Basamakları

Transdüksiyon: Periferik nosiseptörlerin zararlı uyarılara tepkilerini tanımlar. Ağrılı uyarılar, dokularda ve organlarda nosiseptörler tarafından tespit edilir. Uyarılma eşikleri yüksek olan nosiseptörler, normal şartlar altında sadece zararlı uyarılara yanıt verirler (39). Primer zararlı uyarılar yüksek ($>42\text{ }^{\circ}\text{C}$) veya düşük ($<10\text{ }^{\circ}\text{C}$) sıcaklık, doku hasarı oluşturan mekanik etki ve irritasyona neden olan kimyasallardır. Uyarılma eşiğini aşamayan uyarılar, bu reseptörleri etkileyemez ve iyon kanallarını aktive edemez (40).

Hücre hasarı, hücre içi hidrojen (H^+) ve potasyum (K^+) iyonlarıyla beraber parçalanmış hücre zarlarından açığa çıkan araşidonik asit (AA) salınımı ile ilişkilidir. AA birikimi siklooksijenaz-2 (COX-2) enziminin aktivitesinin artmasına yol açar ve bununla birlikte başta prostaglandin E2 olmak üzere aktif metabolitlerine dönüştürülür. Periferik nosiseptörlerin primer aktivatörleri olarak prostaglandinler ve hücre içi H^+ ve K^+ iyonları rol alır (41).

Zararlı uyarılar, hücreye kalsiyum iyonu (Ca^{++}) girişine ve membran depolarizasyonuna neden olurlar. Potansiyellerin summası, voltaj bağımlı sodyum (Na^+) kanallarının aktivasyonuna sebep olur ve hücre içine Na^+ girişi ile hızlı

depolarizasyon meydana gelir. Aksiyon potansiyeli gelişimi ile sinir uyarısı bu olayların sonucunda oluşur (42).

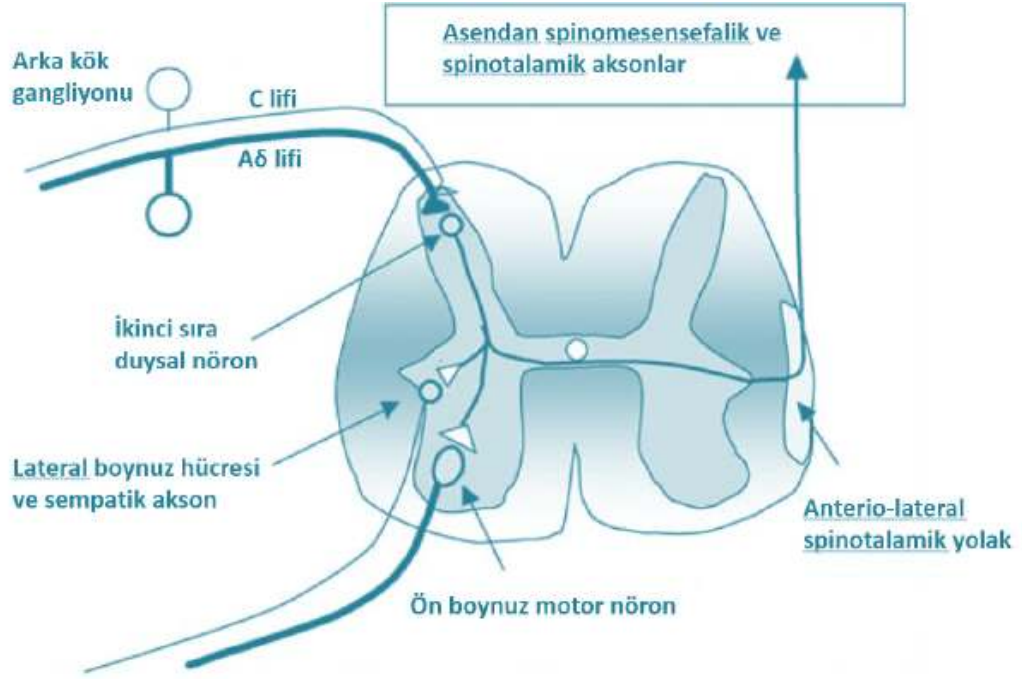
Kondüksiyon: Aksiyon potansiyelinin miyelinli veya miyelinsiz sinir lifleri aracılığıyla periferik nosiseptörlerden taşınmasını tanımlar. Primer afferent sinir liflerinin santral uzantıları omurilikteki ikinci sıra arka boynuz nöronları ile sinaps yapar. Miyelinizasyon derecesine, çapına ve iletim hızına göre primer afferent sinir lifleri sınıflandırılır (Tablo 2.2.) (43).

Tablo 2.2. Primer Afferent Sinir Liflerinin Sınıflandırılması

	A β	A δ	C
Miyelinizasyon	Var	Var(ince)	Yok
Çapı	Büyük	Küçük	Çok küçük
İletim Hızı	Çok hızlı	Hızlı	Yavaş
Uyarılma Eşiği	Düşük	Yüksek	Yüksek
Aktive Edenler	Hafif dokunma,vibrasyon	Kısa,yoğun ve uzun süreli zararlı uyarı	Yoğun ve uzun süreli zararlı uyarı
Yerleşim	Deri,eklemler	Deri,yüzeysel dokular,derin somatik ve visseral yapılar	Deri,yüzeysel dokular,derin somatik ve visseral yapılar

Ağrı duyusunu A δ ve C lifleri periferik merkeze taşırken A β lifleri ağrı duyusunu taşımazlar. Nöropatik ağrıda, bu liflerle taşınan uyarılar ağrı hissi veya disestezi şeklinde algılanabilir (44).

Transmisyon: Primer nosiseptörlerden omurilik arka boynuzundaki hücrelere ağrı uyarılarının transferini tanımlar. A δ ve C liflerinin proksimal uçları omuriliğin arka boynuzunda, substantia gelatinosa ve nucleus proprius'da bulunan ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar (Şekil 2.3.) Hızlı sinaptik ileti ve nöronal depolarizasyonda glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitler rol almaktadır (45).



Şekil 2.3. Sinaptik Bağlantılar ve Ağrı Transmisyonu

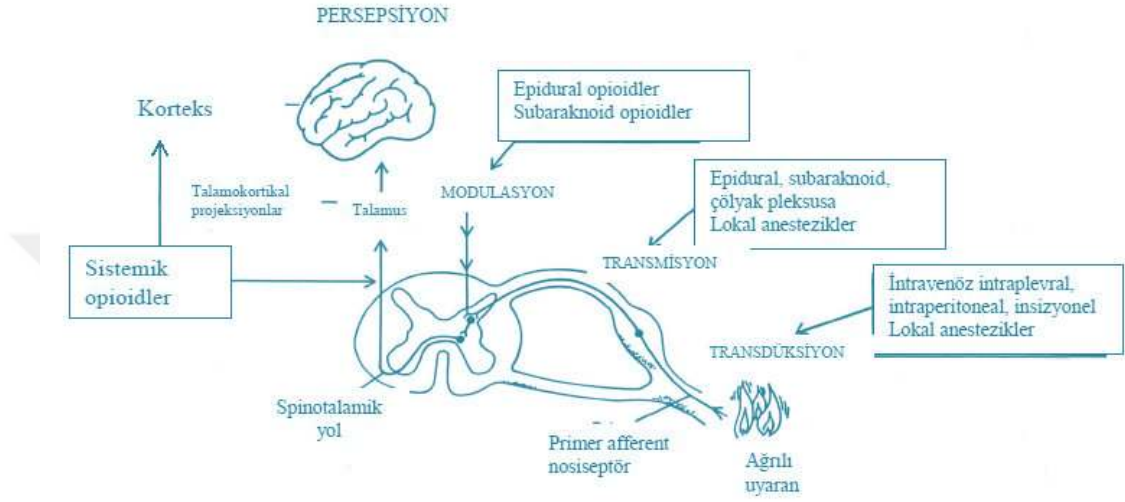
İkinci sıra dorsal boynuz nöronları iki ana tipten oluşmaktadır. Sıklıkla C liflerinden kaynaklanan nosisepsiyon spesifik (NS) nöronlar impulslara yanıt verir. WDR (wide dynamic range – geniş dinamik aralık) nöronları olarak bilinen ikinci tip nöronlar, hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan uyarıları algırlarlar. Sinyallerin frekanslarına bağlı olarak kademeli bir yanıt oluştururlar. Yineleyen uyarılar sinaptik kuvvette ve nöral cevapta progresif yükselişe neden olur (wind-up fenomeni). WDR nöronları, lokal inhibitör hücreler ve desendan sinaptik bağlantılar tarafından inhibisyona uğrayabilir (41,46).

Modülasyon: Omurilik arka boynuzu içindeki ve beyin sapı ile orta beyindeki daha yüksek seviyelerde ağrı baskılayıcı mekanizmaları tanımlar.

1965 senesinde Melzack and Wall tarafından açıklanan “Kapı kontrol Teorisi” bunlardan en bilinenidir (47). Omurilikteki intrinsik mekanizmalar ağrı duyusunu taşıyan afferent lifler ile WDR ve NS nöronları arasındaki ilk sinapta ağrı iletimini engeller. Enkefalin, norepinefrin ve GABA gibi endojen analjezikler spinal modülasyonda önemli bir yere sahiptir ve bu endojen analjezikler transmisyonu inhibe eder (48).

Persepsiyon: Hem duyusal hem de duygusal olarak ağrının algılanmasını tanımlar. Ağrıyı idrak etmek için en önemli yol talamusa uzanan lateral spinotalamik

yolaktır. Talamus ve korteks arasındaki iletişimi üçüncü sıra nöronlar sağlar. Ağrının duyusal değerlendirilmesinde primer ve sekonder somatosensoryal korteks esas rolü oynar. Ağrının duygusal komponenti anterior singulat ve insular korteks ile ilgilidir. Ağrı algısı, deneyimlerin, emosyonel ve bilişsel faktörlerin rol aldığı karmaşık bir süreçtir (49).



Şekil 2.4. Ağrının Algılanması

2.2.3.2. Santral Mekanizmalar:

Santral sinir sistemi karmaşık bir yapıdadır. Periferden serebral kortekse ağrı iletiminde üç nöronlu yolak bulunur. Vertebral foramenler içerisinde bulunan primer afferent nöronlar medulla spinalisin her seviyesinde arka kök gangliyonda mevcuttur. Nöronal aksonların periferik dokuda bir ucu, medulla spinalisin dorsal boynuzunda öbür ucu bulunur. Dorsal boynuzda birinci sıra nöronla ikinci sıra nöron sinaptik bağlantı kurar. İkinci nöron aksonları medulla spinalisde karşı tarafa geçtikten sonra spinal traktusta yükselerek talamik nukleusta üçüncü sıra nöronlarla sinaptik bağlantı kurar. Üçüncü nöronlar internal kapsül ve korona radiatadan geçerek korteksde postsantral girusa uzanır (50).

2.2.4. Ağrı Yolakları

Ağrı periferden beyin korteksinde üç nöronlu yolakla iletilir. Birinci sıra aferent nöronlar, her spinal kord seviyesinde foramen vertebralardaki dorsal kök ganglionlarında yer alır. Nosiseptörler cilt ve cilt altında bulunan serbest sinir sonlanmalarıdır, hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur.

Akson ve aksonun bir tarafı periferik dokulara, diğer tarafı spinal kordun arka boynuzuna giden iki dalı bir nöronu oluşturmaktadır. Miyelinsiz C lifleri ve miyelinli A delta liflerinin sonlanmaları sinir uçlarında bulunur. A delta lifleri mekanik ve termal olarak uyarılırken, C lifleri aşırı sıcak, soğuk ve kimyasal olarak uyarılırlar. İletim A delta liflerinde hızlıdır, taşıdığı uyarılar keskin, iyi lokalize edilebilen, iğneleyici tarzda ağrı duyusu oluşturur. C liflerinde ileti daha düşük hızlıdır bu nedenle yaygın ve künt bir ağrı oluşturur, hiperestezi meydana getirirler (45).

Omurilik arka boynuzundaki substantia gelatinosada bulunan ikinci nöronlara periferik dokulardan ağrı iletimi A delta ve C grubu sinir lifleriyle olmaktadır. İletimden sorumlu nörotransmitterlerin P maddesi ve glutamat olduğu sanılmaktadır. Enkefalin salınımıyla hem presinaptik hem postsinaptik inhibisyon yapan enkefalinerjik ara nöronlar vardır, bunlar ağrı uyarılarının girişini baskılar. İkinci sıra nöronların aksonları karşı tarafa geçip spinothalmik yolda yükselerek talamik nukleusta sinaps yapar. Üçüncü sıra nöronlar ise internal kapsül ve korona radiatadan geçtikten sonra post santral girusa uzanarak serebral kortekse gelir (51).

2.2.5. Ağrıyı Etkileyen Faktörler

Bireylerin ağrıya verdiği yanıt çok çeşitli farklılıklar göstermektedir. Ağrının algılanışı yalnızca uyarın yoğunluğuna bağlı değildir. Bireyin yaş, cinsiyet, kültür ve kişilik özelliklerinden etkilenir. Kişilerin ruhsal durumu da ağrı algılayışıyla ilgilidir (52). Bireylerin yaş, cinsiyet, kültürel yapısı ve tecrübeleri ağrıya yönelik fizyolojik ve davranışsal yanıtlarında rol alır, tedavi algoritması buna göre oluşturulmalıdır (53).

Yaş: Ağrı her yaşta hissedilmekle birlikte yaşa göre verilen tepkiler değişmektedir. Çocuklar ağrı duyusunu huzursuzluk, ağlama gibi tepkilerle ifade ederler. Yaşlılar ise ağrılarını dile getirmede isteksiz davranış sergileyebilmektedirler. Bu durumun nedeni olarak dini inanç ve ağrıyı yaşlanmanın doğal bir süreci olarak görmeleri sayılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda postoperatif dönemde, yaş ilerledikçe ağrıya baş etme isteğinin arttığı, ağrıyı ifade etmenin ise zorlaştığı aktarılmıştır. Yaşlıların daha düşük opioid analjezik dozlarıyla daha uzun süre rahatladıkları, genç yaş grubunun ise ağrı gidermede sorun yaşadığı bildirilmiştir (54).

Cinsiyet: Hem akut hem de kronik ağrı için ağrı yoğunluğunun algılanmasında ve ağrı kesicilere yanıtlarda cinsiyet farklılıkları tespit edilmiştir. Kadınların ağrı yaşadıklarında erkeklere kıyasla ağrı kesiciye daha çabuk başvurdıkları, tek bir dozla

ağrıyı daha çok tolere ettikleri, buna kıyasla erkeklerin analjezik kullanım miktarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ağrı toleransı, ağrı duyarlılığı, ağrı eşiği ve ağrıya yanıt verme konusunda cinsiyet farklılıkları olabilir ancak ağrıyı bireysel öznel bir perspektiften değerlendirmek, ağrı yoğunluğunun en doğru ölçüsü olmaya devam etmektedir (55).

Kültür: Kişinin kültürü, davranışları ile tutumlarının bütünüdür. Kültür en fazla ağrıya dayanma düzeyi ile ilişkilidir. Kişilerin ağrıyı algılaması ve analjezik ihtiyacında kültürel farklılıklar görülmüştür. Tüm bunlar göz önüne alındığında kültürel ve etnik farklılıklara bakılmaksızın ağrı deneyiminin tam olarak açıklanamadığı görülmüştür (56).

Anksiyete: Fiziksel veya ruhsal bütün ağrı türlerine eşlik eden tepki ve cevapların en başlıcası anksiyetedir. Ağrı ile anksiyete doğru orantılı olarak artmaktadır. Anksiyete hastanın ağrıyla baş etmesini güçleştirmektedir. Anksiyete hastanın ağrıya dayanma gücünü azaltıp, başa çıkmasına engel olmaktadır (57).

2.2.6. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Tedaviye karar verme, tedavi seçimi ve tedavilerin etkinliğini değerlendirmede ağrı şiddetinin ölçümü önemli bir yere sahiptir. Ağrı algısı kişinin deneyimleri, kültür, korku, endişe ve anksiyete durumu gibi fizyolojik, psikolojik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişen nesnel olmayan bir durumdur. Tüm hastalara uygulanabilecek kişiden kişiye değişmeyen bir yöntem henüz geliştirilmemiştir. Kullanılan ölçüm yöntemleri iki grupta sınıflandırılır (58).

2.2.6.1. Tip 1 Ölçümler:

Hastanın objektif olarak değerlendirilmesine dayanan yöntemleri kapsar ve 3 grupta incelenir (59):

Fizyolojik Yöntemler

- Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinin değerlendirilmesi
- Kardiyovasküler parametrelerdeki değişimin değerlendirilmesi
- Solunumsal parametrelerdeki değişimin değerlendirilmesi

Nörofarmakolojik Yöntemler

- Plazma Beta-Endorfin düzeyindeki düşüşün değerlendirilmesi
- Cilt ısısında değişimin değerlendirilmesi

Nörolojik Yöntemler

- a. Sinir iletim hızının değerlendirilmesi
- b. Uyarılmış yanıtların değerlendirilmesi
- c. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) değerlendirilmesine dayanmaktadır

(60).

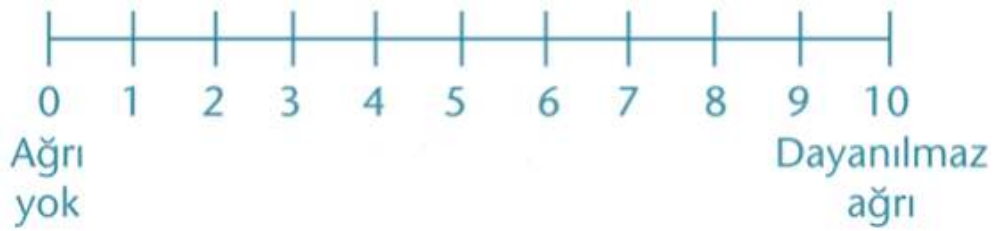
2.2.6.2. Tip 2 Ölçümler:

Hastaların bireysel değerlendirmeleriyle ağrının şiddetini ölçmeye dayanan subjektif yöntemlerdir (61).

A. Tek Boyutlu Yöntemler

Yakın zamana kadar tek boyutlu yöntemler, ağrının sadece şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Günümüzde ise buna ek olarak ağrının azalışı hasta memnuniyeti ve bulantı gibi parametrelerin ölçümünde de kullanılır (62).

Vizüel analog skala (VAS): Etkin, basit, sade, tekrarlanabilen ve minimal araca ihtiyaç duyan bir yöntemdir (63). Yatay olarak çizilmiş 10 santimetre (cm) uzunluğundaki bir çizgiden meydana gelmektedir. Hasta hissettiği ağrı şiddetine göre; bir ucunda ağrı yok diğer ucunda ise dayanılmaz ağrı yazan çizelgede işaretleme yaparak hissettiği ağrıyı belirtir. VAS'ın diğer ölçüm yöntemlerine göre en önemli avantajı oran skalası özelliğini taşımasıdır. VAS'ın postoperatif dönemde hastaların sedatize olması nedeniyle güvenilirliği yeterli değildir ve anlık bir değerlendirme oluşu da dezavantajdır. Aralıklı ölçümlerle bu dezavantaj bir miktar azaltılabilir (64).



Şekil 2.5. Vizüel Analog Skala (cm) (65)

Numerik Değerlendirme Skalası : Bu skalada ise numaralandırılmış bir ölçek kullanılır ve bu ölçekler 0-100 (101 puanlık ölçek), 0-10 (11 puanlık ölçek), 1-10 (10 puanlık ölçek) gibi farklılıklar gösterebilir. Bu değerlendirme skalasının avantajları arasında; kolay kullanım, yazılı veya sözlü olarak uygulanabilme yer alır (62,66).

Sözel Değerlendirme Skalası: Verbal Rating Scale’de (VRS) ağrının şiddetini anlatan kelimeler bulunmaktadır; örneğin ağrı yok, hafif ağrı, orta şiddette ağrı, şiddetli ağrı, dayanılmaz ağrı gibi ifadeler mevcuttur. Hastadan kendine en uygun olan ifadeyi seçmesi istenir. En önemli avantajı kullanım kolaylığı iken, dil bilmeyi gerektirmesi ve seçilen kelimenin tam olarak ağrıyı tarifleyememesi dezavantajlarındandır (60,67).

Otomatik sistemler: Farklı zamanlarda tariflenen sistemlerde hastalar otomatik olarak ağrılarını değişik şekilde işaretlemekte ve kaydetmektedirler. Ameliyat sonrası dönemde ağrıyı belirlemede yetersiz oluşu ve hasta ağrısını normalden daha şiddetli algılayabilmesi dezavantajlarıdır (68).

B. Çok Boyutlu Yöntemler

Çok boyutlu ağrı değerlendirme skalaları genel olarak kronik ağrılı hastalar için uygun yöntemlerdir. Yalnızca ağrının şiddetine değil, hasta tarafından ağrının algılanmasında etkili olan diğer faktörleri de ele alır (69).

Mc Gill Ağrı Anketi (Mc Gill Pain Questioner-MPQ): En sık kullanılan yöntemdir. Ağrıyı duysal, affektif ve değerlendirme yönünden inceleyen 20 grup soru içerir. Hastalardan ağrılarına uyan grubu seçmeleri ve her grubun içinden ağrıyı en iyi tarifleyen kelimeyi seçmeleri istenir. Yanıtlara göre toplam puana ulaşılır (70).

MPQ’nun Kısa Formu (SF-MPQ): Hastanın hayat standartlarının sorgulandığı bir yöntemdir. Fiziksel işlevsellik, bedensel ağrı (fiziksel), akıl sağlığı (duygusal), sosyal işlevsellik, yaşamsallık ölçeği ve genel sağlık ölçeği gibi ayrı sorularla değerlendirilmektedir (71).

West Haven- Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri: MPQ’ya göre daha kısa ve klasik sorular içeren, psikometrik yöntemlerle ağrıyı ölçer.

Ağrı Günlüğü: Uzun süreli ağrısı olan hastalarda ağrı davranış modeliyle ilgili bilgi sağlayan bir yöntemdir. Ağrının değerlendirilmesinde, solunum fonksiyon değişiklikleri, biyokimyasal testler ve elektroensefalografinin kullanılması daha objektif değerlendirme sağlar.

Ağrı subjektif bir kavramdır ve kişinin ifadesi en önemli ve en geçerli durumdur (72).

2.2.7. Ağrı Sınıflandırılması

Kişiden kişiye ağrının algılanması, tanımlanması ve ağrıya verilen tepki farklılık göstermektedir. Ağrı duyusunu subjektif olarak ölçmek, değerlendirmek, araştırmak ve sınıflandırmak son derece zordur. Ağrı ve ağrıya yönelik uygulanan tedavi yöntemleri açısından ağrının ortak kullanılan bir dille sınıflandırılması ve değerlendirilmesi önemlidir. Ağrının sınıflandırılmasında evrensel bir sistem bulunmamaktadır. Ağrı yaygın olarak nosiseptif, nöropatik, deafferantasyon, reaktif ve psikosomatik olarak sınıflandırılır. Başka bir sınıflandırma şekli ise ağrının başlama sırasına göre kronik ve akut ağrı olarak sınıflandırılmasıdır (73).

2.2.7.1. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflandırması

2.2.7.1.1. Nosiseptif Ağrı

Nosiseptif ağrı, “somatik ve visseral” doku hasarından kaynaklanmaktadır (74).

Somatik Ağrı: Yüzeysel somatik ağrı ve derin somatik ağrı olarak iki sınıfa ayrılmaktadır.

- **Yüzeysel somatik ağrı:** Cilt, mukoz membran ve subkutan dokudan kaynaklanmaktadır. Genellikle kesici, yakıcı ve batıcı tarzda ağrı olarak tanımlanmaktadır.

- **Derin somatik ağrı:** Kemik, eklem, kas, cilt veya eklem dokularından kaynaklanmaktadır. Sızlama veya zonklama şeklinde tanımlanmaktadır (75).

Visseral ağrı: Toraks ve batin boşluğu gibi vücut boşluklarındaki ve iç organlarda yer alan ağrı reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşmaktadır. İnflamasyon, gerginlik ve iskemiye visseral ağrı reseptörleri yanıt oluşturur. Visseral ağrıya örnek olarak mesane gibi içi boş organların gerilimi, cerrahi insizyon, pankreatit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gösterilebilir (76).

2.2.7.1.2. Nöropatik Ağrı

Periferik veya santral sinir sisteminde travma veya metabolik rahatsızlık sonucunda nosiseptörlerin direk uyarılması ile meydana gelmektedir. Nosiseptif uyarının sürekli olması nosiseptif ağrıdan ayıran en büyük özelliğidir. Nöropatik ağrı; diyabetik nöropati, alkolik nöropati, postherpetik nevralji, karpal tünel sendromu gibi ağrılı mono ve polinöropatiler, deafferantasyon ağrısı ve sempatik ağrı tanımlarının hepsini kapsamaktadır (77).

Nöropatik ağrı sıklıkla diyabetik nöropati ve diğer nöropatik sendromlarla ilişkilidir. Sıklıkla uyuşma, yanıcı, yakıcı, zonklama, batıcı, keskin veya elektrik çarpması olarak tanımlanan nöropatik ağrı ani, yoğun, kısa süreli veya kalıcı olabilir.

Nöropatik ağrının sık görülen nedenleri arasında travma, enflamasyon, metabolik hastalıklar (diyabet), alkolizim, sinir sistem enfeksiyonları (herpes zoster, HIV), tümörler, toksinler ve nörolojik hastalıklar (multiple skleroz) yer almaktadır. Nöropatik ağrı tanısını tek semptomla koymak mümkün değildir (78).

2.2.7.1.3. Deafferantasyon Ağrısı

Travma sonucu uyarının merkezi sinir sistemine (MSS) iletiminin kopmasıyla ortaya çıkar. İleti ilk olarak medulla spinalise, oradan da MSS'ye gelmektedir. Amputasyon sonrası fantom ağrısı bu duruma örnek olarak verilebilir (79).

2.2.7.1.4. Reaktif Ağrı

Motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonuna neden olan çeşitli uyaranlara bağlı olarak meydana gelmektedir. Miyofasiyal ağrı sendromları, refleks sempatik distrofiler reaktif ağrılara örnek verilebilir (80).

2.2.7.1.5. Psikosomatik Ağrı (Psikojen Ağrı)

Psikososyal sorunların ağrı şeklinde ifade edilmesi sonucu ortaya çıkmış bir tanımlamadır. Psikolojik sorunların nörofizyolojik duyarlılığın artmasına sebebiyet vererek bununla beraber bir miktar dokulardaki patoloji ile birlikte ağrının gereğinden fazla hissedilmesi durumudur(81).

2.2.7.2. Başlama Sırasına Göre Ağrı Sınıflandırması

2.2.7.2.1. Akut Ağrı

Akut ağrı; aniden gelen, çoğunlukla nedeni bilinen, kendini sınırlamakla birlikte belirli bir bölgede lokalize olan ağrıdır (82). Akut ağrı genellikle travma, cerrahi veya enflamasyona bağlı oluşan doku hasarı sonucu meydana gelir, keskin ve lokalize olmasına rağmen yayılma gösterebilir. Doku iyileşmesi ağrıyı azaltmaktadır. Cilt altı ve derin somatik ağrı ile yansıyan ağrı olarak ikiye ayrılmaktadır (83).

Cilt altı ve derin ağrı: Cilt altı dokular, periosteum, kaslar, tendonlar, eklemler ve kan damarları gibi derin vücut yapılarında bulunan sinir reseptörlerinden kaynaklanmaktadır. Somatik ağrı keskin ve iyi lokalize olabilse de yaygın ve dağınık da olabilir.

Yansıyan ağrı: Genellikle torasik veya abdominal iç organlarda ortaya çıkan ve uyaran bölgesinden uzak bir alanda algılanan ağrıdır (39,82).

2.2.7.2.2. Kronik Ağrı

Kronik ağrı duygusal bir deneyimdir ve altı aydan uzun süren ağrı olarak tanımlanır. Artrit, kanser, migren baş ağrısı, diyabetik nöropati gibi kronik ağrı örnekleri mevcut olsa da kronik ağrının her zaman ortaya konulabilir bir nedeni bulunamayabilir. Bazen ağrı hastalık nedeniyle devam ederken, hastalık geçtikten sonra da hasar devam edebilir. Kronik ağrı 3 kategoriye ayrılır (84):

Tekrarlayan Akut Ağrı: Ağrısız ataklarla karışan, ağrı atakları ile karakterize tekrarlayan durumdur. Migren ağrısı bunun iyi bir örneğidir.

Kronik Malign Ağrı: Yaşamı tehdit edici bir hastalığın ilerlemesi nedeniyle veya tedaviye bağlı oluşan ağrıdır. Kanser ağrısı bir tür kronik malign ağrıdır.

Kronik Malign Olmayan Ağrı: Hayatı tehdit etmese de beklenen iyileşme zamanından daha uzun süren ağrıdır. Kronik bel ağrısı, kronik malign olmayan ağrı örneğidir. En sık görülen kronik malign olmayan ağrıdır. Diğer yaygın kronik ağrılara aşağıdaki ağrı çeşitleri örnek olarak verilebilir (85).

- **Miyofasiyal Ağrı:** Kas ve fascia yaralanması veya hastalıklarıyla ortaya çıkmaktadır. Miyozit, fibrosit, miyofibrosit, miyalji ve kas gerginliği gibi durumları da içermektedir. Ağrı, kas spazmı, sertlik ve kastaki laktik asit birikmesi sonucu oluşmaktadır.

- **Ameliyat sonrası kronik ağrı:** Göğüs duvarı, radikal mastektomi, radikal boyun diseksiyonu ve cerrahi amputasyondaki insizyonlar bu tip ağrılara sebep olsa da nadir görülmektedir (86).

2.2.8. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayıp, yara iyileşmesiyle sonlanan akut bir ağrı tipidir. Ağrının yol açtığı yan etkiler ve iyileşmenin gecikmesi postoperatif dönemde ağrının tedavisini önemli kılmaktadır. Cerrahi sonrası gelişen stres yanıtında ağrının çok önemli etkisinin olduğu görülmüştür. Sistemler üzerinde çok sayıda fizyolojik değişikliğe sebep olabilen cerrahi insizyon travmatik bir uyarandır, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile nöroendokrin ve lokal inflamatuvar yanıtları tetikler. (87).

Ağrıya karşı artmış sempatik tonus ve hipotalamik uyarı sonucunda postoperatif dönemde; kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), renin, anjiotensin II, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların düzeyi artarken; insülin, testosteron gibi anabolik hormonların düzeyinde ise azalma görülür. Bu değişikliklerin sonucunda sodyum ve su retansiyonu olur. Kan şekeri, keton cisimleri, serbest yağ asitleri ve laktat düzeyinde artış görülür. Bu olaylar neticesinde solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom sinir sistemlerini olumsuz etkileyen katabolik bir durum gelişir ve negatif nitrojen dengesi oluşur (88,89).

Yetersiz postoperatif ağrı kontrolü, hastanede kalış süresini uzatır, uyku bozukluğuna sebep olabilmektedir. Mobilizasyon için geçen sürenin ve opioid kullanımının artması süreci olumsuz etkilemektedir. Ameliyat sonrası ağrı kontrolünün yeterince yapılmaması yaşlılarda deliryuma neden olabilmektedir. Aynı zamanda kronik ağrı sendromlarının gelişmesine, kardiyopulmoner ve tromboembolik komplikasyonlara yol açmaktadır. Akut postoperatif ağrı sürecinin iyi yönetilmesi için, preoperatif belirleyicilerin sistematik olarak tanımlanması ve ilişkili risklerin ölçülmesi gerekmektedir (90).

Postoperatif dönemde etkin şekilde yapılan ağrı kontrolü hastayı rahatlatır. Hipertansiyon, taşikardi, ateletazi, infeksiyonlar, bulantı, kusma, üriner retansiyon, ileus ve pulmoner emboli gibi gelişebilecek birçok yan etkiyi de engelleyebilir (91).

Postoperatif ağrı, ilk 48 saat içinde oldukça sıktır, sonraki süreçte giderek azalır. Kronik postoperatif ağrı uzun süreli ve şiddetlidir, bu durum iyileşmeyi ve günlük yaşama dönmeyi geciktirir. Ağrının en az iki ay sürmesi ve nöropatik olması kronik postoperatif ağrının spesifik bir özelliğidir. Operasyon öncesinde ağrı bulunması, daha önce geçirilmiş cerrahi öyküsü, doku hasarının derecesi ve psikolojik faktörlerin varlığı kronik postoperatif ağrı sıklığını arttırmaktadır (88,92).

Etkin tedavi edilemeyen postoperatif ağrı sonucunda; cerrahi iyileşme süreci uzamaktadır. Morbidite ve tromboembolik komplikasyonlarda artış, pulmoner fonksiyonların tekrar kazanılmasında yavaşlama, kardiyak yükte ve miyokardın oksijen tüketmesinde artış gibi komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (93).

Postoperatif ağrı her hasta için farklı özellik göstermektedir ve bu nedenle standart bir tedavi yöntemi yoktur. Postoperatif ağrının bir diğer özelliği ise, cerrahi

girişim ve strese karşı pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve nöroendokrin sistemlerde değişikliklerin meydana gelmesidir (94).

Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler:

- Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı,
- Ameliyat öncesi dönemde yapılan farmakolojik ve psikolojik hazırlık,
- Cerrahinin tipi, yeri ve süresi,
- Postoperatif komplikasyonlar,
- Perioperatif dönemde uygulanan anestezi metodları,
- Postoperatif bakımın kalitesidir (95).

2.2.8.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi

Endokrin Sistem: Şiddetli hissedilen ağrı sonucunda, katekolamin yanıtında artış meydana gelir ve plazmadaki yoğunluğu normal düzeylerin birkaç katına çıkar. Sonuç olarak; metabolizma hızında artış, enerji depolarındaki substratların açığa çıkması sonucunda negatif nitrojen dengesi gelişir ve bunun sonucunda lipoliz artar. Kortizol, ADH, aldosteron gibi katabolik hormonlarda artış sebebiyle vücutta su ve sodyum tutulumunda artış olur. Katabolik hormon düzeylerinde artış sonucunda kan şekeri, serbest yağ asitleri, keton cisimleri ve laktat düzeylerinde artış olur (96).

Solunum Sistemi: Özellikle torakal ve üst batin cerrahisi sonrası tedavi edilmeyen postoperatif ağrı, solunum hareketini azaltır, öksürük refleksini ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır (97). Cerrahi bölgeden gelen beklenmeyen uyaranlara bağlı olarak istemsiz spinal refleks yanıtlar oluşur. Spinal reflekslere yanıt olarak ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda spazm gelişir ve diyafragma kasılmasında azalma meydana gelir. Toraks ve batin bölgesindeki kas hareketlerinin azalması, tidal volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volüm ve alveoler ventilasyonda azalmaya neden olur. Bunun sonucunda ventilasyon perfüzyon oranı bozulur. Ağrılı solunum çabaları, azalmış torasik havalanma ve sekresyonların hava yolunu tıkaması nedeniyle oluşan takipne ve düşük tidal hacim ,atelektaziye veya akciğer enfeksiyonlarına yol açabilir (98).

Kardiyovasküler Sistem: Postoperatif ağrıya bağlı olarak kardiyovasküler sistemde refleks sempatik aktivite sonucu taşikardi, vasokonstriksiyon, periferik vasküler rezistansta artma ve artmış kardiyak yüklenmeye bağlı miyokardın oksijen ihtiyacında artma izlenir. Ritim bozukluğu hipertansiyon ve enfarktüs riski bu

sebeplerden dolayı artmaktadır. Postoperatif erken dönemde miyokard enfarktüsünün riski geç döneme kıyasla daha fazladır (99).

Derin ven trombozunun (DVT) gelişmesine uygun ortam oluşmasına neden olan önemli sebeplerden bir tanesi de postoperatif ağrının yetersiz tedavisidir. Postoperatif stres cevaba bağlı olarak salgılanan katekolaminler, angiotensin, trombosit ve fibrinojenin aktivasyonu hiperkoagulopatiye sebebiyet vermektedir. Şiddetli ağrı hastanın hareket kabiliyetini azaltarak venöz dönüşün bozulmasına ve staza neden olarak DVT gelişme ihtimalini arttırmaktadır (100).

Gastrointestinal sistem: Ağrıya bağlı katekolamin salınımı, gastrointestinal motilite ve splanknik kan akımını azaltır. Cerrahi stres sonucu sempatik hiperaktivite nedeniyle postoperatif bulantı, kusma ve ileus tablosu görülebilir. Enteral beslenmeyi hasta tolere edemeyebilir ve bağırsak hareketlerinin azalması sonucu bakteriyel enfeksiyonlara ve septik komplikasyonlara kadar ilerleyebilen tablolara sebep olabilir (101).

Genitoüriner Sistem: Sempatik hiperaktivite nedeniyle azalmış düz kas tonusuna bağlı olarak idrar retansiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu gözlenebilir (102).

Hematolojik Sistem: Postoperatif dönemdeki ağrı, hastanın fiziksel aktivitesinin gecikmesine bağlı olarak alt ekstremitelerde venöz staz meydana gelir. Bu durum, kanın viskozitesini, koagülasyon zamanını ve trombosit agregasyonunu artırır. Stres yanıt sonucunda oluşan hiperkoagülasyon; postoperatif dönemde devam ederek derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi ciddi komplikasyonların gelişmesine neden olup, postoperatif morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Postoperatif stres sonucunda lökositlerde artış ve lenfositlerde azalma meydana getirerek enfeksiyona yatkınlık oluşturur (87,89).

Kognitif Disfonksiyon: Geçici kognitif bozulma yaş ilerledikçe artar. Kognitif bozulma ameliyat sonrası ikinci günde en üst seviyededir ve ilk bir hafta içerisinde genellikle düzelir. Yaşlılarda kognitif bozukluklardaki düzelmenin 3 aya kadar uzaması hastanede uzun süre yatış ile ilişkilidir. Postoperatif ağrı delirium gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür (103).

2.2.8.2. Postoperatif Ağrının Kronik Etkisi

Akut postoperatif dönemde analjezinin yeteri kadar sağlanmaması, cerrahi sonrası kronik ağrının gelişiminde önemli bir yere sahiptir. Bu durumun uzamış santral sensitizasyona ve hiperekstabiliteye bağlı olduğu düşünülse de nedeni tam olarak gösterilememiştir (104).

2.2.8.3. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Etkin bir şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisinin postoperatif dönemde gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azalttığı ve postoperatif iyileşmenin daha erken olmasını sağladığı gösterilmiştir (94). Hastaların analjeziğe ihtiyaç duyma gereksinimlerindeki farklılıklar analjezik ilaçların dozlarındaki yanlış düzenlemelerden kaynaklanmaktadır. Yüksek dozda opioidlerin verilmesi ilaca bağlı yan etkileri arttırmakla beraber sedasyon gelişmesine neden olmaktadır. Düşük dozda opioid verilmesi ise yetersiz analjeziye neden olur.

Postoperatif ağrı tedavisinde farklı ilaç seçenekleri bulunmaktadır. Bu ilaçlar; opioidler, nonopioid analjezikler ve rejyonel anestezi tekniğinde kullanılan lokal anesteziklerdir. Postoperatif analjezi yöntemleri şu şekilde sınıflandırılır (105).

Opioid Analjezik Uygulaması: İntravenöz, intramüsküler, oral (tablet, karışım), HKA, rektal, subkutan, transdermal, intranazal, epidural, sublingual yollarla uygulanabilir.

Nonopioid Analjezik Uygulaması: NSAİ ilaçlar (ibuprofen, deksketoprofen, vb.), parasetamol, metamizol v.s ilaçlar bu gruptandır.

Bölgesel Yöntemler: Spinal, epidural, paravertebral, intraplevral, intraartiküler, periferik sinir bloğu ve yara infiltrasyonu şeklinde uygulama yolları vardır.

Nonfarmakolojik Yöntemler: Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), kriyoanaljezi, akupunktur bu yöntemlerin bazılarıdır (106).

2.3. Multimodal Analjezi

Multimodal analjezinin ağrı yönetiminde akılcı bir yaklaşım olduğu ve daha etkili olduğu öne sürülmüştür (107). Multimodal analjezi kombinasyonlarının amacı postoperatif ağrıyı azaltmaktır. Teorik olarak, multimodal analjezi, opioidler ile merkezi sinir sistemindeki ağrı ile ilgili sinyalleri zayıflatan bölgesel bloklar ve ağrı sinyallerinin başlamasını engellemek için esas olarak periferde etkilili olan

NSAID'lerin bir kombinasyonu ile elde edilir. NSAID'ler, opioidler ve bazı diğer analjezikler sinerjik etki de göstermektedir. Bu nedenle postoperatif ağrıyı kontrol altına almak için multimodal analjeziden faydalanılır (108).

2.4. Opioid Analjezikler

Opium “Papaver Somniferum” bitkisinden türetilmiş olup opioid reseptörlerine bağlanıp agonistik etki gösteren doğal veya sentetik tüm maddelere opioid denmektedir. Opioidler hem akut hem kronik ağrı tedavisinde en etkili ve yaygın olarak kullanılan temel ilaçlardır (109).

2.4.1. Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler kimyasal yapılarına göre doğal, semisentetik ve sentetik olarak sınıflandırılır. Opioidler reseptörlerine etkileri açısından da dört alt sınıfa ayrılırlar (110).

1. Agonist (morfin, diamorfon, hidromorfon ve oksikodon)
2. Agonist-Antagonist (pentazosin, butorfanol, nalbufin ve dezosin)
3. Kısmi agonist (buprenorfin, naltrekson)
4. Antagonist (nalokson)

Tablo 2.3: Opioidlerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması(109)

Doğal Opioidler	Semisentetik Opioidler	Sentetik Opioidler
• Morfin • Kokain • Papaverin	• Heroin • Dihidromorfon • Tebain deriveleri	• Morfin serisi • Difenilpropilamin serisi • Benzomorfan serisi(pentazosin) • Fenilpiperidin serisi (Fentanyl, meperidin, remifentanyl)

2.4.2. Opioid Reseptörleri

Mü (μ) Reseptörleri Morfin mü reseptörlerinin en güçlü agonisti olarak kabul edilmektedir. Endojen opioidlerden olan enkefalinler de mü reseptörü üzerinden etki gösterir. Periaquaduktal gri maddede ve arka boynuzda bol miktarda mü reseptörü

bulunmaktadır. Supraspinal bölgedeki nonisepsiyondan mü reseptörleri sorumludur (111).

Delta (δ) Reseptörleri: Enkefalinler tarafından uyarılır. Disforik etkiden sorumlu olması limbik sistemde yoğun bulunmasından kaynaklanmaktadır.

Kappa (κ) Reseptörleri: Morfin kappa reseptörüne bağlanarak spinal düzeyde etki gösterir ve dinorfinler (endojen opioid) tarafından uyarılır.

Epsilon (ε) Reseptörleri: Hormonal fonksiyonlarda rol oynamaktadır.

Sigma (σ) Reseptörleri: Reseptör aktivasyonu sonucu distrofi, hipertoni, taşikardi, respiratuar ve vazomotor yanıtlar oluşur (112).

Tablo 2.4. Opioid Reseptörleri (111)

Reseptör	Agonistler	Etki
Mü	Morfin, Metenkafelin Beta endorfin, Fentanyl	Supraspinal ve spinal analjezi Solunum depresyonu Fiziksel bağımlılık Kas rijiditesi
Kappa	Morfin, Nalbufin, Butorfanol, Dinorfin, Oksikodon	Spinal analjezi, Sedasyon, Disfori, Diürez, Miyosis
Delta	Leu-enkefalin Beta-endorfin	Analjezi, Davranışsal bağımlılık, Epileptojenik
Sigma	Pentazosin Nalorfin	Disfori, Halüsinasyon, Solunum stimülasyonu

2.4.3. Opioidlerin Farmakokinetik Özellikleri

Opioidler oral, rektal, transdermal, sublingual, subkutan, intramuskuler, intravenöz, intratekal ve epidural gibi çeşitli yollardan uygulanabilirler. Uygulanacak opioid dozu ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır. (113).

Emilim: Morfin ve meperidin İM enjeksiyon sonrası hızla emilir ve tepe plazma düzeyine 20-60 dakika içinde ulaşırlar. Fentanil oral transmukozal kullanım sonrası etkin plazma düzeyine ulaşması yaklaşık 10 dakika içerisinde olur. Hızlı analjezi ve sedasyon sağlar. Fentanilin moleküler ağırlığının düşük, yağda çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle transdermal olarak kullanımı da mümkündür. Transdermal olarak kullanıldığında 15 saatte tepe düzeyine erişir ancak 72 saat bu düzeyde kalır. Fentanil düşük dozlarda, lokal anesteziklerle birlikte intratekal ve epidural yoldan da uygulanabilir. Morfin ek olarak epidural analjezi için de kullanılabilir (113,114).

Dağılım: Opioidlerin yarı ömrü İV yolla uygulandıklarında 5-20 dk civarındadır. Morfinin etkisi geç başlar ve daha uzun sürer nedeni ise yağda çözünürlüğünün düşük kan-beyin bariyerini geçişinin yavaş olmasıdır. Fentanil, alfentanil ve sulfentanilin yağda çözünürlükleri daha fazla olduğundan etkileri hızlı başlar ancak etki süreleri kısadır. Yağda çözünen opioidlerin büyük kısmı ilk etapta akciğer tarafından tutulur. Ardından opioidlerin kandaki seviyesi düştükçe dolaşıma geçerler. Yeniden dağılım etkisi bu sebeple bu tür ilaçlarda görülebilir. Opioidin akciğerde tutulum miktarı beraberinde inhalasyon anestezisi kullanımı ile azalabilir. (115).

Biyotransformasyon: Opioidler esas olarak, remifentanil hariç karaciğerde metabolize olurlar. Hepatik kan akımına bağlı olarak klirensleri değişebilir. Morfin karaciğerde morfin-3-glukronid ve morfin-6-glukronide metabolize olur. Morfin-6-glukronid morfinden daha güçlü ve daha uzun etkilidir. Meperidin N-metilasyona uğrayarak normeperidine dönüşür. Normeperidin presinaptik serotonin geri emilimini inhibe etmesiyle konvülsif nöbet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fentanil, alfentanil ve sulfentanilin son ürünleri inaktiftir. Remifentanil sahip olduğu ester yapısı nedeniyle eritrositler ve dokulardaki nonspesifik esterazlar tarafından hızlıca hidrolize edilir. İnfüzyon süresinden bağımsız olarak infüzyon sonlandırıldıktan sonra remifentanilin yarılanma ömrü 3-5 dakikadır. Diğer opioidlerden farklı olarak dokularda birikmez ve karaciğer yetmezliği tablosunda doz ayarlaması gerekmez (116).

Atılım: Morfin ve meperidin esas olarak renal yolla, çok azı da bilyer yolla atılır. Morfinin metabolitleri kendisinden daha potent ve daha uzun etkili olduğu için

böbrek yetmezliği hastalarında uzun süren sedasyon ve solunum depresyonuna sebep olabilirler. Normeperidinin de yüksek dozlarda nöbet aktivitesi oluşturma potansiyeli nedeniyle renal yetmezlikte toksik etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Remifentanilin ana metaboliti de renal yolla atılır ancak klinik etki oluşturacak kadar potent bir ürün değildir (117).

2.4.4. Opioide Bağlı Ortaya Çıkan Yan Etkiler

Sedasyon: Opioid kaynaklı sedasyonun kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, opioid uygulamasının merkezi kolinerjik aktivitede bir azalmaya yol açtığı kabul edilmektedir. Kullanılan opioid türüne, doza, uygulama şekline ve tedavi süresine bağlı olarak hafif sedasyon ile komaya kadar varan değişikliklere neden olabilir. Opioidler, cerrahi işlemler sırasında kullanılan inhaler anesteziklerin minimal alveoler konsantrasyonunda (MAC) önemli ölçüde azalmaya neden olurlar (118).

Kas Rijiditesi: Opioidlerin uygulama hızına ve dozuna bağlı olarak, özellikle göğüs kafesi, abdomen ve larenkste kas rijiditesi görülebilir. Hastayı havalandırmada güçlük ve sonrasında hipoksi, hiperkarbinin oluşması ile seyredebilir (119).

Solunum Depresyonu: Klinik kullanımda tüm μ reseptör agonistlerinde sık karşılaşılan bir durumdur. Bu ilaçlar solunum hızında azalmaya, ekshalasyonda gecikmeye ve düzensiz solunum ritmi oluşmasına neden olabilir. Opioidler, beyin sapının hipoksiye ve artan CO_2 'ye ventilasyon yanıtını azaltır. End-tidal CO_2 (EtCO_2) eşliğini yükseltir. Opioidlerin antidotu olarak intravenöz (iv) naloksan kullanılır. Hayatı tehdit eden solunum depresyonu gibi durumlarda tercih edilebilir (117,120).

Gastrointestinal Yan Etkiler: Genel anlamda, opioid kullanımı mide bulantısı ve kusmayı tetikler. Gastrointestinal motiliteyi azaltır, gastrointestinal mukus sekresyonunu azaltır ve sonuç olarak konstipasyona neden olan sıvı emilimini artırır. Ayrıca safra kesesi, safra yolları ve idrar kesesinde düz kaslarda spazma neden olurlar. Opioidler esas olarak mezenterik ve submukoz pleksusta periferik opioid reseptörlerine tutunarak gastrointestinal etkilerini meydana getirir. Opioid kaynaklı konstipasyon tedavisinde merkezi sinir sistemine geçişi olmayan metilnaltrekson bu nedenle başarıyla kullanılabilir (121).

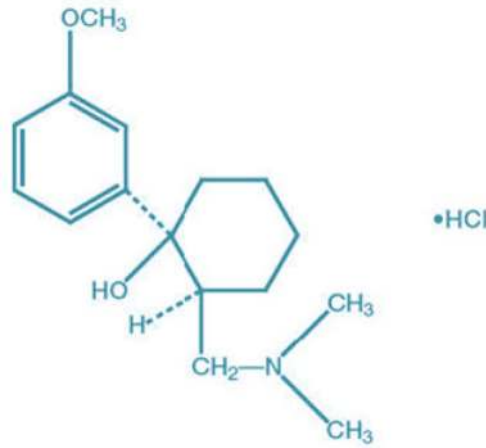
Kaşıntı: Opioid kaynaklı kaşıntı yaygın olarak sistemik uygulamadan veya intratekal / epidural opioid uygulamasından sonra görülür. Kaşıntının kaynağı opioid uygulanmasını takiben meydana gelen genel bir histamin salınımıdır. Opioid kaynaklı

kaşıntı naltrekson veya nalbuphine gibi miks agonistlerle azaltılabilir (118).

Antitussif Etki: Medulladaki öksürük merkezine bütün opioidler doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskılar (121).

2.5. Tramadol

Tramadol hem zayıf bir opioid agonisti hem de monoamin nörotransmitter geri alımının bir inhibitörü olarak görev yapan, 2 farklı, sinerjistik etki mekanizmasına sahip sentetik, merkezi olarak etkili bir analjezik ajandır. Tramadol, norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörlerine bağlanarak lokal norepinefrin ve serotonin konsantrasyonlarında artışa neden olur. Metabolitlerinden biri μ reseptörüne bağlanarak ek analjezik etki ortaya çıkarır. Tramadol morfine göre 5 ila 10 kat kadar daha az analjezik etkiye sahiptir (122). Hepatik metabolizmaya bağlı olarak opioid etkisi ortaya çıkar. Hepatik enzimlerdeki genetik varyasyonlar opioid metabolizmasını etkileyeceği için analjezik etki kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği, diğer opioidlerde olduğu gibi, ilaç birikimine neden olarak solunum depresyonu riskinde artışa yol açabilir. Ciddi solunum depresyonu, merkezi sinir sistemi uyarımı, deliryum ve nöbet riski nedeniyle tramadol, monoaminoksidaz inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir (97).



Şekil 2.6. Tramadol Moleküler Yapısı(123).

2.5.1. Farmakokinetik

Tramadol oral olarak uygulandıktan sonra hızlı ve %90-95 oranında ince bağırsaktan emilir. Biyoyararlanım tek doz uygulamada ortalama olarak %70'dir. İlk geçiş eliminasyonu emilim ve biyoyararlanım arasındaki %30 farka neden olur. Biyoyararlanım tekrarlayan oral dozlarda 36 saat sonra %100'e ulaşır. Biyoyararlanım

İM uygulamada %100, rektal uygulamada ise %78' dir. Tramadol oral formunun analjezik etkisi 1 saat içerisinde başlamaktadır. Kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınımlı formunda ise 5 saatte en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır (124).

Beyin, akciğer, karaciğer ve böbrek gibi kanlanması yüksek organlardaki dokulara daha kolay ve daha fazla oranda geçer. Plazmada proteine %20 oranında bağlanır. Plasentadan geçiş oranı %1 iken anne sütüne geçiş %0,1 oranındadır (125). Karaciğerde metabolize olur. Metabolizması sitokrom p450 enzim sistemi tarafından demetilasyon (faz I; N- ve O- demetilasyon) ve konjugasyon (faz II; glukorinidasyon veya sulfatasyon) ile sağlanır. Tramadol ve metabolitleri esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6 saattir. Tramadolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü yaşla beraber artış gösterir, çünkü hepatik ve renal fonksiyon yaşla bağlı olarak azalır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar ve yaşlı hastalarda bu sebeplerden dolayı küçük dozlarda başlayıp, yavaş doz artırma eğiliminde olunmalıdır. Çocuklarda bir yaşından sonra tramadolün metabolizasyonunu sağlayan sitokrom p450 enzim aktivitesi, erişkin seviyesine ulaşmaktadır. Tramadolün farmakokinetik parametreleri bir yaş üzeri çocuklarda sağlıklı genç erişkinlerinkine benzer özellikler taşıdığı görülmektedir (126,127).

2.5.2. Sistemik Etkileri

Tramadolün monoaminerjik komponentine bağlı olarak baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terleme gibi yan etkiler görülürken, opioid komponentine bağlı olarak bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali gibi yan etkiler görülmektedir (128). Tramadolün yan etkileri güçlü analjezikler ile karşılaştırıldığında daha az ve yan etkilerin çoğunluğunun önlenabilir veya kolayca tedavi edilebilir yan etkilerdir. İçlerinde en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır. Yan etkiler diğer opioidlerde olduğu gibi kemoreseptör trigger bölgesinin uyarılması ile olmaktadır. Konstipasyon etkisi morfin ile kıyaslandığında daha azdır. Terapötik dozlardaki tramadol uygulamasında solunum depresyonu yok denecek kadar azdır. Tramadolün oddi sifinkter hareketliliği üzerine görünür bir etkisi yoktur (117,129).

2.5.3. Tramadolun Postoperatif Ağrıda Kullanımı

Postoperatif ağrının kontrolünde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Tramadolün yaygın tercih edilme nedenleri; yan etki emniyeti sunması, güçlü

opioidlere göre monitorizasyon gerektirmemesi, koopere olmayan hastada dahi uygulanabilir olmasıdır (127). Özellikle abdominal girişimlerden sonra uzun süredir tercih edilmektedir. Postoperatif erken dönemde etkinin yavaş başlaması dezavantajları arasında gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde kişiliye özgü ağrı tedavisini mümkün kılan HKA yöntemi kullanılarak tramadol uygulaması sık kullanılmaktadır (130).

2.6. Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Opioid olmayan analjezikler arasında NSAİİ'lar tüm dünyada en sık tercih edilen ajanlardır. Analjezik etkinlikleri opioidlere kıyasla daha azdır. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkinlikleri mevcuttur. Aspirin bu gruptaki ilaçların prototipidir. Postoperatif ağrı tedavisinde de özellikle opioidlerle multimodal analjezinin bir parçası olarak kullanılırlar (131).

2.6.1. Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçların Etki Mekanizması

Araşidonik asitten prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanların sentezini sağlayan COX enzim inhibisyonu ile etki gösterirler. COX enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki farklı formu vardır. COX-1 enzimi inflamatuvar süreçlerden etkilenmez. Normal dokuda ve inflame dokuda aynı oranda bulunur. COX-2 enzimi normal dokuda yer almaz, yalnızca inflamatuvar uyaranlarla ortaya çıkmaktadır (132).

2.6.2. Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçların Sınıflandırılması

Salisilatlar: Aspirin, diflunisal, sodyum salisilat, salisilik asit, metilsalisilat, mesalazin ve fenilsalisilat bu grupta yer alır. Aspirin tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan NSAİİ'tır. COX-1 ve COX-2 enzimini ikisini birden geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Etkisi bu nedenden dolayı trombositlerin yaşam süresi kadardır. Analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar ve antitrombotik olarak kullanılır (133).

P-amino fenol türevleri: Asetaminofen bu grubun temel ilacıdır. Tam bir NSAİİ sayılmasa da pek çok özelliği NSAİİ'lara benzer. Analjezik ve antipiretik etkilerini MSS üzerinden gösterir. Antiinflamatuvar ve antitrombotik etkileri zayıftır. Gastrointestinal mukoza üzerine etkisi yoktur. Görülen en ciddi yan etkisi doza bağlı karaciğer nekrozudur (134).

Pirazolon grubu: Aminopirin, propiyofenazin, fenilbutazon ve oksifenbutazon bu grupta yer alır. Antiinflamatuvar etkileri güçlüdür. Analjezik ve

antipiretik etkileri ise zayıftır. Yan etki olarak peptik ülser, ödem, kemik iliği depresyonu görülür.

Profenler: İbuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, oksaprozin ve loksoprofen bu grupta yer alır. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri diğerlerine göre daha zayıftır.

Asetik asit türevleri: Diklofenak, indometazin, ketorolak, asemetazin, tolmetin ve sulindak bu gruba girer. Antiinflamatuvar etkileri güçlüdür.

Oksikamlar: Piroksikam, meloksikam, tenoksikam ve lornoksikam bu gruba girer. En uzun etkili NSAİİ’lardır. Gastrointestinal yan etkileri fazladır.

Fenamatlar: Mefenamik asit, flufenamik asit, tolfenamik asit bu gruba girer. Analjezik etkileri zayıf, antiinflamatuvar etkileri güçlüdür.

Spesifik COX-2 inhibitörleri: Selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib ve eterokoksib bu gruba girer. COX-1 enziminin özellikle trombositler ve gastrointestinal mukoza üzerine etkileri sebebiyle selektif COX-2 inhibitörlerinin nonselektif COX inhibitörlerine göre daha az yan etkisi olduğu düşünülmektedir.

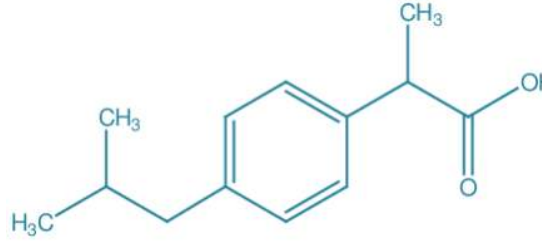
Sulfonaniller: Bu grupta yer alan ilaç nimesuliddir (132,133).

2.6.3. NSAİ İlaçların Yan Etkileri

NSAİ ilaçların yan etkileri nadir görülür. Postoperatif dönemde ciddi komplikasyonlara sebep olabilirler. Dispepsi, bulantı, peptik ülser, santral sinir sistemi bulguları (baş ağrısı, baş dönmesi, tinnitus, konfüzyon gibi), perioperatif akut böbrek yetersizliği, bronkospazm, kanama ve koagülasyon bozuklukları ve anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. İleri yaş ve uzun süreli NSAİ ilaç kullanımında bu komplikasyonların görülme oranı artmaktadır. NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan, GIS kanaması öyküsü, peptik ve duodenal ülseri, kanama yatkınlığı olan hastalarda kullanılmamaları gerekmektedir (135).

2.6.4. İbuprofen

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri olan bir fenilpropionik asit türevi NSAİ ilaçtır. 1961 yılında bulunmuştur. Tablet, oral süspansiyon, kapsül, damla ve İV olmak üzere çeşitli formları mevcuttur (132).



Şekil 2.8. İbuprofenin Kimyasal Yapısı

Lipofilik özellikte olması İV kullanım şeklinin oluşturulmasını zorlaştırmıştır. İbuprofenin IV formu Amerika Birleşik Devletleri’nde 2009 yılında Türkiye’de ise 2015 yılında ruhsatlandırılmıştır. İbuprofen, özellikle orta ve düşük dereceli ağrıların tedavisinde sık kullanılan bir NSAİ özellikte ilaçtır (136).

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri nedeniyle kullanım alanı geniştir. İbuprofen, COX-1 ve COX-2 enzimlerini geri dönüşümlü olarak inhibe eder. Araşidonik asitten prostoglandinlerin oluşumunun önüne geçer. COX-2 enzimini inhibe edici etkisi ön plandadır. COX-1 enzimi pek çok hücrede bulunur ve hemostaz ve trombosit agregasyonu gibi etkileri vardır. COX-2 enzimi ise doku hasarını takiben meydana gelen sitokin ve büyüme faktörlerinin sekresyonunda rol alır. NSAİ ilaçlar, PGE2’nin inhibe olması sonucunda analjezik etki gösterirler. Özellikle PGE2 ve PGI2, inflamasyonda önemli inflamasyon belirteçlerinden olan ödem ve lökosit göçünün oluşmasında oldukça etkilidir. NSAİ ilaçların antiinflamatuvar etkileri PGE2 ve PGI2’yi inhibe etmeleri ile açıklanır (137).

2.6.5. İbuprofen’in Endikasyonları:

İbuprofen kullanılmaya başlandığı ilk dönemlerde yenidoğanlarda patent duktus arteriosus tedavisinde kullanılmaktaydı. Günümüzde ise ibuprofen formlarının çeşitliliğinin artması ile kullanım alanları genişlemiştir. Kullanım alanları arasında orta ve düşük şiddette ağrı tedavisi, romatoid artrit ve osteoartrit ağrısı, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit ve gut ağrısı, perikardial inflamasyon ve ateş, prematüre yenidoğanlarda patent duktus arteriosus tedavisi, koroner arter bypass greft cerrahisi dışındaki perioperatif, postoperatif ağrı tedavisi yer almaktadır (138).

İV ibuprofen formu, postoperatif dönemde oluşan orta ve hafif düzeydeki ağrının tedavisinde, tek başına veya opioidlerle birlikte kullanılmaktadır.

2.6.6. İbuprofenin Farmakokinetik Özellikleri:

İbuprofen'in inaktif iki adet metaboliti mevcuttur; (+)-2-[4'-(2-hidroksi-2-metilpropil) fenilpropionik asit ve (+)-2-[4'-(2-karboksipropil) fenilpropionik asit. İbuprofen karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşür ve ardından idrarla atılır. İbuprofen % 80 oranında mide ve barsaktan emilmektedir. Plazmadaki en üst seviyeye 1 ila 2 saat içerisinde ulaşır. Oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir. İntravenöz kullanılan formunun biyoyararlanımı, oral formuna oldukça benzerdir. Oral formun yarılanma ömrü 1.5-2.5 saattir. İntravenöz ibuprofenin yarılanma ömrü ise yaklaşık 2 saattir. İntravenöz ibuprofen, oral ibuprofen göre daha yüksek maksimum konsantrasyon ve daha hızlı en yüksek konsantrasyona ulaşma zamanı (Tmax) sağlar (139).

2.6.7. İbuprofenin Farmakodinamik Özellikleri:

NSAİ ilaçların COX enzimini inhibe etme özgüllükleri birbirlerinden farklılık gösterir. Yan etki düzeyleri de bu nedenle farklılık gösterir. COX-1 enzim inhibisyonu NSAİ ilaçların yan etkilerinin oluşmasına neden olur. COX-2 enziminin inhibisyonu ise analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik etkilerden sorumludur. COX-1/COX-2 inhibisyon oranı, yan etki oluşturma açısından önemlidir. COX-1/COX-2 inhibisyon oranı birin üzerinde olan NSAİ ilaçlar, COX-1/COX-2 inhibisyon oranı birin altında olanlara göre daha çok istenmeyen yan etki oluşturmaktadır. İbuprofen, COX enzim inhibisyonuna ek olarak nötrofillerin ve nükleer faktör kappa B'nin aktive olmasını engelleyerek, inflamatuvar ödemin oluşmasında önemli olan sinyal transdüksiyon yolunu değiştirmektedir (140).

2.5.8. İbuprofen İlaç Etkileşimleri

Oral ve intravenöz ibuprofen kullanımı proteinlere bağlanmayı azaltarak, veya renal prostoglandin sentezini inhibe ederek çeşitli ilaçlar ile etkileşime girebilir. İbuprofen, aspirin ile birlikte kullanıldığında proteinlere bağlanması azalırken, serbest ibuprofenin yıkım miktarında herhangi bir değişim meydana gelmez. İntravenöz ibuprofen ile diğer NSAİ ilaçların birlikte kullanımı önerilmemektedir. GİS kanama gelişme riski ibuprofenin warfarin ya da heparin gibi antikoagülan ilaçlar ile birlikte kullanılması ile artmaktadır (141). NSAİ ilaçları sürekli kullanan hastalarda ve yaşlı nüfusta GİS kanama riski artmıştır. Anjiotensin konverter enzim (ACE) inhibitörleri ile beraber kullanıldığında renal prostoglandin sentezini inhibe ederek ACE

inhibitörlerinin antihipertansif etkilerinde azalmaya neden olur. NSAİ ilaçların ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılması özellikle yaşlı hasta grubunda ilaç ile tetiklenen akut böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. NSAİİ'lar diüretikler ile birlikte kullanıldığında sodyum miktarının azalması ile beraber renal yetmezliğe neden olabilir. Lityum yıkımı, prostoglanin sentezinin azalmasına bağlı olarak lityum %20 oranında azalır. Metotreksatlar da NSAİ ilaçlar ile beraber kullanıldığında akut böbrek yetmeliğine neden olabilir (142).

2.6.9. İbuprofen'in Yan Etkileri:

NSAİ ilaçlar uzun süreli ve yüksek dozlarda (2.4 gr/gün) kullanıldığında kalp atım hızında ve kan hacminde artışa sebep olabilir. Miyokard enfarktüsü, inme gibi arteriyel trombotik olaylarda nadiren de olsa risk artışına sebep olabilir. Düşük dozlarda (≤ 1.2 gr/gün) ve kısa süreli kullanımlarda bu risk görülmemektedir (143).

PGE₂'nin, GİS'deki hücreler üzerinde koruyucu bir etkisi vardır. NSAİ ilaçlar, COX enzim inhibisyonu ile PGE₂ salınımını azalttıkları için, NSAİ ilaç kullanımı sonrasında GİS kanama ile peptik ülser görülme sıklığında artış olmaktadır. İbuprofen de COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe ettiği için düşük dozlarda dispepsi, gastrik yanma ve karın ağrısı gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir. İbuprofen yüksek dozda kullanıldığında, peptik ve duodenal ülser, GİS kanaması ve perforasyon gibi ciddi yan etkiler oluşabilmektedir (144).

PGE₂ ile prostosiklinler, renal damarlarda vazodilatasyona sebep olurlar. Bu vazodilatasyonun sonucunda, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve renal kan akımı korunurken renin sekresyonunda azalma meydana gelir. NSAİ ilaç kullanımıyla beraber PGE₂ ile prostosiklinlerin salınımı azalacağı için bu koruyucu etki ortadan kalkar ve renal kan akımı azalır. PGE₂ ile prostosiklinlerin vazodilatasyon yapıcı özellikleri ortadan kalkacağı için hipertansif hastalarda, renal vazokonstriksiyon meydana gelir ve bu hastalarda kan basıncı daha çok artar. İbuprofen özellikle yaşlı hastalarda yüksek dozlarda kullanıldığında renal papiller nekroz gibi ciddi yan etkilere neden olabilir (145).

PGE₂ ve PGI₂ ayrıca bronş düz kaslarında gevşemeye neden olurlar. NSAİ ilaçların prostoglandin sentezini inhibe etmeleri sonucunda araşidonik asit ve metabolitlerinin oluştuğu yolak lökotrien lehine kayar ve lökotrienlerin oluşumu artar. lökotrien düzeyi artışı ile bronkospazm ve vazokonstriksiyonda gelişir. KOAH, astım

ve reaktif hava yolu hastalığı olan kişilerde bu nedenle dikkatli kullanmak gerekir (146).

2.6.10. İbuprofende Doz ve Uygulama:

Analjezi amaçlı, İV ibuprofenin önerilen dozu altı saatte bir 400-800 mg'dır. Hipertermi tedavisinde ise başlangıç dozu 400 mg'dır. Uygulanan bu dozun sonrasında, ihtiyaç duyulduğu takdirde 4-6 saatte bir 400 mg veya 4 saatte bir 100-200 mg ilave İbuprofen uygulaması yapılabilir. Hipertansiyona neden olabileceği için, ibuprofen ile tedavi süresince tansiyon belirli aralıklarla ölçülmelidir. (147).

İbuprofen için kullanılması gereken en yüksek günlük doz 3200 mg'dır. İntravenöz ibuprofenin 400 mg/4ml ve 800 mg/8ml flakonu mevcuttur. İlaç uygulanırken 400 mg'lık formu 100 ml solüsyon içinde, 800 mg'lık formu ise 200 ml solüsyon içinde çözülerek uygulanmalıdır. İV İbuprofen uygulamasında %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu, %5 dekstroz solüsyonu ve ringer laktat solüsyonu kullanılabilir. Seyreltildikten sonra oda sıcaklığında 7 gün boyunca saklanabilir (140).

2.6.11. İbuprofen'in Kontrendikasyonları:

Daha önceki kullanımda ibuprofen'e karşı aşırı reaksiyon gelişen hastalarda, asetil salisilik asit grubundaki ve NSAİ ilaçlara karşı allerjik reaksiyon gelişenlerde, astım ve nazal polipi olan hastalarda, ileri düzeyde kalp, renal ve hepatik yetmezliği olan hastalarda, koroner arter bypass cerrahisinin preoperatif ve postoperatif aşamalarında ibuprofen kullanılması kontrendikedir (148).

2.7. Hasta Kontrollü Analjezi

Hastaların ağrılarını hafifletmek amacıyla önceden belirlenmiş uygun analjezik ilaç dozlarını, kendi kendilerine uyguladıkları bir ilaç iletim sistemidir. İntramuskuler enjeksiyonlara göre kanıtlanmış avantajları nedeniyle hastanelerde HKA kullanım oranı artmaktadır. Ağrı kontrolünün daha iyi olması, daha fazla hasta memnuniyeti, daha az sedasyon ve daha az postoperatif komplikasyon HKA'nın avantajları arasındadır (149).

Tüm HKA uygulamaları "başlangıç yükleme dozu, bolus (talep) dozu, kilitli kalma süresi, infüzyon hızı ve 1 saatlik veya 4 saatlik limitler" değişkenlerini içerir .

Yükleme Dozu: İlk doz genellikle hasta tarafından verilmez, çünkü ilk uygulamanın amacı yeterli ağrı kontrolünü teşvik etmek veya erken ağrı belirtisini önlemektir. Başlangıç yükleme dozu hastanın hemodinamik durumu ve ağrı skoruna

göre anestezi sonrası bakım ünitesin’de uygulanır. MEAK (Minimum etkin analjezik kan konsantrasyonu) tesbit edilir. MEAK, ağrının giderildiği en küçük konsantrasyon olarak tanımlanır (150).

Bolus (talep) Dozu: Hastanın sistemi aktive edince ulaşabildiği düşük doz analjezik miktarıdır. Etkin doz korunmalı, tek bolus doz hastanın ağrısını gidermelidir (151).

Kilitli Kalma Süresi: Ekipmanın yeni bir talep infüzyonu yapmadığı belirli bir süredir. Bu sürede hasta düğmeye basıp ilaç talebinde bulursa bile ilacı alamaz. Kilitleme aralığı, aşırı dozda analjezik ilaç kullanımının önüne geçmek amaçlı birincil güvenlik işlevi görür.

İnfüzyon Hızı: Sürekli infüzyon olarak da tanımlanabilir. Hastanın isteğinden bağımsız olarak verilen infüzyon hızıdır. Toplam opioid ihtiyacının %50’sinden daha az olması önerilir.

1 veya 4 Saatlik Kilit: Ekipman konfigürasyonuna bağlı olarak, yan etkileri azaltmak ve hasta güvenliğini sağlamak için 1 veya 4 saatlik sürede toplam kümülatif dozu sınırlama fonksiyonu mevcuttur (152).

2.7.1 Yan Etkiler

En sık karşılaşılan yan etkiler; bulantı-kusma, kaşıntı, solunum depresyonu, sedasyon-konfüzyon ve idrar retansiyonudur (153).

Bulantı-Kusma: Bulantı-kusma, HKA’nın en sık karşılaşılan yan etkisidir. Bulantı-kusma derecesi, cerrahi tipine, anestezi tipine, kullanılan ilaçlara, hasta anksiyetesine bağlı olarak değişmektedir.

Kaşıntı: Kaşıntı, İV opioidlerin ortak yan etkilerinden biridir.

Solunum Depresyonu: Opiodlerin solunum depresyonuna neden olabilirler. Postoperatif, düşük solunum frekansı olarak tanımlan solunum depresyonu <%1 dir (154).

HKA’de solunum depresyonu için risk faktörleri arasında sürekli infüzyon, ek olarak hipnotik ya da sedatif uygulanması, renal, hepatik, pulmoner ya da kardiyak yetmezlik, uyku apnesi ve obezite sayılabilir.

Sedasyon ve Konfüzyon: İntravenöz HKA ile sedasyon, özellikle morfin HKA alan böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda görülür. Parasetamolün

birlikte uygulanması gibi opioid koruyucu stratejiler sedasyon iğörölme sıklığını azaltabilir.

Postoperatif konfüzyon veya deliryum yaygın serebral fonksiyon bozukluğu ile tanımlanır ve çeşitli organik faktörler bu duruma neden olabilir. Ağrının kontrol edilememesi de yaşlı hastalarda deliryuma neden olabilmektedir (152).

Üriner Retansiyon: Hastaya uygulanan her türlü anestezi ya da operasyon sonrası görülebilir. Tek başına cerrahi problemler değil, mesane boynu çevresinde postoperatif ödem ve dış ve iç üretral sfinkterlerin ağrıya bağlı refleks spazmı idrar retansiyonu gelişimine sebep olabilir. Üriner retansiyon ek olarak özellikle opioidlerin intratekal ve epidural uygulanmasından sonra sık görülen bir yan etkidir.

HKA uygun kullanıldığında postoperatif ağrı tedavisinde başarılı sonuçlar vermektedir ancak bazı hastalık ve durumlarda uygulanamamaktadır.

HKA için mutlak kontraendikasyonlar (151,154):

- Hastanın HKA sistemini anlayamaması, koopere olamaması.
- HKA uygulanacak bölgede lokal enfeksiyon varlığı.
- Hastaya uygulanacak ilaca karşı alerjik reaksiyonlar.
- HKA uygulanacak bölgede travma veya yanık olması
- Epidural katater işleminin açısından artmış kafa içi basıncının varlığı.

HKA için rölatif kontraendikasyonlar:

- Hastada kranik böbrek yetmezliği varlığı
- Antitrombotik tedavi varlığı
- Hastada kanama diyetesi
- Uyku apnesi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulunun 04/08/2020 tarih ve 2020/190 sayılı onamı sonrası genel anestezi altında elektif abdominoplasti operasyonu olacak 18-65 yaş aralığında ASA I-II riskinde 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmada kullanılacak ilaçlara veya bileşiminde bulunan maddelere aşırı duyarlılığı olanlar, hamileler, ciddi kardiyak, pulmoner, hepatik, renal rahatsızlığı olanlar, kronik opioid kullanma öyküsü olanlar ve kronik ağrı sendromu olanlar hasta kontrollü analjeziyi uygulayamayacak sosyo-kültürel ve mental yeterliliği olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Cerrahi işlem öncesi tüm hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş, kilo, boy, BMI, ek hastalıklar) kaydedildi.

Hastalar randomize, prospektif ve kapalı zarf metodu ile üç gruba ayrıldı. Grup 1 (Tramadol), IV Hasta Kontrollü Analjezi ile Tramadol HCL(Tramosel 100 mg/2 ml Haver Pharma İlaç A.Ş, İstanbul) 4mg/ml konsantrasyonda sürekli infüzyonla verilmesi planlandı. Grup 2 (İbuprofen), operasyon bitiminden 30 dakika önce IV ibuprofen (Dorifen 800mg/8ml VEM İlaç San. Ve Tic. A.Ş. Türkiye) 800 mg IV uygulanması, 24 saat boyunca her 6 saatte bir 800 mg IV uygulanarak takip edilmesi planlandı. Grup 3 (İbuprofen +Tramadol), operasyon bitiminden 30 dakika önce HKA ile tramadol (Tramosel 100 mg/2 ml Haver Pharma İlaç A.Ş, İstanbul) 4mg/ml konsantrasyonda sürekli infüzyon ve 800 mg IV ibuprofen 4x1(Dorifen 800mg/8ml VEM İlaç San. Ve Tic. A.Ş. Türkiye) uygulanması planlandı.

Hastalar operasyon odasına alınarak elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), non-invaziv kan basıncı (NİKB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri monitörize edildi. 18 gauge intravenöz kanül ile periferik damar yolu açıldı. Anestezi indüksiyonu IV olarak 2 mg/kg propofol (Propofol Lipuro %1 ampul, B.Braun, Melsungen, Almanya), 1mcq/kg fentanil (Fentanyl amp 0,05 mg/ml, Jansenn, Belçika), 0.5 mg/kg rokuronyum (Esmeron flk 50 mg/5 ml) verilerek bilinç kaybı ve kas gevşemesi sağlandı ve sonrasında hastalar entübe edildi. Anestezi idamesine Desfluran %6-7 (Suprane Likid, Baxter, ABD) + %50 oksijen + % 50 hava ile devam edildi. Randominasyon sonucuna göre Grup 1 (Tramadol)'de operasyon bitiminden 30 dakika önce IV Hasta Kontrollü Analjezi ile Tramadol HCL(Tramosel 100 mg/2 ml Haver Pharma İlaç A.Ş, İstanbul) 4mg/ml konsantrasyonda sürekli

infüzyonla verildi. Grup 2 (İbuprofen)'de operasyon bitiminden 30 dakika önce IV ibuprofen (Dorifen 800mg/8ml VEM İlaç San. Ve Tic. A.Ş. Türkiye) 800 mg IV uygulandı. 24 saat boyunca her 6 saatte bir 800 mg IV uygulanarak takip edildi. Grup 3 (İbuprofen+Tramadol)'de operasyon bitiminden 30 dakika önce HKA ile tramadol (Tramosel 100 mg/2 ml Haver Pharma İlaç A.Ş, İstanbul) 4mg/ml konsantrasyonda sürekli infüzyon ve 800 mg IV ibuprofen 4x1(Dorifen 800mg/8ml VEM İlaç San. Ve Tic. A.Ş. Türkiye) uygulandı. Operasyon bitiminde kas gevşetici antagonizasyonu için 0,01-0,02 mg/kg atropin ve 0.04-0.08 mg/kg neostigmin uygulanıp tüm hastalar ekstübasyondan sonra postoperatif bakım ünitesine (PACU) alındı.

Postoperatif 30.dk 1,2,4,8,12,18. ve 24. saatlerde SAB, DAB, OAB, KAH, VAS, 0-1, 1-12, 12-24 saat dilimlerindeki tramadol tüketimi, bulantı, kusma, hasta memnuniyeti değerlendirilerek kaydedildi. Bulantı ve kusması olan hastalar ondansetron (ZOFTRAN ampul IV 8mg/4mg/ml GlaxoSmithKline S.p.A, İtalya) ile, döküntü, kaşıntısı olan hastalar ise Feniramin hidrojen maleat (AVİL ampul IM/IV 45.5 mg/2 ml Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş. Türkiye) ile tedavi edildi. VAS 4'ün üzerinde olduğunda kurtarıcı analjezik olarak 100 ml SF içinde, 0,05 mg/kg morfin (Morphine HCL® 0,01 g/ml amp Galen İlaç AŞ./ Türkiye) intravenöz verildi. Tüm hastalara postoperatif dönemde 24 saat boyunca gastrik koruma için 1 x 40 mg IV pantoprazol verildi.

İstatistiksel Metod

Hastalardan toplanan bilgiler SPSS 21.0 paket programına girildi ve istatistiksel analizler yapıldı. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler (Frekans, Yüzdelere, Ortalama $\pm$ Standart Sapma, ortanca (çeyrekler arası açıklık) tablolar ile belirtildi. Sayısal değişkenlerin parametrik test varsayımlarını karşılayıp karşılamadığını tespit etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile normal dağılıma uygunluk tespit edildi.

Değişkenlerin normal dağılıma uyduğu belirlendikten sonra; üç grup karşılaştırması one-way ANOVA testi ile yapıldı. ANOVA testi yapıldıktan sonra gruplar arası farklılık anlamlı tespit edilenler, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla ikili karşılaştırmalara post-hoc Bonferoni ikili karşılaştırma testi ile devam edildi. Parametrik tekrarlı ölçümler için tekrarlayan ölçümlerde ANOVA (Repeated

measures ANOVA) testi yapıldı. Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi yapıldıktan sonra anlamlılık saptananlar farklılığın hangi zamandaki ölçümden kaynaklandığını belirlemek için Bonferoni düzeltmeli Paired Sample T testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü ve yönünü tespit etmek amacıyla Pearson korelasyon analizi yapıldı.

Değişkenlerin normal dağılıma uymadığı belirlendikten sonra ise; üç grup karşılaştırması Kruskal Wallis H testi ile yapıldı. Kruskal Wallis H testi yapıldıktan sonra gruplar arası farklılık anlamlı tespit edilenler, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla ikili karşılaştırmalara Dunn-Bonferoni ikili karşılaştırma testi ile devam edildi. Non-parametrik tekrarlı ölçümler için Friedman testi yapıldı. Friedman testi yapıldıktan sonra anlamlılık saptananlar, farklılığın hangi zamandaki ölçümden kaynaklandığını belirlemek için Bonferoni düzeltmeli Wilcoxon testi yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü ve yönünü tespit etmek amacıyla Spearman Korelasyon Analizi yapıldı.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Pearson Ki-Kare testi veya Fisherin kesin testlerinden uygun olan test kullanıldı.

Tekrarlı ölçümlerden elde edilen değerlerin grup ve zamansal değişim ilişkisi two-way mixed ANOVA testi ile değerlendirildi. Anlamlı farklılık saptananlar değişim miktarları hesaplanarak yeni parametreler oluşturuldu ve parametrik veya nonparametrik dağılımına göre yukarıda belirtilen testlerle bu farklılaşmanın gruplar arası karşılaştırması değerlendirildi.

$P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Her bir gruba ait veri dağılımları özet istatistikler ile özetlendi.

Güç analizi daha önce laparoskopik gastrektomi hastalarında yapılmış olan çalışma verileri kullanılarak yapıldı. Bu çalışmada elde edilmiş olan 3,06, 1,43 ve 0,83 ortalamalar ve 1,33 standart sapma değerleri ile %90 güç ve 0,05 anlamlılık düzeyinde one-way ANOVA testinde her bir grupta 12 hasta (toplam 36) olması anlamlı farklılık saptanacağını göstermiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 60 hasta alındı. Dahil edilen hastalardan Covid-19 pandemisi nedeniyle operasyonu ertelenen 8 hasta ve postoperatif komplikasyonlar nedeniyle operasyona tekrar alınan 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Grup 1’de 16 hasta, Grup 2’de 16 hasta, Grup 3’de 15 hasta olmak üzere çalışma 47 hasta ile tamamlandı.

4.1. Demografik Veriler

Demografik veriler Tablo 4.1.’de değerlendirilmiştir. Gruplar arasında yaş, ağırlık, boy, BKİ, cerrahi süre, anestezi süresi, ASA sınıflandırması skoru, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 İçin Tanımlayıcı İstatistikler.

Değişkenler	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (İbuprofen+Tramadol Grubu)	p- değeri
Cinsiyet				
Kadın	14 (%87,5)	13 (%81,3)	10 (%)	0,35
Erkek	2 (%12,5)	3 (%18,8)	5 (%33,3)	
Yaş	42,75±13,17	40,13±11,13	38,13±7,88	0,508
Kilo (kg)	80,44±10,87	80,25±16,45	82,33±13,39	0,898
Boy (cm)	159±4	161±6	162±6	0,817
BKİ (kg/m²)	31,1±4,25	30,67±4,67	31,26±3,98	0,923
ASA skoru				
1/2	6-10	10-6	9-6	0,212
Anestezi süresi (dk.)	181,56±33,25	163,44±51,63	190,33±28,88	0,223
Cerrahi süre (dk.)	164,38±34,25	147,5±51,41	172±29,14	0,127

Değerler: n=hasta sayısı, n (%) , ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. BKİ: Beden Kitle İndeksi

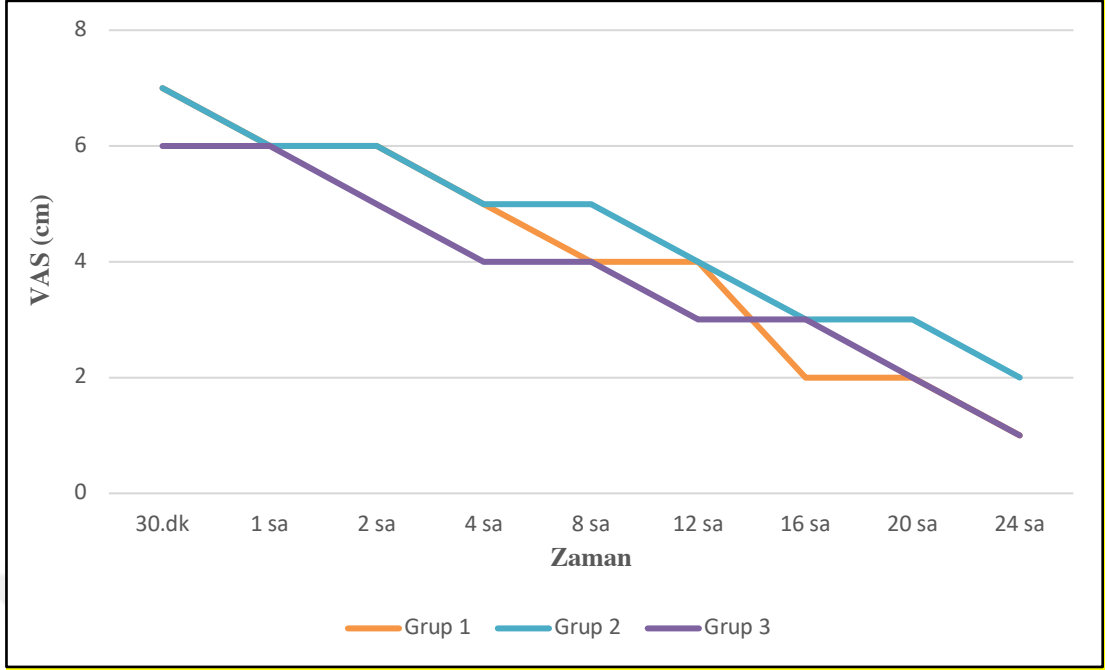
4.2. İstirahat VAS Skorları

Hastaların istirahat VAS skorları Tablo 4.2’te karşılaştırılmıştır. Grup 3, Grup 2 ile kıyaslandığında çalışmada değerlendirilen her saatte istirahat VAS skorlarının daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 3, Grup 1 ile kıyaslandığında çalışmada değerlendirilen 4. Saat istirahat VAS skorunun Grup 1’e kıyasla düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Grup 1, Grup 2 ile kıyaslandığında çalışmada değerlendirilen 8., 12., 16., 20. ve 24., saatlerde istirahat VAS skorlarının düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.2. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 İçin Postoperatif İstirahat VAS Skorları

Değişkenler	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (İbuprofen+Tramadol Grubu)	p- değeri
P.O. 30. dk	7 (7-7)	7 (7-8) ^c	6 (6-7) ^c	<0,001*
P.O. 1. sa	6 (6-6)	6 (6-7) ^c	6 (5-6) ^c	<0,001*
P.O. 2. sa	5 (5-6)	6 (6-6) ^c	5 (5-5) ^c	<0,001*
P.O. 4. sa	5 (5-5) ^b	5 (5-6) ^c	4 (4-5) ^{b,c}	<0,001*
P.O. 8. sa	4 (4-5) ^a	5 (5-5) ^{a,c}	4 (4-4) ^c	<0,001*
P.O. 12. Sa	4 (3-4) ^a	4 (4-4) ^{a,c}	3 (3-4) ^c	0,003*
P.O. 16. sa	2 (2-3) ^a	3 (3-4) ^{a,c}	3 (2-3) ^c	0,002*
P.O. 20. sa	2 (1-2) ^a	3 (2-3) ^{a,c}	2 (1-2) ^c	0,001*
P.O. 24. sa	1 (1-2) ^a	2 (2-2) ^{a,c}	1 (1-1) ^c	<0,001*

*MannWhitney U testine göre $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark. Değerler: medyan (min-max), a: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark Dunn-Bonferoni ikili karşılaştırma testine göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, b: Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark Dunn-Bonferoni ikili karşılaştırma testine göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, c: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark Dunn-Bonferoni ikili karşılaştırma testine göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı PO:Postoperatif



Şekil 4.1. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için istirahat VAS skorları

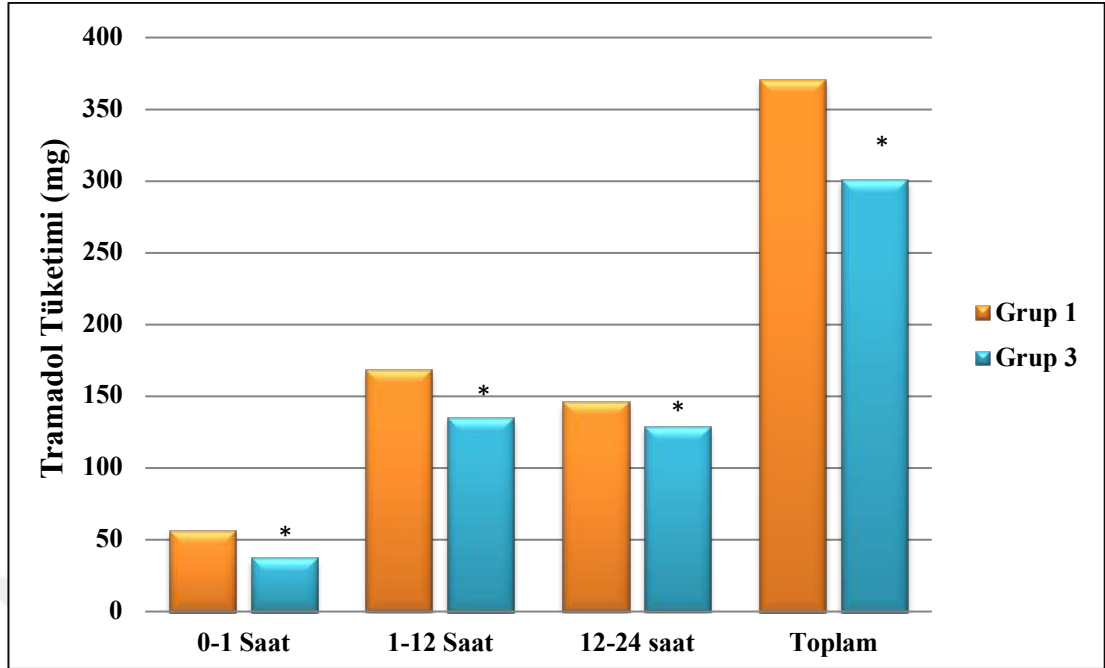
4.3. Tramadol Tüketim Miktarları

Tramadol tüketim miktarları Tablo 4.3'te incelenmiştir. Grup 3'de tüketilen tramadol miktarı 0-1, 1-12, 12-24 saat dilimlerinde ve toplam tüketim miktarında Grup 1'e kıyasla daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.3. İzlem Sürelerine Göre Tramadol Tüketimi (mg)

İzlem Zamanı	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 3 (İbuprofen+Tramadol Grubu)	p-değeri*
0-1 Saat	50 (30-70)	30 (10-70)	0,004
1-12 Saat	160 (140-200)	140 (120-160)	<0,001
12-24 Saat	145 (120-170)	120 (120-140)	0,003
Toplam	370 (320-400)	290 (270-350)	<0,001

*Bağımsız gruplar t-testi, Değerler: ortanca (min-max) olarak verilmiştir



*: Bağımsız gruplar t-testine göre $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark

Şekil 4.2. İzlem Sürelerine Göre Tramadol Tüketim Miktarı (mg)

4.4. Postoperatif Kurtarma Analjezisi Kullanımı

Kurtarma analjezisi olarak morfin kullanılan ve ondansetron uygulanan hasta sayıları Tablo 4.4’de incelenmiştir. Buna göre gruplar arasında kurtarma analjezisi olarak morfin kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($p > 0,05$). Ondansetron uygulanan hasta sayıları Grup 2’de Grup 1 ve Grup 3’e oranla daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 4.4. İzlem Sürelerine Göre Kurtarma Analjezisi Olarak Morfin Kullanılan ve Ondansetron Uygulanan Hasta Sayısı

İzlem Zamanı	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (İbuprofen+ Tramadol grubu)	p-değeri
0-8 Saat	16 (%100)	16 (%100)	15 (%100)	$> 0,999$
8-16 Saat	1 (%6,3)	3 (%18,8)	0 (%0)	0,161
16-24 Saat	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	$> 0,999$
Ondansetron Uygulaması	16 (%100) ^a	1 (%6,3) ^{a,b}	15 (%100) ^b	$< 0,001$

Pearson Ki-Kare testi. a: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark Bonferoni testine göre $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı, b: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark Bonferoni testine göre $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

4.5.Vital Bulguların Karşılaştırılması

4.5.1. Kalp Atım Hızı Ölçümleri

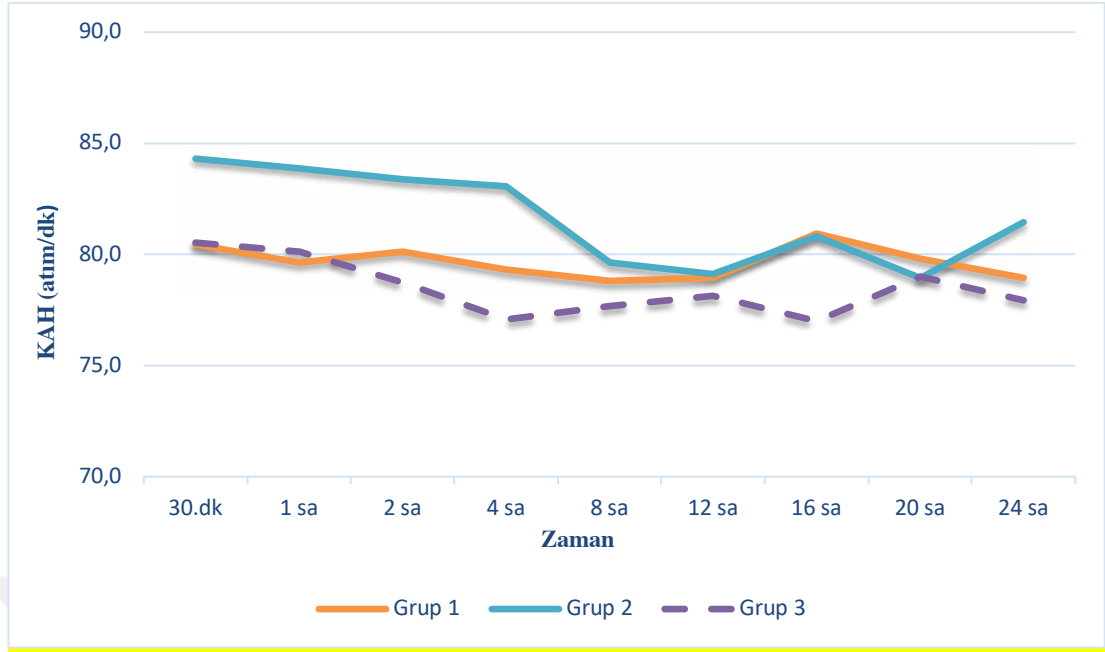
Gruplar arası KAH değerleri Tablo 4.5.'de incelenmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Kalp Atım Hızı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması

İzlem zamanı	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (İbuprofen+Tramadol Grubu)	p- değeri
P.O. 30.dk	80,44±6,28	84,31±9,59	80,53±9,91	0,37
P.O. 1.sa	79,63±5,84	83,88±7,97	80,13±4,53	0,128
P.O. 2.sa	80,13±5	83,38±6,13	78,73±4,53	0,051
P.O. 4.sa	79,31±4,25	83,06±5,82a	77,07±4,42	0,057
P.O. 8.sa	78,81±4,59	79,63±7,94	77,67±4,7	0,661
P.O. 12.sa	78,94±3,92	79,13±7,87	78,13±3,93	0,873
P.O. 16.sa	80,94±3,82	80,81±7,93	77±3,91	0,098
P.O. 20.sa	79,81±4,32	78,94±4,11	79±4,12	0,807
P.O. 24.sa	78,94±4,31	81,44±4,7	77,93±3,65	0,071

*Bağımsız gruplar ANOVA testi. Değerler: ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. a: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark Bonferoni testi ile $p<0,05$ düzeyinde anlamlı olarak farklı. PO:Postoperatif

**Tekrarlı ölçümler ANOVA testi, sa:saat



KAH: Kalp atım hızı dk: dakika sa:Sa

Şekil 4.3. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için Kalp Atım Hızı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması

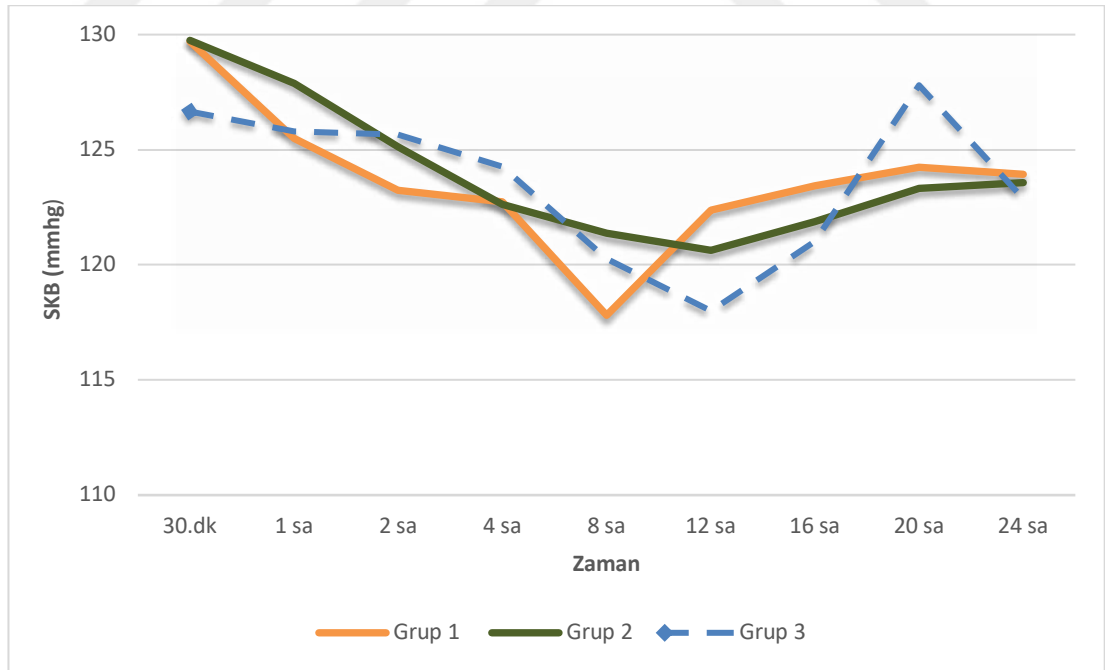
4.5.2. Sistolik Kan Basıncı Ölçümleri

Gruplar arası SKB değerleri Tablo 4.6.'da incelenmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Sistolik Kan Basıncı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırması

İzlem zamanı	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (İbuprofen+Tramadol Grubu)	p- değeri
P.O. 30.dk	129,75±10,85	129,75±12,58	126,67±8,74	0,666
P.O. 1.sa	125,5±12,52	127,88±12,63	125,8±12,95	0,848
P.O. 2.sa	123,25±9,86	125,13±13,16	125,67±10,64	0,822
P.O. 4.sa	122,75±10,12	122,63±12,14	124,27±7,22	0,882
P.O. 8.sa	117,81±9,25	121,38±11,42	125,27±5,01	0,083
P.O. 12.sa	122,38±9,68	120,63±10,77	115,93±29,89	0,623
P.O. 16.sa	123,44±10,65	121,88±10,82	127,4±6,33	0,266
P.O. 20.sa	124,25±6,49	123,31±10,09	127,8±6,04	0,253
P.O. 24.sa	123,94±9,5	123,56±8,83	122,87±8,08	0,944

Değerler: ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.P.O: Postoperatif **Tekrarlı ölçümler ANOVA testi, sa:saat



SKB: Sistolik kan basıncı dk:dakika

Şekil 4.4. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için SKB Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması

4.5.3. Diastolik Kan Basıncı Ölçümleri

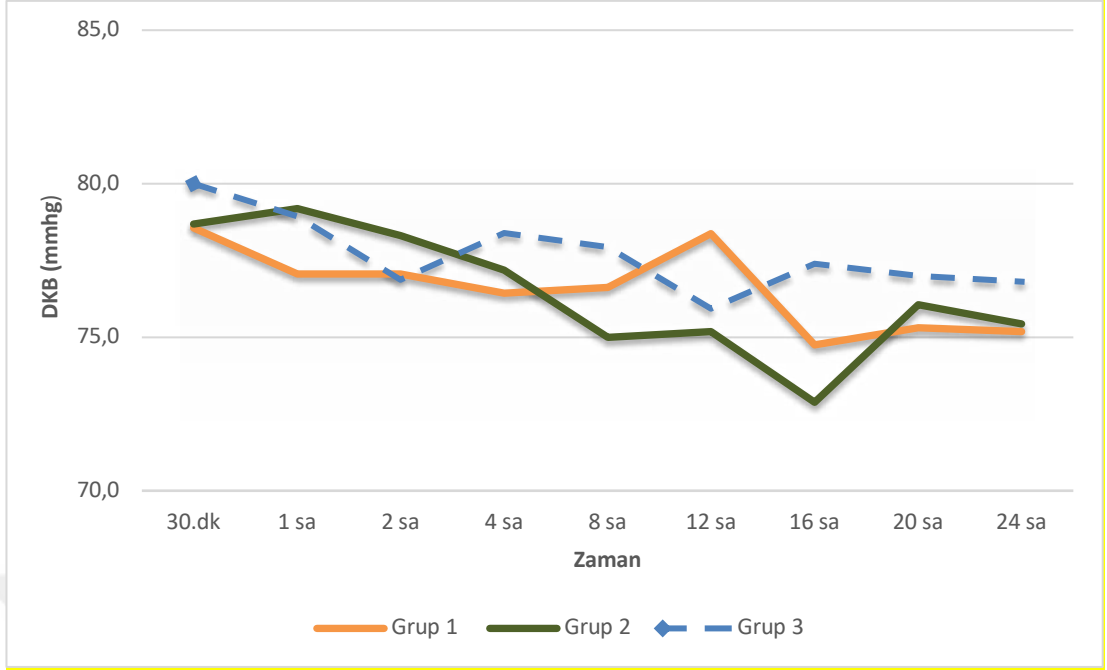
Gruplar arası DKB değerleri Tablo 4.7.'de incelenmiştir. İstatistiksel olarak gruplararası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$)

Tablo 4.7. Diastolik Kan Basıncı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırması

İzlem zamanı	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (İbuprofen+Tramadol Grubu)	p- değeri
P.O. 30.dk	78,56±8,72	78,69±10,00	80±6,81	0,878
P.O. 1.sa	77,06±9,54	79,19±8,79	78,93±9,36	0,779
P.O. 2.sa	77,06±6,99	78,31±8,37	76,87±6,85	0,84
P.O. 4.sa	76,44±6,28	77,19±8,48	78,4±5,91	0,737
P.O. 8.sa	76,63±5,7	75±9,39	77,93±4,91	0,508
P.O. 12.sa	78,38±5,94	75,19±7,62	75,93±7,35	0,412
P.O. 16.sa	74,75±7,15	72,88±6,58	77,4±4,34	0,136
P.O. 20.sa	75,31±8,7	76,06±6,86	77±3,64	0,788
P.O. 24.sa	75,19±4,79	75,44±5,81	76,8±4,86	0,653

*Bağımsız gruplar ANOVA testi P.O: Postoperatif, dk: dakika, sa: Saat

Değerler: ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. **Tekrarlı ölçümler ANOVA testi



DKB: Diastolik kan basıncı dk: dakika sa:Saat

Şekil 4.5 Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için DKB Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması

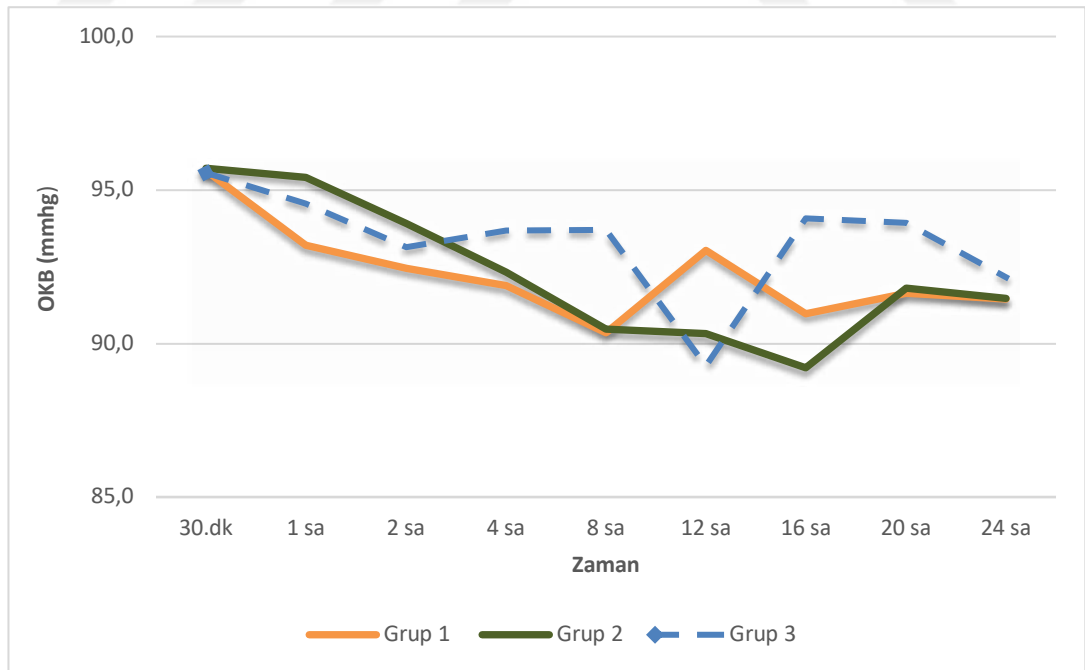
4.5.4. Ortalama Kan Basıncı Ölçümleri

Gruplar arası OKB değerleri Tablo 4.8.'da incelenmiştir. İstatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Ortalama Kan Basıncı Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırması

İzlem zamanı	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (İbuprofen+Tramadol Grubu)	p- değeri
P.O. 30.dk	95,63±6,92	95,71±10,04	95,56±6,34	0,999
P.O. 1.sa	93,21±9,26	95,42±9,28	94,56±9,81	0,802
P.O. 2.sa	92,46±6,57	93,92±9,72	93,13±7,13	0,874
P.O. 4.sa	91,88±5,34	92,33±9,24	93,69±5,83	0,761
P.O. 8.sa	90,35±5,3	90,46±9,4	93,71±3,63	0,29
P.O. 12.sa	93,04±6,06	90,33±8,17	89,27±12,63	0,507
P.O. 16.sa	90,98±6,88	89,21±7,63	94,07±4,15	0,118
P.O. 20.sa	91,63±7,06	91,81±7,48	93,93±3,31	0,534
P.O. 24.sa	91,44±5	91,48±6,39	92,16±4,77	0,92

*Bağımsız gruplar ANOVA. P.O.: Postoperatif, dk: dakika, sa:saat Değerler: ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.



OKB: Ortalama kan basıncı sa:Saat

Şekil 4.6. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için OKB Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması

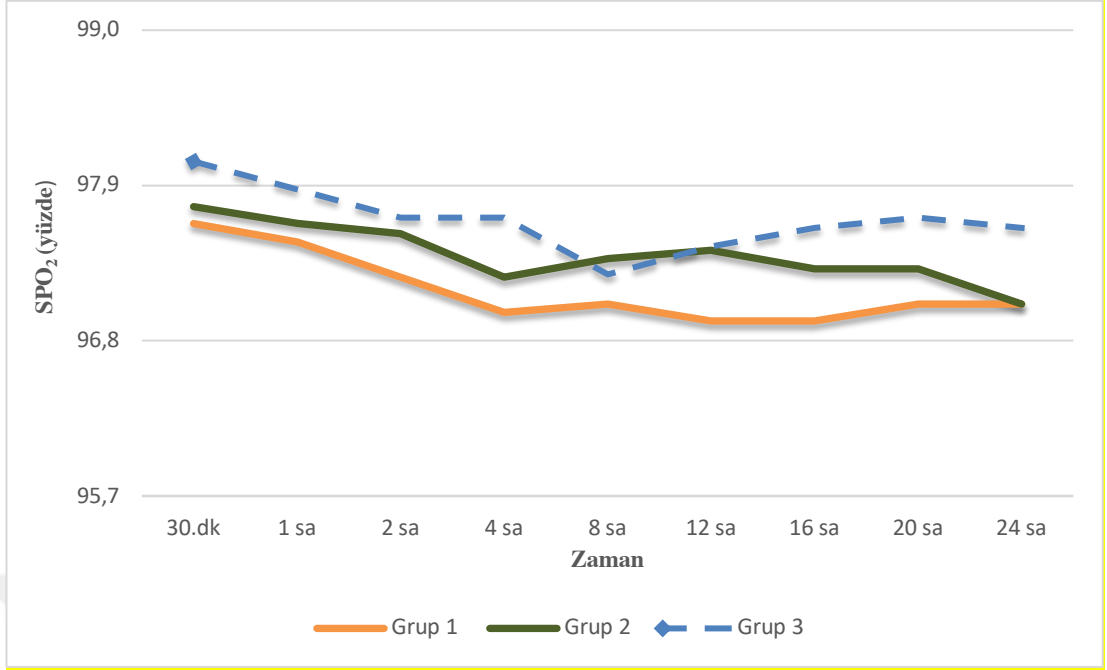
4.5.5. Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO₂) Ölçümleri:

Gruplar arası SpO₂ ölçümleri Tablo 4.9.'da karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak SpO₂ ölçümleri açısından gruplararası anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 4.9. SpO₂ Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması

İzlem zamanı	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (İbuprofen+Tramadol Grubu)	p- değeri
P.O. 30.dk	97,63±1,26	97,75±0,86	98,07±0,88	0,489
P.O. 1.sa	97,5±0,73	97,63±0,62	97,87±0,35	0,244
P.O. 2.sa	97,25±0,77	97,56±0,63	97,67±0,62	0,236
P.O. 4.sa	97±0,52	97,25±0,58	97,67±0,49	0,065
P.O. 8.sa	97,06±0,68	97,38±0,81	97,27±0,46	0,457
P.O. 12.sa	96,94±0,93	97,44±0,73	97,47±0,52	0,162
P.O. 16.sa	96,94±0,77	97,31±0,7	97,6±0,51	0,055
P.O. 20.sa	97,06±0,77	97,31±0,7	97,67±0,49	0,067
P.O. 24.sa	97,06±0,68	97,06±0,77	97,6±0,74	0,127

PO: Postoperatif, dk: dakika, sa: saat Değerler: ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.



SPO₂: Oksijen saturasyonu, sa: saat

Şekil 4.7. Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için SPO₂ Değerlerinin Zamana ve Gruplara Göre Karşılaştırılması

4.6. Postoperatif Yan Etkiler

Gruplar arası yan etkiler açısından farklar Tablo 4.10.'da karşılaştırılmıştır. Buna göre Grup 2'de görülen yan etkilerden bulantının, değerlendirilen bütün saat dilimlerinde Grup 1 ve Grup 3'e kıyasla daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.10. Farklı İzlem Sürelerinde Görülen Postoperatif Yan Etkiler.

Değişkenler	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (Tramadol+İbuprofen Grubu)	p- değeri
Bulantı				
0-1 Saat	8 (%50) ^a	1(%6,3) ^{a,b}	6 (%40) ^b	0,022*
1-12 Saat	8 (%50) ^a	0 (%0) ^{a,b}	8 (%53,3) ^b	0,002*
12-24 Saat	3 (%18,8) ^a	0 (%0) ^{a,b}	4 (%33,3) ^b	0,046*
Kusma				
0-1 Saat	1 (%6,3)	0 (%0)	2 (%13,3)	0,335
1-12 Saat	0 (%0,0)	0 (%0)	1 (%6,7)	
12-24 Saat	0 (%0,0)	0 (%0)	0 (%0)	

*Bağımsız gruplar Pearson Ki-Kare testine göre $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark Değerler: n=hasta sayısı, n (%) olarak verilmiştir. a: Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark Bonferoni testine göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı, b: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark Bonferoni testine göre $p<0,05$ düzeyinde anlamlı

4.7. Hasta Memnuniyeti

Hasta memnuniyeti Tablo 4.11’de karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.11. Hasta Memnuniyetinin Gruplar Arası Karşılaştırması

Değişkenler	Grup 1 (Tramadol Grubu)	Grup 2 (İbuprofen Grubu)	Grup 3 (Tramadol+İbuprofen Grubu)	p- değeri
Hasta Memnuniyeti				
Mükemmel	2 (%12,5)	1 (%6,2)	4 (%26,6)	0,560
İyi	13 (%81,2)	12 (%75)	10 (%62,5)	
Orta	1 (%6,2)	2 (%12,5)	1 (%13,8)	
Kötü	0 (%0,0)	1 (%6,2)	0 (%0,0)	

Pearson Ki-Kare testi

5. TARTIŞMA

Bu çalışma göstermiştir ki; abdominoplasti operasyonu sonrası analjezik olarak verilen tramadol ile IV ibuprofen tek başlarına postoperatif VAS değerlerini düşürerek analjezi sağlayabilmekte ancak tramadol ile IV ibuprofen birlikte kullanıldığında VAS değerlerini daha etkin düşürerek analjezi sağlamakta ve daha az opioid tüketimine yol açmaktadır. Bunun yanında IV ibuprofen verilen hastalarda bulantı ve kusma gibi yan etki sıklığı, opioid uygulanan hastalara oranla daha az görülmüştür.

Abdominoplasti operasyonu sayısı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (155). Abdominoplasti, estetik cerrahide en ağırlı cerrahi işlemlerden biridir ve operasyon sonrası 24 saatten uzun süren orta ve şiddetli ağrı görülmektedir. Ana nedenler; geniş cerrahi alan, genellikle geniş doku mobilizasyonu ihtiyacı, miyoaponeurotik tabakanın deformiteleri için düz karın kaslarının katlanması ve yoğun liposuction'dır.

Literatür taraması yaptığımızda abdominoplastinin postoperatif yoğun ağrıya sebep olması nedeniyle bu konuda farklı ağrı kontrol yöntemleri kullanılarak çeşitli çalışmalar yapıldığını gördük.

Varas ve ark. (157) abdominoplasti sonrası postoperatif ağrıyı kontrol etmek amacıyla intraoperatif olarak uygulanan ketamin ve ketamin ile magnezyumun birlikte verildiği grupları karşılaştırmışlardır. Kontrol grubunda postoperatif 1. saatte ortalama 8 olan VAS skoru 12. Saatte ortalama 5 olarak ölçülmüştür. Ketamin uygulanan grupta 1. Saatte ortalama 7 olan VAS skoru 12. Saatte 4 olarak ölçülmüştür. Ketamin ve magnezyumun birlikte uygulandığı grupta ise 1. Saatte ortalama 7 olan VAS skorunu 12. saatte ortalama 4 olarak tespit etmişler.

Kroll ve ark. (161) abdominal histerektomi geçiren 319 hastada yaptıkları çalışmalarında postoperatif analjezide IV ibuprofen ve morfinin etkilerini karşılaştırmışlar. İbuprofen ve morfinin birlikte uygulandığı grupta dinlenme halindeki VAS skorlarını postoperatif 1. saatte ortalama 7, 12. saatte ise ortalama 3 olarak, sadece morfinin uygulandığı grupta ise istirahat halindeki VAS skorlarını postoperatif 1. saatte ortalama 7, 12. saatte ise ortalama 4 olarak bildirmişler. Bu sonuçlarla IV ibuprofenin güvenli ve iyi tolere edilebilen etkili bir analjezik ajan olduğunu beyan etmişlerdir.

Abo-Zeid ve ark. (156) abdominoplasti operasyonu sonrası postoperatif analjezi amaçlı % 0,25 bupivakain kullanarak uyguladıkları transversus abdominis

alan bloğu ve rektus kılıf bloğunu karşılaştıran çalışma yapmışlar. Blok uygulanmayan hasta grubunda VAS skorlarını postoperatif 4.saatte ortalama 6, rektus kılıf bloğu ve transversus abdominis alan bloğu uygulanan hasta gruplarında 4. Saat VAS skorunu ortalama 3 olarak tespit etmişler.

Biz de çalışmamızda literatürdeki abdominoplasti ve batin cerrahisi ile ilgili yapılmış çalışmalara benzer şekilde, tramadole IV ibuprofen eklediğimiz grupta diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük VAS skorları elde ettik.

İbuprofen, özellikle düşük ve orta dereceli ağrıların tedavisinde sık kullanılan NSAİ özellikte bir ilaçtır. İbuprofenin oral formu uzun süredir kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda geliştirilen IV formu postoperatif analjezide kullanılan ajanlar arasında önemli bir yer edinmiştir (160).

Singla ve ark. (159) ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla IV ibuprofenin etkinliğini araştırmışlar. Hastalar morfin grubu ve IV ibuprofen ile morfinin birlikte verildiği olmak üzere iki gruba ayrılmış. İbuprofenin morfine ilave edildiği grupta sadece morfin uygulanan gruba göre ortalama VAS değerlerinin daha düşük olduğunu saptayıp, daha etkin analjezi sağlandığı sonucuna varmışlar.

Martinez ve ark. (163) abdominal ve ortopedik cerrahi geçiren 206 hastada yaptıkları çalışmada IV ibuprofenin postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmışlar. Tüm hastalarda HKA cihazı ile morfin kullanılmış. İntravenöz ibuprofen eklenen grupta kontrol grubuna oranla ağrı skorlarını daha çok düşürerek daha etkin analjezi sağlandığını ve morfin tüketim oranlarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişler.

Bizde çalışmamızda tramadole IV ibuprofen eklediğimiz grupta diğer gruplara oranla VAS skorlarının anlamlı derecede düştüğünü, postoperatif total opioid tüketiminin azaldığını ve yeterli analjezik etkinlik sağlandığını tespit ettik.

Klinik uygulamada IV ibuprofenin 400 mg/4ml ve 800 mg/8ml flakon olmak üzere 2 formu mevcuttur. İbuprofen için kullanılması gereken en yüksek günlük doz 3200 mg'dır (147).

Literatürde IV ibuprofenin farklı formlarının analjezik etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Xintong Li ve ark. (164) radikal servikal kanser cerrahisi sonrası postoperatif ağrı tedavisi için yaptıkları çalışmada 400 ve 800 mg IV

ibuprofen dozlarını postoperatif ağrı ve opioid tüketimi üzerine etkisini araştırmışlar. Hastalar plasebo, 400 mg IV ibuprofen ve 800 mg IV ibuprofen gruplarına ayrılmış. Ameliyattan sonra her 6 saatte bir toplam 8 doz olmak üzere 48 saat boyunca ibuprofen intravenöz olarak uygulanmış. İntravenöz ibuprofenin 800 mg'lık dozda kullanımının, postoperatif ağrı kontrolü üzerinde 400 mg IV ibuprofen dozuna göre daha etkin analjezi sağladığını ve iyi tolere edildiğini bildirmişler.

Southworth ve ark. (147) ortopedik veya abdominal cerrahi uygulanan 406 hastada opioidlere ek olarak 400 mg ve 800 mg olmak üzere iki ayrı dozda uygulanan IV ibuprofenin, postoperatif analjezi üzerine etkisini araştırmışlar. İlk doz, yaranın kapatılmasının başlangıcında intraoperatif olarak, ardından çalışmanın ilk 48 saati boyunca toplam 8 doz olmak üzere her 6 saatte bir uygulanmıştır. Her iki dozda da kontrol grubuna göre daha etkin bir analjezi sağlandığını ancak ibuprofen 800 mg'ın postoperatif ağrı tedavisinde daha etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir. Bizde yaptığımız çalışmada literatüre uygun olarak daha etkin analjezi sağladığı ve iyi tolere edildiği bildirilen ibuprofenin 800 mg IV formunu ilk dozu operasyon bitiminden 30 dakika önce olmak üzere 24 saat süre içerisinde altı saat aralıklarla uyguladık. Literatüre benzer olarak 800 mg'lık IV ibuprofen dozunun daha etkin analjezi sağladığını tespit ettik.

İbuprofen, diğer NSAID'lere kıyasla COX-1'in COX 2'ye karşı daha düşük bir inhibisyon oranına sahiptir. Böylece ibuprofen daha düşük yan etkilere sahiptir. İbuprofen'in IV formunun araştırma formülasyonları üzerine yapılan çalışmalarda herhangi bir güvenlik endişesi belirtilmemiştir. Bu çalışmalardaki sonuçlara göre; böbrek yetmezliği, gastrointestinal sistem toksisitesi, kanama problemi, transfüzyon gereksinimleri veya hemoglobin seviyeleri üzerinde herhangi bir yan etkisi olmadığı bildirilmiştir (165).

Brinkmann ve ark. (166) yapmış oldukları çalışmada elektif infrarenal aort cerrahisi planlanan hastalarda ameliyattan önce intravenöz 400 mg IV ibuprofen uygulayarak IV ibuprofenin böbrek fonksiyonu üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak infrarenal aort cerrahisi sırasında böbrek fonksiyonunu önemli ölçüde bozmadığını bildirmişlerdir.

Southworth ve ark. (167) 1.752 yetişkin preoperatif ve postoperatif hasta üzerinde yaptıkları çalışmada IV ibuprofenin etkilerini gözlemlemek için, klinik

olarak anlamlı laboratuvar parametrelerindeki değişiklikleri incelemiş ve plasebo ilaç alan hastalarla karşılaştırmışlar. Genel olarak, IV ibuprofenin hem preoperatif hem postoperatif hastalarda, ayrıca cerrahiye sekonder gelişmeyen ağrı veya ateş için uygulandığında hastalar tarafından iyi tolere edildiği sonucuna varmışlar.

Postoperatif akut ağrının tedavisi için sıklıkla kullanılan opioid tramadoldür. Orta şiddetli ağrı seviyelerinin tedavisinde etkilidir (130).

Minkowitz ve ark. (158) abdominoplasti operasyonu olan 370 hastayı dahil ettikleri çalışmada tramadol ve morfini postoperatif analjezi ve yan etki profili açısından incelemişler. Morfin grubunda bulantı görülme insidansı %78 tramadol grubunda ise %69 olarak tespit edilmiş. Postoperatif analjezi ve yan etkiler incelendiğinde analjezik etkinliklerinin benzer olduğu, yan etki açısından tramadol grubunda opioide bağlı yan etki insidansının daha az olduğunu bildirmişler.

Kwok ve ark. (168) alt batin cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif analjezi amaçlı tramadol ve fentanilin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada gruplar arasında benzer analjezik etkinlik görmüşler. Tramadol uygulanan grupta bulantı insidansını %35, fentanil uygulanan grupta ise %46 olarak tespit etmişler. Biz de çalışmamızdaki diğer opioidlere kıyasla daha az yan etki profili, ve güçlü analjezik etkinliği bulunduğu için tramadolü tercih ettik. Çalışmamızda yan etki açısından bulantı oranının sadece ibuporen uygulanan grupta, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde tramadol grubuna kıyasla daha az olduğunu tespit ettik. Bu veriler ışığında IV ibuprofenin yan etki profili açısından cerrahi hastalar için güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmekteyiz.

Multimodal analjezi; değişik etki mekanizmasına sahip bir veya daha fazla analjezik ajan ve analjezi yönteminin kombine edilmesidir. Preemptif analjezi, sistemik etkili analjezikler (opiodler, asetominofen, COX-2 inhibitörleri, NMDA antagonistleri), nöroaksiyel teknikler ve periferik sinir blokları bunlardan birkaçıdır (169). Multimodal analjezi yöntemi ile additif ve sinerjistik etki sağlanarak kullanılan ajanların dozları ve yan etkilerinin azaltılması, analjezik etkinliğin artırılması hedeflenmektedir. Bu amaçla özellikle majör cerrahilerde opioid ile NSAİ ilaçlar birlikte kullanılmakta, analjezik etkinlik artırılmaktadır. Bu sayede total opioid tüketimi ve opioidlere bağlı yan etkiler azaltılmaktadır (170).

Fletcher ve ark. (171) lomber disk cerrahisi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada, parasetamol, ketoprofen, parasetamol+ketoprofen etkinlikleri ve total

opioid tüketimini karşılaştırmışlar. Parasetamol ve ketoprofenin birlikte verildiği grubun postoperatif morfin tüketimi ortalama 23,4 mg, plasebo grubunda ise 58,9 mg, olarak ölçülüp istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlar.

Pınar ve ark.(172) lomber stabilizasyon cerrahisi için ameliyata alınacak 42 hastayı dahil ettikleri çalışmada preoperatif pregabaline eklenen IV ibuprofenin postoperatif analjezi ve morfin tüketimi üzerine etkisini araştırmışlar. Postoperatif analjezi HKA cihazı kullanılarak morfin ve parasetamol ile sağlanmış. Hastaların total morfin tüketimi değerlendirilmiş. Total morfin tüketimi ibuprofen grubunda 48 saatin sonunda yaklaşık 10 mg, pregabalin grubunda ise 48 saatin sonunda yaklaşık 16 mg olarak kaydedilmiş. Hastalarda multimodal olarak preoperatif pregabaline eklenen ibuprofenin kanama ve diğer yan etkilerin insidansını arttırmadan postoperatif ağrı skorlarını ve opioid ihtiyacını güvenli şekilde azalttığı kanısına varılmış.

Bizde çalışmamızda literatürle benzer oranda IV ibuprofen ilave edilen tramadol grubunda total opioid tüketimini daha düşük tespit ettik. Bu verilerimiz ışığında multimodal analjezinin tek grup analjezik kullanımına göre daha etkili olduğunu destekledik.

Memnuniyet değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonucun gruplar arasındaki analjezi süresinin benzer olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızdaki limitasyonlarımız; Covid-19 pandemisi nedeni ile vaka sayılarının azalması sonucu hasta sayımızın düşük olması, sadece 24 saat gözlem yapılması ve uzun dönem etkilerin karşılaştırmamış olmamız sayılabilir. Daha fazla hasta ile yapılmış prospektif, randomize ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇ

Abdominoplasti operasyonu sonrası postoperatif analjezi amacıyla IV olarak kullanılan ibuprofen ve tramadolün operasyon sonrası ilk 24 saatte VAS değerlerini azalttığını tespit ettik. Ancak IV ibuprofen, tramadole ilave edilerek kombine kullanıldığında, VAS skorunu daha etkin düşürmekte, bunun yanında total opiyoid tüketimini de azaltabilmektedir. Opioid tüketimine bağlı görülen bulantı ve kusma sıklığında da anlamlı derecede azalmaya yol açabilmektedir. Multimodal analjezinin bir parçası olarak tramadole eklenen ibuprofenin IV formunun yeterli bir analjezi sağlayarak total opioid tüketimini ve opioid ilişkili yan etki insidansını azaltacağı kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Friedland J.A, and Maffi T.R. "MOC-PS(SM) CME article: abdominoplasty." Plastic and reconstructive surgery vol. 121,4 Suppl (2008): 1-11. doi:10.1097/01.prs.0000305954.35080.8f
2. Abo-Zeid M.A et al. "Surgically-assisted abdominal wall blocks for analgesia after abdominoplasty: A prospective randomized trial." Saudi journal of anaesthesia vol. 12,4 (2018):593-598. doi:10.4103/sja.SJA_303_18
3. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. "Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management." Anesthesiology vol. 100,6 (2004): 1573-81. doi:10.1097/00000542-200406000-00033
4. Morales J.R et al. "Use of abdominal field block injections with liposomal bupivacaine to control postoperative pain after abdominoplasty." Aesthetic surgery journal vol. 33,8 (2013): 1148-53. doi:10.1177/1090820X13510720
5. Kurşun Y.Z. et al. "Ağrılı kanser hastalarının tedavisinde analjezik basamak tedavisinin yeri" [Analgesic step ladder treatment in cancer patients with pain]. Agri : Agri (Algoloji) Derneği'nin Yayın organidir = The journal of the Turkish Society of Algology vol. 27,1 (2015): 26-34. doi:10.5505/agri.2015.08216
6. Hanna M.N. et al. "Regional techniques and outcome: what is the evidence?." Current opinion in anaesthesiology vol. 22,5 (2009): 672-7. doi:10.1097/ACO.0b013e32832f330a
7. Rathmell J.P et al. "Acute post-surgical pain management: a critical appraisal of current practice, December 2-4, 2005." Regional anesthesia and pain medicine vol. 31,4 Suppl 1 (2006): 1-42. doi:10.1016/j.rapm.2006.05.002
8. Svensson C.I, and Yaksh T.L "The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing." Annual review of pharmacology and toxicology vol. 42 (2002): 553 83.doi:10.1146/annurev.pharmtox.42.092401.143905
9. Kehlet H. and Dahl J.B "The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment." Anesthesia and analgesia vol. 77,5 (1993): 1048-56. doi:10.1213/00000539-199311000-00030
10. Gago Martínez A. et al. "Intravenous Ibuprofen for Treatment of Post-Operative Pain: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial." PloS one vol. 11,5 e0154004. 6 May. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0154004

11. Seretis K. et al. "Prevention of Seroma Formation Following Abdominoplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Aesthetic surgery journal* vol. 37,3 (2017): 316-323. doi:10.1093/asj/sjw192
12. Matarasso A et al. "Abdominoplasty: classic principles and technique." *Clinics in plastic surgery* vol. 41,4 (2014): 655-72. doi:10.1016/j.cps.2014.07.005
13. Gutowski K. A. "Evidence-Based Medicine: Abdominoplasty." *Plastic and reconstructive surgery* vol. 141,2 (2018): 286e-299e. doi:10.1097/PRS.0000000000004232
14. Huger W. E. Jr. "The anatomic rationale for abdominal lipectomy." *The American surgeon* vol. 45,9 (1979): 612-7.
15. Miller L. B. et al. "The superiorly based rectus abdominis flap: predicting and enhancing its blood supply based on an anatomic and clinical study." *Plastic and reconstructive surgery* vol. 81,5 (1988): 713-24.
16. Jin S. and Li F. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery* vol. 32,12 (2018): 1611-1614. doi:10.7507/1002-1892.201805088
17. Warner J. P. and Gutowski K.A. "Abdominoplasty with progressive tension closure using a barbed suture technique." *Aesthetic surgery journal* vol. 29,3 (2009): 221-5. doi:10.1016/j.asj.2009.01.009
18. Matarasso A. "Abdominoplasty: a system of classification and treatment for combined abdominoplasty and suction-assisted lipectomy." *Aesthetic plastic surgery* vol. 15,2 (1991): 111-21. doi:10.1007/BF02273843
19. Stock, M., et al. "Manual of Aesthetic Surgery 2." (2005).
20. Jackson I.T. and Downie P.A. "Abdominoplasty--the waistline stitch and other refinements." *Plastic and reconstructive surgery* vol. 61,2 (1978): 180-3. doi:10.1097/00006534-197802000-00004
21. Pollock H, and Pollock T. "Reducing abdominoplasty complications." *Aesthetic surgery journal* vol. 22,5 (2002): 475-6. doi:10.1067/maj.2002.128621
22. Winocour J. et al. "Abdominoplasty: Risk Factors, Complication Rates, and Safety of Combined Procedures." *Plastic and reconstructive surgery* vol. 136,5 (2015): 597e-606e. doi:10.1097/PRS.0000000000001700
23. Bertheuil N. et al. "Abdominoplasty: Risk Factors, Complication Rates, and Safety of Combined Procedures." *Plastic and reconstructive surgery* vol. 137,6 (2016): 1051e-1052e. doi:10.1097/PRS.0000000000002197

24. Villanueva N. L., and Kenkel J.M. "Commentary on: Cosmetic Liposuction: Preoperative Risk Factors, Major Complication Rates, and Safety of Combined Procedures." *Aesthetic surgery journal* vol. 37,6 (2017): 695-697. doi:10.1093/asj/sjw283
25. Williams AC. C. Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420-3.
26. Mavrogenis A.F. et al. "Pharmacies for pain and trauma in ancient Greece." *International orthopaedics* vol. 43,6 (2019): 1529-1536. doi:10.1007/s00264-018-4219-x
27. Chen J. "History of pain theories." *Neuroscience bulletin* vol. 27,5 (2011): 343-50. doi:10.1007/s12264-011-0139-0
28. Aydın, O.N. "Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış." *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2.3 (2002): 37-48.
29. Kuru T. et al. "Erişkinlerde ağrı ve farklı ağrı tedavilerinin prevalansı" [The prevalence of pain and different pain treatments in adults]. *Agri : Agri (Algoloji) Derneği'nin Yayın organidir = The journal of the Turkish Society of Algology* vol. 23,1 (2011): 22-7. doi:10.5505/agri.2011.40412
30. Pak, D. J. et al. "Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications." *Current pain and headache reports* vol. 22,2 9. 5 Feb. 2018, doi:10.1007/s11916-018-0666-8
31. Dimaggio T et al.. "Theintense the pathophysiology of the persistent pain process continues to be the subject of." *Core Curriculum for Pain Management Nursing-E-Book* (2017): 279
32. Phillips M.E., et al. "Pain assessment documentation after opioid administration at a community teaching hospital." *Journal of pharmacy practice* 32.2 (2019): 179-185.
33. Loeser J. D. and Treede R.D. "The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology." *Pain* vol. 137,3 (2008): 473-477. doi:10.1016/j.pain.2008.04.025
34. Lefaucheur J.P. "Clinical neurophysiology of pain." *Handbook of clinical neurology* vol. 161 (2019): 121-148. doi:10.1016/B978-0-444-64142-7.00045-X
35. Sabino G. S., et al. "Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain." *The Journal of Pain* 9.2 (2008): 157-163.
36. Sneddon LU. *Comparative Physiology of Nociception and Pain*. Physiology (Bethesda). 2018 Jan 1;33(1):63-73. doi: 10.1152/physiol.00022.2017. PMID: 29212893.
37. Ellison D.L. "Physiology of Pain." *Critical care nursing clinics of North America* vol. 29,4 (2017): 397-406. doi:10.1016/j.cnc.2017.08.001

38. Fenton B. W et al. "The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain." *Pain management* vol. 5,4 (2015): 297-317. doi:10.2217/pmt.15.27
39. Ramírez B. G., Miranda H. P. and Altermatt C. F.. "Manejo anestésico y analgésico del paciente ortogerátrico." *Rev Chil Anest* 43 (2014): 189-200.
40. Ji, R .R. and Woolf C. J. "Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain." *Neurobiology of disease* vol. 8,1 (2001): 1-10. doi:10.1006/nbdi.2000.0360
41. McEntire D.M. et al. "Pain transduction: a pharmacologic perspective." *Expert review of clinical pharmacology* vol. 9,8 (2016): 1069-80. doi:10.1080/17512433.2016.1183481
42. Eid, S. R. and Cortright D. N. "Transient receptor potential channels on sensory nerves." *Handbook of experimental pharmacology* ,194 (2009): 261-81. doi:10.1007/978-3-540-79090-7_8
43. Biemond, A. "The conduction of pain above the level of the thalamus opticus." *A.M.A. archives of neurology and psychiatry* vol. 75,3 (1956): 231-44. doi:10.1001/archneurpsyc.1956.02330210011001
44. Kagitani F. et al. "Afferent nerve fibers and acupuncture." *Autonomic neuroscience : basic & clinical* vol. 157,1-2 (2010): 2-8. doi:10.1016/j.autneu.2010.03.004
45. Jorgensen T.S. "Contributions to the understanding of osteoarthritis pain." (2015).
46. Fields H. L. and Basbaum A.I. "Brainstem control of spinal pain-transmission neurons." *Annual review of physiology* vol. 40 (1978): 217-48. doi:10.1146/annurev.ph.40.030178.001245
47. Melzack R. "Gate control theory: On the evolution of pain concepts." *Pain forum*. Vol. 5. No. 2. Churchill Livingstone, 1996.
48. Price D.D. and Nicholas V.G.. "Does the spinothalamic tract to ventroposterior lateral thalamus and somatosensory cortex have roles in both pain sensation and pain-related emotions?." *The journal of pain* vol. 3,2 (2002): 105-8; discussion 113-4. doi:10.1054/jpai.2002.122950
49. Wiech K. et al. "Neurocognitive aspects of pain perception." *Trends in cognitive sciences* vol. 12,8 (2008): 306-13. doi:10.1016/j.tics.2008.05.005
50. Urban M. O. and Gebhart G.F. "Central mechanisms in pain." *The Medical clinics of North America* vol. 83,3 (1999): 585-96. doi:10.1016/s0025-7125(05)70125-5
51. Almeida T. F. et al. "Afferent pain pathways: a neuroanatomical review." *Brain research* vol. 1000,1-2 (2004): 40-56. doi:10.1016/j.brainres.2003.10.073
52. Almeida, T. F. et al. "Afferent pain pathways: a neuroanatomical review." *Brain research* vol. 1000,1-2 (2004): 40-56. doi:10.1016/j.brainres.2003.10.073

53. Wandner L. D. et al. "The perception of pain in others: how gender, race, and age influence pain expectations." *The journal of pain* vol. 13,3 (2012): 220-7. doi:10.1016/j.jpain.2011.10.014
54. Singh J. A. et al. "The impact of gender, age, and preoperative pain severity on pain after TKA." *Clinical orthopaedics and related research* vol. 466,11 (2008): 2717-23. doi:10.1007/s11999-008-0399-9
55. Vallerand, A. H. Polomano R.C. "The relationship of gender to pain." *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses* vol. 1,3 Suppl 1 (2000): 8-15. doi:10.1053/jpmn.2000.9759
56. Riley J. L. 3rd et al. "Racial/ethnic differences in the experience of chronic pain." *Pain* vol. 100,3 (2002): 291-298. doi:10.1016/S0304-3959(02)00306-8
57. Tang J. and Gibson S.J. "A psychophysical evaluation of the relationship between trait anxiety, pain perception, and induced state anxiety." *The journal of pain* vol. 6,9 (2005): 612-9. doi:10.1016/j.jpain.2005.03.009
58. Conno F. et al. "Pain measurement in cancer patients: a comparison of six methods." *Pain* vol. 57,2 (1994): 161-166. doi:10.1016/0304-3959(94)90219-4
59. McGuire D.B. "The measurement of clinical pain." *Nursing research* vol. 33,3 (1984): 152-6.
60. Katz, J. and Melzack R. "Measurement of pain." *The Surgical clinics of North America* vol. 79,2 (1999): 231-52. doi:10.1016/s0039-6109(05)70381-9
61. Lang J. D. "Pain. A prelude." *Critical care clinics* vol. 15,1 (1999): 1-16. doi:10.1016/s0749-0704(05)70036-1
62. Breivik H. et al. "Assessment of pain." *British journal of anaesthesia* vol. 101,1 (2008): 17-24. doi:10.1093/bja/aen103
63. Arslan M. et al. "Vizüel analog skala ile kanser hastalarında palyatif ağrı tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi." *Family Practice & Palliative Care* 1.1 (2016): 5-8.
64. Carlsson A.M. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain*. 1983 May;16(1):87-101. doi: 10.1016/0304-3959(83)90088-X. PMID: 6602967.
65. Ohnhaus E. E. and Adler R. "Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale." *Pain* vol. 1,4 (1975): 379-384. doi:10.1016/0304-3959(75)90075-5
66. Gracely R.H. "Pain measurement." *Acta anaesthesiologica Scandinavica* vol. 43,9 (1999): 897-908. doi:10.1034/j.1399-6576.1999.430907.x

67. Flaherty S.A. "Pain measurement tools for clinical practice and research." *AANA journal* vol. 64,2 (1996): 133-40.
68. Frampton C. L. and Webb P.H. "The measurement of pain." *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* vol. 23,6 (2011): 381-6. doi:10.1016/j.clon.2011.04.008
69. Ho K et al. "Review of pain-measurement tools." *Annals of emergency medicine* vol. 27,4 (1996): 427-32. doi:10.1016/s0196-0644(96)70223-8
70. Melzack R.. "The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods." *Pain* vol. 1,3 (1975): 277-299. doi:10.1016/0304-3959(75)90044-5
71. Meghani S. H. "A concept analysis of palliative care in the United States." *Journal of advanced nursing* vol. 46,2 (2004): 152-61. doi:10.1111/j.1365-2648.2003.02975.x
72. Lichtner V. et al. "Pain assessment for people with dementia: a systematic review of systematic reviews of pain assessment tools." *BMC geriatrics* vol. 14 138. 17 Dec. 2014, doi:10.1186/1471-2318-14-138
73. Weiner, R. S., ed. *Pain management: A practical guide for clinicians*. CRC press, 2001.
74. Koltzenburg M. "Neural mechanisms of cutaneous nociceptive pain." *The Clinical journal of pain* vol. 16,3 Suppl (2000): S131-8. doi:10.1097/00002508-200009001-00004
75. Lewis T. "Study of Somatic Pain." *British medical journal* vol. 1,4023 (1938): 321-5. doi:10.1136/bmj.1.4023.321
76. Cervero F. and Laird J.M. "Visceral pain." *Lancet (London, England)* vol. 353,9170 (1999): 2145-8. doi:10.1016/S0140-6736(99)01306-9
77. O'Connor A. B. "Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy." *Pharmacoeconomics* vol. 27,2 (2009): 95-112. doi:10.2165/00019053-200927020-00002
78. Campbell J. N. and Meyer R.A. "Mechanisms of neuropathic pain." *Neuron* vol. 52,1 (2006): 77-92. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.021
79. Saitoh Y. et al. "Motor cortex stimulation for central and peripheral deafferentation pain. Report of eight cases." *Journal of neurosurgery* vol. 92,1 (2000): 150-5. doi:10.3171/jns.2000.92.1.0150
80. Dowling J. "Autonomic indices and reactive pain reports on the McGill Pain Questionnaire." *Pain* vol. 14,4 (1982): 387-392. doi:10.1016/0304-3959(82)90146-4
81. Tyrer S. "Psychosomatic pain." *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* vol. 188 (2006): 91-3. doi:10.1192/bjp.188.1.91

82. Carr D. B. and Goudas L.C. "Acute pain." *Lancet* (London, England) vol. 353,9169 (1999): 2051-8. doi:10.1016/S0140-6736(99)03313-9
83. Lim T.K. et al. "Acupuncture and neural mechanism in the management of low back pain—an update." *Medicines* 5.3 (2018): 63.
84. Porth C. *Essentials of pathophysiology: concepts of altered health states*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
85. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy." *Pain. Supplement* vol. 3 (1986): S1-226.
86. Russo C. M. and Brose W.G. "Chronic pain." *Annual review of medicine* vol. 49 (1998): 123-33. doi:10.1146/annurev.med.49.1.123
87. Wu C. L. and Srinivasa N Raja. "Treatment of acute postoperative pain." *Lancet* (London, England) vol. 377,9784 (2011): 2215-25. doi:10.1016/S0140-6736(11)60245-6
88. Wall P.D. "The prevention of postoperative pain." *Pain* vol. 33,3 (1988): 289-290. doi:10.1016/0304-3959(88)90286-2
89. Cousins M. J. "Acute and postoperative pain." *Textbook of pain* ,1994; 380-8.
90. Yang M.M.H. et al. "Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis." *BMJ open* vol. 9,4 e025091. 1 Apr. 2019, doi:10.1136/bmjopen-2018-025091
91. Garimella V. Cellini C. Postoperative Pain Control. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013;26(3):191-6.
92. Joshi G. P. and Ogunnaike B.O. "Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain." *Anesthesiology clinics of North America* vol. 23,1 (2005): 21-36. doi:10.1016/j.atc.2004.11.013
93. Imani F. "Postoperative pain management." *Anesthesiology and pain medicine* vol. 1,1 (2011): 6-7. doi:10.5812/kowsar.22287523.1810
94. Rawal N. "Current issues in postoperative pain management." *European journal of anaesthesiology* vol. 33,3 (2016): 160-71. doi:10.1097/EJA.0000000000000366
95. Brennan T. J. "Pathophysiology of postoperative pain." *Pain* vol. 152,3 Suppl (2011): S33-S40. doi:10.1016/j.pain.2010.11.005
96. Kehlet H. The endocrine-metabolic response to postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1982;74:173-5. doi: 10.1111/j.1399-6576.1982.tb01872.x. PMID: 6953731.
97. Houmes R. J. et al. "Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression." *Anesthesia and Analgesia* 74.4 (1992): 510-514.

98. Cashman J.N. and Dolin S.J. "Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data." *British journal of anaesthesia* vol. 93,2 (2004): 212-23. doi:10.1093/bja/ae180
99. Heller P. H. et al. "Cardiovascular autonomic response during preoperative stress and postoperative pain." *Pain* vol. 18,1 (1984): 33-40. doi:10.1016/0304-3959(84)90124-6
100. Ledowski T. et al. "Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control." *Pain* vol. 153,4 (2012): 759-764. doi:10.1016/j.pain.2011.11.002
101. Argoff C. E. "Recent management advances in acute postoperative pain." *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* vol. 14,5 (2014): 477-87. doi:10.1111/papr.12108
102. Kokki H.. "Ketoprofen pharmacokinetics, efficacy, and tolerability in pediatric patients." *Pediatric Drugs* 12.5 (2010): 313-329.
103. Wang Y. et al. "The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction." *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* vol. 15,1 (2007): 50-9. doi:10.1097/01.JGP.0000229792.31009.da
104. Dorman S., and Kahn R.L. "Anesthesia in the Orthopedic Patient." *Perioperative Care of the Orthopedic Patient* (2014): 53-62.
105. Hopf H.W. and Weitz S. "Postoperative pain management." *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* vol. 129,2 (1994): 128-32. doi:10.1001/archsurg.1994.01420260014002
106. Brown A. K. et al. "Strategies for postoperative pain management." *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* vol. 18,4 (2004): 703-17. doi:10.1016/j.bpa.2004.05.004
107. Carpenter R. L. "Optimizing postoperative pain management." *American family physician* vol. 56,3 (1997): 835-44, 847-50.
108. Jin F. and Chung F. "Multimodal analgesia for postoperative pain control." *Journal of clinical anesthesia* vol. 13,7 (2001): 524-39. doi:10.1016/s0952-8180(01)00320-8
109. Pascoe P. J. "Opioid analgesics." *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* vol. 30,4 (2000): 757-72. doi:10.1016/s0195-5616(08)70005-6
110. Cherny N. I. "Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines." *Drugs* vol. 51,5 (1996): 713-37. doi:10.2165/00003495-199651050-00002
111. Waldhoer M. et al. "Opioid receptors." *Annual review of biochemistry* vol. 73 (2004): 953-90. doi:10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940
112. Reisine T. and Bell G.I. "Molecular biology of opioid receptors." *Trends in neurosciences* vol. 16,12 (1993): 506-10. doi:10.1016/0166-2236(93)90194-q

113. Lötsch J. "Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids." *Journal of pain and symptom management* vol. 29,5 Suppl (2005): S90-103. doi:10.1016/j.jpainsymman.2005.01.012
114. Upton R. N. et al. "Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy." *Clinical pharmacokinetics* vol. 33,3 (1997): 225-44. doi:10.2165/00003088-199733030-00005
115. Marie N. et al. "Role of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in neuroadaptations induced by drugs of abuse, with a focus on opioids and psychostimulants." *Neuroscience and biobehavioral reviews* vol. 106 (2019): 217-226. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.06.006
116. Zöllner C. and Stein C. "Opioid." *Analgesia* . Springer, Berlin, Heidelberg, 2006. 31-63.
117. Finan P. H. et al. "Reward Responsiveness in Patients with Opioid Use Disorder on Opioid Agonist Treatment: Role of Comorbid Chronic Pain." *Pain medicine* (Malden, Mass.), pnab031. 24 Feb. 2021, doi:10.1093/pm/pnab031
118. Harris J.D. "Management of expected and unexpected opioid-related side effects." *The Clinical journal of pain* vol. 24 Suppl 10 (2008): S8-S13. doi:10.1097/AJP.0b013e31816b58eb
119. O'Mahony S. et al. "Current management of opioid-related side effects." *Oncology* (Williston Park, N.Y.) vol. 15,1 (2001): 61-73, 77; discussion 77-8, 80-2.
120. Walsh T.D. "Prevention of opioid side effects." *Journal of pain and symptom management* vol. 5,6 (1990): 362-7. doi:10.1016/0885-3924(90)90031-e
121. Berde C., and Nurko S. "Opioid side effects--mechanism-based therapy." *The New England journal of medicine* vol. 358,22 (2008): 2400-2. doi:10.1056/NEJMe0801783
122. Krimmer H. et al. "Die kombinierte Infusionsanalgesie--Ein alternatives Konzept zur postoperativen Schmerztherapie" [Combined infusion analgesia--an alternative concept in postoperative pain therapy]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen* vol. 57,5 (1986): 327-9.
123. Kelly D. J. et al. "Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities." *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* vol. 48,10 (2001): 1000-10. doi:10.1007/BF03016591
124. Dayer P. et al. "The pharmacology of tramadol." *Drugs* vol. 47 Suppl 1 (1994): 3-7. doi:10.2165/00003495-199400471-00003
125. Bamigbade T. A., and R. M. Langford. "The clinical use of tramadol hydrochloride." *Pain reviews* 5 (1998): 155-182.

126. Dayer P. et al. "The pharmacology of tramadol." *Drugs* vol. 47 Suppl 1 (1994): 3-7. doi:10.2165/00003495-199400471-00003
127. Lee C. R. et al. "Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states." *Drugs* vol. 46,2 (1993): 313-40. doi:10.2165/00003495-199346020-00008
128. Lehmann K. A. "Le tramadol dans les douleurs aiguës" [Tramadol in acute pain]. *Drugs* vol. 53 Suppl 2 (1997): 25-33. doi:10.2165/00003495-199700532-00007
129. Bamigbade T. A., and R. M. Langford. "The clinical use of tramadol hydrochloride." *Pain reviews* 5 (1998): 182-189
130. Grond S., and Sablotzki A. "Clinical pharmacology of tramadol." *Clinical pharmacokinetics* vol. 43,13 (2004): 879-923. doi:10.2165/00003088-200443130-00004
131. Keçik Y. Temel Anestezi. 2.basım, Güneş Tıp Kitapevleri, 2016: 237-244.
132. Rao P. and Knaus E.E. "Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond." *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques* vol. 11,2 81s-110s. 20 Sep. 2008, doi:10.18433/j3t886
133. Rao P. and Knaus E.E. "Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond." *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques* vol. 11,2 81s-110s. 20 Sep. 2008, doi:10.18433/j3t886
134. Moses V.S. and Bertone A.L. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *The Veterinary clinics of North America. Equine practice* vol. 18,1 (2002): 21-37, v. doi:10.1016/s0749-0739(01)00002-5
135. Erdine S. Ağrı. 3.basım, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007:571-580.
136. Mills R.F et al. "The metabolism of ibuprofen." *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* vol. 3,9 (1973): 589-98. doi:10.3109/00498257309151547
137. Scott L. J. "Intravenous ibuprofen: in adults for pain and fever." *Drugs* vol. 72,8 (2012): 1099-109. doi:10.2165/11209470-000000000-00000
138. Smith H. S. and Voss B. "Pharmacokinetics of intravenous ibuprofen: implications of time of infusion in the treatment of pain and fever." *Drugs* vol. 72,3 (2012): 327-37. doi:10.2165/11599230-000000000-00000
139. Smith H. S., and Voss B. "Pharmacokinetics of Intravenous Ibuprofen." *Drugs* 72.3 (2012): 327-337. doi:10.2165/11599230-000000000-00000

140. Scott JL. Intravenous Ibuprofen In Adults For Pain and Fever. *Drugs* 2012; 72 (8): 1099-109.
141. Bookstaver P. B. et al. "Intravenous ibuprofen: the first injectable product for the treatment of pain and fever." *Journal of pain research* vol. 3 67-79. 25 May. 2010, doi:10.2147/jpr.s6993
142. Kroll P. B. "Intravenous ibuprofen for postoperative pain." *Pain management* vol. 2,1 (2012): 47-54. doi:10.2217/pmt.11.68
143. Furey S. A. et al. "Nonprescription ibuprofen: side effect profile." *Pharmacotherapy* vol. 12,5 (1992): 403-7.
144. Kantor T. G. "Ibuprofen." *Annals of internal medicine* vol. 91,6 (1979): 877-82. doi:10.7326/0003-4819-91-6-877
145. Albert K. S. and C M Gernaat. "Pharmacokinetics of ibuprofen." *The American journal of medicine* vol. 77,1A (1984): 40-6. doi:10.1016/s0002-9343(84)80017-0
146. Adams S. S. et al. "Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen." *Toxicology and applied pharmacology* vol. 15,2 (1969): 310-30. doi:10.1016/0041-008x(69)90032-5
147. Southworth S. et al. "A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain." *Clinical therapeutics* vol. 31,9 (2009): 1922-35. doi:10.1016/j.clinthera.2009.08.026
148. Bushra R., and Aslam N. "An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen." *Oman medical journal* vol. 25,3 (2010): 155-1661. doi:10.5001/omj.2010.49
149. Momeni M. et al. "Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain." *Drugs* vol. 66,18 (2006): 2321-37. doi:10.2165/00003495-200666180-00005
150. Austin K. L. et al. "Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: a preliminary report." *Anesthesiology* vol. 53,6 (1980): 460-6. doi:10.1097/0000542-198012000-00005
151. Grass J. A. "Patient-controlled analgesia." *Anesthesia and analgesia* vol. 101,5 Suppl (2005): S44-61. doi:10.1213/01.ane.0000177102.11682.20
152. Macintyre P. E. "Safety and efficacy of patient-controlled analgesia." *British journal of anaesthesia* vol. 87,1 (2001): 36-46. doi:10.1093/bja/87.1.36
153. White P. F. "Use of patient-controlled analgesia for management of acute pain." *JAMA* vol. 259,2 (1988): 243-7.
154. Hong D. et al. "The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia." *Anesthesia and analgesia* vol. 107,4 (2008): 1384-9. doi:10.1213/ane.0b013e3181823efb

155. The American Society of Plastic Surgeons National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics. 2016 Plastic surgery statistics report. S9.7, 2017.
156. Abo-Zeid M. A et al. "Surgically-assisted abdominal wall blocks for analgesia after abdominoplasty: A prospective randomized trial." Saudi journal of anaesthesia vol. 12,4 (2018): 593-598. doi:10.4103/sja.SJA_303_18
157. Varas V. et al. "Intraoperative Ketamine and Magnesium Therapy to Control Postoperative Pain After Abdominoplasty and/or Liposuction: A Clinical Randomized Trial." Journal of pain research vol. 13 2937-2946. 16 Nov. 2020, doi:10.2147/JPR.S276710
158. Minkowitz H. et al. "Intravenous Tramadol is Effective in the Management of Postoperative Pain Following Abdominoplasty: A Three-Arm Randomized Placebo- and Active-Controlled Trial." Drugs in R&D vol. 20,3 (2020): 225-236. doi:10.1007/s40268-020-00309-0
159. Singla N. et al. "A multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled trial of intravenous-ibuprofen (IV-ibuprofen) for treatment of pain in post-operative orthopedic adult patients." Pain medicine (Malden, Mass.) vol. 11,8 (2010): 1284-93. doi:10.1111/j.1526-4637.2010.00896.x
160. Erdogan K., et al. "Comparison of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative multimodal pain management in bariatric surgery: A randomized controlled trial." Journal of clinical anesthesia vol. 50 (2018): 5-11. doi:10.1016/j.jclinane.2018.06.030
161. Kroll PB. et al. "A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen (i.v.-ibuprofen) in the management of postoperative pain following abdominal hysterectomy." Pain practice : the official journal of World Institute of Pain vol. 11,1 (2011): 23-32. doi:10.1111/j.1533-2500.2010.00402.x
162. Ahiskalioglu, E.O. et al. "Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy." Medicine vol. 96,8 (2017): e6200. doi:10.1097/MD.00000000000006200
163. Gago M. A. et al. "Intravenous Ibuprofen for Treatment of Post-Operative Pain: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial." PloS one vol. 11,5 e0154004. 6 May. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0154004
164. Liu X. et al. "A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acute postoperative pain treatment using opioid analgesics with intravenous ibuprofen after radical cervical cancer surgery." Scientific reports vol. 8,1 10161. 5 Jul. 2018, doi:10.1038/s41598-018-28428-4

165. Southworth S. R. and Sellers J.A. "Narrative Summary of Recently Published Literature on Intravenous Ibuprofen." *Clinical therapeutics* vol. 42,7 (2020): 1210-1221. doi:10.1016/j.clinthera.2020.05.004
166. Brinkmann A. et al. "Ibuprofen does not impair renal function in patients undergoing infrarenal aortic surgery with epidural anaesthesia." *Intensive care medicine* 24.4 (1998): 322-328.
167. Southworth S. R. et al. "An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (Caldolor®) in adults." *Journal of pain research* vol. 8 753-65. 23 Oct. 2015, doi:10.2147/JPR.S93547
168. Kwok FJ, and Timmy ST "A comparison of postoperative cognitive function and pain relief with fentanyl or tramadol patient-controlled analgesia." *Journal of clinical anesthesia* 18.3 (2006): 205-210.
169. Akkaya A, et. al. Dexamethasone added to levobupivacaine in ultrasound-guided transversus abdominis plain block increased the duration of postoperative analgesia after caesarean section: a randomized, double blind, controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(5):717-22. PMID: 24668714.
170. Pogatzki Z. E. et al. "Nonopioid analgesics for postoperative pain management." *Current opinion in anaesthesiology* vol. 27,5 (2014): 513-9. doi:10.1097/ACO.0000000000000113
171. Fletcher, D et al. "Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery." *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* vol. 44,5 Pt 1 (1997): 479-85. doi:10.1007/BF03011934
172. Pınar H. U. et al. "Effects of Addition of Preoperative Intravenous Ibuprofen to Pregabalin on Postoperative Pain in Posterior Lumbar Interbody Fusion Surgery." *Pain research & management* vol. 2017 (2017): 1030491. doi:10.1155/2017/1030491
173. Varas V. et al. "Intraoperative Ketamine and Magnesium Therapy to Control Postoperative Pain After Abdominoplasty and/or Liposuction: A Clinical Randomized Trial." *Journal of pain research* vol. 13 2937-2946. 16 Nov. 2020, doi:10.2147/JPR.S276710