



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

**KALÇA ARTROPLASTİSİNDE PREEMPTİF VE
PEROPERATİF UYGULANAN PARASETAMOLÜN
POSTOPERATİF MORFİN TÜKETİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ahu Dudu AKARCA
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hayri T. ÖZBEK**

ADANA- 2008

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan Işık'a, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Hayri Özbek'e, önerileri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen Doç. Dr. Yasemin Güneş'e, Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri; Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Prof. Dr. Tayfun Güler'e, Doç. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, Doç. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Doç. Dr. Murat Gündüz'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, asistanlık eğitimim sırasında bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Hasan Akman'a, Prof. Dr. Anış Arıboğan'a ve Prof. Dr. Okan Balcıoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Ortopedi Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık eğitimim süresince desteğiyle beni güçlendiren sevgili arkadaşım Dr. Zehra Hatipoğlu'na, ayrıca arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım, çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar varlıklarıyla bana hep destek olan, canım aileme, hayatı paylaştığım eşim Muharrem'e ve yaşama sevincim oğlum Tolga'ya teşekkür ederim.

Ahu Dudu Akarca

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ.....	v
KISALTMA LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kalça Eklemi Artroplastisinin Tarihçesi.....	2
2.2. Kalça Eklemi Artroplastisinin Cerrahisi.....	2
2.2.1. Kalça Eklemi Artroplastisinin Cerrahi Endikasyonları	3
2.2.2. Kalça Eklemi Artroplastisinin Cerrahi Kontraendikasyonları.....	3
2.2.3. Kalça Artroplastisinin Komplikasyonları	3
2.2.3.1. Lokal Komplikasyonlar	3
2.2.3.2. Genel Komplikasyonlar	3
2.3. Kalça Artroplasti Cerrahisinde Anestezi	4
2.4. Ağrı	4
2.5. Ağrı Sınıflaması.....	5
2.5.1. Akut Ağrı	5
2.5.1.1. Yüzeysel Ağrı.....	5
2.5.1.2. Derin Somatik Ağrı.....	5
2.5.1.3. Visseral Ağrı	5
2.5.2. Kronik Ağrı.....	6
2.6. Ağrı Yolları.....	6
2.6.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar	6
2.6.2. Birinci Sıra Nöronlar	6
2.6.3. İkinci Sıra Nöronlar	7
2.6.4. Spinotalamik Yol	7
2.6.5. Alternatif Ağrı Yolları	8
2.6.6. Üçüncü Sıra Nöronlar	8

2.7. Postoperatif Ağrı.....	8
2.7.1. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler.....	9
2.7.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	9
2.7.1.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri	9
2. 7. 1. 3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri	9
2.7.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri	10
2.7.1.5. Hematolojik Etkileri	10
2.7.2. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri	10
2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi	11
2.7.3.1. HKA’de Kullanılan Kavramlar.....	11
2.7.3.2. HKA Kontrendikasyonları.....	12
2.7.3.3. HKA’de Kullanılan Ajanlar.....	12
2.7.3.4. HKA Uygulama Yolları.....	12
2.8. Opioid analjezikler.....	13
2.8.1. Opioidlerin Sınıflandırılması	13
2.8.2. Sistemik Etki Mekanizmaları.....	13
2.8.3. Morfin	15
2.9. Preemptif Analjezi	15
2.10. İntravenöz Parasetamol.....	16
2.10.1. Farmakokinetik Özellikleri	16
2.10.2. Farmakodinamik Özellikleri	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Değerlendirilmesi	22
3.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS)	22
3.1.2. Postoperatif Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi	23
3.1.3. İstatistiksel İncelemeler	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Demografik Bulgular	24
4.2. Hemodinamik Değişiklikler.....	24
4.2.1. Grupların Postoperatif Sistolik Kan Basıncı Değerleri.....	24
4.2.2. Grupların Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri.....	25
4.3. Grupların Postoperatif Ağrı Skorları	26
4.4. Grupların Postoperatif Solunum Sayıları.....	27

4.5. Grupların Postoperatif Oksijen Satürasyon Değerleri	27
4.6. Grupların Postoperatif Sedasyon Değerleri	28
4.7. Grupların Postoperatif Dönemdeki Morfin Tüketim Değerleri	28
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	36
8. ÖZGEÇMİŞ	43

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Opioid Reseptörleri ve Klinik Etkileri	14
Tablo 2. Vizüel Analog Skala (VAS)	22
Tablo 3. Sedasyon Skalası	23
Tablo 4. Olguların Demografik Verileri	24
Tablo 5. Grupların Postoperatif Sistolik Kan Basınç Değerleri	25
Tablo 6. Grupların Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri	25
Tablo 7. Grupların Postoperatif VAS Değerleri	26
Tablo 8. Grupların Postoperatif Solunum Sayısı Değerleri	27
Tablo 9. Grupların Postoperatif Oksijen Satürasyon Değerleri	27
Tablo 10. Grupların Postoperatif Sedasyon Değerleri	28
Tablo 11. Grupların Postoperatif Morfin Tüketim Değerleri.....	28

KISALTMA LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
COX	: Siklooksigenaz
DKB	: Diastolik kan basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
GIS	: Gastrointestinal sistem
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
İ. m.	: İntramuskuler
İ. v.	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NIBP	: Non İnvaziv Blood Pressure (Non İnvaziv Kan Basıncı)
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NSAİİ	:Non-Steroid Anti İnflamatuar ilaç
OKB	: Ortalama kan basıncı
PCS	: Hasta Kontrollü Sedasyon
PMMA	: Polimetilmetakrilat
S. c.	: Subkutan
SGOT	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
SGPT	: Serum glutamik piruvik transferaz
SKB	: Sistolik kan basıncı
SPSS	: Statistic Package for Social Science
SpO ₂	: Oksijen saturasyon değeri
TENS	: Trans-kutan sinir stimülasyonu
UHMWPE	: Yüksek molekül ağırlıklı polietilen
WDR	: Wide dynamic rage
VAS	: Visuel Analog Scala
VRS	: Verbal Rating Scala

ÖZET

Kalça Artroplastisinde Preemptif ve Peroperatif Uygulanan Parasetamolün Postoperatif Morfin Tüketimi Üzerine Etkisi

Amaç: Kalça artroplastisi uygulanacak hastalarda postoperatif ağrı ve beraberindeki emosyonel değişiklikler, hemodinamik instabilite sık karşılaşılan problemlerdir. Bu operasyonlarda postoperatif ağrı kontrolünde sık kullandığımız yöntemlerden biride hasta kontrollü analjezi uygulamasıdır. Biz bu çalışmada preemptif ve peroperatif i.v. yoldan tek doz parasetamol uygulamasının postoperatif morfin tüketimi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık. .

Gereç ve Yöntem: Fakültemiz Etik Kurul onayı ve olguların yazılı onayları alındıktan sonra kalça artroplastisi uygulanacak toplam 60 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Grup I'e; preemptif 30 mg/kg parasetamol 15 dk. i.v. infüzyon şeklinde verilip, operasyon bitiminden 30 dk. önce 0,2 mg/kg morfin i.v. bolus yapıldı. Grup II'ye; peroperatif operasyon bitiminden 45 dk. önce 30mg/kg parasetamol i.v. infüzyonu verilip, takibinde 0,2 mg/kg morfin i.v. bolus yapıldı. Grup III'e; operasyon bitiminden 30 dk. önce 0,2 mg/kg morfin i.v. bolus yapıldı. . Her üç gruba da postoperatif hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulaması ile morfin (100cc SF içine 40 mg konulup, 0,02 mg/kg HKA doz,15 dk kilitli kalma süresi) infüzyonuna başlandı ve antiemetik olarak ondansetron i.v. (4 mg) yapıldı.

Postoperatif sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp hızı, O₂ saturasyon değerleri, VAS skorları, HKA morfin total dozu ve oluşabilecek yan etkiler not edilerek değerlendirildi.

Bulgular: Grupların demografik özellikleri, operasyon süreleri, hemodinamik parametreleri birbirine benzerdi. İlk 24 saatteki total morfin tüketimi grup I'de 11,8±8,6 mg, grup II'de 18,20±10,9 mg, grup III'de 23,40±11,2 mg olarak saptandı. Grup III'deki morfin tüketimi, grupI'den istatistiksel olarak daha yüksekti. Yan etkiler açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç:Total kalça artroplastisinde, postoperatif ağrı yönetiminde, tek doz preemptif olarak uygulanan parasetamolün yan etkilere yol açmaksızın postoperatif morfin tüketimini azalttığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hasta Kontrollü Analjezi, Morfin, Preemptif Analjezi, Parasetamol, Total Kalça Artroplastisi.

ABSTRACT

The Effect of Paracetamol Postoperative Morphine Consumption in Application of Preemptive and Perioperative Hip Replacement

Purpose: Postoperative pain with emotional changes and hemodynamic instability are frequently observed problems in total hip replacement surgery. Patient Controlled Analgesia is also after used method in postoperative pain management. In this study, we aimed to determine the effect of postoperative morphine consumption in applying preemptive and perioperative paracetamol via i.v.

Material and Methods: After approval of Faculty Ethical Committee and patient consent, 60 patients who are applied total hip replacement surgery were included the study. Patients randomly divided into three groups. Group I were received preemptive 30mg/kg paracetamol in 15 minutes via i.v. infusion. Then, 0,2 mg/kg morphine was administered via i.v. bolus on 30 minutes before the end of operation. Group II were administered 30 mg/kg paracetamol via i.v. infusion on 45 minutes before the end of perioperative operation. Also, 0,2 mg/kg morphine was administered via i.v. bolus. Group III were received 0,2 mg/kg morphine via i.v. bolus on 30 minutes before the end of operation. Morphine (40 mg diluted with 100 cc SF, 0,02 mg/kg PCA, 15 minutes locked in time) infusion started with PCA for the all three groups and (4 mg) ondansetron was administered via i.v. Postoperative systolic and diastolic blood pressures, heart rate, O₂ saturation values, VAS scores, PCA morphine total doses and possible side effects were recorded.

Results: Demographic data, operation times and hemodynamic parameters of groups were similar. Total morphine consumption was recorded in 24 hours for group I was $11,8 \pm 8,6$ mg, group II was $18,20 \pm 10,9$ mg, group III was $23,40 \pm 11,2$ mg.

Morphine consumption of group III was statistically higher than group I. However there were not any significant difference in side effects between the groups.

Conclusions: We concluded that single dose preemptive paracetamol management reduce postoperative morphine consumption without side effects in total hip replacement surgery.

Key Words: Patient Controlled Analgesia, Morphine, Preemptive Analgesia, Paracetamol, Total Hip Replacement.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrı şeklidir. Organ sistemleri üzerine olumsuz etkileri olan ağrının ortadan kaldırılması organizmanın homeostazisi için son derece önemlidir. ¹ Postoperatif ağrı kişisel farklılıklar göstermekte olup, hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı, cerrahinin tipi, yeri ve süresi, postoperatif komplikasyonlar, preoperatif ve postoperatif uygulanan analjezi teknikleri ve postoperatif bakım kalitesi, etkileyen faktörler arasındadır.

Tüm bu bilgilerin ışığında uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli bir rol oynar. ²

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde opioidler, non-opioidler ve lokal anesteziyeler kullanılmaktadır. ⁽³⁾ Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninergik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajan olup gastrik mukozal irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmaz. ⁴⁻⁷

Ağrı tedavisinde yaygın kullanım alanı olan morfin, hem spinal hemde supraspinal düzeyde analjezi oluşturur. ^{8,9}

Son zamanlarda farklı analjeziklerin birlikte kullanımı ile aditif yada sinerjistik etkileri sayesinde yeterli analjezi elde edilebileceği ve uygulanan daha düşük analjezik dozu nedeniyle yan etkilerin azaltılabileceği görüşü ön plandadır.

Bu çalışmada kalça artroplastisi operasyonu uygulanan hastalarda preemptif ve peroperatif tek doz parasetamol kullanımının, güçlü bir opioid olan morfinin postoperatif kullanım miktarına olan etkisinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalça Eklemi Artroplastisinin Tarihçesi

Hareketsiz ya da ağrılı bir eklemden mümkün olduğunca ağrısız hareket elde etme amacıyla yapılan rekonstrüksiyonlara artroplasti denir. John Rhea Barton ilk kez 1826'da artroplasti amaçlı osteotomi yapmıştır. Ollier 1885 yılında, interpozisyon artroplastisini başlatmıştır. J. B. Murphy 1913 yılında, fragmanlar arasında faysa ya da yağ flebi yerleştirerek interpozisyon artroplastisi geliştirmiştir.^{10,11} Smith Petersen 1923 yılında, cam ve plastik kullanarak mold artroplastisi uygulamıştır. Bateman ise mold artroplastisi gibi iki yöne hareket sağlayan bipolar protezleri geliştirmiştir.¹²

Günümüzde kullanılan, asetabulumun çimento kullanılarak yüksek molekül ağırlıklı polietilen (UHMWPE) ile değiştirilmesi işlemi ilk kez 1962'de Sir John Charnley tarafından uygulanmıştır.^{13,14}

2.2. Kalça Eklemi Artroplastisinin Cerrahisi

Artroplasti cerrahisi parsiyel veya total kalça protezi şeklinde yapılır. Parsiyel kalça protezinde sadece femoral komponent kullanılır, asetabulum sağlamdır. Total kalça protezinde ise hem femoral hem de asetobuler komponentler kullanılır. Cerrahi, protezin kemiğe tespiti için; çimentolu kalça protezi ve çimentosuz kalça protezi olmak üzere iki türdür. Bunların dışında, hibrid sistem denilen çimentolu (femoral komponent) ve çimentosuz (asetobuler komponent) protez şekli vardır.¹⁵⁻¹⁹ Çok yüksek moleküler ağırlıklı polietilen ve polimetilmetakrilat (PMMA) protezin yapımında kullanılan materyallerdir.²⁰⁻²²

2.2.1. Kalça Eklemi Artroplastisinin Cerrahi Endikasyonları

Medikal tedaviye yanıt vermeyen, hastanın yaşam konforunu önemli ölçüde düşüren ağrı ve fonksiyonel hareket kısıtlılığı cerrahi endikasyonları oluşturur. ²³⁻²⁷

2.2.2. Kalça Eklemi Artroplastisinin Cerrahi Kontraendikasyonları

Kalça ekleminde aktif enfeksiyon, hızlı kemik harabiyeti yapan hastalığın bulunması, abduktör adelelerin yokluğu veya yetersizliği, ilerleyici nöromusküler hastalıkların bulunması artroplasti cerrahisinde kontraendikasyonları oluşturur. ^{21,28,29}

2.2.3. Kalça Artroplastisinin Komplikasyonları

2.2.3.1. Lokal Komplikasyonlar

a) Ameliyat sırasında: Femur, asetabulum pubis kolu kırıkları, siyatik ve femoral sinir yaralanmaları, mesane yaralanmaları, kanama.

b) Ameliyat sonrasında: Hematom, yüzeysel veya derin enfeksiyon, çıkık veya yarı çıkık, femur kırığı, ekstremitelerde uzunluk farkı, trokanter majörün kaynamaması, tel kırılması, protezin kırılması, heterotopik kemikleşme.

2.2.3.2. Genel Komplikasyonlar

Tromboemboli, tromboflebit, akciğer embolisi, kanama, şok, transfüzyon reaksiyonları, hepatit, idrar retansiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, gastrointestinal sistem kanaması, ileus, akut kolesistit, akut kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, kardiyak arrest, yağ embolisi. ^{10,21,23,30,31}

2.3. Kalça Artroplastisi Cerrahisinde Anestezi

Genel veya rejyonel anestezi uygulanabilir. Genel anestezi sırasında iyi bir kas gevşemesi sağlanmalıdır. Kanamayı azaltmak amacıyla kontrollü hipotansiyon yapılabilir. Protezin yerleştirilmesi aşamasında tespit için kullanılan çimento hastada hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle, hipovoleminin önlenmesi, oksijen miktarının artırılması önemlidir.³²

Epidural, spinal veya kombine epidural spinal anestezi uygulanan rejyonel yöntemlerdir. Bu yöntemler kanamanın az olması, mental durumun daha az etkilenmesi, derin ven trombozu riskinin azalması vb. nedenlerle tercih edilebilir. Uzun etkili bir lokal anestetik ilacın kullanılması veya katater yerleştirilmesi ile postoperatif analjezi de sağlanmış olur.

2.4. Ağrı

Vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedenle bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensorial, emosyonel, hoş olmayan bir duygudur.³³⁻³⁶ Dokularda hasara yol açan veya açabilecek kapasitede olan uyarılara “noksiyöz uyarılar” denir. Santral sinir sistemi noksiyöz uyarıyı araştırarak ve cevap verecek çeşitli mekanizmalarla donatılmıştır. Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan bu elektrokimyasal olayların bütününe “nosisepsiyon ” adı verilmektedir.^{35,37-39}

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört farklı fizyolojik işlemten geçmesi gereklidir.

a) Transdiksiyon, sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

b) Transmisyon, oluşan elektriksel aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır.

c) Modülasyon, nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır.

d) Persepsiyon, diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır.^{34,36}

2.5. Ağrı Sınıflaması

2.5.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur.³⁷

Nedeni; hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılardır. Şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık izlenen şekli, posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır.^{38,39}

2.5.1.1. Yüzeyel Ağrı

Cilt ciltaltı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir.³⁹

2.5.1.2. Derin Somatik Ağrı

Orjini; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır.

2.5.1.3. Visseral Ağrı

İç organların veya onların örten oluşumların (pariyetal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört subtipi tanımlanır.

I. Tam lokalize visseral ağrı, II. Lokalize pariyetal ağrı, III. Yansıyan visseral ağrı, IV. Yansıyan pariyetal ağrı.

Çok kere sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte.

Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve çok kere batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya pariyetal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik algıların santral sinir sisteminden yansımasıyla ilgilidir.⁴⁰

2.5.2. Kronik Ağrı

Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik noisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar.⁴⁰

2.6. Ağrı Yolları

2.6.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantiya jelatinozda arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır.^{32,36,40}

2.6.2. Birinci Sıra Nöronlar

Bunların çoğu aksonlarının proksimal uçlarını medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla her segmente (servikal, torasik, sakral) gönderir. Dorsal boynuza girdikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir.

2.6.3. İkinci Sıra Nöronlar

Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur. Ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir.

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve prensip olarak assendan ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifik veya geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic range = WDR).^{37,40} Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronları ise noksiyöz ve nonnoksiyöz afferent impulsları alırlar.

I. lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarılara cevap verir. II. laminaya substantia gelatinosa da denir ve çok sayıda inter nöronları içerir, cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır. III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul ederler. VIII-IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar.^{42,43}

Morfin spesifik bir laminar etkiye sahiptir. Lamina I ve lamina V hücreleri arasındaki iletim üzerinde ve bunların spontan aktivitesinde supresyon oluşturur (bu iki etki ağrıya cevap olarak bilinir).⁴³

2.6.4. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur.⁴⁰

2.6.5. Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desenden yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyuşsal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir.

Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur.^{37,40}

2.6.6. Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alır ve aksonlarını parietal korteksin posterolateral girus'unun I. ve II. somatosensöriyel alanlarına ve fissura silvi'nin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur.

2.7. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü ile giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmesi sonucunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarında azalma görülür. Bu durum solunum, dolaşım, gastrointestinal, renal ve otonom

sinir sistemlerinde olumsuz etkiler meydana getirir. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler.^{33,37,40-43}

2.7.1. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler

2.7.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Vücut O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyarılarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlar sonucunda spinal reflekse cevap olarak kas spazmı gelişir.

Göęüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, atelektazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelektazi oluşumuna neden olur.⁴¹

2.7.1.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O₂ gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de arttırır.

2. 7. 1. 3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler.⁴¹

2.7.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

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

2.7.1.5. Hematolojik Etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir.

Stres lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelial sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır.^{33,37,40-43}

2.7.2. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Ağrının sebep olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilere dolayı postoperatif ağrı kontrolü giderek önem kazanmaktadır.⁴⁴ Postoperatif ağrı için ideal bir tedavi yöntemi yoktur. Hastanın fizik durumu, yaşı, ağrının şiddeti ve beklenen süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınmalı ve mümkünse analjezi yöntemi anestezi uygulanmasının bir parçası olarak anestezi öncesinde planlanmalıdır.

Sistemik olarak i.m., i.v., oral, sublingual, rektal, intranazal, transdermal uygulamalar analjezi yönetiminde etkin yöntemlerdir. Rejyonel ağrı tedavi yöntemleri etkin bir postoperatif analjezi sağlar. Bu yöntemlerin dışında transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS), elektroakupunktur uygulamaları, hipnoz ve telkin yöntemleriyle, psikolojik analjezi ve HKA alternatif yöntemler olarak uygulanabilir.^{45,33,36,38}

2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta kontrollü analjezi, kapalı devre ağrı kontrol sistemi olup, ağrının kontrolünde hasta aktif rol oynar. Hekimin önceden programladığı dozda ilacı, hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabildiği bir sistemdir. HKA’de iki yöntem vardır:

a) Bazal infüzyonlu: Bu yöntemle bir yandan sürekli bazal infüzyon devam ederken; diğer yandan da ağrısı oldukça, hasta tarafından infüzyon pompasının butonu kullanılarak ek dozlar yapılabilir.

b) Bazal infüzyonsuz: Bazal infüzyon kullanmaksızın sadece hastaların butonu kullandıkları yöntemdir. ⁴⁶⁻⁵¹

Avantajları: İlgili ilacın plazmadaki konsantrasyonunu sabit bir düzeyde tutulmasını sağlar, daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanması hastanın fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanması olarak sıralanabilir. Hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır.

2.7.3.1. HKA’de Kullanılan Kavramlar

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

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

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

d) Limitler: Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girer.

e) Bazal infüzyon: Bir çok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Bolus isteğine

göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini artırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür. ⁴⁷⁻⁵⁴

2.7.3.2. HKA Kontrendikasyonları

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

2.7.3.3. HKA’de Kullanılan Ajanlar

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

2.7.3.4. HKA Uygulama Yolları

IV, IM, SC, oral, rektal, epidural, intranazal, diğer(Sublingual vs)

2.8. Opioid analjezikler

2.8.1. Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler papaver somniformundan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır. Opioidler yapılarına göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opioidler olarak 3 grupta incelenebilir.⁵⁵

a) Doğal Opioidler

- Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
- Benzilizokinolin türevleri: Papaverin

b) Sentetik opioidler

- Morfinan türevleri: Levorfanol
- Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen
- Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin
- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

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

2.8.2. Sistemik Etki Mekanizmaları

Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler.⁵⁵⁻⁵⁷ Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.

Opioidler analjezik dozlarda kan basıncında, kalp ritmi ve atım hızında direkt olarak önemli etki göstermezler. Santral sinir sistemine etkilerini daha çok μ reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyuşal dorsal boynuz projeksiyon

hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Analjezik dozlarda kullanıldıklarında bilinç kaybına neden olmazlar.

Tüm μ reseptör stimulatörü olan opioidler doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin CO₂'ye cevap verme yeteneğini ve hipoksiye karşı solunumsal cevabı da azaltırlar.

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

Tablo 1. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi μ_1 Respiratuar depresyon μ_2 Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta endorfin
Kapa	Respiratuar depresyon Spinal analjezi Sedasyon	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin
Delta	Analjezi Davranışsal ve respiratuar depresyon Epileptojenik etki	Lö-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriyazis Taşikardi, hipertansiyon Halüsinasyonlar Respiratuar stimülasyon	Pentazosin Nalorfin
Epsilon	Stres cevap	Beta endorfin

2.8.3. Morfin

Fenantren grubunun üyesidir. Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak kullanılır. Karaciğerde konjugasyon yoluyla metabolize olur. Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi şeklinde sıralanabilir. Morfin ile derin bir hipotansiyon görülebilir; çünkü vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı gibi faktörlerin kombine etkileri buna neden olabilir. Morfin gastrointestinal sistemde düz kas tonusunu artırır ve ciddi sfinkter spazmına neden olur. Hipofiz ve adrenal cevabı bloke eder, ACTH salınımını inhibe eder. Morfin solunum depresyonuna yol açabilir.

2.9. Preemptif Analjezi

Cerrahi girişim sırasında ya da perioperatif dönemde oluşabilecek ağrılı uyarılar sinir sisteminde bazı değişikliklere yol açarak postoperatif ağrı oluşumunun artması üzerine etkisi olduğu bilinmektedir

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemptif Analjezi” kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır.⁵⁸

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

Sensitivite değişikliğinden yukarıda da söz edildiği üzere iki mekanizma sorumlu tutulur:

- a. Periferik sensitizasyon (primer duysal nöronlardaki sensitivite artışıdır),

b. Santral sensitizasyon (tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulsların m. spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişikliği nedeniyle oluşur). Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların Aδ ve C liflerindeki nosiseptörlerdeki duyarlılık artışı ve buna bağlı olarak ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur. Santral sensitizasyonda ise Aβ liflerinin santral sinir sistemindeki değişikliklere bağlı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlaması vardır. Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu nedenle klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bundan dolayı perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir.⁵⁹⁻⁶²

Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar: Opioidler (morfin, fentanil, meperidin), lokal anestezikler (lidokain, bupivakain) ve nonsteroid antiinflamatuarlardır. (indometazin, diklofenak, diflunisal, parasetamol, ibuprofen, tenoksikam, tramadol)^{60,63-67} Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural, sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanır.

2.10. İntravenöz Parasetamol

2.10.1. Farmakokinetik Özellikleri

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

Parasetamol başlıca iki majör hepatik yolla karaciğerde metabolize olur:

Glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu. Küçük bir fraksiyonu sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinon imine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır.

Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutasyon oluşumunda öncül olan asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır.⁶⁸

Parasetamol kullanımı nefrotoksisite riski doz bağımlıdır.⁶⁹ NSAİ ilaçlardan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içinde başlıca glukronid (% 60-80) ve sülfat (% 20-30) konjugatları olarak atılır. % 5 ten daha azı değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klerensi 18 L/saattir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5-2 saat daha kısadır. Yeni doğanlarda ise bebeklerden yaklaşık 3,5 saat daha uzun olur. Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klerensi<30ml/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Bu nedenle doz ayarı gerekli değildir.

2.10.2. Farmakodinamik Özellikleri

Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır.⁷³ Parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Parasetamol verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer. Klinik uygulamada parasetamol nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tipik olarak gözlenen ve periferik siklooksijenaz-1(COX-1) inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmaz.⁷¹ Yakın zaman önce, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek dozlarda bulunan üçüncü ayrı bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol yada NSAİ ilaçlar gibi analjezik antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleri ile inhibe olmamaktadır. COX-3 ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır.⁷²

Parasetamolün etki mekanizmasının prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen bir etki alanı, parasetamolün etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir .⁷¹

Parasetamolün bir enjektabl formunun varlığı, parasetamolün plazma seviyesi, pik konsantrasyonları ve klinik etkinliği arasındaki ilişkiyi açıklayan farmakodinamiği hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır. Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı yada ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur.⁷² Çalışmalar parasetamolün tek yada tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler yada solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir.⁷² Tek başına kronik özelliği yoktur. Page ve ark., NSAİ ilaç kullanan hastalarda kardiyak dekompanzasyon riskinin iki katına çıktığını ve belirgin bir doza bağlı etki görüldüğünü öne sürmüşlerdir, bunun da NSAİ ilaçların renal toksisitesi ile ilgili olduğu öne sürülmektedir.⁷³

Veriler günde 4 grama kadar olan dozlarda parasetamolün olumlu bir renal güvenilirlik profili olduğunu ve hatta altta yatan renal hastalığı olanlarda ilk seçenek analjezik olarak tercih edilmeye devam ettiğini göstermektedir.⁷⁴

Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır.⁷⁵ Ancak yinede parasetamol kullanımında bazı uyarılarda bulunulmalıdır. Parasetamol, hepatosellüler yetersizlik, ciddi renal yetersizlik, kronik alkolizm, kronik malnutrisyon, dehidratasyon durumlarında ve alkol alan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Önerilenden daha yüksek dozlar, çok ciddi karaciğer hasarı riskini beraberinde getirir. Karaciğer hasarının klinik bulgu ve belirtileri genellikle ilk olarak iki gün sonra ortaya çıkar, 4-6 gün sonra ise maksimuma ulaşır. Mümkün olduğunca çabuk bir şekilde antidot uygulanmalıdır. Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon yada kanama yapmaz. Opioidlerin tersine, parasetamol reseptörlere bağlanma yolu ile ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir, bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon yada solunum depresyonu oluşturmaz. İntravenöz parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır.⁷⁶ Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak malezi, hipotansiyon, nötropeni, basit deri döküntüsü yada ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir.

İntravenöz parasetamolün pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre çok daha fazla olduğu bununda kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Bu da serebrospinal sıvıda yüksek parasetamol konsantrasyonu ile sonuçlanır. İntravenöz parasetamol ile oral formun tersine 2 grama kadar tavan etki gözlenmemiştir.⁷⁷ Parasetamolle oluşturulan analjezi olasılıkla kan beyin bariyerini geçme ve merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin bir sonucudur. Oral parasetamol pek çok farklı cerrahi sonrası durumda ağrıda etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Ancak, oral tedavilerin cerrahi sonrası kullanımını öneren düzenlemeler, oral parasetamol kullanımının orta şiddetli ağrılarda yada cerrahiden birkaç gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu göstermektedir. Enjekteabl bir formun kullanıma sunulması, parasetamolün postoperatif durumlardaki potansiyel rolünü artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, oral parasetamolle karşılaştırıldığında, parenteral olarak uygulanan parasetamolün daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu, daha etkin olduğu, daha uzun bir etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır.⁷⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kasım 2006 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütüldü.

Klinik İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu izni ve olguların yazılı onayları alınarak kalça artroplastisi cerrahisi uygulanacak 60 hasta çalışma kapsamına alındı.

Operasyon esnasında komplikasyon gelişenler, NSAİİ karşı alerjisi olanlar, pıhtılaşma bozukluğu veya kan diskrazisi olanlar, malignite saptananlar veya sitotoksik ilaç kullananlar, astma şikayeti olanlar, aspirine duyarlılığı olanlar, GİS hastalığı olanlar (son 6 aylık sürede gastrit, ülser, ösafagial varisi olanlar), koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, valvüler kalp hastalığı olanlar, son 30 gün içinde herhangi bir ilaç araştırmasına katılanlar ve hamilelik, böbrek yetmezliği, alkol bağımlılığı, solunum problemi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların operasyon öncesi; fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Tüm laboratuvar testleri hastanemizde standart yöntemler kullanılarak yapıldı. Yapılan testlerde tüm hastaların hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, koagülasyon parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzim değerleri (SGOT, SGPT), kan üre azotu, kreatinin, açlık kan şekeri, total bilirubin değerleri kontrol edildi.

Hastalara uygulama ve hasta kontrollü analjezi (HKA) hakkında bilgi verildi. Bu bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar postoperatif analjezi amaçlı olarak randomize üç gruba ayrıldı:

Grup I'e: Preemptif 30 mg/kg parasetamol 15 dk. i.v. infüzyon şeklinde verilip, operasyon bitiminden 30 dk. önce 0,2 mg/kg morfin i.v. bolus yapıldı.

Grup II'ye: Peroperatif operasyon bitiminden 45 dk. önce 30mg/kg parasetamol i.v. infüzyonu verilip, takibinde 0,2 mg/kg morfin i.v. bolus yapıldı.

Grup III'e: Operasyon bitiminden 30 dk. önce 0,2 mg/kg morfin i.v. bolus yapıldı.

Postoperatif analjezi sağlamak amacıyla bazal infüzyonsuz HKA yöntemi (Abbott Acute Pain Manager-APM, Pain Manager Provider) kullanıldı. Her üç gruba da postoperatif HKA uygulaması ile morfin (100cc SF içine 40 mg konulup, 0,02 mg/kg HKA doz, 15 dk kilitli kalma süresi) infüzyonuna başlandı ve antiemetik olarak ondansetron i.v. (4 mg) yapıldı.

Premedikasyon uygulanmayan tüm hastalara; indüksiyonda tiopental (3-5 mgr/kg), vekuronyum bromid (0,1mg/kg) uygulandı. Üç dakika sonra sorunsuz endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi; % 50/50 O₂-N₂O ve sevofluran (% 1-2) kullanılarak sürdürüldü. Operasyon süresince standart monitörizasyon olarak hastaların EKG, kalp atım hızı (KAH), non-invaziv (NIBP) olarak sistolik-diyastolik (SKB-DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) Drager-Primus anestezi cihazı monitörü ile izlenmeye başladı. Altmış saniyeden daha uzun süreli SKB'nın preoperatif kontrol değerinden % 20 aşağıda olması hipotansiyon, KAH'nın <50/dk olması bradikardi olarak tanımlandı. Hipotansiyon gözlemlendiğinde, öncelikle sıvı tedavisi uygulanması, yanıt alınamazsa sevofluran konsantrasyonunun % 50 oranında azaltılması ve gerektiğinde vazokonstriktör ajan uygulanması (efedrin 5-10mg) şeklinde planlandı. Bradikardi geliştiğinde ise, antikolinergik (atropin sülfat 0,015mg/kg) uygulanması planlandı.

İntroperatif dönemde cerrahi sahada olan kanama miktarı (aspiratör, pet vb) tahmini olarak hesaplandı ve hematokrit düzeyi % 30'un üzerinde olacak şekilde kan transfüzyonu yapılması planlandı.

Operasyon bitiminde, cilt kapatılmaya başlanıldığında her üç grupta da anestezi sonlandırıldı. Kas gevşeticinin etkisini antagonize etmek için intravenöz atropin (0,015 mg/kg-prostigmin 0,05 mg/kg) uygulandı. Oda havası solurken, solunum sayısı ≥ 10 ve SpO₂ $\geq$ % 95 olan olguların solunumlarının yeterli olduğuna karar verilerek, trakeal ekstübasyon gerçekleştirildi.

Ekstübasyonu takiben hastalar derlenme odasına alındı. Tam olarak uyanık, aktif ve ağrısını ifade eden olgulara HKA uygulaması başlatıldı. Yirmidördüncü saatte HKA pompasındaki total morfin tüketimi ve olası yan etkiler (bulantı, kusma, kaşıntı, hipotansiyon, bradikardi vb.) kaydedildi.

Çalışmaya alınan olgularda postoperatif hemodinamik parametreler (sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, kalp atım hızı), periferik oksijen saturasyon (SpO₂) değerleri, postoperatif ağrı düzeyleri, sedasyon düzeyleri, 0, 1,5,15,30,60. dakikalarda ve 2, 4, 6, 12, 18, 24. saatlerde kaydedildi.

3.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Değerlendirilmesi

Postoperatif ağrı tedavisi değerlendirilirken,Vizüel Analog Skala (VAS,görsel ağrı skoru) kullanıldı. Hastaların ağrı değerlendirmeleri postoperatif dönemde 0, 1, 5, 15, 30, 60. dakikalarda ve 2, 4, 6, 12, 18, 24. saatlerde yapıldı.

3.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı derecesinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Ağrının şiddetinin yanında efektif komponentinin de ölçümü (hastanın ağrı dolayısıyla kendisini ne kadar kötü hissettiği) hakkında bilgi verir. VAS, yatay veya dikey ekseninde çizilmiş 10 cm (veya 100 mm) uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda “ağrı yok”, diğer ucunda “hayal edilebilen ya da olabilecek en kötü ağrı” kelimesi bulunur. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere işaret koyması istenir. En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe cm veya mm cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değeri belirlenir.

Tablo 2. Vizüel Analog Skala (VAS)

0-2 cm	Ağrı yok
3-4 cm	Hafif ağrı
5-6 cm	Orta şiddette ağrı
7-8 cm	Şiddetli ağrı
9-10 cm	Dayanılmaz ağrı

3.1.2. Postoperatif Sedasyon Düzeyinin Değerlendirilmesi

Postoperatif sedasyon düzeyinin değerlendirilmesinde; Ramsey sedasyon skoru (0-tamamen uyanık ve koopere,1-hafif uykulu, sözel uyarılara yanıt veriyor, koopere, 2-uykulu, ağırlı uyarılara yanıt veriyor, kooperasyon kurulması zor, 3-tamamen uyuyor,ağırlı uyaranlara yanıt yok, kooperasyon imkansız) kullanıldı.

Tablo 3. Sedasyon skalası

0	Uyanık
1	Hafif sedasyon
2	Uykuya meyilli
3	Uyuyor fakat uyandırılabilir
4	Derin uyku, uyandırılmıyor

3.1.3. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS (Statistic Package for Social Sciences) for Windows 13. 0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında T-test ve farklılığa neden olan grubun tesbitinde Mann Whitney testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Kalça artroplastisi cerrahisi uygulanacak, toplam 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların yaş ortalamaları grup I'de $56,90 \pm 17,9$ yıl, grup II'de $51,25 \pm 15,2$ yıl, grup III'de $53,05 \pm 16,9$ yıl olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0,05$).

Gruplara ait demografik veriler (yaş,cins) tablo 4'de gösterildi.

Tablo 4. Olguların demografik verileri

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)	Grup III (n=20)
Yaş	$56,90 \pm 17,9$	$51,25 \pm 15,2$	$53,05 \pm 16,9$
Cinsiyet (E/K)	6/14	9/11	8/12

4.2. Hemodinamik Değişiklikler

4.2.1. Grupların Postoperatif Sistolik Kan Basıncı Değerleri

Grupların sistolik arter basınçları karşılaştırıldığında tek başına morfin uygulanan gruba göre preoperatif parasetamol uygulanan grupta postoperatif 2.,6. ve 12. saatlerde kaydedilen SKB değerlerinin daha düşük olduğu saptandı (Sırasıyla $p=0,023$, $p=0,042$, $p=0,037$). Yine tek başına morfin uygulanan gruba göre peroperatif parasetamol uygulanan grupta ekstübasyon sonrasında kaydedilen sistolik arter basıncı ile postoperatif 15.,30. dakikalarda ve 18.,24. saatlerde ölçülen sistolik arter basınç değerlerinin daha düşük seyrettiği belirlendi. (Sırasıyla $p=0,023$, $p=0,043$, $p=0,045$, $p=0,012$, $p=0,039$) (Tablo 5)

Tablo 5. Grupların postoperatif sistolik arter basınç değerleri (mmhg)(Ort±SD)

	Grup I	Grup II	Grup III
Ekstübasyon	129,40±21,4	122,20±16,3*	138,20±21,2
1. dakika	130,35±18,7	126,55±11,8	134,55±18,7
5. dakika	126,70±14,7	122,90±15,6	128,50±17,0
15. dakika	123,05±17,7	119,40±14,2**	128,00±13,6
30. dakika	120,30±15,9	119,40±13,7**	127,80±11,9
60. dakika	122,90±12,0	119,40±12,1	121,30±7,9
2. saat	112,25±15,1*	115,70±13,2	122,50±9,6
4. saat	114,45±13,9	112,25±13,2	117,40±8,3
6. saat	111,30±11,5**	108,95±14,9	117,55±9,5
12. saat	109,20±13,1@	112,50±10,6	115,25±10,9
18. saat	111,70±11,4	108,50±9,8&	117,00±8,6
24. saat	113,50±9,8	109,40±10,6@	116,40±7,2

* p= 0,023 grup I ve II, grup III ile karşılaştırıldığında

** p= 0,043 grup I ve II, grup III ile karşılaştırıldığında

@ p= 0,037 grup I ve II, grup III ile karşılaştırıldığında

& p= 0,012 grup II, grup III ile karşılaştırıldığında

4.2.2. Grupların Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen kalp atım hızı değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların postoperatif kalp atım hızı değerleri (atım/dk)(Ort±SD)

	Grup I	Grup II	Grup III
Ekstübasyon	88,40±16,0	92,45±22,4	92,70±22,8
1. dakika	89,30±15,9	91,75±23,3	89,10±21,9
5. dakika	85,75±13,9	91,25±20,4	87,15±15,6
15. dakika	83,55±10,8	86,35±18,8	85,25±11,2
30. dakika	82,05±9,5	85,45±19,0	82,25±9,6
60. dakika	80,95±8,9	84,35±17,9	82,20±9,5
2. saat	80,65±9,1	84,01±18,06	81,30±8,7
4. saat	80,35±9,6	83,85±17,7	81,20±9,5
6. saat	82,75±10,9	82,10±15,0	80,50±10,1
12. saat	82,25±10,0	81,00±14,7	81,10±7,9
18. saat	81,70±11,2	81,20±14,39	79,95±8,5
24. saat	81,25±10,2	81,60±15,08	79,00±7,8

4.3. Grupların Postoperatif Ağrı Skorları

Grup I'de postoperatif 1. dakikadaki VAS değerinin $0,90 \pm 1,2$, grup III'de $2,25 \pm 2,3$ olduğu belirlendi. Grup I ile grup III karşılaştırıldığında, grup I'de elde edilen VAS değerinin grup III'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Grup I'de postoperatif 5. dakikadaki VAS değerinin $2,25 \pm 2,3$, grup III'de $2,60 \pm 1,8$ olduğu belirlendi. Grup I ile grup III karşılaştırıldığında, grup I'deki VAS değeri grup III'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

Grup I'de postoperatif 15. dakikadaki VAS değerinin ($1,55 \pm 2,1$) grup III'den ($2,65 \pm 1,6$) daha düşük olduğu saptandı. İki grup karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0,05$).

Grup II'de postoperatif 15. dakikadaki VAS değeri $1,60 \pm 1,1$ iken, grup III'de $2,65 \pm 1,6$ olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında, grup II'nin VAS değerinin grup III'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların postoperatif VAS değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III
Ekstübasyon	$0,95 \pm 1,8$	$1,25 \pm 1,2$	$2,15 \pm 2,4$
1. dakika	$0,90 \pm 1,2^*$	$1,15 \pm 1,1$	$2,25 \pm 2,3$
5. dakika	$1,40 \pm 2,0^{**}$	$1,60 \pm 1,1$	$2,60 \pm 1,8$
15. dakika	$1,55 \pm 2,1 \&$	$1,60 \pm 1,1^{**}$	$2,65 \pm 1,6$
30. dakika	$1,85 \pm 2,0$	$1,60 \pm 1,3$	$2,45 \pm 1,6$
60. dakika	$1,90 \pm 1,9$	$1,65 \pm 1,0$	$2,50 \pm 1,6$
2. saat	$1,60 \pm 1,5$	$1,85 \pm 1,1$	$2,45 \pm 1,6$
4. saat	$1,80 \pm 1,4$	$1,90 \pm 0,8$	$2,25 \pm 1,5$
6. saat	$1,75 \pm 1,6$	$1,75 \pm 0,8$	$1,75 \pm 1,4$
12. saat	$1,65 \pm 1,2$	$1,80 \pm 0,9$	$1,55 \pm 1,5$
18. saat	$1,60 \pm 1,1$	$1,80 \pm 0,9$	$1,40 \pm 1,3$
24. saat	$1,65 \pm 1,3$	$1,75 \pm 0,9$	$1,15 \pm 0,9$

* $p = 0,036$ grup I, grup III ile karşılaştırıldığında

** $p = 0,028$ grup I ve II, grup III ile karşılaştırıldığında

& $p = 0,037$ grup I, grup III ile karşılaştırıldığında

4.4. Grupların Postoperatif Solunum Sayıları

Gruplar postoperatif solunum sayıları açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$),(Tablo 8). Olguların hiçbirinde solunum depresyonu, apne gözlenmedi.

Tablo 8. Grupların postoperatif solunum sayıları(Ort $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III
Ekstübasyon	15,90 $\pm$ 3,4	16,05 $\pm$ 2,9	2,15 $\pm$ 2,4
1. dakika	15,55 $\pm$ 2,7	16,30 $\pm$ 2,9	2,25 $\pm$ 2,3
5. dakika	15,20 $\pm$ 2,4	1,60 $\pm$ 1,1	2,60 $\pm$ 1,8
15. dakika	15,05 $\pm$ 2,2	1,60 $\pm$ 1,1	2,65 $\pm$ 1,6
30. dakika	14,75 $\pm$ 1,5	1,60 $\pm$ 1,3	2,45 $\pm$ 1,6
60. dakika	14,90 $\pm$ 1,4	1,65 $\pm$ 1,0	2,50 $\pm$ 1,6
2. saat	15,40 $\pm$ 2,1	1,85 $\pm$ 1,1	2,45 $\pm$ 1,6
4. saat	16,70 $\pm$ 3,1	1,90 $\pm$ 0,8	2,25 $\pm$ 1,5
6. saat	17,20 $\pm$ 3,3	1,75 $\pm$ 0,8	1,75 $\pm$ 1,4
12. saat	17,70 $\pm$ 3,4	1,80 $\pm$ 0,9	1,55 $\pm$ 1,5
18. saat	18,05 $\pm$ 3,7	1,80 $\pm$ 0,9	1,40 $\pm$ 1,3
24. saat	16,95 $\pm$ 3,3	1,75 $\pm$ 0,9	1,15 $\pm$ 0,9

4.5. Grupların Postoperatif Oksijen Satürasyon Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen oksijen satürasyon değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$),(Tablo 9). Çalışma süresince hiçbir olguda periferik oksijen saturasyonu 95'in altına düşmedi.

Tablo 9. Grupların postoperatif oksijen satürasyon değerleri (Ort $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III
Ekstübasyon	99,00 $\pm$ 1,2	99,00 $\pm$ 1,2	98,15 $\pm$ 2,4
1. dakika	99,20 $\pm$ 0,8	99,10 $\pm$ 0,8	98,70 $\pm$ 1,1
5. dakika	99,00 $\pm$ 0,6	99,00 $\pm$ 0,7	98,60 $\pm$ 0,9
15. dakika	98,80 $\pm$ 0,4	98,95 $\pm$ 0,6	98,75 $\pm$ 0,7
30. dakika	98,85 $\pm$ 0,5	98,70 $\pm$ 0,5	98,75 $\pm$ 0,8
60. dakika	95,95 $\pm$ 0,3	98,55 $\pm$ 0,6	98,70 $\pm$ 0,8
2. saat	98,80 $\pm$ 0,4	98,60 $\pm$ 0,5	98,70 $\pm$ 0,5
4. saat	98,85 $\pm$ 0,3	98,55 $\pm$ 0,5	98,50 $\pm$ 0,5
6. saat	98,80 $\pm$ 0,4	98,50 $\pm$ 0,5	98,55 $\pm$ 0,5
12. saat	98,90 $\pm$ 0,3	98,55 $\pm$ 0,5	98,60 $\pm$ 0,5
18. saat	98,90 $\pm$ 0,3	98,60 $\pm$ 0,5	98,60 $\pm$ 0,5
24. saat	98,95 $\pm$ 0,2	98,55 $\pm$ 0,5	98,60 $\pm$ 0,5

4.6. Grupların Postoperatif Sedasyon Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen sedasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 10). Postoperatif erken dönemde sedasyon skorlarının tüm olgularda daha yüksek seyrettiği, buna karşın ilerleyen saatlerde sedasyon skorlarının gittikçe azaldığı saptandı.

Tablo 10. Grupların postoperatif sedasyon değerleri (Ort±SD)

	Grup I	Grup II	Grup III
Ekstübasyon	2,90±0,9	2,70±0,9	3,45±1,3
1. dakika	2,45±0,7	2,40±0,7	3,00±1,1
5. dakika	2,25±0,6	2,15±0,7	2,40±0,5
15. dakika	2,10±0,6	1,95±0,6	2,20±0,4
30. dakika	2,05±0,6	1,95±0,5	2,05±0,3
60. dakika	2,00±0,5	1,95±0,2	1,95±0,3
2. saat	2,05±0,5	1,95±0,2	2,00±0,3
4. saat	1,95±0,2	2,00±0,0	1,95±0,3
6. saat	2,00±0,3	2,00±0,0	1,90±0,3
12. saat	2,00±0,0	2,00±0,0	1,90±0,3
18. saat	2,00±0,0	2,00±0,0	1,90±0,3
24. saat	2,00 ±0,0	2,00±0,0	1,90±0,3

4.7. Grupların Postoperatif Dönemdeki Morfin Tüketim Değerleri

Yapılan çalışmanın amacına yönelik olarak, değerlendirilen parametrelerin en önemlilerinden birisi olan morfin tüketimi ölçümleri karşılaştırıldığında grup I’de morfin tüketimi 10,85±6,2 mg. iken grup II’de 18,20±10,9 mg., grup III’ de ise 23,40±11,2 mg . olarak saptandı. Preoperatif parasetamol uygulanan grup ile tek başına morfin grubu kıyaslandığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,000$). Preoperatif parasetamol (grup I) ile peroperatif parasetamol (grup II) uygulanan gruplar karşılaştırıldığında grup I ‘deki morfin tüketiminin, grup II’ye oranla daha düşük olduğu gözlemlendi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,045$), (Tablo 11). Grup II ve grup III’ün morfin tüketimi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Grupların postoperatif 24 saatlik morfin tüketimleri (mg)(Ort±SD)

	Grup I	Grup II	Grup III
Morfin tüketimi	10,85±6,2*&	18,20±10,9	23,40±11,2

* $p=0,000$ Grup I ile grup III karşılaştırıldığında

& $p=0,045$ Grup I ile grup II karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Günümüzde akut postoperatif ağrının tedavisi halen istenilen düzeyde değildir ve olguların yaklaşık % 75' den fazlası cerrahi sonrasında orta derecede veya daha fazla ağrıdan şikayet etmektedir. Farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların % 46,4' ünün cerrahiyi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğu gösterilmiştir.⁷⁹ Bir başka çalışma ise, günlük cerrahi hastalarının % 82 ye varan bir kısmının operasyon alanından ağrılı biçimde ayrıldığını göstermiştir.⁸⁰

İyi bir postoperatif analjezi, ağrının neden olduğu olumsuz etkilerin bir çoğunu önlemektedir. Önerilen ağrı başlamadan ağrı tedavisinin başlatılmış olmasıdır. Bu durum postoperatif dönemde hastanın, stres, anksiyete, morbidite, hastanede kalış süresi ve maliyetini azaltmaktadır.

Cerrahi hasar alanından kaynaklanan ve periferik sinir sistemi yoluyla merkezi sinir sistemine giden nosiseptif uyaran yolların farklı olması, ağrının giderilmesi için kullanılan analjeziklerin de farklı etki mekanizmalarını açıklamaktadır.

Postoperatif ağrının patogeneğinde nöronal plastisite, santral sensitizasyon ve COX-2 artışı rol oynamaktadır. Bu nedenle yeni ağrı yönetiminde, nosiseptif ve santral stimülasyonla oluşan ağrıyı kontrol altına almak amacıyla perioperatif devrede analjeziklerin kombine kullanıldığı multimodal analjezik yaklaşım benimsenmektedir.

Multimodal analjezi iki ya da daha fazla ajanın kullanımını ifade eder. Bu yöntemle, yüksek dozlarla ortaya çıkan yan etkiler minimize edilirken, her bir ajanın analjezik etkinliğinden maksimal yararlanım söz konusudur.

Postoperatif ağrının tedavisinde opioidlerin kullanımı modern cerrahinin başlangıç dönemleri kadar eski olmakla birlikte, kullanımlarını kısıtlayan yan etkiler gözlenebilir ve yetersiz ağrı kontrolü ile karşılaşılabilir. Opioidler, endojen opioidlerin merkezi sinir sistemindeki spesifik reseptörler üzerindeki etkilerini taklit ederek analjezi sağlar. Kalça artroplastisi cerrahisinden sonra geleneksel olarak opioid analjezikler arasında sıklıkla morfin kullanılmaktadır.^{8,9}

Postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol ve NSAİ ilaçların kullanımı oldukça yenidir. Parasetamolün analjezik ve antipiretik etkinliği asetilsalisilik asite benzer, ancak inflamasyon üzerine etkisi azdır. Parasetamol, prostaglandin sentezini sağlayan sinir sistemi siklooksijenazını selektif olarak inhibe eden, santral etkili bir ilaçtır. Spinal serotonerjik yollara dayanan diğer santral mekanizmalar da parasetamolün etki mekanizmasına dahil olabilir. Parasetamolün opioidlerle kombine edildiği çalışmalarda, opioid azaltıcı etkilerinin olduğu, toplam opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir.⁸¹⁻⁸³ Biz çalışmamızda, i.v. parasetamolü kalça artroplastisi operasyonu geçiren hastalarda preemptif ve peroperatif tek doz kullanarak, postoperatif analjezi ve morfin tüketimine olan etkisini araştırdık.

Preemptif analjezi kavramı (postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınması) ilk defa 1913 yılında Crile tarafından ele alınmıştır. Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferal sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır 1992’de Dubner ve arkadaşları deneysel hayvan çalışmalarında NMDA ve taşıkinin reseptör antagonistleri kullanıldığında, santral sensitizasyonun önüne geçilebileceğini göstermişlerdir.⁶⁴ Preemptif analjezi kavramından postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin oluşmasını önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli anlaşılmalıdır.^{60,63-67} Preemptif analjezik uygulamanın özellikle erken dönem de analjezi üzerine katkısının bildirildiği çalışmaların yanı sıra postoperatif ağrı yönetiminde tam anlamıyla faydalı olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda i.v. parasetamolün infüzyon sonrası pik plazma konsantrasyonunun oral dozlarla elde edilene göre daha fazla olduğu, bununla kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak sağladığı gösterilmiştir. İntravenöz parasetamol ile analjezi başlangıcı oral parasetamolden daha hızlıdır ve maksimum ağrı dindirmeye kadar geçen süre daha kısadır, bu nedenle i.v. parasetamol, tedavinin ilk saatinde ağrı yoğunluğunu azaltmada daha etkindir. Fletcher D. ve ark. ’nın⁸⁴, sıçanlara intravenöz morfin, parasetamol, diklofenak vererek yaptıkları çalışmada ilaçların pik değerine enjeksiyondan 10-20 dakika sonra ulaşmışlar ve tekrar analjezik ihtiyacının 40-80

dakika sonra oluştuğunu bildirmişlerdir. Moller P ve ark' nın ⁸⁵ oral cerrahi sonrası ağrısı olan hastalarda analjezi başlangıcına kadar geçen sürenin belirlenmesi amacıyla i.v. parasetamol (1gr.), oral parasetamol (1gr.) ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında, i.v. parasetamol grubunda maksimum ağrının dindirilmesine kadar geçen sürenin oral parasetamol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa olduğunu belirtmişlerdir (sırasıyla 15 dakikaya karşılık 1 saat).

Biz çalışmamızda intravenöz parasetamolü grup I'deki olgulara anestezi indüksiyonundan önce yani preemptif olarak uyguladık. Grup I'de özellikle erken postoperatif dönemde kaydedilen VAS değerlerinin (1.,5. ve 15. dakikalarda) grup III'den daha düşük seyrettiği, dolayısıyla daha etkin bir analjezi elde edildiğini gözlemledik. Bu sonuç daha önce belirtilen çalışmalar ile benzerlik göstermekte olup preemptif uygulanan parasetamolün, daha çok erken dönem analjezide etkin olduğunu desteklemektedir.

Peduto V. A. ve ark. ⁸⁶ ortopedik cerrahi hastalarında postoperatif analjezide morfinle kombine olarak i.v. parasetamol kullanmışlar ve bu kombinasyonun analjezik etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendirmişlerdir. Tüm olgulara morfin- HKA ile birlikte altı saatlik aralıklarla parasetamol i.v. (1 gr.) ya da plasebo infüzyon uygulanmıştır. Yirmi dört saatlik çalışma süresince toplam morfin tüketim miktarı ve gereken bolus sayısının i.v. parasetamol grubunda plaseboya göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (% 46 ve % 43). İntravenöz parasetamol grubunda cerrahi sonrası ilk saatlerde daha düşük ağrı skorları elde edilmiş olmasına rağmen, ilk 24 saat VAS ve VRS ile değerlendirilen ağrı düzeyi her iki tedavi grubunda da gittikçe azalmıştır. Analjezik etkinlik i.v. parasetamol alan hastaların % 87'sinde "iyi" ya da "mükemmel" olarak tanımlanırken, kontrol grubu hastalarında bu oran % 65 olarak saptanmıştır. İntravenöz parasetamolün iyi tolere edildiği, ortopedik cerrahi sonrası opioid kullanımını azaltıcı etki gösterdiği, i.v. parasetamol ve opioid kombinasyonu alan hastalarda memnuniyetin tek başına opioid alan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu nedenle i.v. parasetamolün orta şiddetli ağrının tedavisinde opioidleri tamamlayıcı bir tedavi olarak NSAİ ilaçlara alternatif bir seçenek olacağı bildirilmiştir.

Hynes D ve ark. ise ⁸² spinal anestezi ile gerçekleştirilen total kalça artroplastisi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde tekrarlayan i.v. propacetamol hidroklorid (5 saat arayla 1gr.) ve i.m. diklofenak (75 mg) uygulamalarının analjezik etkinliğini plasebo ile

karşılaştırmışlardır. Uygulama sonrası ağrının dindirilmesi skorları plaseboya göre her iki grupta da yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada 5 saat ara ile uygulanan iki doz i.v. parasetamol (1 gr.) infüzyonunun güvenilir ve etkin olduğu, analjezik etkinliğinin i.m. diklofenak sodyuma benzer olduğu belirtilmiştir.

Delbos A. ve ark.'nın⁸⁷ ortopedik cerrahide i.v. parasetamol ilavesinin günlük morfin tüketimini hangi oranda azalttığını belirlemek amacıyla plasebo kontrollü yaptıkları çalışmalarında, parasetamol grubundaki tüm hastalara cerrahinin ardından 6 saatlik aralarla i.v. infüzyon uygulanmıştır. Olgular postoperatif ağrı duyduğunda ağrı giderimi sağlanıncaya kadar morfin HKA uygulanmıştır. İntravenöz parasetamol grubunda morfin tüketimi (% 24) ve 24 saatlik sürede gereken bolus sayısının % 37 oranında azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda i.v. parasetamolün tekrarlayan dozlarının olduğu dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda farklı olarak parasetamol gruplarında sadece tek doz uygulanmıştır. Preemptif ve peroperatif parasetamol uygulanan grupların total morfin tüketimi ile analjezi düzeyleri tek başına morfin uygulaması ile karşılaştırılmıştır. İntraoperatif uygulanan parasetamol 15. dakikadaki VAS değerinin, tek başına uygulanan morfin grubuna göre anlamlı derecede daha düşük seyrettiği gözlenmiştir. Çalışmamızda total morfin tüketimi grup I'de (10,85±6,2 mg.) ve grup II'de (18,20±10,9 mg.) grup III'den (23,40±11,2 mg.) anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Preemptif parasetamol-HKA morfin uygulanan olgulardaki morfin tüketiminin tek başına morfin uygulanan gruba göre % 54, peroperatif parasetamol-HKA morfin uygulanan gruba göre % 40,4 oranında daha az olduğu saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürde belirtilen çalışmalarla benzerlik göstermekte olup preemptif uygulanan parasetamolün tek başına morfin uygulaması ve peroperatif parasetamol uygulamasına üstün olduğunu göstermektedir. Preemptif ve peroperatif parasetamol uygulamalarının her ikisinde de morfin tüketiminin tek başına morfine göre daha düşük olması, intravenöz parasetamol ve morfinin birlikte kullanılmasının aditif ya da sinerjistik etki sağladığı, analjezi kalitesini arttırdığı yani dengeli analjezi oluşturduğu düşünülebilir.

Postoperatif dönemde ağrıyı ortadan kaldırmak için verilen ilaçların hemodinamik parametreler üzerine etkileri olabilir. Avellaneda C. ve ark.⁸³, tek doz i.v. parasetamolün (1 gr), kalp cerrahisi sonrası hemodinamik parametreler ve ağrı üzerine etkisini, ketarolak (30 mg.) ve metamizol (2 gr.) ile karşılaştırmıştır. Tüm gruplarda analjezi elde edilirken hemodinamik parametrelerde klinik olarak anlamlı bir bozulma bulunmamıştır. Her ne kadar parasetamolün hemodinami üzerine etkisi minimal olmasına rağmen çalışma kapsamına alınan olguların kalp atım hızı (KAH), sistolik (SKB) ve ortalama arter basıncı değerleri belirli aralıklarla ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda sistolik kan basıncı değerlerinin grup I’de yani preemptif parasetamol uyguladığımız grupta postoperatif 2., 6. ve 12. saatlerde grup III’den anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte Grup II’de ekstübasyon, 15., 30. dakikalarda ve 18., 24. saatlerde grup III’den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük seyrettiği gözlenmiştir. Hemodinamik parametreler ağrının yoğun olduğu postoperatif dönemde takip edildiği için, bu sonuçlar ilacın hemodinamik parametreleri etkilemesinden çok bu gruplarda analjezinin daha iyi sağlandığının göstergesi olarak kabul edilebilir.

Opioidlerin yaygın kullanımını kısıtlayan faktörlerin başında solunum fonksiyonları üzerine istenmeyen etkileri ve sedasyon gelmektedir. Opioidlerin tersine, parasetamol reseptörlere bağlanma yolu ile ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir, bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaz. Çalışmamızda bu etkiyi göz ardı etmemek için, postoperatif dönemde hastaların satürasyon düzeyleri gözlemlendi ve hastaların ağrı değerleri ile birlikte sedasyon skorlamaları yapıldı. Tüm olgularda satürasyon değerinin % 95’in altına düşmediği ve sedasyona yol açmadığı tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda parasetamolün gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmadığı buna karşın çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anafilaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir.⁵ Çalışmamızda da bu tip yan etkilerle karşılaşılmamış olup yine de peptik ülser ve kanama riski olan hastalar mevcut trombositopeni riski nedeniyle çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Her ne kadar postoperatif bulantı kusmanın anestezik gazların atık etkisi ve cerrahi prosedürler ile ilişkisi olsa da özellikle morfinin en sık görülen yan etkilerinden birisi bulantı kusmadır. Çalışmamızda morfinin bu yan etkisini ekarte etmek için bütün gruplara postoperatif ondansetron (4 mg.) uygulanmış ve hiçbir hastada ek antiemetik gereksinimi olmadığı saptanmıştır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda preemptif parasetamol-HKA morfin uygulanan olgulardaki morfin tüketiminin tek başına morfin uygulanan gruba göre % 54, peroperatif parasetamol-HKA morfin uygulanan gruba göre % 40,4 oranında daha az olduğu, dolayısıyla kalça artroplastisi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde tek doz preemptif ve peroperatif parasetamol uygulamalarının her ikisinin de postoperatif morfin tüketimini tek başına morfin uygulamasına göre azalttığı,

2. Preemptif parasetamol uygulamasının postoperatif erken dönemde, peroperatif parasetamol-morfin HKA ve morfin-HKA gruplarına göre daha düşük ağrı skorları sağladığı,

3. Preemptif parasetamol HKA-morfin uygulamasının, peroperatif parasetamol HKA-morfin uygulamasına göre daha düşük morfin tüketimi sağladığı için preemptif uygulamanın peroperatif uygulamaya üstün olduğu,

4. Parasetamol-morfin kombinasyonunun hemodinamik parametreleri etkilemediği ve ciddi yan etkiye yol açmadığı,

Sonuç olarak ; parasetamolün preemptif tek doz uygulamasının, kalça artroplastisi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerle kombine kullanımının etkin bir seçenek olabileceği kanısına varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. **Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J.** Acute postoperative pain and the potential role of the COX-2. The burden of specific inhibitors. *Rheumatology* **2003**; 42 suppl 3. iii40-52.
2. **S. Mitchell RVD mith G. :** The Control of acute post-operative pain. *British Journal Anaesthesia* **1988**; 63.:58-62.
3. **Keskin A,** Operatif stratejide ağrının rolü, *Ağrı* **2004**; 16 (2):42-43.
4. **Carlsson K-H.** Depression by morphine and the non- opioid analgesic agents. metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain **1988**; 32:313-26.
5. **Bonnefont J.** Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. *Drugs* **2003**; 63 Special Issue 2: 1-4.
6. **Chandrasekharan NV.** COX-3, a cyclooxygenase-I variant inhibited by Acetaminophen and other analgesic/antipiretic drugs: cloning, structure, and expression. *PNAS* **2002**; 99(21): 13926-31.
7. **Bannwarth B.** Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *British Journal Clinical Pharmacology* **1992**; 34:79-81.
8. **Uçar A.,** Farmakoloji, 2. baskı, Ankara: Atlas Kitapevi **2001**; 129-30.
9. **Özyalçın N. Süleyman,** Akut Ağrı, Editör: Özyalçın N. Süleyman, Ankara: Güneş kitabevi **2005**; 67-8.
10. **Kayaselçuk U.** Charley Total Kalça Protezinin Geç Sonuçları. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye **1998**.
11. **Boz H.** Hibrid Total Kalça Protezlerinin Orta Dönem Sonuçları. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye **1999**.
12. **Smith Petersen MN.** Evaluation of mold arthroplasty of the hip. *J Bone and Joint Surg* **1949**; 30-B: 59-75.

13. **Charnley J, Cupic Z.** The nine and ten year results of lowfriction arthroplasty of the hip. *Clin Orthop* **1973**; 95: 9-25.
14. **Charnley J.** Low friction arthroplasty of the hip: theory and practice. Berlin: Springer-Verlag **1979**.
15. **Charnley J.** Acrylic cement in orthopaedic surgery. Edinburgh, London: Churchill Livingstone **1970**: 75-79.
16. **Currey JD.** The mechanical properties of bone. *Clin Orthop* **1970**; 24-72.
17. **Eftekhari NS.** *Total Hip Arthroplasty*. Vol 1, St. Louis: George Stamathis-Mosby **1993**: 175-214.
18. **Elson R, Jephcott E, McGeachie D.** Antibiotic-Loaded acrylic cement. *J Bone Joint Surg* **1977**; 59-B: 200-205.
19. **Marks K, Nelson C, Lautenschlager P.** Antibiotic impregnated acrylic bone cement. *J Bone and Joint Surg* **1976**; 58-A: 358-364.
20. **Blanquaert D, Caton J.** Polyethylene in total hip prosthesis. Charnley Total Hip Arthroplasty: 33 years of world-wide experience. Lyon, France Transit Communications, 7-10 Dec **1995**: 117-118.
21. **Calandruccio R.** *Campbell's Operative Orthopaedics*. Vol 2, St Louis: Mosby **1987**: 1213-1490.
22. **Clare M, Klein R.** Post-irradiation of UHMNPE. *J Bone Joint Surg* **1994**; 76-A: 7, 1052-1056.
23. **Alpaslan M.** Total kalça protezi revizyon problemleri. XI. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi. GATA-Ankara, 27-30 Eylül **1989**: 111-118.
24. **Amstutz HC, Sakai DN.** Total joint replacement for ankylosed hip: Indications, technique and preliminary results. *J Bone and Joint Surg* **1975**; 57-A: 619.
25. **Arıtimur A ve ark.** DKÇ veya subluksasyonuna bağlı koksartrozda total protez uygulaması. *Acta Orthop Traum Turcica* **1981**; 15: 238.
26. **Baytok G.** Total kalça protezlerinde erken sonuçlarımız. *Ç. Ü. Tıp Fak Dergisi* **1987**; 3: 2-7.

27. **Bisla RS**, Joint replacement in patients under thirty. *J Bone Joint Surg* **1976**; 58-A, 1058.
28. **Harkess JN**. Cambell's Opetative Orthopaedics. Vol 1, St. Louis, Missouri: *Mosby* **1992**: 474
29. **Turek SL**. Orthopaedics: Principles and Their Application, Philadelphia. *J. B. Lippincott Company* **1977**.
30. **Eftekhari NS**. Total Hip Arthroplasty. Vol 1, St. Louis: George Stomathis. *Mosby* **1993**: 3-11.
31. **Yarıcıoğlu Ö**. Total kalça protezi: Çimentolu uygulamalar, XI. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi, GATA Ankara, 27-30 Eylül **1989**: 91-96.
32. **Esener Z**. Kalça artroplastisi cerrahisinde anestezi. Klinik Anestezi. 3. Baskı **2007**.
33. **Özcengiz D, Özbek H**. Ağrı. Anestezi El Kitabı, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti **1998**.
34. **Yücel A**. *Hasta kontrollü analjezi el kitabı*. 2. Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık And Matbaacılık **1998**.
35. **Dokuz Eylül Anestezi Günleri**. *Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri*. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir **2000**.
36. **Esener Z**. *Klinik anestezi*. 3. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık **2007**.
37. **Ferrante FM, Vadebonconer TR**. *Postoperative Pain Management*. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc. **1993**: 485-518.
38. **Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ**. Management of acute postoperative pain. İn:Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philedelphia: JB Lippincott Company **1995**: 1547-1577
39. **Cousins M**. Acute and postoperative pain. İn:Wall P.D., Melzack R. *Textbook of Pain*. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. **1994**: 357-385.
40. **Morgan GE, Mikhail MS**. *Clinical Anesthesiology*. 3th Ed.,London:Appleton and Lange Publishing **1998**.

41. **Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ.** Management of acute postoperative pain. İn:Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company **1995**: 1547-1577.
42. **Cousins M.** Acute and postoperative pain. İn:Wall P. D.,Melzack R. *Textbook of Pain*. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. **1994**: 357-385.
43. **Wall PD, Melzac R.** Acute and Postoperative Pain. 3th Ed., London: Churchill Livingstone Inc. **1994**: 361-385
44. **Cousins M.** Acute and postoperative pain. In: *Textbook of Pain*. Third Edition (Eds. Wall P.D. Melzack R). Livingstone Inc. New York **1994**; 147-158.
45. **Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B,Wong J.** The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology* **2003** ;42 Suppl 3: iii40-52.
46. **Cook TM.** The separete needle is superior to the needle-through-needle technique for combined spinal epidural anaesthesia. *Anaesthesia* **2001** Dec;56(12):1211-2
47. **Yücel A.** *Hasta Kontrollü Analjezi*. 2. Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık& Matbaacılık **1998**.
48. **Collier CE.** *Pain Management in the Pacu*. Jacobsen WK. Manuel of post Anaesthesia Care. Philadelphia: WB Saundres Company **1992**; 195-211
49. **Lubemm TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ:** *Management of acute postoperative Pain*. Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, Clinical Anaesthesia, 3 Ed, Philadelphia: JB Lippincott company **1995**
50. **Dokuz Eylül Anestezi Günleri.** Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. İzmir **2000**.
51. **Morgan EG, Mikhail SM.** *Clinical Anaesthesiology*. Second Edition. Appleton and Lange **1996**.
52. **Erdine S.** *Ağrı*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri **2000**: 150-159
53. **Baldwin AM, Iisley AH, Kluger MT, Owens H:** Assessment of a new infusion pump for epidural PCA. *Anaesth Intens Care* **1991**, 19:246-250.

54. **Chandler LH, White PF:** Ambulatory PCA: a new approach to post-operative pain management. *Anaesth Analg* 72: s33 **1991**.
55. **Veering B, Strichartz. GR.**Local Anesthetics. In: Brown DL. *Regional Anesthesia and Analgesia*. Philadelphia **1996**: 188-207.
56. **Wolf AR, Valley RD, Fear DW.** Bupivacaine for caudal Analgesia in Infants and children: Optimal Effective Consantration. *Anesthesiology* **1998**; 69:102-106
57. **Da Conceicao MJ, Coelho L.** Caudal anesthesia with 0. 375% bupivacaine in pediatric patints. *Br J Anaesth* **1998**; 80(4):507-508.
58. **Crile GW:** The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation (shockless operation). *Lancet* 185: 716, **1913**.
59. **Woolf CJ:** Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 306:686-688, **1983**.
60. **Wall PD:** The prevention of postoperative pain. *Pain* 33:289-290, **1988**.
61. **Kissin I:** Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 84:1015-1019, **1996**
62. **Plesan A, Hedman U, Xu JX, Wiessen Z:** Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth Analg* 86:825-829, **1998**.
63. **Baykara N:** Santral sensitizasyon ve preemptiv analjezi. *Sendrom* 12(2):69-75, **2000**.
64. **Dubner R, Ruda MA:** Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injurjand inflammation. *Trends Neurosci* 15:96-102, **1992**.
65. **Özyalçın S:** *Preemptif analjezi*. *Ağrı Dergisi* 7(2):5-10, **1995**
66. **Barış S, Sarıhasan B, Tür A:** Preemptif analjezi: postoperatif ağrı tedavisindeki yeri. *Sendrom* 11(1):110-113, **1999**.

67. **Sungurtekin H, Serin S, Gürses E, Gönüllü M:** Preemptif piroksikam analjezinin laparoskopik batın cerrahisindeki etkinliği. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 27:38-41, **1999**.
68. **Cingi İ, Erol K, Özdemir M.** Farmakoloji ders notları II. Eskişehir **1996**: 262
69. **Blantz RC.** Acetaminophen: acut and chronic effects on renal function. American Journal Kidney Disease **1996**; 28 (Suppl. I): S3-S6
70. **Eroğlu L.,** Periferik analjezikler, Editör: Erdine S., Ağrı. 2. baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri **2002**; 490-91-92
71. **Carlsson K-H.** Depression by morphine and the non- opioid analgesic agents. metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain **1988**; 32:313-26.
72. **Insel PA.** Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In:Goodman and Gilman,eds. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill, 9th edition **1996**: 617-57.
73. **Page J., Henry D.** Comsumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. Arch Intern Med **2000**; 160:777-84.
74. **Whelton A.** Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. American Journal Therapeut **2000**; 7(2):63-74.
75. **Prescott LF.** Paracetamol:past,present and future. American Journal Therapeut **2000**; 7(2):143-7.
76. **Lange Moller P., Irene Juhl G, Payen-Champenois C, and Ansgar Skoglund L. İ.** v. acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy but beter local safety that its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. Anesthesia Analgesia **2005**; 101:90-96.
77. **Piguet V, Desmeules J, Dayer P.** Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion Reflex. European Journal of Clinical Pharmacology **1998**; 53:321-4.
78. **Jarde O, Boccard E.** Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. Clin Drug Invest **1997**; 14(6):474-81.

79. **Poisson-salomon AS, Brasseur L, Lory C. Chauvin M.,Durieux P.** Audit de la prise en charge de la douleur postopertoire. *La Presse Medikale* **1996**; 25(22):1013-7.
80. **McHugh GA.** The management of pain foolowing day-case surgery. *Anaesthesiology* **2002**; 57:270-5.
81. **Hernandez-Palazon J. Tortosa José A., Juan F.** Martínez-Lage, and Domingo Pérez-Flores. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesthesia Analgesia* **2001**; 92:1473-6.
82. **Hynes D., McCarroll M. and Hiesse-Provost O.** Analgesic effectiveness and tolerability of repeated administrations of iv propacetamol hydrochloride and im diclofenac fort he treatment of postopertive pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **2006** ;50 (3), 374–381.
83. **Avellaneda C., Gómez A., Martos F., Rubio M., Sarmiento J., S. de la Cuesta F.,** The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haedmodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *European Journal of Anaesthesiology* **2000**; 17:85-90.
84. **Fletcher D. Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G.** Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anaesthesiology* **1997**; 87(2):317.
85. **Mooler P. S. Sinded-Pedersen, CT. Petersen, GI. Juhl,** *British Journal of Anaesthesia* 2005 May 94(5):642-8 Epub **2005** Mar 24.
86. **Peduto VA., M. Ballabio, S. Stefanini.** Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **1998**; 42(3):293-8.
87. **Delbos A. Boccard E.** The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain . *J Pain Sympt Manage* **1995**; 10(4):279-86.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Ahu Dudu Akarca

Doğum Tarihi ve Yeri : 18. 01. 1978-ADANA

Medeni Durumu : Evli, bir çocuk annesi

Adres : Turgut Özal Bulvarı, Akın Apartmanı, Kat:7-No:13
Seyhan - ADANA

Telefon : 0322 2341958

Faks : -

E-Mail : ahuakarca@yahoo. com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANKARA

Varsa Mezuniyet Derecesi : -

Görev Yerleri : Ç. Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Dernek Üyelikleri : Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği

Alınan Burslar : -

Yabancı Dil : İngilizce