



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

**MAJÖR ABDOMİNAL CERRAHİ UYGULACAK  
ÇOCUKLARDA İNTRAVENÖZ PARASETAMOLÜN  
TRAMADOL TÜKETİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Aysu AYDOĞAN  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Murat GÜNDÜZ**

**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. Murat Gündüz'e, Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri; Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Prof. Dr. Tayfun Güler'e, Doç. Dr. Yasemin Güneş'e, Doç. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, Doç. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Doç. Dr. Hayri Özbek'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 borç bilirim.

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

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.

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında zaman / mekan kavramı aramaksızın, sabırla, inançla benden desteğini esirgemeyen, moral kaynağım, eşim Volkan Aydoğan'a sonsuz bir sevgiyle teşekkür ederim.

Tüm öğrenim hayatım boyunca benden maddi - manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sıkıntılı dönemlerimde moral motivasyonumu yükselten çok değerli aileme bana sağladıkları tüm imkanlar için şükranlarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTIMA LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Ağrı .....	2
2.2. Ağrı Sınıflaması.....	2
2.2.1. Akut Ağrı .....	2
2.2.1.1. Yüzeysel Ağrı.....	3
2.2.1.2. Derin Somatik Ağrı.....	3
2.2.1.3. Visseral Ağrı .....	3
2.2.2. Kronik Ağrı.....	3
2.3. Ağrı Yolları.....	4
2.3.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar.....	4
2.3.2. Birinci Sıra Nöronlar .....	4
2.3.3. İkinci Sıra Nöronlar .....	4
2.3.4. Spinotalamik Yol .....	5
2.3.5. Alternatif Ağrı Yolları .....	5
2.3.6. Üçüncü Sıra Nöronlar .....	6
2.4. Postoperatif Ağrı.....	6
2.4.1. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler.....	6
2.4.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri .....	6
2.4.1.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri .....	7
2.4.1.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri .....	7
2.4.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri .....	7
2.4.1.5. Hematolojik Etkileri .....	7
2.5. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri .....	8
2.6. Çocuklarda Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçülmesi .....	8
2.7. Hasta Kontrollü Analjezi .....	9
2.7.1. Çocuklarda Hasta Kontrollü Analjezi.....	10
2.7.2. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Kavramlar .....	10
2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları .....	11
2.7.4. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Ajanlar.....	11
2.7.5. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yolları .....	11
2.8. Tramadol.....	12
2.9. İntravenöz Parasetamol.....	14
2.9.1. Farmakokinetik Özellikleri .....	14
2.9.2. Farmakodinamik Özellikleri .....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	21

4.1. Demografik Özellikler ve Operasyona Ait Veriler.....	21
4.2. Hemodinamik Değişiklikler.....	22
4.2.1. Grupların Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Değerleri.....	22
4.2.2. Grupların Postoperatif Diastolik Arter Basıncı Değerleri .....	22
4.2.3. Grupların Postoperatif Kalp Atım Hızı Değerleri.....	23
4.3. Grupların Postoperatif Solunum Sayıları.....	24
4.4. Grupların Postoperatif Satürasyon Değerleri.....	24
4.5. Grupların Postoperatif Ağrı Skorları .....	25
4.6. Grupların Postoperatif Sedasyon Değerleri .....	26
4.7. Grupların Postoperatif Dönemdeki Tramadol Tüketim Değerleri.....	26
4.8. Postoperatif Yan Etkiler.....	27
5. TARTIŞMA .....	28
6. SONUÇ .....	35
7. KAYNAKLAR .....	36
8. ÖZGEÇMİŞ .....	43

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
<b>Tablo 1. Cheops Ağrı Skalası</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 2. Sedasyon Skoru</b>	<b>20</b>
<b>Tablo 3. Grupların demografik özellikleri (Ortalama <math>\pm</math> SD)</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 4. Grupların operasyon süresi (Ortalama <math>\pm</math> SD)</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 5. Grupların postoperatif sistolik arter basınç değerleri (mmhg) (Ort <math>\pm</math> SD)</b>	<b>22</b>
<b>Tablo 6. Grupların postoperatif diastolik arter basınç değerleri (mmhg) (Ort <math>\pm</math> SD)</b>	<b>23</b>
<b>Tablo 7. Grupların postoperatif kalp atım hızı değerleri (atım / dk) (Ort <math>\pm</math> SD)</b>	<b>23</b>
<b>Tablo 8. Grupların postoperatif solunum sayıları(Ort <math>\pm</math> SD)</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 9. Grupların postoperatif satürasyon değerleri (Ort <math>\pm</math> SD)</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 10. Grupların postoperatif CHEOPS değerleri (Ort <math>\pm</math> SD)</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 11. Grupların postoperatif sedasyon değerleri (Ort <math>\pm</math> SD)</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 12. Grupların postoperatif 24 saatlik total tramadol tüketimleri (mg) (Ort <math>\pm</math> SD)</b>	<b>26</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tramadol'un kimyasal yapısı<sup>45</sup>

Sayfa no

12

## KISALTMA LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ASA	: Amerikan Anestezi Cemiyeti
CHEOPS	: Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale
COX	: Siklooksijenaz
DAB	: Diastolik arter basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
İ.m.	: İntramuskuler
İ.v.	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NSAİİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuar ilaç
PCS	: Hasta Kontrollü Sedasyon
S.c.	: Subkutan
SAB	: Sistolik arter basıncı
SPSS	: Statistic Package for Social Science
SpO <sub>2</sub>	: Periferik oksijen saturasyonu
WDR	: Wide dynamic range

## ÖZET

### **Major Abdominal Cerrahi Uygulanacak Çocuklarda İntravenöz Parasetamol'ün Tramadol Tüketimi Üzerine Etkisi**

**Amaç:** Major abdominal cerrahi uygulanacak hastalarda postoperatif ağrı ve buna bağlı hemodinamik instabilite sık karşılaşılan problemlerdir. Bu operasyonlarda sık kullanılan yöntemlerden biri de hasta kontrollü analjezi uygulamasıdır. Biz bu çalışmada peroperatif intravenöz yoldan tek doz parasetamol uygulamasının analjezik etkinliğini ve postoperatif tramadol tüketimi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Fakültemiz Etik Kurul onayı ve ebeveynlerinin yazılı onayları alındıktan sonra major abdominal cerrahi uygulanacak 3 - 14 yaşlarındaki 91 çocuk çalışma kapsamına alındı. Hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Grup I'e; peroperatif operasyon bitiminden 45 dakika önce parasetamol (15 mg / kg) 15 dakika intravenöz infüzyonu verildi. Grup II'ye; operasyon bitiminden 30 dakika önce tramadol (1 mg / kg) intravenöz bolus yapıldı. Her iki gruba da postoperatif hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulaması ile tramadol (0,2 mg / kg HKA doz, 20 dakika kilitli kalma süresi) infüzyonuna başlandı. Postoperatif sistolik ve diastolik arter basınçları, kalp hızı, oksijen saturasyon değerleri, ağrı skorları (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale =CHEOPS), toplam tramadol tüketimi ve yan etkiler kaydedildi.

**Bulgular:** Grupların demografik özellikleri, operasyon süreleri, hemodinamik parametreleri birbirine benzerdi. İlk 24 saatteki toplam tramadol tüketimi grup I'de  $76,11 \pm 105,65$  mg, grup II'de  $83,50 \pm 97,35$  mg olarak saptandı. Yan etkiler, analjezik etkinlik ve postoperatif tramadol tüketimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda major abdominal cerrahi geçiren çocuklarda HKA yöntemi ile uygulanan tramadol ile birlikte intravenöz parasetamolün, postoperatif etkin bir analjezi oluşturduğu ancak intravenöz tramadol uygulamasına üstün olmadığı ve benzer postoperatif analjezi sağladığı kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklar, hasta kontrollü analjezi, parasetamol, postoperatif ağrı, tramadol

## ABSTRACT

### **The Effect of Intravenous Paracetamol on Tramadol Consumption in Children Undergoing Major Abdominal Surgery**

**Purpose:** Postoperative pain and related hemodynamic instability are frequently observed problems in major abdominal surgery. Patient Controlled Analgesia is frequently used method in postoperative pain management. In this study, we aimed to determine the effect of postoperative tramadol consumption and analgesic efficacy in applying perioperative intravenous only single dose of paracetamol.

**Material and Methods:** After approval of Faculty Ethical Committee and parents consent, 91 children aged 3 - 14 years undergoing major abdominal surgery were included in the study. Patients randomly divided into two groups. Group I patients received perioperative paracetamol (15 mg / kg) in 15 minutes via intravenous infusion before 45 minutes from the end of the operation. Group II patients received tramadol (1 mg /kg) via intravenous bolus before 30 minutes from end of the operation. Tramadol (0,2 mg / kg PCA, 20 minutes locked in time) infusion was started with patient controlled analgesia (PCA) in both groups. Systolic and diastolic blood pressures, heart rates, oxygen saturation values, pain scores (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale = CHEOPS), total tramadol consumption and side effects were recorded, postoperatively.

**Results:** Demographic data, operation times and hemodynamic parameters of groups were similar in groups. Total tramadol consumption was recorded in 24 hours for group I was  $76,11 \pm 105,65$  mg, and group II was  $83,50 \pm 97,35$  mg. There were not any significantly difference in side effects, postoperative tramadol consumption and pain scores between the groups. ( $p > 0,05$ )

**Conclusions:** In our study, it is concluded that intravenous paracetamol in combination with tramadol administered by PCA provides effective and similar analgesia compared to intravenous tramadol application but it was not superior to tramadol in children undergoing major abdominal surgery.

**Key Words:** Children, patient controlled analgesia, paracetamol, postoperative pain, tramadol

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesiyle sona eren akut enflamatuvar bir ağrı şeklidir. Postoperatif ağrı hastalarda öksürememe ve atelektazi oluşması, hareketin azalarak tromboembolinin oluşması, katekolamin salınımının artmasına bağlı olarak kardiyovasküler yan etkilerin olması,metabolik ve nöroendokrin sistemlerde istenmeyen değişikliklerin oluşmasına neden olabilir.<sup>1,2,3</sup> Postoperatif ağrının tedavisinde; hastalarda oluşabilecek rahatsızlığı ortadan kaldırmak ya da azaltmak, iyileşme sürecini kolaylaştırmak, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkilerden sakınmak amaçlanır.

Günümüzde erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da henüz ideal bir postoperatif analjezi yöntemine ulaşılamamıştır. İdeal bir analjezi yöntemi uzun etki süreli ve kolay uygulanabilir olmalı, yan etkileri ve komplikasyonları ise kabul edilebilir düzeyde kalmalıdır.<sup>4</sup>

Pediyatrik olgularda cerrahi girişimden sonra analjezi sağlamak çocukları rahatlatır, anne - babanın memnuniyetini arttırır, doktora postoperatif izlemede kolaylık sağlar.<sup>5,6</sup>

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde opioidler, non-opioidler ve lokal anestezipler kullanılmaktadır.<sup>7</sup> Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajan olup gastrik mukozal irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmaz.<sup>8-11</sup>

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde yaygın kullanım alanı olan tramadol, mü reseptörlerine düşük afiniteyle bağlanan, noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederek spinal kordda ağrı iletimi üzerindeki inhibitör etkileri arttıran sentetik bir opioiddir. Diğer güçlü opioidlere göre daha az yan etkisi olan tramadol; oral, intramuskuler (i.m.), intravenöz (i.v.) ve epidural uygulamalarda kullanılabilir.<sup>12-14</sup>

Bu çalışmada major abdominal cerrahi uygulanan çocuklarda peroperatif tek doz i.v. parasetamol uygulamasının analjezik etkinliğinin ve postoperatif tramadolün kullanım miktarına olan etkisinin saptanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrı

Vücutun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedenle bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duyudur.<sup>15-18</sup> 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 “nositepsiyon” adı verilmektedir.<sup>17,19-21</sup>

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört farklı fizyolojik işlemde 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.<sup>16,18</sup>

### 2.2. Ağrı Sınıflaması

#### 2.2.1. 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.<sup>19</sup>

Hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılar akut ağrı nedeni olabilir. Ağrı, şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık izlenen şekli, posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır.<sup>20,21</sup>

### **2.2.1.1. Yüzeyel Ağrı**

Cilt, ciltaltı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir.<sup>21</sup>

### **2.2.1.2. Derin Somatik Ağrı**

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

### **2.2.1.3. 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

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

Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve çoğunlukla 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 yansmasıyla ilgilidir.<sup>22</sup>

### **2.2.2. 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

nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluđuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar.<sup>22</sup>

## **2.3. Ağrı Yolları**

### **2.3.1. 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 jelatinozada 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.<sup>18,22,23</sup>

### **2.3.2. Birinci Sıra Nöronlar**

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

### **2.3.3. 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 spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic range = WDR).<sup>19,22</sup> 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 jelatinosa 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 ve IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar.<sup>21,24</sup>

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).<sup>24</sup>

#### **2.3.4. 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.<sup>22</sup>

#### **2.3.5. Alternatif Ağrı Yolları**

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan 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.<sup>19,22</sup>

### **2.3.6. 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.

## **2.4. 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.<sup>15,19,22-26</sup>

### **2.4.1. Postoperatif Ağrının Organizmada Oluşturduğu Fizyopatolojik Değişiklikler**

#### **2.4.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Vücut O<sub>2</sub> tüketimi ve CO<sub>2</sub> üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyarılarla birlikte özellikle göğüs ve karn bölgesindeki ameliyatlar sonucunda spinal reflekse cevap olarak kas spazmı gelişir.

Göğüs 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.<sup>25</sup>

#### **2.4.1.2. 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 O<sub>2</sub> gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de arttırır.

#### **2.4.1.3. 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.<sup>25</sup>

#### **2.4.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri**

Hormonal stres cevabı; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testesteron 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.

#### **2.4.1.5. 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.<sup>15,19,22-26</sup>

## 2.5. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri

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.

Prematür ve küçük bebeklerde solunum depresyonuna neden olabilecek opioid ve diğer solunum depresanlarından kaçınılmalıdır. Bu grupta, yara kenarına lokal anestezi infiltrasyonu, periferik sinir blokları ve diğer rejyonel anestezi yöntemleri kullanılmaktadır. Rejyonel ağrı tedavi yöntemleri etkin bir postoperatif analjezi sağlar.<sup>4</sup> Postoperatif ağrı kontrolünde opioidler intramüsküler, subkütan, intravenöz, sublingual, bukkal, rektal ve transdermal yol ile uygulanabilir. Ancak özellikle altı aydan küçük bebeklerde opioid kullanıldığında solunum monitörü olan bir serviste ya da yoğun bakımda izlenmesi gereklidir .

Çocuklarda hasta kontrollü analjezi yöntemi de pediyatrik ağrı tedavisinde kullanılmakta ve etkin bir analjezi sağlamaktadır.<sup>27</sup> Özellikle 6 yaşından büyük çocuklarda sıklıkla kullanılırken, daha küçük çocuklarda ise çocuğun kognitif gelişimine göre karar verilmektedir.

## 2.6. Çocuklarda Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçülmesi

Çocuklarda ağrının değerlendirilmesinde birçok yöntem vardır. Bunlar ya objektif ya da izleme dayalı yöntemler olup, hastadaki bazı özellikler veya değişimlerin bir gözlemci tarafından değerlendirilmesine dayanır (tip 1 ölçümler) ya da hastanın kendisi tarafından değerlendirmesine dayanır (tip 2 ölçümler).

**Tip I ölçümler:** Solunum sistemi, kalp damar sistemi, hormonal ve metabolik değişiklikler ile nörolojik ve nörofarmakolojik ölçümler belirlenir. Kalp hızı, kan basıncı,

solunum sayısı, parsiyel oksijen basıncı, plazma renin, kortizol ve katekolamin düzeyleri, glukoz, laktat, pirüvat ve serbest yağ asitlerinin konsantrasyonları bu grup ölçümlere örnektir.<sup>28</sup>

**Tip II ölçümler:** Ağrının hasta tarafından değerlendirilmesidir. Bu tür ölçümlerde kategori skalaları olarak, sözel skalalar, sayısal skalalar, ağrı sorgulamaları, ağrı günlüğü, davranışsal değerlendirme gibi testler sayılabilir.

Davranışsal değerlendirmede ağrının davranışsal komponenti veya ağrıya cevap incelenir. Basit motor yanıtlar, yüz ifadesi, ağlama değerlendirilir. Davranış değişikliklerini tespit etmek için “cheops scale”, “pain expression scale”, “observer visual analog scale”, “objektif pain scale” gibi skalalar geliştirilmiştir.<sup>28</sup>

**CHEOPS** (Children’s Hospital of Eastern Ontario Pain Scale) Mc Graft tarafından geliştirilen 6 ana madde içeren davranış ve skorlama sistemidir. Bu ölçek ile ağlama, yüz ifadesi, verbal şikayetler, vücudun hareket ve pozisyonu, çocuğun yaraya dokunması veya işaret etmesi ile postoperatif ağrı ölçülebilmektedir. Davranış skorlarının ağrıya, fizyolojik ve verbal cevaplarla ilişkisi çok iyidir.<sup>29</sup>

## 2.7 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.<sup>30-35</sup>

**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.

### 2.7.1 Çocuklarda Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta kontrollü analjezi uygulamalarının çocuklarda kullanımı yetişkinlerdeki kullanımına göre oldukça yenidir. Hasta kontrollü analjezi, yaklaşık 20 yıldır pediyatrik ağrı tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.<sup>36-37</sup>

Çocuğun yaşına ve durumuna göre hasta kontrollü analjezi aile veya hemşire kontrollü olarak da yapılmaktadır. Bu uygulamalar tartışmalıdır, çünkü uygulamalar sırasında aşırı dozaj olabilir ve solunum depresyonu görülebilir.<sup>38</sup> Hemşire kontrollü analjezinin savunucuları, yöntemin fiziksel ya da kognitif açıdan HKA alamayacak çocuklara bu yöntemden yararlanma fırsatı verdiği için uygulanması gerektiğini ileri sürmektedirler.<sup>39,40</sup>

Çocuklarda efektif ve doğru HKA uygulaması yakın takip ve monitörizasyonu, HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür.<sup>41</sup>

### 2.7.2. Hasta Kontrollü Analjezide 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. Özellikle çocuklarda, limitlerin kullanılmasının önemi büyüktür.

**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.<sup>31-35,42-44</sup>

### **2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları**

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

### **2.7.4. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Ajanlar**

- Lokal anestezipler
- Antiemetikler
- NSAİ ilaçlar
- Klonidin
- Ketamin
- PCS (Hasta kontrollü sedasyon) amacıyla kullanılan sedatif ve trankilizanlar

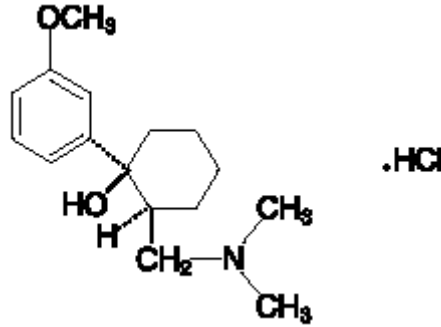
### **2.7.5. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yolları**

- I.v
- I.m
- S.c

- Oral
- Rektal
- Epidural
- İntranazal
- Diğer (Sublingual vs)

## 2.8. Tramadol

Tramadol (1RS, 2RS)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyfenyl) cyclohexanol HCl yapısında, molekül formülü  $C_{16}H_{25}O_2N$  HCl olan bir bileşiktir. Santral etkili analjeziktir. Analjezik etkisini selektif zayıf mü opioid reseptör affinitesiyle göstermektedir. Analjezik etki gücü morfinin 1 / 10'u kadardır.<sup>45</sup>



Şekil 1. Tramadol'un kimyasal yapısı<sup>45</sup>

Kodein'in sentetik analogudur. Analjezik etkilerinin bir kısmını serotonin ve norepinefrin alınımının inhibisyonu ile oluşturur.<sup>46</sup> Tramadol'un santral analjezik etkisinin yanında periferik sinirlerde de lokal anestezi etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>47,48,49</sup>

Tramadol hafif ve orta derecede ağrıda morfin ve meperidin kadar etkindir, bununla birlikte şiddetli veya kronik ağrıda etkinliği daha azdır. Doğum ağrısında meperidin kadar etkindir ve neonatal solunum depresyonuna daha az neden olabilmektedir.

Tramadol'un oral uygulamadan sonraki biyoyararlanımı % 68 iken, intramüsküler uygulamada biyoyararlanımı % 100'dür. Tramadol'un mü opioid reseptör affinitesi morfinin 1 / 6000'i kadardır.<sup>46</sup>

Tramadol rasemik karışım yapısındadır ve sadece enantiomer olana göre daha etkilidir. Tramadol'un yapısındaki (+) enantiomer mü reseptörlerini bağlar ve serotonin alınımını inhibe eder. (-) enantiomer yapı ise norepinefrin alınımını inhibe,  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörleri stimüle eder.<sup>46,50</sup>

Tramadol, hepatik metabolizmaya uğrar ve idrarla atılır. Aktif metaboliti olan O-demetil tramadol de opioid reseptörlerine affinite gösterir. O-demetil tramadol dışındaki diğer tüm metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir.<sup>46,48</sup> Tramadol'un eliminasyon yarı ömrü 6 saat, aktif metabolitinin ise 7,5 saat kadardır. Analjezi oral alımdan sonra 1 saat içinde başlar ve 2 - 3 saat içinde pik etkiye ulaşır. Analjezi süresi 6 saat kadardır. Günlük maksimum doz 400 mg kadardır.<sup>46</sup>

**Solunum sistemi üzerine etkileri:** Tüm opioidler özellikle artmış pCO<sub>2</sub> gibi kimyasal uyarılara medüller merkezin yanıtını azaltırlar. Hayvan deneylerinde CO<sub>2</sub> ile uyarılmış solunum hızı tramadol ile inhibe edilmiştir. Buna karşılık tramadolun bu etkisi morfinden yaklaşık beş kat daha azdır. Tramadol tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmadığı gibi tidal volüm, dakika volümü, arteriyel CO<sub>2</sub>, ventilatuar CO<sub>2</sub> cevabı üzerine de etkisi yoktur.

**Kalp - damar sistemi üzerine etkileri:** Tramadol 5 - 10 mg / kg'a kadar olan intravenöz uygulamalarda kan basıncında ve kalp hızında hafif artış oluştururken, daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotropur.<sup>51</sup>

Tramadol kullanımına ait bildirilen sık yan etkiler; bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, sedasyon ve baş ağrısıdır. Solunum depresyonu ise morfinle eş analjezik düzeyinde uygulansa bile morfinden daha az görülür. Yüksek dozlarda ayrıca konstipasyona ve konvülziyon gibi santral sinir sistemi eksitasyonlarına neden olabilir.

Tramadol'un oluşturduğu analjezi ve oluşturabileceği solunum depresyonu naloksan ile tersine çevrilebilir. Bununla birlikte naloksan nöbet riskini artırır. Tramadol'un bağımlılık oluşturma potansiyeli çok azdır fakat kötüye kullanım ve fiziksel bağımlılık yapabileceği de bildirilmektedir.

Tramadol serotonin alınımını inhibe etmesinden dolayı monoamin oksidaz enzim inhibitörü alan hastalarda kullanılmamalıdır.

## 2.9. İntravenöz Parasetamol

### 2.9.1. Farmakokinetik Özellikleri

Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar lineerdir. Onbeş dakikada i.v. 1 gram parasetamol 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 benzokinonimine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutatyon oluşumunda öncül olan asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır.<sup>52</sup>

Parasetamol kullanımı nefrotoksisite riski doz bağımlıdır.<sup>53</sup> 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.

Yenidoğanlardaki metabolik immatürite nedeniyle parasetamol klirensi yetişkinlerden farklıdır.<sup>54,55,56</sup> Yenidoğanlarda iyi gelişmiş olan sülfat konjugasyonu parasetamol klirensindeki major metabolik yoldur. Glukorinidasyon ise yeni doğanlarda iyi gelişmemiş olduğundan klirensinde çok az etkilidir. Matürasyonun gelişmesiyle, bu klirens yolları değişir.

Yetişkinlerde hakim olan glukronid asit konjugasyonu ,çocuklarda ancak 12 yaşında hakim hale gelir.<sup>57</sup>

Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L / saattir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5 - 2 saat daha kısadır.Yeni doğanlarda ise bu süre 2 - 5 saattir.<sup>58</sup> Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi < 30 ml / dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Bu nedenle doz ayarı gerekli değildir.

### **2.9.2. 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.<sup>59</sup> 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.<sup>60</sup> Yakın zaman önce, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek dozlarda bulunan üçüncü ayrı bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da 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.<sup>61</sup>

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.<sup>60</sup>

Parasetamolün bir i.v. formunun varlığı, parasetamolün plazma seviyesi, pik konsantrasyonları ve klinik etkinliği arasındaki ilişkiyi açıklayan farmakodinamiği

hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır. Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı ya da ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur.<sup>61</sup> Çalışmalar parasetamolün tek ya da tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasküler ya da solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir.<sup>61</sup> 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.<sup>59</sup>

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.<sup>62</sup>

Parasetamolün toksik etkileri çocuklarda, yetişkinlerden daha az görülür. Veriler yetişkinde 150 mg / kg / gün'ün üzerindeki; 1 - 5 yaş arasındaki çocuklarda ise 225 mg / kg / gün'ün üzerindeki dozlarda hepatotoksitite riski olduğunu göstermektedir.<sup>63</sup>

Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır.<sup>64</sup> 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 ya da kanama yapmaz. 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. İntravenöz parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır.<sup>65</sup> Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak malezi, hipotansiyon, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da 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 bunun da 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.<sup>66</sup> 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 ya da cerrahiden birkaç gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu göstermektedir. I.v. 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.<sup>67</sup>

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'nde çocuk cerrahisi tarafından majör abdominal cerrahi (ürolojik, gastrointestinal ve hepatobilier) uygulanan 3–14 yaşları arasında ASA I-II grubu, 91 çocukta yerel etik kurulu ve ebeveyn izni alınarak gerçekleştirildi. Operasyon öncesi 6 saat aç kalması sağlanan çocuklara premedikasyon uygulanmadı. Hastalarımız rastgele iki gruba ayrıldı.

Grup I'e: Operasyon bitiminden 45 dk. önce 15 mg / kg parasetamol i.v. infüzyonu verildi.

Grup II'e: Operasyon bitiminden 30 dk. önce 1 mg / kg tramadol i.v. bolus yapıldı.

Postoperatif analjezi sağlamak amacıyla bazal infüzyonsuz HKA yöntemi (Abbott Acute Pain Manager-APM, Pain Manager Provider) kullanıldı. Her iki gruba da operasyon bitiminde i.v. yoldan HKA ile tramadol (0,2 mg / kg HKA doz, 20 dakika kilitli kalma süresi) infüzyonuna başlandı.

Operasyon odasına alınan hastalarımız elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), sistolik (SAB), diastolik (DAB) arter basınçları, periferik oksijen saturasyonları (SpO<sub>2</sub>), end-tidal karbondioksit düzeyi, idrar miktarı monitörize edilerek sürekli gözlendi. Tüm hastaların yarı kapalı pedyatrik sistem ile ventilasyonu sağlandı.(Primius, Drager)

Anestezi induksiyonu her iki grupta tiyopental 5 mg / kg ve vekuronyum 0,1 mg / kg uygulanarak 3 dk süre ile ventile edilen hastalar uygun büyüklükteki tüplerle entübe edildi.. Her iki grupta da % 50 NO<sub>2</sub> + % 50 O<sub>2</sub> + % 1,5–2 sevofluran karışımı kullanılarak anestezi idamesi sağlandı.

Operasyon bitimini takiben NO<sub>2</sub> ve sevofluran inhalasyonu sonlandırılarak hastalar % 100 O<sub>2</sub> ile ventile edildi. Nöromusküler bloğu antagonize etmek için neostigmin (0,05 mg / kg) ve atropin sülfat (0,015 mg / kg) intravenöz olarak uygulandı. Spontan solunumu geri dönen olguların oda havasındaki saturasyon değerleri % 97 ve üzerinde ise solunumun yeterli olduğuna karar verilerek ekstübasyon gerçekleştirildi.

Hastalar postoperatif derlenme odasına anesteziist eşliğinde devredilerek ilk 30 dakika maske ile 6 L / dk O<sub>2</sub> uygulandı. Sürekli SpO<sub>2</sub> moniterizasyonu derlenme odasında da

uygulandı. Tam olarak uyanık, aktif ve ağrısını ifade eden olgulara HKA uygulaması başlatıldı. Hastaların postoperatif takipleri ilk 1 saat süresince anestezi derlenme odasında, daha sonraki saatler yattığı klinikte alındı. 24. saatte HKA ile uygulanan tramadolün toplam tüketimi ve ilacın olası yan etkileri (bulantı, kusma, solunum depresyonu, bradikardi vb.) kaydedildi.

**Tablo 1. Cheops Ağrı Skalası**

		Skor
Ağlama	Ağlamıyor	1
	Sızlanıyor, inliyor	2
	Hıçkırma hıçkırma ağlıyor	3
Yüz ifadesi	Gülümseme	1
	Nötr, yansız yüz ifadesi	2
	Yüzünü buruşturma, kesin olumsuz yüz ifadesi	3
Sözlü ifade	Yakınma yok, diğer şeyler hakkında konuşuyor	1
	Çocuk konuşmuyor	2
	Çocuk ağrıdan yakınıyor	3
Gövde hareketleri	Vücut dinlenmede	1
	Vücut hareketle sarsılıyor, yay gibi veya sert	2
Yaraya dokunma	Çocuk yaraya dokunmaya teşebbüs etmiyor	1
	Çocuk yaraya dokunmaya teşebbüs ediyor	2
Bacak hareketleri	Gevşek bacak pozisyonu veya yumuşak hareketleri	1
	Yerinde duramayan kıpır kıpır, tekmeliyor	2
	Ayakta duruyor, çömeliyor veya diz çöküyor	3

Postoperatif dönemde sistolik ve diyastolik arter basıncı, kalp hızı, CHEOPS ağrı skalası (tablo 1), solunum sayısı, sedasyon skoru (tablo 2), 0., 1., 5., 15., 30.ve 60. dakika ile 2., 4., 6., 18.ve 24. saat değerleri kaydedildi.

**Tablo 2. Sedasyon Skoru**

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

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences for Windows Release (SPSS, Chicago,IL.) paket programının 15.0 versiyonu kullanıldı. Sürekli değişkenler (yaş, kilo ve operasyon süreleri gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin (yaş, kilo ve operasyon süreleri gibi) karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler ve Operasyona Ait Veriler

Çalışmaya 91 olgu alındı. Olguların 50'si erkek, 41'i kadınlardan oluşmaktaydı. Grup I'in yaş ortalaması  $8,19 \pm 3,63$  yıl iken grup II'de  $8,28 \pm 3,69$  yıl olarak tespit edildi. Grupların cins ve yaş ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4). Grupların ağırlık ortalaması grup I'de  $25,91 \pm 11,42$  kg ve grup II'de  $26,32 \pm 10,92$  kg olarak ölçüldü. Grupların ağırlık ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3. Grupların demografik özellikleri (Ortalama  $\pm$  SD)**

	<b>Grup I</b> <b>n = 45</b>	<b>Grup II</b> <b>n = 46</b>
<b>YAŞ (YIL)</b>	8,19 $\pm$ 3,63	8,28 $\pm$ 3,69
<b>CİNS (E / K)</b>	26 / 19	24 / 22
<b>AĞIRLIK (kg)</b>	25,91 $\pm$ 11,42	26,32 $\pm$ 10,92

Operasyon süresi grup I'de  $148,18 \pm 88,31$ dk ve grup II'de  $163,11 \pm 99,52$  olarak saptandı. Olguların gruplara göre operasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Grupların operasyon süreleri Tablo 4'de gösterildi.

**Tablo 4. Grupların operasyon süresi (Ortalama  $\pm$  SD)**

<b>GRUPLAR</b>	<b>GRUP I</b> <b>(n = 20)</b>	<b>GRUP II</b> <b>(n = 21)</b>
<b>Operasyon Süresi (dk)</b>	148,18 $\pm$ 88,31dk	163,11 $\pm$ 99,52

## 4.2. Hemodinamik Değişiklikler

### 4.2.1. Grupların Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen sistolik arter basınç değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5. Grupların postoperatif sistolik arter basınç değerleri (mmhg) (Ort  $\pm$  SD)**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Ekstübasyon	120,89 $\pm$ 18,18	120,37 $\pm$ 15,23
1. dakika	124,13 $\pm$ 18,57	123,30 $\pm$ 18,86
5. dakika	120,44 $\pm$ 17,52	120,83 $\pm$ 18,86
15. dakika	114,80 $\pm$ 12,88	116,33 $\pm$ 14,64
30. dakika	112,60 $\pm$ 12,50	116,65 $\pm$ 16,59
60. dakika	111,62 $\pm$ 12,24	114,17 $\pm$ 13,40
2. saat	110,29 $\pm$ 12,83	116,20 $\pm$ 15,48
4. saat	111,96 $\pm$ 11,88	115,22 $\pm$ 13,60
6. saat	111,67 $\pm$ 12,95	114,30 $\pm$ 14,96
12. saat	109,78 $\pm$ 11,36	112,96 $\pm$ 13,21
24. saat	106,76 $\pm$ 12,65	110,65 $\pm$ 12,77

### 4.2.2 Grupların Postoperatif Diastolik Arter Basıncı Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen diastolik arter basınç değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 6. Grupların postoperatif diastolik arter basınç değerleri (mmhg) (Ort ± SD)**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Ekstübasyon	75,64 ± 16,25	91,91 ± 13,93
1. dakika	75,84 ± 14,43	75,83 ± 12,72
5. dakika	73,44 ± 16,13	71,74 ± 13,73
15. dakika	67,62 ± 11,82	71,09 ± 11,56
30. dakika	67,51 ± 10,79	71,09 ± 13,18
60. dakika	66,71 ± 9,73	69,78 ± 11,22
2. saat	66,76 ± 9,17	71,50 ± 11,54
4. saat	68,51 ± 9,88	70,61 ± 11,20
6. saat	69,93 ± 9,56	70,85 ± 13,66
12. saat	68,44 ± 8,45	71,07 ± 11,71
24. saat	66,22 ± 11,59	68,83 ± 11,00

#### **4.2.3. 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 7).

**Tablo 7. Grupların postoperatif kalp atım hızı değerleri (atım / dk) (Ort ± SD)**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Ekstübasyon	122,40 ± 18,68	116,76 ± 23,18
1. dakika	119,91 ± 20,56	118,22 ± 26,72
5. dakika	114,58 ± 20,79	116,87 ± 27,73
15. dakika	107,40 ± 21,47	109,96 ± 22,95
30. dakika	105,04 ± 24,21	106,46 ± 26,14
60. dakika	101,49 ± 20,28	104,57 ± 23,27
2. saat	102,47 ± 18,21	105,65 ± 23,36
4. saat	104,98 ± 20,90	106,93 ± 21,07
6. saat	106,82 ± 22,57	106,13 ± 22,29
12. saat	107,33 ± 19,48	106,67 ± 18,92
24. saat	108,96 ± 17,89	110,11 ± 20,32

### 4.3. Grupların Postoperatif Solunum Sayıları

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

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

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Ekstübasyon	19,29 $\pm$ 4,36	18,87 $\pm$ 4,49
1. dakika	18,76 $\pm$ 3,80	19,15 $\pm$ 3,86
5. dakika	18,29 $\pm$ 3,62	19,67 $\pm$ 3,77
15. dakika	19,20 $\pm$ 3,48	20,04 $\pm$ 4,76
30. dakika	19,11 $\pm$ 3,87	20,24 $\pm$ 4,76
60. dakika	19,22 $\pm$ 3,83	21,87 $\pm$ 5,89
2. saat	22,33 $\pm$ 5,76	25,61 $\pm$ 7,50
4. saat	23,80 $\pm$ 6,88	26,17 $\pm$ 7,03
6. saat	24,16 $\pm$ 8,17	24,74 $\pm$ 5,11
12. saat	24,67 $\pm$ 5,36	23,76 $\pm$ 5,28
24. saat	23,69 $\pm$ 5,43	25,87 $\pm$ 5,20

### 4.4. Grupların Postoperatif Satürasyon Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen satürasyon değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ), (Tablo 9). Her iki grupta da satürasyon değerleri normal sınırlar arasında bulundu. Çalışma süresince hiçbir olguda periferik oksijen saturasyonu 97'nin altına düşmedi.

**Tablo 9. Grupların postoperatif satürasyon değerleri (Ort ± SD)**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Ekstübasyon	99,26 ± 1,43	99,37 ± 1,16
1. dakika	99,38 ± 1,03	99,20 ± 1,38
5. dakika	99,42 ± 0,87	99,39 ± 1,04
15. dakika	99,24 ± 0,91	99,46 ± 1,09
30. dakika	99,20 ± 1,10	99,28 ± 1,41
60. dakika	99,31 ± 0,87	99,28 ± 0,94
2. saat	99,16 ± 0,85	99,07 ± 1,16
4. saat	99,18 ± 0,61	99,28 ± 0,89
6. saat	99,16 ± 0,77	99,22 ± 1,05
12. saat	99,27 ± 0,69	99,30 ± 0,81
24. saat	99,27 ± 0,86	99,33 ± 0,87

#### 4.5. Grupların Postoperatif Ağrı Skorları

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen CHEOPS değerleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Grupların postoperatif CHEOPS değerleri (Ort ± SD)**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Ekstübasyon	6,29 ± 4,41	6,50 ± 1,44
1. dakika	6,80 ± 1,69	6,65 ± 1,61
5. dakika	7,27 ± 2,15	6,67 ± 1,27
15. dakika	7,29 ± 1,90	7,13 ± 1,84
30. dakika	6,87 ± 1,42	6,65 ± 1,69
60. dakika	6,47 ± 1,34	6,24 ± 1,27
2. saat	6,07 ± 0,92	6,11 ± 1,30
4. saat	6,00 ± 1,15	5,76 ± 1,20
6. saat	5,73 ± 1,18	5,67 ± 1,27
12. saat	5,51 ± 1,04	5,30 ± 1,07
24. saat	5,44 ± 1,12	5,09 ± 1,05

#### 4.6. Grupların Postoperatif Sedasyon Değerleri

Gruplar postoperatif dönemde kaydedilen sedasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 11). Postoperatif erken dönemde olguların daha fazla sedatize olduğu gözlemlendi.

**Tablo 11. Grupların postoperatif sedasyon değerleri (Ort  $\pm$  SD)**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Ekstübasyon	2,62 $\pm$ 1,07	2,61 $\pm$ 1,18
1. dakika	2,20 $\pm$ 1,12	2,30 $\pm$ 1,19
5. dakika	1,51 $\pm$ 1,08	1,83 $\pm$ 1,14
15. dakika	0,98 $\pm$ 1,03	1,15 $\pm$ 1,01
30. dakika	0,80 $\pm$ 0,92	0,83 $\pm$ 0,93
60. dakika	0,73 $\pm$ 0,86	0,96 $\pm$ 1,07
2. saat	0,89 $\pm$ 1,07	1,00 $\pm$ 1,15
4. saat	0,91 $\pm$ 1,10	0,91 $\pm$ 1,05
6. saat	0,82 $\pm$ 1,03	0,91 $\pm$ 1,09
12. saat	0,47 $\pm$ 0,82	0,76 $\pm$ 1,04
24. saat	0,22 $\pm$ 0,56	0,41 $\pm$ 0,75

#### 4.7. Grupların Postoperatif Dönemdeki Tramadol Tüketim Değerleri

Gruplar 24 saatlik total tramadol tüketimi açısından karşılaştırıldığında , istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. Grupların postoperatif 24 saatlik total tramadol tüketimleri (mg) (Ort  $\pm$  SD)**

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>
Tramadol tüketimi	76,11 $\pm$ 105,65	83,50 $\pm$ 97,35

#### **4.8. Postoperatif Yan Etkiler**

Olgularda görülen postoperatif yan etkiler (bulantı ve kusma) her iki grupta da 3'er hastada gözlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Bradikardi ise grup II'de sadece 1 hastada gözlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Postoperatif dönemde hasta konforu için, ağrının etkin ve komplikasyonsuz bir şekilde giderilmesi önemlidir. 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.

Günümüzde akut postoperatif ağrının tedavisi halen istenilen düzeyde değildir ve olguların yaklaşık % 75' inden fazlası cerrahi sonrasında orta derecede veya daha şiddetli ağrıdan şikayet etmektedir. Farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların % 46,4' ünün cerrahi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğu gösterilmiştir.<sup>68</sup>

Günümüzde postoperatif analjezi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri de intravenöz HKA'dır<sup>16</sup>. HKA tekniği bir pompa aracılığıyla hastanın, kendi ağrısının giderilmesine aktif olarak katılması esasına dayanmaktadır. Bu tekniğin bilinen konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğu bilinmektedir.<sup>69,70</sup> HKA ile en sık opioidler kullanılmaktadır. Ancak bu opioidlerin ciddi yan etkilerinin olması kullanılmaları konusunda endişe yaratmaktadır.<sup>71</sup> Bu nedenle yan etkileri oldukça düşük olan zayıf bir opioid olan tramadolün, HKA ile kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır.<sup>69,72,73</sup> Çalışmamızda ciddi yan etki oluşturma insidansı düşük olan tramadol, etkin bir analjezi sağladığı bildirilen HKA tekniğiyle intravenöz uygulanmıştır.

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 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 yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, opioid azaltıcı etkilerinin olduğu, toplam opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir.<sup>74-76</sup> Biz çalışmamızda, i.v. parasetamolu major abdominal cerrahi geçiren çocuklarda peroperatif tek doz kullanarak, postoperatif analjezi ve tramadol tüketimine olan etkisini araştırdık.

Literatürde çocuklarda postoperatif analjezide parasetamolün rektal kullanımıyla ilgili çalışmalar yoğunlukta olup i.v. kullanımıyla ilgili çalışmalar sınırlı sayıda bulunmaktadır. Parasetamolün i.v. formülasyonu 2004 yılında kullanıma sunulmuştur. Yapılan çalışmalarda i.v. parasetamolün rektal parasetamole göre analjezik plazma konsantrasyonuna daha kısa sürede ulaştığı ve hastalar arasındaki değişkenliğin daha az olduğu gözlenmiştir. Önceden tahmin edilemeyen değişken plazma konsantrasyonlarından ötürü, rektal parasetamol hızlı başlangıçlı bir analjezi için sürekli olarak etkin değildir.<sup>77</sup> Rektal ve oral uygulama yöntemlerine göre intravenöz uygulama daha tahmin edilebilir plazma konsantrasyonuna ve biyoyararlanıma sahiptir. Bunun yanında, intravenöz uygulamanın emilim kinetiği daha az değişkendir.<sup>78,79</sup> 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.<sup>80</sup> Yapılan çalışmaların sonucunda parasetamolün rektal, oral ve i.v. uygulamaları sonrası pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süreleri sırasıyla 2 – 3 saat, 30 dakika – 1 saat, 15 dakika (infuzyonun bitiminde) olarak saptanmıştır.<sup>77,81-84</sup> Moller P ve ark'nın<sup>85</sup> 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 ). Bu sebeplerden ötürü, hızlı

başlangıçlı bir analjezi sağlamak için çalışmamızda intravenöz parasetamol uygulamayı tercih ettik.

Proparasetamol, parasetamolün eşdeğeridir. Parasetamolün ön ilacı olup suda çözünür, postoperatif analjezide i.v. yoldan kullanmak için geliştirilmiştir. Sandra A ve ark.<sup>80</sup>, major kraniofasial cerrahi sonrası i.v. proparasetamol ile rektal parasetamolün analjezik etkileri ve farmakokinetiğini belirlemek için 6 ay ve 2 yaşları arasında olan çocuklarda 40 mg / kg rektal parasetamol ve 40 mg / kg proparasetamolü (20 mg / kg parasetamole hidrolize olur.) karşılaştırdıkları çalışmada, 10 mg / l'nin üzerindeki plazma konsantrasyonuna i.v. proparasetamol grubunda daha kısa sürede ulaşıldığı (sırasıyla 1,5 saate karşılık 1 saat) ve 2 - 5 saatlik dönemde plazma konsantrasyonunun i.v. proparasetamol grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Morton N.S.ve ark.<sup>86</sup>, apendektomi uygulanan çocuklara postoperatif analjezi için morfinle HKA ile birlikte peroperatif rektal diklofenak ve parasetamol vererek bu iki ilacın analjezik etkinliğini karşılaştırmıştır. Hastaların hepsine ortak olarak peroperatif i.v. morfin (0,1 mg / kg) uygulanmıştır.Ardından hastalar rektal diklofenak (1 mg / kg), parasetamol (15 – 20 mg / kg), parasetamol + diklofenak ve plasebo olmak üzere 4 gruba ayrılmışlardır.Tüm olgulara postoperatif morfin ile HKA uygulanmıştır. Diklofenak ve diklofenak + parasetamol uygulanan gruplarda 24 saatlik morfin tüketimi plasebo veya parasetamol grubuna göre daha düşük olduğu ve bu gruplarda daha iyi bir analjezi sağlandığı saptanmıştır.

Morton N.S. ve ark.'nın<sup>86</sup> yaptığı çalışmanın bir benzeri de yetişkinlerde yapılmıştır. Montgomery J.E. ve ark.<sup>87</sup> jinekolojik abdominal cerrahi geçiren hastalarda rektal parasetamol ve diklofenak ilavesinin günlük morfin tüketimi üzerine etkisini araştırmışlardır. Hastaların 3 gruba ayrıldığı çalışmada olguların tümüne peroperatif i.v. morfin (0,1 mg / kg) verilmiştir. Hastalara peroperatif rektal parasetamol (1,5 gr), rektal diklofenak(100 mg / kg) veya rektal parasetamol ile diklofenak birlikte uygulanmıştır. Postoperatif dönemde tüm olgularda postoperatif ağrı duyduğunda ağrı giderimi sağlayıncaya kadar morfin HKA uygulanmıştır. Çalışmada morfin tüketimi parasetamolün tek başına kullanıldığı grupta en fazla, diklofenakla parasetamolün birlikte verildiği grupta

ise en az bulunmuştur. Bu çalışmada Morton N.S.ve ark<sup>86</sup>'ının yaptığı çalışmadan farklı olarak sadece morfin HKA alan plasebo grubunun olmaması dikkat çekmektedir.

Van der Marel D. ve ark.<sup>88</sup> 0 - 1 yaş arası yenidoğan ve infantlarda major abdominal cerrahisinde rektal parasetamol ilavesinin günlük morfin tüketimi üzerine etkisini belirlemek amacıyla plasebo kontrollü yaptıkları çalışmalarında, parasetamol grubundaki tüm hastalara cerrahinin ardından 6 saatlik aralıklarla rektal parasetamol (20 mg / kg) uygulanmıştır. Hastaların 2 gruba ayrıldığı çalışmada tüm olgulara ameliyat sonunda i.v. morfin (0,1 mg / kg) yapılmıştır. Olgulara postoperatif ağrı duyduğunda ağrı giderimi sağlayıncaya kadar morfin HKA uygulanmıştır. Parasetamol ve plasebo grubuna, indüksiyon sonrasında sırasıyla rektal parasetamol (4 kg'nun altındaki hastalara 30 mg / kg, 4 kg'nun üstündeki hastalara ve 40 mg / kg ) ve rektal plasebo verilmiştir. Gruplar arasında ağrı skoru ve morfin tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada rektal parasetamol tekrarlayan dozlarının olduğu dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda farklı olarak grup I'e peroperatif iv. parasetamol + postoperatif HKA ile tramadol, grup II'ye peroperatif tramadol + postoperatif HKA tramadol uygulandı. Gruplar arasındaki postoperatif total tramadol tüketimi ve CHEOPS skorları karşılaştırıldı. Çalışmamızda total tramadol tüketimi grup I'de 76,11 ± 105,65 mg iken grup II'de 83,50 ± 97,35 mg olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p > 0,05).

Reijo MD ve ark<sup>89</sup>.yaptıkları çalışmada gününbirlik cerrahi uygulanacak 1 - 7 yaşları arasındaki 120 çocukta farklı dozlarda verilen rektal parasetamolün analjezik etkinliğini karşılaştırmışlardır. Hastalara anestezi indüksiyonundan sonra rastgele 20, 40 veya 60 mg / kg dozlarında rektal parasetamol verilerek plasebo ile karşılaştırılmıştır. Postoperatif dönemde ağrısı fazla olan hastalara i.v. 0,1 mg / kg morfin uygulanmıştır. 40 ve 60 mg / kg parasetamol verilen grupta ağrı skoru ve postoperatif morfin tüketimi, plasebo ve 20 mg / kg parasetamol verilen gruba göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır. İ.v. morfin gereksinimi plasebo grubunda % 90 iken ; 20, 40, 60 mg / kg rektal parasetamol verilen gruplarda sırasıyla % 63, % 47, % 23 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada rektal parasetamolün hafif ve orta derecede ağrıya neden olan ameliyatlarda uygulanması dikkati

çekmektedir. Bizim çalışmamızda ise farklı olarak parasetamol i.v. olarak orta ve şiddetli ağrıya neden olan major abdominal cerrahi geçiren çocuklara uygulanmıştır.

Parasetamol hafif ve orta şiddetteki ağrıda ve multimodal analjezinin bir bileşeni olarak etkin bir şekilde kullanılmaktadır.<sup>90-92</sup> Yetişkinlerde parasetamolün NSAİİ'lerle birlikte kullanımının, bu ilaçların tek başına kullanımına göre daha iyi bir analjezi sağladığı yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir.<sup>93,94</sup> Çocuklarda ise bu şekilde sonuçlanan bir çalışmanın olmaması nedeniyle Hiller Ave ark<sup>95</sup>.1 - 9 yaş arası 120 çocukta ortopedi ve yumuşak doku (ürolojik cerrahi) ameliyatlarında benzer bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada gruptan birine perioperatif dönemde rektal (60 mg / kg) ve postoperatif 8. saatte oral olmak üzere parasetamol (40 mg / kg) verilmiş; diğer gruba perioperatif dönemde i.v. ketoprofen (2 mg / kg) ve postoperatif 8. saatte aynı ilacın tekrarı yapılmış; son gruba ise bu iki ilaç birlikte verilmiştir. Postoperatif dönemde ağrısı fazla olan çocuklara i.v. morfin (0,05 mg / kg) yapılmış olup gruplar postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketimi açısından karşılaştırılmışlardır. Ortopedi ameliyatlarında parasetamol ve ketoprofenin birlikte verildiği çocuklarda ağrı skorları daha düşük ve morfin tüketimi daha az bulunmuştur. Yumuşak doku ameliyatlarında ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Literatürde çocuklarda parasetamol ile tramadolün birlikte uygulandığı çok az sayıda yayın dikkati çekmektedir. Aguirre Corcoles E ve ark<sup>96</sup>, zayıf etkili bir opioid olan tramadol ile parasetamolün, 0 - 1 yaşları arasındaki çocuklarda orta derecedeki ve şiddetli ağrılardaki etkinliklerini değerlendirmek için hemşire kontrollü analjezi veya HKA yöntemini kullanmışlardır. Tramadol, HKA yöntemi ile gruptan birine hemşire kontrollü olarak (0,3 mg / kg yükleme, 0,5 mg / kg bolus doz 10 dakika kilitli kalma süresi ile uygulanmıştır.), diğerine ise sadece bazal infuzyonla (6 mg / kg / 24 saat) uygulanmış olup her iki gruba da postoperatif 8. saatte rektal parasetamol (20 mg / kg) verilmiştir. Çalışmanın sonucunda her iki grupta da ağrının azaldığı, tramadolün HKA yöntemi ile parasetamol ile birlikte kullanımının bu yaş grubundaki çocuklarda postoperatif analjezi için daha az tramadol tüketimi sağlayan etkin bir metod olduğu saptanmış olup bu uygulamanın morfin - HKA yöntemine alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Pendeville ve ark.<sup>97</sup> tonsillektomi operasyonu planlanan ve aynı anestezi protokolü uygulanan 50 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada cerrahi insizyon öncesi bir gruba 30 mg / kg i.v. parasetamol, bir gruba 3 mg / kg i.v. tramadol uygulamışlardır. Postoperatif 6., 12. saatlerde ve postoperatif 3 gün boyunca günde 3 kez tramadol damla veya rektal parasetamol uygulanmıştır. Postoperatif ilk 6 saatte ek analjezik olarak i.v. diklofenak ve sonrasında da oral ibuprofen kullanılmıştır. Sonuç olarak tramadol kullanılan grubun ağrı kontrolünde parasetamol grubuna göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Tramadol +Tramadol HKA uygulanan grupla Parasetamol+Tramadol HKA uygulanan grup arasında benzer analjezik etkinlik saptanmıştır.

Postoperatif dönemde ağrıyı ortadan kaldırmak için verilen ilaçların hemodinamik parametreler üzerine etkileri olabilir. Avellaneda C. ve ark.<sup>98</sup>, 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 (SAB) ve ortalama arter basıncı değerleri belirli aralıklarla ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında hemodinamik değişiklikler birbirine benzer olup sistolik, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı normal sınırlar içerisinde seyretmiştir.

Oral cerrahide opioidler ve NSAİİ'ler sıklıkla kullanılmaktadır fakat bu ilaçlar postoperatif solunum depresyonuna ve kanama artışına neden olabilmektedirler. 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. Alhashemi J.A ve ark.<sup>99</sup> 3 - 16 yaşları arasındaki oral cerrahi geçiren çocuklarda i.m. meperidin ve i.v. parasetamolü postoperatif analjezi ve postoperatif derlenme odasında kalış süresi açısından karşılaştırmışlardır. Hastalara peroperatif dönemde i.v. parasetamol (15 mg / kg) veya i.m. meperidin (1 mg / kg) uygulanmıştır. Postoperatif dönemde objektif ağrı skoru 5 ve 5'in üzerinde olan çocuklara morfin (0,05 mg / kg) uygulanmıştır. Meperidin grubunda daha düşük ağrı skorları gözlenmiş olup postoperatif morfin uygulama miktarı ise her iki grupta da benzer bulunmuştur.

Parasetamol grubunda postoperatif derlenme odasında kalış süresi diğer gruba göre daha kısa ve Ramsay sedasyon skoru daha düşük bulunmuştur.

Postoperatif dönemde hastaların periferik oksijen saturasyon düzeyleri puls oksimetreyle sürekli izlendi ve sedasyon skorları kaydedildi. Olgularda saturasyon değerinin % 97'nin altına düşmediği gözlenmiş olup, solunum depresyonuna yol açacak derin bir sedasyona rastlanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda parasetamolün gastrik irritasyon, erozyon ya da kanama yapmadığı buna karşın çok nadiren trombositopeni, lökopeni, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir.<sup>9</sup> Çalışmamızda bu tip yan etkilerle karşılaşılmamıştır.

Her ne kadar postoperatif bulantı kusmanın anestezik gazların atık etkisi ve cerrahi prosedürler ile ilişkisi olsa da özellikle tramadolün en sık görülen yan etkilerinden birisi de bulantı kusmadır. Çalışmamızda her iki grup bulantı ve kusma açısından karşılaştırılmış olup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda major abdominal cerrahi geçiren çocuklarda peroperatif parasetamol uygulanan grupta total tramadol tüketiminin ve analjezi kalitesinin peroperatif tramadol uygulanan grupla benzer olduğu ve her iki grupta da yeterli analjezi sağlandığı saptanmıştır. HKA yöntemi ile uygulanan tramadol ile birlikte i.v. parasetamolün, postoperatif etkin bir analjezi oluşturduğu ancak i.v. tramadol uygulamasına üstün olmadığı ve benzer postoperatif analjezi sağladığı kanısına varılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Yegül İ.** *Postoperatif Ağrı ve Tedavisi*. 2. Baskı, İzmir: Yapım Matbaacılık, **1993**: 249-254.
2. **Ertekin C.** Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi: Yegül İ. Ed. *Ağrı ve tedavisi*, 2. Baskı, İzmir: Yapım matbaacılık, **1993**: 1-17.
3. **Collins VJ.** *Principles of Anesthesiology*. Philadelphia: Lea Febiger, **1993**: 1317-1349.
4. **Ferrante FM, Vadebonconer TR.** *Postoperative Pain Management*. 2<sup>nd</sup> Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., **1993**: 485-518.
5. **Dalens BJ.** Regional anesthesia in children. In: Miller RD. Ed., *Anesthesia*, 5<sup>th</sup> Ed, Volume II, Philadelphia: Churchill Livingstone Inc., **2000**: 1549-1585.
6. **Karlı B, Kafalı İH, Özek U, Mimaroglu C.** Kaudal blok uygulaması. *Anestezi dergisi*, **1994**; 2: 114-119.
7. **Keskin A,** Operatif stratejide ağrının rolü, *Ağrı*. **2004**; 16 (2):42-43.
8. **Carlsson K-H** .Depression by morphine and the non- opioid analgesic agents. metamizol (dipyrone), lysine acetlysallylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain **1988**; 32:313-326.
9. **Bonnefont J.** Mechanism of Antinociceptive Effect of Paracetamol. *Drugs* **2003**; 63 Special Issue 2: 1-4.
10. **Chandrasekharan NV** .COX-3, a cyclooxygenase-I variant inhibited by Acetaminophen and other analgesic/antipiretic drugs: cloning, structure, and expression. *PNAS* **2002**; 99(21): 13926-13931.
11. **Bannwarth B.** Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *British Journal Clinical Pharmacology* **1992**; 34:79-81.
12. **Grond S, Sablotzki A.** Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* **2004**; 43: 879-923.
13. **Raffa RB, Nayak RK, Liao S, Minn FL.** The mechanisms of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacother* **1995**; 6: 485-497.
14. **Scott LJ, Perry CM.** Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* **2000**; 60: 139-176
15. **Özcengiz D, Özbek H.** Ağrı. *Anestezi El Kitabı*, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti, **1998**.

16. **Yücel A.** *Hasta kontrollü analjezi el kitabı.* 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık And Matbaacılık, **1998.**
17. **Dokuz Eylül Anestezi Günleri.** *Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri.* Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, **2000.**
18. **Esener Z.** *Klinik anestezi.* 3..Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık, **2007.**
19. **Ferrante F M, Vadebonconer T R.** *Postoperative Pain Management.* 2<sup>nd</sup> Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., **1993:** 485-518.
20. **Lubenow T R, Ivankovich A D, McCarthy R J.** Management of acute postoperative pain. İn:Barash P G, Culler B F, Stoelting R K. *Clinical Anesthesia.* 3<sup>th</sup> Ed, Philedelphia: JB Lippincott Company, **1995:** 1547-1577.
21. **Cousins M.** Acute and postoperative pain. İn:Wall P.D.,Melzack R. *Textbook of Pain.* 3<sup>th</sup> Ed, NewYork: Livingstone Inc. **1994:** 357-385.
22. **Morgan G E, Mikhail M S.** *Clinical Anesthesiology.* 3<sup>th</sup> Ed., London: Appleton and Lange Publishing, **1998.**
23. **Esener Z.** Kalça artroplasti cerrahisinde anestezi. *Klinik Anestezi.* 3. Baskı, **2007.**
24. **Wall P D, Melzac R.** *Acute and Postoperative Pain.* 3<sup>th</sup> Ed.,London: Churchill Livingstone Inc., **1994:** 361-385.
25. **Lubenow T R, Ivankovich A D, McCarthy R J.** Management of acute postoperative pain.İN:Barash PG,Culler BF,Stoelting RK. *Clinical Anesthesia.* 3<sup>th</sup> Ed, Philedelphia: JB Lippincott Company, **1995:** 1547-1577.
26. **Cousins M.** Acute and postoperative pain. İn:Wall P.D.,Melzack R.*Textbook of Pain.* 3<sup>th</sup> Ed, NewYork: Livingstone Inc. **1994:** 357-385.
27. **Raymond SS, Anne S:** Parenteral analgesic therapy and patient-controlled analgesia for pediatric pain management. *Acute Pain, Mechanisms & Management,* (eds) Raymond SS, Allen HH, Brian G, Linda MP. Chapter 42, Mosby Year Book, **1992.**
28. **Gregory GA.** *Pediatric Anesthesia.* 3<sup>th</sup>. Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., **1994:** 743-771.
29. **Dalens B.** *Regional Anesthesia in Infants Children and Adolescents,* 1<sup>st</sup> Ed., London: Williams and Wilkins Waverly Europe, **1995.**
30. **Cook T M.** The separete needle is superior to the needle-through-needle technique for combined spinal epidural anaesthesia. *Anaesthesia* ,**2001;** 56(12):1211-1212.

31. **Yücel A.** *Hasta Kontrollü Analjezi*. 2. Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık& Matbaacılık, **1998**.
32. **Collier C E, Jacobsen W K.** Pain Management in the Pacu.. *Manuel of post Anaesthesia Care*. Philadelphia: WB Saundres Company, **1992**; 195-211.
33. **Lubemm T R, Ivankovich A D, McCarthy R J.** Management of acute postoperative Pain. Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, *Clinical Anaesthesia*, 3<sup>th</sup> Ed, Philadelphia: JB Lippincott company, **1995**.
34. **Dokuz Eylül Anestezi Günleri.** Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı. İzmir, **2000**.
35. **Morgan E G, Mikhail S M.** *Clinical Anaesthesiology*. 2<sup>nd</sup> Ed. London: Appleton and Lange. **1996**.
36. **Rose JB.** Acute pain management in children. In Litman RS (ed). *Pediatric Anesthesia: The requisites in Anesthesiology*. New York, Elsevier Mosby, **2004**, 212–218.
37. **Greco CD, Houck CS, Bedre CB.** Pediatric pain management. In Gregory GA (ed). *Pediatric Anesthesia*, 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, **2002**, 749–769.
38. **Gaukroger PB, Tomkins DP, van der Walt JH.** Use of patient-controlled analgesia (PCA) in children. *J Pediatr Surg* **1988**; 12: 1227–1228.
39. **Weldon BC, Connor M, White PF.** Pediatric PCA: the role of concurrent opioid infusions and nurse-controlled analgesia. *Clin J Pain* **1993**; 9: 26–33.
40. **Monitto CL, Greenberg RS, Kost-Byerly S, et al.** The safety and efficacy of parent-/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg* **2000**; 91: 573–579.
41. **Çukurova anestezi günleri.** Pediatrik Ağrı.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı.,Adana, **2000**.
42. **Erdine S.** *Ağrı*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, **2000**;150-159.
43. **Baldwin A M, Iisley A H, Kluger M T, Owens H.** Assessment of a new infusion pump for epidural PCA. *Anaesth Intens Care*. **1991**; 19:246-250.
44. **Chandler L H, White P F.** Ambulatory PCA: a new approach to post-operative pain management. *Anaesth Analg*, **1991**; 72:33.
45. **Biasi G, Manca S., Manganelli S, Marcolongo R.** Tramadol in the Fibromyalgia Syndrome. *Int J Clin Pharm Res*, **1998**; 13: 13-19.

46. **Hardman JG, Limbird LE.** Drugs Acting on the Central Nervous System. In: Goodman GA.Ed. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10<sup>th</sup> Ed., New York: Mc Graw-Hill Companies, **2001**: 291-621.
47. **Kesrikoğlu A, Duman A, Öğün C.** Epidural anestezide bupivakain-tramadol kombinasyonunun bupivakain-fentanil ve bupivakain ile karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi*, **2002**; 10(2): 105-110.
48. **Pang WW, Mok MS, Chang Dp, Huang MH.** Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med*, **1998**; 23: 580-583.
49. **Pang WW, Huang PY, Chang Dp, Huang MH.** The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med*, **1999**; 24: 246-249.
50. **Foster DO, Frydman DO.** Measurement of blood flow with microspheres point to brown adipose tissue as the dominant site of the calorogenesis induced by noradrenaline. *Can J Physiol Pharmacol*, **1978**; 28: 138-143.
51. **Vogel W, Burchardi H, Sihler K, et al.** The Effects of Tramadol on Respiration and Cardiovascular Function. *Drug Res*, **1978**; 28: 183-186.
52. **Cingi İ, Erol K, Özdemir M.** *Farmakoloji ders notları II*. Eskişehir. **1996**, 262.
53. **Blantz RC.** Acetaminophen: acute and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease* **1996**; 28 (Suppl. I): 3-6.
54. **Miller RP, Roberts RJ, Fischer LT.** Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clin Pharmacol Ther.* **1976**; 19: 284-294.
55. **Hopkins CS, Underhill S, Booker PD.** Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery. *Arch Dis Child.* **1990**; 65: 971-976.
56. **Levy G, Khanna NN, Soda DM, Tsuzuki O, Stern L.** Pharmacokinetics of acetaminophen in the human neonate; formation of acetaminophen glucuronide and sulfate in relation to plasma bilirubin concentration and D-glucuronic acid excretion. *Pediatrics.* **1975**; 55: 818-825.
57. **Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH** A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children *Br J Clin Pharmacol.* **2000** August; 50(2): 125-134.
58. **Alan RA, David JR, Graham S.** *Textbook of Anaesthesia* 4<sup>th</sup> Ed., Churchill Livingstone UK, **2001**, 219-220
59. **Page J., Henry D.** Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* **2000**; 160: 777-784.

60. **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**;32:313-326.
61. **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**:617-657.
62. **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.
63. **Buckley N, Dawson A, Whyte I**. *HyperTox 2004*: MediTox Pty Ltd. Copyright 1996–2004.
64. **Prescott LF**. Paracetamol:past, present and future. *American Journal Therapeut* **2000**;7(2):143-147.
65. **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.
66. **Piguet V, Desmeules J, Dayer P**.Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion Reflex. *European Journal of Clinical Pharmacology* **1998**; 53:321-324.
67. **Jarde O, Boccard E**. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* **1997**;14(6):474-481.
68. **Poisson-Salomon AS, Brasseur L, Lory C, Chauvin M.,Durieux P**. Audit de la prise en charge de la douleur postoperative. *La Presse Medikale* **1996**; 25(22):1013-7.
69. **Upton RN ,Semple TJ ,Macintyre PE**. Pharmacocinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy .*Clin pharmacokinet* **1997**;33:225-244.
70. **Owen H,Plummer JL,Hopkins L.A**. Comparasion of nurse administered and patient –controlled analgesia. *Proceeding of the 6th World Congress On Pain Res Clin Med* **1991**;5 :89.
71. **Mitchell RW ,Smith**. The controll acute postoperative pain. *Br J Anaesth* **1989**; 63:147-158.
- 72.**Lehman KA**. Tramadol for the management of acute pain .*Drugs* **1994**; 47:19-32.
73. **Özyalçın S, Yücel A, Erdine S**. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile iv PCA. *Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Mecmuası* **1997**; 25:207 -213.

74. **Hernandez-Palazon J., Tortosa José A., Juan F., Martínez-L., Domingo PF.** Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesthesia Analgesia* **2001**; 92:1473-6.
75. **Hynes D., McCarroll M. and Hiesse-Provost O.** Analgesic effectiveness and tolerability of repeated administrations of iv propacetamol hydrochloride and im diclofenac for the treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **2006** ;50 (3), 374–381.
76. **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 haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *European Journal of Anaesthesiology* **2000**; 17:85-90.
77. **Kelley MT, Walson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. *Clin Pharmacol Ther* **1992**; 52:181-9
78. **Arana A, Morton NS, Hansen TG.** Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* **2001**; 45:20-29
79. **Autret E, Dutertre JP, Breteau M et al.** Pharmacokinetics of paracetamol in neonate and infant after administration of propacetamol chlorhydrate. *Dev Pharmacol Ther* **1993**; 20:129-34
80. **Sandra A, Prins MD, Susan S, Brian J, Dick T.** Pharmacokinetics and analgesic effects of intravenous propacetamol vs rectal paracetamol in children after major craniofacial surgery. *Pediatric Anaesthesia* **2008**; 18(7): 582-592
81. **Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, Fisher DM, Berkelhamer MC, Smith FA, Fanta KB, Cote CJ.** Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology* **1997**; 87:244-52
82. **Anderson BJ, Woolard GA, Holford NHG:** Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Paediatric Anaesth* **1995**; 5:237-42.
83. **Montgomery CJ, McCormack JP, Reichert CC, Marsland CP.** Plasma concentrations after high-dose (45 mg kg<sup>-1</sup>) rectal acetaminophen in children. *Can J Anaesth* **1995**; 42:982-6
84. **Windorfer A, Vogel C.** Investigations concerning serum concentration and temperature following oral application of a new paracetamol preparation. *Klin Paediatr* **1976**; 188:430-4
85. **Mooler P.S, Sinded P., Petersen CT., Juhl GI.** Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *British Journal of Anaesthesia* **2005** May;94(5):642-8 Epub 2005 Mar 24.
86. **Morton N.S, O'Brein K.** Analgesic efficacy of parasetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *British Journal of Anaesthesia* **1999**; 82(5):715-17

87. **Montgomery J.E, Sutherland C.J, Kestin I.G ,Sneyd J.R.** Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *British Journal of Anaesthesia* **1996**;77:445-447
88. **Van der Marel D., Peters JWB, Bouwmeester NJ, Jacqz-Aigrain E., van den Ankerand JN.** Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants..*British Journal of Anaesthesia* **2007**; 98(3):372-379
89. **Korpela, Reijo MD; Korvenoja, Pekka MD; Meretoja, Olli A.** Morphine-sparing Effect of Acetaminophen in Pediatric Day-case Surgery. *Anesthesiology* **1999**; 91(2):442-447.
90. **Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M.** Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* **1998**; 87:368-72.
91. **National Health and Medical Research Council.** Acute pain management scientific evidence.*Canberra: Commonwealth of Australia, 1999.*
92. **Kehlet H, Dahl JB.** The value of 'multimodal' or 'balanced' analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* **1993**; 77:1048-56.
93. **Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H.**Comparative effects of paracetamol, NSAIDs and their combinations in postoperative pain management. *British Journal of Anaesthesia* **2002**; 88:199-214
94. **Fletcher D, Negre I, Barbin C et al.** Postoperative Analgesia with iv propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery.*Can J Anaest* **1997**;44:479-85
95. **Hiller A, Meretoja OA, Korpela R, Piiparinen S, Taivainen T.** The analgesic efficacy of acetaminophen, ketoprofen, or their combination for pediatric surgical patients having soft tissue or orthopedic procedures. *Anaesth Analg* **2006**;102:1365-71
96. **Aguirre E, Duran ME, Gonzalez R, Costano I, Carceles MD, Ruiz JL.** Post-surgical paediatric pain: Nursing- PCA vs continuous I.V. infusion of tramadol . *Cir Pediatr.* **2003** ;16(1):30-3.
97. **Pendeville PE, Von Montigny S, Dort JP,Veyckemans F.** Double-blind randomized study of tramadol vs. paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol.* **2000** Sep;17(9):576-82.
98. **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 haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *European Journal of Anaesthesiology* **2000**; 17:85-90.
99. **Alhashemi J.A.,Daghistani M.F** Effect of intraoperative intravenous acetaminophen vs. intramuscular meperidine on pain and discharge time after paediatric dental restoration. *Eur J Anaesthesiol.* **2007**; 24(2):128-33.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

Adı - Soyadı : Aysu AYDOĞAN

Doğum Tarihi ve Yeri : 13.08.1978 - ADANA

Medeni Durumu : Evli

Adres : Y.Öveçler Mahallesi 11.Cadde Akdeniz Apt.15 / 23  
Çankaya - ANKARA

Telefon : 0312 4726856

Faks : 0312 4735521

E-Mail : adegmez@yahoo.com.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ADANA

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