



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

**LAPAROSKOPİK CERRAHİLERDE POSTOPERATİF
AĞRI TEDAVİSİ İÇİN HASTA KONTROLLÜ MORFİN
KULLANILAN OLGULARDA İNTRAVENÖZ
KETOROLAK İLE İBUPROFENİN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ezel ŞEKER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ

ADANA-2019



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

**LAPAROSKOPİK CERRAHİLERDE POSTOPERATİF
AĞRI TEDAVİSİ İÇİN HASTA KONTROLLÜ MORFİN
KULLANILAN OLGULARDA İNTRAVENÖZ
KETOROLAK İLE İBUPROFENİN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ezel ŞEKER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ

**Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TTU-2019-11396 proje numarası ile desteklenmiştir**

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hayri Tefik Özbek'e, tezimin hazırlanmasında değerli önerileri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakkı Ünlüenç'e, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri, Prof. Dr. Abdulkadir Geylan Işık'a, Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, Prof. Dr. Yasemin Güneş'e, Prof. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Prof. Dr. Hasan Murat Gündüz'e, Doç. Dr. Mediha Türktan'a, Doç. Dr. Ersel Güleç'e, Dr. Öğr. Üyesi Zehra Hatipoğlu'na, Dr. Öğr. Üyesi Ebru Biricik'e, Dr. Öğr. Üyesi Feride Karacaer'e, Uzm. Dr. Murat Türkün Ilginel'e ve Uzm. Dr. Demet Laflı Tunay'a teşekkürlerimi sunarım.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda görevli Dr. Öğr. Üyesi Mete Sucu'ya, aynı anabilim dalında görevli asistan doktor arkadaşlarıma, jinekoloji servisi hemşirelerine, postoperatif bakım ünitesi hemşirelerine ve başta Selvi Erdoğan olmak üzere tüm anestezi teknisyeni arkadaşlarıma tezime katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini, deneyimlerini ve dostluklarını benimle paylaşan, beraber sevindiğimiz, beraber üzüldüğümüz, zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz tüm asistan doktor arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli tüm anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Beni yetiştiren, hayatımın her aşamasında yanımda olan ve beni her zaman destekleyen aileme, yanında olamadığım zamanlarda bile varlığıyla beni mutlu eden biricik oğlum Umut'a ve her zaman yanımda olan dostlarıma sonsuz teşekkürler.

Dr. EZEL ŞEKER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTIMA LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1 . GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 . GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ağrı.....	3
2.1.1. Ağrının tanımı.....	3
2.1.2. Ağrının sınıflandırılması.....	6
2.1.3. Ağrının değerlendirilmesi.....	7
2.2. Postoperatif ağrı.....	9
2.2.1. Postoperatif ağrı tedavisi.....	11
2.2.2. Postoperatif ağrı tedavi metodları.....	13
2.3. Opiyoidler.....	16
2.3.1. Opiyoidlerin sınıflandırılması.....	16
2.3.2. Opiyoid reseptörleri.....	18
2.3.3. Opiyoidlerin farmakokinetik özellikleri.....	19
2.3.4. Opiyoidlerin organ sistemleri üzerine etkileri.....	20

2.3.5. Morfin.....	21
2.4. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar.....	22
2.4.1. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizaması.....	22
2.4.2. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması.....	22
2.4.3. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri.....	23
2.4.5. İbuprofen.....	25
2.4.6. Ketorolak.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR.....	33
4.1. Demografik özellikler.....	33
4.2. Hastaların vital bulgularının analizi.....	34
4.3. Postoperatif dönemde bakılan parametrelerin analizi.....	37
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	61

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Ağrının sınıflandırılması.....	6
Tablo 2. Ağrı değerlendirme yöntemleri.....	8
Tablo 3. Postoperatif ağrının yan etkileri.....	10
Tablo 4. Opiyoidlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması.....	17
Tablo 5. Opiyoidlerin reseptör aktivitelerine göre sınıflandırılması.....	17
Tablo 6. Opiyoid reseptörleri.....	19
Tablo 7. Ramsay Sedasyon Skalası.....	29
Tablo 8. Hasta Memnuniyet Skalası.....	30
Tablo 9. Bulantı-kusma skalası.....	30
Tablo 11. Çalışma takvimi.....	32
Tablo 12. Hastaların gruplara göre demografik dağılımı.....	33
Tablo 13. Hastaların cerrahi süreleri, ekstübasyon ve derlenme zamanları.....	34
Tablo 14. SKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı.....	34
Tablo 15. DKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı.....	35
Tablo 16. KAH değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı.....	36
Tablo 17. VASdeğerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı.....	38
Tablo 18. HKA cihazından talep edilen analjezi sayısının gruplara ve zamana göre dağılımı.....	39
Tablo 19. HKA cihazından verilen analjezi sayısının gruplara ve zamana göre dağılımı.....	40
Tablo 20. HKA cihazından verilen analjezik dozunun gruplara ve zamana göre dağılımı.....	40
Tablo 21. Ramsay Sedasyon Skalasının gruplara göre dağılımı.....	42
Tablo 22. Bulantı/kusma skalasının gruplara göre dağılımı.....	43
Tablo 23. Total meperidin ihtiyacı sayısı.....	44
Tablo 24. Ek analjezik ihtiyacı.....	44
Tablo 25. Hasta memnuniyeti.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil1. Visüel Analog Skala (VAS).....	8
Şekil2. Doğal ve sentetik opioidler.....	16
Şekil 3. Visüel Analog Skala (VAS).....	29
Şekil 4. Çalışma çizelgesi.....	31
Şekil 5. SKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı.....	35
Şekil 6. DKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı.....	36
Şekil 7. KAH değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı.....	37
Şekil 8. VASdeğerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı.....	38
Şekil 9. HKA cihazından verilen analjezik dozunun gruplara ve zamana göre dağılımı.....	41
Şekil 10. Hasta memnuniyeti.....	46

KISALTMA LİSTESİ

- HKA: hasta kontrollü analjezi
- NSAİİ: non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
- IASP: International Association for the Study of Pain
- NRS: Numerical Rating Scales
- VRS: Verbal Rating Scales
- VAS: Visual Analog Scales
- FPS-R: Faces Pain Scale-Revised
- ASA: American Society of Anesthesiologists
- COX: siklooksijenaz
- IV: intravenöz
- NMDA: N-metil-D-aspartat
- Ca²⁺: kalsiyum
- K⁺: potasyum
- İM: intramuskuler
- dk: dakika
- mg: miligram
- PaCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı
- CO₂: karbondioksit
- EEG: elektroensefalografi
- ACTH: adrenokortikotrofik hormon
- ADH: antidiüretik hormon
- NaCl: sodyum klorür
- EKG: elektrokardiyografi
- NIKB: noninvaziv kan basıncı
- SpO₂: oksijen saturasyonu
- kg: kilogram
- O₂: oksijen
- N₂O: azot protoksit
- SKB: sistolik kan basıncı
- DKB: diyastolik kan basıncı
- KAH: kalp atım hızı
- cm: santimetre
- VKİ: vücut kitle indeksi

ÖZET

LAPAROSKOPIK CERRAHİLERDE POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ İÇİN HASTA KONTROLLÜ MORFİN KULLANILAN OLGULARDA İNTRAVENÖZ KETOROLAK İLE İBUPROFENİN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda jinekolojik laparoskopik cerrahi uygulanan ve postoperatif dönemde HKA yöntemi ile morfin kullanan olgularda intravenöz ketorolak ile intravenöz ibuprofenin analjezik etkinliğinin hem birbirleri hem de kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışmamıza etik kurul onayı ve hastalardan aydınlatılmış onam alındıktan sonra elektif jinekolojik laparoskopik cerrahi geçiren 18-65 yaş arası ASA I-II grubu 104 hasta alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Cerrahi sonlanmadan 30 dakika önce birinci gruba (Grup I, n=33) intravenöz 800 mg ibuprofen, ikinci gruba (Grup K, n=35) intravenöz 30 mg ketorolak, plasebo grubu olan üçüncü gruba (Grup S, n=34) intravenöz salin verildi. Her hastaya yükleme dozu olarak intraoperatif 0,01 mg/kg morfin yapıp postoperatif dönemde hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile morfin kullanmalarına izin verildi. Postoperatif 24 saat boyunca hastalar hemodinamik parametreleri, vizüel analog skala (VAS), sedasyon skorları, hasta memnuniyeti, toplam morfin tüketimleri, ek analjezik ihtiyacı ve yan etkiler açısından takip edildi.

Bulgular: VAS değerlerinin grup S'de grup I ve grup K'ya göre postoperatif 12.saate kadar istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). HKA cihazından verilen toplam analjezik dozu Grup I'da $12,84\pm 8,62$ mg, Grup K'da $10,66\pm 7,14$ mg ve Grup S'de $14,05\pm 9,65$ mg olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,736$). Ek analjezik (meperidine) ihtiyacının Grup S'de Grup I ve Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Sedasyon skorları Grup I'da Grup K ve S'e göre postoperatif ilk 6 saatte anlamlı olarak daha

düşük bulundu ($p<0,05$). Grup S’de hasta memnuniyeti Grup I ve Grup K’dan daha düşük bulundu ($p<0,05$). Yan etkiler açısından gruplar arasında fark olmadığı belirlendi.

Sonuç: Jinekolojik laparoskopik cerrahi sonrasında postoperatif analjezi amacıyla hasta kontrollü morfin kullanılan hastalarda tedaviye eklenen intravenöz ibuprofen ve ketorolakın ağrı skorlarını ve ek analjezik ihtiyacını azaltarak hasta memnuniyetini artırdığı, bu nedenle multimodal analjezinin bir komponenti olarak kullanılmasının faydalı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: ibuprofen, ketorolak, hasta kontrollü analjezi, morfin, laparoskopik cerrahi



ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECTS OF INTRAVENOUS KETOROLAC AND IBUPROFEN IN PATIENTS USING PATIENT CONTROLLED MORPHINE FOR POSTOPERATIVE PAIN MANAGEMENT AFTER LAPAROSCOPIC SURGERY

Aim: In this study, we aimed to compare the effects of intravenous ketorolac and ibuprofen on analgesic efficacy in patients using patient controlled morphine for postoperative pain management after laparoscopic surgery

Material and Method: Following approval of Faculty drug research ethical committee and patient written consent, 104 patients, aged between 18-65 years undergoing gynecologic laparoscopic surgery were recruited to this randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Patients were randomly divided into three groups. 30 minutes before the end of the surgery, intravenous 800 mg ibuprofen was given to the first group (Group I, n = 33), 30 mg ketorolac was given to the second group (Group K, n = 35) and 0.9% saline iv was given to the third group (Group S, n = 34). Intraoperative 0.1 mg / kg morphine was administered as loading dose to all patients and they were allowed to use PCA device including morphine. Visual analog scale (VAS) scores, patient satisfaction, sedation, total morphine consumption, supplement meperidine requirement and side effects were recorded for postoperative 24 hours.

Results: The pain (VAS) scores were found to be statistically significantly higher in S group than in K and I groups until postoperative 12th hr ($p < 0.001$). Total morphine consumptions from PCA were $12,84 \pm 8,62$ mg in group I, $10,66 \pm 7,14$ mg in group K and $14,05 \pm 9,65$ mg in group S, respectively, and there was no significant difference between three groups ($p = 0,736$). Supplement meperidine requirement was significantly higher in group S than in group I and K ($p < 0.001$). Sedation scores were found to be statistically significantly lower in group I than in group K and S for the first six hours ($p < 0,05$). Patient satisfaction scores were significantly higher in group K and I than in

group S ($p < 0.05$). There was no significant difference between the groups with respect to the side effects.

Conclusion: It was concluded that additionally given ibuprofen and ketorolac, as a part of multimodal analgesic regimen, led to significantly reduced VAS scores, less supplement analgesic (meperidine) requirement and increased patients satisfaction in patients using patient controlled morphine for postoperative pain management after laparoscopic surgery.

Key words: ibuprofen, ketorolac patient controlled analgesia, morphine, laparoscopic gynecologic surgery



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi kesi ile başlayıp doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır¹. Akut ağrının yetersiz tedavi edilmesi, tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlara, hastaların yoğun bakım ünitelerinde veya hastanede kalış sürelerinin uzamasına, ağrı tedavisi için hastaların taburculuk sonrası hastaneye geri dönmesine, hastaların yaşam kalitelerinin azalmasına ve kronik ağrının gelişmesine neden olabilir².

Ağrı mekanizmaları, fizyolojisi ve farmakolojisinin daha iyi anlaşılması, kılavuzların yayımlanması, akut ağrı servislerinin kurulması, yeni ilaçların ve cihazların kullanılması gibi güncel gelişmelere rağmen postoperatif ağrı tedavisinde önemli bir iyileşme kaydedilememiştir ve postoperatif ağrı tedavisi tüm dünyada hala ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir^{3,4}.

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan temel yöntemler; farmakolojik tedavi yöntemleri (opiod tedavisi, multimodal analjezi), rejyonel anestezi teknikleri (epidural teknikler, perinöral teknikler) ve infiltratif tekniklerdir (yara yeri infiltrasyonu ve katater infüzyon teknikleri, lokal infiltrasyon analjezisi, intraperitoneal lokal anestezikler)³.

Günümüzde hasta kontrollü analjezi (HKA) gelişmiş ülkelerin çoğunda postoperatif bakımda rutin olarak kullanılmaktadır. HKA cihazları hastanın talebi üzerine belli bir miktar ilaç vermek üzere programlanan cihazlardır. Hasta kontrollü bolus dozlara ek olarak beraberinde sürekli bir infüzyon da uygulanabilir. Bu cihazlar yaygın olarak cerrahi sonrası intravenöz opiyoidlerin uygulanması için kullanılmaktadır⁵. Bu amaçla en sık kullanılan ilaç morfindir⁶.

Postoperatif ağrı tedavisinde opiyoidler yaygın bir şekilde kullanılmalarına karşın bulantı, kusma, konstipasyon, sedasyon, somnolans ve solunum depresyonu gibi çok sayıda doz kısıtlamasını gerektiren yan etkileri vardır. Bu yan etkileri azaltmak için opiyoid dozlarını azaltmaya çalışmak yetersiz analjeziye sebep olabilir³. Ancak farklı analjezi mekanizmalarını ve analjezik ajanı kombine kullanarak opiyoid ilişkili yan etkileri azaltmak mümkün olabileceği gibi, aditif veya sinerjistik etki yoluyla daha iyi bir analjezi elde edebilmek de mümkündür. Burada temel amaç yeterli bir analjezi sağlarken opiyoidlerin kullanımını azaltmak veya hiç kullanılmamalarını sağlamaktır.

Bu amaçla multimodal analjezik teknikler yaygın kabul görmüştür. Bu teknikte parasetamol, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), lokal anestezipler, gabapentinoidler, ketamin ve glukokortikoidler gibi çok sayıda opioid olmayan ajan opioidlerle birlikte veya tek başlarına kullanılmıştır³.

İbuprofen, ketorolak gibi non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların çeşitli akut ağrı durumlarında etkili bir analjezi sağladıkları birçok çalışmada gösterilmiştir. Multimodal analjezinin etkin komponenti olmalarına karşın postoperatif ağrının kontrolünde tek analjezik ajan olarak kullanımları genellikle yetersizdir. Opiyodlere ek olarak kullanıldıklarında daha iyi analjezi sağlayabilir, opioid tüketimini ve buna bağlı opioid ilişkili yan etkileri azaltabilirler⁴.

Postoperatif ağrı tedavisinde tek başlarına ibuprofen ve ketorolak ile ilişkili çok sayıda çalışma bulunmasına karşın bu iki ajanın morfin kullanılan olgularda etkinliğini karşılaştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu nedenle çalışmamızda jinekolojik laparoskopik cerrahi uygulanan ve postoperatif dönemde HKA yöntemi ile morfin kullanan olgularda intravenöz ketorolak ile intravenöz ibuprofenin analjezik etkinliğinin hem birbirleri hem de kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

2.1.1. Ağrının tanımı

Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain / IASP) ağrıyı “hoş olmayan, gerçek veya potansiyel doku hasarı veya tehdidi ile birlikte bulunan, duyusal ve hissi deneyim” olarak tanımlamaktadır⁷. Bu tanım ağrının hem objektif, fizyolojik yönünü hem de subjektif, psikolojik yönünü tanımlar.

Ağrı yanıtı kişiden kişiye değişebildiği gibi aynı kişide zaman içinde de değişkenlik gösterebilir. Ayrıca hastaların kültürleri, eğilimleri, inançları ve kişilikleri de ağrıya verdikleri yanıtı etkileyebilir⁸. Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel bir durumdur. Orijinal patoloji ortadan kalksa bile bu tarz değişkenlere bağlı olarak ağrı varlığını sürdürebilir⁹.

Nosisepsiyon terimi travmatik veya ağrılı uyarıya nöral yanıtı tanımlamakta kullanılır. Tüm nosisepsiyonlar ağrı oluşturur ancak ağrı sadece nosisepsiyon kaynaklı oluşmaz. Akut ağrı genellikle nosisepsiyon kaynaklıyken kronik ağrıda sıklıkla psikolojik ve davranışsal faktörler de rol oynar⁸.

Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain / IASP) 1994 yılında ağrıyla ilgili sık kullanılan terimleri ve bunların anlamlarını şu şekilde tanımlamıştır⁷:

Allodini: Normalde ağrı oluşturmayacak bir uyarana karşı ağrı yanıtının oluşması.

Analjezi: Normalde ağrılı olabilecek bir uyarana yanıt olarak ağrının oluşmaması.

Anestezi dolorosa: Anestetik bir bölge veya alanda ağrı oluşması.

Kozalji: Travmatik sinir hasarı sonrası yanma, allodini ve hiperpatiyle kendini gösteren, sıklıkla vazomotor ve sudomotor disfonksiyon ve daha sonra trofik değişikliklerin de eşlik ettiği bir sendromdur.

Dizestezi: Kendiliğinden veya bir uyarana ortaya çıkan, hoş olmayan anormal his.

Hiperaleji: Normalde de ağrı oluşturabilecek bir uyarana karşı ağrı yanıtının artması.

Hiperestezi: Bir uyarana karşı artmış duyarlılık.

Hiperpati: Bir uyarana karşı oluşan anormal ağrılı yanıtla karakterize ağrılı bir sendromdur.

Hipoaleji: Normalde ağrılı olan bir uyarana karşı ağrı yanıtında azalma.

Hipoestezi: Bir uyarana karşı azalmış duyarlılık.

Nöralji: Bir veya birden fazla sinirin dağılım bölgesinde görülen ağrı.

Nörit: Bir veya birden fazla sinirin inflamasyonu.

Nöropatik ağrı: Somatosensöriyel sistemdeki bir hasar veya hastalık sebebiyle oluşan ağrı.

Nöropati: Bir sinirdeki fonksiyonel veya patolojik değişikliklere bağlı oluşan rahatsızlık (bir sinirdeyse mononöropati, birkaç sinirdeyse mononöropati multipleks, diffüz ve bilaterale polinöropati).

Nosisepsiyon: Ağrılı uyarıyı kodlayan nöral işlem.

Nosiseptif nöron: Somatosensöriyel sistemde, ağrılı uyarıyı kodlayabilen santral veya periferik bir nöron.

Nosiseptif ağrı: Nöral olmayan bir dokuda gerçek veya olası bir hasara bağlı olarak nosiseptörlerin aktivasyonu yoluyla ortaya çıkan ağrı.

Nosiseptif uyarı: Nosiseptörler tarafından kodlanan ve aktarılan gerçek veya potansiyel doku hasarı.

Nosiseptör: Periferik somatosensöriyel sistemde, ağrılı uyarıyı kodlama ve aktarma yetisine sahip yüksek eşikli duyu reseptör.

Nosiplastik ağrı: Periferal nosiseptörlerin aktivasyonuna sebep olacak gerçek veya olası bir doku hasarı ya da somatosensöriyel sistemde ağrıya sebep olacak herhangi bir hastalık veya lezyon olmamasına rağmen, değişen nosisepsiyona bağlı oluşan ağrı.

Noksiyoz uyaran: Normal dokularda gerçek veya olası hasara sebep olabilecek uyaran.

Ağrı eşiği: Ağrı verici olarak algılanan minimum uyaran yoğunluğu.

Ağrı toleransı seviyesi: Kişinin belli bir durumda kabul edebileceği maksimum ağrılı uyaran yoğunluğu.

Parestezi: Kendiliğinden veya bir uyaranla ortaya çıkan anormal his.

Sensitizasyon: Nosiseptif nöronların normal uyarılara karşı yanıtının artması veya normalde eşik değerinin altında kalan uyarılara karşı oluşan yanıtın güçlenmesi.

Santral sensitizasyon: Santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik değerinin altındaki afferent uyarılara yanıtının artması.

Periferal sensitizasyon: Periferdeki nosiseptif nöronların reseptif alanlarındaki uyarılara yanıtlarının artması veya eşik değerlerinin düşmesi.

Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Assosication for the Study of Pain / IASP) 2017 yılında yukarıda belirtilenlere yeni tanımlar eklemiştir¹⁰:

Unimodal tedavi: Spesifik bir ağrı mekanizmasına yöneltilen tek bir terapötik girişim.

Multimodal tedavi: Farklı ağrı mekanizmalarını hedefleyen tek bir disiplin içinde, farklı eylem mekanizmaları olan birbirinden ayrı terapötik girişimlerin bir arada kullanılması.

Multidisipliner tedavi: Farklı disiplinlerden kişilerin uyguladığı multimodal tedavi.

İnterdisipliner tedavi: Ortak bir biyopsikososyal model kullanarak hastayı değerlendiren ve tedavi eden multidisipliner bir takım tarafından uygulanan multimodal tedavi.

2.1.2. Ağrının sınıflandırılması

Subjektif bir olgu olması sebebiyle ağrıyı tanımlamak ve sınıflandırmak oldukça güçtür. Akut ağrıyı, kronik ağrıyı ve kansere bağlı ağrı sendromlarını tanımlayan tek eksenli sınıflandırmalar ortaya konulmuş ancak zaman içinde bu sınıflandırmaların yetersiz olduğu ortaya çıkmıştır.

Daha sonra Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği (International Association for the Study of Pain / IASP) beş eksenli ağrı taksonomisini geliştirmiştir. Buna göre 1. eksen ağrının olduğu vücut bölgesini, 2. eksen ağrının etkilediği sistemleri, 3. eksen ağrının geçici özellikleri ve oluşum şeklini, 4. eksen hastanın şiddet değerlendirmesi ve ağrının başlangıcından beri geçen zamanı, 5. eksen ise ağrının etyolojisini ele almaktadır¹¹.

IASP'nin taksonomisi her ne kadar bazı avantajları olsa da özellikle işlevsel uygulanabilirliği konusunda eleştirilere maruz kalmıştır. Bunun dışında farklı zamanlarda farklı sınıflandırma çalışmaları ortaya konulmuştur ancak halen tüm dünyada kabul gören ortak bir sınıflandırma mevcut değildir.

Günümüzde en çok kullanılan sınıflama **Tablo 1**'de gösterilmiştir¹¹.

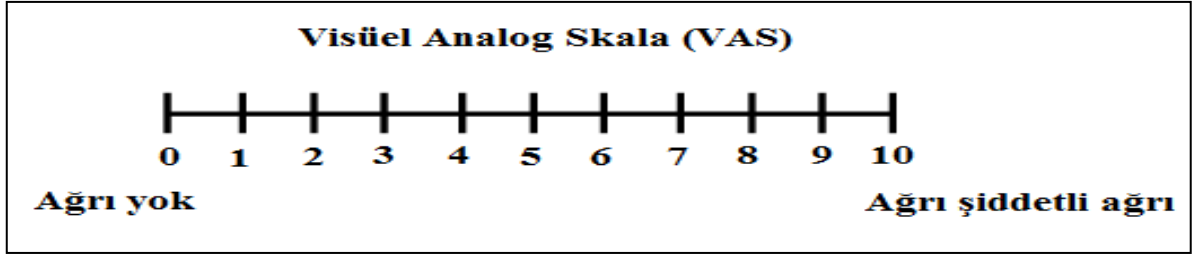
Tablo 1. Ağrının Sınıflandırılması

1. Nörofizyolojik mekanizma
 - a. Nosiseptif
 - b. Somatik
 - c. Visseral
 - d. Nöropatik (nonnosiseptif)
 - i. Nöropatik
 - ii. Merkezi
 - iii. Periferik
 - e. Psikojenik
2. Süreye bağlı
 - a. Akut (Postoperatif ağrı)

- b. Kronik
 - 3. Etiyolojik
 - a. Kanser ağrısı
 - b. Postherpetik nevralji
 - c. Orak hücre anemisine bağlı ağrı
 - d. Artrit ağrısı
 - 4. Bölgesel ağrı
 - a. Baş ağrısı
 - b. Yüz ağrısı
 - c. Bel ağrısı
 - d. Pelvik ağrı
-

2.1.3. Ağrının değerlendirilmesi

Ağrının kendisi tanımı gereği kişiden kişiye değişen, öznel bir kavram olduğu için ağrıyı uygun şekilde değerlendirmek oldukça zordur. İdeal bir ağrı değerlendirmesi ağrının tipini, yapılan ağrı tedavisinin yeterli olup olmadığını, analjeziğin dozunun ya da kendisinin değiştirilmesinin gerekip gerekmediğini ve başka bir uzmanlık alanından konsültasyon istemek de dahil ek bir girişime ihtiyaç olup olmadığını ortaya koymalıdır. Ancak ağrının kompleks, öznel, çok boyutlu bir deneyim olduğu bilinmesine rağmen özellikle akut ağrı yönetiminde ağrıyı değerlendirme metodu olarak sıklıkla kullanılan yöntemler tek boyutlu ağrı değerlendirme yöntemleri olup bunların içinde en yaygın kullanılanlar da sayısal değerlendirme ölçeği (Numerical Rating Scales / NRS), sözel değerlendirme ölçeği (Verbal Rating Scales / VRS), görsel analog skalası (Visual Analog Scales / VAS) ve revize yüz ağrı ölçeğidir (Faces Pain Scale-Revised / FPS-R)¹². Yapılan çalışmalar özellikle postoperatif ağrı değerlendirilmesinde VAS ve NRS'nin etkinliklerinin birbirine yakın olduğunu ve her ikisinin de VRS'ye üstün olduğunu göstermiştir¹³.



Şekil 1. Visüel Analog Skala (VAS)

Ağrının objektif ölçümü mevcut değildir ancak hiperaljezi, stres yanıt, davranışsal yanıtlar, işlevsel kayıplar veya fizyolojik yanıtlar ek yarar sağlayabilirler. Bunların dışında hasta kontrollü analjezide (HKA) tüketilen opioid miktarı da yardımcı olabilir. Ancak tüm bunlara rağmen ağrı temelde kişisel bir tecrübe olduğu için ağrı ölçümünde hastanın kendi bildirimini altın standarttır¹⁴.

En sık kullanılan ağrı değerlendirme yöntemleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir¹⁴.

Tablo 2. Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

1. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri
 - a. Sözel tanımlama skalaları (Verbal Descriptor Scales – VDS)
 - b. Sayısal değerlendirme skalaları (Numerical Rating Scale – NRS)
 - c. Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale – VAS)
 - d. Analog Renkli Devamlı Skala (Analog Chromatic Continuous Scale – ACCS)
 - e. Yüz ifadesi skalası (Face Scale – FS)
 - f. Dermatomal ağrı çizimi
2. Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri
 - a. McGill ağrı anketi (MPQ)
 - b. Dartmouth ağrı anketi (DPQ)
 - c. Hatırlatıcılı ağrı değerlendirme kartı (MPAC)
 - d. Ağrı algılama profili (PPP)
 - e. Karşıt yöntem karşılaştırılması (CMM)
3. Objektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri
 - a. Davranışsal ölçümler

- b. Fizyolojik ölçümler
 - c. Nörofarmakolojik yöntemler
 - d. Biyokimyasal ölçümler
 - e. Elektroensefalografik değerlendirme
-

2.2. Postoperatif ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan ve yara iyileşmesiyle sonlanan akut bir ağrı tipidir. Son yıllarda kaydedilen gelişmelere rağmen hala dünya genelinde ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Yapılan çalışmalar hastaların %80'e varan oranlarda postoperatif ağrı deneyimlediğini göstermiştir¹⁵.

Postoperatif ağrının uygun şekilde tedavi edilmemesi kardiyak değişiklikler, miyokardiyal iskemi veya enfarkt riskinde artış, tromboembolik ve pulmoner komplikasyonlar, immün değişiklikler, persistan postoperatif ağrı riskinde artış, rehabilitasyonun gecikmesi, hastanede kalış süresinin uzaması veya tekrar hastaneye yatış, yaşam kalitesinin azalması ve aşırı analjezik tüketimine bağlı yan etkilerin görülmesi gibi çok sayıda istenmeyen sonuçla ilişkilidir¹⁶.

Cerrahi insizyon sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile sistemik nöroendokrin ve lokal inflamatuvar yanıtları tetikleyen travmatik bir uyarandır ve sistemler üzerinde çok sayıda fizyolojik değişikliğe sebep olabilir¹⁷:

Pulmoner sistem: Vital kapasite, tidal volüm, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve birinci dakika zorlu ekspiratuvar volümde azalma, abdominal kaslarda ekspiryumda tonus artışı, diyafram fonksiyonlarında ve pulmoner kompliansta azalma; tüm bunlara bağlı derin nefes alma ve öksürmede güçlük, hipoksi, hiperkarbi, sekresyon artışı, atelektazi ve pnömoni gelişebilir¹⁷.

Kardiyovasküler sistem: Hipertansiyon, taşikardi, atım hacmi, kardiyak iş ve miyokardın oksijen tüketiminde artış, koroner vazokonstrüksiyon ve buna bağlı miyokardiyal iskemi ve enfarkt riskinde artış; ayrıca immobilizasyon, staz ve trombosit agregasyonuna bağlı derin ven trombozu riskinde artış söz konusudur¹⁷.

Gastrointestinal ve üriner sistem: Gastrointestinal motilitede azalma, sekresyon ve düz kas sfinkter tonus artışı, buna bağlı bulantı-kusma, gastrik staz ve paralitik ileus gelişebilir; ayrıca mesane ve üretra hipomobilitesi ve buna bağlı idrar yapmada güçlük olabilir¹⁷.

Nöroendokrin ve metabolik etkiler: Hipotalamus-hipofiz-adrenokortikal sistem ve sempatoadrenal sistem aktivasyonuna bağlı katekolaminlerin ve katabolik hormonların sentezinde artış, anabolik hormonların sentezinde azalma, sodyum-su retansiyonu, hiperglisemi, serbest yağ asidi, keton ve laktat artışı ve negatif nitrojen dengesi olur¹⁷.

Koagülasyon sistemi: Protein C gibi doğal antikoagülanlarda azalma, trombosit reaktivitesinde, plazma viskozitesinde, prokoagülan faktörlerde ve fibrinolizde artış meydana gelir¹⁷.

İmmün sistem: İmmünoşüpresif etki ile granülositoz, kemotaksis, T, B lenfosit ve monosit fonksiyonlarında azalma olur¹⁷.

Postoperatif ağrının yan etkileri **Tablo 3**'te özetlenmiştir¹⁸.

Tablo 3. Postoperatif Ağrının Yan Etkileri

1. Kardiyovasküler
 - a. Taşikardi
 - b. Hipertansiyon
 - c. Miyokard oksijen talebinin artışı
2. Solunumsal
 - a. Vital kapasitede azalma
 - b. Fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma
 - c. Tidal volümde azalma
 - d. Atelektazi
 - e. Enfeksiyonlar
3. Gastrointestinal
 - a. Bulantı-kusma

b. İleus

4. Diğer etkiler

a. Üriner retansiyon

b. Derin ven trombozu

c. Pulmoner emboli

2.2.1. Postoperatif ağrı tedavisi

Postoperatif ağrının yönetimi sadece cerrahi sonrası dönemi değil tüm perioperatif dönemi kapsamalı ve hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Bu aşamada hastanın tercihi, deneyimleri, tıbbi durumu ve cerrahinin tipi de oldukça belirleyicidir. Amerikan Anesteziyoloji Derneği (American Society of Anesthesiologists / ASA) 2012 yılında yayımladığı kılavuzda perioperatif dönemde akut ağrı yönetimine dair önerilerini şu ana başlıklar altında toplamıştır ^{19,20}:

1. Perioperatif ağrı yönetimi için kurumsal politikalar ve prosedürler:

- Anestezistlerin önerdiği perioperatif analjezi yöntemleri uygulanmalı, kurum içinde uygulanabilen tedavi seçeneklerinin etkin ve güvenli şekilde kullanılabilmesi için diğer sağlık personelleri düzenli olarak eğitilmeli ve bu eğitimlerin içeriği basit yatak başı ağrı değerlendirme yöntemlerinden nonfarmakolojik yöntemlere ve epidural analjezi, HKA gibi sofistike yöntemlere kadar geniş bir aralığı kapsamalı.
- Anestezistler ve diğer sağlık çalışanları ağrının şiddetini, tedavinin etkinliğini ve tedaviye bağlı yan etkileri değerlendirmek için standardize yöntemler kullanılmalı.
- Perioperatif analjeziden sorumlu anestezistler ağrı tedavisi ve değerlendirilmesine yardımcı olmak adına her zaman ulaşılabilir olmalı.
- Anestezistler standardize kurumsal politikaların ve prosedürlerin geliştirilmesine katkıda bulunmalı.

2. Hastaların preoperatif değerlendirilmesi:

- Ağrı öyküsü, fizik muayene ve bir ağrı kontrol planı preoperatif anestezi değerlendirilmeye dahil edilmeli.

3. Preoperatif hasta hazırlığı:

- Yoksunluk sendromundan kaçınmak için hastaların kullandığı ilaçlar uygun şekilde kesilmeli veya gerekiyorsa devam edilmeli, mevcut olan ağrısı tedavi edilmeli, postoperatif ağrı tedavisine preoperatif dönemde başlanmalı.
- Hastanın rahatlatılması, ağrısını bildirmesi ve önerilen analjezik metodları uygun şekilde kullanması için hastanın kendisi ve ailesi bilgilendirilmeli, yan etkileri ve bağımlılık ihtimalini abartan yanlış kanılar giderilmeli.

4. Perioperatif ağrı yönetim teknikleri

- Anestezistler epidural veya intratekal opiyoidler, sistemik opiyoid içeren HKA ya da rejyonel teknikler gibi yöntemleri kullanırken her bir hasta için riskleri ve yararları göz önünde bulundurmalı.
- Seçilen tedavi yöntemi anestezistin deneyimlerine ve yöntemi güvenli şekilde uygulayabilme kapasitesine bağlı olmalı. Bu durum yan etkileri tanıma ve tedavi edebilme yetisini de kapsamalı.
- İlaç birikiminin yan etkileri artırabileceği göz önünde bulundurularak sürekli infüzyon içeren yöntemler konusunda özel önlemler alınmalı.

5. Multimodal teknikler:

- Mümkünse multimodal ağrı yönetim teknikleri kullanılmalı. Kontrendike değilse hastalara tüm güne yayılacak şekilde NSAİİ'ler, COX inhibitörleri veya asetaminofen verilmeli. Rejyonel blokaj kullanımını düşünülmesi.
- Etkinliği optimize ederken yan etkileri en aza indirecek şekilde doz ayarlaması yapılmalı.
- Verilecek ilacın kendisi, dozu, verilme yolu ve tedavinin süresi kişiye göre belirlenmeli.

2.2.2. Postoperatif ağrı tedavi metodları

Postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Farmakolojik yöntemler:

a. Opiyoidler:

Postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik ajanlar opiyoidlerdir²¹. Hem medulla spinaliste ağrı iletiminden sorumlu mediatörleri hem de beyinde ağrı algısını inhibe ederler. Bilinen en güçlü analjeziklerdir ve orta-şiddetli ağrı tedavisinde etkilidirler. Tek başlarına ya da multimodal analjezinin bir komponenti olarak kullanılabilirler²². İntravenöz, intramuskuler, subkutan, oral, transdermal ve transmukozal yoldan uygulanabildikleri gibi rejyonel anestezi de kullanılabilirler²¹.

b. Opiyoid olmayan analjezikler:

- Asetilsalisilik asit: Gastrointestinal yan etkileri fazla olduğu ve trombosit agregasyonunu geri dönüşümsüz şekilde inhibe ettiği için postoperatif ağrı tedavisinde kullanımları uygun değildir²².
- Asetaminofen: Oral, rektal ve parenteral yoldan uygulanabilen asetaminofen sıklıkla multimodal analjezinin bir komponenti olarak kullanılır. Tek başına analjezik etkinliği NSAİİ'lerden %20-30 daha azdır ancak daha güvenli ilaçlardır²³. Hafif-orta ağrı ve opiyoidlerle birlikte orta-ciddi ağrı durumlarında kullanılabilir. Yapılan bir meta analizde perioperatif dönemde IV olarak kullanılan asetaminofenin plaseboyla karşılaştırıldığında ağrıda %50 oranında azalma sağladığı, postoperatif ilk 4-6 saatte opiyoid tüketimini önemli oranda azalttığı ve yan etki sıklığının gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir²⁴.
- Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar: NSAİİ'lar yaygın olarak kullanılan ve analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özelliği olan ilaçlardır. Prostaglandin sentezini sağlayan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek etki gösterirler. Selektif olmayan NSAİİ'lar hem COX-1 hem de COX-2 enzimi üzerine etkilidirler. Bu yolla periferik nosiseptörlerdeki prostaglandin sentezini inhibe ederek analjezik etki göstermekle birlikte gastrointestinal kanama, postoperatif kanama, böbrek fonksiyonlarında bozulma, yara iyileşmesinde gecikme ve

anastomoz kaçağı riskinde artış gibi yan etkileri mevcuttur^{4,21}. Selektif COX inhibitörleri ise sadece COX-2 enzimini inhibe ettiği için bu tür yan etkileri sebep olmazlar. NSAİİ'lar postoperatif analjezi tedavisinde genellikle tek başlarına yetersiz kalırlar ancak multimodal analjezinin bir komponenti olarak kullanılabilirler. Bu yolla postoperatif ağrıyı, opiyoid tüketimini ve opiyoidlere bağlı yan etkileri azaltabilirler. Yapılan çalışmalar postoperatif ağrı tedavisinde opiyoidlere eklenen NSAİİ'ların opiyoid tüketimini %20-35 oranında azalttığını göstermiştir^{21,25}.

c. Adjuvan analjezikler:

- Alfa-2 agonistler: Multimodal analjezinin bir komponenti olarak kullanılırlar. Sedatif, anksiyolitik ve analjezik etkinlikleri mevcuttur²¹. Spinal kordun dorsal kökü ve lokus seruleustaki alfa-2 adrenoreseptörlerin stimülasyonu yoluyla santral antinosiseptif etkinlik gösterdikleri düşünülmektedir²⁶. Bradikardi, hipotansiyon, sedasyon gibi yan etkileri mevcuttur. Bu grupta en çok kullanılan ilaçlar deksmedetomidin ve klonidindir²⁷. Postoperatif analjezi amacıyla kullanılan deksmedetomidinin ilk 24 saat opiyoid tüketimini azalttığı ancak ağrı skorları üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir²⁸. Klonidin oral ve intravenöz olarak uygulanabileceği gibi epidural, intratekal ve periferik sinir bloklarında adjuvan ilaç olarak kullanılabilir. Deksmetomidinden daha az selektiftir ve opiyoid tüketimi üzerine etkisi daha azdır. Hipotansiyon, bradikardi gibi yan etkilerin görülme insidansı da daha yüksektir²¹. Yapılan bir meta-analizde klonidinin postoperatif ilk 24 saatte opiyoid tüketimini azalttığı ancak bunun deksmedetomidinden daha az düzeyde olduğu gösterilmiştir²⁹.
- Ketamin: Ketamin fensiklidin derivesi bir N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir³⁰. NMDA reseptör antagonizması ketaminin analjezik ve anestezi etkilerinin çoğunu oluştursa da NMDA ve non-NMDA glutamat reseptörleri, nikotinik ve muskarinik kolinerjik reseptörler, adrenerjik reseptörler ve opiyoid reseptörleri üzerinde de etkinliği mevcuttur. Özellikle opiyoid reseptörleri üzerinden supraspinal antinosiseptif etkinlik göstermektedir³¹. Ketamin multimodal analjezinin bir

komponenti olarak kullanılabilir. Postoperatif ağrıyı ve opioid tüketimini azaltır^{32,33}. Düşük doz İV ketaminin opioid tüketimini %40 oranında azalttığı gösterilmiştir³⁴. Halüsinasyonlar, kabuslar, bulantı, baş dönmesi, görme bulanıklığı gibi yan etkileri mevcuttur³³.

- Gabapentinoidler: Bu grupta kullanılan ilaçlar gabapentin ve pregabalindir. Her ikisi de santral sinir sistemindeki voltaj kapılı kalsiyum kanalları üzerine etki göstererek eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltırlar³⁵. Kronik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla beraber multimodal analjezinin bir komponenti olarak kullanıldıklarında postoperatif ağrıyı ve opioid tüketimini azalttıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur^{36,37,38}.
- Lidokain: Lidokain nöroaksiyel ve periferik sinir bloklarında yaygın olarak kullanılmakla birlikte intravenöz kullanımının da analjezik etkinliği olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar bolus ardından infüzyon olarak uygulanan lidokainin postoperatif ağrı skorlarını ve opioid tüketimini azalttığını göstermiştir^{39,40}.

2. Rejyonel anestezi teknikleri:

a. Nöroaksiyal teknikler:

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan nöroaksiyal teknikler epidural ve intratekal analjezidir. Bu yöntemler hem nosiseptif sinyal iletimini hem de santral sensitizasyonu bloke ederler¹⁶. Yapılan çalışmalar nöroaksiyal yöntemlerin kullanılmasının postoperatif dönemde opioid tüketimini ve ağrı skorlarını azalttığını göstermiştir^{41,42}.

b. Periferik sinir blokları:

Periferik sinir blokları postoperatif analjezide sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Tek enjeksiyon şeklinde de uygulanabilir ancak etki süresi kısadır. Katater yerleştirilmesi yoluyla analjezi süresi uzatılabilir. Postoperatif ağrı tedavisinde periferik sinir bloklarının kullanımının katater yerinden bağımsız olarak opioidlere göre daha üstün analjezi sağladığı ve opioid tüketimini azalttığı gösterilmiştir⁴³.

c. Yara yeri infiltrasyonu:

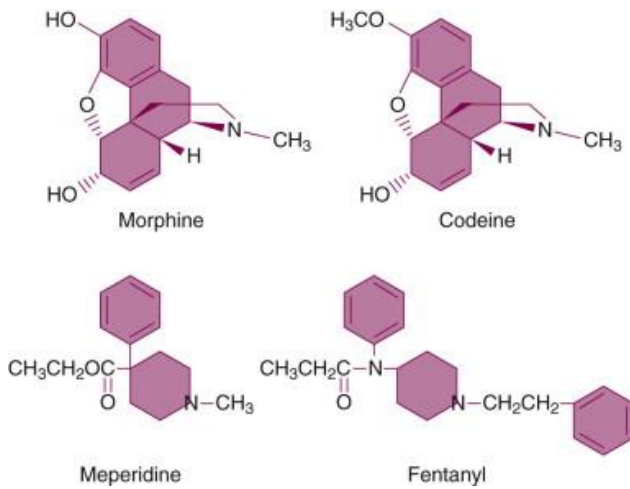
Nöroaksiyal yöntemler ve periferik sinir blokları postoperatif ağrı tedavisinde oldukça etkin yöntemler olsa da cerrahi sahaya doğrudan lokal anestezi infiltrasyonu da bu yöntemlere basit bir alternatif olarak kullanılabilir. Lokal infiltratif teknikler hem nosiseptif uyarıların iletimini bloke eder hem de cerrahi travmaya bağlı inflamatuvar yanıtı baskılar¹⁶. Bu teknikler hem anestezi uzmanları hem de cerrahlar tarafından tek defalık uygulanabileceği gibi kateter yerleştirilmesi yoluyla sürekli olarak da uygulanabilir.

2.3. Opioidler

Opium papaver somniferum bitkisinden türetilmiş olup opioid reseptörlerine bağlanıp agonistik etki gösteren doğal veya sentetik tüm maddelere opioid denmektedir. Opioidler hem akut hem kronik ağrıda kullanılabilirler. Orta-şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır⁴⁴.

2.3.1. Opioidlerin sınıflandırılması

Opioidler kimyasal yapılarına göre doğal, semisentetik ve sentetik olarak, reseptör etkileşimlerine göre de agonist, parsiyel agonist, agonist-antagonist ve antagonist olarak sınıflandırılabilirler^{45,46}.



Şekil 1. Doğal ve sentetik opioidler⁴⁷

Tablo 4. Opiyoidlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması⁴⁵

1. Doğal opiyoidler
 - a. Morfin
 - b. Kokain
 - c. Papaverin
 - d. Tebain
2. Semisentetik opiyoidler
 - a. Heroin
 - b. Dihidromorfon
 - c. Tebain deriveleri (etorfin, buprenorfin)
3. Sentetik opiyoidler
 - a. Morfin serisi (levorfanol, butorfanol)
 - b. Difetilpropilamin serisi (metadon)
 - c. Benzomorfan serisi (pentazosin)
 - d. Fenilpiperidin serisi (meperidin, fentanil, sulfentanil, alfentanil, remifentanil)

Tablo 5. Opiyoidlerin reseptör aktivitelere göre sınıflandırılması⁴⁶

Agonistler	Agonist-antagonistler	Antagonistler
Fenantren alkaloidleri <ul style="list-style-type: none">• Morfin• Kodein• Tebain Semisentetik opiyoidler <ul style="list-style-type: none">• Diasetilmorfin (Eroin)• Hidrokodon• Hidromorfon• Oksimorfon• Oksikodon Sentetik Opiyoidler <i>Morfinan deriveleri</i> <ul style="list-style-type: none">• Levorpanol <i>Fenilpiperidin deriveleri</i> <ul style="list-style-type: none">• Meperidin• Fentanil• Sufentanil• Alfentanil• Remifentanil <i>Propioanilidin deriveleri</i> <ul style="list-style-type: none">• Metadon• Proksifen	Semisentetik opiyoidler <ul style="list-style-type: none">• Buprenorfin• Nalbufin Sentetik opiyoidler <i>Benzomorfon deriveleri</i> <ul style="list-style-type: none">• Pentazosin <i>Morfinan deriveleri</i> <ul style="list-style-type: none">• Butorfanol	<ul style="list-style-type: none">• Naloksan• Naltrekson

2.3.2. Opiyoid reseptörleri

Opiyoidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Opiyoidlerin reseptöre bağlanması G protein aktivasyonuna, o da Ca^{+2} kanal inaktivasyonu ve K^{+} kanal aktivasyonu yoluyla memebran hiperpolarizasyonuna sebep olur. Opiyoid-reseptör etkileşimi nosiseptif nöronlardan presinaptik nörotransmitterlerin salınımını, eksitator nörotransmitterlere karşı oluşan postsinaptik yanıtı inhibe eder⁴⁵⁻⁴⁶. Tanımlanmış altı adet opiyoid reseptörü vardır:

1. *Mü (μ) reseptörü*: μ reseptörleri hem merkezi sinir sisteminde hem de periferde bulunur. Morfin ve morfin benzeri ajanlar temel analjezik etkilerini μ reseptörleri üzerinden gösterirler. Bu reseptörün aktivasyonu mutlak analjeziktir. Bilinen üç tip μ reseptörü mevcuttur. μ_1 analjeziden, μ_2 yan etkilerin çoğundan, μ_3 ise immünsüpresif etkiden sorumludur. Endojen opiyoidler μ_1 ve μ_2 reseptörlerine affinite gösterirken μ_3 eksojen opiyoidlere karşı hassastır⁴⁵⁻⁴⁸.
2. *Kappa (κ) reseptörü*: Spinal ve supraspinal analjezi, miyozis ve sedasyon gibi etkilerinin yanında opiyoidlere bağlı disfori, halüsinasyonlar gibi psikomimetik etkilerden de bu reseptör sorumludur⁴⁸.
3. *Delta (δ) reseptörü*: Spinal kord arka boynuzunda μ reseptörlerinden sonra en fazla bulunan reseptör δ reseptörüdür ve analjezik etkisi mevcuttur⁴⁸.
4. *Sigma (σ) reseptörü*: Psikomimetik etkilerin oluşmasına sebep olur ve etkisi naloksanla geri döndürülemez⁴⁸.
5. *Epsilon (ϵ) reseptörü*: β -endorfini stimüle eder⁴⁸.
6. *Opiyoid benzeri reseptör (ORL_1)*: Nosiseptin/Orfanin FQ adlı opiyoidin endojen ligandıdır ve tüm vücutta yaygın olarak bulunur. Anksiyete, hiperaljezi ve opiyoid dirençli ağrıdan sorumlu olduğu düşünülmektedir⁴⁸.

Tablo 6. Opiyoid reseptörleri⁴⁵⁻⁴⁶

Reseptör	linik etki	Agonist
μ	Supraspinal analjezi Spinal analjezi Solunum depresyonu Sedasyon Fiziksel bağımlılık Kas rijiditesi	Morfin Metenkefalin β-endorfin Fentanil
κ	Sedasyon Spinal analjezi Supraspinal analjezi Psikomimetik etkiler	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin Oksikodon
δ	Supraspinal analjezi Spinal analjezi Davranışsal etki Epileptojenik etki	Leu-enkefalin β-endorfin
σ	Disfori Halüsinasyonlar Solunum stimülasyonu	Pentazosin Nalorfin Ketamin

2.3.3. Opiyoidlerin farmakokinetik özellikleri

Opiyoidler oral, rektal, transdermal, sublingual, subkutan, intramuskuler, intravenöz, intratekal ve epidural yollardan uygulanabilirler. Opiyoid dozları ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır.

Emilim: Morfin ve meperidin İM enjeksiyon sonrası hızla emilir ve 20-60 dakika içinde tepe plazma düzeyine ulaşırlar. Fentanil oral transmukozal kullanım sonrası yaklaşık 10 dk içinde etkin plazma düzeyine ulaşır ve hızlı analjezi ve sedasyon sağlar. Fentanilin moleküler ağırlığının düşük, yağda çözünürlüğünün yüksek olması sebebiyle transdermal kullanımı da mümkündür ve bu yolla kullanıldığında 15 saatte tepe düzeyine ulaşır ancak 72 saat bu düzeyde kalır. Düşük doz fentanil lokal anesteziyle birlikte intratekal ve epidural yoldan uygulanabilir. 0,1-0,5 mg morfinin intratekal uygulanması 12-18 saate kadar etkin analjezi sağlar. Morfin aynı zamanda epidural analjezi için de kullanılabilir⁴⁵⁻⁴⁶.

Dağılım: İV yolla uygulandıklarında tüm opiyoidlerin yarı ömürleri 5-20 dk civarındadır. Morfinin yağda çözünürlüğü düşük olduğu için kan-beyin bariyerini geçişi yavaştır bu nedenle etkisi geç başlar ve daha uzun sürer. Fentanil, alfentanil ve sulfentanilin yağda çözünürlükleri fazla olduğundan etkileri hızlı başlar ancak etki süreleri kısadır. Yağda çözünen opiyoidlerin büyük kısmı ilk etapta akciğer tarafından

tutulup daha sonra kan konsantrasyonu düştükçe dolaşıma geçerler. Bu nedenle bu tür ilaçlarda yeniden dağılım etkisi görülebilir. Beraberinde inhalasyon anestezisi kullanımı ve tütün kullanım öyküsü akciğerde tutulan miktarı azaltabilir⁴⁵⁻⁴⁶.

Biyotransformasyon: Remifentanil hariç tüm opioidler esas olarak karaciğerde metabolize olurlar, bu nedenle klirensleri hepatik kan akımına bağlıdır. Morfin karaciğerde morfin-3-glukronid ve morfin-6-glukronide metabolize olur ki morfin-6-glukronid morfenden daha güçlü ve daha uzun etkilidir. Meperidin N-metilasyona uğrayarak normeperidine dönüşür. Normeperidin nöbet aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fentanil, alfentanil ve sulfentanilin son ürünleri inaktiftir. Remifentanil ester yapısı sebebiyle eritrositler ve dokulardaki nonspesifik esterazlar tarafından hızla hidrolize edilir. İnfüzyon süresinden bağımsız olarak infüzyon sonlandırıldıktan sonra remifentanilin yarılanma ömrü 3 dakikadır. Diğer opioidlerden farklı olarak birikmez ve karaciğer disfonksiyonunda doz ayarlaması gerekmez⁴⁵⁻⁴⁶.

Atılım: Morfin ve meperidin esas olarak böbrek yoluyla, çok azı da bilyer yolla atılır. Morfinin metabolitleri kendisinden daha potent ve daha uzun etkili olduğu için böbrek yetmezliği hastalarında uzun süren sedasyon ve solunum depresyonuna sebep olabilirler. Normeperidin de yüksek dozlarda nöbet aktivitesi oluşturduğu düşünülerek böbrek yetmezliğinde toksik etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Remifentanilin ana metaboliti de böbrekten atılır ancak klinik etki oluşturacak kadar potent değildir⁴⁶.

2.3.4. Opioidlerin organ sistemleri üzerine etkileri

Kardiyovasküler sistem: Opioidlerin genel olarak tek başına uygulandıklarında kardiyak kontraktileti deprese edici etkileri yoktur. Meperidin hariç diğer opioidler hem santral yoldan hem de pacemaker hücrelerine etki ederek bradikardiye sebep olurlar. Bunun dışında kan basıncında düşüşe, venodilatasyona ve sempatik reflekslerde azalmaya sebep olurlar. Meperidin atropin benzeri yapısı sebebiyle taşikardi yapıcı etkisi vardır. Fentanil opioid reseptörleri aracılığıyla kardiyak iletimi bloke eder ancak opioidlerin net etkisi antiaritmojeniktir. Morfin ve meperidin histamin salınımına sebep olurlar ve kardiyovasküler etkileri H1 ve H2 reseptör blokerler yoluyla azaltılabilir⁴⁵⁻⁴⁶.

Solunum sistemi: Opiyoidler veriliş yolundan bağımsız olarak solunumu baskılar, solunum sayısını azaltır, PaCO₂'yi yükseltir, CO₂ artışına yanıtı azaltır. Bu etkileri temelde μ reseptör aktivasyonu yoluyla gösterirler. Üst ve alt havayolu reflekslerini deprese ederler. Morfin ve meperidin histamin salınımına bağı bronkokonstrüksiyona sebep olabilirler ancak opiyoidler esas olarak bronkomotor tonusun artmasını engellerler. Fentanil, alfentanil, sulfentanil ve remifentanil göğüs duvarı rijiditesine sebep olabilir ancak bu durum kas gevşetici ajanlarla tedavi edilebilir⁴⁵⁻⁴⁶.

Serebral sistem: Opiyoidler genel olarak serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakraniyal basıncı azaltırlar. EEG üzerine genellikle etkileri yoktur ancak yüksek dozlarda δ dalga aktivitesine sebep olabilirler. Meperidin metaboliti olan normeperidin EEG aktivitesi ve nöbetlerle ilişkisi vardır⁴⁵⁻⁴⁶.

Gastrointestinal sistem: Opiyoidler barsaktaki opiyoid reseptörleri yoluyla gastrointestinal motiliteyi azaltırlar. Mide boşalmasını da geciktirdikleri için preoperatif dönemde opiyoid kullanan hastalar dolu mideli olarak kabul edilmelidir. Safra yolu basıncını ve Oddi sfinkter tonusunu artırır. Kemotriger zonun aktivasyonu yoluyla bulantı/kusmaya sebep olurlar. Tedavide ondansetron etkilidir. Uzun süreli opiyoid kullanan hastalarda genellikle yan etkilere tolerans gelişse de konstipasyona tolerans gelişmez⁴⁵⁻⁴⁶.

Endokrin sistem: Opiyoidler cerrahiye bağı stres yanıtını hormonal olarak baskırlar. ACTH, ADH, kortizol ve katekolamin salınımını azaltırlar⁴⁵⁻⁴⁶.

Üriner sistem: μ reseptör aktivasyonu antidiürece, κ reseptör aktivasyonu diürece sebep olur. Opiyoidlerin intratekal uygulanması idrar retansiyonuna sebep olabilir⁴⁵.

2.3.5. Morfin

Morfin çok kuvvetli bir μ reseptör agonistidir. Ucuzdur, çeşitli yollarla uygulanabilir ve hem akut hem de kronik ağrı tedavisinde kullanılabilir. Yarılanma ömrü 2-3 saattir. Büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Aktif metabolitleri morfin-

3-glukronid ve morfin-6-glukroniddir. Hepatik disfonksiyon durumunda genel olarak iyi tolere edilebilir ancak şiddetli hepatik yetmezlik durumunda doz ayarlaması gerekebilir. Morfin hidrofildir. Bu özelliği sebebiyle özellikle nöroaksiyal uygulamada rostral yayılım yoluyla geç solunum depresyonuna sebep olabilir. Morfinin analjezik etkisinden ve bulantı/kusma, solunum depresyonu gibi yan etkilerinden genel olarak morfin-6-glukronid sorumludur. Bu nedenle böbrek yoluyla atıldığı için renal disfonksiyon durumunda birikime bağlı yan etki insidansı artar⁴⁸.

2.4. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar

NSAİİ'lar tüm dünyada en sık kullanılan opiyoid olmayan analjeziklerdir. Analjezik etkinlikleri opiyoidlerden daha düşüktür. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinlikleri vardır. Bu gruptaki ilaçların prototipi aspirindir. Postoperatif ağrı tedavisinde de özellikle opiyoidlerle kombine olarak kullanılırlar⁴⁹.

2.4.1. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması

NSAİİ'lar arasıidonik asitten prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanların sentezini sağlayan COX enzimini inhibe ederek etki gösterirler⁴⁹. COX enziminin iki farklı formu mevcuttur. COX-1 enzimi hem normal hem de inflame dokuda aynı oranda bulunur yani inflamatuvar süreçlerden etkilenmezken COX-2 enzimi normal dokuda bulunmaz, sadece inflamatuvar uyaranlarla ortaya çıkar⁵⁰.

2.4.2. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması

1. *Salisilatlar*: Aspirin, diflunisal, sodyum salisilat, salisilik asit, metilsalisilat, fenilsalisilat ve mesalazin bu grube girmektedir. Aspirin ilk keşfedilen ve tüm dünyada en yaygın kullanılan NSAİİ'tır. Hem COX-1 hem de COX-2 enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder bu nedenle etkisi trombositlerin yaşam süresi kadardır. Analjezik, antipiretik, antitrombotik ve antiinflamatuvar olarak kullanılır⁴⁹.

2. *P-amino fenol türevleri:* Bu gruptaki ilaç asetaminofendir. Tam bir NSAİİ sayılmasa da NSAİİ'lara benzeyen pek çok özelliği vardır. MSS üzerinden analjezik ve antipiretik etki gösterir. Antiinflamatuvar ve antitrombotik etkileri zayıftır. Gastrointestinal mukoza üzerine etkisi yoktur. En ciddi yan etkisi doza bağlı karaciğer nekrozudur⁴⁹.
3. *Pirazolon grubu:* Aminopirin, propiyofenazin, fenilbutazon ve oksifenbutazon bu gruba girer. Antiinflamatuvar etkileri güçlü ancak analjezik ve antipiretik etkileri zayıftır. Peptik ülser, ödem, kemik iliği depresyonu gibi yan etkileri mevcuttur⁴⁹.
4. *Profenler:* İbuprofen, naproksen, fenoprofen, ketoprofen, flurbiprofen, oksaprozin ve loksoprofen bu gruba girer. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri diğerlerine göre zayıftır⁴⁹.
5. *Asetik asit türevleri:* Diklofenak, indometazin, ketorolak, asemetazin, tolmetin ve sulindak bu gruba girer. Güçlü antiinflamatuvar etkileri vardır⁴⁹.
6. *Fenamatlara:* Mefenamik asit, flufenamik asit, tolfenamik asit bu gruba girer. Analjezik etkileri zayıf, antiinflamatuvar etkileri güçlüdür⁴⁹.
7. *Oksikamlar:* Piroksikam, meloksikam, tenoksikam ve lornoksikam bu gruba girer. En uzun etkili NSAİİ'lardır. Gastrointestinal yan etkileri fazladır⁴⁹.
8. *Spesifik COX-2 inhibitörleri:* Selekoksisib, rofekoksisib, valdekoksisib, parekoksisib ve etekoksisib bu gruba girer. COX-1 enziminin özellikle plateletler ve gastrointestinal mukoza üzerine etkileri sebebiyle selektif COX-2 inhibitörlerinin nonselektif COX inhibitörlerine göre teorik anlamda daha az yan etkisi olduğu düşünülmektedir^{49,51}.
9. *Sulfonaniller:* Bu gruptaki ilaç nimesulid'dir⁴⁹.

2.4.3. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri

NSAİİ'ler dünya genelinde çok sık kullanılan ilaçlar oldukları için bunlara bağlı yan etkiler de aynı oranda sık görülmektedir. Yan etkilerin çoğu prostanooid sentezinin inhibisyonuna bağlıdır. Özellikle kronik kullanımda gastrointestinal ve renal yan etkileri daha belirgin hale gelmektedir^{49,52}.

Gastrointestinal yan etkiler: NSAİİ'lar hem gastrik mukozayı direkt irrite edici etkisiyle hem de COX enzim inhibisyonuna bağlı prostaglandinlerin gastrik mukozayı koruyucu etkisini azaltarak gastrointestinal yan etkilere sebep olurlar. En sık karşılaşılan yan etki dispepsidir. Bunun dışında gastrik erozyon, ülser, perforasyon ve gastrointestinal kanamaya da sebep olabilir. Yapılan endoskopik incelemelerde NSAİİ kullanan hastalarda %20 oranında peptik ülser görülmüştür. Yaşlılarda yan etki insidansı daha yüksektir^{49,52}

Renal yan etkiler: NSAİİ'lar COX inhibisyonu yoluyla prostaglandinlerin renal fizyoloji üzerine etkilerini inhibe ederler. Bu da glomerüler filtrasyon hızında azalmaya, akut ve kronik böbrek yetmezliğine, nefrotik sendroma, sıvı-elektrolit bozukluklarına sebep olabilir. NSAİİ kullanan hastaların %1-5'inde renal yan etkiler görülür. Sağlıklı bireylerde NSAİİ'lara bağlı renal yan etkilerin görülme ihtimali düşüktür ancak yaşlılarda, diüretik kullananlarda, nefrotoksik ilaçlar kullananlarda, kalp yetmezliği olanlarda, böbrek yetmezliği olanlarda bu yan etki insidansı artar^{49,52}.

Kardiyovasküler yan etkiler: NSAİİ'ların kan basıncını artırma, sistemik ve koroner vazokonstriksiyon, su ve tuz tutulumuna bağlı kalp yetmezliğini şiddetlendirme gibi yan etkileri mevcuttur. Özellikle COX-2 inhibitörlerinin platelet agregasyonu yoluyla kardiyovasküler olay insidansını artırdığı düşünülmektedir^{50,52}.

Nörolojik yan etkiler: NSAİİ'ların baş ağrısı, baş dönmesi, kognitif bozukluklar, psikotik belirtiler gibi yan etkileri mevcuttur. Yaşlılarda yan etki insidansı daha yüksektir^{49,52}.

Hematolojik yan etkiler: NSAİİ'lar Tromboksan A2 sentezinin inhibisyonuna bağlı trombüs oluşumunu engellerler. Genellikle trombosit disfonksiyonuna bağlı kanama diyatezi görülür. Uzun süre NSAİİ kullanan hastalarda kanama zamanı belirgin olarak uzar. Aspirin gibi trombositlere geri dönüşümsüz bağlanan ilaçlarda tetki süresi trombositlerin yaşam ömrü kadardır (5-7 gün). NSAİİ kullananlarda peroperatif kanama insidansının arttığına dair kesin bulgular olmasa da majör abdominal cerrahi, histerektomi ve tonsillektomi sonrası kanama olguları bildirilmiştir. NSAİİ'lar aplastik anemi, agranülositoz ve hemolitik anemiye de sebep olabilir^{49,52}.

2.4.5. İbuprofen

İbuprofen diğer NSAİİ'lar gibi bir propiyonik asit derivativesidir. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği mevcuttur. Hem COX-1 hem de COX-2 izoenzimlerinin kompepetif inhibitörüdür. Hem akut hem de kronik ağrı tedavisinde kullanılabilir. İlimli ağrıda tek başına, orta-şiddetli ağrıda opioidlerle kombine olarak kullanılır. Opioidlerle birlikte kullanıldığında opioid tüketimini %11-55 oranında azalttığı gösterilmiştir^{53,54}.

İbuprofenin oral formu da olmakla birlikte İV formunun etki başlangıç süresinin kısa olması sebebiyle özellikle postoperatif ağrıda etkin olarak kullanılmaktadır. Optimum infüzyon süresi 30 dakikadır. Önerilen doz ağrı tedavisinde her 6 saatte bir 400-800 mg, ateş tedavisinde de başlangıç dozu olarak 400 mg ardından ihtiyaç halinde her 4-6 saatte bir 400 mg veya her 4 saatte bir 100-200 mg'dır^{53,54}.

İbuprofen astım, ürtiker ve aspirin veya herhangi bir NSAİİ'a karşı allerjik reaksiyon gösteren hastalarda kontrendikedir. Aynı zamanda koroner arter by-pass cerrahisinin peroperatif periyodunda da kontrendike kabul edilmektedir. Hipertansiyon, gastrointestinal kanama veya ülser öyküsü, böbrek, kalp veya karaciğer yetmezliği, ACE inhibitörü veya diüretik kullanım öyküsü ve ileri yaş durumlarında dikkatli kullanılmalıdır^{53,54}.

İbuprofen genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, hemoraji ve üriner retansiyondur. En sık tedavinin kesilmesini gerektiren yan etki kaşıntıdır. Tüm diğer NSAİİ'lar gibi ibuprofen de kardiyovasküler hastalık riskini artırır; ülser, kanama ve perforasyon dahil gastrointestinal yan etkileri mevcuttur; hipertansiyonu ve kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir^{53,54}.

2.4.6. Ketorolak

Ketorolak tromethamine analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği olan bir NSAİİ'tır. Tüm diğer NSAİİ'lar gibi araşidonik asitten prostaglandin sentezini

sağlayan COX enziminin kompetitif inhibitörüdür. Ketorolak bir nonselektif COX inhibitörü olarak hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe eder^{55,56}.

Ketorolak postoperatif ağrı tedavisinde ılımlı-orta ağrıda tek başına, orta-şiddetli ağrıda opiyoidlere ek olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalar ketorolak'ın opiyoidlerle kombine kullanıldığında opiyoid tüketimini belirgin olarak azalttığını göstermiştir^{55,56}.

Postoperatif ağrı tedavisi için önerilen ketorolak dozu her 6 saatte bir 30 mg'dır. 50 kg'ın altında, 65 yaş üzerinde veya böbrek yetmezliği olan hastalarda 6 saatte bir 15 mg kullanılması önerilmektedir. Diğer NSAİİ'lar gibi ketorolak da platelet agregasyonunu inhibe eder, kanama zamanını uzatır, gastrointestinal ve renal yan etki insidansını artırır^{55,56}.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez projesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüş ve 07.02.2019 tarihli ve 99/14 numaralı etik kurul kararıyla onaylanmıştır. Çalışmamız, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ve çalışmaya katılacak hastaların aydınlatılmış onamı alındıktan sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda ve Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde yapıldı. Prospektif, randomize, çift kör, kontrollü çalışmamıza genel anestezi altında elektif jinekolojik laparoskopik cerrahi uygulanacak, yaşları 18-65 arasında olan, ASA I-II grubu, 104 hasta dahil edildi. Serebrovasküler, kardiyovasküler, pulmoner, renal veya hepatik hastalığı olanlar, çalışmaya katılmak istemeyenler, çalışmada kullanılacak ilaçlara karşı allerjisi olanlar ve asetilsalisilik asit allerjisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar operasyondan 1 saat önce bekleme odasına alınıp 18G kanül ile periferik venden damar yolu açılarak intravenöz (iv) 10 ml $\text{kg}^{-1}\text{st}^{-1}$ %0,9 NaCl ile sıvı infüzyonu başlandı. Operasyon odasına alınan hastalar anestezi indüksiyonu öncesi elektrokardiyografi (EKG), non-invaziv kan basıncı (NIKB), kapnograf ve periferik pulse oksimetre (SpO_2) ile monitörize edildi. Monitorizasyonun ardından iv 3-5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ tiyopental ve 0,5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ rokuronyum ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Anestezi idamesi %40 oksijen (O_2) + %60 azot protoksit (N_2O) + %5-6 desfluran inhalasyonu ile sağlandı. Operasyon bitiminde azot protoksit ve desfluran inhalasyonu sonlandırıldı. Nöromuskuler bloğun geri çevrilmesi için 0.015 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ atropin ve 0.05 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ neostigmin kombinasyonu uygulandı. Yeterli derlenme sağlandıktan sonra hastalar ekstübe edilerek postoperatif bakım ünitesine alındı. Operasyon öncesi hastaların yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi gibi demografik verileri kaydedildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bilgisayar aracılı randomizasyon yöntemi kullanılarak rastgele üç gruba ayrıldı:

Birinci gruba (Grup I, n=33) cerrahi sonlanmadan 30 dakika önce 800 mg ibuprofen, 200 ml %0.9 NaCl ile seyreltilip intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Postoperatif 6, 12 ve 18. saatlerde 200 ml %0,9 NaCl içinde 800 mg ibuprofen infüzyon şeklinde 30 dakikada tekrar uygulandı.

İkinci gruba (Grup K, n=35) cerrahi sonlanmadan 30 dakika önce 30 mg ketorolak, 200 ml %0.9 NaCl ile seyreltilip intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Postoperatif 6, 12 ve 18. saatlerde 200 ml %0,9 NaCl içinde 30 mg ketorolak infüzyon şeklinde 30 dakikada tekrar uygulandı.

Üçüncü gruba (Grup S, n=34) cerrahi sonlanmadan 30 dk önce 200 ml salin intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Postoperatif 6, 12 ve 18. saatlerde 200 ml salin infüzyon şeklinde tekrarlandı.

Çalışma ilaçları hangi grup olduğunu bilmeyen bir araştırmacı tarafından çift kör sisteme uygun olarak hazırlandı. Ancak verileri kaydedip değerlendirmeyi yapan araştırmacı farklıydı.

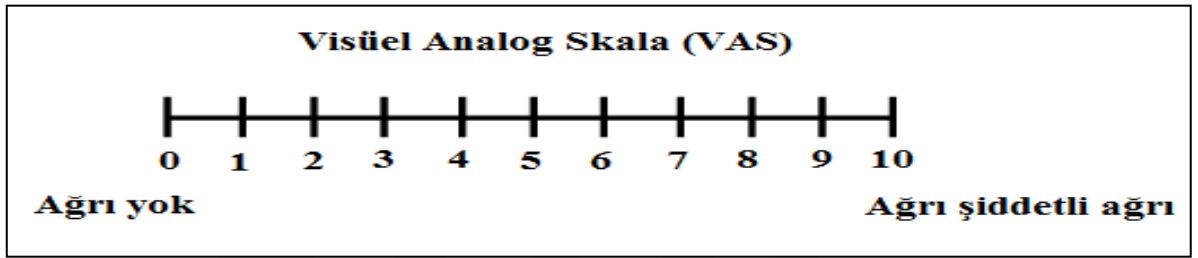
Her üç gruba da operasyon bitiminden 30 dakika önce $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ morfin yükleme amacıyla ve antiemetik profilaksi amacıyla 4 mg ondansetron IV bolus olarak uygulandı. Her hasta için postoperatif dönemde, intravenöz morfin uygulayacak şekilde ($0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ bolus ve 12 dakika kilitli kalma süresi) hasta kontrollü analjezi cihazı kullanmalarına izin verildi. Devamlı infüzyon şeklinde HKA uygulamasına izin verilmedi. HKA uygulamasına karşın yeterli analjezi oluşmaması durumunda ek analjezik olarak $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ meperidin intravenöz yavaş bolus uygulanması planlandı.

Perioperatif dönemde hastaların bazal değerleriyle birlikte intraoperatif 5, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), kalp atım hızı (KAH) ve oksijen saturasyonu (SpO_2) değerleri kaydedildi. Operasyon bitiminde cerrahi süre, hastaların ekstübasyon ve derlenme zamanları kaydedildi.

Postoperatif dönemde 5, 15, 30. dakikalarda postoperatif bakım ünitesi hemşireleri tarafından, 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde araştırmayı yürüten hekim tarafından SKB, DKB, KAH ve SpO_2 değerleri, ağrı, sedasyon, hasta memnuniyeti ve

bulantı/kusma skorları, HKA cihazından talep edilen ve tüketilen morfin dozları, ek analjezik ihtiyacı, hipotansiyon, bradikardi, kaşıntı ve allerji gibi yan etkiler kaydedildi.

Postoperatif dönemde hastaların ağrı değerlendirmeleri VAS (Visüel Analog Skala) ile yapıldı (Şekil 2). Hastalardan bir ucunda 0 (hiç ağrı yok) ve diğer ucunda 10 (hissedilen en şiddetli ağrı) yazan 10 cm'lik bir kâğıdın üzerinde hissettikleri ağrı düzeyini işaretlemeleri istendi ve cm cinsinden ölçüldü. Hastalar ne zaman ağrı hissederlerse HKA cihazını kullanmaları istendi.



Şekil 2. Visüel Analog Skala

Hastaların sedasyon durumu Ramsay sedasyon skalası kullanılarak değerlendirildi (**Tablo 7**).

Tablo 7. Ramsay Sedasyon Skalası

1	Uyanık, endişeli, huzursuz veya ikisi birden
2	Uyanık, koopere, oryante, sakin
3	Uyuyor, sözlü uyarıya yanıt veriyor
4	Uyuyor, ağırlı uyarıya ılımlı yanıt veriyor
5	Uyuyor, ağırlı uyarıya yavaş yanıt var
6	Uyuyor, ağırlı uyarıya yanıt yok

Hasta memnuniyeti hasta memnuniyet skalası kullanılarak ölçüldü ve bu skaladahastalardan memnuniyet durumlarını mükemmel, iyi, orta ve kötü olarak değerlendirmeleri istendi (**Tablo 8**).

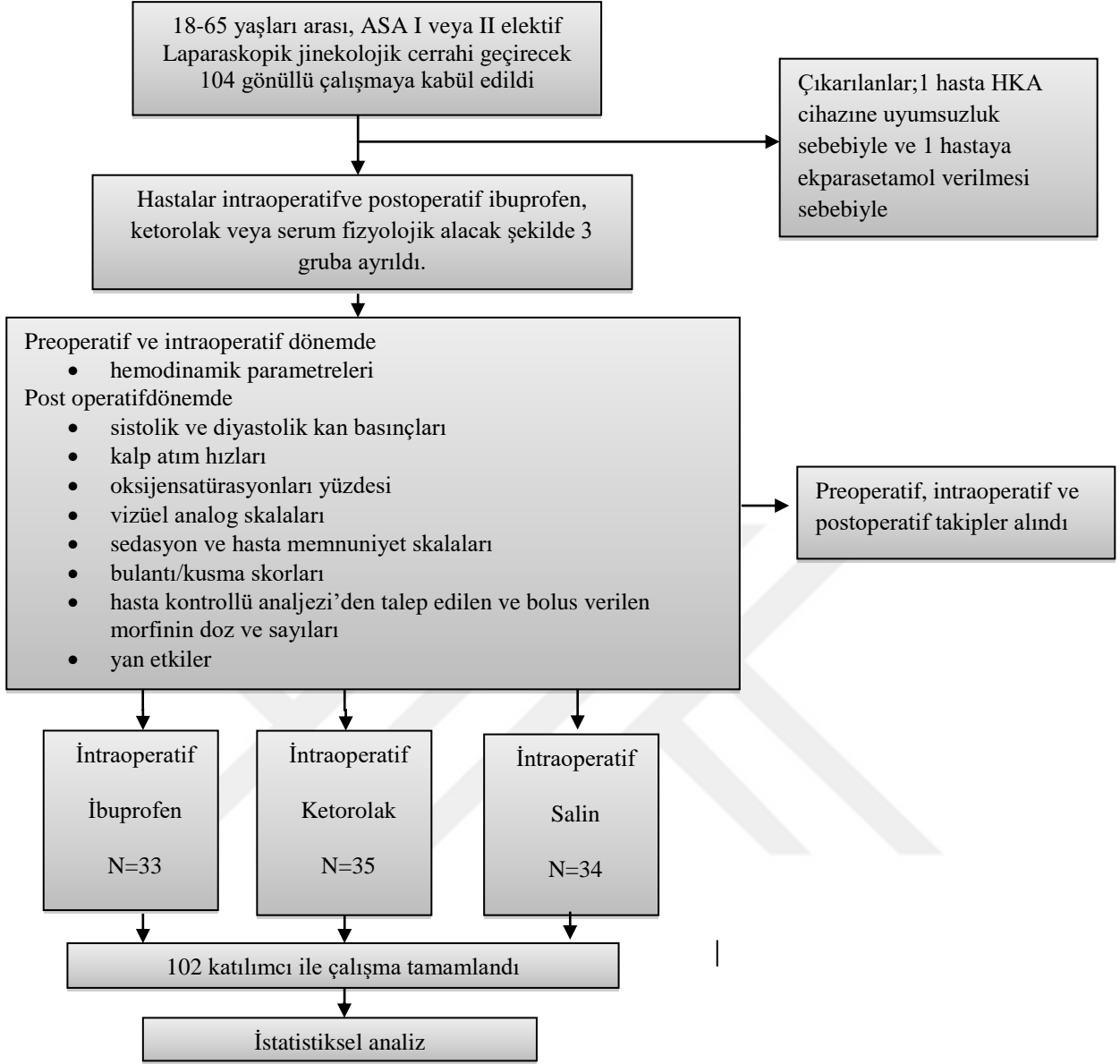
Tablo 8. Hasta Memnuniyet Skalası

Mükemmel	Hiç ağrı yok, hasta rahat (VAS=0)
İyi	Çok hafif ağrı veya rahatsızlık, ek analjezi gerekmeyen (VAS=1-2)
Orta	Hafif derecede analjezi gerekli (VAS=3-4)
Kötü	Orta-şiddetli derecede ağrı veya genel anestezi gerektiren rahatsızlık (VAS>5)

Hastaların bulantı-kusmalarını değerlendirmek için **Tablo 9**'te gösterilen bulantı kusma skalası kullanıldı.

Tablo 9. Bulantı-kusma skalası

0	Yok
1	Hafif
2	Şiddetli



Şekil 4. Çalışma çizelgesi

Çalışmada yer alacak hasta sayılarını belirlemek için güç analizi uygulandı. Literatürdeki 24 saatlik morfin tüketimi değerlerine göre salin ve artı 2. analjezik grup için 0.328 etki büyüklüğünde %5 hata ve %80 güç için minimum örneklem büyüklüğü grup başına 31'er hasta olarak belirlenmiştir^{57,58}. Böylece çalışmamızdaki primer amaç 24 saatteki morfin tüketimi olmuştur.

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Grupların sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Tukey veya Games&Howel testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Operasyon öncesi, sırası ve sonrasında ölçülen sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

SPSS referansı : IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Tablo 11. Çalışma takvimi

	1	2	3	4	5	6
Proje öneri formunun, bilgilendirilmiş onam formunun, etik kurul formlarının hazırlanması, gerekli izinlerin alınması, çalışma vakalarının belirlenmesi, vakaların takibi, istenen vaka sayısına ulaşılması						
Verilerin kodlanması ve bilgisayara girilmesi ve verilerin değerlendirilmesi						
Tezin yazılması						

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamıza dahil edilen 104 hastadan kontrol grubunda bir tanesi HKA cihazına uyumsuzluk ve diğeri de ek parasetamol verilmesi sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışma toplam 102 hastayla tamamlanmıştır (Şekil 3) . Olguların yaş, boy, kilo ve VKİ ile ilgili değişkenler **Tablo 12**'de, cerrahi süresi, ekstübasyon zamanı ve derlenme zamanı ile ilgili değişkenler **Tablo 13**'de gösterilmektedir.

Hastaların ortalama yaşları $43,9\pm 12,1$ olup gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p=0,251$). Hastaların ortalama ağırlıkları $74,5\pm 15,2$ kg olup gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p=0,103$). Hastaların ortalama boyları $161,08\pm 5,51$ cm olup gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p=0,277$). Hastaların ortalama vücut kitle indeksleri $28,93\pm 6,57$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ($p=0,79$).

Hastaların ortalama cerrahi süreleri $108,50\pm 41,87$ dk olup gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p=0,222$). Hastaların ortalama ekstübasyon zamanı (reverse yapıldıktan sonra ekstübasyona kadar geçen süre) $2,85\pm 1,76$ dk olup gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p=0,575$). Hastaların ortalama derlenme süreleri (ekstübasyon ile hastanın gözünü açabildiği, komutlara yanıt verebildiği an arasında geçen süre) $2,25\pm 1,81$ dk olup gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p=0,347$).

Tablo 12. Hastaların gruplara göre demografik dağılımı

	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	P
Yaş (yıl)	43,5±11,8	46,5±13,4	41,7±10,7	0,251
Kilo (kg)	70,4±13,6	78,6±17,9	74,2±15,2	0,103
Boy (cm)	161±5,2	160±6	162,1±5,4	0,277
VKI	27,4±5,7	30,8±7,2	28,3±6,2	0,079

Veriler Ort±SS şeklinde gösterilmiştir. p:Tek Yönlü Varyans Analizi, VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tablo 13. Hastaların cerrahi süreleri, ekstübasyon ve derlenme zamanları

	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	P
Cerrahi süresi(dk)	99,7±29,5	108±41,4	117,5±50,8	0,222
Ekstübasyon zamanı (dk)	2,6±1,5	2,8±1,7	3,1±1,9	0,575
Derlenme zamanı (dk)	1,9±1,1	2,2±2,1	2,5±1,9	0,347

Veriler Ort±SS şeklinde gösterilmiştir. p:Tek Yönlü Varyans Analizi

4.2. Hastaların vital bulgularının analizi

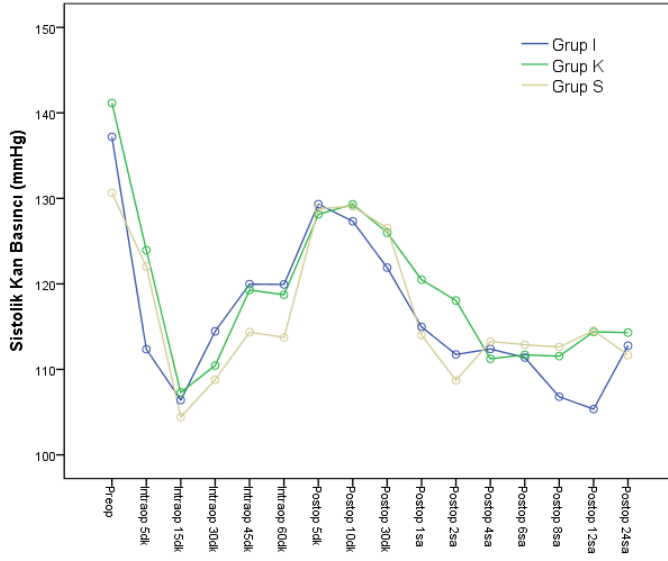
Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp atım hızları ve oksijen saturasyonları değerleri preoperatif, intraoperatif 5, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda ve postoperatif 5,15, 30. dakika, ve 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde kaydedildi.

Sistolik kan basıncı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (p=0,88) (**Tablo 14, Şekil 5**).

Tablo 14. SKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

SKB	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	P	P*
Preoperatif	136,1±20,3	139,5±27,5	130,6±22,6	0,3	0,088
İntraoperatif 5.dk	111,5±18,2	123,8±23,1	122±17,9	0,027	
İntraoperatif 15.dk	105,7±18,7	106,9±18,4	104,4±19,5	0,854	
İntraoperatif 30.dk	113,7±18,2	110,1±16,2	108,7±15,6	0,452	
İntraoperatif 45.dk	119,1±16,3	119,2±15,9	114,3±13,9	0,332	
İntraoperatif 60.dk	119,9±18,4	118,7±13,3	113,7±16,7	0,265	
Postoperatif 5.dk	127,7±19,3	128,5±24,2	128,7±18	0,977	
Postoperatif 10.dk	125,8±17	128,7±22,9	129±15,9	0,743	
Postoperatif 30.dk	120,7±14,6	125,3±19,8	126,5±20,1	0,396	
Postoperatif 1.saat	114,3±15,1	119,3±21,6	114±10,7	0,333	
Postoperatif 2.saat	110,4±12,8	117,3±19,6	108,7±12,8	0,056	
Postoperatif 4.saat	111,6±14,5	110,6±16	113,2±14,8	0,764	
Postoperatif 6.saat	110,3±15,4	110,7±18,1	112,8±15,8	0,799	
Postoperatif 8.saat	106±15,4	110,3±20,2	112,6±12,6	0,264	
Postoperatif 12.saat	105,3±13	113,2±16,8	114,5±14,9	0,029	
Postoperatif 24.saat	111,7±13,5	113,2±19,4	111,6±13,6	0,901	

Veriler Ort±SS şeklinde gösterilmiştir. p:Tek Yönlü Varyans Analizi; p*: Repeated Measures Analysis



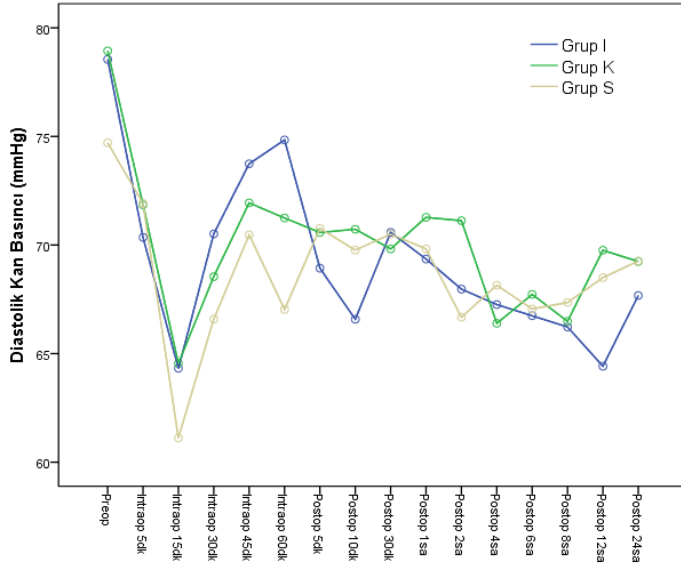
Şekil 5. SKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Diastolik kan basıncı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0,469$) (Tablo 15, Şekil 6).

Tablo 15. DKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

DKB	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	p	P*
Preoperatif	78,1±11,5	78,1±14,5	74,7±13	0,461	0,469
İntraoperatif 5.dk	69,4±15,5	71,8±14,1	71,9±11,3	0,716	
İntraoperatif 15.dk	63,6±12,8	64,3±12,1	61,1±11,8	0,524	
İntraoperatif 30.dk	70,1±13	68,8±13,3	66,5±13,6	0,54	
İntraoperatif 45.dk	72,9±11	71,9±16,5	70,4±9,9	0,731	
İntraoperatif 60.dk	74,8±18,7	71,2±13	67±10,1	0,093	
Postoperatif 5.dk	68,2±11,9	69,5±12,6	70,7±14,1	0,723	
Postoperatif 10.dk	66,1±13	70,6±11,9	69,7±14,8	0,348	
Postoperatif 30.dk	69,7±9,9	69,6±10,3	70,5±9,6	0,922	
Postoperatif 1.saat	69,3±8,1	71,2±11,1	69,8±8,2	0,705	
Postoperatif 2.saat	67,4±10	70,7±11,8	66,6±7,7	0,203	
Postoperatif 4.saat	67,1±9,9	66±10,9	68,1±10	0,696	
Postoperatif 6.saat	66,3±9,6	67,2±9,5	67±7,6	0,902	
Postoperatif 8.saat	65,5±9,1	66,1±10,9	67,3±9,7	0,75	
Postoperatif 12.saat	63,8±7,5	69,2±9,2	68,5±9,6	0,03	
Postoperatif 24.saat	67,5±8,8	68,7±9,4	69,2±8,5	0,718	

Veriler Ort±SS şeklinde gösterilmiştir. p: Tek Yönlü Varyans Analizi; p*: Repeated Measures Analysis



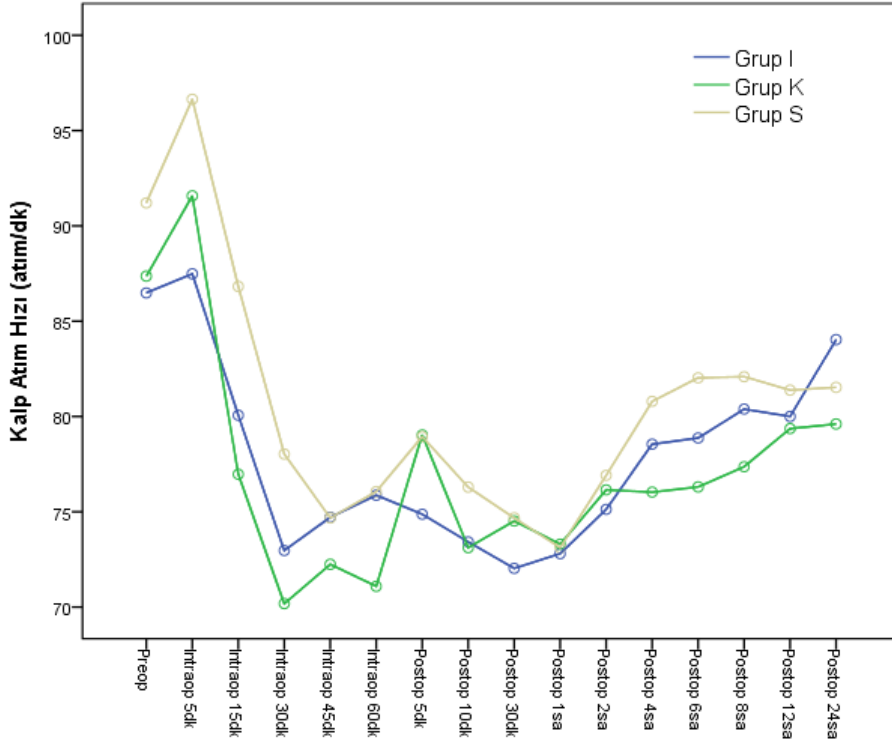
Şekil 6. DKB değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Kalp atım hızı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0,204$) (Tablo 16, Şekil 7).

Tablo 16. KAH değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

KAH	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	p	p*
preoperatif	86,6±18,2	87±15,6	91,2±19,6	0,508	0,204
İntraoperatif 5.dk	88,1±17,3	92,2±16,9	96,6±19,6	0,16	
İntraoperatif 15.dk	79,7±12,7	77,6±14,1	86,8±15,1	0,022	
İntraoperatif 30.dk	73,4±14,3	70,8±11,3	78±13,9	0,079	
İntraoperatif 45.dk	74,3±12,4	72,2±10,9	74,6±11,1	0,653	
İntraoperatif 60.dk	75,8±14,8	71±11,5	76±13,8	0,241	
Postoperatif 5.dk	74,9±14,9	79,2±15	78,9±15,7	0,444	
Postoperatif 10.dk	72,5±15	72,9±13,2	76,2±15,7	0,522	
Postoperatif 30.dk	71,3±14,9	73,9±14,5	74,6±13,9	0,617	
Postoperatif 1.saat	72,6±12,2	73,3±10,1	73,1±11,9	0,967	
Postoperatif 2.saat	74,6±10,9	75,8±8,2	76,9±9,9	0,628	
Postoperatif 4.saat	78,2±11,5	76,1±10,8	80,7±10,4	0,215	
Postoperatif 6.saat	79,2±13,2	76,3±10,2	82±12,6	0,154	
Postoperatif 8.saat	80±15	77,4±9,5	82±11,7	0,296	
Postoperatif 12.saat	79,4±13,1	79,4±10,7	81,3±10,6	0,727	
Postoperatif 24.saat	83,6±13,5	79,4±9,4	81,5±9,9	0,298	

Veriler Ort±SS şeklinde gösterilmiştir. p: Tek Yönlü Varyans Analizi; p*: Repeated Measures Analysis



Şekil 7. KAH değerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

Grupların SpO₂ değerleri çalışma periyodları süresince 90'ın üzerinde seyretmiş ve gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

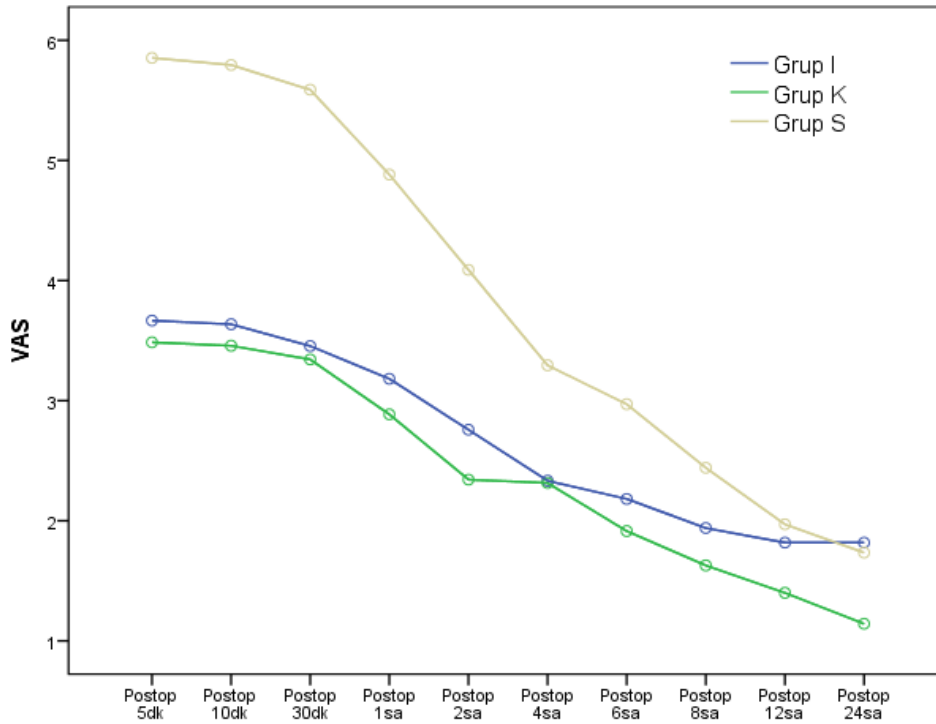
4.3. Postoperatif dönemde bakılan parametrelerin analizi

VAS değerlerinin grup S'de grup I ve grup K'ya göre postoperatif 12.saaate kadar istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,01$). Grup I ve Grup K arasında tüm çalışma periyodlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (**Tablo 17**, **Şekil 8**).

Tablo 17. VASdeğerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

VAS	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	P	P ^{I-K}	P ^{I-S}	P ^{K-S}	P*
5.dk	3,6±1,5 (0-7)	3,4±2 (0-7)	5,8±1,9 (2-10)	<0,001	0,915	<0,001	<0,001	<0,001
10.dk	3,6±1,6 (0-7)	3,4±2 (0-7)	5,7±1,9 (2-10)	<0,001	0,921	<0,001	<0,001	
30.dk	3,4±1,5 (0-7)	3,3±1,9 (0-7)	5,5±1,8 (1-8)	<0,001	0,965	<0,001	<0,001	
1.saat	3,1±1,2 (1-6)	2,8±1,8 (0-6)	4,8±1,7 (1-8)	<0,001	0,747	<0,001	<0,001	
2.saat	2,7±1,2 (1-6)	2,3±1,5 (0-6)	4±1,7 (1-8)	<0,001	0,504	0,002	<0,001	
4.saat	2,3±1 (1-6)	2,3±1,4 (0-6)	3,2±1,3 (1-7)	0,003	0,998	0,009	0,007	
6.saat	2,1±0,9 (0-4)	1,9±1 (0-4)	2,9±1,4 (1-7)	0,001	0,608	0,017	0,01	<0,001
8.saat	1,9±0,8 (0-4)	1,6±1 (0-5)	2,4±1,3 (0-6)	0,013	0,496	0,169	0,01	
12.saat	1,8±0,8 (0-4)	1,4±0,8 (0-3)	1,9±1,2 (0-6)	0,049	0,193	0,803	0,047	
24.saat	1,8±1,2 (0-5)	1,1±1 (0-4)	1,7±1,6 (0-6)	0,082	0,102	0,966	0,167	

Veriler Ort±SSve Med(Min-Maks) şeklinde gösterildi. p:Tek Yönlü Varyans Analizi; p*: Repeated Measures Analysis



Tablo 8. VASdeğerlerinin gruplara ve zamana göre dağılımı

HKA cihazından toplam talep edilen analjezi sayısı Grup I'da $13,33 \pm 13,58$, Grup K'da $10,46 \pm 9,81$ ve Grup S'de $14,26 \pm 12,27$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,59$) (**Tablo 18**).

Tablo 18. HKA cihazından talep edilen analjezi sayısının gruplara ve zamana göre dağılımı

HKA'dan talep edilen analjezik sayısı	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	p	p*
5.dk	$0,15 \pm 0,36$ (0-1)	$0,03 \pm 0,16$ (0-1)	$0,21 \pm 0,41$ (0-1)	0,078	0,59
10.dk	$0,33 \pm 0,64$ (0-3)	$0,26 \pm 0,44$ (0-1)	$0,47 \pm 0,66$ (0-3)	0,319	
30.dk	$0,58 \pm 1,09$ (0-4)	$0,23 \pm 0,49$ (0-2)	$0,35 \pm 0,59$ (0-2)	0,173	
1.saat	$1,15 \pm 1,46$ (0-6)	$1,23 \pm 1,28$ (0-5)	$2,24 \pm 2,99$ (0-14)	0,059	
2.saat	$1,03 \pm 1,21$ (0-5)	$1,17 \pm 1,61$ (0-8)	$1,62 \pm 1,89$ (0-10)	0,295	
4.saat	$1,21 \pm 1,53$ (0-6)	$0,57 \pm 0,73$ (0-3)	$1,97 \pm 4,68$ (0-22)	0,135	
6.saat	$1,06 \pm 1,78$ (0-9)	$0,51 \pm 0,61$ (0-2)	$1,06 \pm 1,3$ (0-6)	0,143	
8.saat	$1,06 \pm 1,39$ (0-6)	$0,46 \pm 0,7$ (0-2)	$0,91 \pm 1,16$ (0-5)	0,071	
12.saat	$1,39 \pm 1,73$ (0-8)	$1,2 \pm 1,84$ (0-8)	$1,21 \pm 1,68$ (0-8)	0,876	
24.saat	$5,36 \pm 8,52$ (0-43)	$4,8 \pm 7,45$ (0-33)	$4,24 \pm 4,27$ (0-21)	0,804	
TOPLAM	$13,33 \pm 13,58$ (0-57)	$10,46 \pm 9,81$ (1-42)	$14,26 \pm 12,27$ (1-57)	0,389	

Veriler Ort \pm SSve (Min-Maks) şeklinde gösterildi. p: Tek Yönlü Varyans Analizi; p*: Repeated Measures Analysis

HKA cihazından verilen toplam analjezi sayısı Grup I'da $9,45 \pm 6,74$ Grup K'da $7,11 \pm 5,17$ ve Grup S'de $10,71 \pm 7,21$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,5$) (**Tablo 19**).

Tablo 19. HKA cihazından verilen analjezi sayısının gruplara ve zamana göre dağılımı

HKA'dan verilen analjezik sayısı	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	p	p*
5.dk	0,15±0,36 (0-1)	0,03±0,16 (0-1)	0,21±0,41 (0-1)	0,078	0,5
10.dk	0,24±0,43 (0-1)	0,26±0,44 (0-1)	0,32±0,47 (0-1)	0,735	
30.dk	0,3±0,46 (0-1)	0,2±0,4 (0-1)	0,32±0,53 (0-2)	0,508	
1.saat	0,76±0,83 (0-3)	0,83±0,56 (0-2)	1,21±0,84 (0-4)	0,036	
2.saat	1±1,27 (0-5)	0,8±0,63 (0-2)	1,18±1,08 (0-4)	0,318	
4.saat	0,88±0,89 (0-4)	0,51±0,7 (0-3)	1,21±1,95 (0-8)	0,093	
6.saat	0,82±1,15 (0-6)	0,51±0,61 (0-2)	0,85±0,95 (0-4)	0,256	
8.saat	0,82±0,84 (0-3)	0,37±0,64 (0-2)	0,76±0,89 (0-3)	0,045	
12.saat	1,12±1,16 (0-5)	1,06±1,47 (0-6)	1,03±1,29 (0-6)	0,958	
24.saat	3,36±3,24 (0-16)	2,54±2,7 (0-10)	3,62±3,12 (0-16)	0,309	
TOPLAM	9,45±6,74 (0-28)	7,11±5,17 (1-25)	10,71±7,21 (1-31)	0,067	

Veriler Ort±SSve (Min-Maks) şeklinde gösterildi. p:Tek Yönlü Varyans Analizi; p*: Repeated Measures Analysis

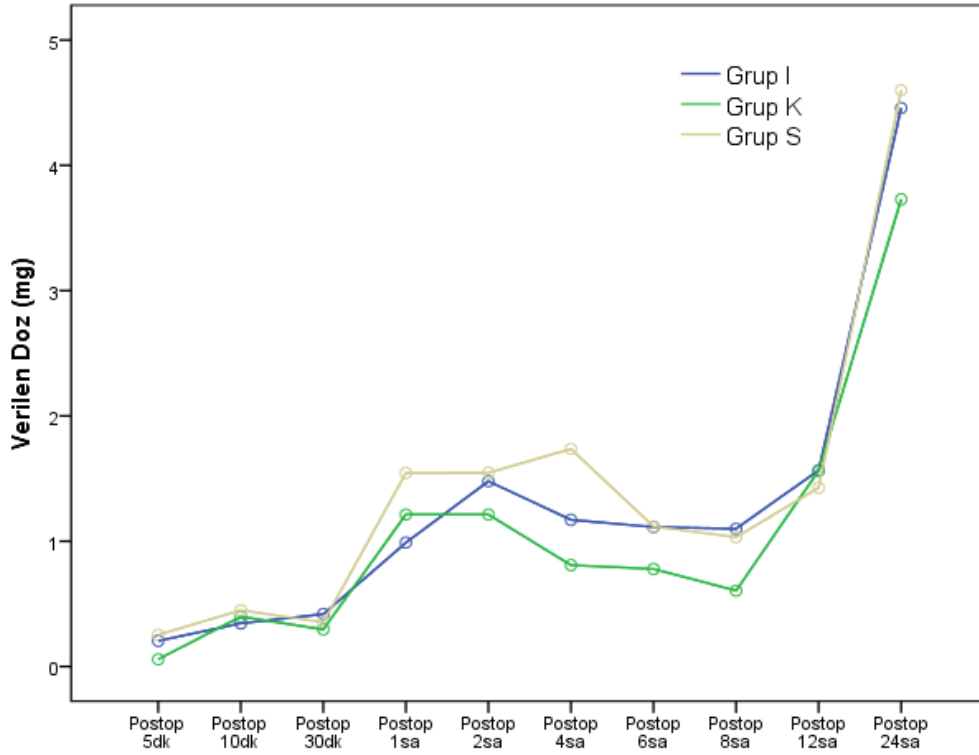
HKA cihazından verilen toplam analjezik dozu Grup I'da 12,84±8,62 mg, Grup K'da 10,66±7,14 mg ve Grup S'de 14,05±9,65 mg idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,736) (Tablo 20, Şekil 9).

Tablo 20. HKA cihazından verilen analjezik dozunun gruplara ve zamana göre dağılımı

HKA'dan verilen analjezik dozu (mg)	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	p	p*
5.dk	0,2±0,49 (0-1,47)	0,05±0,33 (0-2,01)	0,25±0,55 (0-1,77)	0,203	0,736
10.dk	0,34±0,63 (0-2,01)	0,39±0,69 (0-1,98)	0,44±0,67 (0-1,71)	0,815	
30.dk	0,41±0,65 (0-1,62)	0,29±0,62 (0-1,98)	0,35±0,64 (0-2,4)	0,735	
1.saat	0,98±1,12 (0-4,53)	1,21±0,97 (0-3,78)	1,54±1,12 (0-4,86)	0,108	
2.saat	1,47±1,49 (0-8,1)	1,21±1,02 (0-4,02)	1,54±1,41 (0-5,13)	0,614	
4.saat	1,17±1,1 (0-4,2)	0,8±1,05 (0-3,96)	1,73±2,97 (0-12,96)	0,139	
6.saat	1,11±1,45	0,77±0,91	1,11±1,25	0,422	

	(0-6,3)	(0-2,64)	(0-5,7)	
8.saat	1,09±1,16 (0-4,02)	0,6±1 (0-3,84)	1,03±1,23 (0-4,83)	0,155
12.saat	1,56±1,52 (0-5,25)	1,56±2,04 (0-8,1)	1,42±1,68 (0-7,2)	0,934
24.saat	4,45±4,18 (0-20,76)	3,72±3,95 (0-13,5)	4,59±4,01 (0-17,61)	0,633
TOPLAM	12,84±8,62 (0-30)	10,66±7,14 (1,98±30)	14,05±9,65 (1,53-47,16)	0,249

Veriler Ort±SSve (Min-Maks) şeklinde gösterildi. p:Tek Yönlü Varyans Analizi; p*: Repeated Measures Analysis



Tablo 9. HKA cihazından verilen analjezik dozunun gruplara ve zamana göre dağılımı

Her üç gruptaki hastaların Ramsay Sedasyon Skalası skorları incelendiğinde 5, 10 ve 30. dakika, 1, 2, 4, 6 ve 8. saatte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,05$). Grup I'daki hastaların Ramsay sedasyon skoru 2 olan hastaların sayısı Grup K ve Grup S'ye göre postoperatif ilk 6 saatte anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (Tablo 21)

Tablo 21. Ramsay Sedasyon Skalasının gruplara göre dağılımı

SEDASYON	Grup I (n=33)		Grup K (n=35)		Grup S (n=34)		P
	n	%	N	%	n	%	
5.dk							
1	3	9,1	1	2,9	2	5,9	0,017
2	12	36,4	8	22,9	3	8,8	
3	18	54,5	20	57,1	21	61,8	
4	0	0	3	8,6	4	11,8	
5	0	0	3	8,6	4	11,8	
10.dk							
1	3	9,1	1	2,9	2	5,9	0,009
2	18	54,5	11	31,4	5	14,7	
3	12	36,4	18	51,4	21	61,8	
4	0	0	3	8,6	4	11,8	
5	0	0	2	5,7	2	5,9	
30.dk							
1	0	0	0	0	1	2,9	0,018
2	24	72,7	15	42,9	9	26,5	
3	9	27,3	18	51,4	22	64,7	
4	0	0	1	2,9	1	2,9	
5	0	0	1	2,9	1	2,9	
1.saat							
2	31	93,9	19	54,3	15	44,1	<0,001
3	2	6,1	16	45,7	19	55,9	
2.saat							
2	33	100	24	68,6	18	52,9	<0,001
3	0	0	11	31,4	16	47,1	
4.saat							
2	33	100	30	85,7	24	70,6	<0,001
3	0	0	5	14,3	10	29,4	
6.saat							
2	33	100	31	88,6	29	85,3	0,022
3	0	0	4	11,4	5	14,7	
8.saat							
2	33	100	31	88,6	30	88,2	0,037
3	0	0	4	11,4	4	11,8	
12.saat							
2	33	100	34	97,1	32	94,1	0,25
3	0	0	1	2,9	2	5,9	

24.saat							
2	33	100	35	100	34	100	

Veriler n (%) şeklinde gösterildi. p:Ki-Kare testi

Bulantı/kusma açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (**Tablo 22**).

Tablo 22. Bulantı/kusma skalasının gruplara göre dağılımı

Bulantı/kusma	Grup I (n=33)		Grup K (n=35)		Grup S (n=34)		P
	N	%	N	%	N	%	
5.dk							
Yok	27	81,8	32	91,4	28	82,4	0,453
Hafif	5	15,2	3	8,6	6	17,6	
Şiddetli	1	3	0	0	0	0	
10.dk							
Yok	27	81,8	31	88,6	27	79,4	0,498
Hafif	5	15,2	4	11,4	7	20,6	
Şiddetli	1	3	0	0	0	0	
30.dk							
Yok	26	78,8	32	91,4	27	79,4	0,153
Hafif	5	15,2	3	8,6	7	20,6	
Şiddetli	2	6,1	0	0	0	0	
1.saat							
Yok	26	78,8	31	88,6	25	73,5	0,262
Hafif	7	21,2	4	11,4	9	26,5	
2.saat							
Yok	27	81,8	31	88,6	28	82,4	0,682
Hafif	6	18,2	4	11,4	6	17,6	
4.saat							
Yok	29	87,9	32	91,4	30	88,2	0,868
Hafif	4	12,1	3	8,6	4	11,8	
6.saat							
Yok	28	84,8	31	88,6	30	88,2	0,752
Hafif	4	12,1	4	11,4	3	8,8	
Şiddetli	1	3	0	0	1	2,9	
8.saat							
Yok	28	84,8	32	91,4	30	88,2	0,731
Hafif	4	12,1	3	8,6	3	8,8	
Şiddetli	1	3	0	0	1	2,9	
12.saat							

Yok	29	87,9	33	94,3	29	85,3	0,685
Hafif	3	9,1	1	2,9	4	11,8	
Şiddetli	1	3	1	2,9	1	2,9	
24.saat							
Yok	30	90,9	31	88,6	30	88,2	0,687
Hafif	2	6,1	3	8,6	4	11,8	
Şiddetli	1	3	1	2,9	0	0	

Veriler n (%) şeklinde gösterildi. p:Ki-Kare testi

Gruplar arasında postoperatif ek analjezik ihtiyacı karşılaştırıldığında; I grubunda 7 hastada ve K grubunda ise 9 hastada ek analjezik (meperidin) ihtiyacı bulunurken S grubunda 22 hastada ek analjezi ihtiyacı olmuştur. 24 saatlik meperidin kullanım sayısı ve ortalama meperidin kullanım dozu karşılaştırıldığında meperidin ihtiyacının S grubunda I ve K gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 23,24).

Tablo 23. Total meperidin ihtiyacı sayısı

	Grup I (n=33)		Grup K (n=35)		Grup S (n=34)		P
	n	%	N	%	N	%	
Totalmeperidin ihtiyacı sayısı							
0	26	78	26	74,3	12*	35,3*	0,001
1	1	3	0	0	0	0	
2	3	9,1	1	2,9	1	2,9	
3	2	6,1	3	8,6	8	23,5	
4	1	3	3	8,6	7	20,6	
5	0	0	2	5,7	6	17,6	

p:ki Kare Testi, *; grup I ve K ile karşılaştırıldığında

Tablo 24. Ek analjezi ihtiyacı

	Grup I (n=33)	Grup K (n=35)	Grup S (n=34)	P
	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	
Total meperidin ihtiyacı sayısı	0(0-4)	0(0-5)	3 (0-5)*	<0,001
Total verilen meperidin dozu (mg)	0 (0-100)	0 (0-125)	75 (0-125)*	<0,001

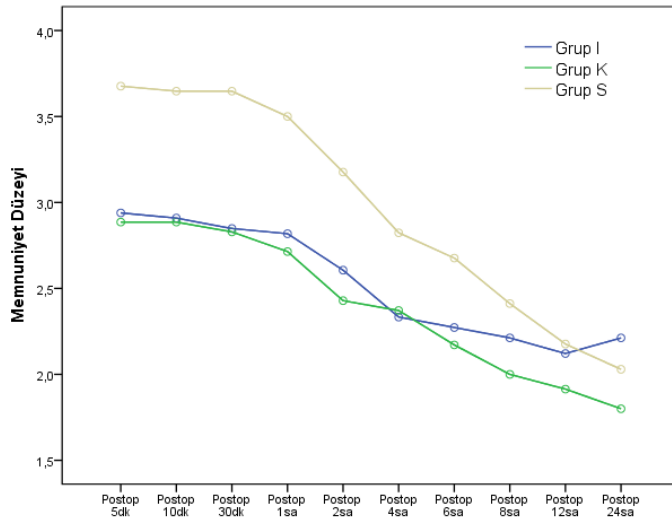
p:Kruskal Wallis Testi, *; grup I ve K ile karşılaştırıldığında

Hasta memnuniyet skorları karşılaştırıldığında, 5, 10, 30. dakikalarda, 1, 2, 4, 6 ve 24. saatlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Grup S’de hasta memnuniyeti ilk 6 saatte Grup I ve Grup K’den daha düşük bulunmuştur (Tablo 25, Şekil 10).

Tablo 25. Hasta memnuniyeti

Hasta memnuniyeti	Grup I (n=33)		Grup K (n=35)		Grup S (n=34)		P
	N	%	N	%	N	%	
5.dk							
Mükemmel	1	3	3	8,6	0	0	<0,001
İyi	7	21,2	9	25,7	2	5,9	
Orta	18	54,5	12	34,3	7	20,6	
Kötü	7	21,2	11	31,4	25	73,5	
10.dk							
Mükemmel	2	6,1	3	8,6	0	0	<0,001
İyi	6	18,2	9	25,7	3	8,8	
Orta	18	54,5	12	34,3	6	17,6	
Kötü	7	21,2	11	31,4	25	73,5	
30.dk							
Mükemmel	1	3	3	8,6	0	0	<0,001
İyi	8	24,2	10	28,6	2	5,9	
Orta	19	57,6	12	34,3	8	23,5	
Kötü	5	15,2	10	28,6	24	70,6	
1.st.							
Mükemmel	0	0	3	8,6	0	0	<0,001
İyi	10	30,3	13	37,1	2	5,9	
Orta	19	57,6	10	28,6	13	38,2	
Kötü	4	12,1	9	25,7	19	55,9	
2.st.							
Mükemmel	0	0	4	11,4	0	0	0,001
İyi	17	51,5	15	42,9	6	17,6	
Orta	12	36,4	13	37,1	16	47,1	
Kötü	4	12,1	3	8,6	12	35,3	
4.st							
Mükemmel	0	0	3	8,6	0	0	0,011
İyi	23	69,7	19	54,3	12	35,3	
Orta	9	27,3	10	28,6	16	47,1	
Kötü	1	3	3	8,6	6	17,6	

6.st.							
Mükemmel	1	3	4	11,4	0	0	0,007
İyi	22	66,7	21	60	15	44,1	
Orta	10	30,3	10	28,6	15	44,1	
Kötü	0	0	0	0	4	11,8	
8.st.							
Mükemmel	1	3	6	17,1	1	2,9	0,053
İyi	24	72,7	24	68,6	20	58,8	
Orta	8	24,2	4	11,4	11	32,4	
Kötü	0	0	1	2,9	2	5,9	
12.st.							
Mükemmel	1	3	6	17,1	2	5,9	0,256
İyi	27	81,8	26	74,3	25	73,5	
Orta	5	15,2	3	8,6	6	17,6	
Kötü	0	0	0	0	1	2,9	
24.st.							
Mükemmel	2	6,1	9	25,7	10	29,4	0,023
İyi	24	72,7	24	68,6	16	47,1	
Orta	5	15,2	2	5,7	5	14,7	
Kötü	2	6,1	0	0	3	8,8	



Şekil 10. Hasta memnuniyeti

Bir hastada grup K’da ve bir hastada grup I’da olmak üzere toplam 2 hastada tek ölçümde hipotansiyon dışında başka bir komplikasyon kaydedilmedi.

BULGULARIN İRDELENMESİ

Demografik verilerin gruplarda benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmadığı tespit edildi.

İntraoperatif ve postoperatif dönemde hastalarda sistolik, diyastolik kan basıncı ölçümleri, kalp atım hızı ve oksijen saturasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ekstübasyon ve derlenme zamanlarının üç grup arasında benzer olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farkın bulunmadığı tespit edildi.

VAS değerlerinin grup S’de grup I ve grup K’ya göre postoperatif 12.saate kadar istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Grup I ve Grup K arasında tüm çalışma periyodlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

HKA cihazından toplam talep edilen ve verilen analjezi sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,59$, $p=0,5$).

HKA cihazından verilen toplam analjezik dozu Grup I’da $12,84\pm 8,62$ mg, Grup K’da $10,66\pm 7,14$ mg ve Grup S’de $14,05\pm 9,65$ mg olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,736$).

Ramsay sedasyon skoru 2 olan hastaların sayısı Grup I’daki hastalarda Grup K ve Grup S’ye göre postoperatif ilk 6 saatte anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında postoperatif ek analjezik ihtiyacı karşılaştırıldığında; I grubunda 7 hastada ve K grubunda ise 9 hastada ek analjezik (meperidin) ihtiyacı bulunurken S grubunda 22 hastada ek analjezi ihtiyacı olmuştur. 24 saatlik meperidin kullanım sayısı ve ortalama meperidin kullanım dozu karşılaştırıldığında meperidin ihtiyacının S grubunda I ve K gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Bulantı/kusma açısından incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır

Hasta memnuniyet skorları karşılaştırıldığında, 5, 10, 30. dakikalarda, 1, 2, 4, 6 ve 24. saatlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Grup S'de hasta memnuniyeti ilk 6 saatte Grup I ve Grup K'dan daha düşük bulunmuştur.

Hipotansiyon, kaşıntı ve bradikardi gibi diğer yan etkiler açısından gruplar arasında fark olmadığı belirlendi.



5.TARTIŞMA

Son yıllarda ağrı mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve yeni ilaç ve tekniklerin kullanılmaya başlanmasına karşın literatür verileri hastaların postoperatif dönemde %80'e varan oranlarda ağrı deneyimlediğini göstermektedir¹⁵. Postoperatif ağrının yeterli tedavi edilmemesi kardiyak ve respiratuar komplikasyonların yanı sıra, persistan postoperatif ağrı riskinde artışa, hastanede kalış süresinin uzamasına ve aşırı analjezik tüketimine bağlı yan etkilerin görülmesine sebep olabilir^{2,16}.

Çalışmamızda laparoskopik jinekolojik cerrahi uygulanan ve postoperatif dönemde HKA yöntemiyle morfin kullanan hastalarda İV ketorolak ile ibuprofenin analjezi ve opiyoid tüketimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı. VAS değerlerinin postoperatif 12.saate kadar Grup S'de Grup I ve Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,01$). Ancak ağrı skorlarının Grup I ile Grup K arasında benzer olduğu ve tüm çalışma periyodlarında istatistiksel fark göstermediği tespit edildi. 24 saatlik toplam morfin tüketimi Grup S'de en yüksek ve Grup K'da en düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,736$). Buna karşın ek analjezik (meperidin) ihtiyacının salin grubunda ibuprofen ve ketorolak gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlendi ($p<0.001$).

Literatür verileri intraoperatif veya postoperatif dönemde etkin analjezi elde edebilmek için tek başlarına opiyoidlerin yüksek dozda kullanımına bağlı olarak uzamış derlenme ve ekstübasyon süresi ve uzamış sedasyon gibi yan etkilerin ortaya çıktığını bildirmiştir⁵⁹. Çalışmamızda HKA cihazından verilen toplam analjezik dozu Grup I'da $12,84\pm 8,62$ mg, Grup K'da $10,66\pm 7,14$ mg ve Grup S'de $14,05\pm 9,65$ mg olarak belirlenmiş olup kullanılan opiyoid dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ek olarak çalışmalarda ibuprofen ve ketorolakin derlenme ve ekstübasyon süresini uzattığına dair verilere rastlanmamıştır. Bu nedenle olguların hiç birinde opiyoid tüketimi veya çalışma ajanlarına bağlı uzamış derlenme ve ekstübasyon süresi saptanmadı.

Martinez ve ark⁶⁰. abdominal ve ortopedik cerrahi geçiren 206 hastada yaptıkları çalışmada IV ibuprofenin postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmışlardır. Hastaları iki gruba ayırmış, postoperatif ilk 24 saat boyunca birinci gruba 6 saatte bir 800 mg IV ibuprofen, ikinci gruba ise salin vermişlerdir. Tüm hastalardahasta kontrollü morfin kullanılmıştır. İbuprofen grubunda hem dinlenme hem de hareket halindeki ağrı skorları ile morfin tüketim oranlarının salin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. Yan etki sıklığınınbenzer olduğu bu çalışmada 6 saatte bir uygulanan 800 mg IV ibuprofenin ağrı skorlarını vemorfin tüketimini azalttığı sonucuna varmışlardır. Kroll ve ark⁶¹. abdominal histerektomi geçiren 319 hastada yaptıkları çalışmalarında postoperatif analjezide 24 saat boyunca 6 saatte bir verilen 800 mg IV ibuprofenin etkilerini plaseboyla karşılaştırmışlardır. İbuprofen grubu %19 daha az morfin tüketirken, dinlenme halindeki VAS değerlerinin plasebo grubunda %21 ve hareket halindeki VAS değerlerinin ise %14 oranında daha çok olduğu tespit edilmiştir. Singla ve ark⁶². elektif ortopedik cerrahi geçiren 185 hastada yaptıkları çalışmada preoperatif ve postoperatif uygulanan IV ibuprofenin ağrı skorları ve morfin tüketimi üzerine etkinliğini araştırmışlardır. İlk dozu anestezi indüksiyonuyla birlikte verilen ardından postoperatif ilk 24 saat boyunca 6 saatte bir vermeye devam eden 800 mg IV ibuprofenin etkilerini plaseboyla karşılaştırmışlardır. İbuprofen grubunda hareket halindeki VAS değerlerinin %25,8, dinlenme halindeki VAS değerlerinin %31,8 ve total morfin tüketiminin %30,9 oranında daha az olduğunu belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda VAS değerleri yalnızca dinlenme halindeki hastalarda değerlendirilmiş olup çalışmamızda ibuprofen grubundagöre postoperatif 6.saatte kadar tüm çalışma periyodlarında VAS değerlerinin salin grubuna istatistiksel olarak önmeli derecede daha düşük olduğu tespit edildi (p<0,05).

Blackburn ve ark⁵⁷. elektif abdominal histerektomi geçiren 60 hastada yaptıkları çalışmada postoperatif 24 saat boyunca sürekli infüzyon şeklinde uyguladıkları 120 mg ketorolak'ın etkilerini plaseboyla karşılaştırmışlardır. Tüm hastalarda HKA cihazı ile morfin kullanılmıştır. Orta-şiddette postoperatif ağrı şikayeti olan hasta oranı ketorolak grubunda %6 iken kontrol grubundaki hastalarda %34 olarak belirlenmiştir (p=0,04). 24 saatlik ortalama morfin tüketimi ketorolak grubunda 43 mg iken plasebo grubunda 55 mg olarak bulunmuştur (p=0,02). Her iki grupta da %30 oranında bulantı/kusma

görülmüştür. Çalışmamızda 24 saatlik morfin tüketimi Grup I'da $12,84 \pm 8,62$ mg, Grup S'de $14,05 \pm 9,65$ mg olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Cassinelli ve ark⁶³. lomber dekompresyon cerrahisi geçiren 25 hastada yaptıkları çalışmada ketorolakın postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerine etkisi araştırmışlardır. Hastaları iki gruba ayırmış, bir gruba intraoperatif ve postoperatif 6 ve 12. Saatlerde >65 yaş hastalara 15 mg, <65 yaş hastalara 30 mg ketorolak, diğer gruba salin uygulamışlardır. Her hastaya ihtiyaç halinde morfin verilmiştir. Ketorolak grubunda VAS skorları 0, 4, 12 ve 16.saatlerde istatistiksel olarak daha düşük bulunurken morfin tüketimi % 74 oranında daha düşük bulunmuştur ($p=0,02$). ($p<0,005$). Çalışmamızda VAS skorları ketorolak grubunda salin grubuna göre daha düşük bulunmasına karşın 24. saatteki toplam morfin tüketim oranlarının iki grup arasında farklı olmadığı belirlendi.

Literatürde 24 saatte morfin tüketim oranlarına ait ketorolak lehine yayınlar bulunmasına karşın 72. saatte salin grubu ile yapılmış karşılaştırmalarda benzer sonuçların da bulunduğunu görmekteyiz. Parker ve ark⁶⁴. abdominal histerektomi geçiren 198 hastada yaptıkları çalışmada 60 mg başlangıç dozunun ardından 72 saat boyunca 6 saatte bir verilen 30 mg ketorolakın etkilerini plaseboyla karşılaştırmışlardır. Hastaların tamamı HKA cihazı ile morfin kullanmıştır. Ağrı skorları, opiyoid tüketimi sedasyon skorları ve hasta konforu cerrahiden sonraki gece ketorolak grubunda daha düşük bulunurken 72. saatteki skorlar arasında belirgin fark bulunamamıştır($p<0,05$). Benzer olarak Pavy ve ark⁶⁵. elektif sezaryen geçiren 50 hastada yaptıkları çalışmada intraoperatif yapılan 15 mg ketorolak sonrası 24 saat devam edilen ketorolak infüzyonu (total doz 120 mg) ile plaseboyu karşılaştırmışlardır. Tüm hastalar HKA cihazı ile meperidin kullanmıştır. Ketorolak grubunda ilk 24 saatte meperidin tüketiminin %30 daha az olduğu bulunmuştur ($p<0,005$) ancak 72 saatlik total meperidin tüketiminde gruplar arasında fark bulunamamıştır. Ağrı skorları, hasta memnuniyeti ve yan etki insidansı açısından gruplar arasında belirgin fark bulunamamıştır. Çalışmamızda postoperatif 12. saate kadar VAS değerlerinin Grup K'da Grup S'den istatistiksel olarak daha düşük olduğu bulunmuş olup verilerimiz yukarıdaki çalışmalarla uyumludur.

VAS skorlarının, salin kullanılan S grubuna göre ibuprofen kullanılan I ve ketorolak kullanılan K gruplarında istatistik olarak anlamlı derecede daha düşük olması ibuprofen ve ketorolak'ın morfin ile sinerjistik veya additif etkisi ile açıklanabilir.

Farklı mekanizmalara sahip ilaç ve tekniklerin birlikte kullanılması sonunda ortaya çıkan Additif veya sinerjik etki multimodal analjezinin bir komponenti olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu anlamda farklı yapıdaki ilaç veya ajanları kombine kullanımları sonrasında additif ve sinerjik bir etki elde edilirken her bir ajanın etkin analjezi oluşturmak için gereken dozu ve yan etkileri azaltılmış olur. Bu amaçla özellikle major cerrahilerde opioidler ile NSAİİ'lar birlikte kullanılmakta analjezi additif veya sinerjistik etki ile artarken opioid ihtiyacı ve dolayısıyla opioidlere bağlı yan etki ve komplikasyonlar azalmaktadır. Buna iyi bir örnek Cepeda ve ark⁶⁶'nın 1003 hastada yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada ketorolakla morfinin postoperatif ağrı üzerine etkisini karşılaştırmış ve ketorolak'ın opioid tüketimi üzerine etkisini araştırmışlardır. Derlenme ünitesinde iki gruba ayrılan hastalardan birinci gruba 30 mg İV yavaş bolus ketorolak, ikinci gruba ise 0,1 mg/kg İV yavaş bolus morfin verilmiştir. Her iki gruba da 30 dk sonra VAS >5 ise VAS <4 olana kadar her 10 dakikada bir 2,5 mg iv bolus morfin uygulanmıştır. Ağrı skorlarının bazale göre ketorolak+morfin grubunda % 31 oranında, morfin+morfin grubunda ise %50 oranında azaldığı tespit edilmiş. Morfin+morfin grubunda opioid tüketiminin istatistiksel olarak daha fazla olduğu bu çalışmada (p<0,001) yan etki sıklığının ketorolak+morfin grubunda %5, morfin grubunda ise %16 olarak bulunduğu belirlenmiştir (p=0,007). Opioidlerin NSAİİ'lardan daha etkin analjezikler olduğu ancak opioidlere eklenen NSAİİ'ların opioid tüketimini ve opioidlere bağlı yan etkileri azalttığı sonucuna varılmıştır.

24 saatlik morfin tüketimi Martinez ve ark⁶⁰. tarafından yapılan çalışmada plasebo grubunda 29,8±5,25 mg, ibuprofen grubunda 14,22±3,23 mg (p=0,015), Kroll ve ark⁶¹. tarafından yapılan çalışmada plasebo grubunda ortalama 54 mg, ibuprofen grubunda ortalama 43,5 mg (p<0,001), Singla ve ark⁶². tarafından yapılan çalışmada plasebo grubunda ortalama 59,5 mg, ibuprofen grubunda ortalama 41,1 mg (p<0,001) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 24 saatlik morfin tüketimi Grup I'da 12,84±8,62 mg, Grup S'de 14,05±9,65 mg olarak bulunmuş olup bu dozlar literatürdeki ortalama

değerlerden düşüktür. Ancak ek analjezik ihtiyaçlarına baktığımızda salin grubunda önemli derecede daha fazla meperidine ihtiyacı olduğu belirlendi.

Blackburn ve ark⁵⁷., Cepeda ve ark⁶⁶. ve Cassinelli ve ark⁶³. tarafından yapılan çalışmalarda ketorolak grubunda opiyoid tüketimi istatistiksel olarak daha düşük bulunmasına karşın Parker ve ark⁶⁴. ve Pavy ve ark⁶⁵. tarafından yapılan çalışmalarda 72 saatlik total opiyoid tüketimi açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Çalışmamızda benzer olarak 24 saatlik toplam morfin tüketimi açısından Grup K ile Grup S arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Ketorolak ile ibuprofeni karşılaştıran çalışmalarda ise; Mahon ve ark⁶⁷. elektif sezaryen geçiren 48 hastada yaptıkları çalışmada postoperatif 6 saatte bir devam edecek şekilde 30 mg ketorolak ile 800 mg ibuprofen'i karşılaştırmışlardır. Tüm hastalarda hasta kontrollü morfin kullanılan hastalarda opiyoid tüketimi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (total morfin tüketimi ketorolak grubunda 6.49 ± 5.04 mg, ibuprofen grubunda 10.43 ± 7.92 mg)($p=0.56$). Uribe ve ark⁶⁸. artroskopik diz cerrahisi geçiren 51 hastada yaptıkları çalışmada birinci gruba preoperatif 2 saat önce ve ilk dozdan 4 saat sonra 800 mg ibuprofen uygularken, ikinci grubaise cerrahinin tamamlanması sonrasında tek doz 30 mg ketorolak'ın postoperatif analjezik etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada derlenme süresince ilk 90 dk'da ölçülen VAS değerleri ibuprofen grubunda ketorolak grubuna göre daha düşük bulunmasına karşın 120 dk ile 24 saat arasındaki çalışma periyodlarında gruplar arasında fark bulunmamıştır. Ek analjezik olarak derlenme ünitesindeki morfin tüketimi ibuprofen grubunda 5.53 ± 5.89 mg iken ketorolak grubunda 19.92 ± 15.63 mg olarak bulunmuş ($p<0,001$) olmasına karşın 24 saatlik opiyoid tüketimleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,637$).

Dwarica ve ark⁶⁹. ürojinekolojik cerrahi geçirecek 224 hastada yaptıkları çalışmada hastaları iki gruba ayırmış, bir gruba 30 mg ketorolak, bir gruba da 800 mg ibuprofen 8 saatte toplam üçer doz olacak şekilde verilmiştir. Her hastaya HKA cihazı ile morfin ve 6 saatte bir oral asetaminofen verilmiştir. Dinlenme ve hareket halindeki ortalama VAS skorlarının ketorolak ve ibuprofen gruplarında benzer olduğu iki grupta ortalama toplam morfin tüketimleri de ketorolak (3,68 mg) ve ibuprofen (4,04 mg) gruplarında benzer olarak bulunmuştur ($p=0,58$).

Ketorolak ile ibuprofeni karşılaştırdığımız çalışmamızda ise toplam morfin tüketimi ve ek anljezik ihtiyacı açısından Grup K ile Grup I arasında hiçbir çalışma döneminde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Bu anlamda çalışmamız Mahon⁶⁷ ve Dwarica⁶⁹'nın çalışmaları ile uyumlu iken Uribe⁶⁸ ve arkadaşlarının çalışmalarıyla postoperatif 120. dakikadan itibaren uyumludur.

Martinez ve ark⁶⁰'nın abdominal ve ortopedik cerrahi geçiren 206 hastada IV ibuprofenin postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırdıkları çalışmalarında sedasyon açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Benzer olarak, Pavy ve ark⁶⁵. tarafından intraoperatif 15 mg ketorolak sonrası 24 saat devam edilen ketorolak infüzyonu (total doz 120 mg) ile plaseboyu karşılaştırılan çalışmada ketorolak grubuyla plasebo arasında sedasyon açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak, Cepeda ve ark⁶⁶. tarafından yapılan çalışmada sedasyon skorları morfin+morfin grubunda ketorolak+morfin grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Cepeda'nın çalışmasında opioid dozu arttıkça VAS skorları daha düşük bulunmasına karşın sedasyon gibi yan etkilerin de arttığını görmekteyiz. Çalışmamızda her üç gruptaki hastaların Ramsay Sedasyon Skalası skorları incelendiğinde 5, 10 ve 30. dakika, 1, 2, 4, 6 ve 8. saatte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Grup I'daki hastaların Ramsay sedasyon skoru 2 olan hastaların sayısı Grup K ve Grup S'ye göre postoperatif ilk 6 saatte anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İbuprofen grubunda daha düşük Ramsey sedasyon skorunun az meperidin ihtiyacı olan grup olması nedeniyle elde edilmiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda multimodal anljezinin bir parçası olarak postoperatif ağrı tedavisi için hasta kontrollü morfin kullanılacak olgularda iv ibuprofen veya ketorolak kullanarak optimal analjezi sağlarken bulantı-kusma gibi yan etkileri azaltmayı hedefledik. Bulantı/kusma açısından gruplar incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Elektif laparoskopik cerrahi olgularında bulantı-kusma oranının % 30-80 arasında olduğu bildirilmiştir⁷⁰. Bu anlamda morfin ve meperidin gibi bulantı kusma riskini artırabilecek ajanların antienflamatuar ajanlar gibi bir adjuvan ile kombine kullanılması multimodal anljezinin bir parçası olarak düşünülmelidir.

6. SONUÇ

Elektif jinekolojik laparoskopik cerrahi olgularında postoperatif analjezi amacıyla hasta kontrollü morfin kullandığımız hastalarda, postoperatif analjeziyi arttırmak ve morfin tüketimini azaltmak için intraoperatif başlayıp postoperatif 24 saat süreyle devam ettiğimiz intravenöz ibuprofen ve ketorolakın;

- Postoperatif dönemde ağrı skorlarını ve ek analjezik (meperidin) ihtiyacını salin grubuna göre önemli derecede azaltarak hasta memnuniyetini artırdığı,

- Analjezik etkinlik, morfin tüketimi ve yan etkiler açısından ibuprofen ile ketorolak arasında önemli bir farkın olmadığı,

- Ek analjezik ihtiyacının ibuprofen ve ketorolak gruplarında salin grubuna göre daha az olması nedeniyle özellikle postoperatif analjezi için hasta kontrollü morfin kullanılacak hastalarda multimodal analjezinin bir parçası olarak ilave edilmesinin avantajlı olabileceği kanısına varıldı.

7.KAYNAKLAR

1. **Yücel A.***Hasta Kontrollü Analjezi*. 2.basım, İstanbul, MER yayıncılık, **1998**: 19-90
2. TARD anestezi uygulama kılavuzları. Postoperatif ağrı tedavisi kılavuzu. Erişim (<https://www.tard.org.tr/assets/kilavuz/7.pdf>) **2006** Erişim tarihi: 24.04.2019
3. **Rawal N.** Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol***2016**; 33:160-171.
4. **Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP.** Postoperative Pain Control. *Surg Clin N Am***2015**; 95:301-318.
5. **Hudcova J, McNicol ED, Quah CS, Lau J, Carr DB.** Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain (Review). *The Cochrane Library* **2006**; Issue 4
6. **Pang WW, Mok M, Lin CH, Yang TF, Huang MH.** Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine. *Can J Anesth***1999**; 46:11, 1030-1035.
7. IASP, Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, **1994**. Erişim(<http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>) Erişim tarihi 24.04.2019
8. **Keçik Y.***Temel Anestezi*. 2.basım, Güneş Tıp Kitapevleri, **2016**: 385-386
9. **Erdine S.***Ağrı*. 3.basım, Nobel Tıp Kitapevleri, **2007**: 19-20
10. IASP, Task Force on Multimodal Pain Treatment Defines Terms for Chronic Pain Care, Nicholas M. Ushida T. Wallace M. Williams A. Wittink H. Edwards R. Rajagopal M.R.,**2017**. Erişim (<http://www.iasp-pain.org/PublicationNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=6981>) Erişim tarihi 24.04.2019
11. **Erdine S.***Ağrı*. 3.basım, Nobel Tıp Kitapevleri, **2007**: 21-25
12. **Gordon DB.** Acute pain assessment tools: let us move beyond simple pain ratings. *Curr Opin Anesthesiol* **2015**; 28:565-569
13. **Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik Hals EK, Kvarstein G, Stubhaug A.** Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia***2008**; 101 (1): 17-24
14. **Keçik Y.***Temel Anestezi*. 2.basım, Güneş Tıp Kitapevleri, **2016**: 1052-1053
15. **Meissner W, Huygen F, Neugebauer EAM, Osterbrink J, Benhamou D, Betteridge N, Coluzzi F, De Andres J, Fawcett W, Fletcher D, Kalso E, Kehlet H, Morlion B, Pérez AM, Pergolizzi J, Schäfer M.** Management of acute pain in the postoperative setting: the importance of quality indicators. *Current Medical Research and Opinion***2017**; 34:1, 187-196
16. **Argoff CE.** Recent Management Advances in Acute Postoperative Pain; Pain Practice. **2014**; Volume 14, Issue 5, 477-487
17. **Erdine S.***Ağrı*. 3.basım, Nobel Tıp Kitapevleri, **2007**: 150-151
18. **Keçik Y.***Temel Anestezi*. 2.basım, Güneş Tıp Kitapevleri, **2016**: 1059

19. **Apfelbaum JL, Ashburn MA, Connis RT, Gan TJ, Nickinovich DG.** Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* **2012**; 116:248-73
20. **Dickerson DM.** Acute Pain Management. *Anesthesiology Clin* **2014**; 32:495–50
21. **Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, Wyche MQ, Padnos IW, Lavrova A, Kaye AD.** Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep* **2017**; 21: 3
22. **Erdine S.** *Ağrı*. 3.basım, Nobel Tıp Kitapevleri, **2007**:152-154
23. **Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD.** *Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji*. 5. Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, **2015**: 1098-1102
24. **McNicol ED, Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Francia MB, Farhat T, Schumann R.** Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* **2011**; 106:764–775
25. **Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N.** Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia* **2011**; 106(3): 292–7
26. **Kumar K, Kirksey MA, Duong S, Wu CL.** A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively. *Anesth Analg* **2017**; 125:1749–60
27. **Erdine S.** *Ağrı*. 3.basım, Nobel Tıp Kitapevleri, **2007**:155-156
28. **Jessen Lundorf L, Korvenius Nedergaard H, Møller AM.** Perioperative dexmedetomidine for acute pain after abdominal surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2016**; Issue 2. Art. No.: CD010358
29. **Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR.** Effect of Perioperative Systemic 2 Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity. *Anesthesiology* **2012**; 116:1312–22
30. **Craven R.** Ketamine. *Anaesthesia* **2007**; 62 (Suppl. 1), 48–53
31. **Da Fonseca Pacheco D, Lima Romero TR, Gama Duarte ID.** Central antinociception induced by ketamine is mediated by endogenous opioids and μ - and δ -opioid receptors. *Brain Research* **2014**; 1562:69-75
32. **Jonkman K, Dahan A, van de Donk T.** Ketamine for pain. *F1000Research* **2017**; 6(F1000 Faculty Rev):1711
33. **Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ.** A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth/J Can Anesth* **2011**; 58:911–923
34. **Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE.** The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. *Pain Medicine* **2015**; 16: 383–403
35. **Rose MA, Kam PCA.** Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* **2002**; 57:451-462

36. **Peng PWH, Wijesunder DN, Li CCF.** Use of gabapentin for perioperative pain control – A meta-analysis. *Pain Res Manage* **2007**; 12(2):85-92
37. **Doleman B, Heinink TP, Read DJ, Faleiro RJ, Lund JN, Williams JP.** A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia* **2015**; 70:1186–1204
38. **Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS.** Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* **2015**; 114 (1): 10–31
39. **Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LHJ, Poeppling DM, Weibel S.** Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2015**; Issue 7. Art. No.: CD009642
40. **Vigneault L, Turgeon AF, Co'te' D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Nicole PC, Fergusson DA.** Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anesth/J Can Anesth* **2011**; 58:22–37
41. **Catro-Alves LJS, De Azevedo VLF, De Freitas Braga TF, Goncalves AC, De Oliveira Jr. GS.** The Effect of Neuraxial Versus General Anesthesia Techniques on Postoperative Quality of Recovery and Analgesia After Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Anesth Analg* **2011**; 113:1480–1486
42. **Bonnet MP, Mignon A, Mazoit JX, Ozier Y, Marret E.** Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review. *Eur J Pain* **2010**; 14:894–894
43. **Richman JM, Liu SS, Courpas G, Wong R, Rowlingson AJ, McGready J, Cohen SR, Wu, MD CL.** Does Continuous Peripheral Nerve Block Provide Superior Pain Control to Opioids? A Meta-Analysis. *Anesth Analg* **2006**; 102:248 –57
44. **Güldoğuş F, Atıcı Ş, Durmuş M.** *Anesteziyoloji ve akut ağrı*. TARD yayınları **2016** Erişim (<http://www.tard.org.tr/akademi/?p=book&bid=3&session=12333922668940-24667845337880>) Erişim tarihi 16.07.2019
45. **Keçik Y.** *Temel Anestezi*. 2.basım, Güneş Tıp Kitapevleri, **2016**: 89-97
46. **Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD.** *Morgan & Mikhail Klinik Anesteziyoloji*. 5. Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, **2015**: 189-198
47. **Takahiro O, Talmage DE.** *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Chapter 15, **2012**; 253-271.
48. **Erdine S.** *Ağrı*. 3.basım, Nobel Tıp Kitapevleri, **2007**:581-604
49. **Keçik Y.** *Temel Anestezi*. 2.basım, Güneş Tıp Kitapevleri, **2016**: 237-244
50. **Praveen Rao PN, Knaus EE.** Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *J Pharm Pharmaceut Sci* **2008**; 11 (2): 81-110.
51. **Kawai S, Kojima F, Kusunoki N.** Recent Advances in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Allergology International*. **2005**; 54:209-215.
52. **Erdine S.** *Ağrı*. 3.basım, Nobel Tıp Kitapevleri, **2007**:571-580.

53. **Scott LJ.** Intravenous Ibuprofen. *Drugs* **2012**; 72(8):1099-1109.
54. **Smith HS, Voss B.** Pharmacokinetics of intravenous ibuprofen. *Drugs***2012**; 72(3):327-337.
55. **Fiedler MA.** Clinical implications of ketorolac for postoperative analgesia. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* **1997**; 12(6):426-433.
56. **Anthony D, Jasinski DM.** Postoperative pain management:morphine versus ketorolac. *Journal of Peri Anesthesia Nursing* **2002**; 17(1):30-42
57. **Blackburn A, Stevens JD, Wheatley RG, Madej TH, Hunter D.** Balanced Analgesia with Intravenous Ketorolac and Patient-Controlled Morphine Following Lower Abdominal Surgery. *Journal of Clinical Anesthesia***1995**; 7:103-108.
58. **Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L.** A Multicenter, Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Trial of Intravenous Ibuprofen 400 and 800 mg Every 6 Hours in the Management of Postoperative Pain. *Clinical Therapeutics* **2009**, 31(9):1922-35
59. **Deshpande CM, Mohite SN, Kamdi P.** Sufentanil Vs Fentanyl for Fast-Track Cardiac Anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia***2009**; 53 (4):455-462
60. **Martinez AG, Rodriguez BE, Roca AP, Ruiz AM.** Intravenous Ibuprofen for Treatment of Post Operative Pain: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE***2016**; 11(5):e0154004.doi:10.1371/journal.pone.0154004
61. **Kroll PB, Meadows L, Rock A, Pavliv L.** A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ibuprofen (IV-Ibuprofen) in the Management of Postoperative Pain Following Abdominal Hysterectomy. *Pain Practice***2011**; Volume 11, Issue 1, 23–32
62. **Singla N, Rock A, Pavliv L.** A Multi-Center, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Intravenous-Ibuprofen (IV-Ibuprofen) for Treatment of Pain in Post-Operative Orthopedic Adult Patients. *Pain Medicine***2010**; 11: 1284–129
63. **Cassinelli EH, Dean CL, Garcia RM, Furay CG, Bohlman HH.** Ketorolac Use for Postoperative Pain Management Following Lumbar Decompression Surgery. *SPINE* **2008**; 33(12): 1313–1317
64. **Parker RK, Holtmann B, Smith I, White PF.** Use of ketorolac after lower abdominal surgery. *Anesthesiology.* **1994**; 80:6-12.
65. **Pavy TJG, Paech MJ, Evans SF.** The Effect of Intravenous Ketorolac on Opioid Requirement and Pain After Cesarean Delivery. *Anesth Analg***2001**;92:1010–4
66. **Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, Diaz A, Silva C, Morales O.** Comparison of Morphine, Ketorolac, and Their Combination for Postoperative Pain. *Anesthesiology***2005**; 103:1225–32.
67. **Mahon V, Chamchad D, Horrow JC, Gerson A, Brest N.** A Randomized Double-Blind Comparison of IV Ibuprofen vs. IV Ketorolac to Prevent Postoperative Pain after Scheduled Cesarean Section. *International Journal of Health Sciences* **2016**; 4(3):1-6
68. **Uribe AA, Arbona FL, Flanigan DC, Kaeding CC, Palettas M, Bergese SD.** Comparing the Efficacy of IV Ibuprofen and Ketorolac in the Management of Postoperative Pain Following Arthroscopic Knee Surgery. A Randomized Double-Blind Active Comparator Pilot Study. *Front. Surg.***2018**; 5(59)

69. **Dwarica DS, Pickett SD, Zhao YD, Nihira MA, Quiroz LH.** Comparing Ketorolac With Ibuprofen for Postoperative Pain: A Randomized Clinical Trial. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery* **2019**
70. **Young CJ, Apfelbaum JL.** Inhalation anesthetics: desflurane and sevoflurane. *J Clin Anesth.* **1995**; 7:564-77.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: EZEL ŞEKER

Doğum Tarih ve Yeri: 1987 / ADANA

Medeni Durumu: Evli

Adres: Güzelyalı mahallesi 81115 sokak Akçeli-1 apt. Kat: 6 Daire: 12
Çukurova/ADANA

Telefon: 03223686060

E-posta: ezelseker1987@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri: Osmaniye Devlet Hastanesi (2011-2012)

Yabancı Dil(ler): İngilizce





