

**KLİNİK ÇALIŞMA****İNTRAVENÖZ PARASETAMOLÜN POSTOPERATİF ANALJEZİ VE MORFİN TÜKETİMİNE ETKİSİ****Ahmet TOPAL, Atilla EROL, Sema TUNCER, Aybars TAVLAN, Alper KILIÇASLAN, Şeref OTELCİOĞLU****Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Konya****ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada, postoperatif ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezide kullanılan morfin ile kombine edilen intravenöz parasetamolün analjezik etkinliği, yan etkiler ve morfin tüketimine etkisi değerlendirildi.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya inguinal herni operasyonu geçirecek, ASA I-II grubu 20-77 yaş arası 40 hasta dahil edildi. Randomize olarak iki gruba [Grup I (Kontrol, n=20) ve Grup II (Parasetamol, n=20)] ayrılan olgulara, standart genel anestezi protokolü uygulandı. İki gruba da operasyon sonlanmadan 15 dakika önce intravenöz 0.05 mg kg<sup>-1</sup> morfin uygulandı. Grup II'ye operasyon sonlanmadan 15 dakika önce ve postoperatif ilk 24 saat süresince 6 saat aralıklarla, 1gr parasetamol 100 mL içinde 10 dakikada intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Postoperatif her iki grubada Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) cihazı ile intravenöz morfin uygulandı. Ağrı ve sedasyon skorları 15 ve 30 dakika ile 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 ve 24. saatlerde değerlendirildi. Çalışma sonunda total morfin tüketimi ve yan etkiler kaydedildi.

**Bulgular:** Morfin tüketimi Grup II'de daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Ağrı, sedasyon skorları ve yan etkiler benzerdi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** İnguinal herni operasyonlarında intravenöz parasetamol ile morfinin birlikte kullanımı, postoperatif ilk 24 saate kullanılan morfin tüketimini azaltmakta fakat yan etkilerde azalmaya neden olmamaktadır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Postoperatif analjezi; Parasetamol; Morfin; İnguinal herni

**SUMMARY****THE EFFECT OF INTRAVENOUS PARACETAMOL ON POSTOPERATIVE ANALGESIA AND MORPHINE CONSUMPTION**

**Objective:** In this study, the effects of intravenous paracetamol, combined with patient controlled intravenous morphine analgesia, were investigated postoperative analgesia and morphine consumption.

**Method:** Fourty, ASA I-II, 20-77 aged patients scheduled for inguinal hernia operation were enrolled to this study. All patients received a standardized anesthetic protocol and were randomly divided into two groups Group I [(Control, n=20) and Group II (Parasetamol, n=20)]. Both of the groups received 0.05 mg kg<sup>-1</sup> morphine 15 min before the end of the surgery. Group II patients received 1gr parasetamol in 100 mL as intravenous infusion 15 min before end of the surgery and repeated at every 6 hours during postoperatively first 24 hours. Both of the groups received morphine intravenously at the end of the surgery via a patient controlled analgesia (PCA) device. Pain and sedation scores were assessed at 15, 30<sup>th</sup> minutes and 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24<sup>th</sup> hours after surgery. Morphine consumption and adverse effects were noted after the study.

**Results:** The morphine consumption was lower in the Group II than Group I ( $p<0.05$ ). No significant difference was observed in sedation scores, pain scores and adverse effects between the groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Intravenous paracetamol usage with morphine decreases morphine consumption at first 24 hours but does not decrease side effects in inguinal hernia operations.

**KEYWORDS:** Postoperative analgesia; Paracetamol; Morphine; Inguinal hernia

**GİRİŞ**

Postoperatif ağrı tedavisinde esas amaç efektif ve güvenli analjezi sağlamaktır (1). Bu amaçla farklı etki mekanizmalarına sahip birden fazla ilacın birlikte kullanımı ile additif ve sinerjik etki yaratarak, her grup ilaçtan daha düşük dozlara gereksinim duyulması ve böylece kullanılan ilaçlara bağlı yan etki sıklığını da azaltarak, daha başarılı bir analjezi sağlanmasını amaçlayan multimodal analjezi önerilmektedir (2).

Morfin postoperatif analjezide en çok kullanılan ilaç olmasına rağmen bulantı, kusma, idrar retansiyonu, kaşıntı ve solunum depresyonu gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu nedenle morfine bağlı yan etkileri azaltmak için morfin ile birlikte non opioid analjezik kullanımı yaygınlaşmıştır (1, 2). Parasetamol yan etki profili az, analjezik etkinliği güçlü bir ajandır. Postoperatif dönemde, efektif ve güvenli olarak, hafif ve orta şiddetli

ağrıda yaygın olarak kullanılmaktadır. Parasetamolün analjezik etki mekanizmasının siklooksijenaz enzim 3 (COX-3) inhibisyonu ile oluşan santral antinöseptif etki olduğu düşünülmektedir. Spinal kordda nöseptif sinyal transmisyonunu inhibe eden serotonerjik inen yolları da aktive ettiğine dair veriler vardır (3). İnguinal herni onarımından sonra ilk günde hastaların 2/3 de hareketle artan orta veya şiddetli derecede ağrı görülür (4). Literatürde inguinal herni operasyonlarında, HKA cihazı ile intravenöz morfin ve parasetamolün birlikte kullanıldığı bir çalışmaya rastlamadık.

Bu çalışmada, postoperatif ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezide kullanılan morfin ile kombine edilen intravenöz parasetamolün analjezik etkinliği, yan etkiler ve morfin tüketimine etkisini araştırmayı amaçladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Fakülte etik kurul onayı ve vakalardan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra, ASA I-II grubu, inguinal herni operasyonu geçirecek, karaciğer, kalp, böbrek ve hematolojik hastalığı olmayan, hikayesinde alerji, kronik ağrı ve rutin analjezik kullanımı bulunmayan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif vizitte tüm hastalara HKA cihazının (Abbott Pain Manager, Abbott Laboratories, Chicago, IL) kullanımı ve Visual Analog Skala (VAS; 0: ağrı yok, 10: olabilecek en şiddetli ağrı) hakkında bilgi verildi. Randomize olarak iki gruba [Grup I (kontrol, n=20), Grup II (parasetamol, n=20)] ayrılan hastalarda, anestezi induksiyonu propofol, remifentanil, atrakuryum ile yapılarak idamede sevofluran, remifentanil infüzyonu kullanıldı ve operasyon sonlanmadan 15 dakika önce intravenöz 0.05 mg kg<sup>-1</sup> morfin uygulandı. Ayrıca operasyon sonlanmadan 15 dakika önce ve ilk 24 saat süresince 6 saat aralıklarla Grup II'deki hastalara, 1gr parasetamol (Perfalgan, Bristol-Myers Squibb, Fransa) 100 mL serum fizyolojik içinde 10 dakikada intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Postoperatif her iki gruba da, HKA cihazı bağlanarak, 1 mg mL<sup>-1</sup> konsantrasyonda bulunan morfin solüsyonundan 6 dakika kilitli kalma süresi ve istem yapıldığında 1 mg dozunda morfin intravenöz bolus verilecek şekilde ayarlandı. Postoperatif bakım ünitesinde VAS > 3 olduğunda, 1 mg morfin iv uygulandı ve gerekli ise 10 dakika aralıklarla tekrarlandı. Ağrı şiddeti VAS, sedasyon değerlendirme Sedasyon Skoru (SS) (0: uyanık, 1: uyuklu, 2: uyuyor) ile belirli zaman aralıklarında (t1: anestezi sonrası 15. dakika, t2: anestezi sonrası 30. dakika, t3: anestezi sonrası 1. saat, t4: anestezi sonrası 2. saat, t5: anestezi sonrası 4. saat, t6: anestezi sonrası 6. saat, t7: anestezi sonrası 8. saat, t8: anestezi sonrası 12. saat, t9: anestezi sonrası 16. saat t10: anestezi sonrası 24. saat,)

değerlendirildi. Hasta Kontrollü Analjezi cihazından total morfin talebi (demand), sunumu (delivery) ve tüketimi hesaplandı ve yan etkiler 24. saat sonunda kaydedildi. Bulantısı olanlar intravenöz 10 mg metoklopramid ile tedavi edildi.

Tüm parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan yaş, ağırlık, boy, anestezi süresi, cerrahi süresi, morfin talebi, morfin sunumu, total morfin tüketimi gibi verilerin karşılaştırılmasında Student t-testi, uymayan VAS, total remifentanil tüketimi gibi verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi, cinsiyet ve yan etkilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Veriler, ortalama ± standart deviasyon ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

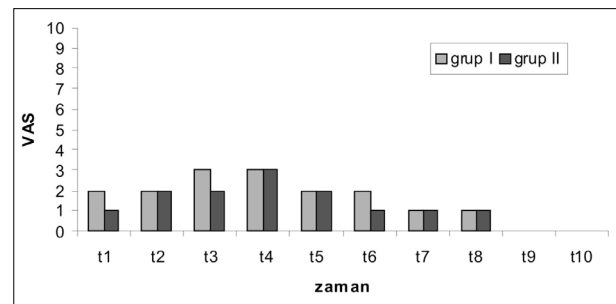
### BULGULAR

Gruplar arasında yaş, ağırlık, boy, cinsiyet gibi demografik özellikler, anestezi ve cerrahi süreleri, ASA sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P > 0.05) (Tablo I).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Yaş (yıl)	51.40±15.32	55.25±18.78
Ağırlık (kg)	73.25±13.86	71.35±9.97
Boy (cm)	169.50±7.11	169.90±4.55
Anestezi süresi (dakika)	66.15±17.54	61.45±19.79
Cerrahi süre (dakika)	59.10±17.65	53.55±19.39
ASA I/II	12/8	10/10
Cinsiyet (E/K)	17/3	19/1

Total remifentanil tüketimi Grup I' de 451.50 ± 136.14 µg, Grup II' de 444.60 ± 203.80 µg idi ve gruplar arasında fark yoktu (P > 0.05).

Ağrı değerlendirmesinde kullanılan VAS skorları her iki grupta da benzerdi (p > 0.05) (Şekil 1). Morfin su-



Şekil 1: VAS değerleri. t1: anestezi sonrası 15. dakika, t2: anestezi sonrası 30. dakika, t3: anestezi sonrası 1. saat, t4: anestezi sonrası 2. saat, t5: anestezi sonrası 4. saat, t6: anestezi sonrası 6. saat, t7: anestezi sonrası 8. saat, t8: anestezi sonrası 12. saat, t9: anestezi sonrası 16. saat, t10: anestezi sonrası 24. saat

numu (delivery) ( $P < 0.02$ ), ve toplam morfin kullanımı ( $P < 0.02$ ), Grup II' de Grup I' e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha azdı, morfin talebi (demand), her iki grupta da benzerdi ( $P > 0.05$ ) (Tablo II).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Morfin isteği (adet) (DEM)	127 (17-234)	60 (7-451)
Morfin sunumu (mg) (DEL)	39 (6-88)	26 (2-79)*
Morfin tüketimi (mg 24-1 saat)	42 (9-92)	30 (6-86)*

\* $P < 0.05$

Bulantı, kusma, solunum depresyonu gibi yan etkiler ve antiemetik kullanımı iki grupta da benzerdi ( $p > 0.05$ ) (Tablo III). Sedasyon skorları açısından iki grup arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo IV).

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
Bulantı	10 (% 50)	9 (% 45)
Kusma	4 (% 20)	3 (% 15)
Antiemetik kullanımı	10 (% 50)	9 (% 45)
Solunum depresyonu	1 (% 5)	1 (% 5)
Kayıt	3 (% 15)	2 (% 10)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=20)
t1	4/12/4	4/16/0
t2	6/10/4	5/15/0
t3	13/7/0	15/5/0
t4	20/0/0	19/1/0
t5	20/0/0	20/0/0
t6	20/0/0	20/0/0
t7	20/0/0	20/0/0
t8	20/0/0	20/0/0
t9	20/0/0	20/0/0
t10	20/0/0	20/0/0

t1: anestezi sonrası 15. dakika, t2: anestezi sonrası 30. dakika, t3: anestezi sonrası 1. saat, t4: anestezi sonrası 2. saat, t5: anestezi sonrası 4. saat, t6: anestezi sonrası 6. saat, t7: anestezi sonrası 8. saat, t8: anestezi sonrası 12. saat, t9: anestezi sonrası 16. saat, t10: anestezi sonrası 24. saat

## TARTIŞMA

Postoperatif ağrı kontrolünde analjezik etkinliği artırmak, opioid tüketimi ve opioidlere bağlı yan etkileri azaltmak için, opioidler ile birlikte nonopioidler kullanılmaktadır (5). Parasetamolün farklı cerrahi girişimlerde, postoperatif ağrı kontrolünde etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğu birçok yayında bildirilmiştir (1-3, 5, 6). Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)' in

kullanımında görülen kanama, dispepsi gibi istenmeyen birçok etki parasetamol kullanımında görülmemektedir (7, 8). Postoperatif dönemde oral alamayan ve etkinin hızlı başlaması istenen durumlarda intravenöz yol tercih edilir (9). İntravenöz parasetamol infüzyon şeklinde uygulandığında etkisi oral parasetamole göre daha hızlı başlamakta ve daha efektif analjezi sağlamaktadır (10). Postoperatif analjezi amacı ile intravenöz 1 gr parasetamolün 6 saat ara ile uygulanması ve günlük 4 gr'ın üzerine çıkılmaması önerilir (11). Fakat farklı dozlarda parasetamol uygulanan çalışmalar yapılmıştır. Juhl ve ark. (1) yaptığı çalışmada başlangıç dozu olarak 2 gr kullanıldığında daha efektif analjezi sağlandığı rapor edilmiştir. Son yıllarda yapılan ve tek doz 3 gr intravenöz parasetamol uygulanan bir çalışmada ise duyarlı bireylerde hepatoselüler hasara neden olabileceği, bu nedenle 1gr'ın üzerinde kullanılmaması önerilmiştir (12). Parasetamol kullanımına bağlı en korkulan yan etki hepatotoksiste olup 7.5 gr gün<sup>-1</sup> üzerine çıkılmamalıdır (13). Çalışmamızda da literatürdeki öneriler doğrultusunda başlangıç dozu ve idamede 1 gr olmak üzere 4 gr gün<sup>-1</sup> parasetamol kullandık.

İnguinal herni operasyonları sonrasında öksürük ve hareket esnasında dinlenme esnasından ve gençlerde yaşlılardan daha fazla olmak üzere orta dereceli ve şiddetli ağrı olur. Bu ağrı ilk gün daha yoğundur. Postoperatif analjezi amacıyla lokal anestezi, parasetamol, narkotik analjezikler, NSAİİ ve bunların kombinasyonları uygulanabilir (13).

Multimodal analjezide amaç kullanılan ajanların doz ve yan etkisinin azaltılmasıdır. Postoperatif analjezide kullanılan narkotik analjeziğe parasetamol eklenmesi, narkotik analjezik ihtiyacını % 26-46 oranında azaltmaktadır (14). Çalışmamızda iki grupta da postoperatif dönemde ağrı skorlarında azalma olmuş, parasetamol grubunda morfin tüketimi % 33 daha düşük bulunmuştur. Yapılan çeşitli çalışmalarda parasetamolün morfin ihtiyacını azaltıcı etkisi total kalça replasmanında % 46, diz ligamentoplastisinde % 37, vertebral disk cerrahisinde % 26 bulunmuştur (15-17). Yapılan bir meta analizde, orta dereceli ağrılı girişimlerde postoperatif ilk 24 saatte parasetamolün morfin tüketimini % 37 oranında azalttığını bildirilmiştir (18).

Hasta kontrollü analjezide kullanılan opioidlerin en sık izlenen yan etkileri bulantı ve kusmadır (14). İntra-abdominal operasyonlarda batın dışı operasyonlara göre daha fazla bulantı kusma görülür. Batın ameliyatları bağırsaklarla ilgili olmasa da manüplasyon ve çekilmeler vagal ve splanik afferentlerle bulantı kusmaya neden olur (19). Çalışmamızda da parasetamol grubunda daha az morfin tüketilmesine rağmen, bulantı-kusma insidan-

sının iki grupta da benzer olmasını uygulanan operasyona bağlı olduğunu düşünüyoruz. Remy ve ark. (18) yaptıkları meta analizde HKA'de kullanılan morfine eklenen parasetamolün, morfin tüketimini azaltmasına rağmen çalışmamızla benzer şekilde solunum depresyonu, kaşıntı, sedasyon gibi yan etkiler açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.

Marret ve ark. (20) yayınladıkları meta analizde NSAİİ ile morfin HKA kombinasyonunda morfin tüketiminde % 30-50 azalma, bulantı-kusma, sedasyon gibi yan etkilerde azalma, kaşıntı, idrar retansiyonu, solunum depresyonu gibi yan etkilerde değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Elia ve ark. da (21) yayınladıkları meta analizde NSAİİ ile morfin HKA kombinasyonunun bulantı-kusma, sedasyon gibi yan etkileri azaltırken diğer yan etkileri azaltmadığını ve kanamaya eğilimi artırdığını bildirmişlerdir.

Morfin parasetamol kombinasyonu ile yeterli postoperatif analjezi sağlanabilirken parasetamol dozu sabit tutularak morfin HKA kullanıldığında morfine bağlı yan etkilerde fazla azalma olmadan morfin kullanımını önemli derecede düşmektedir (15).

Sonuç olarak, inguinal herni operasyonlarında intravenöz parasetamol ile morfinin birlikte kullanımı, etkin analjezi sağlayarak postoperatif ilk 24 saate kullanılan morfin tüketimini azaltmakta fakat yan etkilerde azalmaya neden olmamaktadır.

**Yazışma Adresi: Dr. Ahmet TOPAL**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.  
Meram 42080 Konya

**KAYNAKLAR**

- Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain* 2006; 10: 371-7.
- Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
- Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 562-5.
- Dahl V, Raeder JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44: 1191-203.
- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth*. 2002; 88: 199-214.
- Bannwarth B, Pehourcq F. Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs* 2003; 63: 2-5.
- Day RO, Graham GG, Whelton A: The position of paracetamol in the world of analgesics. *Am J Ther* 2000; 7: 51-4.
- Jarde O, Baccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 1997; 14: 474-7.
- Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl GI, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 642-8.
- Remmy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 562-5.
- Silvanto M, Munsterhjelm E, Savolainen S, et al. Effect of 3 g of intravenous paracetamol on post-operative analgesia, platelet function and liver enzymes in patients undergoing tonsillectomy under local anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 2007; 51: 1147-54
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-72.
- Callesen T. Inguinal hernia repair: anaesthesia, pain and convalescence. *Dan Med Bull* 2003; 50: 203-18.
- Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth* 2003; 90: 314-9.
- Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 293-8.
- Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 279-86.
- Fletcher D, Nègre I, Barbin C, et al. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44: 479-85.
- Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005; 94: 505-13.
- Palazzo MG, Strunin L. Anaesthesia and emesis. II: Prevention and management. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 407-15.
- Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005; 102: 1249-60.
- Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-304.