



DERLEME / REVIEW

Akut postoperatif ağrının farmakolojik tedavisi: Türk Algoloji-Ağrı Derneği klinik uygulama kılavuzu

Pharmacologic treatment of acute postoperative pain:

A clinical practice guideline of The Turkish Society of Algology

* Ruhiye REİSLİ,¹ Ömer Taylan AKKAYA,² Şule ARICAN,³ Özlem Selvi CAN,⁴ Halil ÇETİNGÖK,⁵
 Mehmet Sacit GÜLEÇ,⁶ Gül KÖKNEL TALU⁵

Özet

Ağrı tedavisi hastalar için temel bir haktır. Ağrı kontrolündeki farmakolojik tedavi modaliteleri ve müdahalelerindeki gelişmelere rağmen, postoperatif ağrı yönetimindeki eksiklikler hala önemli bir sorundur. Cerrahi müdahaleden sonra, hastaların %66'sı taburculuk sırasında, %9'u iki hafta sonra orta ve şiddetli ağrı yaşar. Tedavi edilmeyen postoperatif ağrı, hastanede kalış süresinin uzamasına, yoğun bakım gereksinimlerinin ve kronik ağrı insidansının artmasına neden olabilir, hastaların yaşam kalitesini düşürür. Bu kılavuzda postoperatif ağrının tüm yönleri değerlendirildi. Akut postoperatif ağrının klinik özellikleri, tanısı, değerlendirilmesi, öneriler ve ülkemizdeki mevcut ajanlarla farmakolojik tedavisi tartışıldı. Amacımız hastaların; çocuklar, hamileler, yaşlılar, vücut kitle indeksi yüksek veya covid 19 hastaları gibi küçük hasta gruplarının ihtiyaçlarını karşılayacak etkili ve daha güvenli postoperatif ağrı yönetimi farkındalığını arttırmaktır. Tüm önerilere rağmen postoperatif ağrı tedavisi yetersiz olan hastalar ya da önceden opioid kullanan, kronik ağrısı olan hastalar gibi özellikli durumlarda mutlaka bir ağrı uzmanına danışılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kılavuz; multimodal analjezi; hasta değerlendirilmesi; farmakoterapi; postoperatif ağrı tedavisi; özel hasta grupları.

Summary

Satisfactory pain relief is a fundamental right of every patient suffering from pain. Despite the developments on pharmacologic treatment modalities and interventions for pain control, inadequacy of postoperative pain management is still a major problem. After surgical intervention, 66% of patients experience moderate to severe pain during discharge, 9% after two weeks. Untreated postoperative pain may lead to prolonged hospital stay, increased intensive care needs, development of chronic pain, and reduced the patients quality of life. In the following guideline all aspects of postoperative pain briefly evaluated. The clinical practice of postoperative analgesia, recommendations, the diagnosis, assessment and pharmacologic treatment of acute postoperative pain with the current available agents in Turkey are discussed in this article. Our aim is to promote awareness of effective, and safe postoperative pain management strategies to meet the needs of the patients; minor patient groups, such as paediatric population, pregnant patients, elderly, patient with high body mass index and covid 19 disease. Despite all the recommendations, any guidelines special cases where standard modalities fail to treat postoperative pain management as in patients with chronic pain who previously used opioids, drug addicts, the patient should be consulted with an pain specialist.

Keywords: Guideline; multimodal analgesia; patient assesment; pharmacoterapy; postoperative pain management, special patient groups.

*Moderatörlüğü üstlenmiş olan ilk yazarın ardından yazar isimleri soyadına göre alfabetik olarak sıralanmıştır.

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Konya

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ağrı Kliniği, Ankara

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İstanbul

⁶Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Eskişehir

¹Division of Algology, Department of Anesthesiology and Reanimation, Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

²Division of Pain, Department of Anesthesiology and Reanimation, Health Sciences University, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Anesthesiology and Reanimation, Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

⁴Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

⁵Division of Algology, Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

⁶Division of Algology, Department of Anesthesiology and Reanimation, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir, Turkey

İletişim (Correspondence): Dr. Ruhiye Reisli. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Konya, Turkey.

Tel (Phone): +90 - 532 - 771 73 37 **e-posta (e-mail):** ruhiyereisli@gmail.com

© 2021 Türk Algoloji Derneği

Giriş

Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu (IASP) tarafından "vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyum"^[1] olarak tariflenen ağrı, tüm dünyada büyük bir halk sağlığı sorunudur.

Dünya genelinde her yıl 230 milyon üzerinde cerrahi girişim yapılmakta ve bu sayı giderek artmaktadır. Bu hastaların hemen hemen %80'i cerrahi sonrası ağrı ifade etmektedir.^[2]

Akut postoperatif ağrı, cerrahi geçirmiş bir hastada önceki hastalığı, geçirdiği cerrahi müdahale veya ikisinin ortak sonucu olarak gelişen dokunun iyileşmesi ile giderek azalan bir ağrı olarak tanımlanır. Postoperatif ağrı cerrahinin yeri, tipi, süresi, insizyon tipi ve büyüklüğü, hastanın ağrıya kişisel yaklaşımı, fizik ve mental durumu, hastanın preoperatif hazırlığı, anestezi tipi, cerrahi öncesi ve sonrası yapılan ağrı tedavisi, daha önceki ağrı deneyimleri, ameliyat öncesi ağrının varlığı, cerrahi komplikasyonların insidansı, postoperatif bakımın kalitesi ve çevresel etkenler gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Postoperatif ağrı tedavi yetersizliği özellikle gebeler, çocuklar, yaşlılar, sözel iletişim kurulamayan hastalar ve ilaç bağımlı hastalarda daha büyük bir sorundur.^[3]

Avrupa'da 2008 yılı raporlarında hastanelerin %34'ünde cerrahi sonrası ağrı değerlendirmesinin yapılmadığı, %56'sında kayıtların alınmadığı, %5'inde ise bu konuda yazılı protokollerin olmadığı belirtilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde de eğitim hastanelerinde bile durumun benzer olduğu, hastanelerin %45'inde yazılı protokollerin olmadığı belirtilmektedir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü, ABD'de postoperatif ağrı tedavisinde yetersizliklerin olduğunu, hastaların %80'den fazlasının ağrı çektiğini ancak %50'den azının yeterli akut ağrı tedavisi aldığını ve bu durumun 1993 yılından 2012 yılına kadar hemen hemen aynı kaldığını belirtmektedir.^[4]

Ağrı mekanizmaları ve fizyopatolojisi gibi ağrı ile ilgili bilgilerimizin giderek artması, ağrı tedavisi için pek çok ilaç ve yöntemin geliştirilmesine ve çoğu hastanelerde ağrının beşinci vital bulgu olarak kabul edilip takipte kullanılmasına katkıda bulunmuştur. Bu gelişmelere paralel olarak pek çok klinikte akut

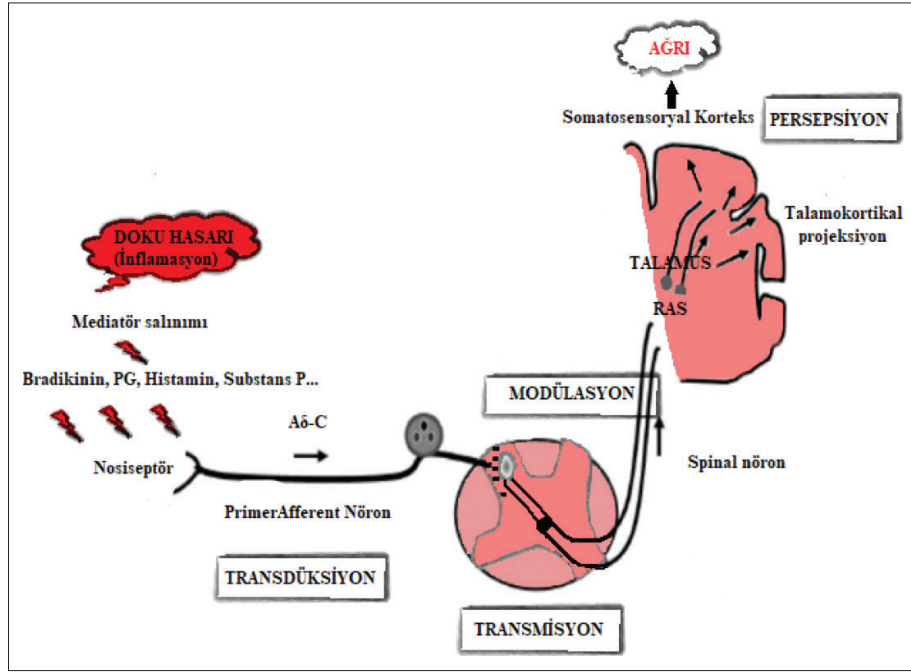
ağrı servisleri kurulmuş ve akut ağrı kılavuzları geliştirilmiştir. Bütün bu gelişmelere rağmen günümüzde cerrahi sonrası ağrı tedavisindeki yetersizlikler halen büyük bir sorundur. Cerrahi girişim sonrası hastaların %66'sı taburculuk sırasında, %9'u iki hafta sonrasında orta ve şiddetli ağrı ile karşı karşıya kalmaktadır.^[5] Gününbirlik cerrahilerde ise orta ve şiddetli ağrı deneyimi, geçirilen cerrahi girişime göre %25-65 oranında değişmektedir.^[6]

Ağrının doku hasarını gösteren bir uyarı olması ve iyileşme sürecine kadar hareketsizliği sağlaması gibi olumlu etkileri olmasına rağmen, postoperatif dönemdeki stres yanıt tüm fizyolojik sistemleri olumsuz yönde etkilemektedir. Toraks ve üst batin ameliyatları sonrası akut ağrının yetersiz tedavi edilmesi solunum hareketlerini azaltır, öksürük refleksi ve sekresyonların atılmasını engelleyerek ateletazi ve pulmoner komplikasyonların gelişme riskini artırır. Ağrı katekolamin salınımı ile miyokardın oksijen tüketimini, kalp yükünü ve sistemik vasküler direnci arttırarak, aritmiler, hipertansiyon ve miyokard iskemisine sebep olabilir. Artan sempatik aktivite ve hareket kısıtlanması ile alt ekstremitelerde derin ven trombozu riskini artırır. Gastrointestinal motilite ve splanknik kan akımını azaltır. Bu nedenler hastaların hastanede kalış sürelerinin uzamasına, yoğun bakım ihtiyaçlarının artmasına, hastaların yaşam kalitelerinin azalmasına ve ağrının kronik hal almasına sebep olabilir.

1. AĞRI YOLLARI VE MEKANİZMALARI

Gebeliğin 26. haftasında periferik ve santral sinir sistemi (SSS)'nin büyük kısmı fonksiyoneldir, substans P gibi nörotransmitterler gebeliğin 15-20. haftasında sentezlenmekte ve doğumda SSS'de çıkan yolların çoğu gelişmişken, inhibitör yollar olan inen yollar tam olarak gelişmemiştir. Bu durum yenidoğanlarda bilinenin aksine ağrının daha dayanılmaz olduğunu göstermektedir.^[7,8] Erişkinlerdekine benzer ağrı hissi yaklaşık iki yaşında, ağrının tanımlanması ise 2-7 yaşlarında gelişmektedir.^[9]

Tüm dokularımızda var olan nosiseptörler ağrı duyusuna ait spesifik reseptörlerdir. Termal, mekanik ve kimyasal enerjiyi sinyaller ve aksiyon potansiyeline dönüştürerek uyarıların primer afferent yol ile medulla spinalise iletilmesini sağlarlar. Bu sırada ağrı algılanması 4 aşamada gerçekleşir (Şekil 1).^[10,11]



Şekil 1. Akut ağrı mekanizması.

Transdüksiyon: Nosiseptörlerin uyarılması ile voltaj bağımlı Na⁺ kanallarının aktive olması, hücre içine Na girişi ile depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli oluşmasıdır.

Transmisyon: Ağrı duyusunun miyelinli Aδ ve miyelinli C lifleri ile sensoryal sinir sistemi boyunca üst merkezlere iletilmesidir.

- Primer sensoryal afferent nöronların, elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmeleri,
- Uyarının spinal kordda, asendan ileti sistemi ile beyin sapı ve talamusa iletilmesi,
- Talamokortikal projeksiyon.

Modülasyon: Ağrılı uyarının özellikle medulla spinaliste değişime uğraması ve bu değişimin üst merkezlere iletilmesidir.

Persepsiyon: Medulla spinalisten üst merkezlere çıkan uyarının kişinin subjektif emosyonel deneyimleri ile ağrı olarak algılanmasıdır.

1.1 Ağrı Modülasyonu

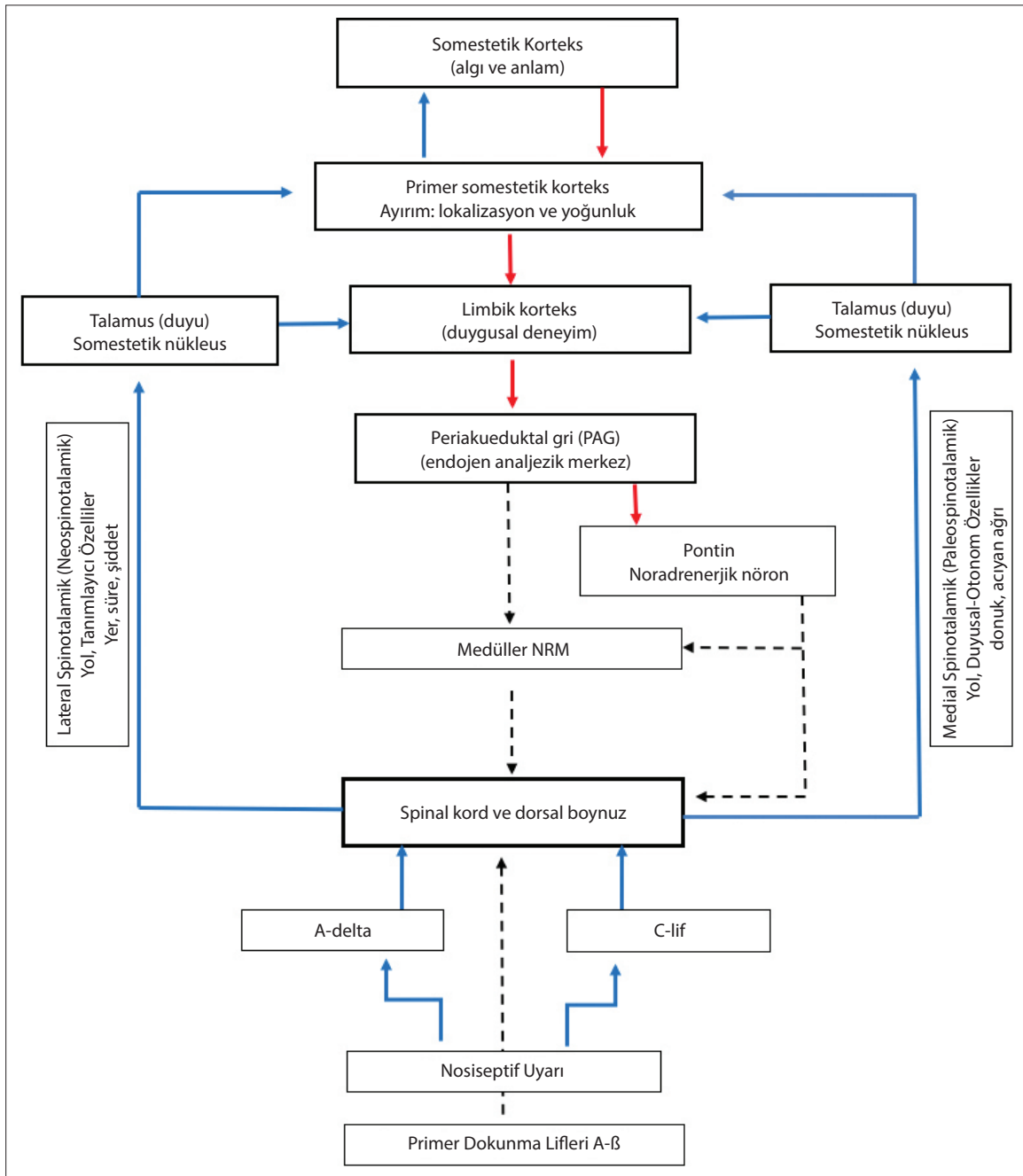
Cerrahi insizyon, yanıklar, diseksiyon, sinir kesisi gerilmesi veya kompresyonu gibi direkt sinir hasarı ile gelişen inflamasyon perioperatif ağrı ile sonuçlanır. Sinirlerdeki kan akımı artar, ödem gelişir ve nosiseptörler uyarılır.^[12] Doku hasarı sonrası gelişen ağrının modülasyonu periferde nosiseptörlerde, santral olarak ise spinal kord ya da supraspinal yapılarda gerçekleşir.^[10,13]

1.1.1 Periferik sensitizasyon

Travma sonrası K⁺ hücre dışına çıkar ve hücreden serotonin ile bradikinin salgılanır. Bradikinin mekanik ısı nosiseptörlerini, fosfolipaz A2 ve siklooksijenaz (COX) aktivasyonunu sağlar. Bu aktivasyon ile salınan prostaglandinler (PG) primer afferentlerden substans P salınmasını; substans P ve serotonin de daha fazla bradikinin salgılatarak komşu nosiseptörleri uyarır ve bir kısır döngü oluşur. Nosiseptör ve primer afferentlerin bu tekrarlanan sensitizasyonu hiperaljeziye sebep olur. Doku hasarı olan bölgede primer hiperaljezi gelişirken hem periferik sensitizasyon hem de SSS değişiklikleri ile hasara komşu bölgelerde sekonder hiperaljezi gelişir.^[13,14]

1.1.2 Santral sensitizasyon

Travma sonrası mekanik duyarlılık değişikliklerinin bir kısmından ve sekonder hiperaljezi alanındaki tüm nosiseptif değişimlerden santral sensitizasyon sorumludur. Primer duysal liflerin taşıdığı uyarıların çok az kısmı spinal nöronlarda aksiyon potansiyeli oluştururken tekrarlayan uyarılarla potansiyeller birikir. Dorsal boynuz "Wide Dynamic Range (WDR)" nöronlarında C lifi uyarıları kesildikten sonra bile Wind-up fenomeni denen uzun süreli progresif depolarizasyon ortaya çıkar. Artmış depolarizasyon glutamat ve aspartatın N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerini; substans P ve nörokinin A gibi taşıkininlerin ise taşıkinin reseptörlerini uyarması ile



Şekil 2. Santral sensitizasyon. Nosiseptörlerin uyarılması ve ağrı duyusunun miyelinli Aδ ve miyelinsiz C lifleri ile dorsal boynuz ve üst merkezlere iletilmesi-modülasyonu. Periferik dokunma reseptörleri- inen limbik kortikal sistem, PAG, medüller NRM, Pontin noradrenerjik nöronlardan gelen uyarıların dorsal boynuz yolu ile ağrı modülasyonu (kesik çizgiler).

oluşmaktadır. Reseptörlerin uyarılması spinal korda ikincil haberci ve protein kinaz aktivitesini değiştirir, NMDA reseptör uyarılması ve hiperaljezi oluşumunu kolaylaştırır. Primer sensitizasyonda Aδ ve C lifleri ile iletilen ağrılı uyarılara aşırı duyarlılık oluşurken santral sensitizasyonda Aβ lifleri ile iletilen uyarılarda ağrı duyusu oluşur ve santral sensitizasyon süresinin tahmini kolay değildir (Şekil 2). Santral sensitizasyon oluşumu sonrası uygulanan tedavi ile santral değişikliklerin hemen engellenmesi beklenmemelidir.^[12,14-16]

1.2 Nosiseptif Uyarının İnhibisyonu

Ağrılı uyarılar medulla spinaliste, segmental ve supraspinal merkezlerin nöronal aktiviteleri ile inhibe olabilir. Ağrı ve dokunma lifleri dorsal kök boynuzunda substansiya gelatinosa (SG) ve transmisyon hücrelerinde iki farklı sinaps yapar. Spinal korda SG kapı olarak nitelenir ve afferent nöronlardan kaynaklanan ağrı duyusunun transmisyon hücrelerine etkisini modüle eder. Kalın liflerin uyarılması ağrı oluşturmaz, neospinootalamik traktus yolu ile ağrı enformasyonunda

rol alır. İnce liflerin uyarılması ise SG hücrelerini inhibe ederek transmisyon hücrelerine uyarı geçişini arttırarak ağrıya neden olur. Supraspinal bölgelerden kaynaklanan inen yollarda transmisyon hücrelerini etkileyerek ağrı modülasyonunda rol oynar.^[17,18]

Periakvaduktal gri maddede bulunan inhibitör nörotransmitter serotonin ve enkefalin içeren hücrelerin, retiküler formasyonun ve medüller rafe nükleusun aktivasyonu ile supraspinal inhibisyon oluşur. Diğer inhibitör nörotransmitter sistemler kortikospinal, tektospinal, visuosspinal ve medüller nükleustan inen yollardır. Bu sistem endojen spinal opioid zincir olarak tanınır ve primer afferent transmisyonu presinaptik ve postsinaptik olarak engelleyebilir.^[10,13,19]

2. AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yukarıda adı geçen pek çok olumsuz durumla karşılaşmamak için postoperatif ağrının başarılı bir şekilde yönetilmesi gerekir. Başarılı bir tedavi, ağrı tedavisinin temeli olan ağrının değerlendirilmesi ile mümkündür. Hastanın ağrısının şiddeti ameliyatın büyüklüğüne göre değil, hastanın algıladığı biçimde değerlendirilmelidir. Ağrının etkin tedavisi; tanınması, ölçülebilmesi ve kayıt altına alınması ile mümkündür.

Ağrının subjektif ve çok boyutlu olması, çocuklar, ileri yaştaki yetişkinler, bilinç durumu problemleri gibi sözel iletişim kurulamayan durumlarda ağrının tanınması, değerlendirilmesi ve ölçülmesinde yani öznel olan ağrının nesnel bir şekilde değerlendirilmesinde güçlükler söz konusudur. Halen elimizde evrensel bir standart olmasa da ağrı değerlendirmesi anamnez ile başlar. Medikal ve psikiyatrik komorbiditelerin, eşlik eden ilaç kullanımının, mevcut ilaç alerjisi veya intolerans varlığının, kronik ağrı öyküsünün, madde kötüye kullanımının ve önceki postoperatif ağrı tedavisi rejimlerinin ve yanıtlarının belirlenmesine yönelik olarak detaylı öykü gereklidir. Anamnezi ayrıntılı fizik muayene takip etmelidir. Multimodal analjezinin bir parçası olarak premedikasyon yapılması, analjezik ilaçlar, tedavi ve yöntem seçenekleri hakkında hasta ve aile merkezli, kişiye özel detaylı bilgilendirmelerin yapılması, ağrı yönetim planı belirlenmesini takiben hasta, ailesi ve bakıcılarına gerekli eğitimlerin verilmesi sağlanmalıdır.^[20]

Hastaya uygun değerlendirme skalaları ile ağrı şiddetinin ölçülmesi ve tedavi süresince etkinliğin aynı

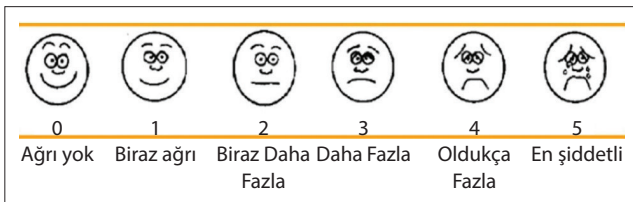
skalalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Ağrının değerlendirmesi ve ölçümü zordur. Bu zorluklar daha önce de belirttiğimiz gibi yaş, gelişme evresi, geçirilmiş ağrı deneyimleri ve diğer çevresel faktörlerle ilişkilidir. Ağrı subjektif olduğu için kişisel ifade-öz değerlendirme en iyi ölçüm yöntemidir ve ağrı ölçümünde "altın standart" olarak adlandırılır. Ağrılarını yaş, kognitif veya sözlü iletişim kuramama, patoloji, sedasyon veya diğer sebeplerle anlatamayan, puanlayamayan kişilerde ilk olarak bakım veren kişilerden, sağlık profesyonellerinden yardım alınır ve ağrı şiddetinin ölçülebilmesi için geliştirilen ölçeklerden faydalanılır. Bu ölçekler uygulaması kısa ve daha basit olarak yapılabilen tek boyutlu ölçekler ve uygulaması daha uzun süren hasta ile kooperasyona ve/veya hastanın daha iyi bir şekilde gözlemlenmesine ihtiyaç gösteren çok boyutlu ölçeklerdir. Ayrıca bu ölçümler;

- Kişisel ifadeye dayalı ağrı ölçümleri (Öz değerlendirme, hasta ne söylüyor?),
- Davranış biçimine dayalı ağrı ölçümleri (Ne yapıyor?),
- Biyolojik parametrelere dayalı ağrı ölçümleri (Vücutları nasıl cevap veriyor?) ve
- Kombine skalalar olarak özetlenebilir.

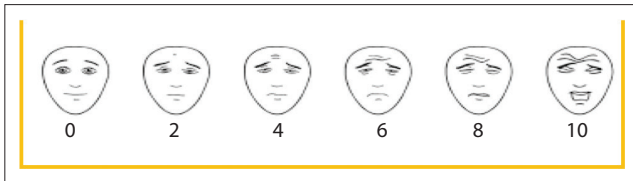
İdeal ağrı değerlendirme aracı tüm klinik ortamlarda duyarlı, önyargısız, kendi içinde tutarlı, güvenilir ve anlaşılması kolay olmalıdır. Fakat hiçbir skala bu özelliklerin tümüne sahip değildir ve çok az ölçek güçlü geçerliliğe sahip olup, oldukça değişkendir. Ağrı değerlendirme araçlarının güvenilirliği, geçerlilik kriterlerinin kalitesi, uygulanabilirlikleri kliniklere göre değişebilir. Postoperatif ağrı tedavisinde, doğrulanmış ağrı şiddeti ölçülebilen tek boyutlu ölçekler önerilmektedir;^[21] yukarıda da bahsettiğimiz özel durumlarda çok boyutlu ölçeklerin kullanımı ile desteklenmelidir. Uygun değerlendirme ölçeği seçiminde, hastanın yaşı, kognitif durumu, bilinç düzeyi, eğitimi, kültürel ve dilsel farklılıkları dikkate alınmalıdır. Ölçümleri yapacak kişilerin bu skalalara uyumları çok önemlidir ve aynı hastada tüm tedavi sürecinde aynı skalaların kullanımına özen gösterilmelidir. Akut postoperatif ağrının değerlendirilmesinde sadece ağrının şiddeti değil Tablo 1'de verilen diğer özelliklerin de irdelenmesi önerilmektedir. Bu kılavuzda karışıklıklara sebebiyet vermemesi açısından standart geçerliliği doğrulanmış ağrı skalaları verilecek, diğer daha az kullanılan skalalara yer verilmeyecektir.

Tablo 1. Akut postoperatif ağrı değerlendirilmesinde dikkate alınması gerekli özellikler

Öge	Değerlendirmede kullanılacak sorular
Başlangıç paterni	Ne zaman başladı? Sıklığı, şiddeti değişiyor mu?
Yeri ve yayılımı	Nerede? (insizyon yerinde mi? Yansıyan bölge?)
Karakteri	Nasıl bir his? Ağrı neye benziyor?
Şiddeti	Skalalarla değerlendirilmeli
Arttıran, azaltan faktörler	Hareket, oturma pozisyonu, öksürük
Önceki tedavileri, etkiler	
Ağrı uykunuzu, psikolojik durumunuzu etkiliyor mu?	
Değerlendirmeyi engelleyen faktörler	Dil? Kültürel Durum? Kognitif fonksiyonlar?



Şekil 3. Wong Baker yüzler ağrı değerlendirme ölçeği.



Şekil 4. Revize yüzler ağrı değerlendirme ölçeği.

2.1 Tek Boyutlu Skalalar

2.1.1 Yüzler ağrı değerlendirme ölçekleri

Çocuklar, yaşlılar, iletişim problemi yaşanan hastalarda postoperatif ağrı ölçümünde kişisel ifadeye dayalı testler içinde yüz ölçeklerinin önemli bir yeri vardır. Ağrı şiddetini değerlendirmek için yüz ifadeleri kullanır. Hastaya şu an neler hissettiğini gösteren yüzü işaret eder misin? diye sorularak ağrının derecelendirilmesi istenir.^[22] Yüz ifadelerinin orijinali olan ve sıkça kullanılan Wong Baker Yüzler Ağrı Değerlendirme Ölçeği (Şekil 3) ve yüz ifadelerinde kültürel farklılığı önlemek için gözyaşı kullanılmayan Revize Yüzler Ağrı Değerlendirme Ölçekleri (Şekil 4) kolay anlaşılabilir ve hızlı uygulanan ölçeklerdir.

Okuma yazmayı bilseler dahi çocuklar ağrı yoğunluklarını sayısal ölçeklere göre değil yüz ölçeklerine göre belirtmeyi tercih etmektedirler.^[23,24]

2.1.2 Sözel değerlendirme ölçeği (VRS)

Sözel değerlendirme ölçeği en kullanışlı yöntemlerden birisidir. Hastanın ağrısını hastaya sunulan keli-

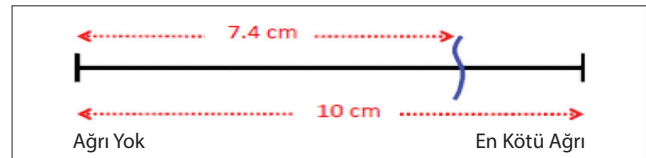
Tablo 2. Sözel değerlendirme ölçeği (VRS)

Yok	0
Hafif	1
Orta	2
Şiddetli	3
Çok şiddetli	4

VRS: Sözel değerlendirme ölçeği.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ağrı Yok					Orta					Olabilecek En Şiddetli Ağrı

Şekil 5. Sayısal oranlama ölçeği.



Şekil 6. Görsel analog ölçeği (VAS).

melerden birisi ile eşlendirmesi istenir ve ağrı değerlendirilir (Tablo 2).^[25]

2.1.3 Sayısal oranlama ölçeği (NRS)

Sayı saymayı bilen ve numaralarla şiddetin boyutunu tarifleyebilen (sayı arttıkça ağrı yoğunluğu artıyor) kişilerde kullanılabilir (Şekil 5).^[26]

2.1.4 Görsel analog ölçek (VAS)

Genellikle yataydır. Çizgi, 100 mm uzunluğundadır. Çizginin her iki tarafı da ağrı yoğunluğunun sınırlarını gösteren standart dışı sözel tanımlayıcılarla (örn. üst sınır: "çok acı", "olabildiği kadar kötü" olarak) sabitlenmiştir (Şekil 6).^[27] Hastanın o an hissettiği ağrı yoğunluğunu gösteren yere-noktaya işaret koyması istenir. Bu onların ağrılarının yoğunluğunu temsil eder.

Tablo 3. FLACC ağrı tanımlama ölçeği

Kategoriler	0	1	2
Yüz ifadesi	Özel bir ifade yok	Hafif kaşlarını çatma, yüzünü ekşitme	Yüzünü buruşturma, dişlerini sıkma
Bacaklar	Normal pozisyonda	Gergin, rahatsız	Sağa, sola tekmeler savurma
Hareketler	Sakin	Öne arkaya dönme	Yay gibi kıvrılma, silkinme
Ağlama	Ağlama yok	Sızlama, inleme şeklinde ağlama	Bağıra bağıra ağlama, çığlıklar atma
Avutma	Rahat	Sarılma ve dokunma ile avutabilme	Hiçbir şekilde avutulmama

FLACC: The Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability.

Tablo 4. EVENDOL ağrı tanımlama ölçeği

Davranışsal ve çevresel ifadeler	İşaret yok	Zayıf veya geçici işaret	İlımlı işaret veya zamanın yarısında mevcut	Güçlü işaret veya hemen her zaman mevcut
<i>Vokal veya sözlü ifade</i>				
Ağlama, çığlık, inleme, acı şikayetleri	0	1	2	3
<i>Yüz ifadesi</i>				
Kırıktan alın, kaşları çatılmış, kalkık kaş, gergin ağız	0	1	2	3
<i>Hareketler</i>				
Huzursuzluk, ajitasyon, sertlik, kas gerginliği	0	1	2	3
<i>Pozlar</i>				
Olağan dışı ve/veya antalgik duruş, ağrılı bölgenin korunması, hareketsizlik	0	1	2	3
<i>Çevre ile etkileşim</i>				
Rahatlatılabilir, oynamakla ilgilenebilir, insanlarla etkileşime girebilir.	Normal	Düşük	Çok düşük	Yok

EVENDOL: Evaluation Enfant Douleur.

Sekiz yaş ve üstü çocuklar için de tavsiye edilir. VAS ayrıca bir dikey ölçek ve daha az sıklıkla bir kromatik ölçek (örn. renk analog skalası) olarak da gösterilebilir.^[28] Çocuklarda en çok dikey ölçek tercih edilir.^[26]

2.2 Çok Boyutlu Skalalar

Çok boyutlu skalalar sadece ağrı şiddetini değil, ağrının karakterini, niteliğini ve hasta üzerine etkilerini de değerlendirir. Bu konuda pek çok kılavuz olsa da (örn. Kısa form McGill ağrı anketi) akut postoperatif ağrı değerlendirmesinde rutin olarak kullanılmazlar.

2.2.1 “The Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability (FLACC)” ölçeği

Altı ay ila 5 yaş arası çocuklarda akut ağrı, postoperatif ağrı ve yoğun bakımdaki akut ağrılarda güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir. Kullanımı kolay, çok yönlü ve amaçlı bir ölçektir (Tablo 3). Yenidoğanda

önerilmemektedir.^[29,30] Sıfır ile 2 arasında skorlandırılan 5 kategoriden oluşur. Total skor 0–10 arasındadır.

2.2.2 “Evaluation Enfant Douleur (EVENDOL)” ölçeği

Sıfır ila 7 yaş grubu arası çocuklarda akut ve girişimsel ağrı değerlendirilmesinde, yoğun bakımlarda kullanılmaktadır. Dört davranışsal madde ve bir de çevresel madde içerir. Açlık, ateş veya korkudan etkilenmeyen kullanımı kolay bir ölçektir (Tablo 4). Bakım veren kişilerin gözlemedikleri her şeyi, ağrı ile ilgili olduğunu düşünmeseler bile, not etmeleri istenir. Diğer ölçeklere göre avantajlı olduğu belirtilmektedir.^[31,32]

2.2.3 Davranışsal ağrı skalası (BPS)

2.2.4 Yoğun bakım ağrı gözlem aracı (CPOT)

Kognitif yetersizliği olan, bildirimde bulunamayan hastalarda kullanılabilecek Türkçe geçerlik ve güvenilirlikleri de olan ağrı değerlendirme araçları Tablo 5

Tablo 5. Davranışsal ağrı skalası (Behavioral Pain Scale: BPS)

Alt ölçek	Tanımı	Puan
Yüz ifadesi	Rahat	1
	Kismen gergin	2
	Tamamen gergin	3
	Yüzünü buruşturuyor	4
Üst ekstremiteler	Haraket yok	1
	Kismen bükülmüş	2
	Parmak fleksiyonu ile tamamen bükülmüş	3
	Kalıcı retraksiyonda	4
Ventilasyonla uyum	Tolere edici hareket	1
	Öksürüyor, fakat çoğu zaman ventilasyonu tolere ediyor	2
	Ventilatörle savaşıyor	3
	Ventilasyonu kontrol edemiyor	4

5 puan ve üzeri puan ağrı olduğunu gösterir.

Tablo 6. Yoğun bakım ağrı gözlem aracı (CPOT)

Alt ölçek	Tanımı	Puan
Yüz ifadesi	Rahat	0
	Gergin	1
	Yüzünü buruşturuyor	2
Vücut hareketleri	Hareketler yok	0
	Koruyucu	1
	Huzursuz	2
Kas gerilimi	Rahat	0
	Gergin, rijit	1
	Çok gergin ya da rijit	2
Ventilasyonla uyumu	Ventilatörü tolere ediyor	0
	Öksürüyor, fakat tolere ediyor	1
	Ventilatörle savaşıyor	2
Ses çıkarma (ekstübe hastalar)	Normal tonda konuşuyor ya da ses yok	0
	İç çekiyor, inliyor	1
	Bağırıyor, hıçkırarak ağlıyor	2

ve 6'da gösterilmiştir.^[33,34] Entübe ve entübe olmayan hastada davranışsal ağrı skalaları spesifik ağrı tedavi uygulamaları için geliştirilmemiştir. Bu algoritmalar ağrı skoruna göre analjezik tedavinin artırılması, azaltılması ya da aynı dozda ve ilaçla devam edilmesini belirlemek için kullanılmaktadır. Postoperatif değerlendirme yoğun bakımda ilk altı saatte saat başı, sonraki süreçte ise dört saatte bir önerilmektedir.^[35]

2.3 Biyolojik Parametrelere Dayalı Ağrı Ölçümleri

Çok boyutlu ağrının değerlendirilmesinde; kişisel

rapor, davranışsal gözlemler ve fizyolojik değişikliklerden (biyolojik değişiklikler) mümkünse üçünün birlikte değerlendirilmesi en geçerli yöntemdir.^[22]

Fizyolojik değişiklikler:^[22] Ağrının değerlendirilmesi ve ölçülmesinde yardımcı olabilir. Genelde akut ağrılarda geçerli bir ölçümdür. Fizyolojik değişiklikler bireysel özellikler, uyarının şiddeti ve süresi ile ilişkili olabilir. Pek çok faktör fizyolojik değişikliklere sebep olabilir. Stres ve ağrı sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile özellikle kardiyovasküler sistem, solunum

sistemi olmak üzere aşağıda belirtilen değişikliklere sebep olmaktadır.

Kardiyovasküler sistem:

Taşikardi
Hipertansiyon
Artmış kardiyak output
Artmış afterload ve miyokardiyal iş
Artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı

Solunum sistemi:

Takipne/solunumsal alkaloz
Vital kapasitede azalma/atelektazi riski
Alveoler ventilasyonda azalma/hipoksi
Öksürük refleksinde azalma/enfeksiyon ve hipoksi riski

Gastrointestinal sistem:

Gastrik mobilite ve boşalmanda azalma
Oral alımda azalma
Bulantı-kusma

Sinir sistemi ve psikoloji:

Çocuk:

Anksiyete ve strese artma
Uyku bozukluğunu da içeren davranış anomalileri
Yeme alışkanlığında değişiklik
Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu
Kronik ağrı sendromuna giden devam eden ağrı

Aileler:

Hayal kırıklığı
Anksiyete
Stres
Uyku bozukluğu

Endokrin sistem:

Artmış stres yanıtı ve hormonlar
Glukoneogenez, hiperglisemi, glukoz toleransında azalma
Negatif nitrojen balansı
Antidiüretik hormonda artış, azalmış diürez, sodyum ve su tutulumu
Yara iyileşmesinde bozulma, yetersiz immün yanıt
Hiperkoagülasyon

Ağrı ölçümünde davranışsal ve biyolojik parametreleri kombine eden ölçekler de mevcuttur. En yaygın olarak kullanılanlar objektif ağrı skalası (kan basıncı, ağlama, hareket, ajitasyon, verbal değerlendirme

veya vücut hareketi), COMFORT skala, CRIES, PAPSS (prematüre-yenidoğan ağrı, ajitasyon ve sedasyon skalası), prematüre ve infant ağrı profili, neonatal yüz hareketleri kodlama sistemi, ileri demansta ağrı değerlendirme skalası (PAINAD) olarak sayılabilir.

Sonuç olarak; ağrı değerlendirilmesinde kişisel rapor, davranışsal ve fizyolojik bileşenler beraber kullanıldığında tüm yaş gruplarında daha doğru ağrı değerlendirmesi mümkün olacaktır.^[36,37] Tedavi sürecinde çok önemli rol oynayan ağrı değerlendirmesi bu konuda uzman bir kişi ile ameliyat öncesi, ameliyat sonrası istirahat ve hareketli olduğu dönemlerde düzenli olarak hem istirahatte hem de hareket halinde değerlendirilmeli, hastanın klinik durumunda bir değişiklik olduğunda mutlaka tekrarlanmalıdır. Ağrı değerlendirmesi hem nötral pozisyonda hem de hareket halinde operasyon sonrası iki saatte bir, ilk 24 saatte 4 saatte bir, ikinci 24 saatte 6 saatte bir gibi sık aralıklarla yapılmalıdır. Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, cerrah ile iletişime geçilmeli, yüksek ağrı skorlarında tedavi tekrar gözden geçirilmeli, gerekirse ağrı uzmanı ile hasta konsülte edilmelidir.^[38]

Değerlendirilen ağrının mutlak kayıt altına alınması gereklidir. Kayıtlar hasta dosyasında vital bulguların olduğu bir kağıda veya ayrıca oluşturulmuş akut ağrı gözlem kağıtlarına yapılabilir. Ameliyat öncesi hastaya öğretilen ağrı skalası ile ölçülen değerler, hastaya uygulanan akut postoperatif ağrı yöntemi, kullanılan ilaçlar, postoperatife ağrı değerlendirme sonuçları ve yan etkiler bu gözlem kağıtlarına not edilmelidir. Böylece yapılan tedavilerin etkisi veya yan etkileri, gerekli olan teknik ve ilaç değişiklikleri takip edilebilir.

3. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNE YAKLAŞIM

3.1 Preemptif-Preventif Analjezi

Operasyon başlamadan önce uygulanacak olan bir ağrı tedavisi yöntemi ile operasyon sırası-sonrasında oluşabilecek daha şiddetli ve hatta kronik kalıcı ağrı gelişimine engel olma düşüncesine preemptif analjezi denilmektedir.^[3] En belirgin özelliği antinoseptif tedaviye cerrahi insizyondan önce başlanmasıdır. Wall preemptif analjezi ile afferent impulsların iletilmesi sürecinde ortaya çıkacak değişimlerin önlenerek hipersensitizasyonun ve postoperatif ağrının

şiddetlenmesinin önlenebileceğini belirtmektedir.^[39] Fakat daha sonra yapılan çalışmalarla insizyon öncesi yapılan ağrı tedavisi yöntemi ile sağlanan nosiseptif afferent bloğun etkisi geçtiğinde yara yerinden kalan uyarıların santral sensitizasyonu tekrar tetikleyebildiği, yani santral sensitizasyonu tetikleyen tek olayın cerrahi insizyon olmadığı belirtilmiştir.^[40] Hastanın operasyon öncesi var olan ağrısı, operasyon sırası oluşan noksiyöz inputlar, periferik-santral nöromodülatörlere bağlı gelişen inflamatuvar süreç, ek-topik nöral aktivite santral sensitizasyona ve böylece akut ağrının hem şiddetlenmesi hem de uzun süreli olmasına sebep olmaktadır.^[39]

Analjezik tedavinin uygulandığı zamandan çok tüm preoperatif, intraoperatif ve/veya postoperatif uyarıların neden olduğu nosiseptif etkiyi azaltmayı amaçlayan etki mekanizması odaklı analjezi yöntemine ise preventif analjezi denilmektedir. Preventif analjezi etkinliği kullanılan ilacın etkinliğinin beklenenden daha uzun süreli olması ile anlaşılmaktadır. Bu uzun etki ise ancak ilacın analjezik etkisi ile değil ağrının algılanma ve iletiminde rol alan tüm patofizyolojik değişikliklerin önlenmesi yani santral sensitizasyon indüksiyonunun durdurulması ile açıklanabilir.^[41] Ağrı impulsunun şekillendiği ve işlendiği farklı seviyeleri hedefleyen multimodal analjezi ile, bu seviyelerden sadece birine müdahale edilebilen girişimlere göre daha etkili analjezi sağlamaktadır.

3.2 Multimodal Analjezi

Son 20 yıldır akut postoperatif ağrı mekanizmaları ve tedavisi konusunda pek çok çalışma yapılmış, akut postoperatif ağrının düşünülen ve anlaşılandan çok daha karmaşık olduğu görülmüştür. Mekanizmalar için yapılan hayvan çalışmaları, bilimsel buluşlar ne yazık ki klinik pratiğe aktarılamamaktadır.

Kehlet ve Dahl 1993 yılında postoperatif ağrı tedavisinde multimodal analjeziyi önermişlerdir. Bu konsept temel bilimsel çalışmalar ve gözlemlere uygun gözükmektedir. Multimodal analjezi, postoperatif ağrı kontrolünde herhangi bir tek ajan özellikle de opioid dozunu azaltmak, analjezik etkiyi iyileştirmek ve yan etki risklerini en aza indirmek için sinerjik, birbirinden farklı ağrı kontrol mekanizmalarının eş zamanlı olarak kullanılmasını içerir.^[42] Bu uygulama ile opioid kullanımından kaçınmayı veya en azından gerekli olan opioid dozlarını ve hastala-

rın iyileşmesinde gecikmelere kadar giden yan etki riskini azaltmak amaçlanmaktadır. Analjezik etkiyi sağlamak için farklı teknikler, santral/periferik sinir blokları ve farklı reseptör ve ağrı iletim yollarını hedef alan farmakolojik ajanların [parasetamol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), NMDA reseptör antagonistleri, antidepresanlar, $\alpha 2$ reseptör agonistleri, opioidler vb.] kombine edilerek preoperatif ve postoperatif dönemlerde yeterli sürede kullanılmalıdır.

3.3 İnflamasyona Bağlı Periferik Sensitizasyonun Azaltılması

3.3.1 Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Daha önce de belirtildiği üzere primer hiperaljezi postoperatif ağrıda önemli rol oynamakta ve nosiseptörlerin periferik sensitizasyonu ile gelişmektedir. Bu yüzden periferik PG konsantrasyonunu azaltan ajanlar bu aşamanın önemli ilaçlarıdır. NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke ederek PG sentezini inhibe eder böylece periferik nosisepsiyon ve inflamasyonu azaltmaktadırlar. Aspirin, ibuprofen, ketorolak, diklofenak, lornoksikam gibi nonselektif ajanlar ve selektif COX-2 inhibisyonu yapan selekoksik gibi ilaçlar mevcuttur. Bu ajanlara farmakolojik tedavi bölümünde daha ayrıntılı olarak değinilecektir.^[43] NSAİİ'nin standart dozları postoperatif multimodal analjezinin efektif bileşenidir.^[44,45] Parasetamol (asetaminofen) özellikle COX-3 (COX-1 izoenzimi) olmak üzere COX inhibisyonu yapmaktadır. NSAİİ ve parasetamol kombinasyonları tek başına bu ajanlardan daha iyi analjezi sağlar ve postoperatif opioid gereksinimini azaltır.^[2] Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılan NSAİİ'lerden diklofenak %17–50, ketorolak %9–66, ibuprofen %22–46, ketoprofen %34–66, deksketoprofen %36–50, tenoksikam %38–41, lornoksikam %36–54 ve flurbiprofenin %50 oranında opioid tüketimini azalttığı belirtilmektedir.^[46] Kortikosteroidler özellikle deksametazon bulantı, kusmanın önlenmesi, opioid tüketimini azaltması, ağrı skorlarında azalmaya sebep olması ile avantajlı olarak düşünülse de olası hiperglisemi, enfeksiyonda artış ve kanama riskleri ile klinik kullanıma pek de geçememiştir.

3.4 Santral Sensitizasyona Bağlı Sekonder Hiperaljezinin Azaltılması

Santral sensitizasyon cerrahi sonrası kısa sürede gelişebilmekte ve daha önceleri düşünülenlerin ak-

sine postoperatif ağrı gelişiminde önemli rol oynamaktadır. NMDA reseptör antagonistleri, klonidin ve deksmedetomidin gibi agonistler, gabapentin ve pregabalin gibi alfa-2 delta ligandları bu amaçla klinik multimodal analjezi protokollerinde yer almaya başlamıştır.

3.4.1 NMDA reseptör antagonistleri

Ketamin ve magnezyum sülfat NMDA reseptör antagonistleridir. Ketamin NMDA reseptörünü allosterik olarak inhibe ederek nosisepsiyon modülasyonunda rol alır. Ketaminin perioperatif 0.1 mg/kg/saat intravenöz (IV) infüzyon dozu postoperatif ağrıyı ve opioid ihtiyacını azaltır.^[47,48] Opioid toleransı olan hastalarda şiddetli ağrılı büyük cerrahiler de etkindir. Ketaminin rutin kullanımı önerilmemekle birlikte diğer yöntemlerin kontrendike oldukları durumlarda kullanılabilir.^[2] Özellikle kardiyovasküler instabilitesi olan hastalarda ketamin anestezi ve analjezide ön plana çıkmaktadır.

3.4.2 Alfa-2 agonistler

Klonidin ve deksmedetomidin SSS'de alfa-2 reseptör stimülasyonu ile analjezik etki sağlamaktadırlar. Postoperatif analjezik amaçlı kullanıldıklarında 24 saat opioid koruyucu etki göstermektedirler. En sık yan etkileri perioperatif hipotansiyondur.^[49]

3.4.3 Gabapentin ve pregabalin

Gabapentin ve pregabalin multimodal analjezinin bir parçası olarak postoperatif opioid gereksinimini azaltmaktadırlar.^[50,51] Preoperatif tek doz ile bu etki sağlanabilir. Anksiyolitik etkileri ek avantajlardır. Ancak rutin kullanım için yeterli veri yoktur. Baş dönmesi, halsizlik ve yorgunluk gibi yan etkiler yapabilmektedirler.

3.4.4 Opioidler

Postoperatif ağrı kontrolünde opioidlerden kaçınılması ya da son çare uygulanması önerilmektedir.^[52] Multimodal analjezide opioid kullanımını azaltmak ya da kullanımından kaçınmak için diğer ajanlar ve rejyonel ya da nöroaksiyel bloklar kullanılmalıdır. Ancak bu teknikler ile ağrı kontrolü yeterli düzeyde sağlanamaz ise opioidler hasta kontrollü analjezi (morfin), IV infüzyon/bolus ya da oral (oksikodon, tramadol, kodein) olarak kullanılabilirler. Bu yöntemler içerisinde de doz ayarlaması en uygun olan yöntem hasta kontrollü analjezi sistemidir.

2006 yılında çıkan bir derlemede ilaçlarla yapılan multimodal analjezinin (parasetamol ve NSAİİ'ler dışında) yararlılığına ait kanıtların çok düşük derecede olduğu belirtilmiştir.^[53] Yine bu konsepti öneren Dahl ve Nielsen de analjezik kombinasyonları alan hastaların yan etki riski altında olabileceklerini bildirmişlerdir.^[54] Bu durum güçlü opioidlerin yan etkilerinden kaçınmak için kullandığımız nonopioid ilaçların kombine edilerek kullanılmamasını değil, lokal anestezi (LA) bazlı yapılan infiltratif, periferik ve santral blokların da multimodal analjezinin primer komponenti olarak değerlendirilmesi gerekliliğini göstermiştir.^[5]

Nosisepsiyona birçok yolak ve mediyatör aracılık eder, sistemik ve rejyonel anestezi kombinasyonları kullanılarak çeşitli mekanizmalar ile analjezik etkinlik artırılabilir.^[5] Opioid olmayan ajanların rejyonel analjezi ile kombinasyonları sistemik opioid dozunu azaltarak yan etkilerinden koruma sağlayacaktır. Amaç uygun ağrı kontrolü sağlanırken ilaçların zararlı ve istenmeyen yan etkilerini en aza indirmektir.

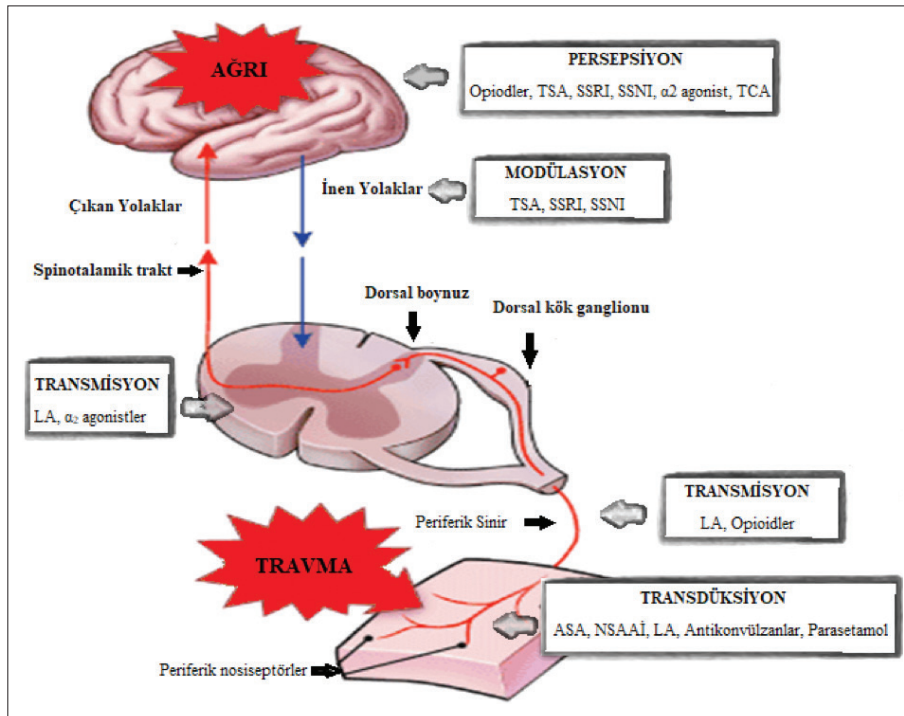
3.4.5 Lokal anestezi

Lokal anestezi infiltrasyon, rejyonel anestezi kullanılabildikleri gibi IV olarak kullanılabilirler. Histerektomi cerrahilerinde intraperitoneal ve laparoskopik kolorektal cerrahilerde IV lidokain uygulanabilmektedir.^[55,56] Analjezi, antihiperaljezi ve antiinflamatuvar özelliklerini farklı mekanizmalar ile sağlar.^[57] Bununla birlikte sistemik toksisite konusunda dikkatli olunmalıdır.

Lokal anestezi çeşitli hacim ve konsantrasyonlarda sinir iletimini engellemek için kullanılır. Belirli periferik sinirler veya sinir pleksusu etrafında, kesi yerindeki dokuya, eklem boşluklarına, peritoneal boşluklara, doku düzlemlerine ve epidural veya intratekal yollara LA enjeksiyonların veya infüzyonların kullanılması ve farmakolojik analjezi gereğinde birlikte kullanılmalıdır.

Ağrılı uyarının şekillendiği ve işlendiği farklı seviyeleri hedefleyen farmakolojik ajanlar Şekil 7'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak; multimodal analjezi yöntemi şu an kronik postoperatif ağrıdan korunabilmek için en iyi çözüm olarak gözükmektedir.^[21,58] Fakat multimodal analjezi tek başına cerrahi sonrası erken rehabilitas-



Şekil 7. Ağrı iletim yollarına farklı seviyelerde etki eden farmakolojik ajanlar.^[60,65,67,71]

yon ve taburculuğu sağlayamaz. Bunun sağlanması için postoperatif döneme bütünsel, multidisipliner yaklaşım gereklidir. Özel durumlarda postoperatif ağrı bölümünde de bahsedildiği üzere kimi kombinasyonlar ve teknikler belirli cerrahilerde daha iyi yanıt vermekte, diğerlerinde başarısız veya yetersiz kalabilmektedir. Hangi farmakolojik ajanların multimodal analjezide yararlı olacağı, opioidlerle kombine edilebileceği bilinmelidir. Değişik hasta grupları ve cerrahilerde hangi yöntemlerin daha etkin olacağını belirleyebilmek için konu ile ilgili çok sayıda araştırma gerekmektedir.

4. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

- Nonfarmakolojik yöntemler,
- Farmakolojik yöntemler,
- Girişimsel yöntemler.

Bu kılavuzun amacı farmakolojik tedavileri gözden geçirmek olduğu için nonfarmakolojik ve girişimsel yöntemlerden genel olarak bahsedilecek, yöntemler tek tek irdelenmeyecektir.

4.1 Nonfarmakolojik Yöntemler

Hastayı psikolojik, fiziksel ve sosyal yönden etkileyen ve çok boyutlu olan akut postoperatif ağrı tedavisi hastaya-kişiyeye özel olmalıdır. Nonfarmakolojik

yöntemler öğrenilmesi kolay, evde uygulanabilen, güvenli, kesin kontrendikasyonları olmayan yöntemlerdir. Fakat postoperatif ağrıda kullanımlarında kanıtların yetersizliği çoğu kılavuzda tedavinin bir parçası olarak yer almalarını engellemektedir.

Nonfarmakolojik yöntemler multimodal tedavinin yanında adjuvan bir tedavi yöntemi olarak kullanıldıklarında hastanın kaygılarını ve tedavide kontrolünü arttırarak analjezik dozunu azaltabilmekte ve yaşam kalitesini yükseltmektedir. Özellikle ilaç kullanımını reddeden, ağrı üzerinde kendi kontrollerinin olmasını isteyen kişilerde daha uygundur. Günümüzde akut ağrıdan ziyade kronik ağrıda uygulanmaktadır.

Preoperatif dönemde hastaya postoperatif dönemde karşılaşılabileceği ağrı, tedavi yöntemleri-seçenekleri, kendisinin neler yapabileceği hakkında bilgi verilmesi ağrı tedavisinde başarıyı arttırmaktadır. Preoperatif bilgilendirmede ameliyat sonrası pozisyonlar, ağrıyı azaltıcı aktif-pasif hareketler, germe egzersizleri anlatılmalı ve hastanın uyku düzeninin sağlanması gereklidir. Hastanın tedavi üzerinde aktif rol alması ona kontrolün elinde olduğu hissini vermekte ve güven sağlamaktadır.^[58]

Hastaların preoperatif dönemde postoperatif ağrı hakkında bilgilendirilmesinin ve eğitilmesinin öne-

mini vurgulayarak, akut postoperatif ağrıda orta derecede kanıtlara sahip olduğu için transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS)'nin uygun kişilerde multimodal tedavinin yanında adjuvan bir tedavi yöntemi olarak kullanımı önerilebilir. Aşağıda bahsi geçen diğer yöntemlerin kanıt düzeyleri yetersizdir. Postoperatif ağrıda kullanımları için bilimsel verilerin arttırılması gerekmektedir.

Nonfarmakolojik teknikler fiziksel yöntemler ve davranışsal-bilişsel yöntemler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 7).^[58]

4.2 Girişimsel Yöntemler

Akut postoperatif ağrının tedavisinde yapılan infiltratif, periferik ve santral blokların da multimodal analjezinin primer komponenti olarak değerlendirilmesi gerekir.^[5] Bu uygulamalar postoperatif analjezi amacı ile genel anesteziyle kombine edilebilir veya primer anestezi yöntemi olarak kullanılabilir. Tablo 8'de hangi cerrahilerde hangi blokların uygulanabileceği bir özet halinde verilmiştir.

4.3 Farmakolojik Yöntemler

Bu bölümde farmakolojik tedavide kullanılan ilaçların uygulama yollarından, ilaç gruplarının genel özelliklerinden ve hasta kontrollü analjeziden bahsedilecektir. Postoperatif ağrının medikal tedavisinde parasetamol, metamizol, NSAİİ'ler, opioidler ve adjuvanlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla postoperatif analjezi sağlanması amacıyla çok farklı uygulama yolları tercih edilebilmektedir. Bu farklı uygulama yollarının sağladığı avantajlar, dezavantajlar, o yoldan uygulanabilecek ilaçlar, uygulama yolunun kullanılmasını engelleyen durumlar ve genel uyarılar ilk bölümde karşılaştırmalı bir tablo olarak sunulmuştur. İkinci bölümde bu ilaçların etki mekanizmaları, olumlu ve olumsuz yönleri, yan etkileri, kontrendikasyonları yine karşılaştırmalı olarak gösterilmiş; ayrıca bu ilaç gruplarından olan ilaç etken maddeleri, farklı uygulama yollarına ait dozları, veriliş sıklıkları, etki başlangıcı süreleri ve etken maddeye has uyarılar tablolar halinde özetlenmiştir. Son bölümde ise postoperatif analjezide sıklıkla faydalanılan hasta kontrollü ağrı pompalarından, bu pompalarla ilaç hazırlanması sırasında kullanılan ayarlardan ve farklı uygulama yollarına ait örnek ayarlama şablonlarından söz edilmiştir.

4.3.1 Postoperatif ağrının medikal tedavisinde ilaç uygulama yolları

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların

Tablo 7. Fiziksel ve davranışsal-bilişsel yöntemler

Fiziksel yöntemler

Deri stimülasyonu;

Masaj

Sıcak-Soğuk

Aromaterapi

TENS

Kuru iğne, akupunktur-refleksoloji

Davranışsal-bilişsel yöntemler:

Davranışsal;

Gevşeme

Hipnoz

Biyofeedback

Bilişsel;

Dikkati başka yöne çekme

Hayal kurma

Müzik

Uğraş tedavisi

çok çeşitli uygulama yolları bulunmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılmakta olan oral, rektal, subkütan, intramusküler (IM), IV, perinöral ve epidural uygulama yollarının avantajları, dezavantajları ve kontrendikasyonları Tablo 9'da karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir. Ayrıca farklı uygulama yolları sık olmasa da klinik pratikte kullanılmaktadır. Örneğin; mukozalara topikal uygulama ile NSAİİ ve opioidler; intraartiküler uygulama ile eklem içerisine LA, opioid veya steroidler; intratrakeal uygulama ile subaraknoid aralığa LA ve opioidler; transdermal uygulama ile direkt olarak cilde opioid, LA ve NSAİİ kullanımı sayılabilir.^[59] Ancak sözü geçen kullanımlar nadir uygulamalar olup sadece belirli cerrahi girişimlerde ve genelde rejyonel etkili olarak postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.

4.3.2 Postoperatif ağrının medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan başlıca ilaç grupları: parasetamol (asetaminofen), NSAİİ'ler, opioid analjezikler ve adjuvan ilaçlardır. Bu ilaçlar uygulanan cerrahiye sekonder olarak gelişen postoperatif ağrının şiddetine göre nadiren tek başlarına veya çoğunlukla kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır.

Minör cerrahi girişimler dışındaki çoğu cerrahi orta şiddette veya şiddetli postoperatif ağrı ile sonuç-

Tablo 8. Girişimsel yöntemler

Cerrahi	Girişimsel işlem
Gastrointestinal	Epidural anestezi Spinal anestezi Sürekli yara yeri infüzyonu Transversus abdominis alan (TAP) bloğu İntraperitoneal lokal anestezi
Rektal/pelvik cerrahi	Epidural anestezi Spinal anestezi Sürekli yara yeri infüzyonu TAP blok ve sürekli yara yeri infüzyonu Laparoskopik lokal anestezi
Meme cerrahisi	İnterkostal sinir bloğu Pektoralis alan bloğu Torasik paravertebral blok Erektör spina alan bloğu
Açık jinekolojik cerrahiler	Epidural anestezi Spinal anestezi + intratekal morfin TAP İlio inguinal sinir bloğu Sürekli yara yeri infüzyonu
Torakal cerrahi	Paravertebral sinir bloğu Erektör spina bloğu İnterkostal sinir bloğu Torakal epidural anestezi
Omuz/proksimal humerus cverrahisi	İnterskalen blok Supraklaviküler blok
Dirsek/ön kol/el/el bileği cerrahisi	Supraklaviküler blok İnfraklaviküler blok
Kalça cerrahisi	Siyatik sinir bloğu Spinal anestezi Lumbar epidural aAnestezi
Diz cerrahisi	Siyatik sinir bloğu Femoral sinir bloğu Lumbar pleksus bloğu Lumbar epidural anestezi
Ayak bileği ve ayak cerrahisi	Siyatik sinir bloğu Lumbar pleksus bloğu Lumbar epidural anestezi

lanmaktadır. Bunun yanında parasetamol, metamizol ve NSAİİ'lerin tavan (ceiling) etkisi nedeniyle yetersiz kalmaları halinde dozlarının artırılması analjezik etkinin kuvvetlenmesini sağlamamaktadır.^[64] Bu nedenlerle geleneksel postoperatif ağrı tedavisinin altın standardı opioidlerin sistemik

kullanımı olmuştur. Ancak diğer taraftan opioidlerin tek başlarına ve özellikle yüksek dozlarda kullanılmaları solunum depresyonu başta olmak üzere önemli yan etkilere neden olmaktadır. Bu da opioid kullanımına karşı çekincelerin doğmasına yol açmıştır.

Son yıllarda postoperatif sonuçları iyileştirmek için perioperatif bakım planlarının oluşturulması ve uygulanmasını içeren ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokolleri hızla popülerite kazanmıştır. ERAS protokolleri cerrahiye yanıt olarak gelişen metabolik stresin azaltılmasını ve cerrahi sonrası hızlı iyileşmeyi hedeflemektedir.^[65] Ana komponentlerinden biri de opioidlerin olabildiğince az kullanılmasıyla birlikte etkili postoperatif analjezi sağlanmasıdır.^[64] Bu da multimodal analjezi ve rejyonel anestezi yöntemlerinin etkin kullanımını içermektedir.

Multimodal analjezi ile hem analjezik etkinin daha güçlü olması hem de daha düşük dozların kullanımına izin vermesi sayesinde yan etkilerin daha hafif olması hedeflenir. Geleneksel tek başına opioid kullanımı yerine opioid dışı analjeziklerin etkin kullanımını içerir. Bir genelleme yapılacak olursa parasetamol + NSAİİ + opioid kombinasyonu (kontrendike bir durum yoksa ve rejyonel anestezi yöntemleri uygulanmamışsa) yapılabilecek durumlarda adjuvanlar eklenerek postoperatif ağrı tedavisi planlanabilir.

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların farklı etki mekanizmaları ve farklı klinik kullanım özellikleri bulunmaktadır. Bu ilaç gruplarının genel etki mekanizmaları, olumlu-olumsuz yönleri, yan etkileri ve kullanımlarını kısıtlayan durumlar Tablo 10'da karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

4.3.2.1 Parasetamol

Analjezik ve antipiretik etkileri olmakla birlikte antiinflamatuvar etkinliği bulunmamaktadır.^[60] Genel olarak NSAİİ gibi etkilerini COX sistemini bloke ederek ancak sadece santral etki ile COX-3 üzerinden gerçekleştirdiği varsayılmaktadır. Analjezik açıdan NSAİİ'den daha etkili olmamakla birlikte yan etki ve güvenlik profili açısından çok daha güvenli olması ön plana çıkmasına neden olmaktadır. Özellikle gastrointestinal ülserojenik etki, nefrotoksisite ve platelet disfonksiyonu yapmaması çok yaygın olarak kullanılması sağlamaktadır.^[71] Diğer önemli avantajı da hem gebelerde hem de çocuklarda güvenle kullanılabilmesidir.^[65] Genel olarak postoperatif dönemde IV veya oral yolu açık hastada oral olarak kullanılabilir. Oral alınımı halinde mide boşken kullanımı hızlı emilim ve hızlı bir etki başlangıcını sağladığı için tercih edilebilir.^[72]

Biyoeliminasyonu karaciğerde sitokrom P450 sisteminde glukuronidasyon ile inaktive edilip böbreklerle atılması şeklinde gerçekleşmektedir.^[65] Geniş güvenlik profiline rağmen akılda kalması gereken konu yüksek doz alındığında (>4 g ve uzun süreli alımlar neticesinde) özellikle yaşlı ve kronik alkol kullananlarda karaciğerde hepatoselüler nekroz ve böbrekte akut tübüler nekroza neden olabilmesidir.^[60,66] Fatal seyredabilen bu tablonun tedavisinde N-Asetil Sistein kullanılmaktadır.^[60]

4.3.2.2 Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar klinik etkilerini PG sentezini inhibe ederek gösterir. PG'ler doku hasarı olduğunda sentezlenmekte ve ağrı reseptörlerinin histamin, bradikinin gibi mediyatörlere karşı duyarlılığını artırarak ağrı şiddetini arttırmaktadır.^[71] Bu sentez araziidonik asitten COX enzimi aracılığıyla olmaktadır (Şekil 8). COX enzimi genel olarak iki tiptir: COX-1 ve COX-2. COX-1 konstitütif enzim olup homeostaz açısından önemli rol oynar.^[71] Bu görevler arasında gastrointestinal mukozal kan akımı, gastrik mukoza korunması, renal perfüzyon, trombosit agregasyonu ve endotel korunması sayılabilir.^[62,67] COX-2 esas olarak inflamasyon sırasında indüklenir ve proinflamatuvar sitokinlerin ve ağrı mediyatörlerinin üretimine katılır.^[60,62] NSAİİ'ler Tablo 11'de kimyasal yapılarına, Tablo 12'de ise COX seçiciliklerine göre sınıflandırılmışlardır.

Siklooksijenaz-2 spesifik NSAİİ homeostazda rol alan COX-1 enzimini bloke etmedikleri için gastrointestinal yan etkiler ve trombosit disfonksiyonu açısından çok daha güvenlidir.^[67] Ancak bu ilaçların özellikle uzun süreli kullanımlarında miyokardiyal infarktüs ve serebrovasküler inme insidansını arttırıcı etkileri saptanmıştır.^[62,67] Postoperatif dönemde kısa süreli kullanımlarının bu riski doğurup doğurmayacağı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde COX-2 spesifik ilaçlardan sadece selekoksib etken maddesinin oral formu bulunmaktadır.

Metamizol, pirazolon grubuna ait, analjezik, antipiretik, spazmolitik ve daha az güçlü antiinflamatuvar ve özelliklere sahip bir NSAİİ'dir. Bu etkileri COX inhibisyonu, kannaboid reseptörlerinin stimülasyonu ile olmaktadır.^[73] Periferik nosiseptif etkileri ise ATP duyarlı K kanallarının aktivasyonu ile oluşabilir.

Tablo 9. Postoperatif ağrı tedavisi ilaçlarının sık kullanılan uygulama yolları^[59-63]

Veriliş yolu	Avantaj	Dezavantaj	ilaçlar	Kontrendikasyonlar	Uyarılar
Oral	Uygulaması en kolay-basit yol Hasta kendi kendine uygular. Noninvaziv Hastane dışında uygulanabilir. Süre sınırı olmaz. Tablet, kapsül veya süspansiyon En ekonomik yol	Genellikle yüksek dozdan ziyade düşük doz uygulamaya neden olur. Hastanın oral alımının açık olması, yutabilmesi ve ilacın gastrointestinal sistemden emilebilir olması şarttır. Yavaş etki başlangıcı olur. Doz titrasyonu zordur.	Parasetamol NSAİİ Opioid Adjuvan	Kullanılan ilaca karşı allerjisi LA ilaçlar için uygun değildir.	Şu hastalarda uygun değildir: Yutma güçlüğü Hava yolu obstrüksiyonu Bulantı-kusma Aspirasyon riskini arttıran bilinç bulanıklığı veya GKS düşüklüğü
Rektal	Rektal mukozadan ilaç absorpsiyonu büyük oranda hepatik ilk geçiş eliminasyonunun baypas edilmesini sağlar. Oral yola göre daha az bulantıya neden olur ve bulantı-kusma nedenli ilaç kaybının önüne geçer. Hızlı etki başlangıcı, yüksek biyoyararlanım, oral yola göre daha hızlı tepe etkiye ulaşma ve daha kısa etki sonlanım zamanı sağlar. Yutma güçlüğü, ileus, bağırsak tıkanıklığı gibi gastrointestinal motilite bozukluğu olan hastalarda oral yola tercih edilebilir.	Hastalar tarafından rektal uygulama yolu tercih edilmek istenmeyebilir. Verilen ilaç rektal mukozada iritasyon yapabilir.	NSAİİ	LA verilemez.	Çoğu ilacın rektal formu bulunmamaktadır.
Subkütan	Yavaş absorpsiyon hızı nedeniyle opioid benzeri ilaçların solunum depresyonu gibi yan etkilerinden sakınımında faydalıdır. Kalıcı bir ince iğne veya kanülün subkütan dokuya takılması ile tekrarlayan enjeksiyonlara olanak tanır. Subkütan kateter sayesinde	Sadece küçük hacimli ilaç uygulamasına olanak tanır. Kateter takılmadan sık veya uzun süreli uygulama yapılacak ise uygulama alanı değiştirilmelidir. Subkütan doku perfüzyonu düşük olduğu için intramusküler yola göre çok daha yavaş bir ilaç emilimine sahiptir.	Opioid	Cilt altı apse gelişimi ve lipohipertrofiye neden olabilir.	Sirkülatuar şok, hipotansiyon gibi kardiyak debi düşüşüne neden olan durumlar; subkütan doku kan akımı ve ilaç emiliminin azalmasına ve öngörülememesine neden olabilir.

Tablo 9 (devamı). Postoperatif ağrı tedavisi ilaçlarının sık kullanılan uygulama yolları^[59-63]

Veriliş yolu	Avantaj	Dezavantaj	ilaçlar	Kontrendikasyonlar	Uyarılar
	tekrarlayan cilt enjeksiyonlarından kaçınılmış olur. Küçük volümlü olarak devamlı uygulamaya izin verir.	Vücut sıcaklığı, egzersiz gibi cilt kan akışını etkileyen faktörler ilaç emilim hızını da etkileyebilir			
intra-musküler	Hızlı etki başlangıcı Kendi başına ilacı uygulamaya- cak hastalarda tercih edilebilir. Oral alamayan ve koopere olamayan hastalarda da güvenle kullanılabilir. Plasebo etkisi çok güçlüdür.	Hasta dışında bir uygulayıcı gerekir Uygulama alanına göre ilacın absorpsiyonu değişkenlik gös- terebilir. Enjeksiyon sırasında ağrı, rahatsızlık ve bazen kaçınma hissi olur.	NSAİİ Opioid	Kanama diyatezi olan veya an- tikoagülan kullanılan hastalarda uygun değildir. Kullanılan ilaca karşı allerjisi LA ve parasetamol uygula- namaz.	Postoperatif dönemde sık kullanılan bir yoldur. Periferik sinir hasarı (özellikle siyatik sinir) açısından riskli bir yoldur. Uygulama alanında enfeksiyon, apse formasyonu, hematom gelişimi riski vardır.
intra-venöz	Çok geniş bir ilaç uygulama spe- ktrumuna izin verir. Damar yolundan ilacın %100 dolaşıma katılmasını sağlar. Çok hızlı bir etki başlangıcı ve artmış bir potens sağlar. Diğer yollara oranla daha düşük ilaç dozu ile etkin analjezi sağlamaya olanak sağlar. Doz titrasyonu kolaydır.	intravenöz kateter takılmış olması gerekir. ilacı uygulamak için sağlık çalışanı gerekir. Hastanın ilaç etkileri veya olası yan etkileri açısından yakından takibini gerektirir. Gerektiğinde ek doz uygulaması için sağlık çalışanını beklemek has- tada daha fazla anksiyete yaratır.	Parasetamol NSAİİ Opioid Adjuvan	Kullanılan ilaca karşı allerjisi LA uygulanamaz (yüksek do- zlar kardiyotoksik etki ve LA sistemik toksisitesi nedeniyle).	Yanlış ilaç veya yanlış doz riski doğurur. ilaç toksisitesi açısından risklidir. ilaçların hemodinamik ve solunumsal etkileri hızla ortaya çıktığı için yakın takip şart
Perinöral	Vücudun sadece belli bir alanında ağrı kontrolü sağlamaya olanak tanır. Aynı zamanda cerrahi süresince bir anestezi yöntemi olarak kullanılabilir. Çok az yan etki ile etkin ağrı kon- trolü sağlayabilir. Sistemik analjezik kullanımını sınırlandırabilir veya tamamen	Pek çok farklı alanın anatomisini, farklı blok tekniklerini ve el bece- risini gerektirir. Tek seferlik uygulama ise sınırlı bir analjezi etkisi sağlayacağı için sonrasında yeni blokaj yapılmasını veya diğer analjezik yöntemlerin kullanılmasını gerektirir. Özel ekipman gerektirir. ilaç etkisi sonlanana kadar	LA	Hastanın girişimsel işlem iste- memesi veya onam vermemesi (genel anestezi altında olma, bilinç bozukluğu vs.) Kanama diyatezi veya antikoag- ülan tedavi olması işlem alanında enfeksiyon olması Kullanılacak ilaçlara karşı allerjisi Blok yapılacak alanın anatomis-	LA toksisitesi riskine dikkat edilmeli intravasküler, epidural, intratekal enjeksiyona dikkat işlem alanında kanama ve hematom gelişebilir. işlem alanında enfeksi- yon gelişebilir. Nörolojik hasar

Tablo 9 (devamı). Postoperatif ağrı tedavisi ilaçlarının sık kullanılan uygulama yolları^[59-63]

Veriliş yolu	Avantaj	Dezavantaj	ilaçlar	Kontrendikasyonlar	Uyarılar
Epidural	gereksizleştirilebilir. Özellikle opioid kullanımını minimize ederek opioid ilişkili yan etkileri azaltarak erken taburculuğu kolaylaştırır.	irreversibl etki sağlar ve fizik muayene, erken mobilizasyon vs. açısından engelleyici olabilir.	LA Opioid	Hastanın girişimsel işlem istemesi veya onam vermemesi Kanama diyatezi veya antikoag- ülan tedavi olması İşlem alanında veya sistemik enfeksiyon olması Kullanılacak ilaçlara karşı allerji Hemodinamik instabilite ve ciddi kardiyak yetmezlik Vertebral kolon anatomisindeki ciddi anormallikler (spinal cer- rahi geçirmiş olmak gibi) Nörolojik hastalık hikayesi	gelişebilir. Solid organ yaralanması riski var.
	ilacın direkt etki edeceği santral alana verilmesini sağlar. Opioid başta olmak üzere sistemik analjezik dozunu ciddi oranda azaltır. Aynı zamanda cerrahi süresince bir anestezi yöntemi olarak kullanılabilir. Diğer yöntemlerin aksine aktivite ağrısının da etkili olarak engellenmesini sağlar (özellikle LA uygulaması sonrası). Analjezi alanında kan akımını artırarak perfüzyonu düzeltir. Genelde kateter yolu ile uzun süreli ve devamlı analjezi sağlanmasına olanak tanır.	Yüksek seviyede anatomi bilgisi ve el becerisi gerektirir. Özel ekipman gerektirir. Monitörizasyon gerektirir. Kas güçsüzlüğü ve motor blokaj, hipotansiyon, üriner retansiyon gibi ciddi ve sistemik problemlere neden olabilir. Opioidler düşük doz uygulanmasına rağmen sedasyon, solunum depresyonu gibi sistemik yan etkileri ortaya çıkabilir.			Post-dural delinme baş ağrısı riskine dikkat Menenjit, epidural apse gibi ciddi enfeksiyonlar gelişebilir. Epidural hematoma ve paralizi riski Araknoidit gelişebilir. Yanlışlıkla duranın delinmesi ile yüksek miktarda ilacın intratekal aralığa verilmesi sonrası solunumsal veya kardiyak arrest riski

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç; LA: Lokal anestezi; GKS: Glasgow koma skalası.

Almanya, Avusturya, Hollanda gibi bazı ülkelerde metimazol travma sonrası veya ameliyat sonrası orta veya şiddetli akut ağrı ve spazm tedavisi, kanser ağrısı ve migren tedavisinde kullanılırken Japonya, İngiltere ve ABD’de kullanımı agranülositoz nedeniyle yasaklanmıştır.^[74]

Bir meta-analizde akut postoperatif ağrı için kullanılan metamizole bağlı ciddi yan etki belirtilmemiştir.^[75] Özellikle hızlı IV ve IM metamizol uygulaması hidrasyon problemi olan kişilerde hipotansif reaksiyona neden olabilir. Parenteral uygulama, anafilaktik reaksiyon riskinin artışı ile ilişkilidir. Nadir fakat ciddi bir yan etki olan agranülositoz son çalışmalarda son birkaç yılda artan kullanımla beraber 0.16–1.63 olgu/1.000.000 olarak belirtilmektedir.^[76-78]

Ülkemizde ampul, şurup, oral damla, rektal supozituar ve tablet formları bulunmaktadır.

Postoperatif ağrıda NSAİİ oral, IM veya IV olarak uygulanmaktadır. Etkin maddelerin çoğunun oral formu varken ülkemizde sadece tenoksikam, deksketoprofen, ibuprofen, lornoksikam ve metamizolün parenteral (IV) formları bulunmaktadır. Hafif ve bazen orta şiddetli postoperatif ağrılarda tek başlarına yeterli olabilmekte birlikte genel olarak opioid, parasetamol ve adjuvanlar ile birlikte multimodal analjezinin bir parçası olarak kullanılmaktadırlar.^[79] Preemptif analjezi amacıyla cerrahi insizyondan önce başladıklarında çok daha etkili oldukları; opioid dozu ve opioidlere bağlı yan etkileri en yüksek oranda azalttıkları görülmüştür.^[65] Opioidlere bağlı hiperaljezinin tedavisinde hem COX-1

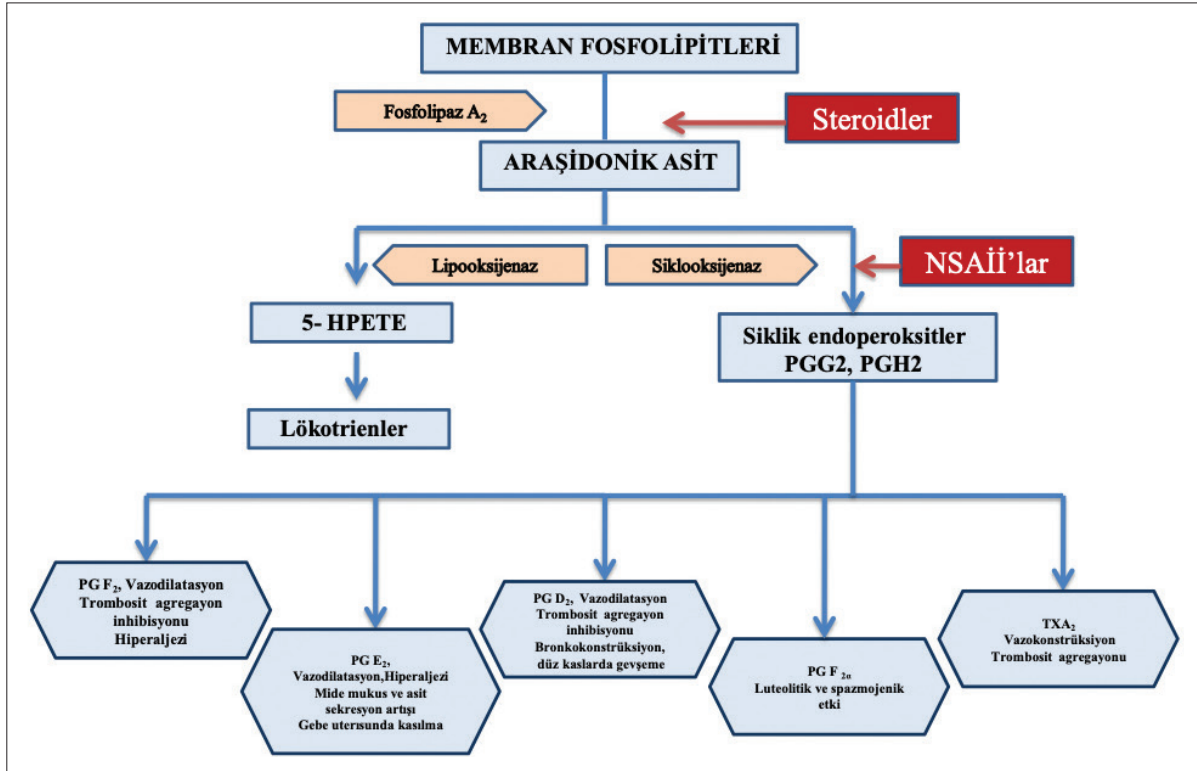
Tablo 10. Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan ilaç gruplarının genel özellikleri^[60-62,66-70]

İlaç	Etki mekanizması	Olumlu yönleri	Olumsuz yönleri	Kontrendikasyonlar	Uyarılar
Parasetamol	Santral etki (COX-3 inhibisyonu) ile prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir. Analjezik ve antipiretik etkili (periferik etkili olmadığı için antiinflatuvar etkisi yok) Hafif ve orta şiddetli ağrılarda tek başına; şiddetli ağrılarda opioidlerle kombine kullanılır (opioid dozunu %36-50 azaltır).	Minimal yan etki profiline sahiptir. Kanama zamanını uzatmaz. Gastrointestinal ve renal yan etki profili açısından NSAİİ'lerden çok daha iyi olması en önemli avantajıdır. Gebede kullanılabilir. Hem çocuklar hem de erişkinler için güvenlidir. Kan glukoz düzeyini arttırmaz. Kan ürik asit seviyesini ve idrarda atılımını etkilemez.	Antiinflatuvar etkinliği yok NSAİİ ve opioidlere göre daha zayıf analjezik etkinliğe sahip Terleme	Yüksek dozda ciddi karaciğer hasarı, ensefalopati, koma ve ölüm riski Bulantı-kusma Letarji Terleme	İlaça karşı allerji hikayesi
Metamizol	COX inhibisyonu Kannabinoid reseptörlerinin stimülasyonu ATP duyarlı K kanallarının aktivasyonu	Analjezik, antipiretik, antiinflatuvar ve spazmolitik etki Daha az KVC, GIS ve renal yan etkiler.	Analjezik etkisi açısından tavan (Ceiling) etkisine sahiptir.	Agranülostitoz Hızlı intravenöz uygulama hipotansiyon Tedavi sırasında Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi deri reaksiyonları	İlaça karşı allerji hikayesi Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve Japonya'da kullanımını yasaklanmıştır.
NSAİİ	COX (COX-1 ve COX-2) inhibisyonu Periferik ve santral etki Analjezik, antipiretik ve antiinflatuvar etkili Hafif ve orta şiddetli ağrılarda tek başına; şiddetli ağrılarda opioidlerle kombine kullanılır (opioid dozunu %50 azaltır).	Öncesinde renal hastalık, konjestif kalp yetersizliği, siroz veya hemodinamik instabilite yok ise renal komplikasyon açısından minimal riske sahiptir. Öncesinde gastrik ülserasyon, steroid kullanımı gibi risk faktörü yoksa kısa süreli postoperatif kullanımda gastrointestinal kanama açısından risk minimumdur. Tolerans, bağımlılık gelişmez.	Analjezik etkisi açısından tavan (Ceiling) etkisine sahiptir. Yan etkileri açısından tavan (Ceiling) etkisi yoktur. Gebelerde kullanılması önerilmez (fetüse kardiyak etkileri ve doğuma yakın tokolitik etkileri nedeniyle). Kemik remodeling üzerine olumsuz etkisi vardır. Anastomoz kaçağı riskini arttırmalar.	Gastrik mukozal irritasyon, erozyon, kanama ve perforasyon Akut renal yetmezlik Bronkospazm Trombositopeni Anafaksi Steven-Johnson sendromu Trombosit disfonksiyonu ve kanama artışı (postoperatif kullanımda ciddi risk teşkil etmedikleri varsayılmaktadır) Hepatotoksite Agranülostitoz	İlaça karşı allerji hikayesi Peptik ülser Astım Renal yetmezlik Kanama diyatezi veya koagülopati Glukokortikoid kullanımı Nefrotoksisite açısından ileri yaş, konjestif kalp yetmezliği, diüretik kullanımı, nefrotik sendrom, siroz ve hipovolemli durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Tablo 10 (devamı). Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan ilaç gruplarının genel özellikleri^[60-62,66-70]

ilaç	Etki mekanizması	Olumlu yönleri	Olumsuz yönleri	Kontrendikasyonlar	Uyarılar
COX-2 inhibitörleri	COX-2 inhibisyonu Periferik ve santral etki Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkili Hafif ve orta şiddetli ağrılarda tek başına; şiddetli ağrılarda opioidlerle kombine kullanılır.	Sedasyon ve solunum depresyonu yapmazlar. Gastrik motiliteyi bozmazlar. Üriner retansiyon yapmazlar.	Gastrointestinal kanama riski diğer NSAİİ'lerden çok daha azdır. Trombosit fonksiyonlarını bozucu etkisi diğer NSAİİ'lerden çok daha azdır. Tolerans, bağımlılık gelişmez. Sedasyon ve solunum depresyonu yapmazlar. Gastrik motiliteyi bozmazlar. Üriner retansiyon yapmazlar.	Klasik NSAİİ'lerden daha etkili değildir. Klasik NSAİİ'ler gibi tavan etkisine sahiptir. Renal açıdan NSAİİ'lerle benzer risk profiline sahiptir. Kemik remodeling üzerine olumsuz etkisi vardır.	İlaça karşı allerji hikayesi Koroner arter hastalığı Serebrovasküler hastalık hikayesi Astm Renal yetmezlik Ayrıca nazal polip varlığı, ileri yaş, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi, kontrolsüz hipertansiyon, Diyabet ve hiperlipid-emili hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
Opioidler	Santral sinir sistemi ve periferdeki opioid reseptörlerini uyurarak etki eder. Kontrol altına alınmayan orta ve şiddetli ağrılarda kullanılır.	Tavan etkisi yoktur. Gebede kısa süreli kullanılabilir.	Tolerans ve bağımlılık ve kötüye kullanım potansiyeli vardır (daha çok kronik kullanımda; sadece postoperatif kullanımda risk düşük)	Solunum depresyonu Bulantı ve kusma Azalmış intestinal motilite Oddi sfinkterinin spazmına bağlı safra stazi Üriner retansiyon Konstipasyon Bradikardi ve hipotansiyon Kaşıntı Sedasyon Kas rijiditesi Konfüzyon Halüsinasyon Deliryum Opioidle indüklenen hiperaljezi	İlaça karşı allerji hikayesi İntrakraniyal hipertansiyon Monoaminoksidaz inhibitörü kullanımı Porfiri Solunum depresyonu riskini arttıran sedatif, hipnotik vb. kullanımı Bilinç bozukluğu

COX: Siklooksijenaz, NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç; KVC: Kardiyovasküler cerrahi; GİS: Gastrointestinal sistem.



Şekil 8. Prostaglandin biyosentez basamakları ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması.^[60,65,67,71]

hem de COX-2'leri nonselektif olarak inhibe eden lor-noksikam gibi NSAİİ'ler daha efektif bulunmuştur.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların biyoeliminasyonu karaciğerde inaktive edilme ve böbrekten atılma şeklinde olmaktadır.^[71]

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların sık görülen yan etkilerinden birisi gastrointestinal sistemde meydana getirdikleri gastrik mukozal erozyon, gastrit, ülser gelişimi ve bunlara bağlı olarak gastrointestinal kanama ve perforasyon riskidir. Bu riskler COX-1 selektif ilaçlarda en yüksek oranda görülürken ilacın COX-2 selektivitesi arttıkça azalmaktadır. Bu amaçla hastanın riski düşük ve NSAİİ'ler kısa süreli kullanılacaksa proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Ancak yüksek riskli hastalarda ve uzun süreli tedavi verilecekse PGE1 analogları (misoprostol) profilakside kullanılabilir, tolere edemeyen hastalarda H2 reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri de tercih edilebilmektedir.^[60]

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların diğer önemli yan etkileri ise akut böbrek yetmezliği yapabilmeleridir. Renal kan akımının düzenlenmesinden sorumlu olan PGE₂ ve PGE₁₂ üretiminin bloklanması bu riske neden olmaktadır.^[60] Renal hastalık, kalp yetmezliği, siroz, diüretik [anjyiotensin dönüştürücü enzim

(ACE) inhibitörü] kullanımı, hipovolemi gibi nedenler bu riskin artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle aksi bir durum yoksa NSAİİ kullanılan hastalar iyi hidrate edilmelidirler.^[60,66]

Kardiyak cerrahide tüm NSAİİ'lerin perioperatif kullanımı kontrendikedir. Kalp cerrahisi dışındaki operasyonlarda düşük kardiyak riskli hastalarda perioperatif dönemde NSAİİ'ler kullanılabilir. Eğer hastanın kardiyovasküler riski varsa ve NSAİİ kullanımı düşünülyorsa tercih naproksen olmalı ve naproksen mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır.^[80] Parenteral verilmesi gerekiyorsa dengeli inhibisyon yapan bir NSAİİ aspirin ile birlikte verilebilir.

Parasetamol, metamizol, klasik NSAİİ'ler ve COX-2 spesifik NSAİİ'lerin doz, kullanım sıklığı, maksimum doz, etki başlangıç zamanı, etki süresi ve kendilerine has özellikleri Tablo 13'te özetlenmiştir.

4.3.2.3 Opioidler

Opioid ilaçlar başta SSS olmak üzere opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterir.^[60] Opioid reseptörlerinin aktive edilmesi nosiseptif nöronlar tarafından salınan eksitator nörotransmitterlerin presinaptik salınımlarını ve postsinaptik yanıtını inhibe etmektedir.^[60,65]

Tablo 11. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Salisilatlar	Aspirin Diflunisal Sodyum salisilat
Para-aminofenol türevleri	Asetaminofen (parasetamol)
Pirazolon türevleri	Metamizol Propifenazon
Fenilpropionik asit türevleri (profenler)	İbuprofen Flurbiprofen Naproksen Fenoprofen Ketoprofen Deksketoprofen
Fenilasetik asit türevleri	Diklofenak Ketorolak Tolmetin
İndolasetik asit türevleri	İndometazin Etodolak Sulindak
Fenamik asit türevleri	Etofenamat Mefenemik asit
Enolik asit türevleri	Meloksikam Tenoksikam Lornoksikam Piroksikam
Koksibler	Selekoksib Rofekoksib Valdekoksib Etorikoksib

Başlıca 3 tip opioid reseptörü bulunmaktadır, bu reseptörlerin klinik etkileri aşağıda kısaca belirtilmiştir.^[60,65,67,81]

Mü (μ): Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, fiziksel bağımlılık, kas rijiditesi, öfori, miyozis, üriner retansiyon, konstipasyon.

Delta (δ): Spinal analjezi, epileptojenik etki, üriner retansiyon, bulantı-kusma.

Kappa (κ): Spinal analjezi ve sedasyon.

Opioidler pek çok farklı açıdan sınıflandırılabilir. En önemlisi de etkinliklerine göre yapılan sınıflamadır. Opioid agonistlerin opioid reseptörlerine karşı yüksek afinitesi ve bağlandığında yüksek intrinsik aktivitesi vardır; bu sayede klasik opioidler için etki oluş-

turmaktadır. Parsiyel agonistler reseptöre karşı yüksek afiniteye sahip olmakla birlikte bağlandığında düşük intrinsik aktiviteye sahiptir; bu sayede ortamda agonist yokken agonistik ama daha zayıf etki oluşturur ancak agonist varsa onun bağlanmasını azaltarak etkisini azaltır.^[60] Agonist-antagonistler bazı durumlarda agonistik etki bazı durumlarda ise antagonistik etki gösterirler. Opioid antagonistler ise reseptöre karşı çok yüksek afiniteye sahip olmakla birlikte bağlandığında hiç intrinsik aktiviteye neden olmaz; sonuç olarak reseptörleri kapatıp opioid yanıtını engeller (Tablo 14).^[60,71]

Opioidlerin akut etkileri arasında: analjezi, solunum depresyonu, sedasyon, öfori, vazodilatasyon, bradikardi, öksürüğün baskılanması, miyozis, bulantı-kusma, iskelet kası rijiditesi, düz kas spazmı ve buna bağlı konstipasyon, üriner retansiyon ve biliyer spazm sayılabilir.^[60,67,83] Kronik etkileri arasında ise tolerans gelişimi ve fiziksel bağımlılık sayılabilir.^[83] Bunlar arasında en korkulan etki solunum depresyonuna neden olmalarıdır. Solunum depresyonu açısından risk faktörleri; daha önce opioid kullanımı olmayan hastada yüksek doz opioid verilmesi, uygulama yolu olarak IV yolun tercih edilmesi, beraberinde benzodiazepin, barbitürat, alkol gibi SSS'yi baskılayıcı ilaçların kullanılıyor olması, ileri yaş, karaciğer yetmezliği veya hepatik kan akımının azaldığı durumlar, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon-hipokapni ve solunumsal asidoz gelişimidir. Mortal seyredebileceği için özellikle risk faktörü bulunan hastalar çok yakından takip edilmelidir. Solunum depresyonu fark edildiğinde solunum desteklenmeli ve opioid antagonistlerinden (örn. nalokson) faydalanılmalıdır.^[82]

Opioid kullanımında önemli noktalardan biri de hastalar arası bireysel ilaç yanıtlarında ciddi varyasyonların olabileceği gerçeğidir. Hastaya ve komorbiditelerine uygun ilaç seçilmeli, hazır protokollere göre opioid başlanmalı, eğer hastaya verilen doza yeterli analjezik yanıt oluşmuyorsa opioid dozu %25–50 arttırılmalı ve eğer yine yanıt yeterli değilse opioid rotasyonuna gidilmeli veya adjuvan ilaçlara başvurulmalıdır.^[84] Opioid rotasyonu yapılacaksa eş analjezik doz tablolarından faydalanılmalı ve burada görülen dozun %25–50 oranında azaltılarak başlanması sağlanmalıdır.

Akut postoperatif analjezi genellikle IV veya IM yolla uygulanmakla birlikte oral, subkütan, transdermal ve nöroaksiyel yoldan da kullanılabilir. Genel

Tablo 12. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların siklooksijenaz (COX) selektivitelere göre sınıflandırılması

Nonselektifler	COX-1 selektifler	COX-2 selektifler	COX-2 spesifikler	COX-3 selektifler
Naproksen				
Diklofenak	Aspirin	Meloksikam	Selekoksib	
İbuprofen	İndometazin	Tenoksikam	Rofekoksib	Parasetamol
Piroksikam	Flurbiprofen	Etodolak	Etorikoksib	Metamizol
Lornoksikam	Ketorolak	Nimesulid	Parekoksib	
Deksketoprofen			Lumorakoksib	
Ketoprofen				

olarak opioidler karaciğerde metabolize edilip böbrekle atılır. Solunum depresyonu riski nedeniyle karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde birikerek mortal seyirli tablolara neden olabilmektedir.^[67,83] Bu nedenle organ fonksiyon bozukluğu olan hastalarda çok dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bu hastalar monitörize edilerek yakın takip edilmeli, bolus doz miktarı azaltılmalı ve doz aralığı uzatılmalıdır.^[84]

Çok sayıda opioid analjezik amaçlı kullanılmakta olup sık kullanılanlara ait uygulama yolu, ilaç dozu, kullanım sıklığı, etki başlangıç zamanı, etki süresi ve preparata ait özel durumlar Tablo 15'te özetlenmiştir.

4.3.2.4 Adjuvanlar

Adjuvan analjezikler, ağrı tedavisinde tek başlarına kullanıldıklarında anlamlı analjezi oluşturmayan ancak analjezik etkili ilaçlar ile birlikte kullanıldıklarında hem çok daha güçlü analjezi oluşmasını sağlayan hem de analjeziklerin daha düşük doz kullanılmasına imkân vererek yan etkileri azaltmaya yarayan ilaçlardır.

Bu amaçla antikonvülzanlar, antidepresanlar, NMDA reseptör antagonistleri, alfa-2 agonistler, LA'lar ve steroidler kullanılmaktadır. Bunlardan gabapentin ve pregabalin kalsiyum kanal blokajı yapan antikonvülzan ilaçlar olup opioid dozunu azaltma amacıyla veya postoperatif ağrının kronikleşmesinin engellenmesi amacıyla kullanılabilir.^[68] Genellikle preoperatif dönemde başlanmaları önerilmektedir. Ancak sedasyon başta olmak üzere yan etki sıklığı nedeniyle gabapentinoidlerin dikkatli bir şekilde ve olabildiğince düşük dozda kullanılmaları önerilmektedir.^[85] Bunun dışında NMDA reseptör antagonisti olması nedeniyle aynı zamanda potent bir analjezik olan ketamin de opioidlerin yetersiz kalmaları durumunda IV düşük dozlarda kullanılabilir.^[65]

Şiddetli akut ağrı, nöropatik ağrı, opioidlere dirençli ağrı gibi santral sensitizasyonun ön planda olduğu durumlarda etkili bir adjuvandır.^[66] Magnezyum da NMDA reseptör antagonisti olup postoperatif analjezide etkin bir adjuvandır. Alfa-2 agonistlerden klonidin ve deksmedetomidin analjezi amaçlı kullanılabilir. Ancak sedasyon ve hipotansiyona neden olmakta olup hemodinamik açıdan yakın takip gerektirmektedir.^[66] Nöroaksiyel, perinöral veya insizyonel olarak uygulanan LA'lar çok güçlü analjezi sağlayabilmektedir.^[85] Bunun dışında lidokainin IV kullanımı da sistemik analjezi sağlamak ve opioid ihtiyacını azaltmaktadır.^[66] Aynı zamanda COX inhibitörü olan steroidler de antiemetik etkisinin yanı sıra postoperatif ağrı tedavisinde de kullanılabilir.

4.3.3 Hasta kontrollü analjezi (HKA)

Benzer cerrahi girişimleri geçiren farklı hastalar çok farklı şiddetlerde postoperatif ağrı duyabilmekte ve bununla korele olarak çok farklı dozlarda analjezik ihtiyacı olabilmektedir. Dolayısıyla sabit bir postoperatif analjezi tedavisi bazı hastalarda yetersiz kalırken, bazı hastalarda ihtiyaçtan çok daha fazla ve gereksiz analjezik alımına neden olmaktadır. Hastanın ağrısının şiddetlendiği ve buna bağlı olarak analjezik ihtiyacı olduğu durumlarda ilgili servis hemşiresine ulaşması sonrası gerekli ilacın uygulanması ise hastanın analjeziğe ulaşma süresini uzatmakta ve yeterli ağrı kontrolünün sağlanamamasına neden olmaktadır.

Bu durum HKA pompası yani postoperatif ağrı kontrolünde etkili bir ilacın, hastanın ağrı düzeyine göre belirleyeceği ihtiyacı kadarını, kendi kendine, kolay ve hızlı bir şekilde uygulayabilmesine olanak sağlayan cihazların kullanımına neden olmuştur. HKA ile opioidler dışında ilaçların kullanımı çok yaygın değildir. Opioidlerle birlikte IV olarak NSAİ'lerin verilmesi, opioid doz

Tablo 13. Parasetamol ve NSAİİ'lerin farmakokinetikleri ve kullanım özellikleri^[60,61,67,76-78,80,89-91]

İlaç	COX selektivitesi	Doz, uygulama yeri ve uygulama sıklığı	Günlük maksimum doz (mg)	Etki başlangıç zamanı (dakika)	Etki süresi (saat)	Klinik özellikler
Parasetamol	COX-3	650 mg oral 4-6x1 1000 mg IV 4x1	4000 (çocuklarda 30-60 mg/kg)	15-30 10-20	4-6 4-6	Yüksek doz hepatotoksisite nedeni Gebelerde ve çocuklarda uygun Antiinflatuvar etki yok
Metamizol	COX3	8-16 mg/kg/gün oral 1000 mg IV 4x1	4000 4000	30-60	4-6 4-6	1/1000000 agranülostitoz görülme GIS, KVC, renal yan etki insidansı düşük Hızlı IV uygulama hidrasyon bozukluğunda hipotansiyon
Diklofenak	Nonselektif (zayıf COX-2)	50 mg oral 3x1 75 mg IM 2-3x1	150 150	30-60 15-30	4-8 4-6	GIS yan etki insidansı daha hafif Kardiyovasküler ve renal açıdan riskli
İndometazin	COX-1	25-50 mg oral 3x1	200	15-30	4-6	Depresyon vb. psikiyatrik bozuklukları agra ve edebilir. Antipiretik etkisi zayıf
Meloksikam	COX-2	7.5-15 mg oral 1x1	15	30-60	12-24	Uzun etkili olduğu için günde tek doz yeterlidir. GIS yan etkileri daha hafif
Tenoksikam	COX-2	20 mg IM-IV 1x1	20	15-30	12-24	Uzun etkili olduğu için günde tek doz yeterli olabilir.
Lornoksikam	Nonselektif COX-1,COX-2	8 mg IM-IV 8-16 mg oral 2x1	16	15	12	Hızlı etkilidir. GIS ve kardiyak güvenliği göreceli iyi Bazı çalışmalarda kontroprotetik ve antioksidan özellikleri gösterilmiştir.
Flurbiprofen	COX-1	100 mg oral 3x1	300	15-30	2-4	Nadiren ataksi, titreme ve miyoklonusa neden olabilir.
İbuprofen	Nonselektif (zayıf COX-1)	400 mg oral 4-6x1 400 mg IV 4x1	3200 3200	15-30 15-30	4-6 4-6	Çocuklarda uygun

Tablo 13 (devamı). Parasetamol ve NSAİİ'lerin farmakokinetikleri ve kullanım özellikleri^[60,61,67,76-78,80,89-91]

İlaç	COX selektivitesi	Doz, uygulama yeri ve uygulama sıklığı	Günlük maksimum doz (mg)	Etki başlangıç zamanı (dakika)	Etki süresi (saat)	Klinik özellikler
Naproksen	Nonselektif (zayıf COX-1)	275-550 mg oral 2x1	1650	15-30	7	Kardiyak riskli hastalarda nonkardiyak cerrahilerde NSAİİ'ler kullanılmak üzere tercih edilebilir (<7 gün). GIS yan etkileri sık
Deksetoprolfen	Nonselektif (COX-1 ağırlıklı)	50 mg IV 2-3x1	150	15-30	8-12	Hızlı etkilidir. GIS yan etkileri göreceli az
Etodolak	COX-2	200-400 mg oral 3-4x1	1200	15-30	4-12	GIS yan etkileri az Karaciğer hastalığı olanlarda göreceli güvenli NSAİİ
Ketorolak	COX-1	15-30 mg IV 4-6x1	120	<5	4-6	Potent analjezik ve zayıf antiinflamatuvar etkili Renal ve GIS riski yüksek; 5 günden çok kullanma
Selekoksisib	COX-2	200 mg oral 2x1	400	60-120	12-24	Sülfamid allerjisinde dikkat GIS ve platelet disfonksiyonu açısından güvenli Kardiyovasküler ve serebrovasküler artmış riskte dikkat

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç; COX: Siklooksijenaz; IV: İntravenöz; IM: İntramusküler; GIS: Gastrointestinal sistem; KVC: Kardiyovasküler cerrahi.

miktarını ve bulantı- kusma gibi yan etkileri azaltmıştır.^[87]

Lornoksikamın IV HKA'da daha az yan etkiye sahip olması nedeniyle uygun hastalarda morfine alternatif olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir. Fakat presipitasyonlara, ilaç uygunsuzluğuna neden olabileceği için lornoksikam HKA'da fentanil, ondansetron, tropisetron gibi ajanlarla birlikte aynı solüsyonda verilmemelidir.^[88]

HKA pompalarının sağladığı avantajlar, dezavantajlar, kullanım riskleri ve kontrendikasyonları Tablo 16'da özetlenmiştir.

Hasta kontrollü analjezi pompası programlanırken kullanılan parametreler şöyle özetlenebilir.^[84,92]

Bazal infüzyon: Hastanın cihazı aktifleştirmesine gerek olmadan sabit bir hızda ilacın devamlı olarak hastaya verilmesidir. Bazal doz uygulamasının belki de tek avantajı hastanın uyuduğu ve dolayısıyla bolus dozu aktifleştiremediği süre içerisinde düşük dozda da olsa analjezik almaya devam etmesini sağlamasıdır. Ancak bunun aksine hastanın ihtiyacı olmasa da ilaç almasına ve total ilaç dozunun yükselmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle kullanımı tartışmalı olup çoğu yazar tarafından önerilmemektedir. İlaç olarak opioid kullanılan HKA uygulamasında özellikle yaşlı, opioid duyarlı, ek olarak sedatif ilaç alan, obstrüktif uyku apnesi olan veya morbid obez hastalarda solunum depresyonu riskini arttırdığı için önerilmemektedir.^[84]

Bolus doz: Hasta pompanın butonuna her basışında verilmesi planlanan ilaç dozudur. Etkili analjezi sağlayabilecek en düşük doz seçilmelidir.

Kilit zamanı: Hastanın başarılı bir şekilde bolus doz aldıktan sonra ne kadar süre ile cihazı aktifleştiremeyeceğini

Tablo 14. Opioidlerin etkinliklerine göre sınıflandırılması^[82]

Agonistler	Parsiyel agonistler	Agonist-antagonistler	Antagonistler
Morfin			
Kodein			
Oksikodon			
Fentanil		Pentazosin	Nalokson
Sufentanil	Buprenorfin	Nalbufin	Naltrekson
Alfentanil		Butorfanol	
Remifentanil			
Meperidin			
Metadon			

ayarlar. Bu sürede hasta cihazın butonuna basmış olsa bile cihaz ek doz vermeyecek ve böylelikle aşırı doz alımından sakınılmış olacaktır. Bu süre ayarlanırken bolus doz olarak verilen ilacın klinik etkisinin ortaya çıkacağı süre dikkate alınır. Bolus dozun muhtemel etkisi ortaya çıktıktan sonra eğer yeterli gelmediyse hastanın yeniden bolus doz almasına olanak tanır.

Saatlik veya 4 saatlik limit: Belirlenen süre zarfında (genelde saatlik veya 4 saatlik) hastanın alabileceği maksimum ilaç miktarını belirler. Güvenlik amacıyla belirlenen bir parametre olup bolus doz ve kilit aralığına bağlı olarak hastanın o süre zarfında komplikasyona neden olabilecek yüksek dozda ilaç almasını engeller. Belirlenen ilaç miktarına ulaşıldığında o zaman dilimi tamamlanana kadar kilit zamanı izin verse bile ek bolus doz alınmasına engel olur.

Burada hastanın ihtiyacına göre IV ya da yerleştirilecek kateter yoluyla epidural veya perinöral yol tercih edilebilmektedir. Tercih edilen uygulama yoluna uygun olarak seçilen analjezik ilaç veya ilaç karışımı sağlık ekibi tarafından belli hacim ve konsantrasyonda hazırlanır ve HKA pompasına takılır. Yine sağlık ekibi ve hekim tarafından pompa programlanır ve sonrasında hastaya ilgili kullanım eğitimi yapılarak bağlanır. HKA pompalarında sık kullanılan ilaçlar ile örnek ilaç hazırlama ve programlama ayarları Tablo 17'de gösterilmiştir.

5. AKUT POSTOPERATİF AĞRININ

KRONİKLEŞMESİ

Her yıl dünyada yaklaşık 300 milyon cerrahi girişim yapılmaktadır. Minör girişimlerden sonra bile ilk 24-

48 saatte şiddetli ağrı tanımlanabilmektedir. Akut ağrının 60–90 günü aşan bir dönemde ısrar etmesi kronik bir döneme geçişi göstermektedir ve kronik postoperatif ağrı (KPA) olarak sınıflandırılmaktadır. KPA'nın insidansı ile ilgili olarak birçok farklı oranlar (%3–85) bildirilmekle beraber son zamanlarda yapılan bir Avrupa anket çalışmasında bu oran %11.8 (%9.7–13.9) olarak belirtilmiştir.^[94] Bu çalışmada KPA görülen hastaların %35.4–57.1'inde nöropatik ağrı bulguları da saptanmıştır. Nöropatik ağrının varlığında, ağrının şiddeti ve bunun yaşam kalitesine etkisi genellikle daha fazladır. Cerrahiden sonra KPA ortalama 14.6–26.3 ay kadar sürebilir.^[95]

Tablo 18'de KPA gözlenen cerrahi girişimlerin bazıları belirtilmiştir.^[96] Buna göre KPA en sık torakotomi, amputasyon ve mastektomi hastalarında gözlenmektedir.

Kronik postoperatif ağrı gelişimi sırasında; nöronlar ve mikroglia arasındaki etkileşimler ve nörotrofik faktörlere sekonder olarak inatçı/uyum bozucu nöroplastik değişiklikler gelişir. Kronik ağrı yerleşirken mikroglia intraselüler sinyalleri upregüle olarak sürekli aktive olur. Sonuçta nöronların sürekli uyarılması ile ağrı algılanır.^[97] KPA'nın gelişmesinde periferik ve santral yanıt mekanizmaları devreye girer. Periferik sensitizasyonun oluşmasında sinir büyüme faktörü, interlökin 1 β ve kemokin bağı rol oynar. Santral sensitizasyonun belirtileri allodini ve hiperaljezidir. Son zamanlarda postoperatif ağrının gelişmesi ya da daha kötüleşmesinde opioidlerin potansiyel rolü ile ilgili olarak kanıtlar artmaktadır.^[98] Suzan ve arkadaşları preoperatif dönemde kullanılan kronik opioidlerin akut postoperatif ağrıyı kötüleştirdiğini, bu nedenle postoperatif analjezide multimodal analjezik yöntemlerin daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.^[99] Cerrahi esnasında kullanılan opioidler NMDA reseptörleri ve glial hücre aktivasyonuna neden olarak postoperatif hiperaljeziye yol açabilir.

Kronik postoperatif ağrının gelişmesinde preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlere ait çeşitli risk faktörleri vardır (Tablo 19).^[100] Montes ve arkadaşları altı klinik faktörün KPA gelişim riskinde %73 oranında öngörülebileceğini bildirmişlerdir: 1. Cerrahi girişim, 2. Yaş, 3. Fiziksel sağlık durumu, 4. Mental sağlık durumu, 5. Cerrahi alandaki preoperatif ağrı, 6. Başka bir bölgedeki preoperatif ağrı.^[95] Beş yüz dok-

Tablo 15. Opioidlerin farmakokinetikleri ve kullanım özellikleri^{60,61,67)}

İlaç	Uygulama yolu	Doz ve uygulama sıklığı	Etki başlangıcı (dakika)	Etki süresi (saat)	Klinik özellikler
Kodein	Oral	40 mg 4x1	15-30	4-6	Prodrug'dır: karaciğerde CYP-2D6 enzimi ile morfine dönüşerek etkisi oluşur. Enzim aktivitesi düşük olanlarda, enzimi inhibe eden ilaçlarla alındığında, karaciğer yetmezliği olanlarda bu dönüşüm yetersiz ve klinik etkisi zayıf/öngörülmez. Renal yetmezlikte dozu ve doz sıklığı azaltılmalı
Tramadol	Oral	50-100 mg 4-6x1	<60	3-6	Karaciğerde çok daha potent M1 metabolitine dönüşür (opioid bağlanma potansı 200 kat) Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde dozu ve doz sıklığı azaltılmalı
	IV	50-100 mg, 4-8x1	10-15	4-8	Serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu yaparak inen inhibitör yolak üzerinde güçlendirici etki gösterir.
Morfin	Oral	15-30 mg 4-6x1	15-60	2-6	Karaciğerde morfin 3 glukuronid (toksik) ve morfin 6 glukuronide (2-4 kat daha potent) dönüşür ve böbrek ile atılır.
	IM	10 mg 4-6x1	1-5	2-7	Karaciğer yetmezliğinde metabolize olamayacağı için birikir: dozu ve doz sıklığını azalt.
	Subkütan	10 mg 4-6x1	5-10	2-7	Böbrek yetmezliğinde morfin 3 glukuronid biriktği için nörotoksitesite gelişir: hafif yetmezlikte dozu ve doz sıklığını azalt; ağır yetmezlikte kontrendike
	IV	3-5 mg 6-8x1	<1	2-7	
Oksikodon	Oral	5-10 mg 4-6x1	10-15	3-6	Karaciğerde CYP-2D6 enzimi ile oksimorfona dönüşür. Enzim aktivitesi düşük olanlarda, enzimi inhibe eden ilaçlarla alındığında, karaciğer yetmezliği olanlarda bu dönüşüm yetersiz ve klinik etkisi zayıf olabilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde dozu ve doz sıklığını azaltarak dikkatlice kullanılabilir.
Fentanil	IM	25-100 µg (gereğinde)	7-15	1-2	Karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri inaktif ve nontoksiktir
	IV	25-100 µg (gereğinde) veya 1.5-2.5 µg/kg/saat infüzyon	<0.5	1	Hem karaciğer hem de böbrek yetmezliğinde doz kısıtlamasına gidilmeden kullanılabilir. Eğer infüzyon yapılırsa etki süresi uzayabileceği için doz yine de azaltılmalıdır. Solunumu deprese edici etkisi potenttir ve analjezik etkisinden daha uzun sürer. Morfine nazaran daha az histamin deşarjı, sedasyon ve konstipasyon yapar.
Meperidin	IM	75-100 mg, 6-8x1	1-5	2-4	Karaciğerde metabolize olarak normeperidine dönüşür: nörotoksiktir ve böbrekten atılır.
	IV	25-50 mg, 8x1	<1	2-4	Diğer opioidlerin aksine taşikardiye neden olur, postoperatif titreme tedavisinde etkilidir. Karaciğer yetmezliğinde metabolize olamayacağı için birikir: dozu ve sıklığı azaltılmalıdır. Böbrek yetmezliğinde kontrendike: normeperidin birikir ve nörotoksik-epileptojenik etki

Tablo 15 (devamı). Opioidlerin farmakokinetikleri ve kullanım özellikleri^[60,61,67]

İlaç	Uygulama yolu	Doz ve uygulama sıklığı	Etki başlangıcı (dakika)	Etki süresi (saat)	Klinik özellikler
Remifentanil	IV	0.025–0.2 µg/kg/dakika Devamlı infüzyon	1	5–10	Subkütan uygulamada lokal irritasyon yaptığı için kullanılmaz. Postoperatif ağrı tedavisinde çok kısa süreli kullanılmalıdır. Plazma ve doku esterazları tarafından nonspesifik olarak metabolize edilir. Sadece monitörize takip altında ve anesteziyolog gözetiminde (çoğu zaman YBÜ şartlarında) kullanılabilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinden etkilenmez, doz ayarlamasına gerek yoktur. Uzamış infüzyonlarda etki sonlanım süresi uzayabilir.

IV: İntravenöz; IM: İntramusküler; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

san üç hastanın izlendiği diğer bir çalışmada “Douleur Neuropathique 4 (DN4)” anketi kullanılmış ve postoperatif sıfırinci ve ikinci günlerde %5.6 ve %12.9 nöropatik ağrı saptanmıştır. İkinci ayda ise %39 hastada ağrının sürdüğü ve bunların %33’ünün nöropatik bir komponent gösterdiği bulunmuştur.^[101]

Kronik postoperatif ağrının gelişiminde genetik yapı ile ilgili sorumlu olabilecek birçok çalışma mevcuttur. 2001–2017 yılları arasında yapılan çalışmalarda postoperatif ağrı ile ilgili 38 adet gen saptanmıştır. Bunların 31 tanesi KPA ile ilgilidir. Ayrıca 12 adet genin her iki postoperatif ağrı modelinde ortak olduğu bildirilmiştir.^[102]

Kronik postoperatif ağrı gelişme olasılığı olan hastalarda cerrahiden önceki gün yapılan ayrıntılı değerlendirme çok önemlidir.

5.1 Kronik Postoperatif Ağrının Yönetim ve Tedavi Stratejileri

5.1.1 Multimodal analjezi

Postoperatif ağrı tedavisinde artık yaygın biçimde multimodal analjezi teknikleri kullanılmaktadır. Bu yöntemle farklı bölgeler hedef alınarak iyi bir analjezi ve daha az opioid gereksinimi sağlanmaya çalışılmaktadır. Multimodal analjezide kullanılan birçok ilaca rejyonel analjezi teknikleri de eklenebilmektedir. Multimodal analjezi ile opioid yan etkilerinden kaçınmak mümkün olmakta ayrıca hızlı taburculuk ve düşük maliyet elde edilmektedir.

5.1.2 Periferik sensitizasyonun azaltılması

Bu amaçla NSAİİ ve kortikosteroidler kullanılabilir. NSAİİ’ler spinal ve periferik COX enzimlerini inhibe ederken parasetamol santral COX transkripsiyonunu inhibe edebilir. NSAİİ’ler analjeziyi düzeltir, opioid gereksinimi azaltır ve opioid yan etkilerini azaltır. Selektif NSAİİ’ler (koksibler) nonselektif NSAİİ’ler ile benzer etkinliğe sahiptir. Ancak koksiblerin daha az kanamaya yol açmak, gastrik yan etkilerinin daha az olması, bronkospazma yol açmama gibi olumlu özellikleri postoperatif uygulamalarda üstünlük sağlayabilir. Rofekoksibde gözlenen kardiyak komplikasyonlar parekoksib ve selekoksib kullanımlarında bildirilmemiştir. NSAİİ’lere parasetamol eklenmesi ile analjezik etkinlik daha da artar. Kortikosteroidlerle ise doku hasarı ile ilişkili inflamasyonun yol açtığı periferik ve santral sensitizasyonun tedavisi hedeflenir. Kortikosteroid

Tablo 16. Hasta kontrollü analjezi (HKA) pompasının özellikleri^[84-86,89-92]

Avantajları	Dezavantajları	Riskleri	Kontrendikasyonları
Yüksek hasta memnuniyeti Azalmış ilaç kullanımı Azalmış ilaç yan etkileri Sağlık ekibine daha az ihtiyaç duyulması	Pompanın bağlanacağı sağlam bir kateter olmalıdır (IV, epidural, perinöral). HKA cihazı ve seti gereklidir. Cihazı hazırlayan sağlık ekibinin programlama ve hazırlama konusunda tecrübeli olması gerekir.	Yanlış ilaç, konsantrasyon veya programlama ciddi yan etkilere, komplikasyonlara, overdoza neden olabilir. Hastanın kendi ihtiyacını belirleyebilecek ve cihazı etkin kullanacak bilişsel seviyeye sahip olması gerekir. Hasta yerine hasta yakınının kullanması genellikle gereksiz fazla ilaç alımına neden olmaktadır.	Mental ve fiziksel olarak cihazı kullanabilecek durumda olmayan hastalar Kullanılması planlanan ilaca karşı allerji hikayesi

Tablo 17. İntravenöz hasta kontrollü analjezi pompası örnek ayarlar^[92,93]

Uygulama yolu	İlaç, doz ve konsantrasyon	Bazal infüzyon	Bolus doz	Kilit zamanı	4 saatlik limit
İntravasküler	Tramadol hidroklorür	0-20 mg/saat	10 mg	5-10 dk	150 mg
İntravasküler	Morfin hidroklorür	0-2 mg/saat	1-2 mg	10 dk	20-30 mg
İntravasküler	Fentanil sitrat	0-50 mcg/saat	10-20 mcg	5-10 dk	400 mcg
Epidural	Bupivakain %0.125 +Fentanil 5 mcg/mL	4 mL/saat	4 mL	20 dk	30 mL
Perinöral	Bupivakain %0.125-0.25	5-8 mL/saat	2 mL	15-20 dk	40 mL

olarak sıklıkla deksametazon tercih edilir. 4-8 mg IV deksametazon ile postoperatif bulantı ve kusmayı da azaltmak mümkündür. Ayrıca intraoperatif dönemde kullanılan 4-20 mg deksametazon ile akut postoperatif ağrıda azalma gözlenirken glukokortikoidlerin KPA'yı azaltması ile ilgili henüz kanıt yoktur.^[103]

5.1.3 Santral sensitizasyonun azaltılması

Subanestezi dozda kullanılan ketamin nonkompetitif biçimde NMDA reseptör antagonizması sağlar. 0.1 mg/kg/saatte uygulanan ketamin infüzyonu ile düzgün bir analjezi ve opioidlere bağlı gelişen bulantı/kusmada azalma sağlanabilmektedir.^[104] Ketaminin KPA üzerine olan etkisi halen farklı araştırmalarla devam etmektedir. Chaparro ve arkadaşlarına ait bir meta-analizde farklı gruplarda 14 çalışma değerlendirilmiştir.^[105] Buna göre peroperatif olarak 24 saat kullanılan ketamin ile postoperatif altı aya varan sürede iyi bir analjezi sağlanabilmektedir. Alfa-2 agonisti olan klonidin ve deksmedetomidin santral ve perife-

rik mekanizmalarla etki sağlayabilir. Meme cerrahisi geçiren hastalarda 24 saat kullanılan IV deksmedetomidinin plaseboya göre daha anlamlı bir analjezi sağladığı bildirilmiştir.^[106] Ancak farklı hasta gruplarında başka çalışmalara da ihtiyaç vardır. Gabapentin ve pregabalin kalsiyum kanalları üzerinden santral sensitizasyonun modülasyonuna yardım eder. Gabapentinden ziyade pregabalin ile daha yüz güldürücü sonuçlar bildirilmektedir. Pregabalinin 150-300 mg dozu ile başlayıp 2-10 gün süre ile 75-150 mg dozla devamı önerilmektedir. Bu doz şeması ile kardiyak, diz, tiroid ve spinal cerrahi sonrası üç aya kadar varan analjezik periyot tanımlanmıştır.^[107]

Rejyonel analjezi teknikleri, sinir blokları veya devamlı infüzyonlar nosiseptif ve inflamatuvar sinyallerin periferden SSS'ye iletimini bloke eder. Rejyonel analjezi tekniklerinin kullanıldığı preemptif analjezi de umut verici olabilir. Batın cerrahisinde uygulanan nöroaksiyel analjezinin segmental ve heteroseg-

Tablo 18. Cerrahi girişime göre gelişen kronik postoperatif ağrı insidansı

Cerrahi tipi	3 aydan çok orta-fazla şiddetli ağrı (%)
Amputasyon	30–81
Sezaryen	15.4
Torakotomi	61–70
Herni onarımı	5–35
Mastektomi	20–50
Kalça protezi	7–23
Kolesistektomi	3–56
Histerektomi	5–32

mental nosiseptif inputları bloke edebileceği bildirilmiştir.^[108] Bu sayede yaralanma sonrası spinal hiperksitabilite ve nöroplasti önlenir.

Sonuç olarak; akut postoperatif ağrının kronikleşme süreci ve sonrası ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Halen riskli hastaların preoperatif dönemde iyi değerlendirilmesiyle ve multimodal ajanlarla bu önemli sorun çözülmeye çalışılmaktadır. Postoperatif beklenen ağrı şiddetine göre multimodal analjezi seçenekleri planı Tablo 20'de özetlenmiştir.

6. ÖZEL DURUMLARDA AKUT POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

6.1 Çocuk Hastalarda Postoperatif Ağrı Tedavisi

Yenidoğan ve bebekler dahil tüm çocuk hastalarda da ağrı, erişkinlerdekine benzer olumsuz etkilere sahiptir. Çocuk hastaların ağrısı sadece çocuğu değil, aileyi ve çocuğun bakımını veren sağlık çalışanlarını da etkiler. Çocuklardaki ağrı tedavisi prensip olarak ağrının giderilmesinin yanı sıra bulantı, kusma ve sedasyondan sakınılmasını gerektirir.

Geçirilecek cerrahi işlemde önce çocuk ve ailenin cerrahi işlem, anestezi uygulaması hakkında bilgilendirilmesinin yanı sıra olası ağrı ve tedavisi konusunda da bilgilendirilmesi çocuk ve ailenin anksiyetesini azaltması ile birlikte tedaviye uyumunu kolaylaştırır. Bu konuda çocukların yaşlarına uygun olarak hazırlanmış resimli kitapçıklar, videolar oldukça faydalı olacaktır.

Ağrı tedavisinin yönetilmesinde en önemli noktalardan biri ağrı ve tedavinin sürekli olarak takip edilmesi

Tablo 19. Kronik postoperatif ağrı için genel risk faktörleri

1. Preoperatif faktörler
 - 1 aydan uzun süren hafif-şiddetli ağrı
 - Tekrarlayan cerrahi girişimler
 - Preoperatif anksiyete
 - Kadın cinsiyet
 - Genç yaş
 - Genetik yatkınlık
2. İntraoperatif faktörler
 - Cerrahi esnasında sinir hasarı riski
3. Postoperatif faktörler
 - Ağrı
 - Bölgesel radyoterapi
 - Depresyon
 - Nörotoksik kemoterapi
 - Psikolojik hassasiyet
 - Nörotik kişilik yapısı
 - Anksiyete

ve değerlendirilmesidir. Problemsiz bir cerrahi süreç sonrası postoperatif ağrı giderek azalır ve sonlanır. Ancak cerrahiden sonraki özellikle ilk birkaç gün ağrı düzeyi ve yanıtı göre tedavinin yeniden düzenlenmesi gereklidir ve olası yan etkiler açısından da hasta takip edilmelidir. Bu değerlendirmeler; ağrı tedavisi sırasında, analjezik planlaması yapmak kadar hastanın takibi sırasında doz arttırılması, azaltılması, ek ilaç başlanması ve kesilmesine karar vermekte yol gösterici olacaktır.

Çocuklar ağrıyı yaş ve gelişim özelliklerine göre farklı şekilde ifade ederler. Çocuklarda ağrının değerlendirilmesi daha önce anlatıldığı için burada tekrar bahsedilmeyecektir.

İlaç seçimi ve uygulama yolu: Orta düzey ağrıya bile ilaç ve uygulama yöntemlerinin multimodal uygulanması kullanılan ilacın daha düşük dozda kullanılarak olumsuz etkilerinden sakınılmasını sağlarken, ağrının daha etkili tedavi edilmesini sağlar. İntraoperatif 0.5 mg/kg subanestezi dozundaki ketamin intraoperatif ve erken postoperatif ağrı tedavisinde opioid gereksinimini azaltacaktır.^[63,109]

Bu amaçla çocuklarda parasetamol, metamizol, NSAİİ, opioidler ve LA farklı kombinasyon ve dozlarda kullanılabilir. Oral, IV, rektal yol ve LA'nın santral ve

Tablo 20. Farklı tip cerrahi işlemler ve postoperatif beklenen ağrı şiddetine göre ağrı tedavisi seçenekleri

Hafif düzeyli ağrı	Orta düzeyli ağrı	Şiddetli ağrı
Örneğin; İnguinal herni Varis Laparoskopik Kolesistektomi	Örneğin; Kalça replasmanı Histerektomi Mastektomi Çene cerrahisi	Örneğin; Torakotomi Üst abdominal cerrahi Kalça replasmanı Koroner baypas Aortik cerrahi Amputasyon Spinal füzyon
		<ul style="list-style-type: none"> • Parasetamol ve LA'lerle kesi yeri infiltrasyonu • NSAİİ (kontrendike değilse) • Epidural blok ya da majör periferik sinir veya pleksus bloğu ya da gövde alan blokları, IV opioidle hasta kontrollü analjezi
	<ul style="list-style-type: none"> • Parasetamol ve LA'lerle kesi yeri infiltrasyonu • NSAİİ (kontrendike değilse) • Periferik sinir bloğu (tek enjeksiyon ya da sürekli) veya IV opioidle hasta kontrollü analjezi • Gövde alan blokları 	
<ul style="list-style-type: none"> • Parasetamol ve LA'lerle kesi yeri infiltrasyonu • NSAİİ (kontrendike değilse) • Rejyonel blok analjezi veya zayıf opioid veya eğer gerekirse ufak artan dozlarla güçlü opioid • Gövde alan blokları 		

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç; IV: İntravenöz; LA: Lokal anestezi.

periferik bloklarla uygulanması çocuklarda en sık tercih edilen uygulama yollarıdır.

Santral bloklar ve cerrahi işleme uygun farklı periferik blok ve teknikler uygun doz ve ilaçla intraoperatif ve postoperatif ağrı tedavisinde güvenli ve etkin şekilde kullanılabilir (Bu konuda daha detaylı bilgi için Avrupa ve Amerika Rejyonel Anestezi ve Avrupa Pediatrik Anestezi Derneklerinin kılavuzlarına erişilebilir.). Çocuklarda daha az sistemik toksisite riski nedeniyle levobupivakain ve ropivakain bupivakaine tercih edilebilir.^[63-110]

6.1.1 Çocuklarda postoperatif ağrı tedavisinde NSAİİ ve parasetamol doz önerileri

Nonopioid analjezikler çocuklarda postoperatif ağrı tedavisinde özellikle IV formları klinik kullanıma girdik-

ten sonra sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 21). Genellikle hafif ve orta düzeyde ağrıya tek başlarına, ciddi ağrıya ise opioidlerle kombine şekilde kullanılırlar.^[62,63,109]

Almanya, Avusturya, Hollanda gibi bazı ülkelerde metimazol travma sonrası veya ameliyat sonrası orta veya şiddetli akut ağrı ve spazm tedavisi, kanser ağrısı ve migren tedavisinde kullanılırken Japonya, İngiltere ve ABD'de ise kullanımını agranülositoz nedeniyle yasaklanmıştır.

Parasetamol: Postoperatif ağrı tedavisinde oral ya da rektal yolla kullanılacaksa etkin plazma konsantrasyonuna hızla erişilmesi için daha yüksek doz ile başlanır ve sonrasında ihtiyaca göre 4-6 saat aralıkla tek başına veya multimodal analjezinin bir komponenti olarak günlük maksimum doza uyulmalıdır.

Tablo 21. Çocuk hastalarda kullanılan nonopioid analjezikler ve doz önerileri

İlaç	Uygulama yolu	Doz
Diklofenak	Oral, rektal	1 mg/kg/8 saatte bir
Metamizol ⁺	Oral, rektal, IV	10 mg/kg/gün 6 saatte bir
İbuprofen	Oral, rektal	10 mg/kg/8 saatte bir
Ketorolak*	IV	0.5–1 mg/kg maksimum 30 mg tek doz veya sürekli infüzyon
Parasetamol	Rektal	40 mg/kg ilk dozu takiben 30 mg/kg 8 saatte bir
	Oral	20 mg/kg ilk dozu takiben 30 mg/kg/8 saat
	IV	10–15 mg/kg doz 4–6 saatte bir
	IV, yenidoğan ve <10 kg çocuklar için	7.5 mg/kg maksimum 6 saatte bir
	Yenidoğan, rektal	20 mg/kg ilk dozu takiben 30 mg/kg/12 saat
	Yenidoğan, oral	30 mg/kg ilk dozu takiben 20 mg/kg/8 saat

IV: İntravenöz; IM: İntramusküler; +: Ülkemizde her bir ampulde 0.5 g/mL metamizol sodyum içeren IV/IM formu vardır; 3 aydan ve 5 kg'dan küçük bebeklere önerilmemektedir; *: Ülkemizde her bir ampulde 30 mg/mL ketorolak trometamol içeren IV/IM formu vardır; 16 yaşından küçükler için önerilmemektedir.

Çocuk hastalarda IV parasetamol için maksimum günlük doz;

- ≤10 kg: 30 mg/kg/gün, yenidoğan için uygulanacak doz sulandırılarak 15 dakikada uygulanmalıdır.
- 10 ile ≤33 kg: 60 mg/kg/gün (maksimum 2 g)
- 33 ile ≤50 kg: 60 mg/kg/gün (maksimum 3 g)
- >50 kg ancak hepatotoksisite için ilave risk faktörü var ise her doz 1 g ve maksimum 3 g/gün
- ≥50 kg ve hepatotoksisite için ilave risk faktörü yok ise her doz 1 g ve maksimum 4 g/gün'dür.

İbuprofen: Oral, rektal ya da IV formu vardır. Üç aydan büyük veya >6 kg çocuklarda kullanılabilir. Beklenen gastrointestinal sistem kanama riski olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Oral:

- 5–8 kg çocuklar için: 50 mg oral, ihtiyaca göre her 6–8 saatte bir (maksimum 4 doz/gün)
- 8–11 kg çocuklar için 75 mg oral, ihtiyaca göre her 6–8 saatte bir (maksimum 4 doz/gün)
- 1 yaş ≤12 yaş: 5–10 mg/kg oral, ihtiyaca göre her 6–8 saatte bir (maksimum 40 mg/kg/gün veya 4 doz/gün)
- ≥12 yaş: başlangıç dozu 200 mg oral, ihtiyaca göre 4–6 saatte bir (ihtiyaca göre 400 mg doz 4–6 saatte bir uygulanabilir, maksimum doz 1200 mg/gün).

Parenteral:

İbuprofenin ülkemizde 800 mg/8 mL olan IV formu vardır ve 17 yaş altı için ağrı tedavisinde bu formun kullanımı önerilmemektedir. Ancak parenteral formu

altı aydan büyük çocuklarda, aşağıdaki doz önerileri ile bazı ülkelerde kullanılmaktadır.^[111,112]

- 6 ay–12 yaş: 10 mg/kg IV, ihtiyaca göre her 6–8 saatte bir (maksimum tek sefer doz 400 mg, 40 mg/kg/gün veya 2400 mg/gün, hangisi daha az ise)
- 12 yaş–17 yaş: 400 mg IV ihtiyaca göre her 6–8 saatte bir (maksimum: 2400 mg/gün)

Metamizol: Metamizol Almanya'da, NSAİİ'lere benzer analjezik etkisi, fakat daha az gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler yan etkileri ile çocuk perioperatif ağrı tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak gösterilmektedir.^[80,113,114] ABD, Japonya ve İngiltere de ise agranülositoz riski nedeniyle yasaklanmıştır.

2015 yılında yayınlanan 16 merkezli 1177 çocukta yapılan bir çalışmaya göre postoperatif ağrıyı önlemek veya tedavi etmek amacıyla verilen tek doz metamizol uygulamasında hemodinamik, anafilaktik, respiratuvar reaksiyonlar (<0.3%) ve agranülositoz gibi ciddi yan etkiler altı yaşına kadar olan çocuklarda çok düşük bulunmuştur.^[74] Bu durum yanlış algıya sebep olmamalıdır, çünkü olgu sunumlarında ateş kontrolü için tekrarlanan dozlarda metamizol verilen ve agranülositoz gelişen üç çocuğun yaşlarının dört, dokuz ve 17 olduğu belirtilmiştir. Bu üç olgu da steroid ve hematopoietik büyüme faktörü tedavisi ile düzelmiştir.^[115–117]

Ülkemizde akut postoperatif ağrı yönetiminde kullanımı yaygın değildir. Erken veya geç dönemde ortaya çıkabilecek pansitopeniden çekilmektedir.

Tablo 22. Çocuk hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan opioidler ve doz önerileri

İlaç	Doz
Morfin	Yenidoğan 0.02 mg/kg/8 saat
	Yenidoğan, sürekli infüzyon 0.01–0.05 mcg/kg/saat ya da 0.5–1 mg/kg/24 saat
	Çocuk 0.05–1 mg/kg/6 saat
	Çocuk, sürekli infüzyon 0–30 mcg/kg/saat
Fentanil	Cerrahi tipine uygun 1–4 mcg/kg
	Sürekli infüzyon 125 mcg/kg/saat
	Oral fentanil sitrat transmukozal lolipop 15–20 mcg/kg
Remifentanil	Cerrahi 0.5–1 mcg/kg/dakika
	Yoğun bakım 0.1–0.05 mcg/kg/dakika
Kodein*	Genellikle parasetamol supozituar veya şurup şeklinde kullanılır 0.5–1 mg/kg/4 saat
Tramadol*	IV, IM, PO, rektal 1–1.5 mg/kg
	sürekli infüzyon 0.25 mg/kg/saat
Oksikodon	<50 kg 0.1–0.2 mg/kg 4–6 saatte bir (maksimum 5–10 mg doz)
	≥50 kg 5–10 mg doz 4–6 saatte bir

IV: İntravenöz, IM: İntramusküler; PO: Peroral; *: "Food and Drug Administration (FDA)" ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın kararı uyarınca kodein ve tramadolün 12 yaş altındaki çocuklarda ve 18 yaş altı hastalarda adenoid ve tonsil cerrahisi sonrası kullanılması sınırlanmıştır.^[118,119]

Kullanımı gerektiğinde 15 yaşından küçük çocuklarda metamizolün damla şekli tercih edilmelidir ve üç aylıktan daha küçük ya da 5 kg'dan düşük ağırlıktaki bebeklere verilmemelidir.

6.1.2 Çocuklarda postoperatif ağrı tedavisinde opioidler ve doz önerileri

Opioidler erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da en efektif analjeziklerdir, sıklıkla intraoperatif ve erken postoperatif ağrı tedavisinde kullanılırlar. Ancak opioidler çocuklarda postoperatif ağrı tedavisinde kullanıldığında vital bulgular monitörize edilmelidir. Güçlü opioidler, özellikle de küçük çocuklarda kullanıldığında, solunum depresyonu gibi yan etkilerinden sakınmak için gerektiğinde invaziv solunum desteği sağlanabilecek koşullarda kullanılmalıdır. Opioid gereksinimini azaltmak için parasetamol ve/veya NSAİİ'ler mutlaka ağrı tedavisine eklenmelidir (Tablo 22).^[62,63]

Fentanil ve fentanil türevleri genellikle anestezi sırasında ya da yoğun bakımda analjezi ve sedasyon amacıyla sürekli infüzyon olarak kullanılır. Morfinden çok daha güçlüdürler (sufentanil 1000 kat), etkileri hızlı başlar ve solunumu baskılayabilir, ayrıca kas rijiditesine neden olarak solunum üzerine daha da olumsuz etkiye neden olabilirler.

Nalokson; opioid antagonisti olarak IV/IM 10 mcg/

kg doza kadar titre edilebilir. Opioidlerin solunum depresyonu gibi yan etkilerinin yanı sıra sedasyon ve analjezi gibi yan etkilerini de antagonize eder. Kırk-altmış dakika yarı ömrü nedeniyle solunum depresyonu, özellikle uzun etkili opioidlerde, yeniden ortaya çıkabilir. Antagonize edilecek dozun hızlı uygulanması çocuklarda hipertansiyon, taşikardi ve konfüzyona neden olabilir.

Opioidlere bağlı bulantı-kusma tedavisi için deksametozon 0.15 mg/kg/8 saatte bir ve ondansetron 0.05–0.1 mg/kg/ 8 saatte bir uygulanabilir.

Kodein ve tramadol zayıf opioidler olarak; güçlü opioidlerle kıyaslandığında orta düzeyde analjezik özelliği ve daha az hipnotik ve sedatif etkisiyle birlikte düşük bağımlılık riski nedeniyle çocuk ve erişkin hastalarda ağrı tedavisinde tek veya diğer analjeziklerle kombine olarak sıklıkla kullanılmaktaydı. Ancak "Food and Drug Administration (FDA)"; 2015 yılında kodeinin, 2017 yılında da tramadolün kullanımını, 12 yaş altındaki çocuklarda ve 18 yaş altındaki hastalarda, adenoid-tonsil cerrahisi ve emziren annelerde süte geçebildiği için kısıtlamıştır. Bu etki sitokrom P4502D6 (CYP2D6) aktivitesinin kişisel farklılıklara bağlı değişken olabilmesi ve enzim aktivitesi yüksek bireylerde aktif metabolitlerin hızla plazma düzeyini arttırması ile görülmektedir. Ülkemizde de 2018 yı-

lında iki ilacın kullanımı aynı hasta popülasyonunda sınırlandırılmıştır.^[118-121]

Avrupa Pediatrik Anestezi Derneği [European Society for Pediatric Anaesthesiology (ESPA)] 2018 yılında çocuk hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde temel prensipler, cerrahi tipi ve ağrının şiddetine göre basamak tedavisi uygulamasını, inguinal herni, sünnet, piloromiyotomi, adenotonsillektomi, apendektomi, ekstremitte kırıkları gibi sıklıkla yapılan cerrahi işlemlerin intraoperatif dönemde başlayıp postoperatif dönemini de kapsayan ilaç ve yöntem önerilerinde bulunmuştur.^[109]

7. YAŞLI HASTALARDA POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

Beklenen yaşam sürelerindeki artış nedeniyle yaşlı popülasyonun genel nüfus dağılımı içindeki oranı tüm dünyada ve ülkemizde artmaktadır. Genel nüfus içindeki yaşlı popülasyonun artması ve 65 yaş ve üzeri hastaların diğer yaş gruplarına göre oldukça sık cerrahi işlem gereksinimi duyması bu hasta grubu ile daha sık karşılaşılmaya neden olmaktadır.^[122,123]

Yaşa bağlı meydana gelen değişiklikler ve farklılıkların ağrı yönetimini nasıl etkilediği konusunda bilgi eksikliği ile birlikte ağrının değerlendirilmesindeki güçlükler oldukça sık cerrahi geçiren bu grup hastanın genellikle yetersiz postoperatif ağrı tedavisi alması ile sonuçlanır. Yetersiz ağrı tedavisi ise diğer olumsuz etkilerin yanı sıra bu hasta grubunda kognitif disfonksiyon, fonksiyonel kapasitenin geri kazanılmasına engel olur, uzamış hastanede kalış ve maliyet artışına neden olur.^[122-125]

Yaşa bağlı meydana gelen değişiklikler^[123,126]

1. Vücut sıvı azalmasına bağlı özellikle hidrofilik ajanların (örn. morfin) dağılım hacimleri azalır, serum düzeyleri artar.
2. Vücut yağ komponentinde artış nedeniyle lipofilik ajanların (örn. fentanil) dağılım hacimleri artar, etki başlangıcı gecikir ve yarı ömürleri uzar.
3. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları gerilediği için ilaç ve metabolitlerinin miktarı artarak yan etki riski artar.
4. Malnütrisyon gibi problemler bu grup hastada sık gözlenir, düşük serum albumin düzeyi proteine bağlı ilaçların serbest ilaç miktarının artmasına neden olur.

5. Bu grup hastanın sıklıkla eşlik eden bir veya birkaç yandaş hastalığı ve buna bağlı çok miktarda ilaç kullanımını vardır, tehlikeli boyutlara varabilen ilaç etkileşimleri olabilir.
6. İşitme, görme ve kognitif fonksiyonlarda gerileme nedeniyle ağrıyı algılama ve ifade etmede problem yaşayabilirler.

Bu yaş grubunda da ağrı tedavisinin planlanması; hastanın preoperatif mental ve fizyolojik durumu, yandaş hastalıkları ve kullanılan ilaçların sorgulanması ile başlar. Hastanın preoperatif dönemde cerrahi işlem sonrası ağrı tedavisi, ağrısının değerlendirilmesinde kullanılacak ağrı skalaları hakkında bilgilendirilmesi önemlidir.

7.1 Yaşlı Hastalarda Postoperatif Ağrı Tedavisinde NSAİİ'ler ve Doz Önerileri

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve COX-2 dünyada yaşlılar da dahil en sık kullanılan ilaçlardır. Hafif ve orta düzey ağrıda analjezik etkileri hızlı başlar, ayrıca postoperatif inflamasyonla ilişkili ödem ve hassasiyeti de azaltırlar. Opioidlerle birlikte kullanıldıklarında opioid gereksinimini de azaltırlar.

Yaşlı hastalarda; NSAİİ'lerin karaciğerde metabolizmalarının ve renal fonksiyonlarının azalması, ilaç eliminasyonunun azalması ve ilaç birikimi ile sonuçlanır. Sonuç olarak; en sık gastrointestinal sistem (dispepsi, gastrik erozyon perforasyon, ülserasyon, kanama) ve renal toksisite (sıvı retansiyonu, ödem, papiller nekroz ve interstisyel nefrit) yan etkileri gözlenir. Yaşlı hastalarda gastrointestinal sistem kanama riski genç hastalara göre iki kat yüksektir.^[123] Yaşlı hastalarda kullanım sırasında yan etkilerden sakınmak için erişkinlerde önerilen doz %25-50 azaltılmalı ya da doz aralıkları uzatılmalıdır (Tablo 23).^[62,63] Glomerüler filtrasyon oranı <50 mL/dakika olan hastalarda ise hiç kullanılmamalıdır.

Siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin, COX-1 inhibisyonu yapmadığı için gastrointestinal sistem üzerine olumsuz etkileri NSAİİ'lere göre azalmışken, renal komplikasyonlar üzerinde farkları yoktur. Ayrıca aspirin almayan hastalarda COX-2 inhibitörleri kardiyovasküler trombotik olay riskini arttırır.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve COX-2 inhibitörü kullanan hastalar bu olumsuz etkiler yönünden yakın monitörize edilmelidirler.

Tablo 23. Yaşlı hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlarda yapılması gerekli düzenlenmeler

İlaç	İlaç dozunda önerilen değişiklikler
Parasetamol	Karaciğer hastalığı yoksa önerilen dozun azaltılmasına gerek yok Günlük maksimum doz 4 g
NSAİİ	Karaciğer hastalığı/yetmezliği varsa doz azalt Erişkinlere önerilen dozu %25–50 azalt GFR <50 mL/dakika ise kontrendike Peptik ülseri olan hastalarda nonselektif COX inhibitörü kullanma Kardiyovasküler hastalığı olanlarda selektif COX-2 inhibitörü kullanma
Opioidler	Sistemik kullanımda dozu %25–50 azalt Epidural kullanımda da dozu %50 azalt

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; COX: Siklooksijenaz.

7.2 Yaşlı Hastalarda Postoperatif Ağrı Tedavisinde Parasetamol

Hafif ve orta düzey ağrıda belirgin antiinflamatuar etkisi olmadan ilk basamak tedavisi olarak ve tek başına kullanılır (Tablo 20).^[62,63,126] Ayrıca daha şiddetli ağrıda diğer analjeziklerle kombine kullanımı sıktır. Şiddetli ağrıda opioidler ile kullanımı opioid gereksinimini azaltarak opioide bağlı yan etkilerden sakınılmasına imkân sunar. Erişkinlerde ≥ 4 g/gün olan hepatotoksisite riski, yaşlı hastalarda ≥ 2 g/gündür. Yaşlılarda > 2 g/gün 24 saatten uzun kullanımının hepatotoksisite ile birlikte renal toksisite riski de vardır. Parasetamolün, kodein ile kombine olan formu (30 mg kodein-300 mg parasetamol) ya da tramadol ile kombine formu (37.5 mg tramadol, 325 mg parasetamol) kullanan hastalarda, ilave parasetamol kullanımında total parasetamol dozu mutlaka dikkate alınmalıdır.^[123,126]

7.3 Yaşlı Hastalarda Postoperatif Ağrı Tedavisinde Opioidler

Yaşlı hastalarda orta ve şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde opioidler kullanılabilir. Ancak daha önce bahsedilen yaşa bağlı meydana gelen değişiklikler nedeniyle yaşlılarda opioidler daha potent ve uzun etki süresine sahiptir. Bu nedenle yaşlı hastalarda genç erişkinlere göre doz %25–50 azaltılmalıdır (Tablo 23).^[62,63] Opioid gereksinimini azaltarak yan etkilerden sakınmak amacıyla mutlaka farklı gruptan analjezikler kombine edilmelidir.

Opioidlerin sık görülen yan etkilerinin yanı sıra yaşlı hastalarda; istenmeyen travma ve düşme, kabızlık, bulantı, sedasyon, konfüzyon ve deliryum gibi

yan etkiler daha sık görülür. Yaşlı hastaya opioid başlarken başlangıç dozunun düşük tutulması, doz aralıklarının uzatılması, doz arttırılmasının etki ve yan etkiler gözlenerek yavaş ve azar azar yapılması, toleransın artması ve maksimum terapötik etki için gereklidir.^[124–126]

Opioid tedavisi ile birlikte yaşlı hastalarda, toleransta gelişmeyen kabızlığı önlemek amacıyla beraberinde bağırsak aktivitesini korumak amacıyla laksatif, sıvı alımının arttırılması gerekirse purgatif içeren ilaçlar başlanmalıdır. Kusma olmadan bulantı sık gözlenir ancak birkaç gün içinde tolerans gelişir.

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılan opioidin hastanın analjezik gereksinimi azaldığında veya kalmadığında birden kesilmesi çekilme sendromuna neden olabilir, bu nedenle 2–3 günde bir doz ihtiyaca göre %25–50 azaltılarak kesilmelidir.

Meperidin yarı ömrü altı saat olan aktif metaboliti normeperidin, birikme ve tremor, sedasyon, sersemlik, nöbet ve miyoklonus riski nedeniyle yaşlı hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmamalıdır.^[123,124]

8. GEBELER, SEZARYEN SONRASI VE EMZİREN ANNELERDE POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

8.1 Gebelerde Postoperatif Ağrı Tedavisi

Gebelerde ilaç kullanımı açısından en kritik süreç kullanılan ilacın yenidoğana etki riski nedeniyle ilk trimester (teratojenik etki) ve üçüncü trimesterdir. Parasetamol gebelik boyunca, günlük maksimum doz

Tablo 24. Sezaryen sonrası ağrı tedavisinde sık kullanılan analjezikler ve rölatif infant dozu

İlaç	Rölatif infant dozu (%)
Asetaminofen	1.3–6.4
İbuprofen	0.1–0.7
Ketorolak	0.2–0.4
Selekoksib	0.3
Deksametazon	Veri yok
Gabapentin	1.3–6.5
Oksikodon	1.5–8
Tramadol	2.4–2.9
Fentanil	0.9–3
Morfin	5.8–10.7

uyarısına uyularak, güvenle kullanılabilir. NSAİİ'lerin gebelikte kullanımı sentezini inhibe ettiği bazı PG'ler nedeniyle güvenli değildir. Gebelik planlaması ya da gebeliğin ilk haftalarında düşük riskini ve kardiyak anomali riskini artırır. Beklenen doğum tarihinden 2–3 ay öncesinden itibaren de kullanımı yenidoğanda duktus arteriyozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon riski nedeniyle kontrendikedir.^[62]

8.2 Sezaryen Sonrası ve Emziren Annelerde

Emziren annelerde farklı cerrahi nedenlere bağlı analjezik gereksinimi olabilir. Bu grup hastaların ağrı tedavisinin bir başka önemli noktası da sezaryen veya diğer cerrahiler sonrası annelerin bebeklerini emzirmesi ve bakım vermesi gerekliliğidir. Ağrı efektif bir şekilde kesilmeli ancak kullanılan ilaçların bebek üzerine olumsuz etkisi olmamalıdır. Sezaryen sonrası ağrı, annelerin genellikle primer yakınmasıdır ve uygun tedavi edilmediğinde kronikleşebilir, fonksiyonel kapasiteyi azaltabilir ve postpartum depresyon riskini artırır. Ayrıca anne-bebek ilişkisini ve emzirmeyi de olumsuz etkiler.^[127,128]

Bu grup hastaların intraoperatif anestezi ve postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar, az ya da çok anne sütüne geçerek infantı etkileyebilmesi nedeniyle özelliğidir. Geçmişte herhangi bir nedenle anestezi almış kadınların emzirmeye başlamadan önce ilk sütlerini sağıp atmaları gerektiği inancı vardı. Mevcut veriler anestezi ve ağrı tedavisi için uygun ilaç seçimi sonrası, "anne uyanık, stabil ve alert ise anesteziden hemen sonra emzirmeye başlayabilir" olduğunu göstermektedir.^[127–129]

Yenidoğanın ilaç maruziyeti rölatif infant dozu [relative infant dose (RID)] ile ifade edilir. Anne ve bebeğin ağırlığı, ilacın anne sütündeki konsantrasyonu dikkate alınarak, bebekteki ilacın annedeki oranına karşılık gelir. RID değerinin %10'un altında olması genellikle güvenli kabul edilir. Anestezide kullanılan ilaçlarının çoğunun RID değeri %10'un altındadır (morfin hariç; RID değeri %9). Kodein, tramadol gibi opioidlerin emziren annelerde kullanımı kontrendikedir. Annede kullanılması planlanan ilacın süte ne kadar geçtiği, bebekte olası etkileri ve varsa alternatif ilaç önerileri mutlaka sorgulanmalıdır (Tablo 24).^[127,130,131]

Bu grup hastalarda; fetüse geçmesi riski nedeniyle genellikle preemptif analjezi uygulanmaz. Sezaryen içinde nöroaksiyel bloklar oldukça sık kullanılmaktadır. Sezaryen için epidural blok ve/veya kateter ya da spinal anestezi uygulaması sırasında LA'lara düşük doz opioid eklenmesi ile oldukça etkili postoperatif analjezi sağlayarak ve ilave analjezik gereksinimini azaltır. Genel anestezi uygulanan veya santral blokların kontrendike olduğu hastalarda da kesi yerinin LA ajanlar ile infiltrasyonu ilk gün analjezi sağlanmasına önemli katkıda bulunur.

Opioidler; anne sütüne geçerek bebekte sedasyona neden olabilir. Bu nedenle opioid seçimi, dozu ve uygulamalar arası süre gibi hususların yanı sıra opioid gereksinimini azaltmak için multimodal analjezi tercih edilmelidir. Parasetamol, sezaryen sonrası 2–3 gün süreyle 4 g/günü geçmeyecek şekilde kullanılabilir. Opioid ve asetaminofen içeren ilaçlardan bu grup hastalarda sakınılmalıdır. NSAİİ'ler viseral kramp ağrılarının giderilmesinde de oldukça etkilidir. Kanama riski olmayan ve cerrahi olarak iyi hemostaz sağlanmış, preoperatif renal yetmezliği olmayan hastalarda nonselektif NSAİİ erken postoperatif dönemde kullanılabilir. İbuprofen yarı ömrü yaklaşık 1.8 saat olması nedeniyle uygun bir ajan gibi görünmektedir. Anne bebeğini emzirmeden ilacını alırsa 2–3 saat sonraki beslenme sırasında bebeğe geçecek ilaç miktarı oldukça az olacaktır.^[127] Selektif COX-2 inhibitörleri nonselektif NSAİİ tolere etmeyen hastalarda tercih edilebilir. Etkin ağrı tedavisi için parasetamol ve NSAİİ'leri dönüşümlü olarak 6 saatte bir/2–3 gün süre ile rutin order edilebilir. Bulantı-kusması olmayan ve ağızdan alabilen hastalarda parenteral yol yerine daha düşük maliyeti nedeniyle oral yol tercih edilmelidir.

Kodein ve tramadol zayıf opioidler olarak postoperatif analjezide sıklıkla kullanılır. Gebelerde tramadol kullanımının güvenli olduğuna dair yeterli veri yoktur. Ayrıca doğumdan hemen önce kullanılmaları yenidoğanda solunum depresyonu riski nedeniyle ve gebelikte uzun süreli kullanımı da yenidoğanda çekilme sendromuna neden olacağı için önerilmez.^[121,127,132] Tramadol ve meperidinin sezaryen sonrası kullanımı, anne sütüne önemli ölçüde geçerek bebekte solunum depresyonu yapabilmeleri nedeniyle uygun değildir.^[127,130,131]

9. OBEZ HASTALARDA VE OBEZİTE CERRAHİSİ SONRASI POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

Beden kitle indeksi (BKİ)'nin ≥ 30 kg/m² olması obezite, BKİ'nin ≥ 40 kg/m² olması ise morbid obezite olarak tanımlanmaktadır. ABD'de 2016 yılı için erişkin nüfusun yaklaşık %40'ünün, dünya genelinde de 650 milyon kişinin bu tanıma uyduğu belirtilmektedir. Tüm dünyada obez ve morbid obez insan sayısının artışına paralel olarak bu gruba giren hastalar giderek artan sıklıkta cerrahi işlem geçirmektedir.^[133-136] Bu hasta grubunda her türlü acil ve elektif cerrahi işlem gerekliliği olabilmekle birlikte sıklıkla obezite cerrahisi, artroplasti, spinal cerrahi gereksinimleri olmaktadır.^[136]

Obez ve morbid obez hastaların değişen fizyolojileri ve sıklıkla eşlik eden yandaş hastalıkları bu hastaların postoperatif ağrı yönetiminde güçlüğü neden olur. Postoperatif ağrıda sıklıkla kullanılan opioidler bu grup hastalarda opioide bağlı sedasyon, solunum depresyonu etkileri ile birlikte hastaların %60-70'inde eşlik eden obstrüktif uyku apnesi, obezite hipoventilasyon sendromu gibi solunum problemleri ile birlikte üst hava yolu obstrüksiyonu ve hiperkapniye neden olarak perioperatif morbidite/mortalite artışına neden olabilir.^[137,138]

Obez hastaların preoperatif değerlendirmesinde obezite ile ilişkili uyku-solunum problemleri sorgulanmalı ve araştırılmalıdır. Orta-ağır düzeyde bozukluk saptanan hastalarda elektif cerrahiler öncesi 6 ay süreli pozitif hava yolu basıncı/bilevel pozitif hava yolu basıncı (CPAP/BİPAP) ile tedavi ve tedaviye postoperatif dönemde de devam edilmesi perioperatif solunum komplikasyonu riskinin azaltılmasını sağlayabilir.^[139] Preoperatif değerlendirmede ve CPAP/BİPAP tedavisi altındaki hastalarda

yapılan kan gazı analizinde serum bikarbonat düzeyinin >28 mEq/L olması kronik hiperkarbinin bir belirtici olabilir ve bu hastalarda opioid kullanımı sırasında solunum ile yan etkiler yaşanma riskinin yüksek olduğuna işaret eder.^[139,140]

9.1 Farmakolojik Tedavi

Obez hastalarda postoperatif ağrı yönetiminde hasta ve geçirilecek cerrahi işleme uygun rejyonel tekniklerin tek başına ve genel anesteziye ilaveten kullanılması ağrı tedavisinde çok katkıda bulunurken solunum komplikasyonu riskini azaltacaktır. Rejyonel tekniklerin herhangi bir nedenle kullanılmadığı durumlarda ya da rejyonel tekniğe rağmen ilave analjezik gereksinimi olan hastalarda ağrı şiddetine uygun basamaklı multimodal ve adjuvanların eklendiği yöntem, mümkün olduğunca opioidlerden sakınarak ve dikkatli şekilde uygulanmalıdır. Tüm hastalarda olduğu gibi ağrının yetersiz tedavi edilmesi; solunum derinliğinin azalması, az öksürme, atelektazi, pnömoni gibi solunum komplikasyonu riskini arttıracaktır.

Analjezikler ilaçlar da dahil olmak üzere güvenli ilaç doz önerileri genellikle vücut ağırlığına göre verilir. Ancak obez hastalarda hastanın total vücut ağırlığı artışında; kas dokusu artışı ile kıyaslandığında çok belirgin yağ dokusu artışı vardır. Kardiyak debi ve total vücut hacmi artmıştır, total vücut suyu oranı azalmıştır. Vücut kompartimanlarındaki bu değişim ilaçların dağılım ve klirensini etkiler. İlaç dozlarının total vücut ağırlığına göre hesaplanması doz aşımına neden olabilir. Bu durum obez hastalarda yağ dokusu daha belirgin arttığı için yağda çözünen ilaçların dağılım hacminde artışa neden olurken, hidrofilik ilaçları pek etkilemez. Bu fizyolojik değişikliklere bağlı olarak obez hastalarda, anestezi ve postoperatif analjezide kullanılacak ilaçların doz önerileri farklı ağırlıklara göre yapılmaktadır (Tablo 25).^[141,142]

Ayrıca obezite veya başka nedenlere bağlı karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının etkilenmesi ilaçların klirensini de etkileyecektir. Obez hastalarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gibi sistemik problemler sıklıkla mevcuttur. Tüm bu nedenlerle obez hastalarda ilaçların beklenmedik abartılı etkileri olabileceği için istenen etkiye ulaşana kadar ilaçların titre edilerek kullanılması gereklidir.

Tablo 25. Morbid obez hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde sık kullanılan ilaç doz önerileri

İlaç	Yükleme dozu	İdame veya infüzyon dozu
Asetaminofen	Sabit doz	Sabit doz
Ketorolak	Sabit doz	Sabit doz
Tramadol	Sabit doz, TBW	Sabit doz
Remifentanil	LBW, IBW	LBW, IBW
Fentanil	TBW, LBW, IBW	TBW, IBW
Pregabalın	Sabit doz	Sabit doz
Ketamin	IBW	TBW, IBW
Lidokain	ABW	ABW
Deksmedetomidin	LBW	TBW, LBW

Sabit doz: Boy ve ağırlıktan bağımsız, TBW [total vücut ağırlığı (total body weight)]: Hastanın aktüel ağırlığıdır. IBW [ideal vücut ağırlığı (ideal body weight)]: Boy ve cinsiyet dikkate alınarak hesaplanır. ABW [ayarlanmış vücut ağırlığı (adjusted body weight)]: IBW'de kullanılan parametrelere ilaveten yaşsız vücut ağırlığını da dikkate alır ve genellikle IBW'nin %20–40 fazlasıdır. LBW [yağsız vücut ağırlığı (lean body weight)]: Yaş, cinsiyet, TBW ve boy ağırlık dikkate alınarak hesaplanır.

Hafif obez hastalarda, obez olmayan hastalara benzer anestezi ve postoperatif ağrı yönetimi yapılabilirken ağır obez ve eşlik eden yandaş hastalıkları olan hastalarda anestezi ve postoperatif ağrı yönetiminde farklılıklar ortaya çıkar.

9.1.1 Asetaminofen

Hafif ve orta düzey ağrıda tek başına veya NSAİİ'ler ile birlikte kullanılabilir. Parenteral formunun olması, oral alımı olmayan perioperatif hastalarda kullanımına da imkân sunar. Orta ve şiddetli ağrıda opioid gereksinimini azaltarak ağrı skorunu azaltmak için kullanılır.^[143] Bu grup hastalarda uygulama yolu, doz ve uygulama sıklığı konusunda konsensus olmamakla birlikte IV veya oral yolla 6 saatte bir 1 g uygulanabilir, vücut ağırlığına göre modifikasyon gerekmez.

Morbid obezlerde postoperatif ağrı çalışmalarının büyük kısmı bariyatrik cerrahi geçiren hastalardır.^[140,143,144] Bu hasta grubu nispeten daha genç, iyi hazırlanmış, motive ve laparoskopik cerrahi gibi daha minimal invaziv cerrahi geçiren hastalardan oluşmaktadır. Elde edilen verileri farklı cerrahiler geçiren tüm hastalara genellemek güç olsa da Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bariyatrik cerrahi geçiren ve düzenli olarak 6 saat 1 g asetaminofen alan hastalarda ilk 24 saatte tek opioid kullanılan hastalarla benzer ağrı skoruyla birlikte morfin ve eşdeğeri kullanımında 21 g azalma, daha erken gaz-

gaita çıkarma ve daha kısa hastanede kalma süresi sağlanmıştır.^[143]

9.1.2 Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar

Özellikle inflamasyon ve kas-iskelet sistemini ilgilendiren cerrahi işlemlerden sonraki ağrı tedavisinde multimodal analjezinin komponenti olarak ve hafif-orta düzey ağrıda tek başına kullanılabilir. Opioid kullanımı gerektiğinde de opioid gereksinimini azaltarak opioide bağlı bulantı-kusma ve diğer yan etkilerden sakınılarak daha iyi ağrı kontrolü sağlanmasına imkân verir.

Cerrahi kanama riskini arttırabilmeleri ve gastrointestinal ülserasyon riski nedeniyle mide volümünün azaltıldığı bariyatrik cerrahi sonrası rutin kullanımından sakınılmalıdır. Selektif COX-2 inhibitörlerinde cerrahi kanama riski daha düşük olabilir ancak bu ilaçlarda protrombotik etkilerinden dolayı inme, miyokard iskemisi gibi kardiyovasküler olay riskini arttırabilir. Morbid obezlerde özellikle çalışılmış ajan, uygulama yolu veya doz aralığı yoktur.

9.1.3 Opioidler

Obez ve morbid obez hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde opioidler, orta ve şiddetli ağrı tedavisinde için asetaminofen, NSAİİ'ler ve diğer ağrı tedavilerine ilave olarak dikkatli kullanılmalıdır ve mümkün olduğunca sakınılmalıdır.

Obez hastaların ağrı tedavisinde opioidlerin HKA protokolü ile uygulanması, diğer analjeziklere rağmen orta-yüksek düzeyde ağrısı olan hastalar için tercih edilmelidir. Bazal-sürekli infüzyon kullanılmaması önerilmektedir.^[145] İlaç etki ve yan etkilerinin ortaya çıkmasında kişisel farklılıklar olabildiği için ağrı tedavisi kişiselleştirilerek yönetilmelidir. İlaveten yaşlı, üst abdominal cerrahi geçiren uyku apnesi olan hastalarda HKA analjezide opioid kullanımına bağlı solunum komplikasyonu riski daha yüksektir.

Ayrıca bu hasta grubunda opioidler ağrı tedavisinde eklenecekse hasta klinik olarak yakın gözlenmeli ve hangi yöntemle olursa olsun opioid kullanıldığı sürece monitörize edilmelidir. Bu hasta grubunda postoperatif dönemde oksijen desteği sıklıkla uygulanmaktadır ve en sık kullanılan monitörizasyon oksijen satürasyonudur. Bu şekilde takipte apnenin

geç fark edilmesi gibi bir problem olabilir.^[142,145,146] Opioid kullanılan ve eşlik eden solunum problemleri olan hastalarda oksijen satürasyonu ile birlikte solunum ve ekspire edilen karbondioksidin monitörizasyonunu da yapabildiği monitörizasyon hasta güvenliğini arttıracaktır.^[146]

Daha az solunum depresyonu, sedasyon ve kötüye kullanım riski nedeniyle zayıf bir opioid olan tramadol obez hastalarda tercih edilebilir. Nöropsikiyatrik ajanlarla ilaç etkileşimi, genetik polimorfizme bağlı etkinliğinde değişikliğe bağlı kişisel yanıtın farklı olabilmesi ve bulantı-kusma yan etkileri uygulamasında karşılaşılan sorunlardır. Morbid obezlerde özellikle çalışılmış doz veya doz aralığı yoktur.

Remifentanilin; obez hastalarda intraoperatif analjezik olarak etkisinin hızlı başlaması ve sonlanması ve derlenme daha az sedasyon ve hızlı derlenme gibi etkileri nedeniyle avantajlı görünmekle birlikte postoperatif ağrı skoru ve analjezik gereksiniminde artış ile postoperatif olumsuz solunum olayları riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.^[147,148]

9.1.4 Diğer ilaçlar

Alternatif olarak subanestezik doz ketamin ve lidokainin bolus ve intraoperatif infüzyon şeklinde uygulanması postoperatif analjezik gereksinimini azaltıp daha iyi ağrı skoru sağlanmasına imkân verebilir.^[106,107,149,150]

Gabapentin veya pregabalin gibi alfa-2 agonist ilaçların preoperatif tek doz uygulaması ile opioid gereksinimini azalttığına ve daha iyi ağrı skoru sağladığına dair yayınlar bulunmaktadır. Ancak bu ajanların da obez hastalarda rutin kullanımı ciddi sedasyon ve uyku patern değişiklikleri nedeniyle önerilmemektedir.^[141,151]

Kısa etkili ve yüksek selektif alfa-2 agonist olan deksmedetomidin, solunum depresyonu yapmadan sedasyon sağlar. İntraoperatif ve postoperatif infüzyonla kullanımının postoperatif ağrı şiddetini, opioid gereksinimini ve bulantı-kusma riskini azalttığına dair bariyatrik cerrahi geçiren obez hastalarda yapılmış yayınlar vardır.^[151-154] Ancak bu ilacın bradikardi ve hipotansiyon gibi etkilerine dikkat edilmeli ve doz ayarlamasında yağısız vücut ağırlığı dikkate alınmalıdır.

10. COVID-19'LU HASTALARDA AKUT POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ

"Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)" virüs pandemisi 2020 yılına damgasını vurmuştur. Bu virüsle mücadelede henüz spesifik tedavi şemaları geliştirilememiştir. Hastalığın akciğerlerle yakın ilgisinden dolayı uygun hastalara çeşitli rejyonal anestezi yöntemleri uygulamak daha mantıklıdır.

Bunun da ötesinde Avrupa Rejyonal Anestezi Derneği (ESRA) ve Amerikan Rejyonal Anestezi Derneği (ASRA) gibi uluslararası yetkin kuruluşlar uygun koşullarda COVID-19'lu hastalarda rejyonal anestezinin genel anesteziye tercih edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar.^[155,156] Bu durumda daha etkili bir postoperatif analjezinin de sağlanabilmesi beklenebilir. Rejyonal anestezi uygulamalarında anestezi ekibine aerosol yolu ile bulaşın da minimum olacağı öngörülebilir.

Pandemi sürecinde hastaların taburculukları sonrası ağrı izlemleri için "teletıp" yönteminin kullanılması uygundur.

COVID-19'un hastalarda pıhtılaşma mekanizmalarını tahrip ettiği artık kanıtlanmıştır. Bu hastalarda uygulanacak bir nöroaksiyel girişim ve kateterizasyon ciddi riskler taşımaktadır.^[157] Özellikle asemptomatik hastalarda kan tablosu işlem öncesi mutlaka kontrol edilmelidir. Trombositopeni daima akılda tutulmalıdır. COVID-19 pozitif olan hastalarda rejyonal anestezi uygulamaları ile ilgili öneriler Tablo 26'da görülmektedir.^[158]

Olası Komplikasyonlar

Akut dönemdeki önemli komplikasyonlar başarısız blok, LA sistemik toksisitesi ve spesifik (frenik sinir tutulumu, pnömotoraks vb.) olanlardır. Nöroaksiyel girişimlerden sonra gelişebilen postdural baş ağrısında konservatif yöntemler kullanılarak epidural kan yamasından kaçınmak gerekir.

Rejyonal anestezide kullanılacak LA çeşit ve dozu ile ilgili bir kısıtlama mevcut değildir. Ancak postoperatif analjezi için kullanılabilecek NSAİİ ile ilgili özellikle pandemi başlangıcında tartışmalar çıkmıştır. Özellikle hipertansiyon ve diabetes mellituslu hastalarda kullanılan ibuprofenin hücresel düzeyde ACE-2 seviyesinin artışına yol açtığı bildirilmiştir.^[159] Ancak daha sonraları başka yayınlarla da belirtildiği gibi "Euro-

Tablo 26. COVID-19'lu hastalarda rejyonal anestezi uygulamalarında öneriler

Preoperatif	Hastanın fiziksel muayenesinin yapılması (özellikle nörolojik) Hastanın preoperatif vizitte ayrıntılı değerlendirmesinin yapılması Hastanın kan değerlerinin ve pıhtılaşma sonuçlarının gözden geçirilmesi Sedasyon ve hava yolu korunmasının ayrıntılı planlanması
İntraoperatif	Ultrasonografi eşliğinde periferik sinir blokları tercih edilmelidir. En az komplikasyonlu teknikler tercih edilmelidir (örn. üst ekstremité blokları için pnömotoraks ve frenik sinir tutulumu en az olan bloklar). Lokal anestezi kullanımında doz düzenlemesine gerek yoktur. İntratekal opioid kullanılırsa işlem sonrası izlem gereklidir.
Postoperatif	Yan etkiler yönünden hastanın blok etki süresi boyunca izlemi Postoperatif analjezinin kaçak ağrı da dahil olmak üzere iyi planlanması Hastanın taburculuğu sonrası telefon ya da elektronik sağlık sistemi yolu ile izlenebilmesi

pean Medicines Agency (EMA)" ibuprofenin COVID-19'un seyrini etkilemediğini bildirmiştir. Öte yandan kronik hastalığı nedeniyle NSAİİ kullananların bu ilaçları kesmelerine gerek olmadığını bildirmişlerdir.^[160] Ayrıca opioidlerin immünsüpresif etkilerini de göz önüne alarak NSAİİ'lerin akut ağrılarda da kullanılabileceği çeşitli makalelerde belirtilmiştir.^[161] Akut postoperatif analjezide multimodal analjezinin bir komponenti olarak parasetamol iyi bir seçenektir. COVID-19'lu hastalarda gelişebilen akut ağrı tablolarında opioidleri tedbirli bir biçimde kullanmak gereklidir. Nonmalign kökenli akut ağrılarda opioid kullanımı 7 günü aşmamalıdır.^[162] Akut ağrılarda da kısa etki süreli opioidler tercih edilmelidir. Kronik opioid kullananlarda opioid dozunu azaltabilmek için her zaman algolojik girişimler bir seçenek olabilir.

Rejyonal anestezi uygulamaları sırasında ve postoperatif analjezide kullanılan ilaçların COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlarla etkileşimleri Tablo 27'de özetlenmiştir.^[163]

Sonuç olarak; COVID-19 pandemisi ile karşılaştığımız ana ve ek sorunların tanı ve tedavi süreçleri halen devam etmektedir. Bu hastaların akut operasyonları sırasında ve erken izlem dönemlerinde rejyonal anestezi uygulamaları (özellikle periferik) ön plana çıkmaktadır.

11. KRONİK OPIOİD KULLANAN HASTALARDA AKUT POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ

Malign ya da nonmalign kökenli kronik ağrıların tedavisinde opioidler önemli bir yer tutmaktadır. Opi-

oid kullanımı tüm dünyada her geçen gün artmaktadır. ABD'de 2005 yılında yetişkin nüfusun %3-4'ü uzun süreli opioid kullanırken, bu oran 2012 yılında %7.3'e yükselmiştir.^[164] Kronik nonmalign ağrılı hastalarda opioid kullanımı genel hastalara göre 1/5'tir.

Dünyada son 20 yılda opioid kullanımı ve buna bağlı olarak da komplikasyonlarda ciddi artış gösterilmektedir. Bu dönemde İngiltere'de oral morfin reçetelendirilmesi %127 oranında artış göstermiştir. ABD'de ise hastaların %6.5 kadarı postoperatif dönemde 3 ay kadar opioidleri kullanmaktadır. Postoperatif dönemde uzun süreli opioid kullanımı ile ilgili bazı önemli risk faktörleri (cerrahinin tipi, uzun süreli ve yüksek dozda ilaç kullanımı, 50 yaş üzeri ve erkek cinsiyet, düşük gelir, depresyon, ciddi ek hastalıklar, sigara, preoperatif opioid kullanımı) vardır. Dünyada nüfusuna göre en çok opioid kullanımının olduğu ülke (genel popülasyonun %3-5'i) Danimarka'dır. Yine bu ülkede 29.185 kalp cerrahisi hastasında 1 yıl süre ile postoperatif opioid kullanım izlemi yapılmıştır.^[165] Bu hastaların %12.1'i preoperatif dönemde de opioid kullanmaktadır. Preoperatif opioid kullananlar daha fazla tekrarlayan akut operasyona alınmış ve yoğun bakımda 1 günden daha çok kalmışlardır. Ayrıca bu hastalarda daha çok postoperatif miyokard infarktüsü, renal replasman tedavisi ve sternum yara enfeksiyonu gözlenmiştir. Çalışmada postoperatif kronik opioid kullanım oranı %10.6 olarak belirtilmiştir. Bu hastaların sadece %5.7'si preoperatif opioid naif hasta iken, kalan hastaların tümü az ya da çok preoperatif dönemde opioid kullanmışlardır. Aynı çalışmadaki risk grupları; kadınlar, çok zayıf ya da obezler, preoperatif ek hastalığı olanlardır.

Tablo 27. İlaç etkileşimleri

	Lopinavir/ritonavir	Remdesivir	Hidroksiklorokin	Beta interferon	Tosilizumab
Bupivakain	↑ ^b	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↓ ^c
Lidokain	↑ ^b	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
Klonidin	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
Deksmedetomidin	↓ ^{*b}	↔ ^d	↔ ^{*b}	↔ ^d	↔ ^d
Fentanil	↑ ^b	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↓ ^c
Remifentanil	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
Morfin	↓ ^b	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
Tramadol	↑ ^{*b}	↔ ^d	↔ ^{*b}	↔ ^d	↔ ^d
Parasetamol	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
Diklofenak	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
İbuprofen	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d
Midazolam IV	↑ ^b	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^d

IV: İntravenöz; *: Kardiyak toksisite riski; ↑: İlaç etkinliğini artırır; ↓: İlaç etkinliğini azaltır; ↔: Etkinlik yok; a: Belirgin etkileşim, kullanım tavsiye edilmez; b: Muhtemel etkileşim, doz ayarlaması ya da takibi tavsiye edilir; c: Düşük yoğunlukta etkileşim, doz ayarlaması gerekmez; d: Belirgin etkileşim yoktur.

Uzun süreli opioid kullanımı 3 aydan çok bu ilaç grubunu kullanımı içermektedir. Etkili bir analjezik grubu olmasına karşın, opioidlerin kronik kullanımı bazı çok önemli potansiyel risk faktörlerini de (suistimal, bağımlılık, aşırı doz) yanında taşır. Preoperatif dönemde opioid kullanmayan hastaların yaklaşık %3–10'u postoperatif dönemde kronik kullanıcı olmaktadır.^[166] Bu durum ciddi medikal ve legal sorunlara yol açabilmektedir. Özellikle nonmalign ağrılı hastalarda uzun süreli opioid kullanımı ile beraber tolerans ve opioidle indüklenen hiperaljezi (OIH) sıklığı artar.^[167] OIH-yeni bir yara ya da eski yaranın yenilenmesi olmaksızın- opioid kullanımı ile birlikte ağrıdaki paradoksal artıştır.^[168] İntraoperatif dönemde kullanılan yüksek doz opioidler postoperatif opioid ihtiyacını artırır ve bu dönemde ağrı da kötüleşir. OIH opioidlere verilen hızlı tolerans yanıtı ve tipik olarak ağrı modelinde bir değişimle (allodini, yaygın ağrı, miyoklonik nöbetler) karakterizedir.^[169] OIH ile hastaların postoperatif dönemde derlenme ve taburculuklarında gecikme gözlenir. OIH'ye en çok yol açan opioidlerin başında remifentanil gelmektedir. Yirmi yedi çalışmadaki 1494 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde remifentanil gruplarında daha çok postoperatif ağrı ve morfin tüketimi saptanmıştır.^[170] Diğer gruplarda bulantı, kusma ve uyuşukluk konularında farklılık gözlenmemiştir. OIH'ye yol açan remifentanil dozu 0.5 mcg/kg/dakikayı aşan dozlardır. Çalışmalarda fentanil ve sufentanil ile OIH çok nadir olarak bildirilmiştir. OIH'yi engellemek için birçok ilaç (ketamin, magnezium, propofol, nitrozoksit vb.) denenmektedir.

11.1 Kronik Opioid Kullanan Hastalarda Yeterli Bir Postoperatif Analjezi Sağlamak İçin Uygulanması Gerekenler

1. Hastaların preoperatif dönemde çok ayrıntılı olarak değerlendirilmesi,
2. Opioid free anestezi (OFA),
3. Multimodal analjezi,
4. Rejyonal anestezi.

11.1.1 Preoperatif değerlendirme

Kronik opioid kullanan hastaların preoperatif dönemde değerlendirilmeleri önemlidir. Hastaların kullandıkları opioid cins ve miktarı, kullanım süreleri, olası yan etkileri (ORADE skalası "Opioid-related adverse drug events") özellikle sorgulanmalıdır. ORADE için prediktörler; erkek cinsiyet, ileri yaş, ek şiddetli hastalıklar, uzun cerrahiler ve benzodiazepin kullanımıdır.^[171] Bu hastaların preoperatif nörolojik ve psikiyatrik muayeneleri de kaydedilmelidir. Hastaların bilişsel, motor ve duyu değerlendirmeleri mutlaka kaydedilmelidir. Kullandıkları diğer ilaçlar da sorgulanmalıdır. Hastaların ağrı ve uyku kaliteleri sorgulanmalıdır. Kronik opioid kullanan hastalarda peroperatif opioid aşırı dozu için risk faktörleri; ileri yaş, sigara ve madde kullanımı, eşlik eden fiziksel ve psikiyatrik ek hastalıklar, uzun süren cerrahilerdir.

11.1.2 Opioid free anestezi

Son 20 yılda özellikle batı ülkelerinde opioid kullanımı ve yan etkileri çok artmıştır. Artan bu yan etkilerden yola çıkarak OFA kavramı geliştirilmiştir. OFA

Tablo 28. Yetişkinde sıklıkla kullanılan nonopioid multimodal analjezikler

İlaç	Uygulama yolu	Preoperatif doz	İntraoperatif doz	Postoperatif doz
Parasetamol	IV/PO	1000 mg (>50 kg)	1000 mg	1000 mgx4/24 saat
Selekoksib	PO	400 mg	Uygun değil	200 mgx2/24 saat
Gabapentin	PO	300–1200 mg	Uygun değil	300–800 mgx3/24 saat
Ketamin	IV	Uygun değil	0.25–0.5 mg/kg bolus	0.25 mg/kg/saat
İbuprofen	IV/PO	600–800 mg	Uygun değil	600 gmx4/24 saat
Pregabalin	PO	75–150 mg	Uygun değil	75 mgx2/24 saat

IV: İntravenöz; PO: Peroral.

intraoperatif dönemde opioidlere ihtiyaç olmadan eşlik eden ilaç ya da tekniklerle uygulanan bir multimodal anestezi. OFA esnasında opioid kullanmadan NMDA reseptör antagonistleri (ketamin, lidokain, magnezyum sülfat), antiinflamatuvarlar (NSAİ'ler, deksametazon), LA'lar, alfa-2 agonistleri (klonidin, deksmedetomidin) kullanılmaktadır.^[172] OFA'nın obezite, obstrüktif uyku apnesi, opioid bağımlılığı gibi ek hastalığı olan hastalarda kullanım endikasyonları artık kabul edilmiştir. Öte yandan OFA kullanımının kontrendikasyonları net değildir.^[173] OFA savunucularına göre; "OFA bazı opioid fobik doktorların rüyasından öte bir şeydir". OFA'yı eleştirenlere göre ise; opioidler çağdaş tıp uygulamalarında zorunlu bir role sahiptir ve multimodal analjezi bağlamında, ılımlı dozlarda ve kısıtlı sürelerde kullanılan opioidler güvenli ve etkilidir.^[174]

11.1.3 Multimodal analjezi

Multimodal analjezi, farklı etki modlarına sahip ilaçların sinerjistik etki ile kullanılarak ağrı yolağındaki farklı nosiseptörler üzerinde analjezi sağlamasıdır.^[175] Multimodal analjezi amaçlı sıklıkla kullanılan ilaçlar Tablo 28'de görülmektedir.^[176] Multimodal analjezi pratiğinde kendini en çok kanıtlamış ilaç ketamindir. Multimodal analjezide ketamin kullanımının faydaları; 1. Kronik postoperatif ağrı insidansını azaltır. 2. Opioid tüketimini azaltır. 3. İlk analjezik ihtiyaç zamanını uzatır. 4. Plasebo ile karşılaştırıldığında bulantı, kusmayı azaltır. 5. Remifentanil ile ilişkili hiperaljezi/akut tolerans gelişimini azaltır. 6. Opioid toleranslı hastalarda gelişebilen postoperatif ağrıyı azaltır. 7. Magnezyum ile kombinasyonu özellikle önerilmektedir. Nielsen ve arkadaşları lomber spinal füzyon ameliyatı planlanan opioid bağımlı hastalarda 0.25 mg/kg/saat infüzyon hızında ketamin kullanılmıştır.^[177] Ketamin grubunda postoperatif morfin tüketimi ve sedasyon, plasebo grubuna göre

anlamli olarak azalmıştır. Ayrıca ketamin grubunda altı ay boyunca daha az bel ağrısı, yürüyüş mesafesinde düzelme, Oswestry index skorlamasında daha az disabilite bildirilmiştir.

11.1.4 Rejyonel anestezi

Multimodal analjezi rejyonel anestezi teknikleri (periferik, nöroaksiyel) olmadan uygulanamaz. Özellikle periferik rejyonel analjezi uygulamalarının kullanımı postoperatif dönemde düşük ağrı skorları, erken hastane taburculuğu, opioidler dahil ek analjezik kullanımında azalma gibi çok önemli yararlar sağlar. Multimodal analjezide rejyonel anestezi tekniklerinin yanı sıra LA infiltrasyon, IV LA infüzyonu etkili yöntemler olarak kullanılabilir. LA infiltrasyon yara yerinde ya da periartiküler infiltrasyon olarak kullanılır ve postoperatif opioid ihtiyacını azaltır. Lidokainin IV infüzyonu da batın cerrahisi başta olmak üzere spinal, meme cerrahilerinde olumlu sonuçlar göstermiştir. Sinir bloklarının etki süresi bir perinöral kateter ya da adjuvanlar (deksametazon, klonidin) ekleyerek uzatılabilir. Total diz protezi olgularında addüktör kanal bloğu±IV deksametazon ile opioid kullanımında anlamlı azalma, erken taburculuk ve daha az antiemetik kullanımı bildirilmiştir.^[178] Total diz protezlerinden sonraki 3 ayda kronik postoperatif ağrı görülme oranı yaklaşık %11'dir.^[179] Bu hastaların da önemli bir kısmı bu süreçte opioid türevi ilaçlar kullanmaktadır. Son zamanlarda geliştirilen yeni bir teknik de ultrasonografi eşliğinde periferik sinir stimülasyonudur. Önceleri kronik ağrı tedavisinde kullanılan bu teknikle, son zamanlarda özellikle ortopedik cerrahi sonrasında akut dönemde yeterli analjezik skorlar elde edilmektedir.^[180] ABD'de yapılan bir çalışmada; artroplasti operasyonları geçiren 350 hastanın %22'sinin, opioid bağımlılarının %64'ünün postoperatif dönemde 1 yıl süre ile opioid kullanmaya devam ettikleri gösterilmiştir.^[181] Kronik

opioid kullanan hastaların taburculuk sürelerinde uzama saptanmıştır. Bu durum sorunun büyüklüğünü ve ciddiyetini göstermektedir. Ortopedik girişimler, özellikle de protez cerrahileri sonrasında opioid kullanımını arttırılabilmekte hatta bazı hastalarda bu dönemde opioidlere yeni başlanabilmektedir. Ancak preoperatif dönemde kullanılan opioidler (obezite ve/veya psikiyatrik rahatsızlık da varsa) özellikle kalça protezlerinde revizyon sıklığını arttırmaktadır. Kim ve arkadaşlarının çalışmasında postoperatif yeni opioid kullanıcılarının oranı %4.9 iken, kronik kullanıcıların %43.4'ü opioid kullanımına devam etmişlerdir.^[182] Çalışmacılara göre, postoperatif dönemde 12 mg/gün morfin dozu 3 aydan fazla kullanılırsa kronik kullanım riski daha da artmaktadır. Kronik kullanım için risk faktörleri; erkek cinsiyet, aynı dizde travma ya da geçirilmiş cerrahi, sigara kullanımı, psikiyatrik rahatsızlık öyküsüdür.

Postoperatif dönemde opioid dozunu azaltmak için NSAİİ'ler iyi bir seçenektir. Çeşitli NSAİİ'lerin postoperatif opioid kullanımını azaltma oranları şöyledir; diklofenak %17–50, ketorolak %9–66, ibuprofen %22–46, ketoprofen %34–66, deksketoprofen %36–50, tenoksikam %38–41, lornoksikam %36–54, flurbiprofen %50.^[20] Birçok cerrahi uygulama tipinde tramadol ± NSAİİ'ler kullanılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Total diz protezi (TDP) öncesi yoğun ağrılı olgularda tramadol ve/veya opioid kullanım sayıları artış göstermektedir. Bir retrospektif çalışmada, 2007–2017 yılları arasında 107.973 olguda yapılan TDP olguları incelenmiştir.^[183] Preoperatif dönemde tramadol kullananlarda postoperatif 1 yıllık dönemde opioid kullanımı daha az saptanmıştır. Öte yandan osteoartritli hastalarda tramadol ile diklofenak, naproksen, selekoksib, etorikoksib gibi bazı NSAİİ'lerin karşılaştırıldığı 88.902 hastalık bir çalışmada tramadol kullananlarda 1 yıllık izlem sonunda daha fazla mortalite oranı (23,5/1000) bildirilmiştir.^[184] Bu bulgular tramadolün akut postoperatif ağrı tedavisinde kullanımında dikkatli olmak gerektiğini düşündürmektedir. Bu durumun biyolojik mekanizmaları henüz açıklanamamıştır. Ayrıca tramadolün postoperatif deliryum riskini de arttırdığı bilinmektedir.

Sonuç olarak; kronik opioid kullanan hastalarda postoperatif analjezi ilkelerinde altın anahtar multimodal analjezidir. Bunun da temelini rejyonal anestezi/analjezi oluşturmaktadır. Gözden kaçabilen bir etken

de turnike süresidir. Turnike süresi uzadıkça postoperatif kas güçsüzlüğü ve nöral hasar olasılığı artmaktadır.^[185] Bunlara ek olarak preoperatif vizitte hastanın fizik muayenesinin yanı sıra bilişsel sağlık durumunun da iyi değerlendirilmesi gereklidir.

ÖNERİLER

Ülkemizde birçok kurumda halen etkin postoperatif ağrı tedavisi yapılamamaktadır. Son yıllardaki yoğun uğraşlara rağmen gerek eğitim gerek alt yapı-donanim gerekse ekonomik nedenlerden dolayı postoperatif ağrı tedavisinin yetersiz kaldığı bir gerçektir. Bu durum bazı komplikasyonlarla beraber, hastanede kalış sürelerinin uzamasına, yoğun bakım ihtiyaçlarının artmasına, hasta memnuniyetlerinin azalmasına ve ağrıların kronik hal almasına sebep olabilmektedir.

İstemediğimiz bu gelişmelere engel olabilmek için hastanelerimizde akut ağrı servislerinin bir an evvel kurulması, cerrahi tiplerine göre yazılı protokoller ve kılavuzların oluşturulması ve bu servislerde hasta takip ve tedavilerin kesintisiz tam gün sürdürülmesi gerekmektedir. Kliniklerdeki hasta takip formlarına ağrı takip bölümü eklenmelidir.

Postoperatif hastanın ağrı tedavisi multidisipliner ekip tarafından yapılmalıdır. Ekip üyeleri genellikle anestezi uzmanları, ağrı-HKA ekipmanları konularında eğitim almış hemşireler, servis hemşireleri, eczacılar, fizyoterapistler ve cerrahlardan oluşur. Anestezi uzmanlarının hastanın preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemlerini bilen kişiler olması, onları ağrı tedavisinin multimodal bir şekilde organize edilip kesintisiz sürdürülebilmesinde vazgeçilmez olmalarına sebep olmaktadır. Fakat anestezi uzmanlarının tüm zamanını bu amaçla geçiremeyeceğinden akut ağrı servisleri için hemşire temelli, anestezi uzmanı denetimli model uygun görülmektedir. Her hastanın geçireceği cerrahi, hastaya ait özellikler göz önüne alınarak, kişiselleştirilmiş bir ağrı tedavi protokolü ile yapılmalıdır. Hastalar ekip üyelerince düzenli olarak değerlendirilmeli, yan etkiler izlenmeli ve tedavi edilmelidir.

Bu bölümde Türk Algoloji-Ağrı Derneğinin önerdiği, akut postoperatif ağrı tedavisi için gerekli bazı temel prensipler özetlenmiştir.

1. Hastalar, hasta yakınları ve/veya bakım verenler preoperatif dönemde postoperatif ağrı hakkında bilgilendirilip eğitilmelidir.

2. Ağrı değerlendirmesinde kişisel rapor, davranışsal ve fizyolojik bileşenler beraber kullanıldığında tüm yaş gruplarının daha doğru ağrı değerlendirilmesi mümkündür. Sözel iletişim kurulabilen uygun yaş ve özellikteki hastalarda ağrı değerlendirilmesi en kolay tek boyutlu skalalarla yapılabilir. Değerlendirme ilk başta hangi skala ile yapılmışsa süreç boyunca aynı skala kullanılmalıdır.
3. Ağrı değerlendirmesi olanaklar var ise bu konuda uzman bir kişi ile ameliyat öncesi, ameliyat sonrası istirahat ve hareketli olduğu dönemlerde operasyon sonrası iki saatte bir, ilk 24 saatte 4 saatte bir, ikinci 24 saatte 6 saatte bir gibi sık aralıklarla yapılmalıdır. Hastanın klinik durumunda bir değişiklik olduğunda mutlaka tekrarlanmalıdır.
4. Değerlendirilen ağrının mutlak kayıt altına alınması gereklidir. Kayıtlar hasta dosyasında vital bulguların olduğu bir kağıda veya ayrıca oluşturulmuş akut ağrı gözlem kağıtlarına yapılabilir.
5. Kayıtlar sayesinde yapılan tedavilerin etkisi veya yan etkileri, gerekli olan teknik ve ilaç değişiklikleri takip edilebilir.
6. Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, cerrah ile iletişime geçilmeli, yüksek ağrı skorlarında tedavi tekrar gözden geçirilmeli, gerekirse ağrı uzmanı ile hasta konsülte edilmelidir.
7. Multimodal analjezi yöntemi hem yetişkin hem de çocuklarda şu an akut postoperatif ağrıdan korunabilmek için en iyi çözüm olarak gözükmektedir. Bu yöntemle postoperatif ağrı tedavisinde opioid gereksinimi azaltılıp olası yan etkilerden sakınılarak efektif ağrı tedavisi sağlanabilir.
8. Sadece multimodal analjezi, cerrahi sonrası erken rehabilitasyon ve taburculuğu sağlayamaz. Bunun sağlanması için postoperatif döneme bütünsel, multidisipliner yaklaşım gereklidir.
9. Akut postoperatif ağrı orta derecede kanıtlara sahip olduğu için nonfarmakolojik tedavi yöntemlerinden birisi olan TENS'in uygun kişilerde multimodal tedavinin yanında adjuvan bir tedavi yöntemi olarak kullanımı önerilebilir.
10. Akut postoperatif ağrının tedavisinde yapılan infiltratif, periferik ve santral blokların da multimodal analjezide primer komponenti olarak değerlendirilmesi gerekir. Bu uygulamalar postoperatif analjezi amacı ile genel anesteziyle kombine edilebilir veya primer anestezi yöntemi olarak kullanılabilir.
11. NSAİİ'ler, parasetamol hafif ve bazen orta şiddetli postoperatif ağrılarda tek başlarına yeterli olabilmektedir. Orta ve şiddetli ağrılarda parasetamol + NSAİİ + opioid kombinasyonu (kontrendike bir durum yoksa ve reyonel anestezi yöntemleri uygulanmamışsa) yapılıp gereken durumlarda adjuvanlar eklenerek postoperatif ağrı tedavisi planlanabilir.
12. Postoperatif ağrı tedavisinde opioidler kullanılacaksa oral yol, oral yolun kullanılmadığı hastalarda IV yol tercih edilmelidir. IM yol ağrılı olması ve absorpsiyonun güvenilir olmaması nedeniyle tercih edilmemelidir.
13. Postoperatif ağrı tedavisinde IV yol tercih edilecekse HKA tercih edilmelidir. Analjezik etkinlik ve hasta memnuniyeti daha yüksektir.
14. Gabapentin ve pregabalin yetişkinlerde multimodal analjezinin bir parçası olarak düşünülebilir.
15. Uygun hastalarda intraoperatif IV düşük doz ketamin ve lidokain infüzyonu multimodal ağrı tedavisinin bir bileşeni olarak önerilebilir.
16. Çocuklarda postoperatif ağrı tedavisinde, cerrahi tipi ve ağrının şiddetine göre basamak tedavisi ile intraoperatif dönemde başlayıp postoperatif dönemi de kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Uygulamalarda rektal yol tercih edilmemelidir.
17. Çocuklarda opioid gereksinimini azaltmak için parasetamol ve/veya NSAİİ'ler mutlaka ağrı tedavisine eklenmelidir.
18. FDA ve T.C. Sağlık Bakanlığının kararı uyarınca tramadol ve kodeinin 12 yaş altındaki çocuklarda ve 18 yaş altı hastalarda adenoid ve tonsil cerrahisi sonrası kullanılması sınırlanmıştır.
19. Yaşlı hastalarda multimodal analjezide kullanılacak ilaçların dozları için gerekli düzenlemeler yapılmalı, çekilme sendromu görülebileceğinden, özellikle opioidler 2-3 günde bir doz ihtiyaca göre %25-50 azaltılarak kesilmelidir. Meperidin, normeperidin birikme ve tremor, sedasyon, sersemlik, nöbet ve miyoklonus riski nedeniyle yaşlı hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmamalıdır.
20. Parasetamol gebelik boyunca, günlük maksimum doz uyarısına uyularak, güvenle kullanılabilir. NSAİİ'ler ise güvenli değildir. Gebelik planlaması ya da gebeliğin ilk haftalarında düşük riskini ve kardiyak anomali riskini artırır. Beklenen doğum tarihinden 2-3 ay öncesinden kul-

lanımı yenidoğanda duktus arteriyozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon riski nedeniyle kontrendikedir.

21. Sezaryenlerde fetüse geçmesi riski nedeniyle genellikle preemptif analjezi uygulanmaz, sezaryen içinde düşük doz opioid eklenmiş nöroaksiyel bloklar kullanılmalıdır. Böylece ilave analjezik gereksinimi azalır.
22. Sezaryenlerde opioid gereksinimini azaltmak için multimodal analjezi tercih edilmelidir. Parasetamol, sezaryen sonrası 2–3 gün süreyle 4 g/günü geçmeyecek şekilde kullanılabilir. NSAİİ'ler uygun hastalarda erken postoperatif dönemde kullanılabilir.
23. Tramadol ve meperidinin sezaryen sonrası kullanımını uygun değildir.
24. Kodein, tramadol gibi opioidlerin emziren annelerde kullanımı kontrendikedir. İlacın süte ne kadar geçtiği, bebekte olası etkileri sorgulanmalıdır.
25. COVID-19 tanılı hastaların akut postoperatif ağrı tedavisinde multimodal analjezi, multimodal analjezide de parasetamol iyi bir seçenektir. NSAİİ'lerin akut ağrılarda da kullanılabileceği çeşitli makalelerde belirtilmiştir. Opioidlerin immünsüpresif etkileri nedeniyle tedbirli bir biçimde kullanılması gereklidir. Nonmalign kökenli akut ağrılarda opioid kullanımı yedi günü aşmamalı, kısa etki süreli opioidler tercih edilmelidir. COVID-19 gibi bilinmeyenlerin çok olduğu durumlarda şu an rejyonal anestezi uygulamaları, özellikle periferik bloklar ön plana çıkmıştır.
26. Kronik opioid kullanan hastalarda postoperatif analjezi ilkelerinde de altın anahtar rejyonal anestezi/analjezi temelinde multimodal analjezidir.
27. Hastalar yan etkiler açısından takip edilmeli, opioid kullanılan hastalar; sedasyon, solunum yeterliliği için monitörize edilmelidir. Yan etkiler kayıt altına alınarak tedavi edilmelidir.
28. Tüm önerilere rağmen postoperatif ağrı tedavisi yetersiz olan hastalar ya da önceden opioid kullanan, kronik ağrısı olan hastalar gibi özellikli durumlarda mutlaka bir algoloji hekimine danışılmalıdır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Kyoto Sözleşmesi Protokolü, IASP. Available at: https://webdosya.csb.gov.tr/db/iklim/editordosya/kyoto_protokol.pdf Accessed: February 08, 2021
2. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. Pain Rep 2017;2(2):e588.
3. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet 2006;367(9522):1618–25.
4. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol 2016;33(3):160–71.
5. Buvanendran A, Fiala J, Patel KA, Golden AD, Moric M, Kroin JS. The Incidence and Severity of Postoperative Pain following Inpatient Surgery. Pain Med 2015;16(12):2277–83.
6. Gramke HF, de Rijke JM, van Kleef M, Raps F, Kessels AG, Peters ML, et al. The prevalence of postoperative pain in a cross-sectional group of patients after day-case surgery in a university hospital. Clin J Pain 2007;23:543–8.
7. Loizzo A, Loizzo S, Capasso A. Neurobiology of pain in children: an overview. Open Biochem J 2009;3:18–25.
8. Kennedy RM, Luhmann J, Zempsky WT. Clinical implications of unmanaged needle-insertion pain and distress in children. Pediatrics 2008;122 Suppl 3:S130–3.
9. Hancı V, Kiraz HA, Ömür D, Yurtlu BS, Yurtlu DA, Alan C. Postoperative pain in children. J Anesth Clin Res 2012;3:219.
10. Cousins MJ, Bridenbaugh OP. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3rd ed. Philadelphia-New York: Lipincott-Raven Publishers; 1998. p. 657–725.
11. Guyton AC, Hall JE: Human Physiology and Mechanisms of Disease. 6th ed. WB Saunders Company, Newberg 1998. p.392–8.
12. Mariano ER. Management of acute perioperative pain. Available at: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-perioperative-pain?search=management%20of%20acute%20perioperative&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Accessed: February 08, 2021.
13. Ganong WF. Ganong Tıbbi Fizyoloji (çeviri). Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. Barış Kitabevi, 1996:169-77.
14. Morgan GE, Michail MS. Klinik Anesteziyoloji. Lüleci N (Translation editor). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 274–316.
15. Özyalçın S. Preemptif analjezi. Ağrı Dergisi 1995;7:5–10.
16. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemptif analjezi. Sendrom 2000;12:69–75.
17. Loeser JD, Butler HS, Chapman RC, Turk CD. Bonica's Management of Pain. 3rd ed. Lipincott Williams & Wilkins; 2001. p. 73–152.
18. Moayedı M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. J Neurophysiol 2013;109(1):5–12.
19. Mather L, Mackie J. The incidence of postoperative pain in children. Pain 1983;15(3):271–82.
20. King S, Chambers CT, Huguet A, MacNevin RC, McGrath PJ, Parker L, et al. The epidemiology of chronic pain in

- children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain* 2011;152(12):2729–38.
21. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016;17(2):131–57.
 22. Brand K, Thorpe B. Pain assessment in children. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2016;17:270–3.
 23. Pagé MG, Katz J, Stinson J, Isaac L, Martin-Pichora AL, Campbell F. Validation of the numerical rating scale for pain intensity and unpleasantness in pediatric acute postoperative pain: sensitivity to change over time. *J Pain* 2012;13(4):359–69.
 24. Miró J, Castarlenas E, Huguet A. Evidence for the use of a numerical rating scale to assess the intensity of pediatric pain. *Eur J Pain* 2009;13(10):1089–95.
 25. Edwards RR, Berde C. Pain Assessment in Essentials of Pain Medicine. In: Benzon HT, Raja SN, editors. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 28–33.
 26. Beltramini A, Milojevic K, Pateron D. Pain Assessment in Newborns, Infants, and Children. *Pediatr Ann* 2017;46(10):e387–95.
 27. McGrath PA, Seifert CE, Speechley KN, Booth JC, Stitt L, Gibson MC. A new analogue scale for assessing children's pain: an initial validation study. *Pain* 1996;64(3):435–43.
 28. Beyer JE, Knapp TR. Methodological issues in the measurement of children's pain. *Child Health Care* 1986; 14(4):233–41.
 29. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997;23(3):293–7.
 30. Voepel-Lewis T, Zanolli J, Dammeyer JA, Merkel S. Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2010;19(1):55–61; quiz 62.
 31. Fournier-Charrière E, Tourniaire B, Carbajal R, Cimerman P, Lassauge F, Ricard C, et al. EVENDOL, a new behavioral pain scale for children ages 0 to 7 years in the emergency department: design and validation. *Pain* 2012;153(8):1573–82.
 32. Beltramini A, Galinski M, Chabernaud JL, Ruiz Almenar R, Tsapis M, Goddet NS, et al. Pain Assessment in Children Younger Than 8 Years in Out-of-Hospital Emergency Medicine: Reliability and Validity of EVENDOL Score. *Pediatr Emerg Care* 2019;35(2):125–31.
 33. Kotfis K, Zegan-Barańska M, Szydłowski Ł, Żukowski M, Ely EW. Methods of pain assessment in adult intensive care unit patients - Polish version of the CPOT (Critical Care Pain Observation Tool) and BPS (Behavioral Pain Scale). *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017;49(1):66–72.
 34. Gündoğan O, Bor C, Korhan EA, Demirağ K, Uyar M. Erişkin yoğun bakım hastasında ağrı değerlendirilmesi: Critical-Care Pain Observation Tool Ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenlik araştırması. *J Turk Soc Intens Care* 2016;14:93–9.
 35. Rose L, Haslam L, Dale C, Knechtel L, McGillion M. Behavioral pain assessment tool for critically ill adults unable to self-report pain. *Am J Crit Care* 2013;22(3):246–55.
 36. Simons J, MacDonald LM. Changing practice: implementing validated paediatric pain assessment tools. *J Child Health Care* 2006;10(2):160–76.
 37. Assessment and Management of Pain Clinical Best Practice Guidelines, RNAO. Available At:<https://rnao.ca/sites/rnaoca/files/AssessAndManagementOfPain2014.pdf>. Accessed: Feb 08, 2021
 38. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013;118(4):934–44.
 39. Vadivelu N, Mitra S, Schermer E, Kodumudi V, Kaye AD, Urman RD. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg Anesth* 2014; 7:17–22.
 40. Katz J. Pre-emptive analgesia: evidence, current status and future directions. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;10:8–13.
 41. Yentür EA. Preemptif, preventif analjezi. In: Erkin Y, Özkardeşler S, editors. Postoperatif Ağrı Tedavisi. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2019. p. 31–6.
 42. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, Vadivelu N, Urman RD. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014;28(1):59–79.
 43. Hakkarainen TW, Steele SR, Bastaworous A, Dellinger EP, Farrokhi E, Farjah F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). *JAMA Surg* 2015;150(3):223–8.
 44. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24(3):466–77.
 45. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, et al; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144(10):961–9.
 46. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin Ther* 2019;41(12):2612–28.
 47. Bhatia A. Ketamine as an adjunct to patient-controlled analgesia: why, for whom, and how much? *Can J Anaesth* 2016;63(3):262–4.
 48. Chan AK, Cheung CW, Chong YK. Alpha-2 agonists in acute pain management. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(17):2849–68.
 49. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2012;116(6):1312–22.

50. Arumugam S, Lau CS, Chamberlain RS. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis. *J Pain Res* 2016;9:631–40.
51. Clarke H, Pagé GM, McCartney CJ, Huang A, Stratford P, Andrión J, et al. Pregabalin reduces postoperative opioid consumption and pain for 1 week after hospital discharge, but does not affect function at 6 weeks or 3 months after total hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2015;115(6):903–11.
52. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Pro prospective Study. *Anesth Analg* 2017;125(5):1784–92.
53. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, et al. Acute post-surgical pain management: a critical appraisal of current practice, December 2-4, 2005. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31(4 Suppl 1):1–42.
54. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, Nikolajsen L, Hamunen K, et al. Scandinavian Postoperative Pain Alliance (ScaPAlli). Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58(10):1165–81.
55. Samimi S, Taheri A, Davari Tanha F. Comparison Between Intraperitoneal and Intravenous Lidocaine for Postoperative Analgesia After Elective Abdominal Hysterectomy, a Double-Blind Placebo Controlled Study. *J Family Reprod Health* 2015;9(4):193–8.
56. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008;95(11):1331–8.
57. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010;70(9):1149–63.
58. Tekin İ. Postoperatif ağrı tedavisinde non-farmakolojik yöntemler. In: Erkin Y, Özkardeşler S, editors. *Postoperatif Ağrı Tedavisi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2019. p. 99–107.
59. Dale O. Principles of drug action: alternative routes of drug administration. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. *Anesthetic Pharmacology*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 123–31.
60. Karen W, Feild C, Radhakrishnan R. *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2019.
61. VHA/DoD Clinical Practice Guideline for The Management of Postoperative Pain. Version 1.2, July 2001/Update May 2002 Available at https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/pop/pop_fulltext.pdf Accessed Feb 08, 2021.
62. Málek J, Ševčík P, Bejšovec D, Gabrhelík T, Hnilicová M, Kříkava I, et al. *Postoperative pain management*. 3rd ed. Mlada Fronta; 2017.
63. *Postoperative Pain Management-Good Clinical Practice, General recommendations and principles for successful pain management*. (ESRA - European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy), 2003. Available at: <https://www.fpmx.com.au/resources/clinicians/postoperative-pain-management-good-clinical-practice.pdf> Accessed: Feb 08, 2021
64. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, Kodumudi V, Vadivelu N. *New Advances in Acute Postoperative Pain Management*. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(5):35.
65. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 6th ed. McGraw Hill; 2018.
66. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am* 2015;95(2):301–18.
67. Katzung BG, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 13th ed. McGraw-Hill Education; 2015.
68. Beaulieu P. Acute postoperative pain. In: Lussier D, Beaulieu P, editors. *Adjuvant Analgesics*. New York: Oxford University Press; 2015. p. 119–30.
69. 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. *Br J Anaesth* 2011;106(3):292–7.
70. Bekhit M, Navab K, Ghobrial A, Aust T. Nonopioid analgesic and adjunct drugs. In: Kaye AD, Kaye AM, Urman RD, editors. *Essentials of Pharmacology for Anesthesia, Pain Medicine and Critical Care*. 1st ed. Springer; 2015. p. 147–66.
71. McCormack J, Power I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen: pharmacology for the future. In: Sinatra RS, Casasola O, Ginsberg B, Viscusi ER, editors. *Acute Pain Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 53–69.
72. Bullock S, Manias E. *Fundamentals of Pharmacology*. 7th ed. Australia: Pearson Education; 2013.
73. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzer B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al. Novel bioactive metabolites of dipyrrone (metamizol). *Bioorg Med Chem* 2012;20(1):101–7.
74. Fieler M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkübler K, Messrogli L, et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(12):839–43.
75. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD003227.
76. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(2):219–27.
77. Basak GW, Drozd-Sokołowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland. *J Int Med Res* 2010;38(4):1374–80.
78. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(2):209–17.

79. Güleç MS. Postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol ve non-steroid antiinflatuar ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2017;10:101–5.
80. Pogatzki-Zahn E, Chandrasena C, Schug SA. Nonopioid analgesics for postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(5):513–9.
81. Lubenow TR, Ivankovich AD, Barkin RL. Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1405–37.
82. Fukuda K. Opioid analgesics. In: Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:864–914.
83. Rosow C, Derswithz M. Opioid analgesics. In: Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WM, editors. *Anesthesiology*. 3rd ed. McGraw Hill; 2018. p. 650–71.
84. Correll DJ. Postoperative acute pain management. In: Segal VC, Sikka S, Urman P, editors. *Essential Clinical Anesthesia*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 885–93.
85. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2019 Sep;33(3):259–67.
86. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Khan JH, McCarthy RJ. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2013;119(1):178–90.
87. Aydinli I, Keskinbora KH, Pekelş AF. Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol versus tramadol plus metamizol. *The Pain Clinic* 2007;19:77–82.
88. Rosenow DE, Albrechtsen M, Stolke D. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth Analg* 1998;86(5):1045–50.
89. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale's Pharmacology*. 8th ed. Elsevier 2016. p. 317–34.
90. Haag MD, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Stricker BH. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med* 2008;168(11):1219–24.
91. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104(5):413–21.
92. Elliott JA. Patient-controlled analgesia in the management of acute pain. In: Elliott JA, Smith HS, (editors). *Handbook of Acute Pain Management*. Informa Healthcare; 2011. p. 110–27.
93. Kosharsky B, Turk DB, Gritsenko K. Medication delivery systems. In: Urman RU, Validel N, Portenoy RK, (editors). *Perioperative Pain Management*. New York: Oxford University Press; 2013. p. 63–72.
94. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al; euCPSP group for the Clinical Trial Network group of the European Society of Anaesthesiology. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(10):725–34.
95. Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JI, Navarro A, Cantillo J, et al; GENDOLCAT Study Group. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology* 2015;122(5):1123–41.
96. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology* 2018;129(3):590–607.
97. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science* 2016;354(6312):572–7.
98. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet* 2019;393(10180):1537–46.
99. Suzan E, Pud D, Eisenberg E. A crucial administration timing separates between beneficial and counterproductive effects of opioids on postoperative pain. *Pain* 2018;159(8):1438–40.
100. Gulur P, Nelli A. Persistent postoperative pain: mechanisms and modulators. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32(5):668–73.
101. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1-2):29–36.
102. Chidambaran V, Ashton M, Martin LJ, Jegga AG. Systems biology-based approaches to summarize and identify novel genes and pathways associated with acute and chronic postsurgical pain. *J Clin Anesth* 2020;62:109738.
103. de Oliveira GS Jr, Bialek JM, Turan A, McCarthy RJ, Sessler DI. Perioperative Dexamethasone and the Development of Chronic Postmastectomy Pain: A Single-Center Observational Cohort Study. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40(5):539–44.
104. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58(10):911–23.
105. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(7):CD008307.
106. Jain G, Bansal P, Ahmad B, Singh DK, Yadav G. Effect of the perioperative infusion of dexmedetomidine on chronic pain after breast surgery. *Indian J Palliat Care* 2012;18(1):45–51.
107. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115(2):428–42.
108. Gupta A, Gandhi K, Viscusi ER. Persistent postsurgical pain after abdominal surgery. *Tech Reg Anesth Pain Manage* 2011;15(3):140–6.
109. Vittinghoff M, Lönnqvist PA, Mossetti V, Heschl S, Simic D, Colovic V, et al. Postoperative pain management in

- children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth* 2018;28(6):493–506.
110. Suresh S, Ecoffey C, Bosenberg A, Lonnqvist PA, de Oliveira GS Jr, de Leon Casasola O et al. The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(2):211–6.
 111. Food and Drug Administration. Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance Review. Available at: <https://www.fda.gov/media/123629/download>. Retrieved September 18, 2020.
 112. MedScape. ibuprofen IV. Available at: <https://reference.medscape.com/drug/caldolor-neoprofen-ibuprofen-iv-999790>. Retrieved September 18, 2020.
 113. Koster HT, Avis HJ, Stevens MF, Hollmann MW. Metamizole in postoperative pain management. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156(14):A4323. [Article in Dutch]
 114. Messerer B, Grögl G, Stromer W, Jaksch W. Pediatric perioperative systemic pain therapy: Austrian interdisciplinary recommendations on pediatric perioperative pain management. *Schmerz* 2014;28(1):43–64.
 115. Işık M, Kaya Z, Belen FB, Aktaş AT, Tezer H, Gürsel T. Life-threatening agranulocytosis, anemia, and plasmacytosis after dipyron use for fever in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(1):e46–8.
 116. Tavil B, Cetin M, Gumruk F, Ayvaz D, Cengiz AB. Metamizole-induced bicytopenia reversed by G-CSF and IVIG treatment in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31(2):117–9.
 117. Meyer O, Gaedicke G, Salama A. Demonstration of drug-dependent antibodies in two patients with neutropenia and successful treatment with granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 1999;39(5):527–30.
 118. FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the potential risks of using codeine cough-and-cold medicines in children. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-evaluating-potential-risks-using-codeine-cough-and-cold-medicines>. Retrieved August 25, 2020.
 119. T.C. Sağlık Bakanlığı. Tramadol içeren ilaçlar. Available at: <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2018/dynamicModulesAttachment/b39ffe7a-cec9-47df-89f5-833bea3ce3f6.pdf>. Retrieved August 25, 2020.
 120. Rodieux F, Vutskits L, Posfay-Barbe KM, Habre W, Piguet V, Desmeules JA, et al. When the safe alternative is not that safe: tramadol prescribing in children. *Front Pharmacol* 2018;9:148.
 121. Fortenberry M, Crowder J, So TY. The Use of Codeine and Tramadol in the Pediatric Population-What is the Verdict Now? *J Pediatr Health Care* 2019;33(1):117–23.
 122. McKeown JL. Pain Management Issues for the Geriatric Surgical Patient. *Anesthesiol Clin* 2015;33(3):563–76.
 123. Rajan J, Behrends M. Acute Pain in Older Adults: Recommendations for Assessment and Treatment. *Anesthesiol Clin* 2019;37(3):507–20.
 124. Karani R, Meier DE. Systemic pharmacologic postoperative pain management in the geriatric orthopaedic patient. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(425):26–34.
 125. Brooks E, Freter SH, Bowles SK, Amirault D. Multimodal Pain Management in Older Elective Arthroplasty Patients. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2017;8(3):151–4.
 126. Luchting B, Azad SC. Pain therapy for the elderly patient: is opioid-free an option? *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32(1):86–91.
 127. Cobb B, Liu R, Valentine E, Onuoha O. Breastfeeding after Anesthesia: A Review for Anesthesia Providers Regarding the Transfer of Medications into Breast Milk. *Transl Perioper Pain Med* 2015;1(2):1–7.
 128. Martin E, Vickers B, Landau R, Reece-Stremtan S. ABM Clinical Protocol #28, Peripartum Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. *Breastfeed Med* 2018;13(3):164–71.
 129. Dalal PG, Bosak J, Berlin C. Safety of the breast-feeding infant after maternal anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2014;24(4):359–71.
 130. PubMed.DrugsandLactationDatabase(LactMed).Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/?report=classic>. Retrieved August 26, 2020.
 131. Sutton CD, Carvalho B. Optimal Pain Management After Cesarean Delivery. *Anesthesiol Clin* 2017;35(1):107–24.
 132. Palmer GM, Anderson BJ, Linscott DK, Paech MJ, Allegaert K. Tramadol, breast feeding and safety in the newborn. *Arch Dis Child* 2018;103(12):1110–3.
 133. Ford ES, Maynard LM, Li C. Trends in mean waist circumference and abdominal obesity among US adults, 1999–2012. *JAMA* 2014;312(11):1151–3.
 134. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief* 2017;288:1–8.
 135. Twells LK, Gregory DM, Reddigan J, Midodzi WK. Current and predicted prevalence of obesity in Canada: a trend analysis. *CMAJ Open* 2014;2(1):E18–26.
 136. Dindo D, Muller MK, Weber M, Clavien PA. Obesity in general elective surgery. *Lancet* 2003;361(9374):2032–5.
 137. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg* 2003;13(5):676–83.
 138. Ramachandran SK, Haider N, Saran KA, Mathis M, Kim J, Morris M, et al. Life-threatening critical respiratory events: a retrospective study of postoperative patients found unresponsive during analgesic therapy. *J Clin Anesth* 2011;23(3):207–13.
 139. Karlnosk RA, Sprenger C, Puri S, Chen R, Mangar D, et al. Reduced postoperative pain and complications after a modified multidisciplinary approach for bariatric surgery. *Open Obes J* 2013;5:60–4.
 140. Govindarajan R, Ghosh B, Sathyamoorthy MK, Kodali NS, Raza A, Aronsohn J, et al. Efficacy of ketorolac in lieu of narcotics in the operative management of laparoscopic surgery for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis*

- 2005;1(6):530–5.
141. Belcaid I, Eipe N. Perioperative Pain Management in Morbid Obesity. *Drugs* 2019;79(11):1163–75.
 142. Budiansky AS, Margaron MP, Eipe N. Acute pain management in morbid obesity - an evidence based clinical update. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13(3):523–32.
 143. Song K, Melroy MJ, Whipple OC. Optimizing multimodal analgesia with intravenous acetaminophen and opioids in postoperative bariatric patients. *Pharmacotherapy* 2014;34(Suppl 1):145–215.
 144. Lee Y, Yu J, Doumouras AG, Ashoorion V, Gmora S, Anvari M, Hong D. Intravenous Acetaminophen Versus Placebo in Post-bariatric Surgery Multimodal Pain Management: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg* 2019;29(4):1420–8.
 145. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2014;120(2):268–86.
 146. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016;17(2):131–57.
 147. Bidgoli J, Delesalle S, De Hert SG, Reiles E, Van der Linden PJ. A randomised trial comparing sufentanil versus remifentanil for laparoscopic gastroplasty in the morbidly obese patient. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(2):120–4.
 148. Gaszynski TM, Strzelczyk JM, Gaszynski WP. Post-anesthesia recovery after infusion of propofol with remifentanil or alfentanil or fentanyl in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14(4):498–503.
 149. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012;55(11):1183–94.
 150. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology* 2017;126(4):729–37.
 151. Hassani V, Pazouki A, Nikoubakht N, Chaichian S, Sayarifard A, Shakib Khankandi A. The effect of gabapentin on reducing pain after laparoscopic gastric bypass surgery in patients with morbid obesity: a randomized clinical trial. *Anesth Pain Med* 2015;5(1):e22372.
 152. Singh PM, Panwar R, Borle A, Mulier JP, Sinha A, Goudra B. Perioperative analgesic profile of dexmedetomidine infusions in morbidly obese undergoing bariatric surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13(8):1434–46.
 153. Vaughns JD, Martin C, Nelson J, Nadler E, Quezado ZM. Dexmedetomidine as an adjuvant for perioperative pain management in adolescents undergoing bariatric surgery: An observational cohort study. *J Pediatr Surg* 2017;52(11):1787–90.
 154. Ranganathan P, Ritchie MK, Ellison MB, Petrone A, Heiraty P, Tabone LE. A randomized control trial using intraoperative dexmedetomidine during Roux-en-Y gastric bypass surgery to reduce postoperative pain and narcotic use. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15(4):588–94.
 155. ASRA. Uppal V, Sondekoppam RV, Lobo CA, Kolli S, Kalagara HKP. Practice recommendations on neuraxial anesthesia and peripheral nerve blocks during the Covid-19 pandemic. Available at: <https://www.asra.com/page/2905/practice-recommendations-on-neuraxial-anesthesia-and-peripheral-nerve-blocks-dur>.
 156. Uppal V, Sondekoppam RV, Landau R, El-Boghdadly K, Narouze S, Kalagara HKP. Neuraxial anaesthesia and peripheral nerve blocks during the COVID-19 pandemic: a literature review and practice recommendations. *Anaesthesia* 2020;75:1350–63.
 157. Macfarlane AJR, Harrop-Griffiths W, Pawa A. Regional anaesthesia and COVID-19: first choice at last? *Br J Anaesth* 2020;125(3):243–7.
 158. Lie SA, Wong SW, Wong LT, Wong TGL, Chong SY. Practical considerations for performing regional anesthesia: lessons learned from the COVID-19 pandemic. *Can J Anaesth* 2020;67(7):885–92.
 159. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:21.
 160. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>.
 161. Herzberg DL, Sukumaran HP, Viscusi E. NSAIDs for analgesia in the era of COVID-19. *Reg Anesth Pain Med* 2020;45(9):677–8.
 162. Shanthanna H, Strand NH, Provenzano DA, Lobo CA, Eldabe S, Bhatia A, et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia* 2020;75(7):935–44.
 163. Velly L, Gayat E, Quintard H, Weiss E, De Jong A, Cuillon P, et al. Guidelines: Anaesthesia in the context of COVID-19 pandemic. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39(3):395–415.
 164. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(1):1–49.
 165. Bonnesen K, Nikolajsen L, Bøggild H, Hostrup Nielsen P, Jacobsen CJ, Viemose Nielsen D. Chronic post-operative opioid use after open cardiac surgery: A Danish population-based cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021;65(1):47–57.
 166. Barth RJ Jr, Waljee JF. Classification of Opioid Dependence, Abuse, or Overdose in Opioid-Naive Patients as a "Never Event". *JAMA Surg* 2020;155(7):543–44.

167. Rosenthal BD, Suleiman LI, Kannan A, Edelstein AI, Hsu WK, Patel AA. Risk Factors for Prolonged Postoperative Opioid Use After Spine Surgery: A Review of Dispensation Trends From a State-run Prescription Monitoring Program. *J Am Acad Orthop Surg* 2019;27(1):32–8.
168. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Lancet* 2019;393:1558–68.
169. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31(4):487–98.
170. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112(6):991–1004.
171. Urman RD, Seger DL, Fiskio JM, Neville BA, Harry EM, Weiner SG, et al. The burden of opioid-related adverse drug events on hospitalized previously opioid-free surgical patients. *J Patient Saf* 2019. doi: 10.1097/PTS.0000000000000566. [Epub ahead of print]
172. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2019;33(3):353–60.
173. Lavand'homme P. Opioid-free anaesthesia: Pro: damned if you don't use opioids during surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36(4):247–9.
174. Lirk P, Rathmell JP. Opioid-free anaesthesia: Con: it is too early to adopt opioid-free anaesthesia today. *Eur J Anaesthesiol* 2019;36(4):250–4.
175. Nassif GJ, Miller TE. Evolving the management of acute perioperative pain towards opioid free protocols: a narrative review. *Curr Med Res Opin* 2019;35(12):2129–36.
176. Schwenk ES, Mariano ER. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia. *Korean J Anesthesiol* 2018;71(5):345–52.
177. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicius R, Nikolajsen L, Dahl JB, et al. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial. *Pain* 2017;158(3):463–70.
178. Lee S, Rooban N, Vaghadia H, Sawka AN, Tang R. A Randomized Non-Inferiority Trial of Adductor Canal Block for Analgesia After Total Knee Arthroplasty: Single Injection Versus Catheter Technique. *J Arthroplasty* 2018;33(4):1045–51.
179. Lavand'homme PM, Grosu I, France MN, Thienpont E. Pain trajectories identify patients at risk of persistent pain after knee arthroplasty: an observational study. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(5):1409–15.
180. Gabriel RA, Swisher MW, Ilfeld BM. Percutaneous peripheral nerve stimulation for acute postoperative pain. *Pain Manag* 2019;9(4):347–54.
181. Zarling BJ, Yokhana SS, Herzog DT, Markel DC. Preoperative and Postoperative Opiate Use by the Arthroplasty Patient. *J Arthroplasty* 2016;31(10):2081–4.
182. Kim KY, Anoushiravani AA, Chen KK, Roof M, Long WJ, Schwarzkopf R. Preoperative Chronic Opioid Users in Total Knee Arthroplasty—Which Patients Persistently Abuse Opiates Following Surgery? *J Arthroplasty* 2018;33(1):107–12.
183. DeMik DE, Carender CN, Shamrock AG, Callaghan JJ, Beardard NA. Opioid Use After Total Knee Arthroplasty: Does Tramadol Have Lower Risk Than Traditional Opioids? *J Arthroplasty* 2020;35(6):1558–62.
184. Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, Lu N, Wei J, Choi HK, et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *JAMA* 2019;321(10):969–82.
185. Patzkowski MS, Patzkowski JC. Perioperative Pain Management and Avoidance of Long-term Opioid Use. *Sports Med Arthrosc Rev* 2019;27(3):112–8.