



T.C.

**KONYA NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİNDE
İNTRAOPERATİF KETAMİN İNFÜZYONU VE DEKSKETOPROFEN
UYGULAMALARININ AKUT POSTOPERATİF AĞRI VE KRONİKLEŞEN AĞRI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice Betül KARAKAYA

KONYA

2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİNDE
İNTRAOPERATİF KETAMİN İNFÜZYONU VE DEKSKETOPROFEN
UYGULAMALARININ AKUT POSTOPERATİF AĞRI VE KRONİKLEŞEN AĞRI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice Betül KARAKAYA
ORCID: 0009-0006-6428-4040

Danışman
Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlık süreci boyunca desteklerini esirgemeyen, maddi manevi her konuda destek olan, tezimde büyük emeği bulunan tez danışmanım sevgili hocam Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ'ye;

tezim ve eğitimim sürecinde desteklerini esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aybars TAVLAN'a;

tez sürecimde her konuda ufkumu açan, tecrübesiyle yol gösteren hocam

Doç. Dr. Şule ARICAN'a;

tez sürecimde desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım, sekreterimiz Fatoş Hanım, hemşire Hafize Hanım'a ve tüm yardımcı sağlık personeline (teknisyen, hemşire, personel);

bugünlere kadar gelmemi, bu yolculuğu başarıyla tamamlamamı sağlayan, varlığına şükrettiğim anneme ve babama; her daim yanımda olan, enerjisiyle yola devam etmemi sağlayan ablam Ayşe Nüseybe'ye; iyikilerim abim ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hatice Betül KARAKAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER.....	viii
GRAFİKLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİ	3
2.2 AĞRI TANIMI	3
2.3 AĞRININ NÖROANATOMİ VE NÖROFİZYOLOJİSİ	4
2.3.1. Periferik Sensitizasyon.....	4
2.3.2. Santral Sensitizasyon	4
2.4. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI	5
2.5 POSTOPERATİF AĞRI.....	5
2.5.1 Postoperatif Akut Ağrı	6
2.5.2 Akut Ağrının Fizyopatolojisi	6
2.5.3 Ağrıya Bağlı Fizyolojik Değişiklikler	6
2.5.4 Kronik Ağrı	6
2.6 AĞRI ŞİDDETİ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	7
2.7 AĞRI ŞİDDETİ ÖLÇÜMÜNDE KULLANILAN YÖNTEMLER	7
2.7.1 Tek Boyutlu Ölçekler.....	7
2.7.2 Çok Boyutlu Ölçekler	8
2.7.3 Biyolojik Parametrelere Dayalı Ölçekler	8
2.8 POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ	9
2.8.1 NON FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER.....	9
2.8.2 FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER	9
2.8.3 GİRİŞİMSSEL YÖNTEMLER	9
2.9 PREEMPTİF ANALJEZİ TANIMI.....	9
2.10 HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ CİHAZI (HKA)	10
2.11 FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER	12
2.11.1 KETAMİN.....	12
2.11.1.1 Etki Mekanizması.....	12
2.11.1.2 Ketaminin Yapısı	13

2.11.1.3 Farmakodinamik - Farmakokinetik Özellikleri	14
2.11.1.4 Uygulama yolu	14
2.11.1.5 Ketaminin Sistemler Üzerine Etkileri	14
Kardiyovasküler Sistem	14
Antiinflamatuvar- Antitümöral Etkisi	15
2.11.1.6 Ketaminin kullanım alanları	16
2.11.1.7 AĞRI VE KETAMİN	17
2.11.1.8 KRONİK AĞRI VE KETAMİN	18
2.11.1.9 Kontrendikasyonları	19
2.11.2 DEKSKETOPROFEN	19
2.11.3 OPİOİDLER	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	28
1-Demografik Veriler	28
3-Perioperatif KAH	29
5-Perioperatif Diyastolik Arter Basıncı	32
7- Postoperatif VAS Skoru	35
9-İntraoperatif Total Remifentanil, Sevofluran, Ketamin Tüketimi	37
11-Yan Etki Dağılımı	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	48

TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA İNTRAOPERATİF KETAMİN İNFÜZYONU VE DEKSKETOPROFEN UYGULAMALARININ AKUT POSTOPERATİF AĞRI VE KRONİKLEŞEN AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile total abdominal histerektomi cerrahisi geçiren hastalarda intraoperatif kullanılan ketamin ve deksketoprofen ile; oluşacak akut ağrıyı azaltmayı, intraoperatif opioid kullanımını azaltarak hiperaljezi ve nöropatik ağrı gelişme insidansını azaltmayı, iki ajanın akut ve kronikleşen ağrı üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Etik Kurul onayı alındıktan sonra ASA 1-2 grubunda yer alan, VKİ<30 olan, 18-65 yaş aralığında toplam 96 hasta; deksketoprofen (D), ketamin (K) ve ketamin-deksketoprofen (K-D) olmak üzere randomizasyon yöntemi ile 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubu yoktu. Rutin genel anestezi monitörizasyonu yapıldı giriş değerleri kaydedildi ve tüm hastalara rutin genel anestezi yöntemi uygulandı. 0,5-1 MAC sevofluran inhalasyonu ve 0,1-0,25 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile idame sağlandı. Tüm hastalara postoperatif analjezi için 1 mg/kg tramadol uygulandı ve antiemetik uygulandı. 1. Grup (ketamin)'a rutin anestezi uygulamalarına ek olarak indüksiyon aşamasında 0,25 mg/kg ketaminbolus yapıldı, cerrahi kesiden önce 5mcg/kg/dk ketamin infüzyonu açıldı.

2. Grup (deksketoprofen)'a indüksiyon aşamasında 0,25mg/kg ketamin ve 50 mg=2ml deksketoprofen bolus yapıldı, cerrahi kesiden önce 5mcg/kg/dk ketamin infüzyonu açıldı. 3. Grup (ketamin-deksketoprofen)'a indüksiyon aşamasında 2 ml serum fizyolojik, 50 mg deksketoprofen bolus yapıldı, serum fizyolojik infüzyonu açıldı. Cerrahi sonunda cilt kapatmaya geçilirken ketamin infüzyonu sonlandırıldı. Hastaların intraoperatif 1-5-30-60.dakikadaki tansiyon, nabız, satürasyon değerleri, toplam remifentanil - sevofluran tüketim miktarları kaydedildi. Postoperatif tüm hastalara tramadol ile hazırlanmış hasta kontrollü analjezi cihazı takıldı. Postoperatif ilk 24 saat VAS (Visual Analog Scale) değerleri ve ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler kaydedildi. Hastalarla telefon görüşmesi yapılarak tüm hastaların postoperatif 1-2-3.ay ağrısı DN4 (Doluer Neuropathique 4 Questions) kriterlerine göre sorgulandı.

Bulgular: Hastaların demografik verileri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p>0,05) Postoperatif VAS skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. (p<0,05) Postoperatif 1 gün boyunca yapılan takipte 1-4-8-12-24. saatlerde grup 3 (deksketoprofen) hastalarında ketamin infüzyonu yapılan grup 1-2 ye göre genelde VAS skoru yüksek bulundu. Grup 2 (ketamin-deksketoprofen) 'de ise VAS skoru grup 1-3 e göre anlamlı daha düşük seyretti. (p<0,05) Toplam cerrahi süresi ve toplam anestezi süresi gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. (p>0,05)

Toplam remifentanil, sevofluran, ketamin miktarı grup 1-2-3 arasında karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p>0,05) Postoperatif 1. ayda nöropatik ağrı açısından gruplar karşılaştırıldığında DN4 skoru ketamin grubunda (grup 1) anlamlı en düşük bulundu. Grup 1 (ketamin) ve grup 3 (deksketoprofen) 1.aydaki DN4 skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0,05) Tüm gruplarda postoperatif 1.ay ve 3.aydaki DN4 skoru karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0,05)

Sonuç: İntraoperatif subanestetik dozda ketamin postoperatif akut (VAS) ve kronik ağrı (DN4) skorlarını düşürerek ağrı gelişme insidansını azalttı; deksketoprofen ile birlikte kullanıldığında bu etki daha güçlüydü. Aynı zamanda intraoperatif uygulanan ketamin, remifentanil ve sevofluran ihtiyacını azalttı. Kronik ağrı takibi için 3 ay ve sonrası takip gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut Ağrı, Kronik Ağrı, İntraoperatif Ketamin İnfüzyonu, İntraoperatif Deksketoprofen Uygulamaları

ABSTRACT

Objective: In this study, intraoperatively used ketamine and dexketoprofen in patients undergoing total abdominal hysterectomy; We aimed to reduce the acute pain that will occur, to reduce the incidence of hyperalgesia and neuropathic pain by reducing intraoperative opioid use, and to compare the effects of the two agents on acute and chronic pain.

Material - Method: After the approval of the Ethics Committee, a total of 96 patients in the ASA 1-2 group, with a BMI <30, between the ages of 18-65; dexketoprofen (D), ketamine (K) and ketamine-dexketoprofen (K-D) were divided into 3 groups by randomization method. There was no control group. Routine general anesthesia monitoring was performed, entry values were recorded, and routine general anesthesia method was applied to all patients. Maintenance was provided with 0.5-1 MAC sevoflurane inhalation and 0.1-0.25 µg/kg/min remifentanyl infusion. Tramadol 1 mg/kg was administered to all patients for postoperative analgesia and antiemetic was administered. In addition to the routine anesthesia applications, 0.25 mg/kg bolus was administered to the 1st group (ketamine) during the induction phase, and a 5mcg/kg/min ketamine infusion was initiated before the surgical incision. In Group 2 (dexketoprofen), 0.25mg/kg ketamine and 50mg=2ml dexketoprofen bolus were administered during the induction phase, 5mcg/kg/min ketamine infusion was opened before the surgical incision.

In the 3rd group (ketamine-dexketoprofen), 2 ml saline and 50 mg dexketoprofen bolus were administered during the induction phase, and the saline infusion was opened. At the end of the surgery, the ketamine infusion was terminated while the skin was closed. The patients' intraoperative blood pressure, pulse, saturation values, and total remifentanyl - sevoflurane consumption amounts were recorded at 1-5-30-60th minutes. A patient-controlled analgesia device prepared with tramadol was inserted in all patients postoperatively. VAS (Visual Analog Scale) values in the first 24 hours postoperatively and side effects due to drugs were recorded. All patients were questioned according to DN4 (Doluer Neuropathique 4 Questions) criteria for postoperative 1-2-3 month pain by making phone calls.

Results: When the demographic data of the patients were compared between the groups, there was no statistically significant difference. ($p>0.05$) When the postoperative VAS scores were compared between the groups, there was a statistically significant difference. ($p<0.05$) 1-4-8-12-24 in 1 day postoperative follow-up. In general, the VAS score was found to be higher in group 3 (dexketoprofen) patients compared to group 1-2 who received ketamine infusion. In group 2 (ketamine dexketoprofen), the VAS score was significantly lower than in group 1-3. ($p<0.05$) There was no significant difference when the total surgery time and total anesthesia time were compared between the groups. ($p>0.05$)

When the total amount of remifentanyl, sevoflurane and ketamine was compared between groups 1-2-3, the results were found to be statistically significant ($p>0.05$) When the groups were compared in terms of neuropathic pain in the postoperative 1st month, the DN4 score was found to be the lowest in the ketamine group (group 1). Group 1 (ketamine) and group 3 (dexketoprofen) DN4 scores at 1 month were found to be statistically significant. ($p<0.05$) Postoperative DN4 score at 1st month and 3rd month was found statistically significant in all groups. ($p<0.05$)

Conclusion: Intraoperative subanesthetic dose of ketamine decreased the incidence of pain development by lowering postoperative acute (VAS) and chronic pain (DN4) scores; This effect was stronger when used with dexketoprofen. It also reduced the need for intraoperatively administered ketamine, remifentanyl and sevoflurane. Follow-up of 3 months or more is required for chronic pain follow-up.

Keywords: acute pain, chronic pain, intraoperative ketamine infusion, intraoperative dexketoprofen

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ağrının Sınıflandırılması	5
Tablo 2. Ağrıya Bağlı Fizyolojik Değişiklikler.....	6
Tablo 3. HKA Cihazı Uygulaması İçin Örnek Ayarlamalar	11
Tablo 4. Ketaminin Etki Ettiği Reseptörler ve Etki Mekanizması	13
Tablo 5. Ketamin Anestezik Dozları.....	17
Tablo 6. Modifiye Aldrete Derlenme Skorlaması	26
Tablo 7. VAS (Visuel Analog Skala)	26
Tablo 8. DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) Kriterleri	27
Tablo 9. Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 10. Gruplarda Ek Hastalık Dağılımı.....	28
Tablo 11. Grupların Kalp Atım Hızlarının Karşılaştırılması	29
Tablo 12. Perioperatif Sistolik Arter Basınçlarının Karşılaştırılması.....	30
Tablo 13. Perioperatif 30-60.dakikadaki Sistolik Arter Basınçlarının Karşılaştırılması	31
Tablo 14. Perioperatif Diyastolik Arter Basınçlarının Karşılaştırılması	32
Tablo 15. Perioperatif Ortalama Arter Basınçlarının Karşılaştırılması	33
Tablo 16. Perioperatif 30-60. Dakikadaki Ortalama Arter Basınçlarının Karşılaştırılması.....	34
Tablo 17. Grupların Postoperatif VAS Skorlarının Karşılaştırılması	35
Tablo 18. Anestezi Süresi, Cerrahi Süre, Ekstübasyon Sürelerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 19. Gruplar Arasında İntraoperatif Total Remifentanil, Sevofluran, Ketamin Tüketiminin Karşılaştırılması	37
Tablo 20. Grupların Postoperatif DN4 Skorları.....	38
Tablo 21. Grup İçinde Postoperatif 1. Ay-3. Ay DN4 Skoru Karşılaştırması.....	39
Tablo 22. Gruplarda Yan Etki Dağılımı.....	39

ŞEKİLLER

Şekil 1. VAS Skalası	8
Şekil 2. Ketaminin Tarihçesi	12
Şekil 3. Ketaminin Kimyasal Yapısı	13
Şekil 4. Deksketoprofenin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 5. Tramadol Kimyasal Yapısı	21
Şekil 6. Morfin Kimyasal Yapısı	21

GRAFİKLER

Grafik 1. İntraoperatif Grupların KAH Değerleri.....	29
Grafik 2. İntraoperatif Grupların Sistolik Arter Basıncı Değerleri	31
Grafik 3. İntraoperatif Grupların Diyastolik Arter Basıncı Değerleri	33
Grafik 4. İntraoperatif Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri	34
Grafik 5. İntraoperatif Grupların VAS Değerleri.....	36
Grafik 6. İntraoperatif Grupların Remifentanil Tüketimi.....	37
Grafik 7. İntraoperatif Grupların Sevofluran Tüketimi	37
Grafik 8. İntraoperatif Grupların DN4 Değerleri.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARK: Arkadaşları

ASA: American society of Anesthesiologists

CA +:Kalsiyum

CA: Kanseri

CM: Santimetre

COX: Sikooksijenaz

COX-1: Sikooksijenaz-1

COX-2: Sikooksijenaz-2

DAB: Diyastolik Arter Basıncı

DEKS: Deksketoprofen

DK: Dakika

DN4: Douleur Neuropathique 4 Questions

EKG: Elektrokardiyografi

ERAS: Enhanced Recovery After Surgery

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi

HAST: Hastalığı

HEM: Hematolojik

HKA: Hasta Kontrollü Analjezi

İV: İntravenöz

K+: Potasyum

K: Kappa Reseptör

KAH: Kalp Atım Hızı

KET: Ketamin

KETAFOFOL: Ketamin-Propofol

KETDEKS: Ketamin-Deksketoprofen

KG: Kilogram

KVS: Kardiyovasküler Sistem

LT: Litre

MAC: Minimal Alveoler Konsantrasyon

MCG: Mikrogram

MG: Miligram

MOL: Moleküler Ağırlık

ML: Mililitre

N: Sayı

NA+: Sodyum

NIBP: Noninvaziv Kan Basıncı

NMDA: N-metil D-aspartat

NSAİİ: Nonsteroidal Antiinflamatuvar

OAB: Ortalama Arter Basıncı

ORT: Ortalama

PACU: Postop Anesthesia Care Unit

P: İstatistiksel Anlamlılık Seviyesi

SA: Saat

SAB: Sistolik Arter Basıncı

SAK: Subaracnoid Kanama

SD: Standart Sapma

SS: Solunum Sistemi

SSS: Santral Sinir Sistemi

SPI: Surgical Pleth İndeks

Spo2: Periferik Oksijen Satürasyonu

TENS: Transkutanöz Elektriksel Sinir Uyarımı

VAS: Vizuel Analog Skala

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WDR: Wide Dynamic Range

%: Yüzdelik Oran

μ : Mü Reseptörü

Aδ : A Delta Reseptör

δ : Delta Reseptör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda gündeme gelen ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokolü multimodal ve multidisipliner bir yaklaşım olup preoperatif, perioperatif, postoperatif müdahalelerin tümünü kapsar. ERAS protokollerinde yer alan perioperatif ağrı yönetimi ve postoperatif analjezi; mortalite ve morbiditeyi azaltarak hastanın postoperatif iyileşmesinde büyük önem taşımaktadır (39).

Ağrı; 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” olarak tanımlanmıştır (7). Hastadan hastaya değişen, tanımlaması zor ve karmaşık olan, subjektif bir duyudur (8).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile akut dönemde başlar ve dokuların iyileşmesi ile şiddeti azalır(8). Hastalarda postoperatif orta ve şiddetli ağrı ortaya çıkma oranı ilk zamanlar %71, 1 hafta sonra %27’ dir. Cerrahiden 3 ay sonra ise %3 kadar yüksek oranda ağrı görülmektedir (16). Postoperatif dönemde hasta bakımını, iyileşmeyi, mobilizasyonu ve komplikasyonları etkileyen en önemli faktörlerden birisi yeterli ağrı yönetimidir. Postoperatif akut dönemde yetersiz ağrı yönetimi komplikasyon riskini artırır ve ağrıyı kronik hale getirir. Bu durum kronik ağrı ile ilgili en önemli risk faktörüdür (14),(15)

Histerektomi, ülkemizde tonsillektomiden sonra en sık uygulanan major cerrahi, sezaryenden sonra en sık yapılan jinekolojik girişimdir (1), (2). Histerektomi sonrası hastalarda orta-şiddetli postoperatif ağrı ortaya çıkabilmektedir.

Preemptif analjezi, ağrılı uyarının nosiseptif mekanizmaları harekete geçirmesinden önce analjezik ajanların hastaya uygulanmasıdır. Başarılı bir postoperatif analjezi hem periferik hem santral sensitizasyonun önlenmesi ile sağlanabilir. Ketamin ve deksketoprofen bu özelliği taşıyan güçlü 2 analjeziktir.

Ketamin, ilk olarak 1962’de keşfedilen fensiklidin analogu bir anestezi ajanıdır (28). 1970 yılında ise FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onay alarak insanlar üzerinde kullanımı başlamıştır (30). Akut ve kronik ağrıda kullanımını inceleyen araştırmalar 1990 yıllarında popüler hale geldi ve günümüzde hala birçok araştırmaya konu olmaktadır(31).

Ketaminin sistemler üzerine çeşitli etkileri vardır; kardiyovasküler sistemi uyaran tek intravenöz anesteziiktir (37).Solunum sisteminde çeşitli reseptörleri etkileyerek bronkodilatasyona yol açar (62),(63),(64).Uygulandığında sekresyonlarda artışa sebep olarak üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olur. Laringospazm gelişebilir (33).Ketamin, serebral oksijen tüketimini ve serebral kan akımını artırır. Kafaiçi basınç artışına neden olur (65).

Ketamin aynı zamanda analjezik etkiye sahiptir. Hem periferik hem santral sensitizasyonu inhibe eden, N- metil D- aspartat reseptörünün (bir glutamat reseptör alt tipi) nonkompetitif antagonistidirve bu ketaminin analjezik etkisinden sorumlu temel mekanizmadır (34, 35).Aynı zamanda ketamin hastaların opioid tüketimini, postoperatif ağrı şiddetini azaltır(93),(94),(15).

Postoperatif dönemde hastalarda ağrı sık görülmektedir. Akut ağrının iyi yönetimi kronikleşmeyi önler ve hastaların yaşam konforunu arttırarak postoperatif iyileşmeyi kolaylaştırır(51). Subanestetik dozlarda perioperatif ketamin, günümüzde akut ve kronik ağrı yönetiminde yaygın olarak uygulanmaktadır ancak ağrı üzerine etkinliği ve kullanımı adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (15).

Opid: Opidlerin ağrı tedavisi ve yönetiminde yeri büyüktür. Ancak opioidlerin yüksek dozda ve uzun süre kullanımı hiperaljezi olasılığını artırarak daha fazla analjezik ihtiyacına neden olur(51). Düşük doz ketamin uygulaması ile intraoperatif opioid ihtiyacı azaltılarak hiperaljezi önlenebilir (75).

NSAİİ' ler multimodal analjezide kullanılan en önemli ajanlardandır (103). Preemptif analjezi amacıyla cerrahi kesi öncesinde uygulandıklarında opioid dozunu ve opioide bağlı gelişen yan etkileri azaltırlar (104).

Bu çalışmada total abdominal histerektomi cerrahisi geçiren hastalarda subanestetik dozda intraoperatif ketamin infüzyonu ve intravenöz deksketoprofen uygulaması ile intraoperatif analjezi sağlayarak, gelişebilecek postoperatif ağrıyı azaltmayı; her iki analjezik ajanın akut ve kronik ağrı üzerine etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİ

Histerektomi, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de tonsillektomiden sonra en sık uygulanan major girişimler arasında yer almaktadır (1). Aynı zamanda histerektomi son yıllarda sezaryenden sonra en sık yapılan jinekolojik cerrahi operasyondur (2). Çeşitli teknikler uygulanarak yapılabilir: abdominal, laparoskopik, vajinal ya da robotik cerrahi yöntemler.(3).

20. yüzyılda histerektomi yapılma nedenleri: leiomyom, adenomiyozis, disfonksiyonel uterin kanama, prolapsus ve malignitelerdir. Bugüne kadar görülen en sık histerektomi endikasyonu ise uterin leiomyomdur (4). İntraoperatif kanama, yakın organlarda (mesane, üreter, barsak vb) hasar gelişimi, enfeksiyonlar en sık görülen komplikasyonlarıdır (5).

2.2 AĞRI TANIMI

Ağrının (pain) kökeni ‘ceza, intikam, işkence’ anlamına gelen Latince ‘Poena’ sözcüğüne dayanmaktadır(6). Ağrı; 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” olarak tanımlanmıştır(7).

Ağrı; hastadan hastaya değişen, tanımlaması zor ve karmaşık olan, subjektif bir duygudur(8). Nosisepsiyon ise nosiseptörler (spesifik duyu reseptörleri) aracılığı ile ağrının periferden kortekse iletilmesi ve algılanmasıdır(9). Nosiseptörler ağrıya özgü reseptörlerdir ve bütün dokularda bulunmaktadır(10). Doku hasarı sonucu ortaya çıkan termal, kimyasal ve mekanik enerjiyi sinyaller ve aksiyon potansiyeline dönüştürerek üst merkezlere iletilmesini sağlar(11).

Nosisepsiyon 4 fizyolojik aşamadan oluşur: transdüksiyon, transmisyon, modülasyon, persepsiyon.

Transdüksiyon: Oluşan impulsların periferdeki sinir uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir. Nosiseptörlerin uyarılması ile voltaj bağımlı Na⁺ kanallarının aktive olur, hücre içine Na girişi ile depolarizasyon ve aksiyon potansiyeli oluşur.

Transmisyon: Ağrının sinir sistemi boyunca üst merkezlere iletilmesidir. Bu iletimdeki ilk aşamadır. İletimin bu aşaması medulla spinalise kadardır. Ağrı duyusunun iletiminde miyelinli Aδ ve miyelinsiz C lifleri rol oynar. **Modülasyon:** Bu aşamada ağrılı uyarı, medulla

spinaliste modifiye edilir, meydana gelen değişiklik üst merkezlere aktarılır. **Persepsiyon:** Ağrının algılanmasını kapsayan son aşamadır. Medulla spinalisten üst merkezlere çıkan impulslar kişinin subjektif emosyonel deneyimleri ile ağrı olarak algılanır.

2.3 AĞRININ NÖROANATOMİ VE NÖROFİZYOLOJİSİ

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]

2.3.1. 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]

2.3.2. 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 uyarı oluşturmaktadır.

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]

2.4. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Ağrının sınıflaması; süresine, ağrının şiddetine, etiyojisine, ağrının mekanizmasına, bölgesine göre çeşitli gruplara ayrılmaktadır.

Tablo 1. Ağrının Sınıflandırılması

ZAMANA GÖRE	ŞİDDETİNE GÖRE	ETYOLOJİSİNE GÖRE	MEKANİZMASINA GÖRE	BÖLGESİNE GÖRE
1-Akut Ağrı	1- Hafif	1-Kanser Ağrısı	1-Nosiseptif	1-Baş Ağrısı
2-Kronik Ağrı	2- Orta	2-Postherpetik Nevralji	2-Non-Nosiseptif	2-Yüz Ağrısı
	3-Şiddetli	3-Postoperatif Ağrı		3-Bel Ağrısı
	4-Çok Şiddetli	4-Artrit Ağrısı		4-Pelvik Ağrı

Başlama zamanına göre 2 çeşit ağrı vardır: akut ağrı ve kronik ağrı. Oluşan ağrı tamamen nosiseptif özelliktedir(12). Postoperatif ağrı akut ağrının en iyi örneğidir(13). Postoperatif akut dönemde yetersiz ağrı yönetimi komplikasyon riskini artırır ve ağrıyı kronik hale getirir. Bu durum kronik ağrı ile ilgili en önemli risk faktörüdür (14),(15).

2.5 POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan dokuların iyileşmesi ile şiddeti azalan akut bir ağrıdır(8). Hastalarda postoperatif orta ve şiddetli ağrı ortaya çıkma oranı ilk zamanlar %71, 1 hafta sonra %27' dir. Cerrahiden 3 ay sonra ise %3 kadar yüksek oranda ağrı görülmektedir(16).

Postoperatif ağrı 3 komponentten oluşmaktadır; kutanöz, visseral, derin somatik. Kutanöz komponent: Kutanöz sinir hasarına bağlı ortaya çıkan, iyi lokalize edilebilen, keskin bir ağrıdır.

Derin somatik komponent: Nosiseptif eşiğin düşmesi ile oluşan yaygın sızlama karakterinde bir ağrıdır. Visseral komponent: Cerrahi sonrası uyarılar devamlı hale gelebilir. Künt karakterde zamanla şiddeti artan yaygın bir ağrıdır(8).

2.5.1 Postoperatif Akut Ağrı

Cerrahi travma ile ilişkili, ani başlayan ve 3 aydan kısa süren ağrılardır(17).

2.5.2 Akut Ağrının Fizyopatolojisi

Postoperatif akut ağrı, periferik nosiseptif bir mekanizmaya sahiptir. Cerrahi travmaya maruz kalan dokudan nosiseptif impulslar ortaya çıkar. İmpulsların üst merkezlere iletiminde periferik sinirler (A delta ve C lifleri) rol oynar. Oluşan impulslar spinal kord ve üst merkezlere iletilerek ağrının algılanması sağlanır. Primer cerrahi alanda hiperaljezi(duyarlılık artışı) meydana gelebilir. Cerrahiye komşu alanlarda ortaya çıkan duyarlılık artışına ise sekonder hiperaljezi denir(18).

2.5.3 Ağrıya Bağlı Fizyolojik Değişiklikler

Cerrahi travma sonrası oluşan ağrı ile birlikte hastalarda bir takım fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bu fizyolojik değişiklikler ağrı dışında birçok faktöre bağlı da gelişebilir. Ağrı ile ortaya çıkan başlıca fizyolojik değişiklikler aşağıda tabloda sıralanmıştır.

Tablo 2. Ağrıya Bağlı Fizyolojik Değişiklikler

Kardiyovasküler Sistem	Solunum Sistemi	Gastrointestinal Sistem	Sinir Sistemi ve Psikoloji	Endokrin Sistem
Taşikardi	Takipne	Gastrik mobilitede azalma	Konfüzyon-oryantasyon bozukluğu	Artmış glukoneogenez →Hiperglisemi
Hipertansiyon	Solunumsal alkaloz	Oral alımda azalma	Ağrının devam etmesi sonucu Kronik ağrı	Negatif nitrojen balansı
Kardiyak output ↑	Vital kapasite ↓	Bulantı- kusma	Anksiyete	Antidiüretik hormon →Na, su tutulumunda artış Diürezde azalma
Afterload ↑	Atektazi riski ↑		Uyku bozuklukları	Yetersiz immün yanıt
Miyokardiyal iş yükü ↑	Alveoler ventilasyonda ↓ →Hipoksi		Yeme alışkanlığında değişiklik	Yara iyileşmesinde bozulma
Miyokardiyal oksijen ihtiyacı ↑	Öksürük refleksinde ↓			Hiperkoagülasyon

2.5.4 Kronik Ağrı

Cerrahi sonrası uzun süre devam eden, 3 aydan uzun süren ağrıdır (19).Kronik ağrı, kişinin psikolojik durumunu etkileyen, hayat kalitesini kötüleştiren bir ağrıdır.

2.6 AĞRI ŞİDDETİ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ağrı, kişiye özgüdür (subjektif) ve etiyolojisi çok faktörlüdür (17). Ağrı deneyimindeki farklılıklar psikolojik durum, biyolojik alt yapı ve sosyal özelliklerden etkilenir (20). Bu nedenle çocuklar, yaşlılar, bilinç durumu problemleri, psikolojik problemler gibi sözel iletişimde güçlük yaşanan durumlarda ağrının tanımlanması, değerlendirilmesi ve şiddetinin ölçümü güçtür(7).

Ağrının değerlendirilmesi anamnezle başlar, fizik muayene ile devam eder. Premedikasyon, multimodal analjezinin önemli bir parçasıdır.

Ağrı yönetiminde anamnezdeki verilere göre hasta ve hasta yakınları bilgilendirilmesi ve uygun premedikasyonu ağrı yönetimini kolaylaştırır (21). Postoperatif ağrı değerlendirmesi ilk 24 saat 4 saatte bir ölçüm ile yapılmalıdır (22). Ağrı subjektif olduğu için kişisel ifade-öz değerlendirme en önemli ölçüm yöntemidir ve ağrı değerlendirilmesinde altın standarttır (7). Aynı hastada ağrı takibi ve tedavisi boyunca aynı skalalar kullanılmalıdır.

Ağrı ölçümünde kullanılan yöntemler 3'e ayrılır; tek boyutlu ölçekler, çok boyutlu ölçekler ve biyolojik parametrelere dayalı ölçekler. Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde tek boyutlu ölçekler önerilmektedir, ihtiyaç halinde çok boyutlu ölçekler ile desteklenmelidir (23).

2.7 AĞRI ŞİDDETİ ÖLÇÜMÜNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

2.7.1 Tek Boyutlu Ölçekler

Uygulaması basit ve kısadır.

1- Yüzler ile ağrı değerlendirme ölçekleri

Çocuklar, yaşlılar, iletişim kurulamayan hastalarda ağrı şiddetini değerlendirmek için yüz ifadeleri kullanılır. Hastaya “Şuan neler hissettiğini gösteren yüz ifadesini işaretler misin?” şeklinde soru sorularak ağrı şiddetini derecelendirmesi istenir (24).

2- Sözel değerlendirme ölçeği (VRS)

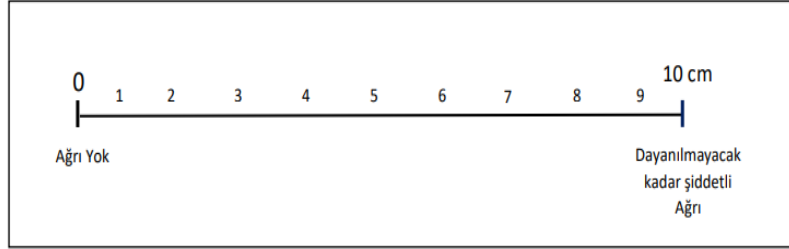
En kullanışlı yöntemlerden biridir. Hastaya “0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli, 4=çok şiddetli” şeklinde anlatılarak kendisine uygun olan kelimeyi seçmesi istenir (25).

3- Sayısal oranlama ölçeği (NRS)

Okuma yazması olan ve ağrı şiddetini numaralandırabilecek kişilerde kullanılır. Hastaya sayı arttıkça yoğunluğun arttığı söylenerek, sıfırdan 10'a kadar ağrısına uygun olan sayıyı seçmesi istenir (26).

4- Görsel analog ölçeği (VAS)

10cm uzunluğunda yatay bir çizgiden oluşur. Hastaya çizginin “bir ucu hiç ağrı yok, diğer ucu dayanılmayacak kadar şiddetli ağrı” şeklinde tarif edilir ve çizgide ağrı şiddetine uygun olan noktaya işaret koyması istenir (27).



Şekil 1. VAS Skalası

2.7.2 Çok Boyutlu Ölçekler

Tek boyutlu ölçeklere göre uygulaması daha uzun sürer. Hasta kooperasyonunun kısıtlı olduğu, daha yakın gözlemlenme gerektiren hastalarda tercih edilir. Sadece ağrının şiddetini değil, karakterini, niteliğini ve hasta üzerindeki etkilerini de değerlendirmeyi sağlar. Postoperatif ağrı değerlendirilmesinde çok sık kullanılmamaktadır (7)

Kullanılan 4 çeşit çok boyutlu ölçek vardır;

1-FLACC (The Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability) Ölçeği

2-EVENDOL (Evaluation Infant Douleur) Ölçeği

3-BPS (Behavioral Pain Scale) Ölçeği

4-CPOT (Yoğun bakım ağrı gözlem aracı)

2.7.3 Biyolojik Parametrelere Dayalı Ölçekler

Fizyolojik değişiklikler ağrı şiddetinin ölçümünde kullanılan, sıklıkla akut ağrılarda geçerli bir ölçümdür. Ağrı dışında stres gibi birçok faktör fizyolojik değişikliklere yol açabilir bu nedenle davranışsal, gözlemsel ölçek parametreleri ile birlikte kullanımı uygundur (7),(24).

2.8 POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

2.8.1 NON FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

Ağrı kişiye özgü olduğu gibi akut postoperatif ağrının tedavisi de kişiye özgü olmalıdır. Non farmakolojik yöntemler kesin kontrendikasyonu olmayan, kolay, evde uygulanabilen, güvenli yöntemlerdir.

Preoperatif dönemde hastayı ağrı hakkında bilgilendirme, tedavi yöntemlerinin anlatılması, postoperatif egzersizlerin eğitiminin verilmesi büyük önem taşımaktadır.

Non farmakolojik tedavi; fiziksel ve davranışsal-bilimsel yöntemler olmak üzere 2 gruba ayrılır. Masaj, aromaterapi, hipnoz, akupunktur, biyofeedback, TENS gibi birçok yöntemtedavide yer almaktadır. TENS (transkutanöz elektriksel sinir uyarımı) orta derecede kanıt düzeyine sahip tek yöntemdir.

2.8.2 FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

Postoperatif ağrının medikal tedavisinde parasetamol(asetaminofen), NSAİİ (Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar), opioidler ve adjuvan ilaçlar kullanılmaktadır. Cerrahi girişimin büyüklüğüne göre ağrı şiddeti değişmektedir. Ortaya çıkan ağrının şiddetine göre analjezikler tek başına veya kombine edilerek kullanılabilir.

2.8.3 GİRİŞİMSSEL YÖNTEMLER

Multimodal analjezi komponentinin önemli bir parçası olan infiltratif, periferik ve santral bloklar bu grupta yer almaktadır. Bloklar günümüzde akut ve kronik postoperatif ağrının tedavisinde güvenle ve sıklıkla kullanılmaktadır.

2.9 PREEMPTİF ANALJEZİ TANIMI

Cerrahi insizyondan önce uygulanacak olan bir antinosiseptif tedavi ile intraoperatif - postoperatif oluşabilecek ağrının şiddetini azaltarak oluşan ağrının kronik hale gelmesini engellemeye ‘‘preemptif analjezi’’ denir.

Preemptif analjezide kullanılacak yöntem ve ilaçlar: Lokal anestezikler, NSAİİ’ler, COX-2 inhibitörleri, opioidler, NMDA reseptör antagonistleridir.

Cerrahi insizyon sonrası doku hasarı sonucu oluşan impulslar ile hem periferik hem santral ağrı yollarında mediatörler salınır ve modülasyon başlar. Periferde doku hasarı sonucu sinir uçlarından ve ekstrasinöral kaynaklardan substance P, serotonin, bradikinin, prostaglandinler, histamin gibi mediatörlerin salınımı artarak lokal inflamatuvar yanıt oluşturur.

Nosiseptörlerin uyarılması sonucu periferik sensitizasyon ortaya çıkar, transdüksiyon bozulur ve santral sinir sistemine nosiseptif uyarıların iletimi artar. Hiperaleji (A delta ve C liflerinden gelen ağrı impulslarına yanıt artması) ve alodini (A beta liflerinde dokunma gibi non nosiseptif impulsların WDR nöronları tarafından ağrı olarak algılanması) meydana gelir. Santral sensitizasyon daha uzun ömürlüdür ve ‘‘ağrı hafızasına’’ sahiptir.

Lokal anesteziklerle impulsların afferent bloğu sağlanır. Amaç santral sensitizasyon öncesinde bloğun etkisinin oluşması ve analjezik etkinin postoperatif dönemde de devam etmesidir. COX-2 inhibitörlerinin yan etki riski nonselektif COX inhibitörlerine göre düşük olup, analjezik ve antiinflamatuar etkileri yüksektir. Hem periferik hem santral sensitizasyonu inhibe ederler. NSAİİ’ lerin primer etkisi periferik sensitizasyonu önlemektir.

Çeşitli nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı inhibe ederek periferik sensitizasyonu azaltır. Opioidler, hem periferik hem santral sensitizasyonu azaltarak etki gösterir.

Spinal kord üzerinde çok sayıda NMDA reseptörü vardır. Uyarı süresi yeterince uzun, frekans ve yoğunluğu yeterli düzeyde ise C liflerinin tekrarlayan uyarıları sonucu bu reseptörler aktive olur. NMDA reseptör antagonistleri akut ağrıdan çok kronik ağrı üzerine etkilidir. Bu durum santral hiperalejinin en önemli nedenlerindendir. NMDA reseptör antagonistlerinin dorsal boynuzda afferent etkileri yoktur, güçlenmiş nosiseptif yanıtı normal düzeye indirirler.

Preemptif analjezide amaç, ağrılı uyarana karşı oluşan veya oluşacak periferik ve santral sensitizasyonu inhibe ederek hiperaleji ve alodini oluşumunu engellemek; dorsal boynuz hücrelerindeki reseptörlerde meydana gelen değişiklikleri azaltarak ortadan kaldırmaktır.

2.10 HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ CİHAZI (HKA)

HKA (hasta kontrollü analjezi), postoperatif ağrı kontrolünde kullanılan önceden hazırlanmış bir analjezik ilacın, özel bir pompa aracılığı ile hastaya infüzyon şeklinde verilmesidir. Sıklıkla intravenöz yol kullanılsa da intramuskuler, intratekal, epidural uygulama şekilleri mevcuttur. Bu cihaz hastanın ameliyat sonrası ağrı düzeyine göre bir düğmeye basması ile kendi kendine, hızlı, kolay şekilde analjezi uygulamasını sağlar. Cihazda kullanılmak üzere sıklıkla opioid ajanlar (contramal, morfin vb) tercih edilir.

İlk HKA cihazı Cardiff Pallitor cihazıdır. 1980 lerde HKA yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. HKA, yüksek doz analjezik ilaca gerek kalmadan hastanın kendi ağrı

takibine göre güvenli ve etkili postoperatif ağrı kontrolü sağlar. Cihazın doğru ve etkili kullanılması için bilinmesi gereken kavramlar vardır.

Yükleme dozu: Postoperatif erken dönemde ağrı en şiddetli seviyededir. Kullanılan yükleme dozu ile ağrının bu dönemde etkili şekilde kontrolü sağlanır. İdame dozdan önce yapılan yükleme dozu ile erken ve hızlı analjezi sağlanmaktadır.

Bolus dozu: Hastanın düğmeye her bastığında cihazın verdiği ilaç dozudur. Yüksek dozlar aşırı sedasyona sebep olurken, düşük dozlar yetersiz analjezi ve sık düğmeye basma isteğine sebep olmaktadır. Etkili analjezi için en düşük doz seçilerek takibe göre doz miktarı ayarlanmalıdır.

Kilitli kalma süresi: Hasta bolus dozu aldıktan sonra cihaz bu belirlenen süre kadar kilitli kalmaktadır. Bu süre belirlenirken ilacın analjezik etkisinin ortaya çıktığı süre dikkate alınır.

Limitler: Belirlenen sürede hastanın maksimum alacağı ilaç miktarını göstermektedir. Saatlik ve 4 saatlik şeklinde düzenlenebilir. Belirlenen limite ulaşıldığında kilit zamanı izin verse bile ek bolus dozu yapılmaz. Bu durum ile aşırı doz aşımı engellenmektedir.

Bazal infüzyon: Hastanın cihazı aktifleştirmesine gerek olmadan devamlı şekilde ilaç infüzyonu yapmaktadır. Gereksiz yüksek dozda ilaç kullanımına sebep olabilmesi ve yaşlı, obstrüktif uyku apnei, morbid obezitesi olanlarda solunumu baskılama riski nedeniyle tercih edilmemektedir.

HKA 4 şekilde uygulanabilir; bolus doz, bazal infüzyon, bolus ve bazal infüzyon, bolus ve aralıklı infüzyon. En sık kullanılan tek başına bolus doz uygulamasıdır. Dezavantajı uyku sırasında hastanın cihazı kullanamaması nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanma olasılığıdır.

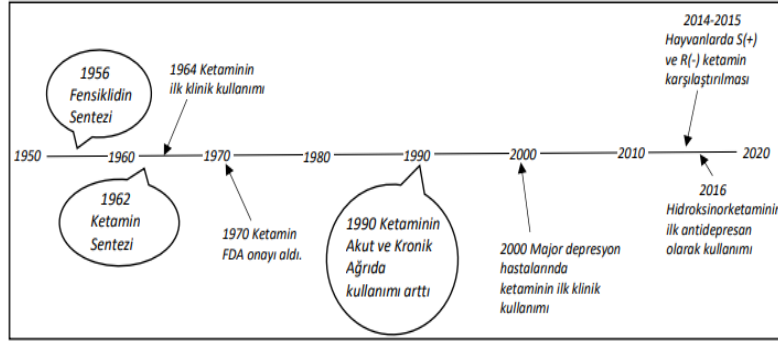
Tablo 3. HKA Cihazı Uygulaması İçin Örnek Ayarlamalar

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	150mg
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 5mcg/ml	4mL/saat	4mL	20 dk	30 mL
Perinöral	Bupivakain %0,125-0,25	5-8 mL/saat	2mL	15-20 dk	40mL

2.11 FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

2.11.1 KETAMİN

Ketamin, ilk olarak 1962’de keşfedilen fensiklidin analogu bir anestezi ajandır (28). İnsanlar üzerinde anestezi kullanımı ise ilk olarak 1964 yılında gerçekleşmiştir(29). 1970 yılında ise FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onay alarak insanlar üzerinde kullanımı başlamıştır (30). Akut ve kronik ağrıda kullanımını inceleyen araştırmalar 1990 yıllarında popüler hale geldi ve günümüzde hala birçok araştırmaya konu olmaktadır(31).



Şekil 2. Ketaminin Tarihçesi

2.11.1.1 Etki Mekanizması

Ketamin, beyindeki asosiyasyon yollarını inhibe eder. Talamokortikal sistemi deprese ederken limbik sistem aktive olur, böylece santral sinir sistemindeki bu iki bölge dissosiyasyon olmaktadır (32). Ketaminin bu etkisine “ dissosiyatif anestezi” denir. Hasta bu aşamada farmakolojik olarak çevreden bağımsızdır. İstemsiz göz hareketleri mevcut olup uyarılara yanıtsızdır(32),(33).

Ketamin, N- metil D- aspartat reseptörünün (bir glutamat reseptör alt tipi) nonkompetitif antagonistidir(34, 35). Bunun yanında ketaminin adreno reseptör, monoamin, kolinerjik ve opioid reseptörleri de dahil birçok reseptörle etkileşime girdiği gösterilmiştir (36),(37). Ketaminin bu reseptörlerle etkileşimi akut ve kronik ağrı üzerindeki etkisinde büyük rol oynadığı kabul edilmektedir(36).

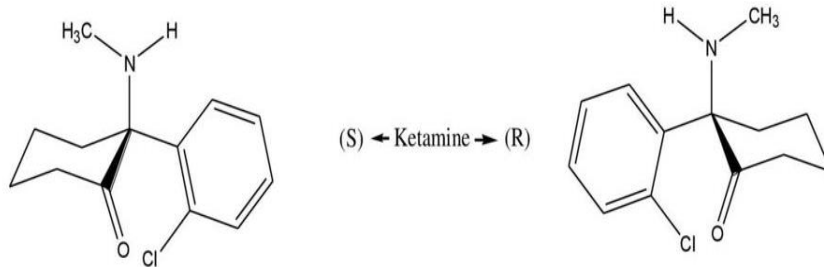
Tablo 4. Ketaminin Etki Ettiği Reseptörler ve Etki Mekanizması

KETAMİNİN MOLEKÜLER HEDEFİ	ETKİ MEKANİZMASI	KAYNAKLAR
NMDA Reseptörleri	Antagonist	(37),(38),(39)
μ (mü), δ (delta), κ (kappa) Reseptörleri	Agonist	(37),(40)
Sigma Reseptörü	Agonist	(37)
Nöradrenalin Taşıyıcı	Gerilim inhibisyonu	(37),(40)
Dopamin Taşıyıcı	Gerilim inhibisyonu	(37),(41)
Serotonin Taşıyıcı Bağlama	Gerilim inhibisyonu	(37),(40)
Muskarinik, Nikotinik Reseptörler	Antagonist	(37),(40)
Serotonin 5HT 2 Reseptörü	Antagonist	(37),(42)
Voltaj bağımlı Na, Ca kanallarını	Bloke eder.	(37),(43),(44)

2.11.1.2 Ketaminin Yapısı

Ketamin, arilsikloheksilaminler adında bir bileşik grubuna aittir. Ketaminin kimyasal yapısı 2- (2-klorofenil)- 2-(metilamino)- sikloheksano hidroklorid olup, kimyasal formülü $C_{13}H_{16}ClNO$ dur. Molekül ağırlığı 274,4 g/mol'dür (45). Bir asimetrik karbon atomu ve R-(-) izomer ile S-(+) izomer adında iki optik izomer içerir (46). S-(+) izomer farmakolojik olarak daha aktiftir (47). S ketaminin demetilasyonu R ketamine kıyasla %20 daha fazladır. S-(+) izomerin reseptöre afinitesi 3 kat daha fazladır (48) ve R-(-) izomerden daha güçlü analjezik ve anestezik etkiye sahiptir (49).

Ancak S-(+) izomer çeşitli Avrupa ülkelerinde kullanılsa da Amerika'da ve Türkiye'de bulunmamaktadır. Ülkemizde kullanılan formu R-(-) izomerdir(30), (31) ,(32).



Şekil 3. Ketaminin Kimyasal Yapısı

2.11.1.3 Farmakodinamik - Farmakokinetik Özellikleri

Ketamin, karaciğerde sitokrom p410 enzimi ile (CYP2B6, CYP3A4 ve CYP2C9 sitokromları tarafından) demetilasyona uğrar ve norketamin metabolize edilir(48), (50). Ana metabolit olan norketaminin anestezi etkisi vardır ancak ketaminden çok daha az aktiviteye sahiptir (51). Norketamin karaciğerde glukuronidasyona uğrar, idrar (%91) ve safra (%4) yoluyla atılır. Ketaminin vücut klirensi karaciğer kan akımına eşittir (1,4 lt/dk) ve bu nedenle karaciğer kan akımında meydana gelen değişiklikler klirensi etkilemektedir (52).

Ketaminin proteine bağlanma yeteneği zayıftır. Ketamin, plazmada 4-7 dakikada maksimum seviyeye ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir (48).

Lipid solüsyonlarda ve suda çözünerek kan-beyin bariyerini hızla geçer ve beyindeki konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonunun 4-5 katına hızla ulaşır (53),(54). Bu da ketaminin akut analjezik etkisinin hızlı başlamasını sağlar (28),(51).

2.11.1.4 Uygulama yolu

Ketamin en sık intravenöz ve intramuskuler olarak uygulanır (55),(56). Analjezik amacıyla intravenöz, intratekal, epidural ve oral yol kullanılmaktadır (32). İntravenöz (%100) ve intramuskuler (%93) yollar biyoyararlanım oranları en yüksek uygulamalardır (57). Ketaminin bunlar dışında oral, nazal, rektal, transdermal, sublingual, subkutan ve intraosseöz olarak alternatif uygulama şekilleri mevcuttur (28),(21) ,(58),(59). Ketamin uygulaması için intraosseöz yolun özellikle geriatrik hastalarda kullanımı yaygınlaşmıştır ve acil durumlar için faydalıdır (55).

2.11.1.5 Ketaminin Sistemler Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler Sistem

Ketamin, kardiyovasküler sistemi uyaran tek intravenöz anesteziiktir. Katekolamin düzeylerini artırır ve katekolaminlerin geri alımını inhibe eder (37). Katekolamin deşarjına bağlı sempatik sinir sistemi stimülasyonu ile kan basıncı, kalp hızını ve kalp debisini artırır (53),(54). Bu nedenle hemodinamisi bozuk olan hastalarda kullanımı uygun, güvenlidir ve sıklıkla tercih edilmektedir (51),(60),(61).

Sağ ventrikül işini, pulmoner arter basıncını ve pulmoner damar direncini artırır. Myokardiyal oksijen tüketimini artırır. Ciddi koroner arter hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır (33),(37),(35)

Solunum Sistemi

Merkezi solunum sistemi üzerine etkileri yok sayılabilecek kadar azdır ve başlangıçta geçici süreliğine solunumu baskılar(46),(47). Solunum sisteminde çeşitli reseptörleri etkileyerek bronkodilatasyona yol açar (62),(63),(64). Yetişkinlerde kornea, öksürük, yutma refleksi korunur. Ancak 12 yaş altı çocuklarda havayolu refleksleri üzerindeki etkisi belirsizdir (58).Uygulandığında sekresyonlarda artışa sebep olarak üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olur. Laringospazm gelişebilir. Bu etkilerini önlemek için atropin veya glikopirolat gibi parasempatolitiklerle birlikte kullanılmalıdır (33).

Santral Sinir Sistemi

Ketamin, serebral oksijen tüketimini ve serebral kan akımını artırır. Kafaiçi basınç artışına neden olur. Kafa içi basınç artışı olanlarda, kafa içi tümörü olanlarda kontrendikedir (65). Halüsinasyonlar, deliryum ve konfüzyon gibi psikotik yan etkiler ortaya çıkabilir (66). Ketaminin benzodiazepinler, propofol ile birlikte kullanımı bu psikotik yan etkileri önler (51), (67),(68).

Genitoüriner Sistem

Patofizyolojisi belirsiz olmakla birlikte ketamin alt üriner sistem semptomlarına yol açar, bazı hastalarda sistit gelişmesine neden olur (48),(69).

Antiinflamatuvar- Antitümöral Etkisi

NMDA reseptörü antagonistleri antitümöral etkinliğe sahiptir (48). Kanser cerrahilerinde (pankreas kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, karaciğer kanseri vb) ketamin kullanımı farklı mekanizmalarla antitümöral aktiviteye neden olmaktadır (70),(71),(72) . Çeşitli hayvan çalışmalarında ketaminin antiinflamatuvar etkinliği olduğu gösterilmiştir (73), (74).

2.11.1.6 Ketaminin kullanım alanları

Astımlı Hastada Kullanımı

Ketamin solunum sıkıntısı çeken hastalarda bronkodilatasyona yol açarak bronkospazmı azaltmaktadır. Dirençli bronkospazmı ve astım atağında olan hastalarda 0.1-0.2 mg/kg indüksiyon dozlarının ardından 0.15-2.5 mg/kg/saat ketamin infüzyonu kullanılmaktadır (46),(47).

Hemodinamisi Stabil Olmayan Hastada Kullanımı

Ketamin, propofol veya tiyopental gibi intravenöz indüksiyon ajanlarına göre birçok hemodinamik avantaja sahiptir. Bu nedenle şiddetli sepsis, şok durumu olan hipotansif hastalarda iyi bir tercihtir (58),(75).

Gebelikte Kullanımı

Ketamin sezaryenlerde genel anestezi indüksiyonu için kullanılabilir. Uterus rüptürü veya plasenta dekolmanı gibi hipotansif ve hipovolemik gebelikte ketaminin 1,5 mg/kg dozda kullanımı uterus tonusunu artırır. Aynı zamanda maternal farkındalığı engellemektedir. Bu dozla yenidoğanlarda solunum depresyonuna neden olmaz (29).

Kardiyovasküler Hastalığı Olan Hastada Kullanımı

Ketamin şiddetli sepsis (47), travmatik beyin hasarı olan hastalar (76), kardiyak tamponad ve restriktif perikarditi (77) olan hastaların endotrakeal entübasyonunda etomidata alternatif olarak başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (51).

Ayrıca konjenital kalp hastalığı olanlarda sevoflurana alternatif olarak ketaminin kullanılması intraoperatif ve postoperatif daha iyi hemodinamik stabiliteye yol açmaktadır (61). Ketamin vazokonstriksiyon yapar, sağ kalpten sol kalbe kan akışını azaltır. Bu nedenle sağdan sola şantı olan konjenital kalp hastalarında, özellikle çocuklarda anestezi indüksiyonunda kullanılan bir ajandır (78)

Ketamin, pulmoner kan akışını artırarak oksijenlenmeyi artırır (79). Anestezi indüksiyonundan önce intravenöz subanestezik dozda ketamin (0.25-0.5 mg/kg) kullanılması ajite hastalarda daha iyi preoksijenasyon sağlamaktadır (80).

Yanık Hastalarında Kullanımı

Ketamin savaşta yaralananlarda, travma hastalarında, yanık ve şiddetli ağrısı olan hastalarda analjezik olarak kullanılmaktadır (75, 81) . Ketaminin yanık pansumanlarında, pansuman değişimlerinde veya eksizyonlarında ve greftlemede uygulanması çok yaygındır ve pratik olduğu gösterilmiştir. Yanığı olan pediatrik hastalarda kullanılmaktadır (82). Yanık hastalarında ketamin kullanmanın başlıca avantajı solunum depresyonu yapmaması ve iyi bir sedoanaljezi sağlamasıdır (83).

2.11.1.7 AĞRI VE KETAMİN

Ketamin, 1 - 4,5 mg/kg arasındaki dozlarda anestezi ajan olmasına rağmen subanestetik dozlarda analjezik olarak kullanılmaktadır(49). Subanestetik dozu 1mg/kg altında (iv) bolus, 1.2 mg/kg/sa altında (iv) infüzyon şeklindedir (84),(15). Hızlı seri entübasyon için 1 - 2 mg/kg (iv), sedasyon amaçlı 1-2mg/kg (iv) olacak şekilde yüksek dozda kullanılmaktadır(49).

İntravenöz uygulamalarda etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 1-10 dakika kadar sürer. Analjezik etkisi 40 dakika, amnezi etkisi 2 saat sürmektedir(32)

Tablo 5. Ketamin Anestezi Dozları

Anestezi indüksiyon dozu	1 – 4,5 mg/kg (intravenöz)
Hızlı seri entübasyon dozu	1-2 mg/kg (intravenöz)
Sedasyon dozu	0,5 – 1 mg/kg (intravenöz)
Subanestetik bolus dozu	<1 mg/kg (intravenöz) <2mg/kg (intramuskuler)
Subanestetik infüzyon dozu	<1.2 mg/kg/sa (intravenöz)

Ketaminin olumsuz etkileri doza bağımlıdır ve genellikle şiddetli yan etkiler yüksek doz uygulamalarda ortaya çıkar(51). Hipersalivasyon, bulantı ve kusma; psikotomimetik etkileri arasında canlı rüyalar, bulanık görme, halüsinasyonlar, kabuslar ve deliryum yer alır. Bu etkiler erişkin hastalarda ve kadınlarda daha sık görülmektedir(85),(15).

Akut Ağrı ve Ketamin

Postoperatif dönemde hastalarda ağrı sık görülmektedir. Akut ağrının iyi yönetimi kronikleşmeyi önler ve hastaların yaşam konforunu artırarak postoperatif iyileşmeyi kolaylaştırır(51). Subanestetik dozlarda ketamin, günümüzde akut ve kronik ağrı yönetiminde yaygın olarak uygulanmaktadır(15).

Opioidlerin ağrı tedavisi ve yönetiminde yeri büyüktür. Ancak opioidlerin yüksek dozda ve uzun süre kullanımı hiperaljezi olasılığını artırarak daha fazla analjezik ihtiyacına neden olur(51). Düşük doz ketamin uygulaması ile intraoperatif opioid ihtiyacı azaltılarak hiperaljezi önlenir (75). Ketamin; postoperatif ağrı riskini ve şiddetini azaltır. Aynı zamanda postoperatif opioid tüketimi ve ihtiyacını da azaltır (86),(87).

Ketaminin analjezik özelliğinde merkezi sinir sisteminde yer alan NMDA reseptörleri (88) ve bir miktar da opioid reseptörleri (89) rol oynamaktadır. Ketamin özellikle postoperatif ağrı skoru yüksek olan hastalarda kullanılır(79).

Ketamin, perioperatif ve postoperatif ağrı yönetimi üzerindeki etkilidir. Perioperatif ketamin kullanılan hastalarda postoperatif ağrı şiddeti azalmaktadır (90),(91),(92),(93). Aynı zamanda ketamin opioid tüketimini ve postoperatif bulantı sıklığını azaltır(93),(94),(15). Perioperatif ketamin hastalar tarafından iyi tolere edillir ve opioid kullanılan hastalara göre ağrı şiddeti çok daha azdır(95).

2.11.1.8 KRONİK AĞRI VE KETAMİN

Spinal ve supraspinal bölgelerde bulunan NMDA reseptörü, nosiseptif sinyal iletimlerine katılan eksitator bir glutamaterjik reseptördür(51). Ketaminin NMDA reseptörleri üzerindeki inhibisyon etkisi, kronik ağrı tedavisinde rol oynar(75). Ketaminin kronik ağrı durumları için klinik kullanımına ilişkin raporlar, ketaminin kronik nöropatik ağrıyı tedavi etmek için kullanıldığı 1990'ların sonlarına dayanmaktadır (96). O zamandan beri ketamin, özellikle nöropatik kökenli olanlar ve kanser ağrısı olmak üzere çeşitli kronik durumlarda kullanılmaktadır (97),(98).

Ketaminin düşük dozlarda kullanılması, nöropatik ağrısı olan hastalarda güçlü analjezi ile sonuçlanır. Bu etkinin, öncelikle NMDA reseptörünün ketamin tarafından bloke edilmesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (99).

Bazı çalışmalara göre, ketamin kullanmanın kronik periferik ve merkezi nöropatik ağrı, kronik bölgesel ağrı sendromu, fantom ve iskemik uzuv ağrısı, kronik migren, fibromiyalji ve iç organ ağrısı olan hastalarda ağrı tedavisi için bazı kısa vadeli faydaları vardır.[33] Ayrıca ketamin, standart analjeziklere ve diğer tedavilere kötü yanıt veren kronik ağrısı olan hastalarda kullanılmıştır.[68] İntravenöz ketamin infüzyonları, dirençli kronik ağrı için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu durumlarda hastalar birkaç gün boyunca infüzyon tedavisi alabilirler. Kullanılan dozlar mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.(26)

Ketamin'in 300 mg/kg hızında 3 saatte intravenöz infüzyonunun fantom uzuv ağrısında tam bir sedasyon sağladığı bildirilmektedir.[69] Ayrıca düşük doz intranazal ketamin kullanımının nöropatik ağrılı hastalarda faydalı olduğu bildirilmiştir.[49]

2.11.1.9 Kontrendikasyonları

Ketamin kullanımı; regüle olmayan hipertansiyon, serebrovasküler olay, şiddetli kalp hastalığı, preeklampsi veya eklampsi, artmış kafa içi basıncı, artmış intraoküler basıncı, epilepsi, hipertiroidi ve akut porfiri gibi durumlarda kontrendikedir (32,51).

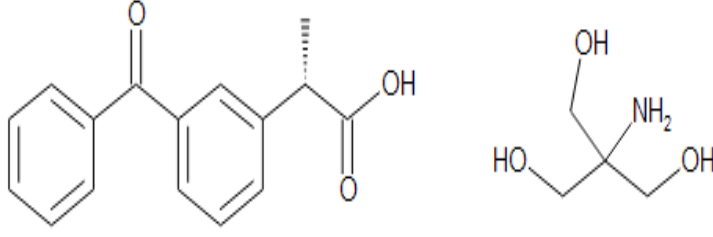
2.11.2 DEKSKETOPROFEN

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar prostoglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir. Cerrahi insizyon ile oluşan doku hasarı sonrası araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi (COX1-2) aracılığı ile prostoglandin sentezi artar. Prostoglandinler bradikinin, histamin gibi mediatörlerin salınma yol açar ve nosiseptörlere duyarlılığı artırarak ağrı şiddetini artırır (100).

2 adet COX (siklooksijenaz) enzimi vardır. COX 1 enzimi hemostazda rol alır (gastrointestinal mukozal kan akımı, gastrik mukoza korunması, renal perfüzyon, trombosit agregasyonu vb.).(101)

Selektif COX 1 ve nonselektif COX inhibitörleri gastrointestinal yan etkilere (gastrit, ülser, gastrik mukozal erozyon, buna bağlı gastrointestinal kanama gibi) yol açmaktadır. Selektif COX 2 inhibitörleri hemostazda rol oynamadığı için gastrointestinal yan etkiler ve trombosit disfonksiyonu açısından daha güvenlidir (101,102).

Deksketoprofen hem periferik hem santral desensitizasyonu inhibe ettiği için güçlü analjezik özelliklere sahiptir. Periferik olarak, deksketoprofen trometamol, lokal olarak salınan prostaglandinlerin tetiklediği ağrı reseptörlerinin sensitizasyonunu inhibe ederek etkide bulunur. Buna karşılık merkezi olarak, COX aktivitesini inhibe ederek merkezi sensitizasyon etkisini azaltır, dolayısıyla ağrı yapıcı uyarının üst sinir merkezlerine aktarımını bloke eder (Mauleon ve ark 1996).



Şekil 4. Deksketoprofenin Kimyasal Yapısı

Postoperatif ağrıda oral, intramuskuler veya intravenöz yol ile NSAİİ kullanılmaktadır. Türkiye’de intravenöz formu bulunan NSAİİ’ ler: tenoksikam, deksketoprofen, ibuprofen, lornoksikam, metamizol. NSAİİ’ ler multimodal analjezide kullanılan en önemli ajanlardandır (103). Preemptif analjezi amacıyla cerrahi kesi öncesinde uygulandıklarında opioid dozunu ve opioide bağlı gelişen yan etkileri azaltırlar (104).

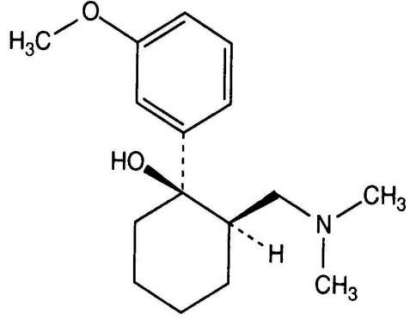
Deksketoprofen propiyonik asid türevi bir NSAİİ (non steroid antiinflamatuvar) ‘dır (105). Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ilaçtır. Nonselektif COX inhibitörüdür. Ketoprofenin 2 komponenti vardır (S ve R izomer). Deksketoprofen,S(+) enantiomeridir. Bu formu aktif olan ve esas analjezik etkiye sahip formudur. R (-) formunun analjezik etkisi yoktur (106,107).

Deksketoprofenin günlük maksimum dozu 150 mg’dır. Etki başlama süresi 15-30 dk arasında değişmektedir. Etki süresi ise 8-12 saattir (7). Deksketoprofen glukuronid konjugasyonu sonrası böbreklerden atılır.

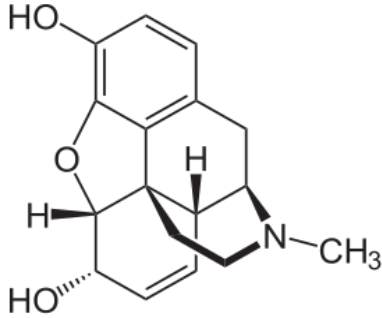
Gastrointestinal kanama öyküsü olan, aktif kanaması veya kanama bozukluğu olan hastalarda, ciddi böbrek yetmezliği olanlarda (kreatin klirensi 50ml/dk altında), ülseratif kolit-crohn hastalığı bulunanlarda, astımı olanlarda, gebelik ve laktasyon döneminde, CAGBO (koroner arter by pass cerrahisi) olanlarda kullanımı kontrendikedir (7)

2.11.3 OPİOİDLER

Opiad adı opium'dan (afyon) gelir. Morfin, kodein gibi doğal alkaloidler ile yarı sentetik türevlerine opioidler denmektedir. Opioidler etkilerini opioid reseptörü ve transmitterlerden oluşan endojen opioid sistemini aktive ederek gösterir. Opioid reseptörleri merkezi sinir sistemi, arka kök gangliyonları, endokrin hücreler ve immün sistemde bulunur. Bu nedenle hem santral hem periferik antinosiseptif etkilere sahip analjeziklerdir (104,108).



Şekil 5. Tramadol Kimyasal Yapısı



Şekil 6. Morfin Kimyasal Yapısı

Opioid reseptörleri 4 çeşittir: mü, delta, kappa, sigma. Opioidler bağlandıkları reseptöre göre klinik etki oluşturmaktadır.

Opioidlerin akut etkileri: analjezi, solunum depresyonu, öfori, vazodilatasyon, bradikardi, myozis, antitussif, bulantı-kusma, iskelet kası rijiditesi, düz kas spazmı, konstipasyon, üriner retansiyon. Kronik etkileri: tolerans gelişmesi ve fiziksel bağımlılıktır.

Opioidlerin en korkulan yan etkisi solunumu baskılamasıdır. Hastalarda yüksek doz opioid kullanımı, ileri yaş, obstrüktif uyku apnesi, karaciğer ve böbrek yetmezliği olması solunum depresyonu açısından risk oluşturmaktadır. Hastalar yakından takip edilmeli gerekirse solunum desteklenerek opioid antagonistleri (naloksan vb) uygulanmalıdır. Opioidler karaciğerde biyotransformasyona uğrar ve böbrekler yoluyla atılır.

Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri

Kardiyovasküler Sistem: Meperidin hariç vagus aracılı bradikardiye neden olurlar. Meperidin taşikardi yapan tek opioiddir. Meperidin dışında kardiyovasküler fonksiyonları çok etkilemezler. Meperidin kardiyak kontraktiliteyi baskılar.

Solunum Sistemi: Solunum hızını baskılar. Hızlı ve yüksek doz uygulamalar ventilasyonu etkileyen göğüs duvarı rijiditesine yol açabilmektedir. Antitussif özelliğe sahiptirler (109).

Serebral Etkileri: Serebral oksijen tüketimi, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin uyarılması bulantı kusmaya neden olur.

Gastrointestinal Sistem: Peristaltizmi azaltır gastrik boşalma yavaşlar ve kabızlığa neden olurlar.

Endokrin Sistem: Cerrahi uyarıya stres yanıtı azaltır.

Genitoüriner Sistem: Renal fonksiyonları baskılayarak idrar retansiyonuna neden olurlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak 9 Kasım 2022 tarihli 2022/971 karar nolu yerel etik kurul ve 18 Ocak 2023 tarihli E-66175679-514.04.01-988930 sayılı sağlık bakanlığı etik kurul onayları alınarak gerçekleştirildi.

Çalışma total abdominal histerektomi cerrahisi planlanan hastalar üzerinde prospektif, randomize, çift kör olarak yapıldı. Çalışmada kontrol grubu yoktur.

Cerrahiye alınacak hastalar ilaç uygulamasına göre deksketoprofen (Deks), ketamin (Ket) ve ketamin-deksketoprofen (Ket-Deks) olmak üzere randomizasyon yöntemi ile üç gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma konusunda bilgilendirilerek sözel ve yazılı onam formları alındı.

Çalışmaya Meram Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde elektif total abdominal histerektomi yapılacak ASA(American Society of Anesthesiologists) sınıflandırmasına göre ASA 1-2 olan, 18-65 yaş arası, VKİ (vücut kitle indeksi)<30 olan 96 hasta dahil edildi. Bilinen bir psikiyatrik veya nörolojik bozukluğu, opioid ve alkol bağımlılığı bulunan, deksketoprofen ve ketamin alerjisi olan, kontrolsüz hipertansiyon ve diabetes mellitusu bulunan, ciddi böbrek yetmezliği olan, karaciğer yetmezliği olan, kronik ağrı nedeniyle devamlı analjezik kullanım öyküsü bulunan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Preoperatif vizit aşamasında hastaların verilen ASA değerleri, fizik muayeneleri, vital bulguları, yapılan laboratuvar ölçümleri gözden geçirilerek hastalara çalışmada kullanılan VAS (Visuel Analog Skala), HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) cihazı, kronik ağrı takibinde kullanılacak olan DN4(Douleur Neuropathique 4 questions) ağrı skalası hakkında bilgilendirme yapıldı. Çalışmaya kabul edilen hastaların demografik bilgileri (yaş, boy, kilo) giriş vital değerleri çalışma öncesi kaydedildi.

Örneklem büyüklüğü etki büyüklüğü için, G-Power Statistical Power Analyses programı ile örnek çalışmalardan elde edilen; 0,47 etki büyüklüğü ile %95 güç,%5 tip I hata seviyesi şeklinde analizine göre toplam 96 hasta (her grup için 32 hasta) olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilecek olan 96 hasta randomizasyon (rastgele yerleştirme) yöntemi ile 3 gruba ayrıldı. Çalışmada uygulanacak ilaç infüzyonunun hazırlığı, intraoperatif takipte yer almayan bir anesteziist tarafından yapıldı.

Preoperatif açlık süreleri dolan tüm hasta gruplarına 0.01 mg/kg iv(intravenöz) midazolam ile premedikasyon uygulandı. Ameliyathane odasında elektrokardiyografi(EKG), kalp atım hızı(KAH), periferik oksijen satürasyonu (spO2), non-invaziv kan basıncı(NIBP) monitörize edildi ve indüksiyon öncesi değerleri kaydedildi. İndüksiyon aşamasında rutin tüm hastalara 1mg/kg lidokain, 2 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum yapıldı ve indüksiyon sonrası değerleri de kaydedildi.

Hiçbir hastaya indüksiyonda fentanil kullanılmadı. Yeterli kas gevşemesi sağlanınca endotrakeal tüp ile hasta entübe edildi. İntraoperatif entübasyon sonrası tüm hastaların 1-5-30-60.dakikadaki kalp atım hızı, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, ortalama tansiyon, Spo2 değerleri takip edildi ve kayıt altına alındı.

Tüm hastaların idamesi 0.5 - 1 MAC (minimal alveolar konsantrasyon) sevofluran inhalasyonu ve 0.1-0.25 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Cerrahi işlem süresince hastaların SPI (Surgical Pleth Index) takibine göre sevofluran ve remifentanil dozları ayarlandı.

SPI değeri intraoperatif 20-50 aralığında tutulacak şekilde takibi yapıldı. SPI takiplerine göre remifentanil dozu ayarlandı; 20 nin altına düştüğünde remifentanil dozu 0,05 µcg/kg azaltıldı, 50 nin üzerine çıktığında remifentanil dozu 0,05 µcg/kg artırıldı.

Ketamin grubundaki (grup 1) midazolam ile premedikasyon yapılmış hastalara (n=32), indüksiyon aşamasında 0,25 mg/kg ketamin, 2ml serum fizyolojikbolus yapıldı.(Bolus ketamin, total mayi 2 ml olacak şekilde serum fizyolojik ile karıştırılarak uygulandı.) Bu grupta yer alan 32 hastaya cerrahi insizyon yapılmadan önce 5mcg/kg/dk ketamin infüzyonu açıldı. (50 ml lik enjektöre 1 ml ketamin çekildi. Serum fizyolojik ile sulandırılıp 50 ml ye tamamlandı. 1mL=1mg ketamin olacak şekilde hazırlandı.)

Hastalara vaka boyunca ketamin infüzyonu, serum fizyolojik infüzyonu devam etti. Cerrahi sonunda ekstübasyon öncesi, cilt kapatılmadan önce ketamin infüzyonu sonlandırıldı.

Ketamin-Deksketoprofen grubundaki (grup2) hastalara (n=32), indüksiyon aşamasında 0,25 mg/kg ketamin, 50mg=2ml deksketoprofen bolus yapıldı. Cerrahi insizyon yapılmadan önce 5mcg/kg/dk ketamin infüzyonu açıldı. Cerrahi sonunda ekstübasyon öncesi, cilt kapatılmadan önce ketamin infüzyonu sonlandırıldı.

Deksketoprofen grubundaki (grup3) hastalara (n=32), indüksiyon aşamasında 2ml serum fizyolojik bolus yapıldı ve cerrahi insizyondan önce 2ml (50mg) deksketoprofen intravenöz bolus yapıldı. Hastaya diğer gruplarla aynı miktarda olacak şekilde serum fizyolojik infüzyonu açıldı.

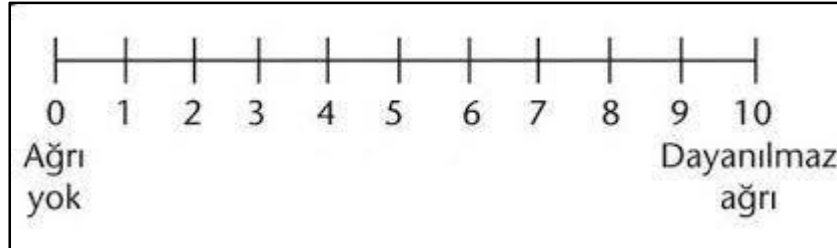
Tüm gruplara postoperatif analjezi olarak uyanmadan 30 dakika önce 1mg/kg tramadol yapıldı. Antiemetik olarak 0,1 mg/kg ondansetron uygulandı. Cerrahi bitince orofaringeal sekresyonlar aspire edildi. Sevofluran, remifentanil infüzyonu sonlandırıldı. Hasta spontan soluyup yeterli tidal volüm oluşturduğunda endotrakeal tüpün kafi indirilerek trakeal ekstübasyon gerçekleştirildi. Ketamin kullanılan gruptaki hastalarda sekresyonlar ara ara aspire edilerek, yüz maskesi ile %100 oksijen hastalara verildi. Ekstübasyon sonrası KAH, SAB, DAB, OAB, SpO2 değerleri kaydedildi. Tüm hastaların cerrahi süresi, anestezi süresi, ekstübasyon süreleri; intraoperatif toplam kullanılan sevofluran, remifentanil ve ketamin miktarları kayıt altına alındı.

Postoperatif derlenme odasında Aldrete derlenme skoru 9 ve üzerinde olan hastalara; bolus dozu 20 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika olarak ayarlanan tramadol ile hazırlanmış HKA(hasta kontrollü analjezi) cihazı takıldı ve servise transferi gerçekleştirildi. Postoperatif hastaların 24 saat boyunca ağrı skorları, ek analjezi ihtiyacı, oluşabilecek yan etkiler takip edildi. HKA cihazı takibi kaydedildi. VAS>4 olan hastalara ek analjezi olarak 1gr parasetamol uygulandı. Postoperatif 1-4-8-12-24 saat sonraki VAS değerleri kaydedildi. İlaçlara bağlı gelişen bulantı, kusma, kaşıntı, solunum depresyonu, mental durum değişiklikleri ve yan etkiler kaydedildi.

Hastalarla telefon görüşmesi yapılarak tüm hastaların postoperatif 1-2-3 ay sonraki kronik ağrısı DN4 kriterlerine göre sorgulandı.

Tablo 6. Modifiye Aldrete Derlenme Skorlaması

Modifiye Aldrete Skoru	
Değerlendirilmesi gerekenler	SKOR
AKTİVİTE	
Sözel uyarılarla dört ekstremiteyi hareket ettirebiliyor.	2
Sözel uyarılarla iki ekstremiteyi hareket ettirebiliyor.	1
Sözel uyarılarla ekstremitelerini hareket ettiremiyor	0
SOLUNUM	
Derin nefes alabilir ve rahat öksürebiliyor.	2
Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme,	1
Apne	0
DOLAŞIM	
Sistemik kan basıncı anestezi öncesi dönemin $\pm$ %20 mmHg	2
Sistemik kan basıncı anestezi öncesi dönemin $\pm$ %20-%49 mmHg	1
Sistemik kan basıncı anestezi öncesi dönemin $\pm$ %50 mmHg	0
ŞUUR	
Tamamen uyanık	2
Uyandırılabilir	1
Yanıt yok	0
OKSİJEN SATÜRASYONU	
Oda havasında SpO ₂ > %92	2
SpO ₂ > %90 olması için oksijen desteğinin gerekmesi	1
Oksijen desteği ile SpO ₂ < %90	0
Toplam Aldrete Derlenme Skoru	
Aldrete skorundaki değerler 9 ve üzerine ulaştığında hasta servise taburcu edilebilir.	

Tablo 7. VAS (Visuel Analog Skala)

Tablo 8. DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) Kriterleri

		EVET	HAYIR
1	<i>Yanma Hissi</i>		
	Ağrı veren soğukluk hissi		
	Elektrik şokları		
2	<i>Karıncalanma</i>		
	Çivi- iğne batma		
	Uyuşma		
	Kaşıntı		
3	<i>Dokunma hipoestezisi</i>		
	İğne hipoestezisi		
4	<i>Fırçalama ile ağrı ortaya çıkıyor mu veya artıyor mu</i>		
Toplam DN4 skoru			

≥4 ➡ Nöropatik ağrı var

<4 ➡ Nöropatik ağrı yok

Verilerin İstatistiksel Analizi

Hasta sayısını belirlemek için çalışma öncesinde ‘power analiz’ yapıldı. Analiz sonucu her grupta 32 hasta toplamda 96 hasta çalışmaya dahil edildi. Veriler ortalama (ort) standart sapma (SD) ve sayı (n) olarak verildi. Bu bilgiler doğrultusunda istatistiksel analiz için SPSS (Statistic Package for Social Sciences, USA) Statistics 20 programı kullanıldı.

Sayısal değişkenler için ortalama standart sapma, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde istatistikleri verildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki kare testi, sayısal değişkenlerin analizinde ise ANOVA ve karma etki modelleri kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda en küçük kareler ortalamaları kullanıldı.

Analizler R 4.2.2. programı ile yapıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1-Demografik Veriler

Çalışmaya dahil olan hastaların yaş, boy, kilo, VKİ değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Demografik Verilerin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	
Yaş	48.53±5.12	47.00±4.61	49.38±7.49	0,266
Boy	165.31±7.71	163.50±6.40	163.16±8.78	0,487
Kilo	76.91±12.06	72.19±11.57	71.69±14.10	0,156
VKİ	27.98±2.66	26.84±3.03	26.68±3.02	0,195

VKİ; vücut kitle indeksi

Hastaların demografik verileri gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p>0,05)

Yaş ortalaması her 3 grupta da 40-50 arasında, VKİ ortalaması ise 25-30 arasında bulundu. Her 3 grup demografik veriler açısından birbiri ile benzerdi.

2-Ek Hastalık Dağılımı

Çalışmaya dahil olan hastaların ek hastalıklarına ait dağılım tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Gruplarda Ek Hastalık Dağılımı

	Diabet	Hipertansiyon	Sigara	KVS Hast	Guatr	SS Hast	SSS Hast	Hem Hast
Grup 1 (n=32)	5/32	6/32	4/32	2/32	6/32	3/32	0/32	3/32
Grup 2 (n=32)	1/32	4/32	4/32	1/32	7/32	0/32	0/32	3/32
Grup 3 (n=32)	0/32	11/32	1/32	0/32	5/32	3/32	3/32	1/32

Ketamin grubunda diabeti bulunan hasta sayısı diğer gruplardan fazladır. Ketamin nöropatik ağrıyı azaltır ancak diabetik hastalarda nöropatik ağrı görülme insidansı fazladır.

Grup 3 de santral sinir sistemi hastalığı bulunan 3 hasta yer alırken ketamin kullandığımız grup 1 ve grup 2 de santral sinir sistemi hastalığı bulunan hasta sayısı sıfırdır. Ketamin, serebral oksijen tüketimini ve serebral kan akımını artırır, kafa içi basınç artışına neden olur. Bu nedenle santral sinir sistemi hastalığı bulunan hasta sayısı grup 1 ve grup 2’de sıfırdır.

Grup 3 de hipertansiyonu bulunan 11 hasta vardır. Grup 1 ve 2 ye göre grup 3 te hipertansiyonu olan hasta sayısı fazladır. Hipertansiyonu regüle olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

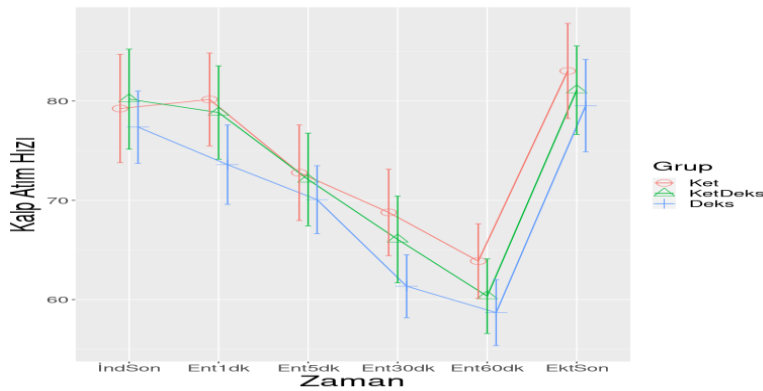
Çalışmada her 3 grupta da hematolojik hastalığı bulunan hastalar vardır. Total abdominal histerektominin en sık nedeni leiomyomdur ve buna bağlı hastalarda preoperatif anemi sık görülür.

3-Perioperatif KAH

Hastaların preoperatif, intraoperatif takiplerinde kaydedilen kalp atım hızı verileri ile elde edilen değerler tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Grupların Kalp Atım Hızlarının Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	
İndüksiyon sonrası	79.25±15.14	80.19±13.97	77.38±10.11	Grup1-Grup2 p=0.948 Grup1-Grup3 p=0.807 Grup2-Grup3 p=0.617
Entübasyon sonrası 1.dakika	80.16±12.98	78.84±13.04	73.59±11.09	Grup1-Grup2 p=0.900 Grup1-Grup3 p=0.075 Grup2-Grup3 p=0.189
Entübasyon sonrası 5.dakika	72.78±13.36	72.09±12.96	70.06±9.49	Grup1-Grup2 p=0.971 Grup1-Grup3 p=0.637 Grup2-Grup3 p=0.777
Entübasyon sonrası 30.dakika	68.78±12.08	66.06±12.1	61.34±8.8	Grup1-Grup2 p=0.637 Grup1-Grup3 p=0.037 Grup2-Grup3 p=0.259
Entübasyon sonrası 60.dakika	63.88±10.42	60.34±10.41	58.69±9.21	Grup1-Grup2 p=0.468 Grup1-Grup3 p=0.196 Grup2-Grup3 p=0.845
Ekstübasyon sonrası	83.03±13.29	81.09±12.36	79.53±12.89	Grup1-Grup2 p=0.795 Grup1-Grup3 p=0.474 Grup2-Grup3 p=0.861



Grafik 1. İntraoperatif Grupların KAH Değerleri

Gruplar karşılaştırıldığında cerrahi sırasındaki kalp atım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$) Sadece entübasyonun 30.dakikasında grup 1 ve grup 3 arasında kalp atım hızı istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,05$)

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da entübasyonun 5.dakikasıdan itibaren ketamin kullanılan gruplarda (grup 1-2de) kalp atım hızı deksketoprofen grubuna (grup 3'e) göre yüksek seyretmiştir. Ancak kalp atım hızındaki bu yükseklik klinik olarak anlamlı değildir.

4-Perioperatif Sistolik Arter Basıncı

Hastaların preoperatif, intraoperatif takiplerinde kaydedilen sistolik arter basıncı verileri ile elde edilen değerler tablo 12'de gösterilmiştir.

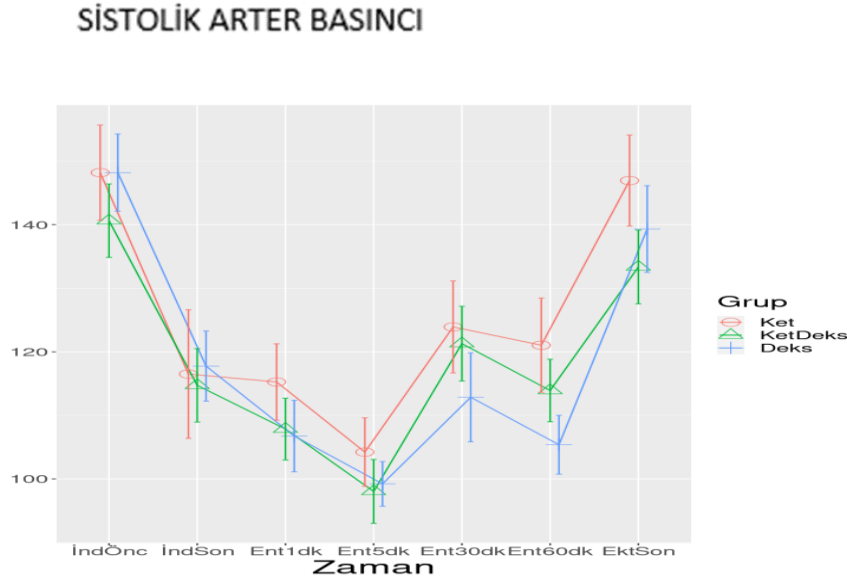
Tablo 12. Perioperatif Sistolik Arter Basınçlarının Karşılaştırılması

	Grup 1 Ort ± SD	Grup 2 Ort ± SD	Grup 3 Ort ± SD	P
İndüksiyon öncesi	148.19±20.78	140.62±16.02	148.19±16.88	Grup1-Grup2 p=0.189 Grup1-Grup3 p=1.000 Grup2-Grup3 p=0.189
İndüksiyon sonrası	116.5±28.06	114.72±16.02	117.75±15.3	Grup1-Grup2 p=0.911 Grup1-Grup3 p=0.955 Grup2-Grup3 p=0.763
Entübasyon sonrası 1.dakika	115.25±16.66	107.84±13.46	106.75±15.6	Grup1-Grup2 p=0.202 Grup1-Grup3 p=0.122 Grup2-Grup3 p=0.965
Entübasyon sonrası 5.dakika	104.22±14.91	98.03±13.94	99.22±9.75	Grup1-Grup2 p=0.327 Grup1-Grup3 p=0.481 Grup2-Grup3 p=0.959
Entübasyon sonrası 30.dakika	123.91±20.05	121.28±16.29	112.84±19.44	Grup1-Grup2 p=0.817 Grup1-Grup3 p=0.029 Grup2-Grup3 p=0.126
Entübasyon sonrası 60.dakika	121.03±20.59	113.91±13.63	105.38±12.82	Grup1-Grup2 p=0.227 Grup1-Grup3 p=0.001 Grup2-Grup3 p=0.121
Ekstübasyon sonrası	146.94±19.85	133.34±16.09	139.31±18.91	Grup1-Grup2 p=0.005 Grup1-Grup3 p=0.184 Grup2-Grup3 p=0.353

Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında her 3 grupta da entübasyonun 5.dakikasına kadar sistolik arter basınçları arasında anlamlı fark saptanmadı. (indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyonun 1.dakikası, entübasyonun 5. Dakikası) ($p>0,05$)Tüm gruplarda indüksiyondan sonra 5.dakikaya kadar sistolik arter basıncı düşme eğilimindeydi ancak gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında fark yoktu.

Tüm gruplarda preoperatif (indüksiyon öncesi) ve postoperatif (ekstübasyon sonrası) sistolik arter basıncı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)

Grup 1,2,3'ün entübasyon sonrası 1.dakika ve 5.dakikada sistolik arter basıncı verileri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) İndüksiyon sonrası indüksiyona yanıt olarak sistolik arter basıncındaki düşme gözlemlendi. Gruplar karşılaştırıldığında sistolik arter basınçları arasında anlamlı fark yoktu.



Grafik 2. İntraoperatif Grupların Sistolik Arter Basıncı Değerleri

Tablo 13. Perioperatif 30-60.dakikadaki Sistolik Arter Basınçlarının Karşılaştırılması

Sistolik arter basıncı değerleri	Ent 30.dk	Ent 60.dk
	P	P
Ket-Deks (grup 1-3)	p<0,029	p<0,001
KetDeks-Deks (grup 2-3)	p<0,126	p<0,121
Ket-KetDeks (grup 1-2)	p<0,817	p<0,227

Entübasyonun 30. dakikası ve 60. dakikasında grup 1 (ketamin) ve grup 3 (deksketoprofen) arasında sistolik arter basıncı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$) Ketamin infüzyonu yapılan grup 1 hastalarında sistolik arter basıncı, grup 3 teki hastalara göre anlamlı yüksek seyretti.

Grup 2 de entübasyonun 30.dakikası ve 60.dakikasında grup 3 e göre sistolik arterbasıncı daha yüksek seyretti ancak her iki karşılaştırmada da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p>0,05$)

Ekstübasyon sonrası sistolik arter basıncı grup 1(ket) ve 2(ketDeks) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0,05$) Grup 1’depostoperatif sistolik arter basıncı grup 2 ye göre anlamlı yüksek saptandı.

5-Perioperatif Diyastolik Arter Basıncı

Hastaların preoperatif; indüksiyon öncesi, intraoperatif; indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1.dakika, 5.dakika, 30.dakika, 60.dakika ve ekstübasyon sonrası diyastolik arter basıncı değerleri tablo 14’te gösterilmiştir.

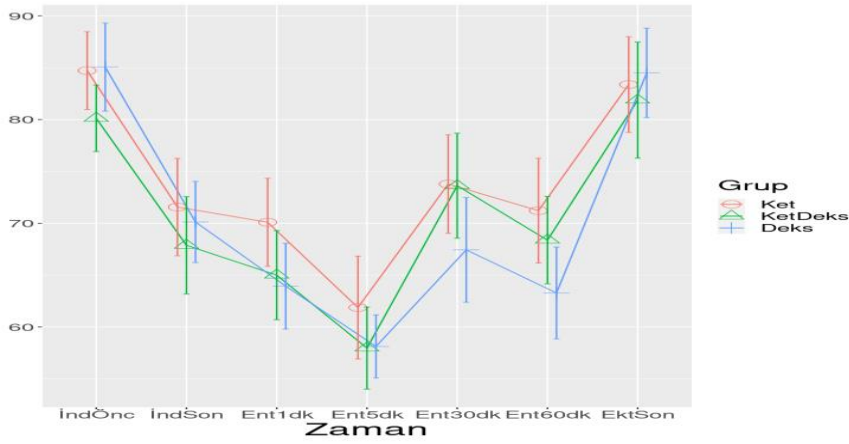
Tablo 14. Perioperatif Diyastolik Arter Basınçlarının Karşılaştırılması

	Grup 1 Ort ± SD	Grup 2 Ort ± SD	Grup 3 Ort ± SD	P
İndüksiyon öncesi	84.72±10.39	80.12±8.89	85.06±11.77	Grup1-Grup2 $p=0.294$ Grup1-Grup3 $p=0.993$ Grup2-Grup3 $p=0.244$
İndüksiyon sonrası	71.56±13.01	67.88±13.02	70.12±10.85	Grup1-Grup2 $p=0.454$ Grup1-Grup3 $p=0.886$ Grup2-Grup3 $p=0.744$
Entübasyon sonrası 1.dakika	70.09±11.77	65±11.92	63.94±11.46	Grup1-Grup2 $p=0.223$ Grup1-Grup3 $p=0.113$ Grup2-Grup3 $p=0.936$
Entübasyon sonrası 5.dakika	61.88±13.77	57.97±10.98	58.12±8.45	Grup1-Grup2 $p=0.412$ Grup1-Grup3 $p=0.442$ Grup2-Grup3 $p=0.999$
Entübasyon sonrası 30.dakika	73.78±13.17	73.62±14.05	67.44±13.99	Grup1-Grup2 $p=0.999$ Grup1-Grup3 $p=0.098$ Grup2-Grup3 $p=0.110$
Entübasyon sonrası 60.dakika	71.22±14.02	68.38±11.68	63.28±12.27	Grup1-Grup2 $p=0.624$ Grup1-Grup3 $p=0.027$ Grup2-Grup3 $p=0.223$
Ekstübasyon sonrası	83.38±12.8	81.88±15.52	84.5±11.95	Grup1-Grup2 $p=0.877$ Grup1-Grup3 $p=0.929$ Grup2-Grup3 $p=0.669$

Entübasyonun 60.dakikasında grup1 ve 3 ‘ün diyastolik arter basıncı değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.($p<0,05$)

Ketamin infüzyonuna bağlı 60.dakikada saptanan sistolik arter basıncındaki yükseklik, diyastolik arter basıncında da görüldü ancak bu yükseklik klinik olarak anlamlı değildi. Entübasyonun 30.dakikasında ketamin kullanılan gruplarda diyastolik arter basıncı yüksek saptandı. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)

DIYASTOLİK ARTER BASINCI



Grafik 3. İntraoperatif Grupların Diyastolik Arter Basıncı Değerleri

6-Perioperatif Ortalama Arter Basıncı

Çalışmaya katılan hastaların preoperatif; induksiyon öncesi, intraoperatif; induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1.dakika, 5.dakika, 30.dakika, 60.dakika ve ekstübasyon sonrası ortalama arter basıncı değerleri tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Perioperatif Ortalama Arter Basınçlarının Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	Ort ± SD	Ort ± SD	Ort ± SD	
İndüksiyon öncesi	107.84±13.43	102.84±10.35	108.62±12.63	Grup1-Grup2 p=0.321 Grup1-Grup3 p=0.972 Grup2-Grup3 p=0.220
İndüksiyon sonrası	89.81±15.11	86.19±11.85	88.41±11.82	Grup1-Grup2 p=0.549 Grup1-Grup3 p=0.914 Grup2-Grup3 p=0.799
Entübasyon sonrası 1.dakika	87.41±13.58	82.25±11.86	78.81±18.08	Grup1-Grup2 p=0.299 Grup1-Grup3 p=0,036 Grup2-Grup3 p=0.582
Entübasyon sonrası 5.dakika	79.03±13.15	74.06±10.84	75.38±8.95	Grup1-Grup2 p=0.326 Grup1-Grup3 p=0.554 Grup2-Grup3 p=0.924
Entübasyon sonrası 30.dakika	94.22±15.16	92.69±13.48	85.47±16.37	Grup1-Grup2 p=0.898 Grup1-Grup3 p=0,032 Grup2-Grup3 p=0.095
Entübasyon sonrası 60.dakika	89.78±16.99	87.19±11.03	80.97±11.93	Grup1-Grup2 p=0.736 Grup1-Grup3 p=0.031 Grup2-Grup3 p=0.174
Ekstübasyon sonrası	103.19±22.13	101.25±10.83	105.69±15.25	Grup1-Grup2 p=0.842 Grup1-Grup3 p=0.752 Grup2-Grup3 p=0.408

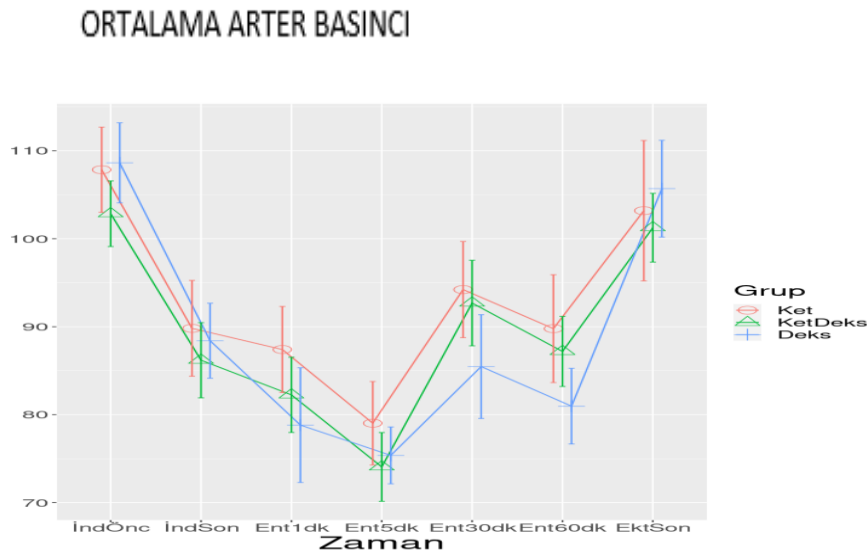
Gruplar arasında entübasyonun 30. dakikasında ve 60. dakikasında ortalama arter basıncı karşılaştırıldığında grup 1 ve grup 3 arasındaki karşılaştırma anlamlı bulundu.($p<0,05$) Grup 2’de ketamin kullanımına bağlı ortalama arter basıncı değeri grup 3’e göre yüksek seyretti ancak istatistiksel ve klinik olarak anlamlı değildi.

Tablo 16. Perioperatif 30-60. Dakikadaki Ortalama Arter Basınçlarının Karşılaştırılması

Ortalama kan basıncı değerleri	Ent 30.dk	Ent 60.dk
	P	p
Ket-Deks (grup 1-3)	$p<0,032$	$p<0,031$
KetDeks-Deks (grup 2-3)	$p<0,095$	$p<0,174$
Ket-KetDeks (grup 1-2)	$p<0,817$	$p<0,227$

Cerrahi sırasında 30-60.dakikada tüm ketamin kullanılan gruplarda sistolik-diyastolik-ortalama arter basıncı yüksek seyretti ancak bu klinik olarak anlamlı bir yükseklik değildi.

Tüm gruplarda indüksiyon öncesi ve indüksiyon sonrası karşılaştırıldığında anlamlı bulundu. ($p<0,05$) İndüksiyona yanıt olarak sistolik-diyastolik-ortalama kan basıncında tüm gruplarda düşme gözlemlendi.



Grafik 4. İntraoperatif Grupların Ortalama Arter Basıncı Değerleri

7- Postoperatif VAS Skoru

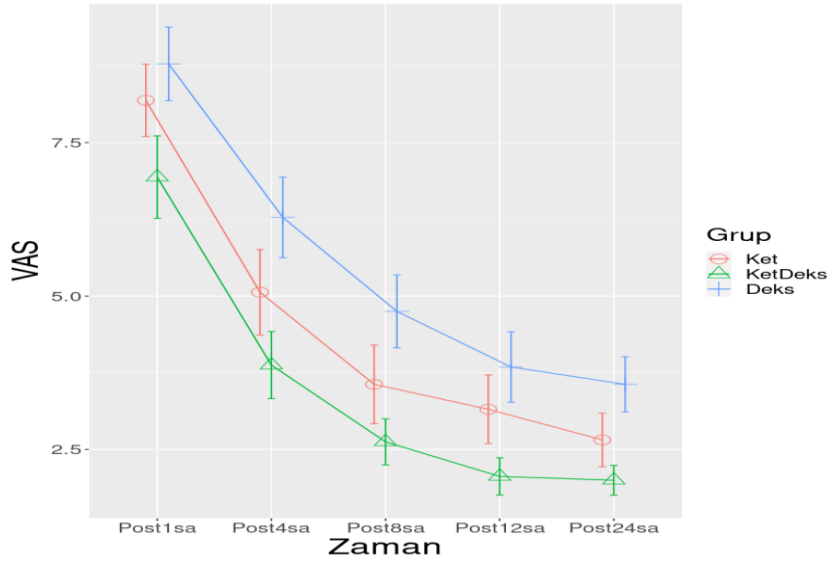
Hastaların postoperatif 1.saat, 4.saat, 8.saat, 12.saat, 24.saat VAS skorlarına ait değerler tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Grupların Postoperatif VAS Skorlarının Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
	Ort SD	Ort SD	Ort SD	
1.saat VAS	8.19±1.64	6.94±1.87	8.78±1.66	Grup1-Grup2 p=0,003 Grup1-Grup3 p=0,260 Grup2-Grup3 p=0.001
4.saat VAS	5.06±1.93	3.88±1.52	6.28±1.82	Grup1-Grup2 p=0.005 Grup1-Grup3 p=0,004 Grup2-Grup3 p=0.001
8.saat VAS	3.56±1.78	2.62±1.04	4.75±1.65	Grup1-Grup2 p=0,037 Grup1-Grup3 p=0,005 Grup2-Grup3 p=0.001
12.saat VAS	3.16±1.55	2.06±0.84	3.84±1.59	Grup1-Grup2 p=0,012 Grup1-Grup3 p=0,166 Grup2-Grup3 p=0.001
24.saat VAS	2.66±1.21	2±0.67	3.56±1.24	Grup1-Grup2 p=0,194 Grup1-Grup3 p=0,04 Grup2-Grup3 p=0.001

Postoperatif VAS skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p<0,05$) Postoperatif 1 gün boyunca yapılan takipte 1-4-8-12-24. saatlerde grup 3 (deksketoprofen) hastalarında ketamin infüzyonu yapılan grup 1-2 ye göre genelde VAS skoru yüksek bulundu. Grup 2 (ketamin-deksketoprofen) ‘de ise VAS skoru grup 1-3 e göre anlamlı daha düşük seyretti. ($p<0,05$)

24.saatte bakılan VAS değerlerinde grup1 (ketamin) ve grup 2(ketamin-deksketoprofen) karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ancak grup 2’de VAS skorları daha düşük seyretti. ($p>0,05$) Grup 3 (deksketoprofen) ‘te ise VAS anlamlı yüksek bulundu. ($p<0,05$) İntraoperatif kullanılan ketamin infüzyonu, postoperatif akut ağrıda ilk gün bakılan VAS skorlarını düşürdü ve akut ağrıyı azalttı.



Grafik 5. İnterooperatif Grupların VAS Değerleri

İlk 24 saat bakılan VAS skorları grup 2’de (KetDeks) en düşük, grup 3’de(Deks) ise en yüksekti.

8-Anestezi Süresi, Cerrahi Süre, Ekstübasyon Süresi

Tablo 18. Anestezi Süresi, Cerrahi Süre, Ekstübasyon Sürelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Toplam Cerrahi Süre	96.03±16.78	96.44±19.75	96.03±18.10	0.99
Toplam Anestezi Süresi	105.47±18.00	104.41±19.65	105.31±18.86	0.97
Ekstübasyon Süresi	8.77±3.75	6.88±2.11	8.03±3.40	0.059

Toplam cerrahi süresi ve toplam anestezi süresi gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)

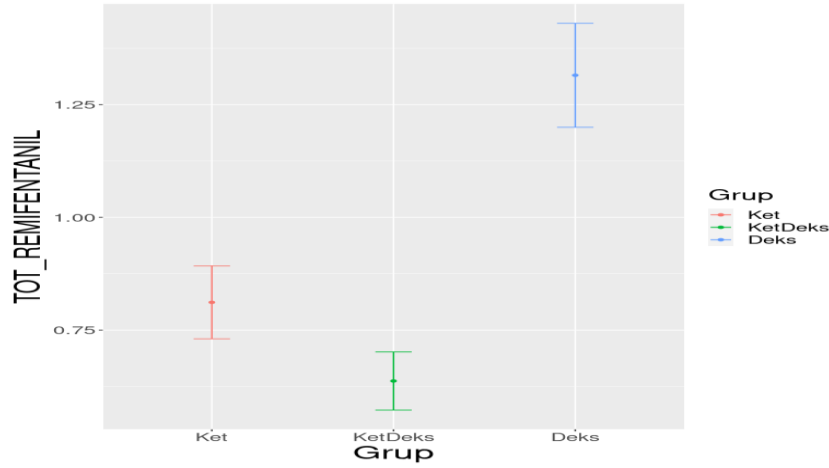
Gruplar karşılaştırıldığında ekstübasyon süresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0,05$)

9-İntraoperatif Total Remifentanil, Sevofluran, Ketamin Tüketimi

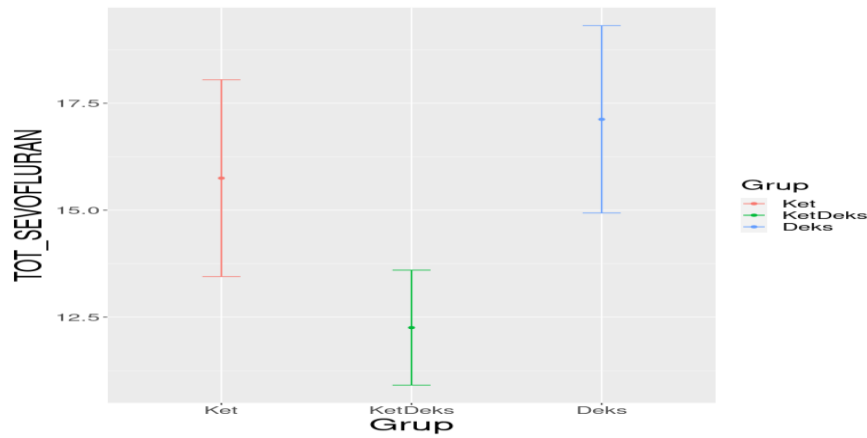
Tablo 19. Gruplar Arasında İntraoperatif Total Remifentanil, Sevofluran, Ketamin Tüketiminin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
Toplam Remifentanil Miktarı	0.81±0.22	0.64±0.18	1.32±0.32	<0.001
Toplam Sevofluran Miktarı	15.75±6.38	12.26±3.73	17.13±6.07	0.002
Toplam Ketamin Miktarı	35.95±8.63	30.47±8.60	yok	0.014

Toplam remifentanil, sevofluran, ketamin miktarı grup 1-2-3 arasında karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p>0,05$)



Grafik 6. İntraoperatif Grupların Remifentanil Tüketimi



Grafik 7. İntraoperatif Grupların Sevofluran Tüketimi

Gruplar arasında (grup 1-2, grup 1-3, grup 2-3) toplam remifentanil tüketimi karşılaştırıldığında anlamlı bulundu. ($p<0,05$) Ketamin intraoperatif remifentanil ihtiyacını azalttı.

Gruplar arasında (grup 1-2, grup 1-3, grup 2-3) toplam sevofluran tüketimi karşılaştırıldığında grup 1-2, grup 2-3 karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$) Grup 1-3 karşılaştırması ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$) Ketamin, intraoperatif sevofluran ihtiyacını azalttı.

10. Postoperatif DN4 Skoru

Tablo 20. Grupların Postoperatif DN4 Skorları

	Postoperatif 1.ay		
	Grup1	Grup2	Grup3
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
DN4	2.59±1.48	2.81±1.18	3.34±1.12
	Postoperatif 2.ay		
	Grup1	Grup2	Grup3
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
DN4	2.41±1.16	2.44±1.16	2.38±0.87
	Postoperatif 3.ay		
	Grup1	Grup2	Grup3
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
DN4	2.03±1.26	2.34±1.07	2.41±1.27

Postoperatif 1. ayda nöropatik ağrı açısından gruplar karşılaştırıldığında DN4 skoru ketamin grubunda (grup 1) anlamlı en düşük bulundu. Grup 1 (ketamin) ve grup 3 (deksketoprofen) 1.aydaki DN4 skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$) Ketamin kullanılan grup 1’de DN4 skorları daha düşüktü. 1.aydaki grup 2 (ketamindeksketorpfen) ile grup 3 (deksketoprofen) DN4 skoru karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ketamin kullanılan grup 2’de DN4 skorları daha düşüktü.

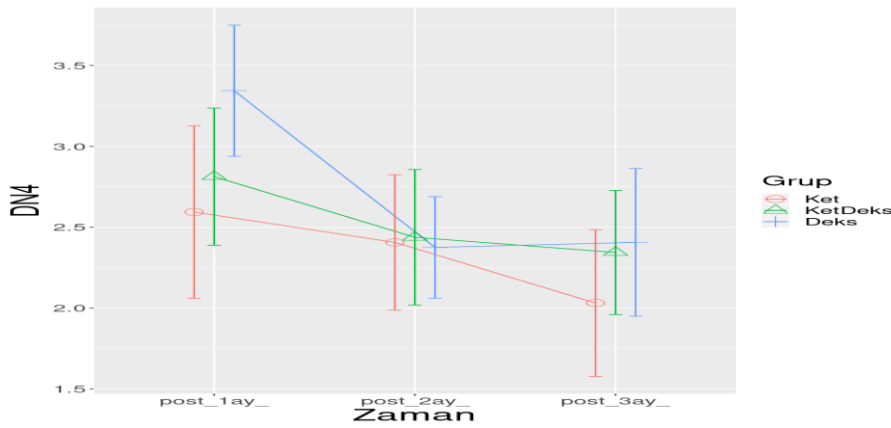
Tüm gruplarda postoperatif 1.ay ve 3.aydaki DN4 skoru karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$)

Tablo 21. Grup İçinde Postoperatif 1. Ay-3. Ay DN4 Skoru Karşılaştırması

Postoperatif 1.ay-3.ay DN4 skoru		p
	Grup 1	p=0,008
	Grup 2	p=0,034
	Grup 3	p=0,001

Bütün gruplarda 1.ayda DN4 skoru daha yüksekken 3.aya doğru azalma göstermektedir.

Postoperatif 3.ayda kronik ağrı açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ketamin grubunda ilk 3 ay bakılan DN4 skorları daha düşüktü. Ketamin postoperatif kronik ağrıyı azalttı.

**Grafik 8. İntraoperatif Grupların DN4 Değerleri**

11-Yan Etki Dağılımı

Hastalarda postoperatif 24 saat boyunca yapılan gözlemde gelişen yan etkilerin dağılımı tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 22. Gruplarda Yan Etki Dağılımı

	Bulantı	Kusma	Ajitasyon	Deliryum	Halüsinasyon
Grup 1 (n=32) 0-24.saat	11/32	2/32	3/32	0/32	0/32
Grup 2 (n=32) 0-24.saat	8/32	0/32	1/32	0/32	0/32
Grup 3 (n=32) 0-24.saat	3/32	0/32	0/32	0/32	0/32

Gruplar karşılaştırıldığında hastalarda ketamine bağlı postoperatif deliryum halüsinasyona rastlanmadı.

Postoperatif bulantı, gruplar arasında karşılaştırıldığında ketamin infüzyonu yapılan grup 1 ve 2’de grup 3’e göre daha çok hastada görüldü.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda gündeme gelen ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokolünde amaç; postoperatif iyileşmeyi hızlandırarak hastanede kalış süresini kısaltmak, mortalite ve morbiditeyi azaltarak iyileşme süresini kısaltmaktır. Multimodal multidisipliner preoperatif, perioperatif, postoperatif müdahaleleri kapsar. ERAS protokollerinde yer alan perioperatif ağrı yönetimi ve postoperatif analjezi hastanın iyileşmesinde büyük önem taşımaktadır (39).

Cerrahi insizyonla doku hasarı sonucu bradikinin, histamin, serotonin vb ağrı mediatörleri salınır. Salınan mediatörler aracılığı ile siklooksijenaz ve fosfolipazlar aktive olarak prostoglandinlerin sentezlenmesine yol açar. Ortaya çıkan substans P, daha fazla bradikinin artışına neden olur ve nosiseptörlerin uyarılması ile ağrı ortaya çıkar. (periferik sensitizasyon) Dorsal boynuzdaki WDR nöronlarının uyarılması ile ortaya çıkan ‘wind up fenomeni’ (uzun süreli progresif depolarizasyon) ise santral sensitizasyondan sorumludur. Üst merkezlerdeki nöronların uyarılması glutamat, aspartat aracılığı ile NMDA reseptörlerinin uyarılmasını artırır ve ağrı meydana gelir (110).

Postoperatif akut ağrı, cerrahi insizyonu takiben ilk 3 ay içinde ortaya çıkan ağrıdır. Kronik ağrı ise cerrahi sonrası ağrının 3 aydan uzun sürmesi veya cerrahiye sekonder 3.aydan sonra ortaya çıkan ağrıdır(17).

Son yıllarda kronik postoperatif ağrı üzerine yoğunlaşmış çok sayıda çalışma yer almaktadır. Postoperatif ağrı hastaları fiziksel, psikolojik olarak etkilemekte ve sosyoekonomik hayat konforunda önemli etkilere neden olmaktadır. Kronik ağrı, daha çok orta ve şiddetli ağrıya yol açan major cerrahiler sonrasında görülmektedir. Hafif postoperatif ağrıya neden olan cerrahilerde ise akut ağrı insidansı yüksektir (111).

Biz bu çalışmada abdominal histerektomi cerrahisi geçiren hastalarda intraoperatif ketamin infüzyonu uygulamasının; postoperatif ağrı skorlarını düşürerek akut ve kronik ağrı gelişme sıklığını azalttığını, deksketoprofen ile birlikte kullanıldığında ilk 24 saat bakılan akut ağrı skorlarını daha fazla düşürdüğünü (multimodal analjezi), intraoperatif kullanılan toplam remifentanil ve sevofluran tüketimini azalttığını, ketamin infüzyonunun intraoperatif hemodinamiyi bozmadan semptomimetik özelliğine bağlı minimal kan basıncı yüksekliğine sebep olduğunu gösterdik.

Ketamin hemodinamisi bozuk hastalarda güvenle kullanılabilir. İntravenöz anestezi ajanlar genelde kardiyovasküler sistemi deprese ederken ketamin ise sempatomimetik bir ajan olup kardiyovasküler sistemi stimüle eder. Ketamin, kan basıncında, kalp atım hızında yükseliğe neden olan tek intravenöz ajandır.

Bhardwaj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anevrizmal SAK (subaraknoid kanama) nedeniyle anevrizma klipleme cerrahisi geçiren toplam 40 hasta üzerinde ketamin-propofol (ketofol) ve sadece propofol uygulanan hastalarda hemodinamik stabilite karşılaştırılmıştır. Ketofol anestezisi uygulanan grupta tek başına propofole kıyasla daha iyi hemodinamik stabilite sağlanmıştır. Anestezi indüksiyonunda propofol uygulanan hastaların %45'inde, ketamin ve propofol birlikte uygulanan hastaların ise %15'inde OAB(ortalama arter basıncı) 'de >%20 düşüş olmuştur. Anestezi idamesinde ise ketamin uygulanan grupta OAB daha yüksek seyretmiş, hemodinami daha stabil kalmıştır (112).

Moghisseh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada katarakt cerrahi geçiren hastalarda dekmedetomidin, ketamin ve etomidatin hemodinamik ve anestezi etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışmada 128 hasta vardır ve 4 grup yer almaktadır (deksmedetomidin, ketamin, etomidat, kontrol grubu) Çalışma sonucunda gruplar arasında kan basıncında ilk 10 dakika anlamlı fark yokken, ameliyat başladıktan sonra 15.dakikadan sonra ve postoperatif 6. saat karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Deksmetomidin grubundaki ortalama kan basıncı diğer üç gruptakinden düşük seyretmiştir. Ketamin intraoperatif minimal kan basıncı yükseliğine yol açsa da hemodinamide bozulmaya neden olmaz (113).

Lodhi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada major cerrahi geçiren 80 hasta 2 gruba ayrılmıştır. Her iki gruba da deksmetomidin infüzyonu açılmıştır. 1.gruba 0,5mg/kg/sa ketamin infüzyonu yapılırken 2.gruba 0,5 mcg/kg/sa fentanil verildi. Çalışmada entübasyon sonrası ortalama kan basıncı ketamin grubunda fentanil grubuna göre anlamlı yüksek seyretmiştir (114).

Yaptığımız bu çalışmada da her grup için ayrı ayrı indüksiyon öncesi ve ekstübasyon sonrası karşılaştırdığımızda preoperatif ve postoperatif arter basınçları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak indüksiyonun 5.dakikasıdan itibaren intraoperatif 30-60. Dakikalarda ketamin infüzyonu yapılan gruplarda deksketoprofen grubuna göre sistolik, diyastolik, ortalama arter basınçları anlamlı yüksek seyretmiştir. Ketaminin deksketoprofen ile birlikte kullanıldığı grup 2 de bu yükseklik tek ketamin infüzyonu yapılan grup 1 e göre daha azdır. Ketamin intraoperatif arter basıncı yükseliğine neden olsa da bu yükseklik klinik olarak anlamlı değildir

ve postoperatif arter basıncı üzerinde etkisi yoktur. Lodhi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fentanil grubunda hipotansiyon sık görülmüştür. Fentanil hem intraoperatif hipotansiyona neden olmuş hem de postoperatif analjezi üzerine etkisi düşük bulunmuştur. Biz bu çalışmaya dahil edilen hastalarda Lodhi ve arkadaşlarının aksine fentanil kullanmadık.

Ketamin, NMDA reseptör antagonistidir. Perioperatif kullanılan ketamin, ciddi yan etkilere sebep olmadan hastanın postoperatif ağrı skorunu düşürür ve opioid gereksinimini, bulantı kusma sıklığını azaltmayı sağlamaktadır (51).

Ketaminin analjezik etkinliği üzerine Christine K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme ca nedeniyle mastektomi cerrahisi olan 168 hastadan oluşan 2 grup yer almaktadır. Çalışmada intraoperatif düşük doz bolus ketamin(0,5mg/kg) ve ketamin infüzyonu (0,12 mg/kg/dk) uygulanan ketamin grubu ile kontrol grubunun akut ve kronik postoperatif ağrı üzerine etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda ketaminin akut ağrı üzerinde anlamlı etkisi bulunamamıştır, ilk aylarda ağrı üzerindeki etki karşılaştırıldığında her iki grupta da sonuç benzerdir. Ketaminin 3.ayda ise postoperatif ağrıyı azalttığı tespit edilmiştir. Postoperatif ağrı üzerine 6.aydaki etkileri karşılaştırıldığında ise 2 grup arasında belirgin fark vardır ve ketamin grubunun 6.aydaki DN4 skoru kontrol grubuna göre daha düşük seyretmiştir (111).

Pehlivan ve arkadaşlarının torakotomi cerrahisi geçiren hastalarda yaptığı çalışmada ise 2 grup yer almaktadır. Grup 1'e (n=20) 0,5 mg/kg ketamin bolus ve 2mcg/kg/dk ketamin infüzyonu yapılırken, grup 2 (n=20) serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubudur. Çalışma sonucunda ketamin yapılan grupta postoperatif ağrı skorları ve PCA da morfin tüketimi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. İntraoperatif subanestezik dozda ketamin yan etkilere sebep olmadan ağrı şiddetini azaltmaktadır (115).

Jendoubi ve arkadaşlarının nefrektomi ameliyatı olan hastalarda postoperatif akut ve kronik ağrı üzerine yaptığı çalışmada 3 grup yer almaktadır. Çalışma prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma olup toplamda 60 kişi ile yapılmıştır. Her grupta 20 şer kişi yer almaktadır. 1.gruba lidokain infüzyonu (intraoperatif-postoperatif 24 saat 1mg/kg/sa), 2.gruba ketamin infüzyonu (intraoperatif-postoperatif 24 saat 0,12mg/kg/sa) yapılmış ve 3. Grup ise plasebo kontrol grubudur. Akut ağrı için VAS skoru, kronik ağrı için DN4 skoru kullanılmıştır. Lidokain ve ketamin grubunda kontrol grubuna göre hem akut hem kronik postoperatif ağrı skorları anlamlı düşük bulunmuştur. Kullanılan ketamin ve lidokain postoperatif morfin tüketimini büyük ölçüde azaltmıştır (116).

Jendoubi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine yapılan bu çalışmada kontrol grubu yoktur. Ketamin infüzyonu olası gelişebilecek yan etkiler ve takibin zor olması nedeniyle postoperatif devam edilmemiş, intraoperatif cilt kapatılmadan önce stoplanmıştır. Sadece intraoperatif yapılan ketamin infüzyonu ile postoperatif akut dönemde ağrıyı azaltmak mümkündür.

Postoperatif akut ve kronik ağrı tedavisinde ketamin kullanımı ile ilgili çalışmalar artmıştır. Ketamin yüksek dozlarda anestezi etkisi yaparken, subanestezi dozlarında analjezik etkiye sahiptir. Ketamin kullanımında tek bolus doz yerine infüzyon daha etkili bulunmuştur. Aynı zamanda opioidlerle birlikte kullanıldığında daha güçlü analjezi sağlamaktadır. Ketaminin analjezik etkinliği ilk 24 saatte daha belirgin görülmüştür. Kronik ağrı üzerine etkinliği ile ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (117).

Biz de bu çalışmada yer alan grup 1 ve grup 2' de hem bolus hem intraoperatif infüzyon şeklinde subanestezi dozunda ketamin kullandık. (0,25mg/kg dozda bolus, 5mcgr/kg/dk dozunda infüzyon) Çalışmada ketamin postoperatif akut ağrı değerlendirilmesinde kullanılan ilk 24 saat bakılan VAS skorlarını ve DN4 skorlarını düşürdü, bu düşüş (grup 2'de) ketamin deksketoprofen ile birlikte kullanıldığında daha fazla oldu ve ciddi yan etkiler ortaya çıkmadı. Antiemetik kullanımına rağmen bulantı ketamin kullanılan gruplarda (grup 1 ve 2'de) daha çok görüldü. Ketamin postoperatif akut ve kronik ağrıyı azalttı.

Christoph C. ve arkadaşlarının major bel cerrahisi olan 160 hastada yaptığı çalışmada 80 kişiye intraoperatif düşük doz ketamin infüzyonu (0,25mg/kg/sa) yapılmış, 80 kişiye ise serum fizyolojik infüzyonu(plasebo) uygulanmıştır. Her iki çalışma grubunda da %50'ye yakın hastada ameliyat öncesi nöropatik bel ağrısı mevcut olup opioid kullanımları vardır. Hastaların 6.ay ve 12.aydaki ağrısı DN4 anketi ile sorgulanmıştır ve ketamin grubunda anlamlı fark tespit edilememiştir. Major bel cerrahisi olan hastalarda preoperatif kronik ağrı prevalansı yüksektir. Çalışma sonucunda intraoperatif ketamin infüzyonu ağrı prevalansını etkilememektedir. Ketamin infüzyonu nöropatik ağrısı olanlarda multimodal analjezinin bir parçası olarak kullanılmamalıdır (118).

Preoperatif ağrı varlığı akut ve kronik postoperatif ağrı için risk faktörüdür. Daha önceden var olan ağrı, hastayı ağrıya karşı sensitizasyona duyarlı hale getirmektedir (119).

Biz bu çalışmada da preoperatif tüm hastalarda kronik ağrı olup olmadığını ve düzenli analjezik kullanımı varlığını sorguladık. Devamlı opioid kullanan, nöropatik ağrı tarifleyen hastalar; çalışmanın güvenilirliğini bozacağından ve analjeziklerin etkinliğini değerlendirmede yanlış sonuçlara yol açacağından çalışma dışı bırakıldı.

Gelir ve arkadaşlarının elektif abdominal histerektomi cerrahisi olan hastalarda yaptığı çalışmada grup 1'e (n=20) insizyondan önce 50 mg deksketoprofen, grup 2'ye (n=20) insizyondan 10 dk sonra deksketoprofen verilmiştir. Her iki gruba da 0,5 mg/kg bolus ketamin ve intraoperatif ketamin infüzyonu yapılmıştır. (0,07 mg/kg/sa) Grup 1'de postoperatif 24 saat boyunca bakılan VAS skoru anlamlı düşük bulunmuştur (120).

Preemptif analjezi, cerrahi insizyonla nosiseptörler uyarılmadan önce analjezik tedavinin uygulanmasıdır. Gelir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preemptif deksketoprofenin ağrı yönetiminde daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır. Biz de bu çalışmada deksketoprofen ve ketamin uygulamalarımızı cerrahi insizyondan önce uyguladık. Gelir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine ketamin infüzyon dozunu daha düşük kullandık.(5mcg/kg/sa)

Bu çalışmada ketamin infüzyonu yapılan grup 1 ve 2 de intraoperatif sevofluran ve remifentanil ihtiyacı deksketoprofen grubuna (grup3) göre anlamlı düşük bulundu. ($p<0,05$) Gelir ve arkadaşları %2-4 sevofluran ile çalışma yaparken, bizim çalışmamızda hastalarda %0,5-1 sevofluran yeterli oldu.

Sivrikoz ve arkadaşlarının yaptığı major ortopedik cerrahi olan 120 hasta üzerinde yaptığı çalışmada grup 1'e 50 mg deksketoprofen, grup 2'ye 8 mg lornoksikam yapılmıştır. Grup 3 ise plasebo grubudur, hastalara serum fizyolojik verilmiştir. Postoperatif ilk 24 saat bakılan VAS skoru grup 3 te grup 1 ve 2' ye göre anlamlı yüksek bulunmuş, deksketoprofen grubunda ise VAS skorları lornoksikam kullanılanlara göre çok daha düşük seyretmiştir (121).

Kelsaka ve arkadaşları lomber disk cerrahisi olan hastalarda deksketoprofenin postoperatif ağrı üzerine etkisini araştırmak için 50 hasta üzerinde çalışma yapmıştır. Çalışma; randomize, çift kör, plasebo kontrollüdür. Çalışma sonucunda 50 mg deksketoprofen uygulanan grupta postoperatif ilk 24 saat bakılan VAS skorları anlamlı düşük bulunmuştur. Ve deksketoprofen grubunda postoperatif opioid tüketimi daha düşüktür (122).

Keskioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septorinoplasti planlanan 60 hasta 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1'e insizyon öncesi 50 mg deksketoprofen, grup 2'ye insizyon öncesi 1 gr asetominofen, grup 3'e ise serum fizyolojik infüzyonu yapılmıştır.

İlk 24 saat bakılan VAS değerleri plasebo grubunda (grup3) en yüksek, deksketoprofen kullanılan grup 1 de ise en düşüktü. Deksketoprofen grubunda grup 2 ve 3'e göre postoperatif tramadol tüketimi de anlamlı düşük bulunmuştur (123).

NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar) ajanlar postoperatif ağrıyı azaltmada güvenilirliği ve etkinliği çalışmalarla kanıtlanmış analjeziklerdir. Deksketoprofenin analjezik etkinliği yukarda bahsettiğimiz ve daha yapılan çok sayıda çalışmada yaptığımız bu çalışmayı destekler niteliktedir. Yaptığımız bu çalışma sonucunda deksketoprofenin postoperatif ilk 24 saat VAS skorlarını düşürdüğünü, ketamin infüzyonu ile birlikte kullanıldığında multimodal analjezi sayesinde daha fazla ağrıyı azalttığını gördük. Ayrıca ketamin infüzyonunun yol açtığı intraoperatif kan basıncı yüksekliği deksketoprofen ile kullanıldığında daha normal düzeylerde seyretmiştir. Bu durum deksketoprofenin akut ağrı yönetiminde ne kadar güçlü etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu etki ketamin ile birlikte kullanıldığında multimodal analjezi sağlayarak daha da güçlenmektedir.

Multimodal analjezi, ağrı yönetimini iyileştirmek ve opioidle ilişkili hiperaljezi vb yan etkilerin insidansını azaltmada son zamanlarda etkinliği kanıtlanmış önemli bir yöntemdir.

Postoperatif ağrının yeterli kontrolü, daha erken mobilizasyon ve rehabilitasyonu kolaylaştırır. Ayrıca akut dönemde ağrının iyi yönetimi kronikleşmesini önler ve hastalarda postoperatif kronik ağrı gelişme sıklığını azaltır. Böylelikle cerrahiye bağlı postoperatif opioid tüketimi azaltılarak opioid bağımlılığının önüne geçilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1-Abdominal histerektomi cerrahisi yapılan hastalarda düşük doz ketamin infüzyonu postoperatif bakılan VAS ve DN4 skorlarını düşürmektedir. Akut ve kronik ağrı gelişme insidansını azaltmaktadır.

2-Ketamin semptomimetik bir ajandır ve ketamin infüzyonu intraoperatif arter basıncında yüksekliğe neden olmaktadır. Ketamin ve deksketoprofen birlikte kullanıldığında, ketaminin sistolik arter basıncı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktadır.

3- Ketamin hemodinamiyi bozmaz, postoperatif arter basıncı yüksekliğine sebep olmaz. İntraoperatif iyi bir ağrı yönetimi postoperatif güçlü analjezi sağlayarak hastaların arter basıncının stabil kalmasına yol açar ve postoperatif arter basıncı yüksekliğine bağlı gelişebilecek komplikasyon riskini azaltmaktadır.

4- Ketamin infüzyonu, postoperatif akut ağrıda ilk 24 saat bakılan VAS skorlarını düşürmektedir. İntraoperatif ketamin infüzyonu postoperatif akut ağrıyı azaltmaktadır.

5-Deksketoprofen hem santral hem periferik sensitizasyonu inhibe eden güçlü bir analjeziktir. Ketamin deksketoprofen birlikte kullanıldığında multimodal analjezi ile çok daha güçlü analjezi sağlamakta ve birlikte kullanıldığında hastaların VAS skorları çok daha düşük seyretmektedir.

6-Ketamin hem analjezik hem anestezik bir ajandır.

Ketamin infüzyonu, intraoperatif remifentanil tüketimini azaltır. Bu sayede çok daha düşük remifentanil dozları ile abdominal histerektomi gerçekleştirilebilmektedir ve opioid tüketimine bağlı hastalarda hiperaljezi gelişme riski azalmaktadır.

Ketamin, hastaların intraoperatif sevofluran ihtiyacını azaltmaktadır.

7- Ketamin hastalarda nöropatik ağrı oluşum insidansını azaltmakta, postoperatif bakılan DN4 skorunu düşürmektedir. Ancak 3.ay ve sonrasında kronik ağrı takibi önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Can AA, Buldum A, Değirmenci F, YILMAZ DV. Total abdominal histerektomi bilateral salpingooferektomi ameliyatı olan kadınların beden algıları ve benlik saygıları arasındaki ilişki. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.15(2):225-33.
2. Buhur A, Erdem D. Total laparoskopik histerektomi ile total abdominal histerektomi olgularının karşılaştırılması. Ege Tıp Dergisi. 2022;61(4):541-8.
3. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BWJ, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane database of systematic reviews. 2015(8).
4. Pandya B, Gandhi H, Rathod G, Parmar P. Histopathological analysis of hysterectomy specimens. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. 2022;12(11):1907-10.
5. Ancuța E, Zamfir R, Martinescu G, Crauciuc E, Sofroni D, Sofroni L, et al. Bleeding after Hysterectomy: Recommendations and What to Expect. Hysterectomy-Past, Present and Future: IntechOpen; 2022.
6. Raj P. Ağrı Taksonomisi. S. Erdine (Ed), Ağrı içinde (s. 12-19). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. effects of flavonoids: a structure-activity relationship based study. BioMed Research International. 2002;2017:1-14.
7. Reisli R, Akkaya ÖT, Arıcan Ş, Can ÖS, Çetingök H, Güleç MS, et al. Akut postoperatif ağrının farmakolojik tedavisi: Türk Algoloji-Ağrı Derneği klinik uygulama kılavuzu. Ağrı. 2021;33(1):1-51.
8. YÜCEL A. Postoperatif Analjezi. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2004;10(3-4).
9. Collins V. Mechanisms of pain and control. Principles of Anesthesiology General and Regional Anesthesia Lea and Febiger, Philadelphia. 1993:1317-49.
10. . !!! INVALID CITATION !!! {}.
11. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
12. Loeser JD. Bonica's management of pain: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2001.
13. Yeğül İ. Postoperatif ağrı tedavisi. Ağrı ve tedavisi İzmir: Yapım Matbaacılık. 1993;249:254.
14. Prabhakar A, Cefalu JN, Rowe JS, Kaye AD, Urman RD. Techniques to optimize multimodal analgesia in ambulatory surgery. Current pain and headache reports. 2017;21:1-6.
15. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(12).
16. Ready L. Acute postoperative pain. Anesthesia. 1994:2327-35.
17. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. Journal of British Surgery. 2020;107(2):e70-e80.
18. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, et al. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. Anesthesiology. 1992;77(3):426-31.
19. VanDenKerkhof EG, Peters ML, Bruce J. Chronic pain after surgery: time for standardization? A framework to establish core risk factor and outcome domains for epidemiological studies. The Clinical journal of pain. 2013;29(1):2-8.

20. Yang MM, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jetté N, Casha S, et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2019;9(4):e025091.
21. 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.
22. 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.
23. 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. *The journal of pain*. 2016;17(2):131-57.
24. Brand K, Thorpe B. Pain assessment in children. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016;17(6):270-3.
25. Edwards R, Berde C. Pain assessment. *Essentials of pain medicine 3rd ed USA*: Elsevier Saunders. 2011:28-33.
26. Beltramini A, Milojevic K, Pateron D. Pain assessment in newborns, infants, and children. *Pediatric annals*. 2017;46(10):e387-e95.
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. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;77(2):357-67.
29. Tang Y, Liu R, Zhao P. Ketamine: An update for obstetric anesthesia. *Transl Perioper Pain Med*. 2017;4(4):1-12.
30. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Frontiers in human neuroscience*. 2016;10:612.
31. Moon TS, Smith KM. Ketamine use in the surgical patient: a literature review. *Current pain and headache reports*. 2021;25:1-9.
32. Himmelseher S, Durieux ME, Weiskopf RB. Ketamine for perioperative pain management. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;102(1):211-20.
33. Kayhan Z. *Klinik anestezi: Logos Yayıncılık*; 2004.
34. Chizh BA. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. *Journal of psychopharmacology*. 2007;21(3):259-71.
35. Sheehy KA, Lippold C, Rice AL, Nobrega R, Finkel JC, Quezado ZM. Subanesthetic ketamine for pain management in hospitalized children, adolescents, and young adults: a single-center cohort study. *Journal of Pain Research*. 2017:787-95.
36. Hutchins D, Rockett M. The use of atypical analgesics by intravenous infusion for acute pain: Evidence base for lidocaine, ketamine and magnesium. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2019;20(8):415-8.
37. Natoli S. The multiple faces of ketamine in anaesthesia and analgesia. *Drugs in Context*. 2021;10.
38. Lodge D. The history of the pharmacology and cloning of ionotropic glutamate receptors and the development of idiosyncratic nomenclature. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):6-21.
39. Tubog TD. Overview of multimodal analgesia initiated in the perioperative setting. *Journal of Perioperative Practice*. 2021;31(5):191-8.

40. Midega TD, Chaves RCdF, Ashihara C, Alencar RM, Queiroz VNF, Zelezoglo GR, et al. Ketamine use in critically ill patients: a narrative review. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2022;34:287-94.
41. Nishimura M, Sato K, Okada T, Yoshiya I, Schloss P, Shimada S, et al. Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in human embryonic kidney 293 cells. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1998;88(3):768-74.
42. Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D2 and serotonin 5-HT₂ receptors—implications for models of schizophrenia. *Molecular psychiatry*. 2002;7(8):837-44.
43. Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL. Inhibitory effects of thiopental, ketamine, and propofol on voltage-dependent calcium sup 2+ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1995;83(6):1274-82.
44. Eide PK, Stubhaug A. Relief of Glossopharyngeal Neuralgia by Ketamine-induced/V-Methyl-aspartate Receptor Blockade. *Neurosurgery*. 1997;41(2):505-8.
45. Iversen L, Dargan P. Advisory Council on the Misuse of Drugs Ketamine: a review of use and harm Advisory Council on the Misuse of Drugs. London; 2013.
46. Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: a review. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2013;17(3):154.
47. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesthesia, essays and researches*. 2014;8(3):283.
48. Hirota K, Lambert DG. Ketamine; history and role in anesthetic pharmacology. *Neuropharmacology*. 2022:109171.
49. Selection WECot, Medicines UoE, Organization WH. The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2013 (including the 18th WHO Model List of Essential Medicines and the 4th WHO Model List of Essential Medicines for Children): World Health Organization; 2014.
50. Kharasch ED, Labroo R. Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes. *Anesthesiology*. 1992;77(6):1201-7.
51. Abdollahpour A, Saffarieh E, Zoroufchi BH. A review on the recent application of ketamine in management of anesthesia, pain, and health care. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2020;9(3):1317.
52. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;90(1):129-35.
53. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2018;43(5):521-46.
54. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2018;43(5):456-66.
55. Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain. *F1000Research*. 2017;6.
56. Jones GM, Wiss AL, Goyal N, Chang JJ. Successful use of ketamine for central neurogenic hyperventilation: a case report. *The Neurohospitalist*. 2017;7(4):192-5.
57. Hana Z, Abdulla S, Alam A, Ma D. Ketamine: Old drug but new use for neuropathic pain. *Transl Perioper Pain Med*. 2018;5:1-13.

58. Gales A, Maxwell S. Ketamine: Recent evidence and current uses. *ATOTW*. 2018;381:1-7.
59. Cevik E, Bilgic S, Kilic E, Cinar O, Hasman H, Acar AY, et al. Comparison of ketamine–low-dose midazolam with midazolam–fentanyl for orthopedic emergencies: a double-blind randomized trial. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(1):108-13.
60. Jensen AG, Callesen T, Hagemo J, Hreinsson K, Lund V, Nordmark J. Scandinavian clinical practice guidelines on general anaesthesia for emergency situations. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2010;54(8):922-50.
61. Goyal R, Singh S, Bangi A, Singh SK. Case series: Dexmedetomidine and ketamine for anesthesia in patients with uncorrected congenital cyanotic heart disease presenting for non-cardiac surgery. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2013;29(4):543.
62. Sun L-H, Fan Y-Y, Wang X, Zheng H-B. Pharmacodynamic elucidation of glutamate & dopamine in ketamine-induced anaesthesia. *Chemico-biological interactions*. 2020;327:109164.
63. Lam E, Rochani A, Kaushal G, Thoma BN, Tanjuakio J, West FM, et al. Pharmacokinetics of ketamine at dissociative doses in an adult patient with refractory status asthmaticus receiving extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Clinical therapeutics*. 2019;41(5):994-9.
64. Wang W, Liu S, Xu B. A study of the protective effect and mechanism of ketamine on acute lung injury induced by mechanical ventilation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(6):1362-7.
65. Gardner AE, Olson BE, Lichter M. Cerebrospinal-fluid pressure during dissociative anesthesia with ketamine. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1971;35(2):226-8.
66. Treston G, Bell A, Cardwell R, Fincher G, Chand D, Cashion G. What is the nature of the emergence phenomenon when using intravenous or intramuscular ketamine for paediatric procedural sedation? *Emergency Medicine Australasia*. 2009;21(4):315-22.
67. Sener S, Eken C, Schultz CH, Serinken M, Ozsarac M. Ketamine with and without midazolam for emergency department sedation in adults: a randomized controlled trial. *Annals of emergency medicine*. 2011;57(2):109-14. e2.
68. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B, et al. Ketamine: use in anesthesia. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2013;19(6):381-9.
69. Chen C-L, Wu S-T, Cha T-L, Sun G-H, Meng E. Molecular Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies of Ketamine-Related Cystitis. *Biology*. 2022;11(4):502.
70. Duan W, Hu J, Liu Y. Ketamine inhibits colorectal cancer cells malignant potential via blockage of NMDA receptor. *Experimental and Molecular Pathology*. 2019;107:171-8.
71. Hu J, Duan W, Liu Y. Ketamine inhibits aerobic glycolysis in colorectal cancer cells by blocking the NMDA receptor-CaMK II-c-Myc pathway. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2020;47(5):848-56.
72. Zhao S, Shao L, Wang Y, Meng Q, Yu J. Ketamine exhibits anti-gastric cancer activity via induction of apoptosis and attenuation of PI3K/Akt/mTOR. *Archives of Medical Science*. 2020;15(1).
73. Gokcinar D, Ergin V, Cumaoglu A, Menevse A, Aricioglu A. Effects of ketamine, propofol, and ketofol on proinflammatory cytokines and markers of oxidative stress in a rat model of endotoxemia-induced acute lung injury. *Acta Biochimica Polonica*. 2013;60(3).
74. Qin M-Z, Gu Q-H, Tao J, Song X-Y, Gan G-S, Luo Z-B, et al. Ketamine effect on HMGB1 and TLR4 expression in rats with acute lung injury. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(10):12943.

75. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016;37(7):865-72.
76. Sih K, Campbell SG, Talion JM, Magee K, Zed PJ. Ketamine in adult emergency medicine: controversies and recent advances. *Annals of Pharmacotherapy*. 2011;45(12):1525-34.
77. McEvoy M. Intravenous nonopioid anesthetics. *Miller's anesthesia*. 2005.
78. Tavakolian A, Allahyari E. The comparison of the effect of three anesthetic induction regimens on the arterial oxygen saturation in children with tetralogy of fallot undergoing cardiac surgery. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2011;13(10):702.
79. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain reports*. 2018;3(5).
80. Mosier JM, Joshi R, Hypes C, Pacheco G, Valenzuela T, Sakles JC. The physiologically difficult airway. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2015;16(7):1109.
81. McGuinness SK, Wasiak J, Cleland H, Symons J, Hogan L, Hucker T, et al. A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. *Pain medicine*. 2011;12(10):1551-8.
82. O'Hara D, Ganeshalingam K, Gerrish H, Richardson P. A 2 year experience of nurse led conscious sedation in paediatric burns. *Burns*. 2014;40(1):48-53.
83. Gündüz M, Sakalli Ş, Güneş Y, Kesiktaş E, Özcengiz D, Işık G. Comparison of effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine and ketamine-midazolam on dressing changes of burn patients. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2011;27(2):220.
84. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55:1059-77.
85. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;49(8):957-64.
86. Hugu V, Lauchart M, Magerl W, Schelling G, Beyer A, Thieme D, et al. Effects of low-dose intranasal (S)-ketamine in patients with neuropathic pain. *European journal of pain*. 2010;14(4):387-94.
87. Reid C, Hatton R, Middleton P. Case report: prehospital use of intranasal ketamine for paediatric burn injury. *Emergency Medicine Journal*. 2011;28(4):328-9.
88. Cohen SP, Liao W, Gupta A, Plunkett A. Ketamine in pain management. *Chronic pain and addiction*. 2011;30:139-61.
89. Niesters M, Aarts L, Sarton E, Dahan A. Influence of ketamine and morphine on descending pain modulation in chronic pain patients: a randomized placebo-controlled cross-over proof-of-concept study. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(6):1010-6.
90. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, Elia N. Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain*. 2016;157(12):2854-64.
91. McNicol E, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(10):1199-213.
92. Pendi A, Field R, Farhan S-D, Eichler M, Bederman SS. Perioperative ketamine for analgesia in spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine*. 2018;43(5):E299.
93. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(51).

94. Zhu J, Xie H, Zhang L, Chang L, Chen P. Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. 2018;49:1-9.
95. Kator S, Correll DJ, Ou JY, Levinson R, Noronha GN, Adams CD. Assessment of low-dose iv ketamine infusions for adjunctive analgesia. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2016;73(5_Supplement_1):S22-S9.
96. Gutiérrez Blanco E. Evaluación de la analgesia perioperatoria del fentanilo, lidocaina, ketamina, dexmedetomidina o la combinación lidocaina-ketamina-dexmedetomidina en perras sometidas a ovariectomía. 2013.
97. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Medicine*. 2013;14(10):1505-17.
98. Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: a retrospective 5-year study of 51 patients. *European journal of pain*. 2015;19(7):984-93.
99. Domino EF, Warner DS. Taming the ketamine tiger. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2010;113(3):678-84.100. Kolobe LE. Perceptions of Surgical Nurses Regarding the Post-operative Pain Management of Patients After Total Hip Or Knee Replacement Surgery: University of South Africa; 2015.101. Katzung B, Trevor A. Drug biotransformation. *Basic & clinical pharmacology* 13th ed New York: McGraw-Hill Education. 2015:62.102. Málek J, Ševčík P, Bejšovec D, Gabrhelík T, Hnilicová M, Křikava I, et al. Postoperative pain management. Prague, Czech Republic: Mladá fronta. 2017;1(1):102-11.103. MS G. Postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol ve non-steroid antiinflatuar ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics*. 2017;10:101-5.104. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology: McGraw-Hill Education; 2018.105. Barbanoj M-J, Antonijoo R-M, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clinical pharmacokinetics*. 2001;40:245-62.106. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu Ş. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. 2006.107. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC clinical pharmacology*. 2008;8(1):1-11.108. Whalen K. Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology: Wolters kluwer india Pvt Ltd; 2018.109. Austrup ML, Korean G. Analgesic agents for the postoperative period: opioids. *Surgical Clinics of North America*. 1999;79(2):253-73.110. WF G. Ganong Tıbbi Fizyoloji (çeviri). Türk Fizyolojik Bilimler Derneği Barış Kitabevi. 1996:169-77.111. Kang C, Cho A-R, Kim K-H, Eun-A L, Lee HJ, Jae-Young K, et al. Effects of intraoperative low-dose ketamine on persistent postsurgical pain after breast cancer surgery: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Pain Physician*. 2020;23(1):37.112. Bhardwaj A, Panda N, Chauhan R, Bloria S, Bharti N, Bhagat H, et al. Comparison of ketofol (combination of ketamine and propofol) and propofol anesthesia in aneurysmal clipping surgery: A prospective randomized control trial. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2020;15(03):608-13.113. Moghisseh B, Modir H, Moshiri E, Motaghinia Z, Bozorgmanesh M. Comparison of the Sedative, Hemodynamic, and Anesthetic Effect of Dexmedetomidine, Ketamine, and Etomidate on Cataract Surgery by Phacoemulsification Method: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Current Ophthalmology*. 2022;34(4):414.114. Lodhi M, Sulakshana S, Singh AP, Gupta BK. A comparative study of clinical effects and recovery characteristics of intraoperative dexmedetomidine infusion with ketamine versus fentanyl as adjuvants in general anaesthesia. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2023;67(Suppl 2):S126.

115. Pehlivan SS, Ülgey A, Bayram A, Biçer C, Oğuzkaya F, Boyacı A. The effect of low dose ketamine infusion on postoperative acute and chronic pain after thoracotomy. *Dicle Tıp Dergisi*. 2019;46(4):677-84.
116. Jendoubi A, Naceur IB, Bouzouita A, Trifa M, Ghedira S, Chebil M, et al. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Saudi journal of anaesthesia*. 2017;11(2):177.
117. Moon TS, Smith KM. Ketamine use in the surgical patient: a literature review. *Current pain and headache reports*. 2021;25:1-9.
118. Czarnetzki C, Desmeules J, Tessitore E, Faundez A, Chabert J, Daali Y, et al. Perioperative intravenous low-dose ketamine for neuropathic pain after major lower back surgery: A randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Pain*. 2020;24(3):555-67.
119. Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition from acute to chronic pain: evaluating risk for chronic postsurgical pain. *Pain physician*. 2019;22(5):479.
120. Gelir İK, Güleç S, Ceyhan D. Preventive effect of dexketoprofen on postoperative pain. *Agri*. 2016;28(2):67-71.
121. Sivrikoz N, Koltka K, Güresti E, Büget M, Şentürk M, Özyalçın S. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study. *Agri*. 2014;26(1):23-8.
122. Kelsaka E, Guldugus F, Cetinoglu E. Effect of intravenous dexketoprofen use on postoperative analgesic consumption in patients with lumbar disc surgery/Lomber disk cerrahisi uygulanan olgularda intravenoz deksketoprofen kullaniminin ameliyat sonrasi analjezik tüketimine etkisi. *Agri: The Journal of The Turkish Society of Algology*. 2014;26(2):82-7.
123. Keskiöğlu İ, Aktay İnal M, Özlü O. The effectiveness of preemptive analgesic techniques on postoperative analgesia in patients undergoing open septorhinoplasty. 2016.