

Hasta Kontrollü Analjezide Diklofenak ve Parasetamol Kullanımının Morfin Tüketimi ve Analjezi Kalitesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Tamer Kuzucuoglu, Aysegul Ozer Ozok, Sezer Yakupoglu, Izzet Alatli, Ilker Ital

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Tamer Kuzucuoglu
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, E-5 Karayolu Cevizli Mevkii, Kartal, 34890, İstanbul-Türkiye
Telefon / Phone: +90-216-441-3900 Faks / Fax: +90-216-352-0083 Elektronik posta adresi / E-mail address: t.kuzucu@superonline.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 19 Ağustos 2011 / August 19, 2011

ÖZET

Hasta kontrollü analjezide diklofenak ve parasetamol kullanımının morfin tüketimi ve analjezi kalitesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Amaç: Çalışmamızda, elektif histerektomilerde hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile morfin kullanımına ilave, im diklofenak ve iv parasetamol'un analjezi kalitesi ve morfin tüketimi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamız, etik kurul onayı ve hasta onamları alınarak elektif abdominal histerektomi planlanan ASAI-II grubu 25-65 yaş arası 50 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olgular rastgele parasetamol (P) ve diklofenak (D) grubu olarak ikiye ayrıldı. Operasyon bitimine 15 dk kala P grubuna 1 gr parasetamol iv ve D grubuna 75 mg diklofenak im uygulandı. Her iki gruba operasyon bitiminde HKA cihazı ile bolus 0.02 mg kg⁻¹, kilit süresi 5dk., 4 saatlik maksimal doz 0.1 mg kg⁻¹ olacak şekilde iv morfin başlandı. Operasyon bitiminden 12 saat sonra D grubuna im Diklofenak, P grubuna 6 saat ara ile Parasetamol iv 4x1 gr/gün olacak şekilde uygulandı. Hastaların ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp tepe atımı (KTA), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), vizüel analog skalası (VAS), Ramsay sedasyon skalası (RSS), operasyon öncesi, ilacının ilk enjeksiyonu öncesi, ekstübasyon sonu, postoperatif 30.dk, 1.,2.,3.,4.,6.,8.,10.,12.,18.,24. saatlerde kaydedildi. İlk morfin istem süresi (İMİS) ve 24. saatlik total tüketilen morfin miktarına (TTMM) bakıldı. Yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Postoperatif İMİS ve TTMM arasındaki fark anlamlı değildi (p>0.05). VAS, RSS de ilerleyen zaman aralıklarında anlamlı düşmelere rastlandı (p<0.05).

Sonuç: Parasetamol ve diklofenakin benzer analjezik etkiye sahip oldukları ve morfin kombinasyonu ile rahatlıkla kullanılabileceğine karar verildi.

Anahtar sözcükler: Diklofenak, parasetamol, postoperatif analjezi

ABSTRACT

Comparison of the effects of diclofenac sodium and paracetamol on morphine consumption and quality of analgesia in patient controlled anesthesia method

Objective: We aimed to compare the effects of diclofenac and paracetamol on morphine consumption and quality of analgesia in patient controlled analgesia (PCA) device.

Methods: This study was performed in fifty ASAI-II group patients, aged between 25-65 years, undergoing elective hysterectomies with approval of hospital ethics committee and patient's consent. Patients were randomized into two groups as Paracetamol (P) and Diclofenac (D). Last fifteen minutes prior to operation to D group, 75 mg diclofenac im, and to P group 1 gr paracetamol iv were administered. After twelve hours, im diclofenac to D group and to P group 4x1 gr/day iv paracetamol were administered. Both groups received iv morphine at the end of the operation via PCA as (boluse dose 0.02 mg kg⁻¹, lock out time 5 min, limited dose 0.1 mg kg⁻¹, 4 hrs⁻¹). Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), peripheral oxygen pressure (SpO₂), visual analog scale (VAS), Ramsay sedation scale (RSS), were recorded before operation, before first injection of drug, end of extubation and postoperatively at 30.min, 1.,2.,3.,4.,6.,8.,10.,12.,18.,24 hrs. First analgesic requiring time, total morphine consumption, adverse effects were recorded.

Results: Significant differences were not observed in total morphine consumption and first analgesic requiring time (p>0,05). Decreases in VAS and RSS were accepted significant (p<0,05).

Conclusion: We concluded that both of paracetamol and diclofenac have same analgesic effects and could be used safely with morphine combinations.

Key words: Diclofenac, paracetamol, postoperative analgesia

GİRİŞ

Akut postoperatif ağrı tedavisi temelinde opioidler yer almaktadır. Opioidlerin oldukça etkili analjezik olmalarına

rağmen yüksek dozlarda yan etki ve bağımlılık yapma risklerinden dolayı efektif dozda kullanılmaları postoperatif analjezinin yetersizliğine neden olabilmektedir. Opioid agonistler arasında morfin, maliyetinin düşük olması ve

minimal kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle halen en sık kullanılan ajandır. Diğer sedatif ve analjeziklerle birlikte kullanıldığında bu problemler daha az sıklıkla ortaya çıkmaktadır (1-4).

Multimodal analjezi, farklı mekanizmalara karşı birden fazla ilacın birlikte kullanımı ile aditif ve sinerjik etki yaratarak, her grup ilaçtan daha düşük dozlara gereksinim duyulması ve böylece kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerinin sıklığını da azaltarak daha başarılı bir analjezi sağlanmasıdır. Bu amaçla özellikle opioid ile nonopioidlerin birlikte kullanımı oldukça yaygındır. Analjezik ve antipiretik etkiye sahip

d

u

k

post hoc karşılaştırmalarında ise Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Niteliksel ölçümlerin değerlendirilmesinde Ki Kare test ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik ve Klinik Özellikler

D ve P hasta gruplarının yaş, kilo, boy, ameliyat süresi ve ASA dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Grupların OAB değerleri karşılaştırıldığında; D ve P gruplarının OÖ, değerleri ile karşılaştırıldığında, her iki grupta ES'de OAB'de yükselme, diğer zaman aralıklarında ise OAB ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düşmeler tespit edildi ($p < 0.05$). Postoperatif 30. dk ve 3. saatte her iki grupta OAB de görülen düşmeler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.019$, $p = 0.034$) (Tablo 2).

Grupların SpO_2 ortalamaları ve KAH hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Grupların VAS değerleri

Her iki gruptaki VAS değerleri ekstübasyon sonu VAS ile karşılaştırıldığında ilerleyen zaman aralıklarında düşmeler gözlemlendi. Ancak 12., 18., 24. saat VAS ortalamalarındaki düşmeler, ekstübasyon VAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Ancak gruplar arasında anlamlı düşmelere rastlanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Ramsay Sedasyon Skalası (RSS)

D ve P gruplarında ilerleyen zaman içinde düşmeler saptandı. ES ve postoperatif 1., 2., 3., saatlerdeki düşmeler istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Diğer zamanlardaki düşmeler ise anlamlı kabul edilmedi ($p > 0.05$).

Postoperatif Morfin Tüketimi

Total morfin tüketimi P grubunda fazla olmakla birlikte sırayla 27.59 ± 4.5 mg ve 30.08 ± 6.59 mg olarak bulundu. D grubunun İMIS değeri 64.7 ± 12.15 dk, P grubunun ise

Tablo 1: Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Demografik Veriler	D Grubu	P Grubu	p
Yaş (yıl)	47.76±10.4	44.96±8.19	$p > 0.05$
Kilo (kg)	66.88±10.61	71.76±10.16	$p > 0.05$
Boy (cm)	163.48±6.69	165.28±7.61	$p > 0.05$
ASA I	15 (%60)	12 (%48)	$p > 0.05$
ASA II	10 (%40)	13 (%52)	$p > 0.05$
Ameliyat Süresi (dk)	101.94±30.0	103.0±25.51	$p > 0.05$

$P < 0.05$: Anlamlı

Tablo 2: Grupların OAB değerlerinin karşılaştırması (mmHg)

OAB	D Grubu	P Grubu	p
Operasyon Öncesi	110.92±8.75	115.4±7.96	$p > 0.05$
İlk Enjeksiyon Öncesi	93.04±7.46***	95.8±7.07***	$p > 0.05$
Ekstübasyon Sonu	113.76±9.69	117.36±11.39	$p > 0.05$
30. dk	104.84±10.19**	111.4±8.96	0.019 †
1. Saat	104.2±9.16**	107.72±11.84**	$p > 0.05$
2. Saat	100.12±8.09**	104.56±10**	$p > 0.05$
3. Saat	98.6±8.45*	104.24±9.82**	0.034 †
4. Saat	101.6±9.6*	100.64±9.89**	$p > 0.05$
6. Saat	97.96±8.2*	98.12±9.66**	$p > 0.05$
8. Saat	95.72±10.59***	98.64±10.13**	$p > 0.05$
10. Saat	97.16±9.81*	99.84±8.48**	$p > 0.05$
12. Saat	99.44±10.4*	98.96±6.75**	$p > 0.05$
18. Saat	99.10±10.22*	99.12±6.61**	$p > 0.05$
24. Saat	99.2±10.15*	99±6.6**	$p > 0.05$

† $p < 0.05$ Gruplar arası anlamlı, ** $p < 0.01$ Grup içi çok anlamlı, *** $p < 0.001$ Grup içi ileri derecede anlamlı

Tablo 3: Grupların VAS ortalamalarının karşılaştırması

VAS	D Grubu	P Grubu	p
Ekstübasyon Sonu	4.8±1.35	4.88±1.3	p>0.05
30. dk	4.28±1.4	4.72±1.17	p>0.05
1. Saat	3.72±1.31	4.2±1	p>0.05
2. Saat	3.48±1.29	3.68±0.99	p>0.05
3. Saat	3.16±1.14	3.32±0.85	p>0.05
4. Saat	2.76±1.09	2.92±0.81	p>0.05
6. Saat	2.44±0.92	2.52±0.65	p>0.05
8. Saat	2.2±0.91	2.36±0.7	p>0.05
10. Saat	2±0.71	2.32±0.69	p>0.05
12. Saat	1.84±0.69	2.16±0.55	p>0.05
18. Saat	1.76±0.66	2.08±0.57	p>0.05
24. Saat	1.76±0.66	2.08±0.57	p>0.05

Tablo 4: Grupların RSS değerlerinin karşılaştırmaları

RSS	D Grubu	P Grubu	p
Ekstübasyon Sonu	3.96±0.68	4.52±0.65	0.005*
30. dk	3.52±0.82	4.04±1.02	0.053
1. Saat	2.8±0.71	3.56±0.82	0.001*
2. Saat	2.68±0.75	3.28±0.79	0.008*
3. Saat	2.48±0.65	2.88±0.73	0.046*
4. Saat	2.32±0.48	2.6±0.71	p>0.05
6. Saat	2.04±0.2	2.16±0.37	p>0.05
8. Saat	2±0*	2.04±0.2*	p>0.05
10. Saat	2±0*	2.04±0.2*	p>0.05
12. Saat	2±0*	2.04±0.2*	p>0.05
18. Saat	2±0*	2.06±0.18*	p>0.05
24. Saat	2±0*	2.05±0.21*	p>0.05

*p<0.01 Gruplar arası ve grup içi çok anlamlı

Tablo 5: Yan Etkilerin Karşılaştırılması

Yan Etkiler	n	D Grubu	n	P Grubu	p
Bulantı					
Var	8	%32	7	%28	p>0.05
Yok	17	%68	18	%72	p=0.757
Kusma					
Var	3	%12	2	%8	p>0.05
Yok	22	%88	23	%92	p=0.637
Baş dönmesi					
Var	3	%12	4	%16	p>0.05
Yok	22	%88	21	%84	p=0.683
Ağız Kuruluğu					
Var	6	%24	8	%32	p>0.05
Yok	19	%76	17	%68	p=0.752
Baş ağrısı					
Var	1	%4	0	%0	p>0.05
Yok	24	%96	25	%100	p=0.312
Kaşıntı					
Var	2	%8	1	%4	p>0.05
Yok	23	%92	24	%96	p=0.551
Toplam yan etki	23	22			

66±13.24 dk idi ve D grubunda ilk analjezik ihtiyacı daha önce başladı. TTMM ve İMİS açısından D ve P grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Yan Etkiler

D ve P gruplarının bulantı ve kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı, kaşıntı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 5). Her iki grupta postoperatif tüm zaman periodlarında solunum depresyonuna rastlanmadı.

TARTIŞMA

Günümüzde postoperatif analjezi sağlanmasında farklı mekanizmalarla etki gösteren analjeziklerin kombine edildiği, multimodal analjezi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle etkin analjezi ve daha az yan etki hedeflenmektedir (1). Bu yöntemlerden dengeli analjezide, morfin ve parasetamol gibi opioid ve non opioid analjezik kombinasyonu ile ağrı giderilmesi ve opioid azaltıcı etkileri değerlendirilmiştir.

İntravenöz parasetamol kullanımının oral alıma göre daha hızlı etki başlangıcına ve daha uzun etki süresine sahip olduğu bildirilmektedir (2,3). Parasetamolün analjezik etkisinin kan konsantrasyonuna bağlı olduğu ve iv verildiğinde analjezik etkisinin 15 dk içinde başladığı gösterilmiştir (4). Petterson ve ark. parasetamolün oral ve iv uygulamalarından sonra biyoyararlanımını gösterdikleri çalışmalarında; iv parasetamolün infüzyon şeklinde verildiğinde plazma konsantrasyonunun 40 dk içinde pik yaptığını, sonra küçük bir oranda yavaşladığını, oral uygulamada ise plazma konsantrasyonlarının değişken ve tahmin edilemez olduğunu göstermişlerdir (5). Piletta ve ark. parasetamolün santral etkisi üzerine yaptıkları çalışmada; parasetamolün analjezik etkinliğini kan beyin bariyerini geçerek gösterdiğini, gözlenen pik etkinin plazma konsantrasyonuna bağlı olmadığını, pik serebrospinal sıvı konsantrasyonunu yansıttığını göstermişlerdir (6).

Bir prostaglandin sentetaz inhibitörü olan diklofenak sodyum ise antienflamatuar, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip ve GİS yan etki insidansı fazla olan bir ilaçtır. İnter-muskuler uygulandığında 20 dk içerisinde plazmadaki pik düzeyine ulaşmakta ve %99'undan fazlası da geri dönüşümlü olarak plazma albuminine bağlanmaktadır. Terminal

yarı ömrü 1-2 saattir ve pik plazma düzeyine ulaştıktan 2-4 saat sonra sinoviyal sıvıda da pik düzeylere eriştiği ve bu konsantrasyonda plazmadakinden daha yüksek olarak kaldığı belirtilmektedir (2).

Avelleneda ve ark. iv 1gr parasetamol, hemodinamik stabil hastalara uygulamışlar ve hemodinamik parametrelerde klinik olarak anlamlı bozulma yapmadığını belirtmişlerdir (7). Çalışmamızda OAB değerlerindeki düşmelerin hastaların kliniklerinde bozulmaya neden olmaması bu çalışmayla paralellik göstermektedir.

Hynes ve ark.'nın total kalça artroplastisi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde tekrarlayan iv parasetamol ve im diklofenak dozlarının analjezik etkinliği ve tolerabilitesini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada; spinal anestezi altında tek taraflı komplikasyonsuz total kalça artroplastisi uygulanan hastalar üç gruba ayrılmıştır. Parasetamol grubundaki hastalarda doz sonrası 60. dakikada plasebo grubuna göre daha düşük VAS elde edilmesine karşın bu farklılık diklofenak ve plasebo arasında gözlenmemiş ve sonuçta 6 saat ara ile iki kere parasetamol 1 gr infüzyonuyla sağlanan analjezik etkinin, diklofenak 75 mg enjeksiyonuyla sağlanana benzer olduğu görülmüştür. Doz sonrası 5. ve 10. saatlerde parasetamol ve diklofenak arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Beş ve 10 saat sonra tekrar ilaç alan hastaların sayısının ve tedavinin hasta tarafından global değerlendirilmesinin analizi ile de parasetamol ve diklofenakın her ikisinde plasebodan anlamlı olarak daha etkin olduğu doğrulanmıştır (8). Çalışmamızda postoperatif 4. saatten itibaren VAS<3 olduğu ve ilerleyen saatlerde hastaların etkin bir analjeziye sahip olduklarını bu çalışma grubuna benzer sonuçlar elde edildiğini gözlemledik.

Van Aken ve ark.'nın, iv parasetamol, morfin ve plasebonun tekrarlayan infüzyonlarının relatif analjezik etkinliklerinin ve tolerabilitelerinin karşılaştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada; genel anestezi altında bir ya da daha fazla gömülü üçüncü molar diş çıkarılması sonrası orta şiddetli postoperatif ağrısı olan hastalar üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruba 15 dakikalık iv parasetamol 1 gr infüzyonuna ilaveten 5 saat sonra 15 dakikalık iv parasetamol 500 mg infüzyonu, ikinci gruba 10 mg morfin enjeksiyonundan 5 saat sonra 5 mg im enjeksiyon, üçüncü gruba ise eşdeğer iv infüzyon ya da im enjeksiyon şeklinde plasebo uygulanmıştır. Doz sonrası ilk 5 saatte, iki aktif ilaç ve plasebo arasında ağrı yoğunluğundaki değişim skorları toplamı ve toplam ağrı dindirme açılardan yüksek oranda anlamlı farklılık saptanmıştır. Beş saatlik

süreç sonunda tekrar ilaç gereksinimi olan hasta sayısı plasebo grubunda morfin ve iv parasetamol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Fakat parasetamol ve morfin grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (9).

Fletcher ve ark.'nın, ratlara morfin, parasetamol ve diklofenak uygulayarak yaptıkları çalışmada; her ilaç için pik değere ilk enjeksiyondan 10-20 dk sonra ulaşmışlar ve ek analjezik ihtiyacının 40-80 dk sonra olduğunu tespit etmişlerdir (10). Çalışmamızda her iki gruptaki İMİS değerleri bu zamanlar arasında olduğundan çalışmamız bu bulgulara benzerlik göstermektedir. Peduto ve ark.'nın, yaptıkları çalışmada, parasetamol grubunda cerrahi sonrası ilk saatlerde daha düşük ağrı skorlarına doğru bir eğilim olmakla birlikte, 24 saatte VAS ve sözlü değerlendirme ölçeği (verbal rating scale, VRS) ile değerlendirilen ağrı yoğunluğunun her iki tedavi grubunda da gittikçe azalmış olduğunu saptamışlardır (11). Bizim çalışmamızda ilerleyen saatlerde VAS'daki anlamlı azalmaların plazma ilaç yoğunluğunda artış ve değişkenliğe bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hernandez-Palazon ve ark.'nın çalışmasında, 40. ve 56. saatlerde ölçülen VAS'ın iv parasetamol alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük, bunun dışında ağrı değerlendirilmesi 72 saatlik çalışma süresince her iki grupta benzer olarak saptanmıştır (10).

Bu sonuçlara göre iv parasetamol ve morfinin birlikte kullanılmasının aditif yada sinerjistik etki sağladığı, analjezi kalitesini arttırdığı yani dengeli analjezi oluşturduğu düşünülebilir. Bizim çalışmamızda bu sonuçları destekler niteliktedir.

Varassi ve ark. her iki grupta benzer şekilde ağrı şiddetinde ilk saat içinde belirgin bir düşüş olduğunu gözlemişler, VAS ve VRS değerleri arasında yüksek korelasyon saptamışlardır (13).

Bizim çalışmamızda grupların VAS değerleri karşılaştırıldığında; postoperatif 4. saatten sonra her iki grupta VAS \leq 3 olmuş ve RSS'de ekstübasyona oranla anlamsız düşmeler bulunmuştur. VAS ve RSS arasında ise yakın ve doğru bir korelasyon olduğunu VAS'daki azalmaların analjezik etkiye

bağlı olduğu, RSS'deki azalmaların ise morfinin sedasyon etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hernandez-Palazon ve ark.'nın çalışmalarında; tüm hastalar için sedasyonun derecesi genellikle hafiflemiş, ancak cerrahi izleyen 3. günde iv parasetamol grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Sonuçta ortopedik postoperatif ağrısı olan hastalarda opioid rejimine iv parasetamol eklenmesinin sedasyon düzeyinde de etkisinin bulunduğu saptanmıştır (12).

Bizim çalışmamızda RSS'nin P grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da azaldığı, bunun nedeninin parasetamolün pik yapma süresinin diklofenaktan daha uzun olması olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda da grupların SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiş ve her iki ilacın morfin kombinasyonu ile kullanıldığında sinerjik etkiye yol açmadıkları görülmüştür.

Van Aken ve ark.'nın çalışmasında; iv parasetamol grubunda, morfin grubuna göre anlamlı olarak daha az yan etki saptanmıştır (9). Yapılan meta-analizlerde parasetamolün opioide bağlı yan etki insidansını etkilemediği gözlenmiştir. Bunun nedeninin opioid ilişkili yan etkilerinin çoğunun cerrahi strese bağlı nöral refleksler ya da anestezinin postoperatif devam eden etkisinden dolayı olduğu kanaatindeyiz. Bizim çalışmamız da bulantı ve kusma görülme oranı 9/11(P/D) dir. Toplam 20 vakada gözlenen bulantı ve kusmanın, opioid uygulamanın yanı sıra jinekolojik operasyonlarda postoperatif bulantı ve kusma insidansının daha fazla görülmesine bağlı olabileceği kanaatindeyiz. Her iki grupta görülen yan etkilerin D grubunda fazla görülmekle birlikte istatistiksel açıdan önemli olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, postoperatif analjezi amacıyla altı saat ara ile verilen 1gr iv parasetamol ile, 12 saat ara ile uygulanan 75 mg diklofenak arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan farklar olmasına rağmen her iki ilacın da benzer analjezik etkiye sahip olduğu ve her iki ilacın da morfin kombinasyonu ile birlikte güvenle kullanılabileceğine karar verildi.

KAYNAKLAR

1. Turhan Sanem Ç. Treatment of Postoperative Pain. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics. 2008; 1(3): 117-122.
2. Eroğlu L. Peripheric analgesics. In Erdine S eds. Pain. Second ed. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2002; 490-492.
3. Özyalçın NS. Acute Pain. In: Özyalçın NS eds. Pain, 1st. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005; 37-58.
4. Keskin A. Role of Pain in Operative Management. In: Erdine S eds.. Pain. Second ed. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 2004; 42-43.

5. Petterson PH, Jakobsson J, Öwall A. Plasma concentrations following repeated rectal or intravenous administration of paracetamol after heart surgery. *Acta Anaesth Scand*. 2006; 50: 673-677.
6. Piletta P, Porche H, Dayer P. Central Analgesic Effect of Acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther*. 1991; 49: 350-354.
7. Avellaneda C, Gomez A, Martos F, Rubio, Sarmiento, S. De la Cuesta. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on hemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17:85-90.
8. Hynes D, McCarroll M, Hiesse-Provost O. Analgesic effectiveness and tolerability of repeated administrations of iv propacetamol hydrochloride and im diclofenac for the treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesth Scand*. 2006; 50 (3): 374-381.
9. Van Aken, Thys L, Veekman L. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *A&A*. 2004; 98:159-165.
10. Fletcher D, Benoist JM, Gautron M. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology*. 1997; 87 (2):317-326.
11. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine- sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesth Scand* 1998; 42(3): 293-298.
12. Varrassi G, Marinangeli F, Agro F. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: Analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *A&A*. 1999; 88:611-616.
13. Hernandez-Palazon J, Tortosa Jose A, Juan F. Martinez-Lage, and Domingo Perez-Flores. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *A&A*. 2001; 92:1473-1476.