

SEZARYEN DOĞUM SONRASI AKUT POSTOPERATİF AĞRININ TEDAVİSİNDE PARENTERAL PARASETAMOL VE DİKLOFENAKİN KARŞILAŞTIRILMASI

Süleyman AKARSU¹, Şaziye ŞAHİN², Cengiz KARA³, Nermin AKDEMİR¹, Semih DEĞERLİ²

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

² Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

³ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada sezaryen doğum sonrası erken postoperatif ağrı tedavisinde intravenöz parasetamol ile intramuskuler diklofenakin analjezik etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya spinal anestezi altında sezaryen ameliyatı yapılacak, ASA I-II grubu, 20-39 yaşları arasında 80 termde gebe dahil edilerek, randomize olarak iki gruba ayrıldı. İlk analjezik gereksinimi olduğunda birinci gruptaki hastalara 1 gr intravenöz parasetamol (Grup 1, n=40), ikinci gruptaki hastalara ise 75 mg diklofenak sodyum intramuskuler olarak uygulandı (Grup 2, n=40). Bütün hastaların postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanları kaydedildi. İlk analjezik uygulamasını takiben ağrıdan yakınan ve VAS \geq 4 olan hastalara ek analjezik olarak im 1 mg/kg meperidin uygulanarak, kaydedildi. Hastaların ağrı düzeyleri postoperatif 30. dk, 1., 2., 4. ve 6. saatlerde 10 cm'lik Vizuel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi. Ayrıca bütün hastalar postoperatif bulantı, kusma, kaşıntı, enjeksiyon yerinde ağrı, alerjik reaksiyon, hipotansiyon ve hipertansiyon gibi yan etki ve komplikasyonlar yönünden izlenerek kaydedildi.

Sonuçlar: Demografik veriler bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Postoperatif ağrı düzeyleri ve yan etkiler her iki grupta benzer olarak saptandı.

Tartışma: Sonuç olarak uyguladığımız dozlarda intravenöz parasetamolün intramuskuler diklofenak ile benzer ve yeterli analjezik etkinliğe sahip olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: diklofenak, intravenöz parasetamol, nonopioid analjezik, postoperatif analjezi, sezaryen doğum

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Cilt: 7, Sayı: 4, Sayfa: 262- 6

SUMMARY

A COMPARISON BETWEEN PARENTERAL PARACETAMOL AND DICLOFENAC FOR ACUTE POSTOPERATIVE PAIN TREATMENT IN PATIENTS AFTER CAESAREAN SECTION

Objective: The aim of this study was to assess the analgesic efficacy and adverse effects of intravenous paracetamol in comparison with intramuscular diclofenac in patients with postoperative pain after cesarean section

Materials and methods: Eighty patients of ASA class I-II, 20-39 years of age, undergoing cesarean section under spinal anesthesia were assigned in a randomized manner into two groups. In Group 1 (n=40), 1 gr paracetamol intravenously, in Group 2 (n=40) 75 mg diclofenac intramuscularly was given at the time to first analgesic requirement after the operation. Postoperative pain scores were evaluated before medicine and at 30 min, 1, 2, 4, and 6 hours

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Süleyman Akarsu. Keçiören Ankara.

Tel.: (0312) 356 46 96

e-posta: suleymanakarsu@hotmail.com

Alındığı tarih: 15.11.2009, revizyon sonrası alınma: 02.02.2010, kabul tarihi: 25.03.2010

after the administration of the analgesic. 1 mg/kg meperidine was given in patients whom VAS ≥ 5 after the analgesic. First analgesic time and adverse effects such as nausea, vomiting, pruritis, injection site pain, allergic reaction, hypotension and hypertension were recorded.

Results: The demographic data and adverse effects were similar in all groups.

Conclusion: No significant differences were found between paracetamol and diklofenac for measures of analgesic activity.

Key words: cesarean section, diclofenac sodium, intravenous paracetamol, nonopioid analgesic, postoperative analgesia

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7, Issue: 4, Pages: 262- 6

GİRİŞ

Etkin bir postoperatif ağrı tedavisinin, hasta konforunu artırmak yanında mobilizasyonu ve iyileşmeyi hızlandırdığı, hastanede kalış süresini kısalttığı ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir⁽¹⁾. Bu nedenle postoperatif ağrı tedavisi modern cerrahi pratiğin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Son yıllarda bulunan yeni analjezikler ve analjezi yöntemleri ile postoperatif ağrı tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen; halen cerrahi olguların %75'den fazlasının postoperatif dönemde orta ya da şiddetli derecede ağrıdan şikayet ettiği bildirilmektedir⁽²⁾.

Sezaryen sonrası akut postoperatif ağrı tedavisinde analjezik seçimi diğer cerrahi girişimlere göre özellik gösterir. Alt abdominal bölgede benzer kesi ile yapılan cerrahi girişimlerde opioid analjezikler daha sık tercih edilir⁽³⁾. Annede sedasyon ve bu nedenle bebeği emzirememesi; anne sütü ile geçerek bebekte yorgunluk ve depresyon oluşturma riski opioid analjezik kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenlerle sezaryen girişimi sonrası ağrı tedavisinde nonopioid analjezikler tercih edilir^(4,5). Ancak nonopioid analjezikler de süte geçerek bebeği etkileyebileceğinden, etkin ve güvenli ajan seçimi önemlidir. Diklofenak, ibuprofen, naproksen ve ketorolak gibi antiinflamatuvarların anne sütü ile uyumlu olduğu gösterilmesine karşın, salisilatlar yeni doğanda trombo-sit disfonksiyonuna, indometazin ise konvülsiyon ve nefrotoksositeye neden olabilir⁽⁶⁻⁸⁾. Parasetamol (asetaminofen) antiinflamatuvar etki olmaksızın analjezi sağlar. Trombosit fonksiyonlarını etkilemediği gibi anne sütü ile geçen ilaç miktarı da çok düşük olup annedeki dozun %2'den daha azdır⁽⁹⁾. Ancak yakın zamanlara kadar parasetamolün parenteral formu temin edilemediğinden, bu ajanın doğum sonrası analjezik etkinliği ile ilgili yayınlar sınırlı sayıdadır⁽¹⁰⁾. Biz bu nedenle intravenöz parasetamolü, yaygın olarak

kullanılan bir analjezik olan intramüsküler diklofenak sodyum ile karşılaştırarak, sezaryen ile doğum sonrası analjezik etkinliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz etik kurul onayı ve hastaların onamı alınarak ASA I-II grubu, 20-39 yaşları arasında sezaryen operasyonu planlanan ve ilk gebeliği olan 80 termde gebe çalışmaya dahil edildi. Parasetamol ve NSAİ ilaçlara alerji tanımlayan, alkolizm hikayesi, ciddi hepatik, renal, gastrik ya da psikiyatrik hastalığı olanlar ile bronşial astım, santral ya da periferik sinir sistemi hastalığı, eklampsi ve preeklampsi, hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus, hemotopoz veya koagülasyon bozukluğu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Depresyon öyküsü, antidepresan kullanım hikayesi, opioid bağımlılığı ve sezaryenden önceki 3 gün içerisinde herhangi bir nedenle sürekli analjezik kullanım öyküsü olan hastalar da çalışmaya alınmadılar.

Ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene ve semptom skorlaması (I-PSS) sonrasında yapılan laboratuvar incelemelerde, hemogram, biyokimyasal tetkikler, tam idrar tetkiki istendi. Hastalar, operasyondan önce postoperatif ağrı şiddetini saptamak üzere 10 cm vizüel analog skala (VAS) ile ağrı değerlendirilmesi hakkında bilgilendirildiler (0= hiç ağrı yok, 10= en şiddetli ağrı). Ameliyat sonrası 1.gün hemogram ve biokimyasal tetkikler tekrarlandı.

Ameliyat salonuna alınmadan antekübital venden 18G kateter ile damar yolu açılan hastalara 1000 cc ringer laktat infüzyonu uygulandı. Premedikasyon yapılmadan operasyon salonuna alınan hastalara non-invaziv kan basıncı, nabız ve periferik oksijen saturasyonunu içeren monitorizasyon yapıldı. Bütün hastalara oturur pozisyonda L₂₋₃ veya L₃₋₄ aralığından 2.25-2.5ml %0.5 hiperbarik bupivakain ile spinal anestezi

uygulandı. Spinal girişim yapıp bloğun oturmadığı, maske veya entübasyon sonrası genel anestezi uygulanan 3 vaka oldu. Bu vakalar çalışma kapsamından çıkarıldı. Yeterli anestezi düzeyi sağlandı ve operasyon boyunca hiçbir hastaya ek analjezik veya sedatif ajan kullanılmadı.

Bütün hastaların yaş, kilo, gebelik haftaları ile yeni doğan vücut ağırlığı ve Apgar skorları kaydedildi. Ameliyat sonrası yataklarına alınan hastalar kapalı zarf yöntemi ile randomize olarak iki gruba ayrıldılar. Ağrıdan ilk yakınmaya başladıkları zaman birinci gruptaki hastalara 1 gr parasetamol (Perfalgan infüzyon sol. 100 ml flakon, Ixtasasou, Fransa, Bristol Mayers Squibe) 15 dakika içinde intravenöz infüzyon şeklinde verilirken (Grup1, n=40); ikinci gruptaki hastalara ise 75 mg diklofenak sodyum intramüsküler olarak uygulandı (Grup2, n=40). Bu zaman hastaların postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanları olarak kaydedildi ve o anki VAS ağrı skorları da değerlendirilerek not edildi. Bütün hastaların ilk analjezik uygulamasından sonraki 30. dakika, 1, 2, 4 ve 6. saatlerdeki ağrı düzeyleri değerlendirilerek kaydedildi ve VAS ≥ 4 olduğunda ek analjezik olarak 1 mg/kg intramüsküler meperidin uygulandı. Ayrıca sedasyon, bulantı, kusma, kaşıntı, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, hipertansiyon, enjeksiyon yerinde ağrı ve alerjik reaksiyon gibi olası yan etkiler de kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Grupların ilk VAS değerleri ve ilk analjezik gereksinim zamanları Student's t testi kullanılarak incelendi. Tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi testi kullanıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik özellikler bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Gebelik haftası, yeni doğanın ağırlığı, Apgar skorları ve operasyon süreleri bakımından da iki grup arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi. Postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanlarına bakıldığında Grup 1 hastalarda 6.36 ± 2.4 saat, Grup 2 hastalarda 6.60 ± 1.7 saat olarak tespit edildi ve anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo I).

İlk analjezik gereksinimleri olduğunda, yani ağrıdan ilk yakındıkları zamanki VAS değerleri

karşılaştırıldığında Grup 1'de diğer gruba göre daha düşük tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlk analjezik uygulamasından sonraki 30. dakika, 1, 2, 4 ve 6. saatlerdeki VAS değerlerine bakıldığında; 30. dk dışındaki çalışma evrelerinde her iki grupta da VAS değerlerinin 4'ün altında olduğu gözlemlendi (Tablo II). Analjezik sonrası 30. dk'da ortalama VAS değeri Grup 2'de dördün üzerinde ve Grup 1'e göre yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Grup 2, 4.50 ± 1.2 , Grup 1, 3.60 ± 1.5). Ayrıca 1, 2, 4, ve 6. saatlerdeki VAS değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo II).

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri, operasyon süresi ve ilk analjezik gereksinim zamanları.

	Grup 1 (Parasetamol)	Grup 2 (Diklofenak sodyum)	p değeri
Yaş (Yıl)	24.2±1.1	24.4±1.2	>0.05
Vücut ağırlığı (kg)	74.3±6.8	73.1±4.5	>0.05
Boy (cm)	166.4±6.5	164.2±7.7	>0.05
Operasyon süresi (dk)	73.2±20.5	59.6±18.7	>0.05
Ağrı başlangıç süresi (saat)	6.36±2.4	6.60±1.7	>0.05

Tablo II: Grupların ortalama VAS skoru değişimleri (Ort ± SS).

VAS	Grup I	Grup II	p değeri
Başlangıç	5,68±1.7	7,48±1.3	>0.05
30. dk	3.60±1.5	4.50±1.2	>0.05
1. saat	2.60±1.2	3.32±1.5	>0.05
2. saat	1.20±0.8	1.20±1.0	>0.05
4.saat	1.20±0.7	1.04±0.7	>0.05
6.saat	3.32±1.1	3.12±0.9	>0.05

Ek analjezik gereksinim miktarları ve toplam analjezik tüketimi bakımından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Analjezi sonrası 45.dakikada parasetamol grubunda 3 hastada, diklofenak sodyum grubunda ise 1. saatte, 2 hastada VAS ≥ 4 olarak saptandı ve 1 mg/kg meperidin intramusküler olarak uygulandı.

Yan etkiler bakımından da her iki grup benzerdi. Parasetamol grubunda 2 hastada, diklofenak sodyum grubunda 3 hastada bulantı gözlemlendi. Parasetamol grubunda 1 hastada kaşıntı, 1 hastada ise enjeksiyon yerinde ağrı oldu. Hiçbir hastada kusma, hipotansiyon, hipertansiyon, solunum depresyonu ve alerjik reaksiyon izlenmedi.

Postoperatif ikinci günde tekrarlanan biokimyasal tetkiklerde de preoperatif değerlere göre anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TARTIŞMA

Postoperatif ağrı cerrahi travmaya bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar sürecin de eşlik ettiği ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Etkin olarak tedavi edilmemiş postoperatif ağrı erken dönemde pulmoner, renal ve kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya, immunsupresyona ve deliryuma, geç dönemde ise fonksiyonel kayıplara ve kronik postoperatif ağrı sendromlarına yol açabilir. Postoperatif ağrının etkin tedavisi ile morbidite azalır, hastanede kalış süresi kısalmış ve yaşam kalitesi artar⁽¹⁾.

Sezaryen sonrası akut postoperatif ağrı tedavisinde analjezik seçimi diğer cerrahi girişimlere göre özellik gösterir. Alt abdominal bölgede benzer kesi ile yapılan cerrahi girişimlerde opioid analjezikler daha sık tercih edilirken, sezaryen girişimi sonrası ağrı tedavisinde nonopioid analjezikler tercih edilir⁽¹¹⁾. Opioid analjezikler, annede sedasyon yaparak bebeğini yetersiz beslemesine, anne sütü ile geçerek bebekte yorgunluk ve depresyona neden olabilir^(4,5). Ancak nonopioid analjezikler de süte geçerek bebeği etkileyebilir. Parasetamol (asetaminofen) antiinflamatuvar etki olmaksızın analjezi sağlar. Trombosit fonksiyonlarını etkilemediği gibi anne sütü ile geçen ilaç miktarı da çok düşük olup annedeki dozun % 2'sinden daha azdır⁽⁹⁾. Ancak yakın zamanlara kadar parasetamolün parenteral formu temin edilemediğinden, bu ajanın doğum sonrası analjezik etkinliği ile ilgili yayınlar sınırlı sayıdadır. Perfalgan (1gr/100 ml flakon, Ixtasasou, Fransa, Bristol Mayers Squibe) intravenöz yoldan kullanılmak amacıyla geliştirilmiş, suda çözünen parasetamol infüzyon solüsyonudur. Propasetamol parasetamolün ön ilacıdır ve yıllarca parenteral formda kullanılmıştır. 2 gr propasetamol, 1 gr parasetamol ile biyolojik olarak eşdeğer olup düşük yan etki insidansı vardır. Aşırı dozda (6 mg/gün üzerinde) karaciğer yetmezliğine yol açabilir⁽¹²⁾.

Asetaminofen kodein kombinasyonları ile NSAİİ'lerin karşılaştırıldığı çalışmaları içeren geniş bir derlemede 9 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş ve sonuç olarak özellikle postpartum hasta grubunda risk yarar oranı göz önünde bulundurulduğunda NSAİİ'

ların postpartum ağrıda ilk seçenek olduğu bildirilmektedir⁽¹³⁾. Bizim çalışmamızda sezaryen sonrası IV yolla 1 gr parasetamol ve IM 75 mg diklofenak verilen 80 hastanın VAS değerleri analjezik sonrası 30. dakikada azalmaya başlamış ve 6. saate kadar 4'ün altında izlenmiştir. Parasetamol grubunda 3 hastada, diklofenak grubunda ise 2 hastada analjezi sonrası VAS≥5 saptanmış ve 1 mg/kg meperidin IM olarak uygulanmıştır. Her iki grupta 6 saat süre ile yeterli analjezi sağlanmıştır. Parasetamol grubunda 2 hastada bulantı, 1 hastada kaşıntı ve bir hastada enjeksiyon yerinde ağrı izlenirken, diklofenak grubunda 3 hastada bulantı görülmüştür. Her iki ilacın analjezik etkinlikleri ve yan etki insidansları birbirine benzer olduğu gözlenmiştir. Bizim sonuçlarımıza benzer olarak, Varrasi ve ark. 18-70 yaşları arasında genel anestezi altında histerektomi yapılan 200 hastada propasetamol ve ketorolakın analjezik etkinliği ve yan etkilerini karşılaştırmışlardır. Anestezi sonlandırıldıktan hemen sonra ve postoperatif 6. saatte 2 gr propasetamol ve 30 mg ketorolak 100 ml izotonik içinde intravenöz yoldan 15 dk içinde verilmiş ve postoperatif 6. saatte tekrarlanmış. Ağrı olması durumunda 0.02 mg/kg morfin IV olarak verilmiş. Ağrı düzeyi VAS ve VRS (verbal rating scale) skorlaması ile belirlenmiş, protokol ihlali yapılan 24 hasta çalışma dışı bırakılmış. Analjezik etkinlik ve morfin ihtiyacı iki grupta benzer olarak bulunurken, epigastrik ağrı propasetamol grubunda %9, ketorolak grubunda ise %15 olarak belirlenmiş. Sonuç olarak jinekolojik operasyonlardan sonra meydana gelen orta ya da şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde propasetamolün, NSAİİ'a alternatif olduğunu bildirmişlerdir⁽¹⁴⁾.

Alhashemi ve ark. sezaryen uygulanan 45 hastada intravenöz parasetamol-oral plasebo ile oral ibuprofen-IV plasebo uygulamalarının IV PCA morfin dozu üzerine etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; intravenöz parasetamolün etkinliğinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamıza benzer olarak ek analjezik gereksinimini de daha az olarak tespit etmişlerdir⁽¹⁵⁾. Topal ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada, inguinal herni ameliyatı geçiren 40 hastada ameliyat öncesinde, ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında IV parasetamol uygulanmasının IV morfin PCA dozuna etkileri araştırılmıştır. IV parasetamol kullanılan grupta postoperatif ilk 24 saatteki morfin tüketiminin belirgin olarak azaldığını, fakat yan etkilerde azalmaya neden olmadığını yayınlamış-

lardır⁽¹⁶⁾. Bizim çalışmamızda da benzer olarak ek analjezik gereksinimi azalırken yan etkilerde değişiklik olmamıştır. Siddik ve ark. ise bir çalışmada postoperatif ilk 24 saat içinde 8 saat ara ile rektal yoldan uyguladıkları 100 mg diklofenak, 6 saat ara ile uyguladıkları intravenöz 2 g proparasetamol ve bu iki ajanın aynı dozlardaki kombinasyonlarını karşılaştırmışlardır⁽¹⁷⁾. Sonuç olarak diklofenakın daha etkili bir analjezi sağladığı, diklofenak propasetamol kombinasyonunun bile ilave analjezik etki göstermediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Siddik ve ark. farklı olarak; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte IV parasetamol uygulanan gruplarda ağrı skorları ve analjezik gereksinimleri daha düşük bulundu. Bu durumun nedeni uygulama yolundaki farklılıktan kaynaklanabilir. Rektal uygulama aktif biyoyararlanım yönünden intravenöz uygulamaya göre daha az güvenlidir.

Hasta başına uygulanan maliyet de değerlendirildiğinde perfalgan yerine diklofenak kullanımı daha uygundur.

SONUÇ

Sonuç olarak uyguladığımız dozlarda intravenöz parasetamolün intramuskuler diklofenak ile benzer ve yeterli analjezik etkinliğe sahip olduğu kanaatine varıldı. Hasta başına uygulanan maliyet açısından da değerlendirildiğinde perfalgan yerine diklofenak kullanımının daha uygun olacağını düşünmekteyiz. Parasetamolün IV kullanımının analjezik etkinlik ve yan etkileri ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ayrıca düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Dahl JB, Kehlet H: Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M (Eds). Wall and Melzack's Textbook of Pain. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone; 2006. p.635- 51.
2. Filos KS, Lehmann KA. Current concept and practise in postoperative pain management: need for a change? Eur Surg Res 1999; 31: 997- 1007.
3. Karlı B. Akut ağrıda non-steroid anti-inflamatuar ilaçların kullanımı. In:Özyalçın NS (Eds). Akut Ağrı, Güneş Kitapevi; 2007. p.59- 65.

4. Wittels C, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: A preliminary study. Anesthesiology 1990; 73: 864- 9.
5. Hamza J, Benlabed M, Orhant E, et al. Neonatal pattern of breathing during active and quiet sleep after maternal administration of meperidine. Pediatr Res 1992; 3: 412- 6.
6. Findlay JW, De Angelis RL, Kearney MF, Welch RM, et al: Analgesic drugs in breast milk and plasma.Clin. Pharmacol Ther. 1981; 29: 625- 33.
7. Eeg -Olofsson O, Malmros I, Elwin C-E, Steen B: Convulsions in a breast -fed infant after maternal indomethacin. Lancet 1978; 2: 215.
8. Dailland P: Analgesia and anaesthesia and breast feeding. In: Reynolds F, ed. Effects on baby of maternal analgesia and anaesthesia. London: WB Saunders, 1993: 268.
9. Notorianni LJ, Oldham HG: Passage of paracetamol into human milk . Br J Clinic Pharmacol. 1987; 24: 63- 6.
10. Day RO, Graham GG, Whelton A. The position of paracetamol in the world of analgesics. Am J Ther 2000; 7: 51- 4.
11. Montgomery A, Hale T.W. and The Academy Of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. Breastfeeding Medicine Volume 1, Number 4, 2006
12. Bannwarth B, Pehourcq F: Pharmacological rationale for the clinical use of paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. Drugs 2003; 63: 2- 5.
13. Nauta M, Landsmeer ML, Koren G. Codeine-acetaminophen versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of post-abdominal surgery pain: a systematic review of randomized trials. Am J Surg. 2009 Aug; 198(2): 256- 61. Review.
14. Varrassi G, Marinangeli F, Agro F, et al. A double-blinded evaluation of proparacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: Analgesic efficiency and tolerability after gynecologic surgery. Anesth Analg 1999; 88: 611- 16.
15. Alhashemi JA, Alotaibi QA, Mashaat MS, Kaid TM, Mujallid RH, Kaki AM. Intravenous acetaminophen vs oral ibuprofen in combination with morphine PCIA after Cesarean delivery. Can J Anaesth. 2006 Dec; 53(12): 1200- 6.
16. Topal A, Erol A, Tuncer S, Tavlan A, Kılıçaslan A, Otelcioğlu Ş. İntravenöz parasetamolün postoperatif analjezi ve morfin tüketimine etkisi. Anestezi Dergisi 2009; 17(1): 29- 32.
17. Siddik S M, Aouad M T, Jalbout M I, Rizk L B, Kamar G H, Baraka A S. Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. Reg Anesth Pain Med 2001; 26: 310- 5.