



Modifiye Radikal Mastektomi Operasyonlarında Postoperatif Analjezi Amaçlı Uygulanan İntravenöz Parasetamolün Morfin Tüketimi Üzerine Etkisi

The Effect of Intravenous Paracetamol on Morphine Consumption Used for Post-Operative Pain After Modified Radical Mastectomy

Cengizhan EMRE¹, Gonca TUNCEL¹, Menşure KAYA¹, Özgür CANOLER¹,
Mehmet Özgür YILDIRIM¹, Nihal KADIOĞULLARI¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, ANKARA

ÖZET

Postoperatif ağrı tedavisinde parasetamol, tek başına veya opioidlerle kombine edilerek kullanılmaktadır. Bu çalışmada, modifiye radikal mastektomi uygulanan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla kullanılan intravenöz (IV) parasetamolün morfin tüketimi üzerine etkisi araştırıldı. Genel anestezi ile modifiye radikal mastektomi uygulanacak ASA I-III 60 hasta çalışmaya alındı. Premedikasyon yapılmayan hastalar kapalı zarf çekme yöntemiyle randomize olarak iki gruba ayrıldı (Grup P; n= 30, Grup S; n= 30). Anestezi induksiyonu 1-2 µg/kg fentanil, 0.15 mg/kg cisatrakurium ve 2-2.5 mg/kg propofol, idame %1-2 sevofluran, %66 N₂O/O₂ ile sağlandı. Grup P'ye cerrahi bitiminden bir saat önce ve postoperatif 24 saat süreyle, altı saat arayla 1 g IV parasetamol 15 dakika infüzyon şeklinde uygulandı. Grup S'ye aynı zaman aralıklarında salin infüzyonu yapıldı. Postoperatif her iki gruba da morfin ile hazırlanmış hasta kontrollü analjezi cihazı bağlandı. Morfin dozları 5 mg yükleme dozu, beş dakika kilit süresi ve 1 mg bolus olarak ayarlandı. Vizüel analog skala (VAS) ≥ 4 ise 5 mg IV morfin bolus dozu yapıldı. VAS ağrı skorları, sedasyon, solunum sayısı, kalp hızı, kan basıncı, SpO₂, total morfin tüketimi ve yan etkiler takip edildi. Demografik özellikler her iki grupta benzerdi. Grup P'de morfin tüketimi %40 daha az bulundu (p< 0.001). İstenilen ve verilen bolus sayısı Grup S'de anlamlı olarak daha fazlaydı (p< 0.001). VAS skorları parasetamol uygulanan grupta daha düşüktü (p< 0.008). Bulantı, kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkiler Grup S'de daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu çalışmada, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan IV parasetamolün etkin bir analjezi sağlarken morfin tüketimi ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yan etki insidansını azalttığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Mastektomi, postoperatif analjezi, morfin, parasetamol.

SUMMARY

Paracetamol is combined with opioids or used alone for management of post-operative pain. In this study, we investigated the effect of intravenous (IV) paracetamol on morphine consumption used for post-operative pain after modified radical mastectomy. Sixty ASA I-III patients scheduled for modified radical mastectomy under general anesthesia were randomly allocated into two groups by using closed envelope system (Group P; n= 30, Group S; n= 30). Anesthesia was induced with fentanil 1-2 µg/kg, cisatrakurium 0.15 mg/kg and propofol 2-2.5 mg/kg, maintained with sevoflurane 1-2%, N₂O 66%/O₂. Group P received paracetamol 1 g, infused in 15 minutes one hour before the end of surgery and at six hours intervals in post-operative 24 hours. Saline infusion was given to Group S at the same time. All patients were connected to a patient controlled analgesia device adjusted to deliver morphine 5 mg as loading, 1 mg bolus and five minutes lock-out time. A bolus of morphine 5 mg was administered if visual analog scale (VAS) ≥ 4. VAS scores, sedation, respiratory rate, heart rate, blood pressure, SpO₂, morphine consumption and

side effects were recorded. Demographic parameters were similar. Morphine consumption was less in Group P ($p < 0.001$). The demand and delivery doses of morphine was higher in Group S ($p < 0.001$). VAS scores were lower in paracetamol group ($p < 0.008$). Although the side effects such as nausea-vomiting, urinary retention and itching were more in Group S, it was not statistically significant. In this study, although statistically not significant, we have demonstrated that paracetamol used for post-operative pain can reduce morphine consumption and side effects while providing an effective analgesia.

Key Words: Mastectomy, post-operative analgesia, morphine, paracetamol.

GİRİŞ

Ağrı patofizyolojisi hakkında bilgilerin artması, yeni ilaçların bulunması ve kombine ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen hastaların postoperatif dönemde ağrıları için hala yetersiz tedavi gördükleri bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar, ameliyat sonrasında hastaların %30-40'ının orta veya şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir (1).

Ağrı tedavisinde, farklı etki mekanizmaları olan ilaçların additif ve sinerjik etkilerinden yararlanarak uygulanan multimodal analjezik yaklaşım ile daha etkin tedavi sağlandığı ve yan etki insidansının azaltıldığı gösterilmiştir. Santral etkili bir ilaç olan parasetamol tek başına veya opioidlerle kombine edilerek ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (2,3). Bu çalışmada, modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla kullanılan intravenöz (IV) parasetamolün morfin tüketimi üzerine etkisi araştırıldı.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, hastane etik kurulu ve hasta onaylarının alınmasından sonra, genel anestezi ile MRM uygulanacak ASA I-III risk grubu 60 hastada gerçekleştirildi. Karaciğer veya böbrek hastalığı, alkol veya kronik ilaç kullanım öyküsü, parasetamol veya opioid allerjisi ve obezitesi olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Preoperatif ziyaret sırasında hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazının (Acute Pain Manager-APM, Abbott, IL, USA) kullanımı ve vizüel analog skala (VAS) (VAS; 0= ağrı yok, 100= en şiddetli ağrı) anlatıldı.

Çalışmaya alınan hastalara premedikasyon yapılmadı. Operasyon odasında standart elektrokardiyogram, puls oksimetre (SpO_2) ve noninvaziv kan basıncı monitörizasyonu uygulanan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı (Grup P; n= 30, Grup S; n= 30). Randomizasyon için kapalı zarf çekme yöntemi kullanıldı. Anestezi indüksiyonu her iki grupta da 1-2 μ g/kg fentanil, 0.15 mg/kg cisatrakuryum ve 2-2.5 mg/kg propofol, anestezi idamesi ise %1-2 sevofluran, %66 N_2O ve O_2 ile sağlandı. Grup P'de cerrahi

bitiminden bir saat önce ve postoperatif 24 saat süreyle, altı saat arayla 1 g IV parasetamol (peralgan 1 g infüzyon solüsyonu, Bristol-Myers Squibb) 15 dakika infüzyon şeklinde uygulandı. Grup S'de aynı zaman aralıklarında salin infüzyonu yapıldı. Postoperatif ağrı tedavisi için her iki gruba da 24 saat süreyle hasta kontrollü analjezi uygulandı. Morfin dozları 5 mg yükleme dozu, 1 mg hasta kontrollü bolus ve beş dakika kilitli kalma süresi olarak ayarlandı. VAS ≥ 4 ise 5 mg IV morfin bolus yapıldı. Operasyon sonrası 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde VAS, sedasyon skoru, solunum sayısı, kalp tepe atımı, arteriyel kan basıncı, SpO_2 değerleri ve total morfin tüketimi kaydedildi. Sedasyon 5 puanlık bir skala ile değerlendirildi (1= uyanık, gözleri açık, 2= uykulu, gözlerini kendiliğinden açıyor, 3= uyuyor, sözlü uyarılarla uyanıyor, 4= uyuyor, fiziksel uyarılarla uyanıyor, 5= uyuyor, ağrılı uyarana yanıt yok). Postoperatif bulantı skorlaması yok, hafif, orta ve ciddi, kusma ise yok, hafif (1-2 atak), orta (3-5 atak) ve ciddi (> 5 atak) olarak yapıldı. Bulantı için 4 mg IV ondansetron kullanıldı. Kaşıntı, idrar retansiyonu gibi yan etkiler ve ek analjezik gereksinimi takip edilerek kaydedildi. Çalışma sonunda hastalarla görüşülerek kullanılan analjezik yöntemden memnuniyetleri değerlendirildi (zayıf, orta, iyi, mükemmel).

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 (for Windows) yazılımı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılım özellikleri Kolmogorov-smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışma gruplarında normal dağılıma uyan değişkenler Student t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler Mann Whitney U testi ile analiz edildi. ASA ve yan etkiler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart değer, median (minimum-maksimum) ve % değerler olarak verildi.

BULGULAR

Hastaların yaş, ağırlık, cinsiyet, ASA sınıflandırmaları ve operasyon sürelerini içeren demografik özellikleri her iki grupta benzer bulundu (Tablo 1). Çalışmaya alınan 62 hastadan biri çalışma dışı analjezik kullanımı, diğer bir hasta ise HKA cihazında bozulma nedeniyle değerlendirilmeye dahil edilmedi.

Çalışma süresince istenen hasta kontrollü bolus, verilen bolus ve kullanılan toplam morfin miktarı Tablo 2'de gösterildi. Grup P'de morfin tüketimi %40 daha az olarak bulundu ($p < 0.001$). İstenen ve verilen bolus sayısı Grup S'de anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.001$).

Parasetamol uygulanan grupta VAS ağrı skorları tüm ölçüm zamanlarında daha düşük olarak bulundu ($p < 0.008$). Gruplara göre VAS ağrı skorları Şekil 1'de gösterildi.

Gruplara göre sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp tepe atımı, solunum sayısı ve sedasyon değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

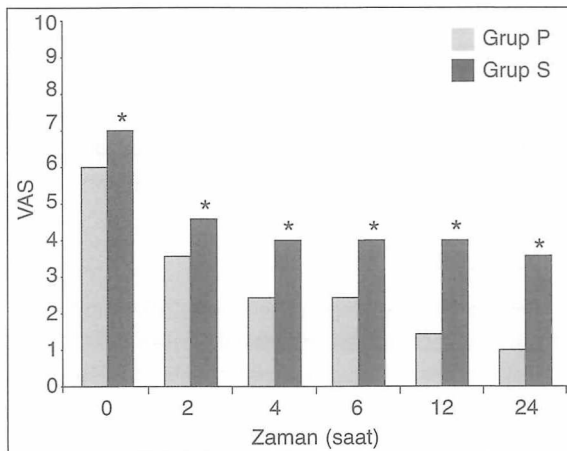
Tablo 1. Demografik özellikler (ortalama \pm standart değer).

	Grup P (n= 30)	Grup S (n= 30)
Yaş (yıl)	44 \pm 11	46 \pm 9
Ağırlık (kg)	70 \pm 13	66 \pm 9
ASA (I/II/III)	0/29/1	0/28/2
Operasyon süresi (dakika)	150 \pm 32	134 \pm 43

Tablo 2. İstenen ve verilen bolus sayıları, total morfin tüketimi [median (minimum-maksimum)].

	Grup P (n= 30)	Grup S (n= 30)
İstenen bolus sayısı (n)	36 (9-190)	80 (16-272)*
Verilen bolus sayısı (n)	23 (7-54)	40 (16-71)*
Total morfin tüketimi (mg)	28 (12-59)	50 (23-81)*

* $p < 0.001$.



Şekil 1. Gruplara göre VAS ağrı skorları (* $p < 0.008$).

Tablo 3. Gruplara göre yan etkiler ve antiemetik kullanımı (n, %).

	Grup P (n= 30)	Grup S (n= 30)
Bulantı		
Var	22 (%73)	25 (%83)
Hafif	17 (%56)	19 (%63)
Orta	5 (%17)	5 (%17)
Ciddi	0 (%0)	1 (%3)
Kusma		
Var	14 (%46)	16 (%53)
Hafif	12 (%40)	13 (%43)
Orta	2 (%40)	2 (%6)
Ciddi	0 (%0)	1 (%3)
Kaşıntı	3 (%10)	5 (%16)
İdrar retansiyonu	1 (%3)	2 (%6)
Antiemetik kullanımı (n/doz)	21/28	24/32

Tablo 4. Gruplara göre hasta memnuniyeti (n, %).

	Grup P (n= 30)	Grup S (n= 30)
Zayıf	0 (%0)	0 (%0)
Orta	0 (%0)	2 (%6)
İyi	7 (%23)	11 (%36)
Mükemmel	23 (%76)	19 (%63)

Çalışma süresince bulantı, kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkiler Grup S'de daha fazla görülmeyle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yan etkiler ve antiemetik ihtiyacı Tablo 3'te gösterildi.

Çalışma sonunda hasta memnuniyeti Grup P'de daha fazlaydı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Uygun ilaç ve dozları ile planlanan postoperatif analjezi yöntemleri ağrıya bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltarak iyileşmeyi hızlandırmakta, bunun sonucunda hastanın hastanede kalış süresi kısalarak maliyet düşmektedir. Çalışmamızda MRM yapılan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla IV parasetamol uygulamasının HKA ile verilen morfin miktarını azalttığını gösterdik. Ayrıca parasetamol uygulanan grupta VAS ağrı skorları tüm ölçüm zamanlarında daha düşük olarak bulundu ($p < 0.008$).

Yetersiz postoperatif ağrı tedavisi atelektazi, pnömoni, derin ven trombozu, pulmoner emboli, gastrointestinal motilite bozukluğu ve miyokardiyal iskemi gibi komplikasyonlara yol açabilir (4). Opioidler, postoperatif analjezi sağlanmasında tercih edilen ajanlar olmakla birlikte doza bağlı istenmeyen yan etkileri mevcuttur. Nonopioid analjezikler tek başlarına veya opioidlere ek olarak ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (3,5-7). Postoperatif dönemde opioid ihtiyacının azaltılması ve ağrının hafifletilmesi için nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların kullanımları ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur (8,9). Ancak bu ilaçların kanamada artış, gastrointestinal ve renal yan etkileri bilinmektedir (10). Daha güvenilir bir yan etki profili olan parasetamol sık olarak multimodal analjezinin bir parçası olarak kullanılmaktadır (11,12).

Birçok çalışmada morfinle kombine olarak kullanılan IV parasetamolün etkinliği değerlendirilmiş ve parasetamolün morfin gereksinimini %46'lara varan bir oranda azalttığı gösterilmiştir (2,11,12). Bazı klinik araştırmalarda ise tek başına verilen 1 g IV parasetamolün 30 mg ketorolak, 75 mg diklofenak veya 10 mg morfine eş değer etkinlik sağladığı ileri sürülmektedir. Varrasi ve arkadaşları jinekolojik cerrahide 2 mg IV propasetamol veya 30 mg ketorolak ile benzer opioid kullanımı ve analjezik etkinlik sağlamışlardır (13).

Delbos ve arkadaşları ortopedik cerrahide, Hernandez-Palazon ve arkadaşları ise spinal füzyon cerrahisinde postoperatif analjezi amaçlı parasetamol kullanmışlar ve morfin tüketiminin anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır (11,12). Her iki çalışmada da bu sonuç, iki farklı analjezik ilacın farklı yerlere ve farklı etkilerine bağlı olarak meydana getirdikleri additif ve sinerjik etki ile açıklanmıştır. Benzer sonuçlar parasetamolün multimodal analjezinin bir komponenti olarak kullanıldığı başka çalışmalarda da bildirilmiştir (9).

Hastanemizde modifiye radikal mastektomi sonrası sadece opioidlerle ağrı kontrolü sağlanmaya çalışıldığında bulantı-kusma ve idrar retansiyonu insidanslarının yüksek olmasından yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada, yapılan yayınların sonuçlarıyla uyumlu olarak morfin tüketimi daha az bulundu (%40). Salin uygulanan grupta ortalama 50 mg morfin kullanılırken, parasetamol grubunda tüketim 28 mg olarak saptandı. Morfin kullanımındaki azalmaya rağmen yan etki insidansı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulmadık.

Bulantı-kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi yan etkiler Grup S'de daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamıza

benzer şekilde Aubrun ve arkadaşları, 550 hastayı kapsayan çalışmalarında propasetamol verilen grupta postoperatif morfin ihtiyacını daha düşük bulurken, morfine bağlı yan etkilerin azalmadığını belirtmişlerdir (14). Binhas ve arkadaşları da benzer sonucu bildirmelerine rağmen, başka bir çalışmada morfin tüketimindeki azalmanın morfine bağlı yan etki insidansını da düşürdüğü rapor edilmiştir (8,15). Bulunan bu farklı sonuçların hasta ve operasyonun özellikleri, materyal ve metodolojideki uygulama değişikliklerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca anestezi yöntem seçiminin de yan etkilere katkısı olabilir. Daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak olan çalışmalarla opioide bağlı yan etki insidanslarının da anlamlı olarak azalacağı kanısındayız.

Bu çalışmada kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, solunum sayısı ve sedasyon skorları benzer bulundu. Kalp cerrahisi sonrası hemodinamik parametrelerin postoperatif ağrı ile ilişkilerini karşılaştırmak için yapılmış olan bir çalışmada, hastalara randomize olarak 1 g tek doz IV parasetamol, 30 mg ketorolak, 2 g metamizol uygulanmış ve kullanılan bu ilaçların hastalarda hemodinamiyi etkilemediği bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da hemodinamik parametreler açısından ilaca bağlı herhangi bir olumsuz değişiklik gözlenmedi. Hasta memnuniyeti de parasetamol uygulanan grupta daha yüksekti.

Bu çalışmada, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan IV parasetamolün etkin bir analjezi sağlarken morfin tüketimi ve istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber yan etki insidansını azalttığı gösterildi. Yüksek bir güvenilirlik profili olan parasetamolün daha iyi bir analjezi kalitesi sağlayarak hasta memnuniyetini artırdığı ve postoperatif dönemde opioid veya diğer analjeziklerle kombine edilerek kullanılabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Eti Z. Postoperatif ağrı tedavisi. Erdine S (editör). Ağrı. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007:150-73.
2. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. Acta Anaesthesiol Scand 1998;42:293-8.
3. Holmer Petterson P, Owall A, Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. Acta Anaesthesiol Scand 2004;48:867-70.
4. Bonica JJ. Postoperative pain. In: Bonica JJ (ed). The management of Pain. 2nd ed. London: Lea & Febiger, 1990:461-2.

5. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-79.
6. Kehlet H, Dahl JB. The value of 'multimodal' or 'balanced analgesia' in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048-56.
7. Fletcher D, Negre I, Barbin C, et al. Postoperative analgesia with iv propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth* 1997;44:479-85.
8. Etches RC, Warriner CB, Badner N, et al. Continuous intravenous administration of ketorolac reduces pain and morphine consumption after total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1995;81:1175-80.
9. Siddik SM, Aouad MT, Jalbout MI, Rizk LB, Kamar GH, Baraka AS. 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.
10. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:333-52.
11. Delbos A, Boccard E. The morphine sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:279-86.
12. Hernandez-Palazon J, Tortosa JA, Martines-Lage JF, Perez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2001;92:1473-6.
13. Varrassi G, Marinangeli F, Agro F, et al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient controlled analgesia morphine: Analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999;88:611-6.
14. Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth* 2003;90:314-9.
15. Binhas M, Decailliot F, Rezaiguia-Delclaux S, et al. Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanyl-based anesthesia: A randomized control trial. *BMC Anesthesiol* 2004;14:4-6.
16. Avellaneda C, Gomez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, de la Cuesta FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:85-90.