



Meme Küçültme Cerrahisinde Postoperatif Ağrının Kontrolünde Preemptif Oral Tramadol İle Tramadol-Parasetamol ve Tramadol-Gabapentinin Etkinliğinin Araştırılması

The Comparison of Preemptive Oral Tramadol, Gabapentin Tramadol and Parasetamol Tramadol Combination on the Efficacy of Postoperative Pain Control in Breast Reduction Surgery.

Müge Can¹, Zehra Hatipoğlu¹, Cengiz Eser², Yasemin Güneş¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ve ²Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalları

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (3): 417-425.

ABSTRACT

Purpose: Application of tramadol by intravenous patient controlled analgesia (PCA) is a routine method for controlling postoperative pain in the breast reduction operations. It was aimed to compare the efficacy of preemptive oral gabapentin/tramadol and parasetamol/tramadol combination usage on the postoperatif tramadol consumption in patients undergoing breast reduction operation.

Material and Methods: Our study was held on 54 patients (ASA I-III, aged between 18-65 yr) undergoing breast reduction operation. Patients randomly divided into three groups. Group I were received 600mg tablet gabapentin and 35mg drop tramadol one hour before the operation. Group II were received 500mg tablet parasetamol and 35mg drop tramadol one hour before the operation. Group III (Control group) were received 35mg drop tramadol one hour before the operation. 30 minutes before the end of operation, 1mg/kg i.v. tramadol and 10mg metoklopramid HCL three groups were administred. After the end of operation, three groups were started to receive tramadol infusion and intravenous patient controlled analgesia (PCA) application (300 mg diluated with 0,09% 100cc SF, 0,2 mg/kg PCA, 15 min locked in time). Peroperative SpO₂, KH, SKB, DKB, extubation, disillusion, response time to the verbal stimuli, postoperative pain scores (VRS, VAS), total tramadol consumption, additional analgesic need and side effects (nausea and vomiting, diplopia, dizziness) were recorded and evaluated.

Results: Peroperative SpO₂, KH, SKB, DKB, extubation, disillusion, response time to the verbal stimuli, postoperative pain scores (VRS, VAS), total tramadol consumption, additional analgesic need and side effects of groups were similar to each other. Peroperative second hour DKB values and postoperative twelfth hour additional analgesic need of second group was found higher compared to other groups. There were no significantly differences in the groups except diplopia. It was found higher in favour of the first group.

Conclusion: Application of tramadol/gabapentin, tramadol/parasetamol and low dose tramadol (35mg) in patients undergoing breast reduction operation did not affect intraoperative hemodinami. The tramadol combined with postoperatif HKA also does not cause any differences among postoperative pain scores, 24 hours total tramadol consumption and additional analgesia need except twelfth hour. It was concluded that the side effects in group applied gabapentin were similar except diplopia

Anahtar Kelimeler: Preemptive analgesia, gabapentin, tramadol drop, patient controlled analgesia

ÖZET

Amaç: Meme küçültme operasyonlarında postoperatif ağrı kontrolünde rutin uygulanan yöntemlerden birisi intravenöz yoldan hasta kontrollü analjezi (HKA) ile tramadol uygulamasıdır. Biz bu çalışmada meme küçültme operasyonu uygulanan hastalarda preemptif oral gabapentin/tramadol ile parasetamol/tramadol kullanımının postoperatif tramadol tüketimi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışma yaşları 18 – 65 arasında, ASA I-III grubu 54 hastada yapıldı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. I.Gruba; operasyondan bir saat önce gabapentin 600mg tablet ve tramadol 35mg damla, II. Gruba; operasyondan bir saat önce parasetamol 500mg tablet ve tramadol 35mg damla, III. Gruba (Kontrol grubu); operasyondan bir saat önce tramadol 35mg damla verildi. Her üç gruba da operasyon bitiminden 30 dakika önce 1mg/kg iv tramadol ve 10mg metoklopramid HCl, operasyon bitiminde postoperatif hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulaması ile tramadol (100cc %0,09 serum fizyolojik içerisine 300mg konulup, 0,2mg/kg HKA doz, 15 dk kilimli kalma süresi) infüzyonuna başlandı. Grupların peroperatif SpO2, KH, SKB, DKB, ekstübasyon, göz açma, sözlü uyaranlara yanıt süreleri, postoperatif ağrı skorları(VRS, VAS), toplam tramadol tüketimi, ek analjezik ihtiyacı ve yan etkileri (bulantı, kusma, çift görme, sersemlik) not edilerek değerlendirildi.

Bulgular: Grupların demografik özellikleri, operasyon süreleri, ekstübasyon, göz açma, sözlü uyaranlara yanıt süreleri, peroperatif SpO2, KH, SKB değerleri postoperatif ağrı skorları (VRS, VAS), toplam tramadol tüketimi birbirine benzerdi. Peroperatif 2. saatteki DKB değerlerinin ve postoperatif 12. saatteki ek analjezik gereksiniminin II. Grupta diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulundu. Yan etkiler karşılaştırıldığında gruplar arasında çift görme dışında anlamlı fark yoktu. Çift görme sıklığı I. Grupta daha yüksek bulundu.

Sonuç: Meme küçültme operasyonlarında preemptif oral yoldan uygulanan tramadol/gabapentin, tramadol/parasetamol ve düşük doz tramadolün (35mg) intraoperatif hemodinamiyi etkilemediği, postoperatif HKA ile kombine edildiğinde postoperatif ağrı skorlarının ve 24 saatlik total tramadol tüketiminin ve 12. saat dışında ek analjezik gereksiniminin fark göstermediği, gabapentin grubundaki çift görme dışında yan etkilerin benzer olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Preemptif analjezi, gabapentin, tramadol damla, hasta kontrollü analjezi

GİRİŞ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrı şeklidir. Postoperatif ağrı kişisel farklılıklar göstermekte olup, hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı, cerrahinin tipi, yeri ve süresi, postoperatif komplikasyonları, preoperatif ve postoperatif uygulanan analjezi teknikleri ve postoperatif bakım kalitesi, etkileyen faktörler arasındadır. Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenme hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli bir rol oynar¹.

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde opioidler, non-opioidler ve lokal anestezipler kullanılmaktadır². Güçlü opioidlere göre daha az

yan etkisi olan tramadol oral, intramusküler (i.m.), intravenöz (i.v.) ve epidural uygulamalarda kullanılabilir^{3,4}.

Son yıllarda postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının cerrahi işleme bağlı oluşan stres yanıtının engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması preemptif analjezi fikrini gündeme getirmiştir. Preemptif analjezinin amacı sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrının engellenmesidir. Opioidler, NSAİİ'lar, parasetamol ve lokal anestezipler preemptif analjezi sağlamak için sıklıkla kullanılmaktadır⁵. Nöropatik ağrının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan gabapentin preemptif analjezi amacıyla uygulanmaktadır.

Parasetamol; non-opoid bir ajan olarak siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yapmakta ve serotoninerjik sisteme indirekt etki ile analjezi sağlamaktadır^{6,7}.

Bu çalışmada meme küçültme operasyonu uygulanan hastalarda oral tramadol ile oral tramadol-gabapentin ve tramadol-parasetamol kombinasyonlarının postoperatif ağrı ve tramadol tüketimi üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamız Sağlık Bakanlığı Etik Komite onayı ile hastaların yazılı ve sözlü onayları alınarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi.

Çalışmaya genel anestezi altında meme küçültme cerrahisi uygulanacak 18-65 yaş arası ASA I-II grubu 54 hasta alındı. İleri derecede sistemik hastalığı bulunan ve çalışma protokolünde yer alan herhangi bir ilaca karşı alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların operasyon öncesi; fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Tüm laboratuvar testleri hastanemizde standart yöntemler kullanılarak yapıldı. Hastalara preoperatif dönemde, ağrının değerlendirilmesinde kullandığımız görsel değerlendirme skalası (vizüel analog skala-VAS), sözel değerlendirme skalası (verbal rating skala-VRS) ve hasta kontrollü analjezi (HKA) hakkında bilgi verildi. Bu bilgilendirmeyi anlayacak kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular rastgele üç gruba ayrıldı.

- Grup TG'ye; operasyondan bir saat önce gabapentin tablet 600 mg ve tramadol damla 35 mg verildi.
- Grup TP'ye; operasyondan bir saat önce parasetamol tablet 500 mg ve tramadol damla 35mg verildi.
- Grup T'e; operasyondan bir saat önce tramadol damla 35 mg verildi.

Operasyon odasına alınan olgulara rutin monitörizasyon uygulandı. Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB) aralıklarla izlenirken; elektrokardiyogram (EKG), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu ise (SpO₂) sürekli monitörize edilerek (Drager-Primus anestezi cihazı monitörü) izlendi. Periferik ven kanülasyonunu takiben hastalara ilk saatte 10 mg/kg, idamede 5 mg/kg %0,9 NaCl infüzyonuna başlandı.

Tüm hastalara; indüksiyonda tiopental (3-5 mg/kg), vekuronyum bromid (0,1mg/kg) uygulandı. Yeterli kas gevşekliği sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi; %50/50 O₂-N₂O ve sevofluran (%1-2) kullanılarak sürdürüldü. Operasyon süresince standart monitörizasyon olarak hastaların EKG, KAH, non-invaziv olarak SKB, DKB ve OKB ile SpO₂ değerleri izlendi. Altmış saniyeden daha uzun süreli SKB'nın preoperatif kontrol değerinden %20 aşağıda olması hipotansiyon, KAH'nın <50/dk olması bradikardi olarak tanımlandı. Hipotansiyon gözleendiğinde, öncelikle sıvı tedavisi uygulanması, yanıt alınamazsa sevofluran konsantrasyonunun %50 oranında azaltılması planlandı. Bradikardi geliştiğinde ise, antikolinerjik (atropin sülfat 0,015mg/kg) uygulanması planlandı.

Tüm olgulara operasyon bitiminden 30 dk önce tramadol (1 mg/kg iv) ve metoklopramid HCL (10 mg i.v) yapıldı. Cerrahi girişimin sonlandırılmasını takiben her üç grupta da anestezi gazlar kesilerek hastalar %100 O₂ ile ventile edildi. Kas gevşeticinin etkisini antagonize etmek için intravenöz prostigmin (0,05 mg/kg) ve atropin (0,015 mg/kg) uygulandı. Spontan solunumu geri dönen olguların oda havası solurken, solunum sayısı ≥10 ve SpO₂ ≥% 95 olduğunda solunumlarının yeterli olduğuna karar verilerek, trakeal ekstübasyon gerçekleştirildi. Ekstübasyonu takiben derlenme odasına alınan hastalara ilk 30dk süresince maske ile 6 L/dk O₂ uygulandı.

Tam olarak uyanık, aktif ve ağrısını ifade eden olgulara HKA uygulaması ile tramadol (300

mg tramadol/100cc SF, 0,2 mg/kg HKA doz, 15 dk kilimli kalma süresi) infüzyonuna başlandı. Hastalar derlenme odasında bulunduğu sürece sürekli SpO₂ takibi yapıldı. Hastaların postoperatif takipleri ilk bir saat anestezi derlenme odasında, daha sonraki saatler ise yattığı klinikte alındı. Olgularda postoperatif VRS düzeyleri, VAS düzeyleri, HKA pompasındaki total tramadol tüketimi ve olası yan etkiler (bulantı, kusma, çift görme, sersemlik vb.) derlenme odasında 5, 10, 15, 30, 45 ve 60.dakikalarda ve hastanın yatırıldığı serviste 4, 8, 12, 24. saatlerde kaydedildi.

Tramadol tüketimini %50 azaltacak %95 power ve %5 hata payındaki gerekli örneklem büyüklüğü grup başına 25 kişi olarak hesaplandı. Verilerin istatistiksel analizinde PASW/SPSS 18.0

paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve

standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t-testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Yaş, boy, kilo, operasyon sırasında eksizye edilen meme dokusu, operasyon süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlgili bilgiler Tablo 1'de gösterildi (p>0,05).

Tablo 1. Grupların Demografik Özellikleri (Ortalama ± SS / Med (Min- Max))

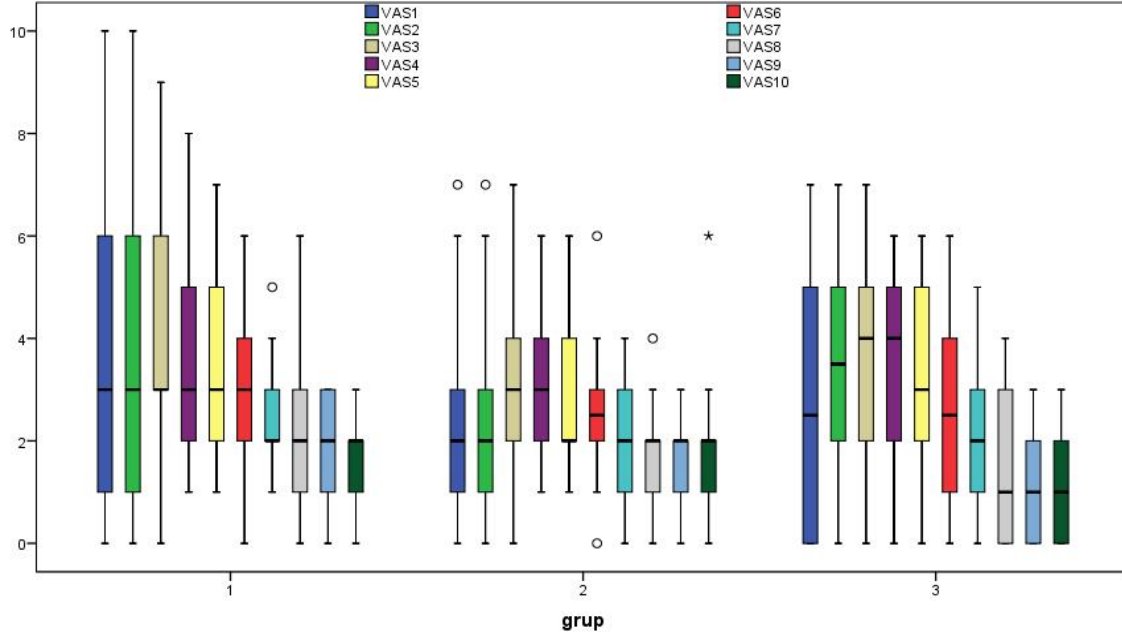
	GRUP 1 Ortalama ± SS Med (Min - Max)	GRUP 2 Ortalama ± SS Med (Min - Max)	GRUP 3 Ortalama ± SS Med (Min - Max)	P
YAŞ	38 ± 7, 919 39, 00 (25-51)	42, 33 ± 10, 454 44, 00 (19-56)	33, 78 ± 8, 349 34, 00 (22-53)	0,023
BOY (CM)	163, 89 ± 7, 537 163, 00 (155-185)	163, 06 ± 3, 038 162, 50 (158-169)	162, 94 ± 5, 011 163, 50 (155-175)	0, 854
KILO (KG)	79, 56 ± 13, 466 77, 50 (57-115)	79, 28 ± 13, 525 80,00 (63-110)	82, 17 ± 19, 803 80,00 (50-130)	0, 835
SAĞ MEME (gr)	945, 83 ± 508, 441 857, 50 (210-2045)	928, 78 ± 462, 078 925, 00 (178-2268)	941, 89 ± 626, 948 740,00 (215-2318)	0, 995
SOL MEME (gr)	924, 44 ± 468, 898 867, 50 (220-1996)	856, 11 ± 390, 445 861, 00 (169-1860)	873 ± 557, 455 679, 50 (193-2150)	0, 905
SÜRE(DK)	163, 94 ± 54, 184 152, 50 (120-325)	152, 06 ± 43, 974 152, 50 (70-210)	185, 61 ± 65, 572 180,00 (120-360)	0, 260

Gruplar, preoperatif ve intraoperatif dönemde izlenen hemodinamik değişiklikler (KAH, SAB ve DAB) ve oksijen satürasyon değerleri açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p>0,05).

Postoperatif dönemde kaydedilen ekstübasyon, göz açma, sözlü uyarana yanıt

süreleri her üç grupta birbirine benzer olarak belirlendi (p>0,05). Postoperatif dönemde kaydedilen VRS ve VAS değerleri açısından karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Grupların VAS değerlerinin grafiği Grafik 1'de gösterildi.

Grafik 1. Vizüel Analog Skala- Zaman Grafiği



Gruplar 24 saatlik toplam tramadol tüketimi açısından karşılaştırıldığında, gabapentin grubunda tramadol tüketimi daha düşük olmasına

rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$), (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların Postoperatif 24 Saatlik Toplam Tramadol Tüketimleri (mg) (Ortalama \pm SS / Med (Min- Max))

Toplam Doz	GRUP 1 Ortalama \pm SS Med (Min - Max)	GRUP 2 Ortalama \pm SS Med (Min - Max)	GRUP 3 Ortalama \pm SS Med (Min - Max)	P Gruplar arası	P Zaman	P Grup ve Zaman
5.DK	6,836 \pm 7,481 3,30 (0-18)	5,258 \pm 7,797 0,00 (0-20,80)	5,108 \pm 8,779 0,00 (0 -26)	0,644	< 0,001	0,135
10.DK	9,169 \pm 7,199 12,45 (0-18)	5,983 \pm 7,886 0,00 (0-20,80)	9,502 \pm 9,301 12,50 (0-26)	0,369		
15.DK	14,280 \pm 10,856 15,00 (0-32)	11,650 \pm 6,759 13,52 (0 -20,80)	16,338 \pm 16,052 14,50 (0-52)	0,842		
30.DK	19,336 \pm 13,136 17,02 (0-42)	20,385 \pm 11,278 16,00 (0-41,60)	24,233 \pm 22,506 24,00 (0-78)	0,952		
45.DK	22,002 \pm 15,664 19,02 (0-45)	27,677 \pm 17,838 25,75 (0-62,40)	30,405 \pm 25,263 26,00 (0-80)	0,624		
60.DK	29,625 \pm 17,476 31,00 (0-60)	34,002 \pm 20,789 33,00 (0-83,20)	40,586 \pm 38,409 31,00 (0-160)	0,798		
4.SA	38,291 \pm 23,868 32,02 (12-90)	54,541 \pm 32,857 52,50 (0-100)	73,002 \pm 77,126 46,00 (0-299,25)	0,290		
8.SA	54,191 \pm 38,384 46,50 (13,20-165)	80,213 \pm 63,004 60,00 (13,60-240)	94,066 \pm 88,022 49,50 (15-299,25)	0,391		
12.SA	63,775 \pm 50,539 46,57 (13,20-210)	95,475 \pm 78,782 79,50 (13,60-320)	110,961 \pm 95,993 62,00 (15-299,25)	0,272		
24.SA	73,275 \pm 54,843 51,07 (13,20-210)	124,79 \pm 103,530 98,17 (13,60-320)	125,705 \pm 104,00 65,50 (15-353)	0,161		

Grupların postoperatif dönemde kaydedilen ek analjezik ihtiyaçları değerlendirildiğinde postoperatif 12. saat dışında üç grup arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Postoperatif 12. saatte tek başına tramadol ve tramadol-gabapentin gruplarına analjezik gereksinimi olmaz iken tramadol-parasetamol grubunda 3 hastada analjezik gereksinimi saptandı ($p=0,031$).

Gruplar postoperatif sersemlik, bulantı ve kusma açısından karşılaştırıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Postoperatif 5.dakikada tramadol-gabapentin grubunda 5 hastada, tramadol- parasetamol grubunda ise 1 olguda çift görme saptandı ($p=0,014$).

TARTIŞMA

Postoperatif ağrı tedavisi halen istenilen düzeyde değildir ve olguların yaklaşık %75'ten fazlası cerrahi sonrasında orta derecede veya daha fazla ağrıdan şikâyet etmektedir. Ağrıyı kontrol altına almak amacıyla multimodal tedavi uygulanabilir. Bu yöntemle, yüksek dozlarla ortaya çıkan yan etkiler en aza indirilebilmektedir. Anti-inflamatuar ilaçlar, asetaminofen ve gabapentinoidler etkin analjezi sağlamalarının yanı sıra opioid ihtiyacını ve buna bağlı yan etkileri azaltırlar.⁸

Tramadol, μ reseptörlerinde agonist olarak ve santral sinir sisteminde $5HT_3$ ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek etki eden bir opioid analjeziktir. Analjezik etkinliği morfin gibi güçlü opioidlerle kıyaslanabilir düzeydedir.^{9,10}

Parasetamol, sinir sisteminde siklooksijenazı selektif olarak inhibe eden non-steroid antiinflamatuar bir ajandır. Analjezik ve antipiretik etkinliği bulunmaktadır. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, parasetamolün opioidlerle kombine edildiğinde opioid koruyucu (opioid sparing effect) etkilerinin olduğu ve total opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir.^{11,12} Nitekim Filitz J. ve ark.¹³ nın insanlarda yapmış olduğu deneysel ağrı

modelinde de asetaminofen ve tramadol kombinasyonunun supra-additif etki ile analjezi ve anti-hiperaljezi sağladığı gösterilmiştir. Emir E. ve ark.¹⁴ spinal vertebral cerrahi geçiren olgularda HKA'de düşük doz tramadol/parasetamol ve tramadol kullanımının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında tramadol/parasetamol kombinasyonu uygulanan grupta sadece tramadol uygulanan gruba göre toplam tramadol ihtiyacını, yan etki insidansını, ek analjezik ihtiyacını ve postoperatif 0. ve 15. dakikalarda NRS'yi önemli derecede düşük bulmuşlardır. Schug SA.¹⁵ klinikte kullanılan 325 mg parasetamol ve 37,5 mg tramadol kombinasyonunda (Zaldiar; fiks doz oranı 8,7/1) sinerjik etki sağlandığını belirtmişlerdir. Parasetamol hızlı etki göstererek, doz alımından 20 dk sonra analjezik etkinliği başlamakta ve ardından analjezik etkinliğin azaldığı dönemde tramadol devreye girmektedir. Diş ağrısı çeken 1197 hastayı içeren bir meta-analizde tramadol/parasetamol kombinasyonun hızlı etkinlik gösterdiği ve bu etkinliğin uzun süreli olduğu belirtilmiştir.¹⁶ Dhillon S.¹⁷ erişkinlerde orta şiddetli ağrı tedavisinde tramadol/parasetamol kombinasyonunun farmakolojik özelliklerini, klinik etkinliğini ve tolerabilitesini araştırmıştır. Sabit doz tramadol/parasetamol kombinasyonun orta şiddetli ağrı tedavisinde hızlı etki ederek uzun süre multimodal analjezi sağladığını belirtmiştir. Bu kombinasyon güvenli bir analjezik etkinliğe sahip olmasının yanı sıra toksisitesinin minimal olması, sistemler üzerinde yan etkilerinin az olması özelliğine sahiptir.

Son zamanlarda preemptif uygulanan gabapentinin de postoperatif ağrıyı engellemede etkin olduğu, opioidleri koruyucu etki yaptığı ve opioid tüketimini azalttığı belirtilmektedir. Değişik hayvan ve klinik çalışmalarda gabapentinin presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında alfa 2 delta subünitlerine yüksek oranda bağlanma kapasitesinin olduğu, kalsiyum akımını ve böylece santral sensitizasyonda ağrı yollarında rol oynayan

eksituar nörotransmitterlerin salınımını engellediği gösterilmiştir.^{18,19}

Pandey CK ve ark.²⁰ gabapentinin preemptif optimal dozunu tek seviye lumbal diskektomilerde çalışmış ve laminektomi sonrası ağrıyı azaltmada preemptif optimal gabapentin dozunun 600mg olduğu vurgulanmıştır. Grover ve ark.²¹ mastektomi ve axiller diseksiyon uygulanan 50 kadın hastada yaptığı çalışmada preoperatif 600 mg gabapentin ile postoperatif morfin tüketiminin plasebo grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda meme küçültme operasyonu geçirecek hastalar tek başına tramadol ile tramadol/gabapentin ve tramadol/parasetamol kombinasyonlarının analjezik etkinlikleri ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. Parasetamol/tramadol grubunda doz seçimi yapılırken sabit doz tramadol/parasetamol kombinasyonu olan Zaldiar tablet (37,5 mg tramadol/325 mg parasetamol) hedef alınmaya çalışılmış ve operasyondan 1 saat önce tramadol grubuna 35 mg tramadol (7 damla) ve tramadol/parasetamol grubuna ise 35 mg tramadol (7 damla) ve 500 mg parasetamol tablet oral yoldan uygulanmıştır. Gabapentin grubunda ise Pandey ve ark.²⁰ belirttiği optimal doz olan 600 mg tercih edilmiş ve operasyondan yaklaşık olarak 1 saat kadar önce tramadol damla ile birlikte oral yoldan uygulanmıştır. Postoperatif dönemdeki VRS, VAS değerleri ve 24 saatlik toplam tramadol tüketimi açısından karşılaştırıldığında, gabapentin grubu ile tek başına tramadol grubu veya tramadol/parasetamol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elde ettiğimiz sonucu destekler nitelikte olan ve Ko SH ve ark.²² tarafından yapılan çalışmada, kronik diabetik periferik nöropatik ağrılı hastalarda gabapentin ile tramadol/parasetamol kombinasyonunun analjezik etkinliğinin birbirine benzer olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda postoperatif 12.saatte ek analjezik gereksiniminin parasetamol grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Grup T'de %0 iken, Grup TP'de %16,7).

Gabapentin intraoperatif hemodinamiyi etkilememektedir, bu etkisi onun tercih nedenlerinden biridir. Çalışmamızda gruplar hemodinamik veriler açısından karşılaştırıldığında bir fark saptanmamıştır. Gabapentinin en sık görülen yan etkileri arasında somnolans (%20), baş dönmesi (% 18), ataksi (%13) ve halsizlik (%11) sayılabilir.¹⁸ Gruplarda baş dönmesi ve halsizlik açısından bir fark olmamasına rağmen çift görmenin postoperatif 5.dakikada gabapentin grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çift görme insidansı Grup TG'de %27,8, Grup TP'de %5,6, Grup T'de ise %0 (p= 0,014) olarak saptanmıştır.

Preemptif uygulanan gabapentin postoperatif analjezi amacıyla verilen opioidlere bağlı yan etkilerde de azalmaya neden olmaktadır. Gabapentinin bulantı kusma üzerine önleyici etkinlikleri henüz net değildir. Guttoso ve ark.²³ kemoterapi uygulanan göğüs kanserli olgularda gabapentinin akut (ilk 24 saat) ve geç başlangıçlı (2-5 gün) bulantı ve kusma üzerine antiemetik etkinliğini göstermişlerdir. Pandey ve ark.²⁴ laparoskopik kolesistektomilerde operasyon 2 saat kadar önce 600 mg gabapentini plasebo ile karşılaştırmışlar ve gabapentin ile postoperatif bulantı ve kusmanın azaldığını (%37,8 - %60) bildirmişlerdir. Khademi ve ark.²⁵ ise ASA I-II 18 - 60 yaş arası açık kolesistektomi uygulanan hastalarda gabapentinin plaseboya göre postoperatif bulantı ve kusma insidansını azalttığını (%36 - %65,2) bildirmişlerdir. Ali M. ve ark.²⁶ ise gününbirlik laparoskopik cerrahide tek başına tramadol ile tramadol/parasetamol kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmalarında tek başına tramadola göre tramadol/parasetamol kullanılan grupta postoperatif bulantının daha az olduğunu vurgulamışlardır (p=0,001). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda postoperatif bulantı ve kusma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak meme küçültme operasyonlarında preemptif oral yoldan uygulanan

tramadol, tramadol/gabapentin ve tramadol/parasetamolun postoperatif ağrı skorlarını ve 24 saatlik total tramadol tüketimini etkilemediği ve 12. saat dışında ek analjezik gereksiniminin fark göstermediği, gabapentin grubunda çift görme dışında yan etkilerin benzer olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Mitchell RW, Smith G. The Control of acute post-operative pain. *Br J Anaesth.* 1989; 63: 147-58
- Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü, *Ağrı.* 2004; 16: 42-3.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 879-923.
- Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs.* 2000; 60: 139-76
- Katz J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth.* 2001; 48: 105-14
- Carlsson KH. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents, metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain.* 1988; 32: 313-26.
- Bannwarth B. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol.* 1992; 34:79-81.
- Tang R, Evans H, Chaput A, Kim C. Multimodal analgesia for hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2009; 40:377-87.
- Casali R, Lepri A, Cantini Q, Landi S, Novelli GP. Comparative study of the effects of morphine and tramadol in the treatment of postoperative pain. *Minerva Anestesiolo.* 2000; 66: 147-52.
- Wang F, Shen X, Xu S, Liu Y. Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pharmacol Rep.* 2009; 61: 1198-20.
- Hernandez-Palazon J, Tortosa José A, Juan F, Martínez-L, Domingo PF. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg.* 2001; 92:1473-6.
- Avellaneda C, Gómez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, S. de la Cuesta F, The effect of a single intravenous dose of metamizol 2g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17: 85-90.
- Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, Koppert W. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain.* 2008; 136: 262-70.
- Emir E, Serin S, Erbay RH, Sungurtekin H, Tomatir E. Tramadol versus low dose tramadol-paracetamol for patient controlled analgesia during spinal vertebral surgery. *Kaohsiung J Med Sci.* 2010; 26: 308-15.
- Stephan A. Schug. Combination analgesia in 2005—a rational approach: focus on paracetamol–tramadol. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 16–S21.
- Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog.* 2001; 48: 79-81.
- Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig.* 2010; 30: 711-38.
- Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia.* 2002; 57:451-62.
- Rowbothm DJ. Gabapentin: a new drug for postoperative pain? Editorial II. *Br J Anaesth.* 2006; 96: 152–5.
- Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, Raza M, Behari S, Singh RB, Singh U, Singh PK. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2005; 17: 65-8.
- Grover VK, Mathew PJ, Yaddanapudi S, Sehgal S. A single dose of preoperative gabapentin for pain reduction and requirement of morphine after total mastectomy and axillary dissection: randomized placebo-controlled double-blind trial. *J Postgrad Med.* 2009; 55: 257-60.

22. Ko SH, Kwon HS, Yu JM, Baik SH, Park IB, Lee JH, Ko KS, Noh JH, Kim DS, Kim CH, Mok JO, Park TS, Son HS, Cha BY. Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2010; 27: 1033-40.
23. Guttuso T Jr, Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet.* 2003; 361: 1703-5.
24. Pandey CK, Priye S, Ambesh SP, Singh S, Singh U, Singh PK. Prophylactic gabapentin for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Postgrad Med.* 2006; 52: 97-100.
25. Khademi S, Ghaffarpassand F, Heiran HR, Asefi A. Effects of Preoperative Gabapentin on Postoperative Nausea and Vomiting after Open Cholecystectomy: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Med Princ Pract.* 2010; 19: 57-60.
26. Ali M, Khan FA. Comparison of analgesic effect of tramadol alone and a combination of tramadol and paracetamol in day-care laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26: 475-9

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Yasemin Güneş
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
01330 Balcalı-ADANA
e-mail: hatipogluzehra@gmail.com

geliş tarihi/received :11.01.2013
kabul tarihi/accepted:04.02.2013