



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Preemptif oral tramadol-pregabalin ile tramadol-parasetamol kombinasyonunun postoperatif tramadol tüketimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Comparison of effects of preemptive oral pregabalin-tramadol combination and parasetamol-tramadol combination administration on postoperative tramadol consumption in breast reduction surgery

Murat Türkeün Ilginel¹, Demet Laflı Tunay¹, Yasemin Güneş¹, Feride Karacaer¹, Ebru Biricik¹, Özge Ilginel², Şule Cüneyitoğlu³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Adana Şehir Hastanesi, Adana, Turkey

³Adana İl Sağlık Müdürlüğü Seyhan Devlet Hastanesi, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44 (Suppl 1):181-181-189.

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate the efficacy of preemptive oral tramadol-placebo, tramadol-pregabalin and tramadol-paracetamol combination on postoperative tramadol consumption in patients undergoing breast reduction operation.

Materials and Methods: Sixty adult patients between 18-65 years of age, undergoing breast reduction surgery were included in this study, randomly divided into three groups. Each of groups were received 35 mg drop tramadol one hour before surgery. Additionally Group I (n=20) patients received 75 mg pregabalin tablet and Group II (n=20) patients received 500 mg paracetamol tablet preoperatively, and Group III (n=20) patients accepted as control group. 30 minutes before the end of operation Postoperative 24 hour pain scores, total tramadol consumption, supplement analgesic requirement, extubation, recovery time and side effects were recorded.

Results: Postoperative 10th and 60th min Visual Analogue Scale scores were lower in group II compared to others. The consumption of tramadol in Group I was lower than the others when the total amount of tramadol consumption was grouped as $120 \text{ mg} \geq$ and $120 \text{ mg} <$.

Conclusion: The combinations of pregabalin and tramadol and paracetamol and tramadol did not cause any difference in terms of postoperative pain scores, 24-hour total tramadol consumption compared with tramadol alone.

Key words: Analgesia, paracetamol, pregabalin, tramadol.

Öz

Amaç: Çalışmamızda preemptif oral tramadol-placebo, tramadol-pregabalin ve tramadol-parasetamol kombinasyonlarının postoperatif tramadol tüketimi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya meme küçültme ameliyatı yapılacak, 18-65 yaş aralığında, 60 hasta alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Operasyondan bir saat önce her üç gruba tramadol 35 mg oral damla ile grup I'e (n=20) pregabalin 75 mg tablet, grup II'ye (n=20) parasetamol 500 mg tablet, grup III'e (n=20) ise placebo tablet verildi. Grupların postoperatif 24 saatlik ağrı skorları, total tramadol tüketimleri, ek analjezi ihtiyaçları, ekstübasyon ve derlenme zamanları ve yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Vizüel Analog Skala (VAS) 10. ve 60. dakika değerleri grup II'de diğer gruplardan daha düşük saptandı. Tramadol tüketiminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmakla birlikte tüketilen toplam tramadol miktarı $120 \text{ mg} \geq$ ve $120 \text{ mg} <$ olarak gruplandırıldığında grup I'de tramadol tüketimi diğer iki gruptan daha düşük saptandı.

Sonuç: Meme küçültme cerrahisinde preoperatif oral yoldan uygulanan pregabalin ve tramadol kombinasyonu ile parasetamol ve tramadol kombinasyonu tek başına tramadole göre postoperatif ağrı skorları, 24 saatlik total tramadol tüketimi ve yan etkiler açısından farklılığa yol açmamıştır.

Anahtar kelimeler: Analjezi, parasetamol, pregabalin, tramadol.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Murat Türkeün Ilginel, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: muratilginel.02@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 02.06.2019 Kabul tarihi/Accepted: 22.07.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 23.09.2019

GİRİŞ

Cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık %80'inin postoperatif ağrı yaşadığı bildirilmiştir¹. Postoperatif ağrı tedavisi hasta memnuniyetinin artırılmasını, hastanede kalım süresinin, bakım maliyetlerinin ve komplikasyonların azalmasını sağlar². Postoperatif ağrı; cerrahi ile başlar ve yara iyileşmesi ile giderek azalır. Postoperatif dönemde sempatik, endokrinolojik, metabolik değişiklikler gibi istenmeyen etkilere neden olması sebebiyle ağrı, hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Postoperatif ağrı kontrolü için kullanılan yöntemler hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmalı; yaş, hastanın kaygı düzeyi ve cerrahi prosedür göz önüne alınarak belirlenmelidir. Postoperatif ağrının giderilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan opioid analjeziklerin solunum sistemini deprese etmeleri ve gastrointestinal sistem üzerine olan istenmeyen etkileri nedeni ile kullanılan dozlarının azaltılması arzu edilir. Tüketilen dozun azaltılması beraberinde istenmeyen yan etkilerinin de azalmasını sağlayacaktır. Hedeflenmesi gereken yeterli analjezi varlığını, mümkün olan en düşük doz analjezikle sağlamak olmalıdır³. Bu amaçla preemptif analjezi, postoperatif kullanılan analjezik dozunu azaltmak için kullanılabilir. Doku hasarı ile uyarılmış ağrı sinyallerinin iletimi, periferik ve santral ağrı yollarının sensitizasyona yol açar. Preemptif analjezi bu hassasiyeti azaltmak için cerrahi girişimden önce başlatılan bir tedavi yöntemidir⁴. Preemptif analjezi, nosiseptif sistemde bu etkisi sayesinde postoperatif analjezik tedavinin daha etkili olmasını sağlayabilir. Ağrı oluşumundaki her aşamada (transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon ve persepsiyon) farklı süreçlerin meydana geldiği görülür. Farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi sinerjik etkileşim ile analjezik gereksinimini azaltacağı gibi başarılı bir analjezi de sağlayacaktır.

Preemptif analjezi amacıyla çeşitli ilaçlar ve rejyonel blok yöntemleri denenmiştir⁴. Bu ilaçlar arasında lokal anestezikler, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, parasetamol ve opioidler başta gelmektedir. Kullanılan bu ajanlar arasında etki düzeylerinde farklılıklar gösterilmiştir⁵.

Tramadol, mü reseptörlerine düşük afiniteyle bağlanan, noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederek spinal kordda ağrı iletimi üzerindeki inhibitör etkileri arttıran, sentetik bir opioiddir⁶.

Diğer güçlü opioidlere göre daha az yan etkisi olan tramadol; oral, intramuskuler (i.m.), intravenöz (i.v.) ve epidural uygulamalarda kullanılabilir^{6,7}. Pregabalin bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur. Çalışmalar pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ($\alpha 2$ - δ proteini) bağlanarak [3H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir⁸. Pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır⁹. Çeşitli çalışmalarda, ameliyat sonrası opioid koruyucu (opioid sparing) etkisi ile pregabalin etkili bir analjezik olarak rapor edilmiştir¹⁰⁻¹³. Parasetamol oral, rektal ve intravenöz formülasyonu mevcut olan, hafif ve orta ağrı yönetiminde etkin ve güvenle kullanılan bir analjeziktir. Parasetamol merkezi sinir sistemine esas olarak santral siklooksijenazı (COX) inhibe ederek ve spinal kordda nosiseptif sinyal iletiminin inhibisyonu yoluyla serotoninergic yolları aktive ederek etki eden bir non-opioid ajandır¹⁴.

Son yıllarda ağrı yönetimi tekli ajanlara kıyasla daha fazla etkinlik ve daha iyi bir güvenlik profili sağlamak için tamamlayıcı farmakokinetik ve farmakodinamik profilleriyle kombine analjezik ilaçların terapötik potansiyellerine odaklanmıştır. İki veya daha fazla sayıda ajanın kombine edilmesi aditif veya sinerjistik analjezik etkiye yol açabilir, böylelikle daha düşük dozlar ile daha yüksek etkinlik ve daha az yan etki ile karşılaşmak mümkün olabilir. Biz çalışmamızda meme küçültme cerrahisi uygulanacak olan hastalarda preoperatif pregabalin ve tramadol kombinasyonu ile parasetamol ve tramadol kombinasyonunun yalnızca preoperatif tramadole göre primer olarak, postoperatif ağrı skorları ve tramadol tüketimi üzerine etkilerini, sekonder olarak da yan etkiler açısından etkinliklerini kıyaslamayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalında gerçekleştirilen çalışmamız hastanemiz etik komite onayı (22.03.2012-5/4) ve hastaların yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra, tek merkezli, randomize tek kör çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya genel anestezi altında elektif meme küçültme cerrahisi uygulanacak, 18-65 yaş arası, ASA I-II grubu, çalışmaya katılmayı kabul eden 64 hasta alındı. İleri derecede sistemik hastalığı bulunan ve

çalışma protokolünde yer alan herhangi bir ilaca karşı alerjisi olan 4 hasta çalışma protokolü dışında bırakıldı.

Uygulama

Hastalar bilgisayar aracılı randomizasyon yöntemi kullanılarak rasgele numaralandırıldı. Ayrıca çalışma dışında yer alan bir yardımcı personel tarafından tablet formundaki ilaçların (pregabalin tablet 75 mg, parasetamol tablet 500 mg ve plasebo tablet) her biri rastgele 1'den 60'a kadar numaralandırıldı ve hastalar operasyondan 1 saat önce 35 mg tramadol damlanın yanında kendi numaralarına karşılık gelen tableti oral yoldan aldılar. Böylelikle operasyondan 1 saat önce grup I'deki hastalar 35 mg tramadol damla ve 75 mg pregabalin tablet, grup II'deki hastalar 35 mg tramadol damla ve 500 mg parasetamol tablet, grup III'teki hastalar 35 mg tramadol damla ve plasebo tablet aldılar.

Operasyon odasına alınan hastalara standart genel anestezi monitörizasyonu (elektrokardiyografi, non-invaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, end-tidal karbondioksit) uygulandıktan sonra anestezi indüksiyonunda 3-5 mg/kg sodyum pentotal, 0,1 mg/kg vekuronyum bromid kullanıldı. Anestezi idamesi %1-2 sevofluran ve %40-60 O₂-N₂O ile sağlandı. Tüm hastalara operasyon bitiminden 30 dakika önce tramadol (1 mg/kg, iv) ve bulantı-kusma için metoklopramid HCl (10 mg, iv) uygulandı. Postoperatif analjezide HKA yöntemi ile tramadol (300 mg tramadol/100 cc salin, bolus doz 0,2 mg/kg, kilitli kalma süresi 15 dakika, bazal infüzyonsuz) uygulaması planlandı. Ek analjezik olarak VAS > 4 sahip olan hastaların tedavi protokolüne diklofenak sodyum (75 mg, im) eklendi.

Tüm hastalar için yaş, kilo, boy, cerrahi süre, sağ ve sol memeden çıkarılan doku miktarı, postoperatif dönemde ekstübasyon zamanı, derlenme zamanı kaydedildi. Olgularda postoperatif Vizüel Analog Skala (VAS) düzeyleri, total tramadol tüketimi, olası yan etkiler (bulantı, kusma, çift görme, sersemlik) ve ek analjezi ihtiyacı derlenme odasında 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda ve hastanın yatırıldığı serviste 4, 8, 12, 24. saatlerde anestezi tarafından kaydedildi.

Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı derecesinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden bir tanesidir¹⁵. Farklı tipleri için Türkçe

geçerlilik güvenilirlik çalışmaları mevcut olmasına rağmen çalışmamızda kullanılan tür için çalışma yoktur. Ağrının şiddetinin yanında efektif komponentinin de ölçümü (hastanın ağrı dolayısıyla kendisini ne kadar kötü hissettiği) hakkında bilgi verir. Vizüel Analog Skala, yatay veya dikey eksenle çizilmiş 10 cm (veya 100 mm) uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda "ağrı yok", diğer ucunda "hayal edilebilen ya da olabilecek en kötü ağrı" kelimesi bulunur. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere işaret koyması istenir. En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe cm veya mm cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değeri belirlenir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel incelemeler: Verilerin istatistiksel analizinde Windows için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago, IL19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Çalışmaya ait verilerin dağılımı ile ilgili ön değerlendirme, Kolmogorof Smirnof testi ile yapıldı. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı.

Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında iki alt grup karşılaştırmaları Post Hoc testi olan Bonferroni veya Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi ile yapıldı. Zaman içindeki değişimleri incelemede Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Çalışmada güven aralığı %95 olarak belirlendi, istatistiksel anlamlılık değeri p<0,05 olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yapılan karşılaştırmalar sonucunda gruplara ait demografik veriler arasında istatistiksel farklılık olmadığı saptandı (Tablo 1). Her iki memeden çıkarılan kitle miktarı ve operasyon süreleri arasında gruplar arası farklılık saptanmadı (Tablo 2). Operasyon sonunda ekstübasyon süresi, operasyon sonunda göz açma süresi, operasyon sonunda sözlü uyarana cevap verme süreleri arasında gruplar arası farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 1. Hastalara ait demografik veriler

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	
Yaş (yıl)	37.10±10.59	36.50±8.33	32.40±8.96	0.23
Boy (cm)	163.75±8.19	162.55±3.65	162.75±4.95	0.79
Kilo (kg)	76.05±14.78	80.10±13.66	81.45±18.93	0.54

Tablo 2. Operasyon ile ilgili bilgiler

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	
Sağ memeden çıkarılan doku miktarı (gr)	898.95±416.73	993.30±516.00	951.20±618.58	0.85
Sol memeden çıkarılan doku miktarı (gr)	877.80±382.52	903.65±433.33	863.20±534.60	0.96
Operasyon süresi (dk)	139.00±32.91	149.60±42.35	125.75±20.21	0.13

Tablo 3. Operasyon sonrası ekstübasyon ve derlenme zamanı

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	
Operasyon sonunda ekstübasyon süresi (dk)	4.05±1.82	3.25±1.55	3.60±2.01	0.32
Operasyon sonunda göz açma süresi (dk)	5.70±2.90	5.15±2.41	5.80±2.71	0.65
Operasyon sonunda sözlü uyarana cevap verme süresi (dk)	7.10±3.68	6.70±2.96	7.85±3.30	0.43

Vizüel analog skorları açısından yapılan karşılaştırmada, 10. ve 60. dk VAS skorları dışında tüm ölçümlerde grupların VAS skorlarının benzer olduğu belirlendi. Postoperatif 10. ve 60. dk grup II'deki VAS değerleri grup I'e oranla daha düşüktü

(p=0.04 ve p=0.02). Postoperatif takip süresince VAS skorlarındaki değişim incelendiğinde, grup içerisindeki VAS skorlarının düşüş gösterdiği (p < 0.001) ve bu seyrin 3 grupta da benzer olduğu tespit edildi (p = 0.09) (Tablo 4).

Tablo 4. Postoperatif Vizüel Analog Skala skorları

Postoperatif VAS Ölçümleri	Grup I	Grup II	Grup III	P
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	
5. dk	3.50±1.91	2.3±1.95	3.00±2.38	0.13
10. dk	3.70±2.18	2.20±1.91	3.30±2.05	0.04
15. dk	3.85±1.63	2.95±1.88	3.50±1.91	0.19
30. dk	3.90±1.48	3.10±1.65	3.60±1.85	0.25
45. dk	3.65±1.6	2.75±1.59	3.10±1.97	0.16
60. dk	3.60±1.05	2.45±1.39	2.80±2.02	0.02
4. saat	2.55±0.94	2.00±1.21	2.25±1.37	0.35
8. saat	2.05±0.89	1.70±1.13	1.55±1.39	0.34
12. saat	1.70±0.8	1.60±0.88	1.25±1.07	0.30
24. saat	1.4±0.82	1.75±1.25	1.15±1.14	0.20

VAS: Vizüel analog skala

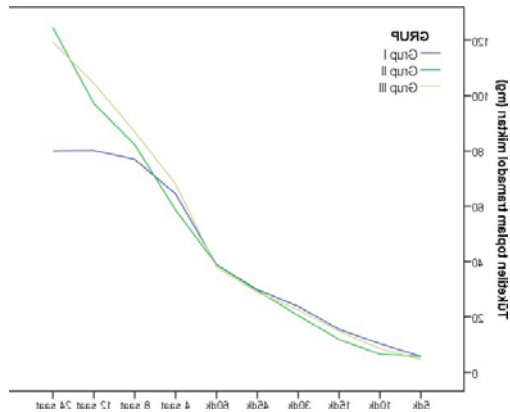
Tüm gruplarda 24 saat içerisinde kullanılan gruplardaki analjezik doz sayısının arttığı (p<0.001), ancak bu artışın gruplar arasında benzer olduğu görüldü (p=0.31). Kullanılan toplam analjezik doz sayısı ≤ 8 ile > 8'in üzeri olarak değerlendirildiğinde, grup I'de kullanılan doz sayısının diğer iki grupta

kullanılan doz sayısından daha az olduğu saptandı (p=0.01). Postoperatif olarak grup I'in ilk 1 saat içinde analjezik doz sayısının diğer gruplardan daha çok olduğu, ancak takip eden süreçte bu talebin azaldığı, diğer gruplarda ise daha çok arttığı belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Postoperatif tüketilen analjezik doz sayısı

Ölçümler Postoperatif tüketilen analjezik doz sayısı	Grup I	Grup II	Grup III	P
	(Ort±SS)	(Ort±SS)	(Ort±SS)	
5. dk	0.30±0.47	0.35±0.49	0.30±0.47	0.93
10. dk	0.65±0.49	0.40±0.5	0.50±0.51	0.29
15. dk	0.95±0.39	0.85±0.59	0.90±0.85	0.84
30. dk	1.55±0.60	1.25±0.64	1.40±1.19	0.41
45. dk	1.95±0.76	1.80±0.95	1.85±1.39	0.82
60. dk	2.55±0.89	2.25±1.07	2.45±2.19	0.51
4. saat	4.20±1.36	3.40±1.76	4.15±4.09	0.29
8. saat	5.05±1.39	4.60±2.85	5.35±4.69	0.48
12. saat	5.30±1.49	5.55±3.86	6.50±4.93	0.88
24. saat	5.40±1.54	7.55±5.98	7.40±5.30	0.86
Tüketilen toplam analjezik doz sayısı				
≤ 8	20 (% 100)	12 (% 60)	14 (% 70)	0.01
> 8	0 (% 0)	8 (% 40)	6 (% 30)	

Tüketilen toplam tramadol miktarı açısından karşılaştırıldığında, tüm gruplarda zaman içinde tüketilen toplam tramadol miktarının arttığı ($p < 0.001$), ancak bu artışın gruplar arasında benzer olduğu görüldü ($p=0.29$) (Şekil 1). Tüketilen toplam tramadol miktarı ≤ 120 mg ve >121 mg olarak derecelendirildiğinde, grup I'in tükettiği tramadol miktarının diğer iki gruba göre daha az olduğu saptandı ($p=0.01$).



Şekil 1. Postoperatif tüketilen toplam tramadol miktarı-zaman grafiği

Grup I'de 7 hastanın, grup II'de 9 hastanın, grup III'te ise 7 hastanın postoperatif 24 saat içinde ek analjezik ihtiyaçları olmuştur. Gruplar arasında bulantı-kusma, çift görme, sersemlik hissi gibi yan

etkiler açısından da istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Postoperatif dönemde hasta konforu ve ağrı ilişkili çeşitli morbiditelerin önlenmesi için, ayrıca hastanede kalış süresi ve maliyeti azaltmak için ağrının etkin ve komplikasyonsuz bir şekilde giderilmesi önemlidir. Önerilen, ağrının oluşum süreci başlamadan ağrı tedavisinin başlatılmış olmasıdır.

Opioidler, endojen opioidlerin merkezi sinir sistemindeki spesifik reseptörler üzerindeki etkilerini taklit ederek analjezi sağlar¹⁶. Akut ağrı modellerinde dorsal boynuz nöronlarının sensitizasyonunun rol aldığı gösterilmiştir^{16,17}. Postoperatif ağrı patogenezinde nöronal plastisite, periferik ve santral sensitizasyon ile COX-2 artışı rol oynamaktadır. Tüm bu mekanizmaların tek bir ajanla ortadan kaldırılması ajanın yüksek dozlarda kullanılmasına ve buna bağlı olarak istenmeyen yan etkilerin daha sık ortaya çıkmasına neden olabilir¹⁸. Bu nedenle ağrıyı kontrol altına almak amacıyla perioperatif dönemde etkili bir postoperatif analjezi için iki ya da daha fazla analjezik ajan veya tekniğin birlikte kullanıldığı multimodal tedaviye gereksinim vardır. Bu yöntemle, yüksek dozlarla ortaya çıkan yan etkiler minimize edilebilmektedir. Parasetamol, anti-inflamatuar ilaçlar ve gabapentinoidler etkin analjezi sağlarken opioid ihtiyacını ve opioidlere bağlı yan etkileri de azaltır¹⁹. Çalışmamızda operasyondan 1 saat önceki dönemde başlanan oral tramadol (35 mg) ve buna eklenen

pregabalin (75 mg tb), parasetamol (500 mg tb) ve plasebonun postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliği test edilmiştir.

Günümüzde akut postoperatif ağrının tedavisi halen istenilen düzeyde değildir ve olguların yaklaşık %75'ten fazlası cerrahi sonrasında orta derecede veya daha şiddetli ağrıdan şikayet etmektedir. Farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların %46,4'ünün cerrahi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğu gösterilmiştir²⁰. Bir başka çalışmada ise gününbirlik cerrahi hastalarının %82'sinin operasyon alanından ağrılı biçimde ayrıldığı gösterilmiştir²¹. Çalışmamızda VAS değerleri postoperatif ilk 1 saatlik dönemde maksimum 7 olarak kaydedilmiş, ortalama VAS değerlerine bakıldığında postoperatif 24 saatlik süreçte tüm takip periyotlarında ortalama VAS değerlerinin 4'ün altında ($3,9 \pm 1,48$) olduğu; yine postoperatif 24. saat ortalama VAS değerlerinin 2'nin altında ($1,75 \pm 1,25$) olduğu görülmüştür.

Tramadol, μ reseptörlerde agonist olarak ve santral sinir sisteminde 5HT3 ve noradrenalin geri alınımını inhibe ederek etki eden bir opioid analjeziktir⁶. Cerrahiye bağlı ağrıyı gidermede preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde kullanımı söz konusudur²². Preoperatif dönemde başlanan tramadolün postoperatif ağrı skorlarını ve analjezi tüketimini düşürdüğünü gösteren pek çok kanıt mevcuttur²³⁻²⁶. Ameliyat öncesi bir opioidin oral yolla sürekli salınım preparasyonunun uygulanması ve daha sonra gerektiğinde intraoperatif ve postoperatif analjezi oluşturmak için bunun kullanılmasıyla oral uygulama kavramı kabul görmüş ve tramadolün bu teknikte rol oynayabileceği düşünülmüştür²¹. Oral uygulamadan sonra tramadol, damla için 0,2 saat ve kapsül için 0,5 saat gecikme süresinden sonra neredeyse tamamen ve oldukça hızlı bir şekilde emilir²⁷. Tepe plazma konsantrasyonları (Cmaks) damlaların oral yoldan verilmesinden sonraki 1,2 saat içinde elde edilir²⁷. Tramadolün tek bir oral dozu takiben absorpsiyon derecesi neredeyse %100, biyoyararlanımı %70'tir ve absorpsiyon ile biyoyararlanım arasındaki bu %20-30'luk fark ilk geçiş metabolizmasına bağlıdır^{7,27}. Bu çalışmada oral tramadol için doz seçimi yapılırken oral tramadole ilaveten pregabalin veya parasetamol de uygulanacağından sabit doz 37,5 mg tramadol HCl + 325 mg parasetamol kombinasyonu olarak kullanılan mevcut ticari tablet form hedef alınarak her hastaya operasyondan 1 saat önce uygulanacak olan 35 mg (7 damla) oral tramadol dozu seçilmiştir.

Parasetamol analjezik ve antipiretik olan ancak anti-

enflamatuar özelliklere sahip olmayan bir anilin türevidir²⁸. Parasetamolün kesin etki mekanizması açıklanamamasına rağmen analjezik etkilerinin prostaglandin sentezinin inhibisyonu, inen serotonerjik yolların supraspinal aktivasyonu, nitrik oksit yolağının (P maddesi veya N-metil-D-aspartat aracılı) inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla büyük ölçüde merkezi etkilerin aracılık ettiği düşünülmektedir²⁸. Literatürde yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, parasetamolün opioidlerle kombine edildiğinde opioid koruyucu (opioid sparing) etkilerinin olduğu ve total opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir^{29,30}. Filitz ve arkadaşlarının insanlarda yapmış olduğu deneysel ağrı modelinde de parasetamol ve tramadol kombinasyonunun supra-additif etki ile analjezi ve antihiperaljezi sağladığı gösterilmiştir³¹. Emir ve arkadaşları 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 ağrı skorlarını önemli derecede düşük bulmuşlardır³². Schug SA, klinikte kullanılan 325 mg parasetamol ve 37,5 mg tramadol kombinasyonunda sinerjik etki sağlayan oranın kullanıldığını ve parasetamol ile tramadolun tamamlayıcı farmakokinetik profiller gösterdiğini belirtmişlerdir³³. Parasetamol hızlı etki göstererek doz alımından 20 dakika sonra analjezik etkinliği başlamakta ve ardından analjezik etkinliğin azaldığı dönemde tramadol devreye girmektedir (tramadol doz alımından yaklaşık 50 dakika sonra etkin olmaya başlayıp etkinliği rölatif plato düzeyi oluşturarak zaman içinde yavaşça azalmaktadır)³³. Erişkinlerde hafif-orta şiddetli ağrı tedavisinde tramadol/parasetamol (37,5 mg tramadol/325 mg parasetamol) kombinasyonu hızlı etki etki eder, uzun süre multimodal analjezi sağlar ve genel olarak iyi tolere edilebilmektedir³⁴. Bizim çalışmamızda meme küçültme cerrahisinde preoperatif dönemde tramadole eklenen parasetamol, yalnızca tramadol ve tramadol + pregabalin göre ağrı skorlarında, 24 saatlik analjezi tüketiminde ve yan etkilerde değişikliğe yol açmamıştır.

Üçüncü nesil antikonvülzanlar olan gabapentinoidler son zamanlarda ağrı yönetiminde analjezik veya adjuvan olarak kullanılmaktadır^{35,36}. Klinik ortamda hem pregabalin hem de gabapentin tek başına uygulanmakta ya da enflamatuar, visseral, nöropatik ve postoperatif ağrı dahil olmak üzere akut ve kronik

ağrının tedavisinde kombine edilmektedir^{35,37,38}. Gabapentinin ve pregabalinin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir³⁹. Santral nöronal sensitizasyonun postoperatif ağrı ile amplifikasyona uğrayacağı ve inflamatuvar travma veya cerrahi stimülasyon öncesinde preoperatif gabapentinin verilmesi ile santral sensitizasyonun azaltılabileceği belirtilmiştir⁴⁰. Nitekim cerrahi sonrası ağrıyı ve opioid tüketimini düşürdüğü gösterilmiştir^{41,42}. Tramadol ve pregabalin kombinasyonu her ikisinin de oral olarak alındığında aktifleşmesi, yeterli dağılım hacmine sahip olması, kan beyin bariyerini geçmesi; tramadol %20 oranında proteine bağlanırken pregabalinin plazma proteinlerine bağlanmaması dolayısıyla ilaç etkileşimlerinin düşük olması gibi uygun farmakokinetik özellikleri dolayısıyla ağrı tedavisinde arzu edilir hale gelmiştir^{6,42,43}. Tramadole eklenen pregabalinin akut ağrı modellerinde daha düşük analjezik dozlarda analjezik etkiyi artırdığı gösterilmiştir^{44,45}.

Preoperatif dönemde tek doz uygulanan pregabalinin postoperatif analjezik etkinliğini değerlendiren çalışmalarda pregabalin dozu 150-300 mg olarak seçilmiştir⁴⁶⁻⁴⁹. Bu çalışmalarda sersemlik hissi gibi pregabalin ilişkili bazı yan etkiler yüksek dozlarda daha büyük oranda bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda daha düşük analjezik dozlarda daha yüksek etkinlik ve daha düşük yan etki oranı elde etmeyi hedefleyerek tramadole eklediğimiz pregabalin dozunu 75 mg olarak seçtik. Çalışmamızda tramadole eklenen pregabalin, yalnızca tramadol ve tramadol + parasetamole göre ağrı skorlarında, analjezi tüketiminde ve yan etki oranında istatistiksel anlamalı farklılığa yol açmamıştır; ancak 24 saatlik total analjezi tüketimi bu grupta daha düşük görülmüştür. Bununla beraber lineer farmakokinetiğe sahip pregabalinin [tepe plazma konsantrasyon zamanı 1-2 saat⁵⁰] verildiği grupta postoperatif ilk bir saatte ağrı skorları ve analjezi tüketimi diğer gruplara kıyasla daha yüksek olmuştur. Yakın zamanlı bir çalışmada pregabalin, preoperatif dönemde 75 mg ve 150 mg olacak şekilde spinal anestezi altında vajinal histerektomi geçiren hastalara verilerek iki farklı dozun etkinliği test edilmiş ve her iki dozda ağrının giderilmesinde ve analjezi tüketiminin azalmasında başarılı olduğu ancak 150 mg'ın ağrıyı gidermede daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır⁵¹. Bizim çalışmamızda da preoperatif tek doz olarak uygulanan pregabalin dozunun meme küçültme cerrahisi için düşük kalmış olabileceği kanısındayız. Benzer şekilde minör jinekolojik cerrahi planlanan kadınlarda yapılan bir

çalışmada da cerrahiden 1 saat önce uygulanan oral pregabalinin (100 mg) ağrı skorları, fentanil tüketimi veya derlenme özellikleri açısından plaseboya üstün olmadığı gösterilmiştir⁵².

Çalışmamızda her üç grupta 20 hasta bulunması kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Bu çalışmanın sonuçlarını destekleyecek daha geniş hasta serisi içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Meme küçültme cerrahisinde preoperatif oral yoldan uygulanan pregabalin ve tramadol kombinasyonu ile parasetamol ve tramadol kombinasyonu tek başına tramadole göre postoperatif ağrı skorları, 24 saatlik total tramadol tüketimi ve yan etkiler açısından farklılığa yol açmamaktadır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: MTI; Veri toplama: ÖI; Veri analizi ve yorumlama: -; Yazı taslağı: -; İçeriğin eleştirilip incelenmesi: YG; Son onay ve sorumluluk: MTI, DLT, YG, FK, EB, ÖI, ŞC; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: EB; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : MTI; Data acquisition: ÖI; Data analysis and interpretation: -; Drafting manuscript: -; Critical revision of manuscript: YG; Final approval and accountability: MTI, DLT, YG, FK, EB, ÖI, ŞC; Technical or material support: -; Supervision: EB; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be under managed. *Anesth Analg*. 2003;97:534-40.
2. Recart A, Duchene D, White PF, Thomas T, Johnson DB, Cadeddu JA. Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy. *J Endourol*. 2005;19:1165-9.
3. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77:1048-56.
4. Dahl JB, Møiniche J. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. 2004;71:13-27.
5. Katz J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*. 2000;48:169-73.
6. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:879-923.
7. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000;60:139-76.
8. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *Euro Neuropsychopharmacol*. 2006;16:128-33.
9. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications.

- Ann Pharmacother. 2005;39:2029–37.
10. Imani F, Rahimzadeh P. Gabapentinoids: gabapentin and pregabalin for postoperative pain management. *Anesth Pain Med.* 2012;2:52–3.
 11. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg.* 2007;104:1545–56.
 12. Kohli M, Murali T, Gupta R, Khan P, Bogra J. Optimization of subarachnoid block by oral pregabalin for hysterectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011;27:101–5.
 13. Ghai A, Gupta M, Hooda S, Singla D, Wadhwa R. A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. *Saudi J Anaesth.* 2011;5:252–7.
 14. Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:562–5.
 15. Freyd M. The graphic rating scale. *J Educ Psychol.* 1923;43:83–102. doi: 10.1037/h0074329.
 16. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11.Ed., New York: McGraw-Hill, 2006.
 17. Lascelles BD, Waterman AE, Cripps PJ, Livingston A, Henderson G. Central sensitization as a result of surgical pain: Investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. *Pain.* 1995;62:201–12.
 18. Marks K, Nelson C, Lautenschlager P. Antibiotic impregnated acrylic bone cement. *J Bone and Joint Surg.* 1976;58-A:358–64.
 19. Tang R, Evans H, Chaput A, Kim C. Multimodal analgesia for hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 2009;40:377–87.
 20. Poisson-salomon AS, Brasseur L, Lory C C M, Durieux P. Audit de la prise en charge de la douleur postopertoire. *La Presse Medikale.* 1996;25:1013–7.
 21. McHugh GA. The management of pain foolowing day-case surgery. *Anaesthesiol.* 2002;57:2705.
 22. Budd K. The role of tramadol in acute pain management. *Acute Pain.* 1999;2:189–96.
 23. Zavareh SM, Kashefi P, Saghaei M, Emami H. Pre-emptive analgesia for reducing pain after cholecystectomy: Oral tramadol vs. acetaminophen codeine. *Adv Biomed Res.* 2013;2:12.
 24. Kumar KP, Kulkarni DK, Gurajala, I, Gopinath R. Pregabalin versus tramadol for postoperative pain management in patients undergoing lumbar laminectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Pain Res.* 2013;6:471–8.
 25. 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;61:1198–205.
 26. Fahim M, Abbasi SI, Malik NA, Khan JS, Hassan H, Khan MM. Preemptive analgesia with intravenous tramadol for postoperative pain management in patients undergoing inguinal hernioplasty: a randomized controlled trial. *Journal of The Society of Surgeons of Pakistan.* 2016;32:143–9.
 27. Lintz W, Becker R, Gerloff J, Terlinden R. Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations. 4th communication: drops (without ethanol). *Arzneimittelforschung.* 2000;50:99–108.
 28. Mattia C, Coluzzi F, Sarzi Puttini P, Vigano R. Paracetamol/ tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. *Minerva Med.* 2008;99:369–90.
 29. 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.
 30. Avellaneda C, Gómez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, S. de la Cuesta F. 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.
 31. Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J et al. Supraadditive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain.* 2008;136:262–70.
 32. 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.
 33. Stephan A. Schug. Combination analgesia in 2005—a rational approach: focus on paracetamol– tramadol. *Clin Rheumatol.* 2006;25:16–21.
 34. 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.
 35. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237–51.
 36. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31:206–19.
 37. Durkin B, Page C, Glass P. Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:2751–8.
 38. Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more “pharmaceutically elegant” gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3:274–87.
 39. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. Protective premedication: an option with gabapentin and related Drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:1130–6.

40. Werner FM, Frederick M, Perkins K, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26:322-8.
41. Freedman BM, O'Hara E. Pregabalin has opioid sparing effects following augmentation mammoplasty. *Aesthet Surg J.* 2008;28:421-4.
42. Gajraj NM. Pregabalin: Its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg.* 2007;105:1805-15.
43. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* 2004;45:13-8.
44. Keyhanfar F, Meymandi MS, Sepehri G, Rastegaryanzadeh R, Heravi G. Evaluation of antinociceptive effect of pregabalin in mice and its combination with tramadol using tail flick test. *Iran J Pharm Res.* 2013;12:483-93.
45. Meymandi MS, Keyhanfar F. Pregabalin antinociception and its interaction with tramadol in acute model of pain. *Pharmacol Rep.* 2012;64:576-85.
46. Bornemann-Ciment H, Lederer AJ, Wejbor M, et al. Preoperative pregabalin administration significantly reduces postoperative opioid consumption and mechanical hyperalgesia after transperitoneal nephrectomy. *Br J Anaesth.* 2012;108:845-9.
47. Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, Kim HJ, Nam KH, Shim YH. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: A randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2010;24:2776-81.
48. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 2008;100:700-4.
49. Spreng UJ, Dahl V, Raeder J. Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and preoperative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:571-6.
50. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs.* 2005;65:111-8.
51. Rajappa GC, Vig S, Bevanaguddaiah Y, Anadaswamy TC. Efficacy of pregabalin as premedication for post-operative analgesia in vaginal hysterectomy. *Anesth Pain Med.* 2016;6:e3491.
52. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty A. Randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg.* 2007;105:1449-3.