

Preemptif deksketoprofen kullanımının postoperatif ağrı ve tramadol tüketimine etkisi

The effects of preemptive dexketoprofen use on postoperative pain relief and tramadol consumption

İnci KARA,¹ Sema TUNCER,² Atilla EROL,³ Ruhiye REİSLİ²



Özet

Amaç: Bu çalışmada preemptif deksketoprofenin, postoperatif ağrı ve tramadol tüketimine etkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: ASA I-II grubu 50 olgu çalışmaya alındı ve rasgele iki gruba ayrıldı. Operasyondan bir saat önce Grup 1'e 25 mg oral deksketoprofen, Grup 2'ye oral plasebo verildi. Bütün olgulara standart genel anestezi uygulandı. Cerrahinin sonunda intravenöz hasta kontrollü analjezi cihazı ile tramadol uygulandı. Ağrı şiddeti VAS ile postoperatif 1., 8. ve 24. saatlerde değerlendirildi. Tramadol tüketimi, yan etkiler ve hasta memnuniyeti kaydedildi.

Bulgular: Ağrı skorları ve tramadol tüketimi Grup 1'de daha düşük bulundu ($p<0.05$). Bulantı ve kusma Grup 2'de daha fazla görülürken, hasta memnuniyeti Grup 1'de daha iyiydi ($p<0.05$).

Sonuç: Preemptif olarak verilen deksketoprofen, postoperatif tramadol ihtiyacını ve yan etki insidansını azaltmaktadır.

Anahtar sözcükler: Deksketoprofen; postoperatif ağrı; tramadol.

Summary

Objectives: In this study, the efficacy of preemptive dexketoprofen usage on postoperative pain relief and tramadol consumption was evaluated.

Methods: Fifty American Society of Anesthesiologists (ASA)-I or ASA-II patients undergoing plastic surgery were randomized into two groups. Group 1 received dexketoprofen 25 mg and Group 2 received placebo tablets 1 hour (h) before surgery. All patients received a standard anesthetic protocol. At the end of the surgery, all patients received intravenous tramadol with Patient Controlled Analgesia (PCA) device. Pain scores was evaluated with visual analog scale during the postoperative 1st, 8th and 24th h. Tramadol consumption, adverse effects and patient satisfaction were recorded.

Results: The pain scores and tramadol consumption were significantly lower in Group 1 ($p<0.05$). Nausea and vomiting were observed more in Group 2 than Group 1, and patient satisfaction was better in Group 1 ($p<0.05$).

Conclusion: Preemptive use of dexketoprofen reduced postoperative tramadol consumption and incidence of adverse events.

Anahtar sözcükler: Dexketoprofen; postoperative pain; tramadol.

9. Ulusal Ağrı Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur (16-19 Mayıs 2007, İstanbul).
Presented at the 9th National Algology Congress (May 16-19, 2007, Istanbul, Turkey).

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya;
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, ²Algoloji Bilim Dalı, ³Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

¹Konya Training and Research Hospital, Konya;
Departments of ²Algology, ³Anesthesiology and Reanimation, Selçuk University Meram Medical Faculty, Konya, Turkey

Başvuru tarihi - 25 Ağustos 2009 (Submitted - August 25, 2009) Düzeltme sonrası kabul tarihi - 12 Şubat 2010 (Accepted after revision - February 12, 2010)

İletişim (Correspondence): Dr. İnci Kara. Alavardı M., Kadim Sok., No: 4a-2, 42090 Konya, Turkey.

Tel: +90 - 332 - 444 06 42 e-posta (e-mail): drincikara@yahoo.com

Giriş

Preemptif analjezi cerrahi girişim öncesi tedaviye başlayarak cerrahi sırası ve sonrasında gelişebilecek nosiseptif uyarının modülasyonu ve dolayısıyla cerrahi sonrası analjezik ihtiyacını azaltmayı hedefleyen bir uygulamadır.^[1,2]

Preemptif analjezi sağlamada hem nosiseptif uyarıyı inhibe eden hem de endojen antinoseptif sistemi aktive eden ilaçlar kullanılır. Bunlar arasında lokal anestetikler, non-steroid anti enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), parasetamol, opioidler, magnezyum, sitokin sentez inhibitörleri, ketamin ve trisiklik antidepresanlar yer alır.^[3] Bu ilaçlar preemptif analjezi sağlamada tek başlarına kullanıldıkları gibi birlikte de kullanılarak farklı etki mekanizmaları üzerinden analjezik etkinlik arttırılmakta ve yan etki insidansı azaltılmaktadır.^[4] Opioidler ile NSAİİ'nin birlikte kullanımı opioid tüketimini ve opioidlere bağlı gelişen yan etki insidansını azaltmaktadır.^[5,6]

Nosisepsiyonun moleküler mekanizmasını anlamaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır ve bunun cerrahi doku yaralanması sonrası ortaya çıkan prostaglandinler ve sitokinler ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkiden hareketle potent protaglandin inhibisyonu yapan NSAİİ'lerin antinoseptif özellik gösterdiği varsayılmış ve bu ilaçların ağrı tedavisindeki etkinliği kabul edilmiştir.^[3,7]

Deksketopofen, NSAİİ'nin arylpropiyonat ailesinden rasemik bir karışım olan ketopofenin aktif enantiyomeridir. Ketopofene göre daha lipofilik olması ve molekülüne trometamol (36.9 mg) eklenerek çözünürlüğünün arttırılmış olması deksketopofenin etkisinin daha hızlı başlamasına ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az görülmesine neden olur. Bu durum ketopofene göre onu daha avantajlı yapar. Oral uygulamadan yaklaşık 30 dk sonra C_{max} 'a ulaşır ve eliminasyonun hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz.^[8] Deksketopofen preemptif olarak ortopedik cerrahi, diş hekimliği cerrahisi ve jinekolojik cerrahilerde kullanılmış ve etkin olduğu gösterilmiştir.^[9-11]

Bu çalışmada, tek doz oral olarak uygulanan deksketopofenin greft ve flep onarımı yapılacak olan olgularda analjezik ihtiyacı, yan etki insidansı ve has-

ta memnuniyeti üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra ASA I-II grubu plastik cerrahi kliniğince greft ve flep onarımı planlanan, bilinen kalp, böbrek, karaciğer, hematolojik hastalık, peptik ülser, gastrointestinal kanama, alerji, kronik ağrı öyküsü, rutin analjezik kullanımı ve son 24 saat içerisinde analjezik kullanımı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve iletişim kurabilen 50 olgu çalışmaya alındı.

Preoperatif vizitte tüm olgulara hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazının (Abbott Pain Manager, Abbott laboratories, Chicago, IL) kullanımı ve vizüel analog skala (VAS; 0 = Ağrı yok ve 10 = olabilecek en şiddetli ağrı) hakkında bilgi verildi. Olgular kapalı zarf yöntemi ile rastgele bir grupta 25 kişi olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1 deksketopofen, Grup 2 kontrol grubu olmak üzere belirlendi. Cerrahiden bir saat önce Grup 1'e 25 mg deksketopofen, Grup 2'ye plasebo ağızdan verildi. Tüm olgulara standart genel anestezi yöntemi uygulandı. Anestezi indüksiyonunda propofol (2 mg/kg), fentanil (2 mg/kg) ve rokuronyum (0.5 mg/kg) uygulanan olguların anestezi idamesi %1-2 sevofloran ve %50'lik N_2O/O_2 karışımı ile sağlandı.

Olguların postoperatif takip ve değerlendirmeleri çalışma grubu hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı. Derlenme odasında VAS >3 ağrı tarifleyen hastalara 1 mg/kg intravenöz tramadol uygulandı ve sonrasında analjezi HKA cihazı ile (Bolus doz: 20 mg tramadol ve kilitli kalma süresi: 10 dk) sağlandı. Aldrette skoru 9 ve üzeri hastalar servislerine gönderildi. Cerrahi sonrası ağrı değerlendirilmesi 1., 8. ve 24. saatlerde yapıldı.

Tramadol tüketimi, gastrointestinal (bulantı, kusma, dispepsi gibi) ve diğer yan etkiler, hasta memnuniyeti (çok iyi, iyi, fena değil, kötü, çok kötü) kaydedildi. Veriler ort ± SD ve sayı olarak belirtildi. İstatistiksel analizde ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri her iki grupta benzerdi (Tablo 1). Çalışma sü-

Tablo 1. Olguların özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri (ort±SD)

	Grup 1	Grup 2
Yaş (yıl)	33.8±11.0	35.3±11.2
Vücut ağırlığı (kg)	71.5±21.2	73.4±12.2
Anestezi süresi (dk)	116.8±66.6	117.8±52.6
Cerrahi süresi (dk)	111.5±66.4	115.1±51.6

recinde herhangi bir nedenle çalışmadan çıkarılan bir olgu olmadı. VAS skorları değerlendirildiğinde deksketoprofen grubundaki VAS skorları daha düşüktü ($p<0.05$). Toplam tramadol tüketimi, analjezik isteği (DEM) ve hastaya analjezik sunumu (DEL) deksketoprofen grubunda daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Yan etkiler ve hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında fark vardı ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tartışma

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bu çalışmanın en kayda değer bulgusu operasyon öncesi tek doz şeklinde uygulanan deksketoprofenin postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığıdır. Yapılan pek çok deneysel çalışma göstermiştir ki operasyon öncesi uygulanan analjezinin post travmatik hiperaljeziyi önleyerek operasyon sonrası ağrı gelişimi ihtimalini azaltmaktadır.^[1] Ne yazık ki klinik çalışmalar her zaman bu hipotezi deklememektedir.^[3,12] Bu durumun hem postoperatif travmanın içerdiği alanın büyüklüğü hem de nosiseptif uyarının kullanılan ilacın etkinliğinden daha uzun sürmesi ile açıklanabileceği ifade edilmektedir.^[1,2] Bu nedenle biz çalışmamıza minör cerrahi olarak kabul edilebilecek geniş cilt alanını kapsamayan greft ve flep onarımlarını içeren plastik cerrahi operasyonlarını dahil etmeyi planladık ve kullandığımız ilacı preoperatif olarak uyguladık.

Tablo 2. Olguların VAS değerleri ve toplam tramadol tüketimi (ort±SD)

	Grup 1	Grup 2
Tramadol tüketimi (mg/24 sa)	312.4±182.4	560.0±254.2
HKA analjezik sunumu (DEL)	15.5±9.3	27.9±12.8
HKA analjezik isteği (DEM)	33.5±23.5	140.9±160.1
Postoperatif 1. saat VAS	4.9±2.1	7.7±1.3
Postoperatif 8. saat VAS	4.0±2.0	5.2±0.7
Postoperatif 24. saat VAS	0.7±1.1	3.0±0.7

Tablo 3. Yan etkiler ve hasta memnuniyeti

	Grup 1	Grup 2
Bulantı*		
Yok	19	9
Var	6	16
Hasta memnuniyeti**		
Çok iyi	17	6
İyi	8	16
Fena değil	0	3

* $p=0.001$; ** $p=0.001$; $\chi^2=15.1$.

Cerrahi travma periferik ve santral sinir sisteminin sensitizasyonunda rol oynayan COX-2 ve prostaglandin sentezini sırasıyla aktive eder. Bunun ötesinde spinal seviyedeki COX-2 up-regülasyonunun inhibisyonu preoperatif uygulanan NSAİİ'nin etkinliğinde anahtar rol üstlenmektedir.^[2,13] Bu doğrultuda çalışmamızda, ülkemizde klinik kullanımda kendine yer edinen NSAİİ'lerden deksketoprofen preemtif etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı.

NSAİİ uygulamasının zamanlaması klinik olarak önemlidir çünkü bu tür ilaçların etkisi oral uygulamadan 30-60 dakika sonra başlar.^[2] Deksketoprofen trometamol ise oral olarak uygulandıktan sonra hızla emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 0.25 ile 0.75 saatte ulaşır.^[8] Bu bilgilerden hareketle biz de ilaç uygulamamızı operasyondan bir saat öncesi yaptık.

NSAİİ bir ajan olan deksketoprofenin oral olarak uygulandıktan sonra hızla emilmesi ve etkisinin hızlı bir şekilde başlaması nedeniyle akut ağrı kontrolünde kendine yer bulmuştur. McGurk ve ark.^[14] diş çekimi ile oluşturdukları akut ağrı modelinde deksketoprofenin analjezik etkinliğinin 30 dakika içinde başladığını ve analjezik etkinliğin 4-6 saat süre ile devam ettiğini bildirmişlerdir. Postoperatif akut ağrıda oral uygulanan deksketoprofenin analjezik etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda deksketoprofenin plaseboya göre anlamlı şekilde üstün olduğu gösterilmiştir.^[11,15] Çalışmalar bulgularımızı desteklemektedir.

Farklı mekanizmalara karşı farklı ilaç ve tekniklerin birlikte kullanımı ile additif ve sinerjistik etki yaratmak anlamına gelen multimodal analjezi ile daha düşük ilaç dozlarına gereksinim duyularak ilaçların is-

tenmeyen etkileri azaltılır ve böylece başarı ihtimali artırılır.^[6] Bu amaçla opioidler ile NSAİİ'lerin birlikte kullanımı pek çok klinik çalışmada değerlendirilmiş ve analjezik etkinliğin arttığı, opioid tüketiminin azaldığı ve opioidlere bağlı yan etkilerin azaldığı gösterilmiştir.^[6,9] Deksketoprofenin preoperatif olarak uygulandığı pek çok çalışmanın birlikte değerlendirildiği derlemede deksketoprofen kullanılan gruplarda toplam opioid tüketiminin plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.^[15] Biz de çalışmamızda toplam tüketilen tramadol miktarının deksketoprofen kullandığımız grupta daha düşük olduğunu tespit ettik.

Deksketoprofenin tek doz uygulandığı ve akut ağrıda plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmalarda ağrı sağaltımını %50'ye varan oranlarda sağladığı gösterilmiştir.^[15] Cerrahi sonrası ağrının kontrolünde deksketoprofenin oral formunun plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmalarda en az bir ölçümde deksketoprofenin daha üstün olduğu gösterilmiştir.^[10,11] Biz de çalışmamızda deksketoprofen grubunda VAS değerlerini plaseboya göre daha düşük tespit ettik. Farklı analjeziklerle karşılaştırıldığı çalışmalarda ise deksketoprofenin 25 mg'lık oral formunun 50 mg tramadol, 50 mg diklofenak ve 500 mg parasetamol + 22.5 mg kodeine eşit analjezik etkinlikte olduğu gösterilmiştir.^[15]

Yan etki insidansı bir ilacın kullanımını kısıtlayan en önemli unsurlarındandır. NSAİİ farmakodinamiği gereği pek çok sistemi etkilemekte ve olası yan etki profili dispepsiden ölüme kadar uzanan geniş bir spektrumu içermektedir. Deksketoprofenin herhangi bir uygulama yoluyla herhangi bir dozda kullanılması durumunda dahi ilacın klinik uygulamaya girişinden günümüze kadar geçen süre içerisinde hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir.^[15] Bildirilen yan etkiler arasında dispeptik şikayetler daha sıkça yer almaktadır. Bu şikayetlerin hemen hepsi ilacın birden fazla dozda ve uzun süren tedavi protokollerinde gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda yan etki açısından deksketoprofen grubu plaseboya göre daha üstün bulundu. Bunun nedeninin ilacı tek doz olarak uygulamamız ve plasebo grubunda tramadol tüketiminin daha fazla olmasıyla ilişkili olabileceğini kanısındayız.

Sonuç olarak, greft ve flep onarımlarını içeren cerrahi prosedürlerde deksketoprofenin tek doz kullanı-

mının postoperatif ağrı ve tramadol tüketimini, yan etki insidansını arttırmadan azalttığı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93(4):1138-43.
2. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96(3):725-41.
3. Wnek W, Zajackowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Korbut R. Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol* 2004;56(5):547-52.
4. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991;66(6):703-12.
5. Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, Capar M. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(2):181-4.
6. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77(5):1048-56.
7. Dorazil-Dudzic M, Mika J, Schafer MK, Li Y, Obara I, Wordliczek J, et al. The effects of local pentoxifylline and propentofylline treatment on formalin-induced pain and tumor necrosis factor-alpha messenger RNA levels in the inflamed tissue of the rat paw. *Anesth Analg* 2004;98(6):1566-73, table of contents.
8. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(4):245-62.
9. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002;88(4):520-6.
10. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004;92(5):675-80.
11. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu Ş. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006;18:30-5.
12. Huang JJ, Taguchi A, Hsu H, Andriole GL Jr, Kurz A. Preoperative oral rofecoxib does not decrease postoperative pain or morphine consumption in patients after radical prostatectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth* 2001;13(2):94-7.
13. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmoftly D, Moric M, et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(18):2411-8.
14. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 Suppl):465-545.
15. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8:11.