

Flunarizin ön tedavisinin postoperatif morfin tüketimine etkisi

The effect of flunarizine pretreatment on postoperative morphine consumption

Altuğ KOL,¹ Sacit GÜLEÇ,² Dilek CEYHAN,² Ayten BİLİR²



Özet

Amaç: Çalışmamız alt batin cerrahisi uygulanacak hastalara preoperatif dönemde oral yoldan verilecek 10 mg flunarizinin, toplam morfin tüketimi ve postoperatif analjezi kalitesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 18-55 arasında değişen 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele olarak iki gruba ayrılarak flunarizin grubunda bulunan hastalara 2 adet 5 mg flunarizin kapsül ve plasebo grubuna da 2 adet plasebo kapsül operasyondan 2 saat önce verildi. Ekstübasyondan hemen sonra ve 15. dakikada aldrete post-anestezi skoru ile derlenme durumları değerlendirildi. Postoperatif dönemde analjezi amacıyla intravenöz hasta kontrollü analjezi yöntemi ile morfin başlandı ve ilk analjezik ihtiyaç zamanları kaydedildi. Ekstübasyondan sonra Ramsay sedasyon skalası, vizüel analog skalası (VAS) skoru ve morfin tüketimleri belirlendi.

Bulgular: Flunarizin grubunda 5. dakikadaki sistolik arteriyel basınç değerlerinin düşüklüğü plaseboya göre anlamlı bulundu. İntraoperatif 45. dakikadaki kalp atım hızı flunarizin grubunda plaseboya göre anlamlı düşüktü. Postoperatif 12. saatteki VAS değeri, flunarizin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Postoperatif sedasyon skorları iki grup arasında fark göstermedi. Flunarizinin ilk analjezik ihtiyaç zamanını uzatmadığı ve benzer şekilde toplam morfin tüketimini azaltmadığı gözlemlendi.

Sonuç: Preoperatif dönemde oral yoldan 10 mg tek doz şeklinde verilen flunarizinin klinik parametreler üzerine belirgin etkisinin olmadığı ve bu dozda analjezik etkisinin bulunmadığı ya da morfinin analjezik etkisini potansiyalize edici etki göstermediği sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: Flunarizin; morfin; postoperatif analjezi.

Summary

Objectives: This study was designed to document the effects 10 mg flunarizine, administered in the preoperative period, on postoperative morphine requirement and analgesic quality, in abdominal surgery.

Methods: Thirty patients, aged 18 to 55 years, were studied. Patients were randomly allocated to one of two equally sized groups, and received either 2 capsules of 5 mg flunarizine (Group I) or 2 placebo capsules (Group II) 2 hours before the operation, immediately after the extubation and at the 15th minute. Aldrete postanesthesia recovery scores were assessed. In the postoperative period, patients were connected to a patient-controlled analgesia device for intravenous morphine, and the first analgesic requirement time was recorded. Ramsay sedation scale, visual analogue pain scale and morphine consumption were assessed after the extubation.

Results: Systolic arterial pressures at the 5th minute of the preoperative period were significantly lower in the flunarizine group than placebo group. Heart rates in the 45th minute were also lower in the flunarizine group. Flunarizine patients reported statistically lower visual analogue pain scale values in the postoperative 12th hour. There was no significant difference in postoperative sedation scores between the groups. Flunarizine did not lengthen the first analgesic requirement time and similarly did not lessen the morphine requirement.

Conclusion: We conclude that 10 mg flunarizine administered in the preoperative period had no significant effects on clinical parameters, had no analgesic effect and did not augment the analgesic effects of morphine at this dose.

Key words: Flunarizine; morphine; postoperative analgesia.

¹Kayseri Acıbadem Hastanesi, Anesteziyoloji Bölümü, Kayseri;

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Eskişehir

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Acıbadem Hospital, Kayseri;

²Department of Anesthesiology and Reanimation, Osmangazi University, Eskişehir, Turkey

Başvuru tarihi - 26 Haziran 2010 (Submitted - June 26, 2010) Düzeltme sonrası kabul tarihi - 28 Eylül 2010 (Accepted after revision - September 28, 2010)

İletişim (Correspondence): Dr. Dilek Ceyhan. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 26100 Eskişehir, Turkey.

Tel: +90 - 222 - 239 90 52 **e-posta (e-mail):** drdctinkaya@mynet.com

Giriş

Cerrahi travma sonucu ortaya çıkan ağrı hasta konforunu olumsuz yönde etkiler. Bunun yanında kontrol altına alınmadığı takdirde oluşturduğu hemodinamik, metabolik ve nöroendokrin değişiklikler nedeni ile postoperatif morbidite açısından da önem taşır.

Postoperatif ağrının tedavisinde birçok ajan ve yöntem kullanılmaktadır. Morfin halen orta dereceden şiddetli ağrıya kadar olan durumlarda en yaygın kullanımı olan analjeziktir.^[1] Ancak morfin ile doza bağımlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkiler kullanımında çekinceler oluşturmaktadır. Hedef devamlı, etkili, güvenli ve yan etkileri olmayan bir analjezi sağlamak olmalıdır.

Morfin tüketimini azaltmak ve oluşabilecek yan etkileri en aza indirmek amacı ile birçok deneysel ve klinik çalışmada ikincil ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaca yönelmiş bazı deneysel çalışmalarda, bir kalsiyum kanal antagonisti olan flunarizinin opioid mü reseptör aracılı, doza bağımlı analjezik etkisinin olduğu ve/veya morfin ile birlikte kullanıldığında morfinin analjezik etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir. Bunlara ek olarak analjezik etki için gereken morfin ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir.^[2-5]

Flunarizinin birçok deneysel ağrı modelinde, opioidlerle oluşturulan analjeziye etkileri araştırılmış olmasına rağmen, klinik ağrı üzerine etkilerini konu edinen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, alt batın cerrahisi uygulanacak hastalara preoperatif dönemde oral yoldan uygulanan 10 mg flunarizinin, morfin ile sağlanacak postoperatif analjezi kalitesi, toplam morfin tüketimi ve buna bağlı olarak oluşabilecek yan etkiler üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastane etik komite onayı ve hasta izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında alt batın cerrahisi uygulanacak 18-55 yaş arası ASA I ve ASA II grubu 30 hasta prospektif, plasebo kontrollü planlanan çalışmaya dahil edildi. Acil cerrahi uygulananlar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, iskemik veya valvüler kalp hastalığı, Parkinson hastalığı, majör

depresyon tanısı ve gebeliği olanlar, ekstrapiramidal sistem bulguları gösterenler, kalsiyum kanal blokeri, beta-bloker, trisiklik antidepresan, benzodiazepin ve analjezik kullananlar çalışma dışı tutuldu.

Operasyondan bir gece önce tüm hastalar postoperatif dönemde kullanılacak hasta kontrollü analjezi aletinin kullanımı konusunda bilgilendirildi.

Operasyondan önce 8 saat aç bırakılan hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Flunarizin grubuna (n=15) dahil edilen hastalara induksiyondan 2 saat önce 10 mg flunarizin (Sibelium® 5 mg/kapsül, Janssen-Cilag) oral yoldan verildi. Plasebo grubuna (n=15) ise diğer grupla aynı zamanda olmak üzere 2 adet plasebo kapsül oral yoldan verildi.

Anestezi induksiyonu 4-6 mg kg⁻¹ tiyopental sodyum ile sağlandı. Cis-atrakuryum 0.15 mg kg⁻¹ uygulanarak yeterli süre beklendikten sonra endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi izofluran (%1-2) ve %50/50 O₂-N₂O karışımı ile normokapni sağlanacak şekilde kontrollü solunum uygulanarak sürdürüldü. İndüksiyon öncesi ve sonrası, entübasyon öncesi ve sonrası, operasyon boyunca 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60., 75., 90. ve 120. dakikalarda sistolik (SAB), diyastolik (DAB), ortalama (OAB) arteriyel basınçları, kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen satürasyonu (SaO₂) değerleri kaydedildi. Operasyon boyunca herhangi bir opioid ajan veya başka bir analjezik kullanılmadı.

Tüm olguların postoperatif hemodinamik takipleri; ekstübasyon sonrası 10., 15., 20. ve 30. dakikalarda ve 1., 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde SAB, DAB, OAB, KAH ve SaO₂ değerlerinin kaydedilmesi ile yapıldı.

Ekstübasyondan hemen sonra ve 15. dakikada Modifiye Aldrete post-anestezi skorlaması (PAS)^[6] kullanılarak hastaların derlenme durumları belirlendi. Uyanma odasında hasta kontrollü analjezi cihazı 150 ml serum fizyolojik içine 60 mg morfin konularak yükleme dozu yapılmadan, bolus doz 1.6 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatlik limit 9.6 mg olacak şekilde programlandı. İlk analjezik ihtiyaç zamanları kaydedildi. Postoperatif 2., 4., 8., 12., ile 24. saatlerde Vizüel Analog Skala (VAS) ile hastaların ağrı durumları, Ramsay sedasyon skala-

Tablo 1. Demografik veriler, operasyon ve anestezi süreleri

	Plasebo	Flunarizin
Sayı	15	15
Yaş (yıl)	40.86±1.57	43.73±1.51
Ağırlık (kg)	69.66±3.12	71.13±3.40
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/3	13/2
Operasyon süresi (dk)	115±11.39	106.40±9.40
Anestezi süresi (dk)	134.13±11.20	124.60±9.27

sı ile sedasyon düzeyi ve morfin tüketimleri belirlendi. Kullanılan ilaçlara bağlı olduğu düşünülen bulantı, kusma, kaşıntı ve idrar retansiyonu gibi yan etkiler hastalara sorularak komplikasyon olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

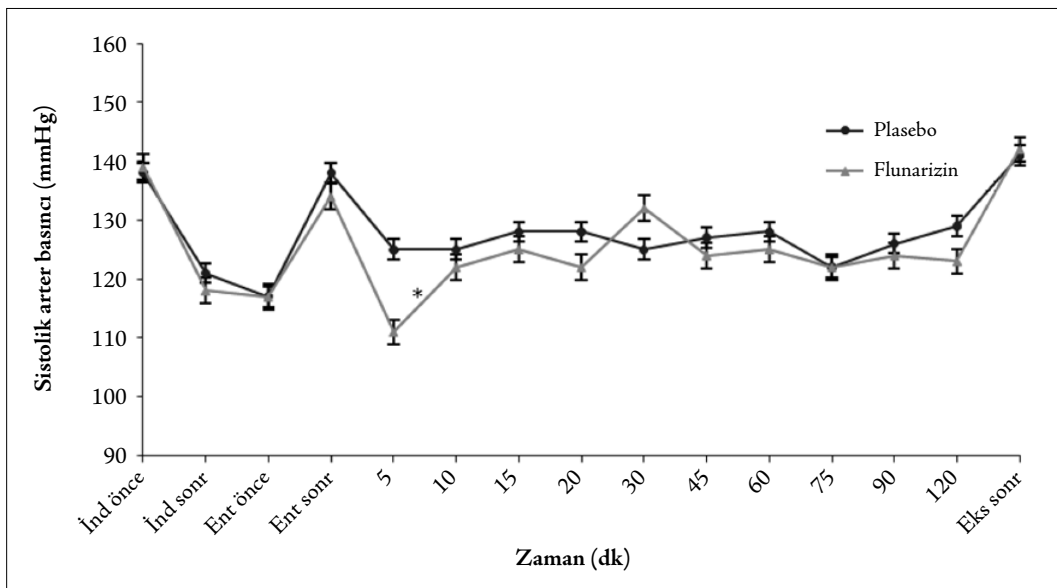
Verilerin istatistiki değerlendirmesi Windows 98 için SPSS 10.0 programı ile bağımsız t testi ve non-parametrik veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Two sample-t-test kullanılarak %10'luk istatistiksel anlamlılık ve %80 güç için yapılan analiz sonucunda hasta sayısı her grup için 15 olarak belirlendi. Veriler ortalama ± standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

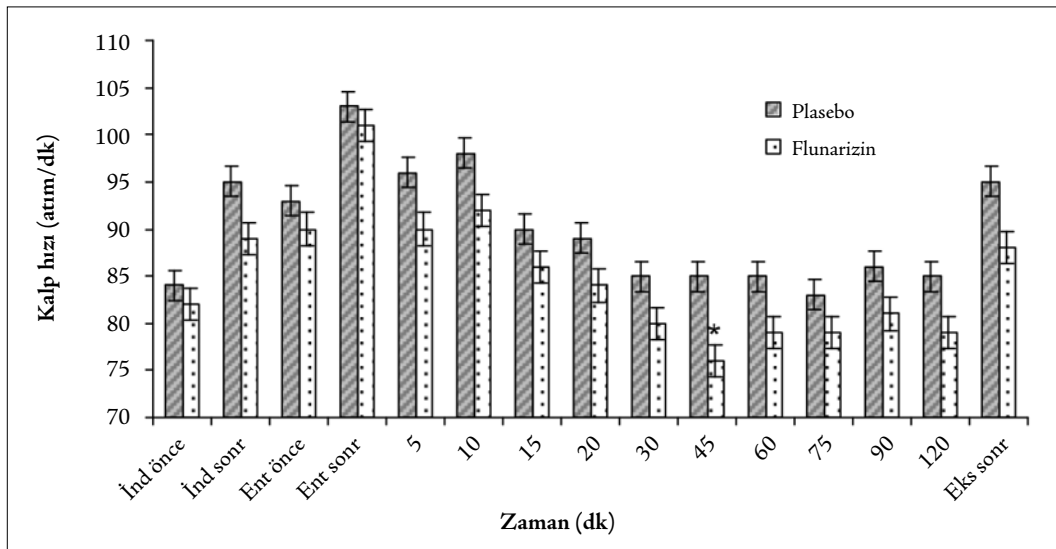
Yaş, cinsiyet, kilo, operasyon süreleri ve anestezi süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Flunarizin grubunda 5. dakikadaki SAB değerinin düşüklüğü plaseboya göre anlamlı bulundu ($p < 0.05$). İndüksiyon öncesi ve ekstübasyon sonrası da dahil olmak üzere diğer SAB değerleri için gruplar arası fark saptanmadı (Şekil 1). Anestezi indüksiyonu öncesi ve ekstübasyon sonrası da dahil olmak üzere intraoperatif DAB ve OAB ortalama değerleri iki grup arasında fark göstermedi ($p > 0.05$). İntraoperatif 45. dakika KAH değeri flunarizin grubunda plaseboya göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$). Bunun yanında kaydedilen diğer zamanlardaki KAH değerleri yine flunarizin grubunda daha düşük olma eğiliminde idi, ancak istatistiksel anlam taşıymıyordu ($p > 0.05$) (Şekil 2). Periferik oksijen saturasyonu değerleri iki grup arasında farklılık göstermedi.

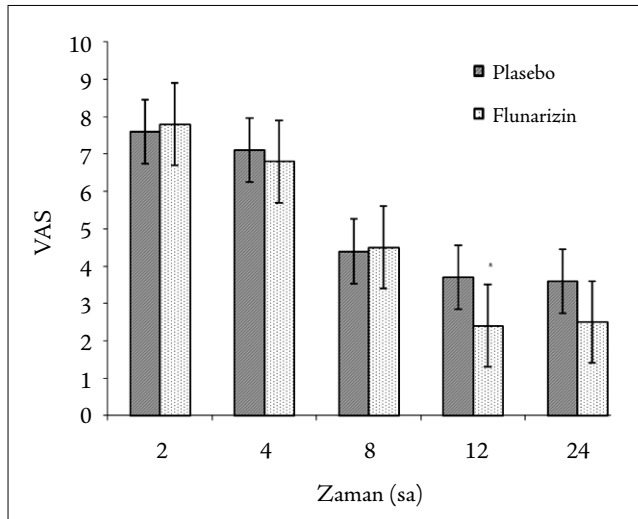
Ekstübasyondan hemen sonra (kontrol grubunda ortalama 7.8, flunarizine grubunda 8) ve 15. dakikada (her iki grupta da 10) değerlendirilen Modifiye Aldrete post-anestezi skorları her iki grupta da benzer olarak bulundu ($p > 0.05$). Postoperatif döneme ait SAB, DAB ve OAB değerlerinin tüm zamanlarda, iki grup arasında istatistiksel anlamda fark gös-



Şekil 1. İntraoperatif SAB ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı (* $p < 0.05$) (İnd önce: İndüksiyon öncesi; İnd sonr: İndüksiyon sonrası; Ent önce: Entübasyon öncesi; Ent sonr: Entübasyon sonrası; Eks sonr: Ekstübasyon sonrası). Veriler Ort±SEM olarak sunulmuştur.



Şekil 2. İntraoperatif KAH ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı (* $p<0.05$) (İnd önce: İndüksiyon öncesi; İnd sonr: İndüksiyon sonrası; Ent önce: Entübasyon öncesi; Ent sonr: Entübasyon sonrası; Eks sonr: Ekstübasyon sonrası). Veriler Ort \pm SEM olarak sunulmuştur.



Şekil 3. Postoperatif ağrı skorları ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı (* $p<0.05$).

termediği gözlemlendi ($p>0.05$). Postoperatif 30. dk, 1. saat ve 2. saat KAH değerleri flunarizin grubunda plaseboya göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Postoperatif diğer zamanlara ait KAH değerleri her iki grupta da farklılık göstermedi. İntraoperatif ölçümlere benzer şekilde postoperatif SaO₂ ortalama değerleri gruplar arasında fark göstermedi ve kaydedilen tüm zamanlarda hastaların tümünde %96 ve üstünde seyretti.

Postoperatif sedasyon skorları flunarizin grubunda yükselme eğilimi gösterse de iki grup arasında fark gözlenmedi. (Ekstübasyon sonrası sedasyon skoru kontrol grubunda ortalama 1.2 \pm 0.17 iken flunari-

zin grubunda 1.53 \pm 0.13 olarak bulundu). Ancak ağrı skorları karşılaştırıldığında, postoperatif 12. saatteki VAS değeri, plasebo grubuna kıyasla flunarizin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$) (Şekil 3). Diğer zamanlara ait ağrı skorları değerlendirmeleri açısından gruplar arasında fark yoktu.

Postoperatif morfin tüketimi açısından plasebo ve flunarizin grupları arasında fark saptanmadı (Tablo 2).

Her iki grupta da herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. Plasebo grubundaki 2 hasta bulantıdan yakınırken, flunarizin grubundan 3 hasta aynı yakınmayı dile getirdi. İdrar retansiyonu ve kaşıntı hiçbir hastada gözlenmezken her iki grupta da birer hasta da kusma görüldü, ancak tedavi gerektirmedi.

Tablo 2. Postoperatif morfin tüketimi ortalama değerlerinin gruplara göre dağılımı

Zaman	Plasebo (mg)	Flunarizin (mg)	p
2. saat	8.21 \pm 0.40	7.89 \pm 0.59	>0.05
4. saat	9.38 \pm 0.21	9.17 \pm 0.29	>0.05
8. saat	18.13 \pm 0.59	18.24 \pm 0.46	>0.05
12. saat	25.38 \pm 1.04	24.85 \pm 0.89	>0.05
24. saat	47.68 \pm 2.66	44.32 \pm 2.33	>0.05

Tartışma

Operasyondan önce oral yoldan verilen flunarizinin postoperatif morfin tüketimini üzerine etkisi olmamıştır. İlk analjezik ihtiyacı zamanını uzatmamış ve her iki grupta komplikasyona yol açmamıştır. Opioidlerin reseptörleriyle etkileşimi duyuşal nöronlara kalsiyum girişinin azalması ve kalsiyuma bağılı aksiyon potansiyellerinin kısaltılması ile sonuçlanır.^[7] Benzer şekilde santral sinir sisteminde nöral hücrelere kalsiyum girişinin azaltılması da opioidlerin etkilerinin oluşumunda önem taşır ve bu voltaj bağımlı kalsiyum kanalları (VBKK) yoluyla gerçekleşmektedir.^[8-10] Değişik yollardan kullanılan, çeşitli tipte VBKK antagonistlerinin, opioidlerin başlattığı antinosisepsiyonu arttırdığı gösterilmiştir.^[11-14]

Hayvan çalışmalarında, sistemik (subkütan ve intraperitoneal) intraserebroventriküler ve intratekal yollardan verilen flunarizinin, mü reseptörleri aracılığıyla, antinosiseptif etki oluşturduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda çok düşük dozlarda flunarizin ile klasik mü reseptör agonisti olan morfin kombine edildiğinde, analjezik etki için gereken morfin dozlarının azaldığı gösterilmiştir.^[15-18]

Flunarizinin nöroaksiyel ya da perinöral uygulamalarında nörotoksitesi hakkında yeterli veri olmaması, oral yoldan aktif olması ve uzun etki süresi göstermesi bu veriliş yolunu seçmemize neden olmuştur. Klinik kullanımda en sık tercih edilen doz 10 mg olup, yan etki insidansının bu dozda düşük olduğu belirtilmektedir.^[19] Bu nedenle bizde çalışmamızda, alt batın cerrahisi prosedürlerinde flunarizinin morfinin analjezik etkisini artırıp arttırmayacağını araştırmak amacı ile 10 mg tek doz şeklinde uygulamayı tercih ettik.

Flunarizinin önerilen tedavi dozlarında hemodinamik parametreler üzerinde değişiklik oluşturmadığı bilinmektedir.^[20] Bunun yanında vazo-aktif ajanların uyardığı periferik damar düz kaslarındaki kontraksiyonu inhibe etmektedir.^[1] Ayrıca hayvanlarda oluşturulan miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon modellerinde, iskemi öncesinde verilen flunarizinin, iskemi sonrasında oluşabilecek ventriküler aritmileri önleme potansiyeli gösterilmiştir.^[21] Pffaffenrath ve ark.^[22] akut migren ataklarında ağrı tedavisi amacıyla 10-20 mg intravenöz flunarizin uygulamışlar

ve hastalarda hemodinamik açıdan kararlı durumun korunduğunu bildirmişlerdir.

Anestezi indüksiyonundan 2 saat önce oral yoldan verdiğimiz 10 mg flunarizin bu sonuçlarla uyumlu olarak indüksiyondan itibaren intraoperatif ve postoperatif kan basıncı ve kalp hızı değerleri üzerinde olumsuz etki yaratmamıştır. Sadece entübasyondan sonra 5. dakika SAB ve intraoperatif 45. dakika kalp hızı değerlerini plasebo grubuna göre anlamlı biçimde düşürmüştür, ancak bu etkiler tedavi gerektirmemiştir ve klinik anlam ifade etmemiştir.

Postoperatif analjezi amacıyla kullanılan ajanların etkin ağrı tedavisi sağlamaları yanında yan etkiler açısından da güvenli olmaları önem taşır. Flunarizinin çalışmamızda kullanılan oral 10 mg dozu ile kullanımı sırasında görülen en tipik yan etkisi, antihistaminik potansiyeline bağlanan sedasyondur.^[20,23] Bununla beraber analjezide kullandığımız morfinin de doza bağımlı olarak sedasyon oluşturması söz konusudur.^[24] Hastaların derlenme sonrası ilk VAS skorlarının yüksek olması ve buna bağılı olarak ilk saatlerdeki morfin tüketimlerinin göreceli yüksekliği sedasyonu arttıracak unsurlardır. Çalışmamızda flunarizin grubundaki postoperatif 30. dakika, 1. saat ve 2. saat KAH değerlerinin plasebo grubuna göre anlamlı düşük bulunması morfin ve flunarizinin sedatize edici etkilerinin birleşmesi sonucu olabilir. Nitekim flunarizin grubundaki hastalarda ekstübasyon sonrası sedasyon skorlarının, anlamlı olmamakla beraber, yükselme eğilimi bu düşüncemizi destekler gibi görünmektedir.

L-tip VBKK antagonistlerinin (nifedipin, nimodipin, diltiazem) sistemik yoldan verildiği, analjezi üzerine etkilerinin araştırıldığı sınırlı sayıdaki klinik çalışmada çeşitli yollardan uygulanan opioidlerle kombinasyonları değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarında opioidlerle oluşabilecek yan etkiler üzerine belirgin etkileri saptanmamıştır.^[15-17] Sonuçlarımız bu örneklerle örtüşecek tarzda flunarizinin, morfine bağılı olabilecek, yan etkiler açısından olumlu katkı sağlamadığı yönündedir.

Postoperatif analjezi kalitesinin ve ilaç gereksiniminin belirlenmesinde ölçme ve değerlendirme yöntemleri önem taşır. Postoperatif ağrı ölçümü için kullanılan VAS subjektif bir yöntemdir. Postope-

ratif analjezik tüketimi ile ağrı arasındaki ilişki göz önüne alındığında, HKA ile ilaç tüketim miktarının, ağrı değerlendirmesinde iyi bir gösterge olduğu bildirilmiştir.^[24] Çalışmamızda VAS'nin yanısıra HKA yönteminin kullanılması ile subjektif farklılıkların giderilmesi amaçlanmıştır.

Zarauza ve ark.^[16] kolorektal cerrahi uygulanan hastalarda, klinikte kullanılan dozlarını tercih ederek, oral nifedipin ve intravenöz nimodipinin HKA ile sağlanan morfin analjezisine etkilerini araştırmışlar, nimodipin verilen hastalardaki ağrı skorlarını diğer ilaçların verildiği hastalardan düşük bulmalarına rağmen postoperatif morfin ihtiyacını azaltmada her iki ilacı da başarısız bulmuşlardır. Benzer şekilde klinikte uygulanan 10 mg'lık flunarizin dozuyla yaptığımız çalışmamızın sonuçları da morfin tüketimini azaltmada başarılı olmamıştır. Flunarizin grubunda postoperatif 12. saatte VAS skorları plasebo grubuna göre anlamlı düşük bulunmasına rağmen klinik olarak anlamlı değildi. Çünkü her iki grubun bu döneme ait VAS skoru değerleri 4'ün altında idi ve hastalar klinik olarak ağrıdan şikayetçi değillerdi.

Değişik yollar kullanılarak, farklı L-tip VBKK antagonistleri ve farklı opioidlerin uygulandığı çalışmalar, analjezik tüketimi açısından değişik sonuçlar içermektedir. Alt batin cerrahisi sonrasında HKA ile epidural fentanil tüketimi üzerine düşük doz intravenöz diltiazemin (saatte kg başına 1 mikrogram, 24 saat boyunca) etkilerini araştıran Nitahara ve ark.^[17] VAS skorları ve epidural fentanil tüketimlerini kontrol grubundan farklı bulmamışlardır.

L-tip VBKK antagonistlerinin analjezik tüketimini azalttığını bildiren klinik çalışmalar da bulunmaktadır. Choe ve ark.^[25] genel anestezi altında alt batin cerrahisi uygulanan hastalara 10 ml %0.5'lik bupivakain içinde 5 mg verapamili postoperatif analjezi amacıyla epidural yoldan vermişlerdir. Postoperatif dönemde HKA cihazı ile morfin, ketorolak ve droperidol karışımı kullanarak analjezi sağlamayı amaçlamışlardır. Verapamilin epidural yoldan kullanıldığı grupta, analjezik tüketimi, sadece bupivakain kullanılan gruba göre daha az bulunmuştur. Aynı zamanda ağrı skorları da 6. saatten 48. saate kadar kontrol grubundan düşük ya da eşit olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada kullanılan kalsiyum antagonistleri sistemik yoldan verilmemiş olup, postope-

ratif ağrı tedavisi için kullanılan teknik bizim çalışmamızdan farklıdır.

Akut ya da kronik ağrı modellerinin oluşturulduğu deneysel çalışmalarda, çeşitli L-tip VBKK antagonistlerinin, opioidlerin analjezi için gereken dozlarını ve istenmeyen yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar opioid ilaçların etkilerinin oluşması ile L-tip VBKK arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.^[10,27] Ancak yukarıda sözünü ettiğimiz çalışmaların da dahil olduğu sınırlı sayıda klinik çalışmaların sonuçları oldukça farklıdır. L-tip VBKK antagonistlerinin kendilerine ait farklı özellikleri, veriliş yolları ve zamanı, dozları, analjezide kullanılan ajanlarla etkileşimleri, analjezi tekniği, cerrahi tipi ve süresi gibi bir çok faktör sonuçlar üzerinde etkili olmaktadır.^[15-17,26] Buna rağmen çalışmalar kalsiyum kanal antagonistlerinin ağrı tedavisinde kullanılan ikincil ilaçlara alternatif olabileceği düşüncesi üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Çalışmamızda operasyondan 2 saat önce 10 mg dozda oral yoldan uyguladığımız flunarizin, alt batin cerrahisi girişimlerinde intraoperatif ve postoperatif hemodinamik parametreler ve yan etkiler açısından avantaj oluşturmamıştır. HKA yöntemiyle morfinin ilk ihtiyaç zamanını ve VAS skorlarını değiştirmemiş ve morfin tüketimini azaltmamıştır. Postoperatif ağrıda, opioidlerin tüketimini ve yan etkilerini azaltmak için, nosisepsiyonun engellenmesine katkıda bulunacak ikincil ilaçların kullanıma girmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda kullandığımız flunarizin dozu nosisepsiyonun engellenmesine katkıda bulunmamıştır. Ancak, ilacın farklı dozlarının ve farklı veriliş yollarının kullanılması, farklı analjezik ajanlarla kombine edilmesi flunarizinin ve/veya birçok kalsiyum kanal antagonistinin analjezi üzerine etkilerini aydınlatmaya yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993;16(1):1-18.
2. Del Pozo E, Caro G, Baeyens JM. Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice. *Eur J Pharmacol* 1987;137(2-3):155-60.
3. Contreras E, Tamayo L, Amigo M. Calcium channel antagonists increase morphine-induced analgesia and antagonize morphine tolerance. *Eur J Pharmacol* 1988;148(3):463-6.
4. Miranda HF, Pelissier T, Sierralta F. Analgesic effects of intracerebroventricular administration of calcium channel blockers in mice. *Gen Pharmacol* 1993;24(1):201-4.

5. Weizman R, Pankova IA, Schreiber S, Pick CG. Flunarizine analgesia is mediated by μ -opioid receptors. *Physiol Behav* 1997; 62:1193-5.
6. Ries CR, Azmudéh A, Franciosi LG, Schwarz SK, MacLeod BA. Cost comparison of sevoflurane with isoflurane anesthesia in arthroscopic meniscectomy surgery. *Can J Anaesth* 1999;46(11):1008-13.
7. Werz MA, Macdonald RL. Opioid peptides with differential affinity for mu and delta receptors decrease sensory neuron calcium-dependent action potentials. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;227(2):394-402.
8. North RA, Williams JT. Opiate activation of potassium conductance inhibits calcium action potentials in rat locus coeruleus neurones. *Br J Pharmacol* 1983;80(2):225-8.
9. Kavaliers M. Stimulatory influences of calcium channel antagonists on stress-induced opioid analgesia and locomotor activity. *Brain Res* 1987;408(1-2):403-7.
10. Prado WA. Involvement of calcium in pain and antinociception. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(4):449-61.
11. Del Pozo E, Ruiz-García C, Baeyens JM. Analgesic effects of diltiazem and verapamil after central and peripheral administration in the hot-plate test. *Gen Pharmacol* 1990;21(5):681-5.
12. Miranda HF, Bustamante D, Kramer V, Pelissier T, Saavedra H, Paeile C, et al. Antinociceptive effects of Ca^{2+} channel blockers. *Eur J Pharmacol* 1992;217(2-3):137-41.
13. Kumar R, Mehra R, Ray SB. L-type calcium channel blockers, morphine and pain: Newer insights. *Indian J Anaesth* 2010;54(2):127-31.
14. Doğrul A, Yeşilyurt Ö, Işimer A, Güzeldemir ME. L-type and T-type calcium channel blockade potentiate the analgesic effects of morphine and selective μ opioid agonist, but not to selective δ and κ agonist at the level of the spinal cord in mice. *Pain* 2001;93:61-8.
15. Pereira IT, Prado WA, Dos Reis MP. Enhancement of the epidural morphine-induced analgesia by systemic nifedipine. *Pain* 1993;53(3):341-5.
16. Zarauza R, Sáez-Fernández AN, Iribarren MJ, Carrascosa F, Adame M, Fidalgo I, et al. A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine, and magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2000;91(4):938-43.
17. Nitahara K, Matsunaga M, Katori K, Yotsui H, Higuchi H, Higa K. Effect of continuous low-dose intravenous diltiazem on epidural fentanyl analgesia after lower abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2003;90(4):507-9.
18. Weizman R, Getslev V, Pankova IA, Schreiber S, Pick CG. Pharmacological interaction of the calcium channel blockers verapamil and flunarizine with the opioid system. *Brain Res* 1999;818(2):187-95.
19. Holmes B, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Flunarizine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;27(1):6-44.
20. Diener HC. Flunarizine for migraine prophylaxis. In: Diener HC, editor. *Drug treatment of migraine and other headaches*. Basel: Karger; 2000. p. 269-78.
21. Billman GE. The calcium channel antagonist, flunarizine, protects against ventricular fibrillation. *Eur J Pharmacol* 1992;212(2-3):231-5.
22. Pfaffenrath V, Oestreich W, Haase W. Flunarizine (10 and 20 mg) i.v. versus placebo in the treatment of acute migraine attacks: a multi-centre double-blind study. *Cephalalgia* 1990;10(2):77-81.
23. Balkan S, Aktekin B, Önal Z. Efficacy of flunarizine in the prophylactic treatment of migraine. *Gazi Med Jour* 1994;5:81-4.
24. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi (PCA). In: Erdine S, editör. *Ağrı*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 144-53.
25. Choe H, Kim JS, Ko SH, Kim DC, Han YJ, Song HS. Epidural verapamil reduces analgesic consumption after lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 1998;86(4):786-90.
26. Fassoulaki A, Zotou M, Sarantopoulos C. Effect of nimodipine on regression of spinal analgesia. *Br J Anaesth* 1998;81(3):358-60.
27. Gupta H, Verma D, Ahuja RK, Srivastava DN, Wadhwa S, Ray SB. Intrathecal co-administration of morphine and nimodipine produces higher antinociceptive effect by synergistic interaction as evident by injecting different doses of each drug in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;561(1-3):46-53.