



Modifiye radikal mastektomi ameliyatlarında perioperatif kullanılan pregabalinin ameliyat sonrası ağrı ve opioid tüketimi üzerine etkisi

The effects of pregabalin on postoperative pain and opioid consumption used perioperatively in patients undergoing modified radical mastectomy

Tolga KOYUNCU, Gonca OĞUZ, Seda AKBEN, Sevinç NAS, Süheyla ÜNVER



Özet

Amaç: Bu çalışmada, modifiye radikal mastektomi (MRM) ameliyatı uygulanan hastalarda perioperatif kullanılan pregabalinin ameliyat sonrası ağrı ve opioid tüketimi üzerine etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya MRM ameliyatı planlanan ASA 1-2 60 kadın hasta dahil edildi. Hastalar rastgele ikiye ayrılarak her gruba 30'ar hasta alındı. Pregabalin grubuna ameliyattan bir saat önce 150 mg oral pregabalin, plasebo grubuna içi boş kapsül verildi. Anestezi induksiyonu her iki grupta da pentotal, fentanil ve rokuronyum, idame ise sevofluran, N₂O ve O₂ ile sağlandı. Ameliyattan 12 saat sonra pregabalin grubundaki hastalara 75 mg pregabalin verilirken, plasebo grubuna tekrar boş kapsül verildi. Tüm hastalara cerrahi bitiminden bir saat önce 8 mg *iv* lornoksikam, 30 dk önce 4 mg ondansetron yapıldı. Her iki gruba da ameliyat sonrası analjezi için morfinle hazırlanmış hasta kontrollü analjezi cihazı bağlandı. Ameliyat sonrası VAS ağrı skorları, hemodinamik parametreler, morfin tüketimi, bulantı, kusma, sedasyon ve baş dönmesi gibi yan etkiler takip edilerek kaydedildi.

Bulgular: Demografik parametreler benzerdi. VAS ağrı skorları pregabalin grubunda birinci dk, 30. dk, bir, dört, sekiz ve 12 saatlerde anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Ameliyat sonrası morfin tüketimi ve ek doz gereksinimi plasebo grubunda daha fazla olmakla beraber iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Plasebo grubundaki hastalar daha yüksek yan etkilerden rahatsızlık skorlarına sahip bulundu. Hemodinamik parametreler ve diğer yan etkiler benzerdi.

Sonuç: Çalışmamızda perioperatif uygulanan pregabalinin, MRM ameliyatlarında belirgin yan etki yapmadan ameliyat sonrası analjezinin etkinliğini artırdığını, fakat opioid tüketimini değiştirmedğini gördük. Bu konuda farklı doz ve hasta gruplarıyla daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: Ameliyat sonrası ağrı; modifiye radikal mastektomi; pregabalin.

Summary

Objectives: In this study, effects of pregabalin on postoperative pain and opioid consumption used perioperatively in patients undergoing modified radical mastectomy (MRM) were investigated.

Methods: Sixty ASA 1-2 patients scheduled for MRM were included. Patients were randomly divided into two and 30 patients were allocated into each group. Group Pregabalin was given pregabalin 150mg 1hr before operation and Group Placebo empty capsule. In both groups, anesthesia induction was obtained by pentotal, fentanyl and rocuronium and maintainence by sevoflurane, N₂O and O₂. Twelve hr after operation, Group Pregabalin was administered pregabalin 75mg while Placebo group received empty capsule again. All patients received lornoxicam 8mg *iv* 1hr before end of surgery and ondansetron 4mg 30min before. Patient-controlled analgesia device prepared with morphine was connected to both groups for postoperative analgesia. Postoperative VAS pain scores, hemodynamic parameters, morphine consumption, side-effects like nausea-vomiting, sedation and dizziness were followed and recorded.

Results: Demographic parameters were similar. VAS scores were significantly lower in Group Pregabalin at 1, 30min, 1,4,8 and 12hr ($p<0.05$). There was no significant difference in postoperative morphine consumption and need for additional dose, although they were higher in Placebo group. The patients in Placebo group had higher bothersome scores for side-effects. Hemodynamic parameters and other side-effects were similar.

Conclusion: In our study, we showed that pregabalin administered perioperatively increased postoperative analgesic efficacy in MRM operations without making significant side effect, but did not change opioid consumption. We think that further studies about this topic must be held with different dose and patient groups.

Key words: Postoperative pain; modified radical mastectomy; pregabalin.

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara
Department of Anesthesiology and Reanimation, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 11.03.2012 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 23.08.2012

İletişim (Correspondence): Dr. Gonca Oğuz. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Turkey.

Tel: +90 - 312 - 336 09 09 / 1063 e-posta (e-mail): goncatuncel@hotmail.com

Giriş

Ameliyat sonrası ağrı, cerrahi travmayla başlayan ve doku iyileşmesiyle giderek azalan akut bir ağrı tipidir.^[1] İyi sağlanmış bir analjezi, hastanın ameliyat sonrası konforunu artıracığı gibi, hastanede daha uzun süre kalmaya yol açacak komplikasyonların gelişimini ve maliyetin azalmasını sağlar.^[2] Çok sayıda yeni ilaç, teknik ve çalışma bulunmasına rağmen, akut ameliyat sonrası ağrının tedavisi hala etkin bir şekilde sağlanamamakta, hastaların %80'inde ağrının orta ve yüksek şiddette olduğu bildirilmektedir.^[3,4]

Ameliyat sonrası ağrı sadece nosiseptif bir ağrı olarak değil, enflamatuvar, visseral ve nöropatik komponentleri de içeren kombine bir ağrı olarak tanımlanmaktadır.^[5] Son yıllarda, akut ağrı oluşum mekanizmalarına artan ilgi sonucu, cerrahi stimülasyonun dorsal boynuz nöronlarında sensitizasyona yol açtığı gösterilmesi, santral sensitizasyonu analjezik tedavinin hedefi haline getirmiştir.^[6,7]

Gabapentinoidler, hiperaljezi ve santral sensitizasyon gelişmesini engelleyerek diyabetik nöropati, postherpetik nevralji gibi çeşitli nöropatik ağrı tiplerinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar.^[8-10] Multimodal analjezinin bir parçası olarak ameliyat sonrası ağrı tedavisindeki etkinliğini inceleyen yayınlar da bildirilmektedir.^[11-16]

Gabapentinin farklı cerrahi gruplarındaki analjezik etkinliği çok sayıda sistematik derlemede gösterilmiştir.^[3,17-19] Gabapentinden türetilen ve yeni bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogu olan pregabalın, daha iyi bir farmakokinetik profile, hızlı etki başlangıcına ve potense sahiptir.^[10,20] Çalışmalar pregabalının santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında bulunan $\alpha 2\text{-}\delta$ proteinine yüksek potensle bağlanan bir bileşik olduğunu göstermiştir.^[21] Pregabalın glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotansmitterin salınımını da azaltmaktadır.^[22]

Ameliyat sonrası ağrı tedavisinde gabapentin veya pregabalın kullanımını içeren 16 randomize kontrollü çalışmanın sistemik taramasında, analjezik etkinliğin artarak opioid tüketiminin ve opioide bağlı yan etkilerin azaldığı, ancak sedasyon insidansının belirgin olarak fazla olduğu gösterilmiştir.^[23] Agarwal ve

ark. laparoskopik kolesistektomilerde ameliyattan bir saat önce verilen 150 mg pregabalının, ameliyat sonrası ağrı ve fentanil tüketimini azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmalarında gruplar arasında yan etki profili de benzer bulunmuştur.^[12] Bu yayınlardan farklı olarak Mathiesen ve ark. ise abdominal histerektomilerde ameliyattan bir saat önce verilen 300 mg pregabalının ameliyat sonrası ağrı ve analjezik tüketimini etkilemediğini bildirmişlerdir.^[15]

Modifiye radikal mastektomi (MRM) ameliyatları, aksiller disseksiyonun da uygulanması nedeniyle orta ve şiddetli derecede ağrıya neden olmaktadır.^[24] Bizim çalışmamızın birincil amacı, MRM ameliyatı uygulanan hastalarda, perioperatif kullanılan pregabalının ameliyat sonrası ağrı ve opioid tüketimi üzerine etkilerini araştırmaktır. Çalışmanın hipotezi ameliyat öncesi 150 mg ve ameliyat sonrası 12. saatte verilen 75 mg pregabalının analjezik etkinliği artırarak ağrı skorlarını düşüreceği ve opioid tüketimini azaltacağı olarak planlandı.

İkincil amaçlar ise hemodinamik parametreler ve yan etkiler arasındaki farkı incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, etik kurul onayı (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 07.06.2011/Karar No: 2011/328) ve hasta onamlarının alınmasından sonra modifiye radikal mastektomi ameliyatı planlanan, ASA 1-2 risk grubunda 60 kadın hasta alındı. Randomize çift kör olarak planlanan çalışma, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği ve ilgili Genel Cerrahi Klinikleri'nde yapıldı.

ASA 3 ve üzeri olan hastalar, etken maddeye karşı alerjisi olanlar, antiepileptik ilaç kullanan hastalar, ciddi hepatik ve renal yetmezliği olanlar, uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar ve opioid analjezik kullanımı olanlar, diyabet ve diğer nöropatik hastalığı olanlar, herhangi bir nedenle ameliyat sırasında çalışmanın gerektirdiği medikasyon dışına çıkılması gereken hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar ameliyata alınmadan bir gün önce serviste görülerek çalışma anlatıldı, vizüel analog skala (Ağrı skalası-VAS) ve ameliyat sonrası analjezi için kulla-

nılacak olan hasta kontrollü analjezi cihazı (HKA) hakkında bilgi verildi. Rastgele ikiye ayrılan hastalardan pregabalin grubuna (Grup Pregabalin n=30) anestezi indüksiyonundan bir saat önce 150 mg oral pregabalin, diğer gruba (Grup Plasebo n=30) ise içi boş oral plasebo kapsül verildi. Pregabalin grubundaki hastalar ameliyattan 12 saat sonra 75 mg pregabalin, placebo grubundakiler aynı saatlerde içi boş kapsül aldı. Hastalar premedikasyon uygulanmadan ameliyat odasına alındı. Ameliyat olmayacak taraftaki el sırtından 20 G intravenöz kateter ile damar yolu açılarak 1000 cc serum fizyolojik infüzyonu başlandı. Tüm hastalara standart EKG, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve non invazif kan basıncı monitörizasyonu uygulanarak ameliyat sırasında tüm ölçümler 10 dk aralıklarla kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu her iki grupta da intravenöz 3-5 mg/kg pentotal, 1-2 mcg/kg fentanil ve 0.6 mg/kg rokiyonyum ile yapıldı. Anestezi idamesi ise %1-2 sevofluran, %60 N₂O-%40 O₂ ile sağlandı. Ameliyat sonunda kas gevşetici etkisini antagonize etmek için intravenöz 0.015 mg/kg atropin ve 0.04 mg/kg neostigmin kullanıldı. Tüm hastalara cerrahi bitiminden bir saat önce intravenöz 8 mg lornoksikam, 30 dk önce ise 4 mg intravenöz ondansetron uygulandı. Hastalara ameliyat sonrası analjezi için HKA cihazı (body guard 575) bağlandı. Morfin ile

hazırlanan HKA cihazı 5 mg yükleme, 1 mg bolus ve beş dakika kilitli kalma süresi ile dört saat limiti 25 mg olarak programlandı. Ameliyat sonrası bir dk, 30 dk, bir, iki, dört, sekiz, 12 ve 24 saatlerde hastaların ağrı skorları, morfin tüketimleri ve yan etkiler takip edilerek kaydedildi. Ağrı düzeyi VAS ağrı skoru (VAS 0=ağrı yok, VAS 10=En şiddetli ağrı) kullanılarak değerlendirildi. VAS ağrı skoru 4'ten büyük olduğunda 5 mg intravenöz morfin ek bolus dozu yapıldı. Sedasyon düzeyi 5 puanlık bir sedasyon skalasıyla (0- uyanık; 1- uyanık fakat uykuya meyilli; 2- uykuda fakat sözlü uyarılara yanıt var; 3- uykuda fakat ağırlı uyarılara yanıt var; 4- uykuda fakat ağırlı uyarılara yanıt yok) izlendi. Kullanılan morfin ve pregabalin'e ait yan etkiler de izlenerek kaydedildi. Pregabalin kullanımına bağlı sedasyon, konfüzyon, baş dönmesi, başağrısı, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, kaşıntı, periferik ödem ve görme bozukluğu varlığı sorgulandı. Opioide bağlı yan etkiler ise 'Opioide yan etki skalası' kullanılarak değerlendirildi (Tablo 1).

İstatistik

Çalışmada kullanılacak denek sayılarını belirleyebilmek amacıyla G*Power (G*Power Ver. 3.0.10, Franz Faul, Universität Kiel, Germany, <http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower>) paket programı kullanıldı. Çalışmada plasebo ve pre-

Tablo 1. Opioide yan etki skalası

Semptom	Evet/Hayır	Rahatsızlık derecesi				
		1=Hiç	2=Çok az	3=Biraz	4=Oldukça	5=Çok
Bulantı	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
Kusma	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
Kabızlık	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
İdrar yapamama	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
Konsantrasyon güçlüğü	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
Uyuşukluk	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
Bilinç bulanıklığı	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
Yorgunluk	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
Kaşıntı	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
Ağız kuruluğu	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
Baş ağrısı	Evet/Hayır	1	2	3	4	5
PCA cihazı total morfin tüketimi=						
İstenen bolus sayısı=						
Verilen bolus sayısı=						

gabalin gruplarında ameliyat sonrası ağrı ve opioid tüketimi arasındaki $f=0.20$ 'lik etki farkını; %95 güç, $\alpha=0.05$ tip I hata, $\beta=0.05$ tip II hata oranları ile belirleyebilmek için her bir grupta en az 27'şer hastaya ihtiyaç olduğu belirlendi. Çalışma süresi boyunca oluşabilecek hasta kayıplarından kaynaklanan bilgi kaybını ve çalışmanın gücünün düşmesini engellemek amacı ile her iki gruba %10 yedek olgu eklenerek toplamda 60 hasta ile çalışılmasına karar verildi. Çalışma kontrollü, ileriye dönük, randomize klinik çalışma olarak planlandı. Çalışmaya alınacak hastalar plasebo ve pregabalin gruplarına rastgele atandı. Rastgele atama işlemi için Random Allocation Software (Ver. 1.0.0.© Mahmood Saghaei, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, msaghaei@yahoo.com, BMC Med Res Methodol. 2004; 4:26) paket programı kullanıldı.

Ölçüm değerlerinin ve VAS, sedasyon gibi skala sonuçlarının normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Yaş, vücut ağırlığı ve cerrahi ameliyat süresi dışındaki tüm değişkenlerin normal dağılıma uymadıkları görül-

dü. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde; normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik-ÇAG, Interquartile Range-IQR) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler (ASA skoru, hekim tarafından 5 mg bolus verilip/verilmemesi, yan etkiler vb) ile gruplar arasındaki ilişkilerin araştırılmasında çapraz tablolar ile ki-kare, Fisher kesin ki-kare ve ki-kare en çok olabilirlik oranından (likelihood ratio) yararlandı. Ölçüm değerlerini ve skorları pregabalin ve plasebo grupları arasında karşılaştırmak için normal dağılıma bağlı olarak Student t-testi ya da Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Ameliyat süresi ile VAS skorları arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyon katsayısı (Rank correlation coefficient, Rho, ρ) ile incelendi. İstatistiksel hesaplama ve analizler için MS-Excel 2003 ve SPSS for Win. Ver. 15.0 paket programları kullanıldı. Tüm hipotezler çift yönlü (H_0 : Gruplar arasında fark yoktur, H_1 : Gruplar arasında fark vardır) olarak kuruldu ve test edildi. $P<0.05$ seviyesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

Tablo 2. Demografik özellikler (Ortalama±Standart sapma)

	Grup plasebo (n=30)	Grup pregabalin (n=30)	p
Yaş (yıl)	46.0±7.9	45.9±9.5	0.965
Ağırlık (kg)	73.6±10.9	67.8±14.9	0.090
ASA (I/II)	13/17	16/14	0.405
Ameliyat süresi (dk)	145.7±26.6	136.0±29.9	0.191

* $p<0.05$

Tablo 3. Gruplara göre VAS ağrı skorları (Ortanca-ÇAG)

	Grup plasebo		Grup pregabalin		Test istatistiği	
	Ortanca	ÇAG	Ortanca	ÇAG	Z	p
1. dk	3.0	2.0	2.0	1.0	1.943	0.042*
30. dk	3.0	1.3	2.0	1.0	2.817	0.005*
1. Saat	3.0	1.0	2.0	1.0	1.783	0.045*
2. Saat	2.5	1.0	2.0	1.0	1.864	0.062
4. Saat	2.0	1.0	2.0	1.0	2.332	0.020*
8. Saat	2.0	1.0	1.0	1.0	3.414	0.001*
12. Saat	2.0	1.0	1.0	2.0	2.247	0.025*
24. Saat	1.0	2.0	1.0	1.3	1.209	0.227

* $p<0.05$

Bulgular

Hastaların demografik parametreleri her iki grupta da benzer bulundu ($p>0.05$). Plasebo grubunda bir hasta HKA cihazındaki diskonneksiyon nedeniyle, pregabalin grubunda bir hasta ise protokol dışı medikasyon uygulanmasına bağlı olarak çalışma dışında bırakıldı. Her iki grupta da 30'ar hasta çalışmaya dahil edilerek veriler analiz edildi. Gruplara göre yaş, ağırlık, ASA özellikleri ve operasyon süreleri Tablo 2'de gösterildi.

Hemodinamik parametreler açısından her iki grupta da ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası dönemde farklılık gözlenmemekle beraber, pregabalin grubunda 60. dk DAB ortalaması plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha yüksekti ($t=2.060$; $p=0.044$).

Vizüel analog skala ağrı skorları ameliyat sonrası ikinci ve 24. saatte her iki grupta da benzer bulunurken ($p>0.05$), ameliyat sonrası birinci dk. ve 30. dk, birinci, dördüncü, sekizinci ve 12. saatlerde pregabalin grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha düşüktü ($p<0.05$). Gruplara göre tüm ölçüm zamanlarındaki VAS ağrı skorları Tablo 3'de gösterildi.

Ameliyat sonrasında, opioid yan etki skalası kullanılarak araştırılan opioide bağlı yan etkiler açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Gruplara göre gözlenen yan etkiler Tablo 4'de gösterildi.

Opioid yan etkilerinden hastaların hissettikleri rahatsızlık dereceleri incelendiğinde ise plasebo

grubundaki hastaların pregabalin grubundaki hastalardan daha yüksek rahatsızlık skorlarına sahip oldukları görüldü; ancak çalışma gruplarında gözlenen opioid yan etkilerden rahatsızlık dereceleri istatistiksel bir inceleme yapabilmek için yetersizdi (Tablo 5).

Pregabaline bağlı hiçbir hastada periferik ödem veya görme bozukluğu görülmedi. Sedasyon seviyesi her iki grupta benzer bulundu. Diğer yan etkiler opioid yan etki skalası kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Pregabalin grubunda morfin tüketimi en düşük 13.0 mg, en yüksek 71.0 mg iken plasebo grubunda ise en düşük 11.0 mg, en yüksek 76.0 mg olarak belirlendi. Çalışma gruplarına göre morfin tüketimi, morfin istem sayısı ve HKA cihazının verdiği morfin bolus sayısı Tablo 6'da gösterildi. Plasebo ve pregabalin grupları arasında; toplam morfin tüketimi, morfin istem sayısı ve verilen morfin bolus sayısı açısından (Plasebo grubu daha yüksek değerler almış olmasına karşın) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Plasebo grubundaki hastaların dokuzuna (%30.0) doktor tarafından bolus morfin (5 mg) verilmesine gerek görülürken, bu oran pregabalin hastalarında beş kişi (%16.7) olarak tespit edildi. Bolus morfin verilme oranları plasebo ve pregabalin grubunda istatistiksel olarak farksızdı ($\chi^2=1.491$; $p=0.222$). Ameliyat süresi ile VAS ağrı skoru ölçüm zamanları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 4. Gruplara göre opioid yan etki görülme sıklıkları

Opioid yan etkileri	Grup plasebo		Grup pregabalin	
	n	%	n	%
Bulantı	16	53.3	17	56.6
Kusma	8	26.6	7	23.3
Kaşıntı	3	10.0	2	6.6
Baş ağrısı	1	3.3	0	0.0
Ağız kuruluğu	2	6.6	0	0.0
İdrar yapamama	1	3.3	0	0.0

n: Şikayet görülen hasta sayısı.

Tablo 5. Gruplara göre opioid yan etkilerinden rahatsızlık dereceleri

Ölçüm zamanı	Grup	Rahatsızlık derecesi					Rahatsızlık toplamı
		Hiç yok	Çok az	Biraz	Oldukça çok	Çok	
		n	n	n	N	N	
1. dakika	Plasebo	27	2	0	1	0	3
	Pregabalin	28	1	1	0	0	2
30. dakika	Plasebo	24	3	3	0	0	6
	Pregabalin	26	0	3	0	0	3
1. saat	Plasebo	25	3	2	0	0	5
	Pregabalin	27	3	0	0	0	3
2. saat	Plasebo	25	4	1	0	0	5
	Pregabalin	30	0	0	0	0	0
4. saat	Plasebo	26	4	0	0	0	4
	Pregabalin	27	2	0	0	0	2
8. saat	Plasebo	21	7	2	0	0	9
	Pregabalin	18	7	2	0	0	9
12. saat	Plasebo	18	11	1	0	0	12
	Pregabalin	15	9	4	0	0	13
24. saat	Plasebo	21	9	0	0	0	9
	Pregabalin	21	5	1	1	0	6

Tablo 6. Gruplara göre morfin tüketimi, morfin istem ve verilen morfin bolus sayıları

Morfin	Grup plasebo		Grup pregabalin		Test istatistiği	
	En az - En çok	Ortanca (ÇAG)	En az - En çok	Ortanca (ÇAG)	Z	P
Toplam tüketim (mg)	11-76	36.0 (32.8)	13-71	34.5 (21.8)	0.392	0.695
İstem sayısı	10-1088	111.0 (210.3)	13-372	96.5 (140.0)	0.769	0.442
Verilen sayısı	6-71	31.0 (33.3)	8-66	30.0 (21.3)	0.215	0.830

*p<0.05

Tartışma

Bu çalışmada, modifiye radikal mastektomi ameliyatı uygulanan hastalarda ameliyat öncesi 150 mg ve ameliyat sonrası 12. saatte verilen 75 mg pregabalinin ameliyat sonrası analjezik etkinliği artırarak VAS skorlarını azalttığını gösterdik. Kullanılan dozlarda ameliyat sonrası morfin tüketimi üzerinde anlamlı bir etki gözlenmedi.

Perioperatif bakımdaki gelişmelere rağmen hala majör cerrahi ameliyatlardan sonra hastalarda yüksek bir oranda görülebilen ağrı, organ disfonksiyonu ve iyileşme sürecinde uzamaya neden olmaktadır. Ameliyat

sonrası ağrı oluşumunda periferik ve santral sensitizasyon mekanizmalarının rol alması ve cerrahiye bağlı hiperaljezi, hiperestezi ve hipoestezi gibi komponentlerin bulunması nedeniyle; ameliyat sonrası ağrıyı nöropatik komponentleri de içeren kombine bir ağrı olarak tanımlamak mümkündür. Ameliyat sonrası ağrı yönetiminde bu durum göz önünde bulundurulacak tedavi planlanmalıdır.^[2] Cerrahi insizyonla başlayan ağrı perioperatif dönemde de devam eden dinamik bir süreçtir. Sensitizasyon süreçlerindeki tek bir noktayı hedef alan uygulamalar, periferik veya santral sensitizasyon tek bir madde ya da tek bir yol üzerinden gerçekleşmediği için yetersiz kalabilmektedir.^[2]

Tablo 7. Ameliyat süresi ile VAS skorları arasındaki ilişki

VAS ölçüm zamanı	Ameliyat süresi	
	Rho (ρ)	P
1. dakika	0.192	0.143
30. dakika	0.093	0.479
1. saat	0.176	0.178
2. saat	0.148	0.258
4. saat	0.125	0.341
8. saat	0.029	0.824
12. saat	-0.007	0.955
24. saat	0.031	0.814

*p<0.05

Son yıllarda ameliyat sonrası ağrı tedavisinde multimodal analjezi yaklaşımının geleneksel yaklaşımdan daha etkili olduğu düşünülmektedir. İdeal bir ameliyat sonrası analjezi yöntemi için hastanın fiziksel durumu, ağrının şiddeti ve süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar ve hastaya getireceği riskler göz önüne alınmalıdır. Multimodal analjezi için değişik ilaçlar ve değişik teknikler kombine edilir. Örneğin büyük cerrahi girişimlerde ağrı tedavisi için epidural yol ile lokal anestezi-opioid kombinasyonu uygulanabilirken, orta veya küçük cerrahi girişimlerde opioid-NSAİD'ler kullanılabilir.^[25] Çok çeşitli nörofizyolojik ve nörokimyasal mekanizmaları bir arada barındırdığı anlaşılan ameliyat sonrası ağrının, tek başına opioidler ile kontrol edilemeyeceği de belirtilmektedir.^[26] Opioidlerin bulantı, kusma, aşırı sedasyon, kaşıntı ve üriner retansiyon gibi yan etkileri kullanımlarını sınırlayabilmektedir. İnvazif girişimler olan santral nöroaksiyel blokların kendine ait komplikasyonları, NSAİD ilaçların da renal toksisite, gastrointestinal mukozaya zarar verme, kanama ve allerjik reaksiyonlara neden olabilme gibi yan etkileri vardır.^[27,28] Birçok ilaç yan etkilerinin doza bağlı olduğu düşünülürse, ilaçların düşük dozlarının kombinasyonları ile sinerjizm sağlanması yan etkilerde de azalmaya yol açacaktır.^[29]

1993 yılında, ilk kez antiepileptik olarak piyasaya sunulan, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanarak etki gösteren gabapentinoidler, hiperaljezi ve santral sensitizasyon gelişmesini engellemele-

ri ve antiallodinik özellikleri nedeniyle nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar.^[21] Gabapentinin analjezik etkinliği farklı cerrahi gruplarında gösterilerek sonuçları birçok sistematik derlemede yayınlanmıştır.^[17,18] Yeni bir gabapentin türevi olan pregabalin ise daha iyi bir farmakokinetik profil ve potense sahip olup multimodal ameliyat sonrası ağrı tedavisindeki etkinliğini araştıran yayınlar bildirilmektedir.^[30] Pregabalinin, gabapentin ile benzer anti-hiperalezik, antikonvulsan ve anksiyolitik özellikleri olmakla beraber, daha az olumsuz yan etkileri ve doz bağımsız absorpsiyonu vardır.^[10,20] Pregabalin, gabapentinin iki ila dört kat daha düşük dozlarda, antiallodinik ve antihiperalezik etki gösterir.^[9]

Modifiye radikal mastektomi ameliyatı, ameliyat sonrası ağrı insidansının fazla olduğu ve %30-40 oranında kronik ağrı gelişimi bildirilen bir cerrahi grubudur.^[31] Cerrahiye bağlı oluşabilen sinir hasarı, ameliyat sonrası ağrı yönetiminde nöropatik komponente ağırlık verilmesi gereksinimini yaratır. Biz de çalışmamızda, hastanemizde meme cerrahisinde yapılan en radikal ameliyat olan MRM ameliyatlarında pregabalinin analjezik etkinliğini araştırdık. Ağrılı uyarana karşı sensitizasyonun perioperatif dönemde de gelişmeye devam ettiği bilindiği için hem ameliyattan bir saat önce 150 mg pregabalin, hem de 12 saat sonra 75 mg pregabalin uyguladık. Böylece hipersensitizasyonu tüm perioperatif dönemde bloke etmeyi hedefledik. Yapılan literatür taramasında bu çalışmanın, MRM ameliyatlarında perioperatif verilen pregabalinin ameliyat sonrası analjezik etkinliğinin araştırıldığı, yapılan ilk randomize, çift kör, plasebo kontrollü, ileriye yönelik çalışma olduğunu saptadık. Multimodal analjezinin birer komponenti olarak da ameliyat sırasında 8 mg *iv* lornoksikam ve ameliyat sonrası HKA cihazı ile *iv* morfin uygulandı.

Pregabalinin akut ameliyat sonrası ağrıdaki etkinliğini inceleyen bir meta-analizde, ilacın ameliyat sonrası ilk 24 saat içerisinde analjezik etkinliği artırmadığı, ancak opioid tüketimi ve buna bağlı yan etkileri azalttığı bulunmuştur.^[30] Yazarlar bu sonucun araştırmaya dahil edilen çalışmaların daha çok minimal invazif olan laparoskopik veya günübirlik cerrahi gruplarında yapılması ve bu ameliyatların ağrı şiddetinin az olmasına bağlı olabileceğini ile-

ri sürmüşlerdir. Ağrı şiddeti yapılan cerrahiye göre değişmektedir ve farklı cerrahilerde görülen ağrıda nöropatik komponent de değişken olduğu için pregabalinin etkisi farklılık gösterebilir. MRM ameliyatlarında mastektomiye ilave olarak yapılan aksiller diseksiyon, nöropatik komponenti ve dolayısıyla ameliyat sonrası ağrı şiddetini artırmaktadır.^[24] Bu nedenle pregabalinin, ameliyat sonrası analjezik etkinliğinin bu cerrahi grubunda daha yüksek olabileceğini düşündük.

Pregabalinin oral biyoyararlanımı >%90'ın üzerindedir. Alındıktan sonra 0.7 ile 1.3 saat içinde plazma seviyesinde pik yapar.^[32] Buna göre pregabalinin cerrahi başlamadan bir saat önce verilmesi yeterlidir. Biz de bu bilgilere dayanarak ilacın ilk dozunu ameliyattan bir saat önce verdik.

Agarwal ve ark., genel anestezi altında yapılan laparoskopik kolesistektomilerde ameliyattan bir saat önce verilen 150 mg pregabalinin, ameliyat sonrası ağrı ve fentanil tüketimini azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışmalarında gruplar arasında yan etki profili de benzer bulunmuştur.^[12] Hill ve ark., lokal anestezi altında diş çekimi yapılan hastalarda ameliyat sonrası 50 mg ve 300 mg pregabalinin analjezik etkinliğini karşılaştırmış, 300 mg pregabalinin ağrıyı anlamlı ölçüde azaltmakla birlikte yan etki insidansını artırdığını bildirmişlerdir.^[33] Farklı hasta ve cerrahi gruplarında da pregabalinin ameliyat sonrası akut ağrıda etkinliği araştırılmış, analjezi ve opioid tüketimi üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir.^[34,35] Bu çalışmalarda pregabalinine bağlı gelişen belirgin bir yan etki gözlenmemiştir. Buvanendran ve ark. ise yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında, total diz artroplastilerinde ameliyat öncesi 300 mg ve ameliyat sonrası 50-150 mg dozlarında kullanılan pregabalinin kronik nöropatik ağrı gelişimini ve ameliyat sonrası opioid tüketimini azalttığını, ancak erken dönemde sedasyon ve konfüzyon insidansının fazla olduğunu bildirmişlerdir. Pregabalin uygulanan grupta altı ay sonra kronik nöropatik ağrı insidansı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.^[36]

Bizim çalışmamızda VAS ağrı skorları her iki grupta da tüm ölçüm zamanlarında <4 olup, pregabalin grubunda bir dk ve 30. dk birinci, dördüncü, sekizinci, 12., saatlerde anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bununla birlikte, ameliyat sonrası morfin

tüketiminde plasebo grubu daha fazla kullanmakla beraber anlamlı farklılık gözlenmedi. Pregabalin grubunda en düşük 13.0, en yüksek 71.0 mg, plasebo grubunda ise en düşük 11.0, en yüksek 76.0 mg morfin kullanıldı. Bu sonuçlar Jokela ve ark. nın çalışmasıyla benzerdir.^[13] Yazarlar genel anestezi altında günübürlük laparoskopik jinekolojik cerrahi olgularında plasebo kontrollü olarak, ameliyattan bir saat önce 75 ve 150 mg pregabalin uygulaması, 150 mg alan grupta ameliyat sonrası ağrı düzeyleri anlamlı olarak azalırken, total analjezik tüketiminde bir değişiklik görülmemiştir.

Literatürde pregabalin kullanımıyla ilgili olumsuz sonuçlar da bildirilmiştir. Paech ve ark. minör jinekolojik ameliyatlarda ameliyattan bir saat önce verilen 100 mg pregabalinin ağrı ve analjezik tüketimi üzerine etkisinin olmadığını, pregabalin grubunda daha fazla sersemlik, görme bozukluğu ve yürümede güçlük görüldüğünü göstermişlerdir.^[37] Mathiesen ve ark. ise abdominal histerektomilerde ameliyat öncesi 300 mg pregabalinin ağrı ve morfin tüketimini azaltmadığını bildirmişlerdir.^[14]

Yayınlar arasında tespit edilen bu farklı sonuçlar hasta grupları, cerrahinin özellikleri, kullanılan ilacın dozu, uygulama zamanı, ameliyat sonrası analjezik yöntem ve değerlendirme parametreleri gibi metodolojik değişikliklerden kaynaklanabilir. Çalışmamızda ameliyat sonrası analjezi HKA yöntemiyle sağlanmıştır. HKA cihazının kullanımı çalışmamızda ameliyattan önce her hastaya anlatılmış olmakla beraber ameliyat sonrası kullanım farklılık göstermiştir. Her iki grupta da VAS değerinin 4'ten yüksek olmasına izin verilmedi. Plasebo grubundaki hastaların dokuzuna (%30.0) doktor tarafından bolus morfin (5 mg) verilmesine gerek duyulurken, pregabalin grubunda bu oran %16.7 (n=5 kişi) olarak tespit edildi. Plasebo grubunda HKA cihazı kullanılarak istenen morfin bolus sayısı en az 10 en fazla 1088, pregabalin grubunda ise 13 ve 372 arasında bulundu. VAS değerlerinin >4 olmasına izin verilmediği bu çalışmada, plasebo grubunda istem sayısının fazla olmasının nedenin, analjezik ihtiyacından daha çok, anksiyeteye ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Pregabalin verilen hastalardaki düşük istem sayısı ise pregabalinin yaptığı anksiyolitik etkiye bağlı olabilir.

Ameliyat sonrası ağrı şiddetini etkileyen faktörler

arasında ameliyat süresi de tanımlanmaktadır.^[27] Bizim çalışmamızda VAS değerleri ve ameliyat süresi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Yan etki profili her iki grupta da benzer bulundu. Pregabalin grubunda bulantı insidansı daha az olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplara göre oluşan yan etkilerden rahatsızlık dereceleri incelendiğinde ise plasebo uygulanan hastaların daha fazla rahatsızlık hissettikleri tespit edildi. Bu sonuçlar, opioid tüketimini etkilememiş olmakla beraber pregabalinin oluşan yan etki şiddeti ve rahatsızlık derecesini azalttığını göstermektedir. Çalışma süresince hemodinamik parametreler arasında da farklılık gözlenmedi. Plasebo grubunda ameliyat sonrası 60. dakikada bulunan anlamlı diyastolik basınç düşüklüğü hastalara uygulanan ek bolus dozlarıyla ilişkili olabilir. Çalışmamızda, yapılan literatür taraması bilgilerine dayanarak yan etki insidansını artırmayacak ve ameliyat sonrası analjezik etkinliği yeterli olacak optimal bir doz tespit etmeye çalıştık. Sonuçlarımız kullanılan dozlarda sağlanan analjezik etkinliğin iyi olduğunu göstermekle beraber, opioid tüketimin anlamlı olarak azalmamış olması daha farklı dozlarla yapılacak çalışmalara da ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, ameliyat öncesi 150 mg ve ameliyat sonrası 12 saat sonra verilen 75 mg pregabalinin hipersensitizasyonu azaltarak analjezik etkinliği artırdığını gösterdik. Perioperatif dönemde, bu dozlarda kullanılan pregabalin belirgin bir yan etki saptanmadı. Pregabalin, özellikle nöropatik komponenti fazla olan ve ameliyat sonrası kronik ağrı gelişme riski yüksek olan hastalarda antihiper-aljezik ve antiallodinik özellikleri nedeniyle yararlı olabilir.

Bu konuda optimal doz, uygulama süresi ve etkinliğin saptanabilmesi için farklı doz ve hasta gruplarıyla, daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Uyar M. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü, postoperatif analjezi. Yücel A, editör. İstanbul: Mavimer Matbaacılık; 2004. s. 27-36.
2. Erdine S. Ağrı mekanizmaları. İçinde: Erdine S, editör. Ağrı. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2002. s. 20-9.
3. Peng PW, Wijesundera DN, Li CC. Use of gabapentin for perioperative pain control-a meta-analysis. Pain Res Manag 2007;12(2):85-92.
4. Pyati S, Gan TJ. Perioperative pain management. CNS Drugs 2007;21(3):185-211.
5. Ceyhan D, Güleç MS. Is postoperative pain only a nociceptive pain?. Agri 2010;22(2):47-52.
6. Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. Anesthesiology 2001;95(1):241-9.
7. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. Lancet 1999;353(9169):2051-8.
8. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006;67(10):1792-800.
9. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. Drugs 2004;64(24):2813-21.
10. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. Drugs 2005;65(1):111-20.
11. Mathiesen O, Møiniche S, Dahl JB. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. BMC Anesthesiol 2007;7:6.
12. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. Br J Anaesth 2008;101(5):700-4.
13. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. Pain 2008;134(1-2):106-12.
14. Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, Randall S, Adamiec-Malmstroem L, Graungaard BK, et al. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. Br J Anaesth 2008;101(4):535-41.
15. Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, Lech K, Hilsted KL, Fomsgaard JS, et al. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. Acta Anaesthesiol Scand 2009;53(2):227-35.
16. Peng PW, Li C, Farcas E, Haley A, Wong W, Bender J, et al. Use of low-dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Br J Anaesth 2010;105(2):155-61.
17. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. Reg Anesth Pain Med 2006;31(3):237-47.
18. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. Can J Anaesth 2006;53(5):461-9.
19. 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(6):1545-56.
20. Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more "pharmacologically elegant" gabapentin? Am J Geriatr Pharmacother

- 2005;3(4):274-87.
21. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:128-33.
 22. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005;39(12):2029-37.
 23. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain—a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006;126(1-3):91-101.
 24. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6(5):453-9.
 25. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth* 2001;13(7):524-39.
 26. Tverskoy M, Oren M, Dashkovsky I, Kissin I. Alfentanil dose-response relationships for relief of postoperative pain. *Anesth Analg* 1996;83(2):387-93.
 27. Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone; 2006. p. 635-51.
 28. Kehlet H. Balanced analgesia: a prerequisite for optimal recovery. *Br J Surg* 1998;85(1):3-4.
 29. Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain? *Drugs* 1999;58(5):793-7.
 30. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011;106(4):454-62.
 31. Steegers MA, Wolters B, Evers AW, Strobbe L, Wilder-Smith OH. Effect of axillary lymph node dissection on prevalence and intensity of chronic and phantom pain after breast cancer surgery. *J Pain* 2008;9(9):813-22.
 32. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50(8):941-50.
 33. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathé H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001;5(2):119-24.
 34. Ittichaikulthol W, Virankabutra T, Kunopart M, Khamhom W, Putarawuthichai P, Rungphet S. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial. *J Med Assoc Thai* 2009;92(10):1318-23.
 35. Cabrera Schulmeyer MC, de la Maza J, Ovalle C, Farias C, Vives I. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010;20(12):1678-81.
 36. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110(1):199-207.
 37. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007;105(5):1449-53.