

Laparoskopik kolesistektomilerde cerrahi sonrası ağrı tedavisi: Parasetamol ile diklofenak karşılaştırması

Postoperative pain therapy after laparoscopic cholecystectomy: paracetamol versus diclofenac

Pınar DURAK,¹ Seyhan YAĞAR,¹ Ali UZUNER,¹ Mehmet KILIÇ,¹ Elif DİLBER,¹ Ayşegül ÖZGÖK¹



Özet

Amaç: Laparoskopik kolesistektomi semptomatik safra kesesi taşının ilk tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada, laparoskopik kolesistektomi sonrasında ağrı tedavisinde intravenöz (iv) parasetamol ile intramuskuler (im) diklofenak Na⁺un etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz etik komite onayı ve yazılı hasta onayı alınarak laparoskopik kolesistektomi uygulanacak ASA I-II grubu 40 hasta çalışmaya kabul edildi. Genel anestezi tekniği standardize edildi. Operasyon bitiminden 15 dakika önce hastalara 1 g iv parasetamol, (Grup I, n=20) veya İM diklofenak Na⁺ (Grup II, n=20) uygulandı. Ağrı değerlendirme sayısal değerlendirme ölçeği (NRS) ile derlenme ünitesine gelişte (NRS 1), yarım saat sonra (NRS 2) ve bir saat sonra (NRS 3) değerlendirilip kaydedildi. NRS değeri 5 ve üzeri olan hastalara iv 10 mg pethidin HCl uygulandı. Üç ölçüm zamanında NRS ile birlikte total pethidin HCl kullanımı, bulantı ve kusma kaydedildi.

Bulgular: Değerlendirmeler tedavi protokolünden habersiz bir anestezi uzmanı tarafından yapıldı. NRS 3 değeri Grup I' de Grup II' ye göre anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). İki grubun total opioid kullanımı ve yan etki görülme oranı benzer bulundu.

Sonuç: Postoperatif ağrı tedavisinde opioidlere ek olarak iv parasetamol kullanımını önerebiliriz, tek başına kullanımı için ise yüksek doz çalışmalarına ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Anahtar sözcükler: Diklofenak; laparoskopik kolesistektomi; parasetamol; postoperatif ağrı tedavisi.

Summary

Objectives: Laparoscopic cholecystectomy is the first treatment choice for symptomatic gallstone disease. We compared the efficacy of intravenous (i.v.) paracetamol and intramuscular (i.m.) diclofenac Na⁺ after laparoscopic cholecystectomy.

Methods: Following approval from the Local Ethics Committee and receipt of written informed consent, 40 ASA physical status I-II patients who underwent laparoscopic cholecystectomy were enrolled into the study. General anesthesia was standardized. The patients received 1 g i.v. paracetamol (Group I, n: 20) or 75 mg diclofenac Na⁺ i.m. (Group II, n: 20) 15 minutes (min) before the end of the operation. Pain was assessed by numeric rating scale (NRS) after arrival in the postanesthesia care unit (PACU) (NRS 1) and at the 30th minute (NRS 2) and 1st hour (NRS 3) of the PACU stay. 10 mg i.v. pethidine HCL was administered to the patient with NRS >5. The following measures were recorded: intensity of pain by NRS at arrival and after 30 and 60 min, total consumption of pethidine HCL, and nausea and vomiting.

Results: All assessments were performed by an anesthesiologist blinded to the study protocol. NRS 3 scores were significantly higher in Group I than Group II (p<0.05). Opioid consumption was not different between the groups. Two patients in each group had postoperative nausea and vomiting; no other adverse effects were noted.

Conclusion: We recommend the use of i.v. paracetamol as an opioid adjuvant. Regarding its use as a unique drug for postoperative pain therapy, further comparative studies with higher doses of paracetamol are needed.

Key words: Laparoscopic cholecystectomy; paracetamol; diclofenac; postoperative pain therapy.

¹Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Türkiye Yüksek İhtisas Education and Research Hospital, Turkey

Başvuru tarihi - 20 Mart 2009 (Submitted - March 20, 2009) Düzeltme sonrası kabul tarihi - 18 Kasım 2009 (Accepted after revision - November 18, 2009)

İletişim (Correspondence): Dr. Seyhan Yağar. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Sıhhiye 06100 Ankara, Turkey.

Tel: +90 - 312 - 306 14 54 e-posta (e-mail): seyhanyagar@yahoo.com

Giriş

Günümüzde semptomatik safra kesesi taşının tedavisinde ilk seçenek, laparoskopik kolesistektomidir. Laparoskopik kolesistektomi sonrası hastalarda erken dönemde görülen ağrı, orta ve hatta bazen şiddetli derecede olabilmekte ve solunum fonksiyonlarını ve hemodinamiyi bozmaktadır.^[1] Gününbirlik anestezi olarak kabul edilen bu kısa prosedür sonrası hasta konforu ve yanı sıra erken taburculuk sağlanmalıdır. Bu amaçla opioid dozunu azaltmaya yönelik diğer ajanların da (nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar [NSAİİ], parasetamol) kullanıldığı multimodal analjezi teknikleri kullanılmaktadır.^[2]

İntravenöz (iv) parasetamol (Perfalgan, Bristol-Myers Squibb, Fransa), erişkinlerde cerrahi sonrası ortaya çıkan orta şiddetteki ağrının kısa süreli tedavisinde iv yolla kullanımı endike olan, infüzyona uygun parasetamol formülasyonudur. Parasetamol, sinir sistemi siklooksijenazını inhibe eden santral etkili bir ilaçtır. Birçok çalışmada parasetamolün opioid kullanımını azaltıcı etkileri bulunduğu gösterilmiştir.^[3,4]

Bu çalışmada, laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda postoperatif ağrı tedavisinde, düşük yan etki profili nedeniyle NSAİİ ilaçlara bir alternatif olabileceği düşüncesiyle iv parasetamolü, diklofenak Na⁺ (Diclomec, Abdi İbrahim, İstanbul) ile erken dönemde kullanılan opioid dozuna etkileri ve yan etkileri açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz etik kurulu ve hasta onayı alınarak laparoskopik kolesistektomi uygulanacak olan ASA I-II grubu 40 hasta çalışmaya kabul edildi. Çalışma dışı bırakılma ölçütleri şöyleydi: Çalışma ilaçlarına karşı alerjik reaksiyona sahip olmak, santral sinir sisteminde etkili ilaç kullanmak, psikiyatrik ve nörolojik problemlere sahip olmak.

Premedikasyon uygulamadan önce hastalara ağrılarını değerlendirmek için kullanacağımız sayısal değerlendirme ölçeği (numerical rating scale= NRS) hakkında bilgi verildi. Premedikasyonda 0.01 mg.kg⁻¹ iv midazolam uygulandı. Anestezi indüksiyonunda 1 µg.kg⁻¹ fentanil, 3-5 mg.kg⁻¹ tiyopental ve kas gevşemesi için 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum bromür kullanıldı. Anestezi idamesi %45 oksijen ve hava karışımında *end tidal* %6-7 konsantrasyonda olacak şekilde desfluran ile sağlandı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Grup I parasetamol (n=20), Grup II diklofenak Na⁺ (n=20) grubu olarak belirlendi. Cerrahi bitiminden 15 dakika önce 1. gruba iv parasetamol infüzyonu (15 dk içinde) 2. gruba diklofenak Na⁺ im uygulandı. Derlenme ünitesine alındıklarında, 30 dakikalık aralarla NRS skorlaması yapıldı [NRS 1 (Derlenme Ünitesine çıkış), NRS 2 (İlk yarım saat), NRS 3 (1. saat sonrası)]. NRS puanı 5 ve üzeri olan hastalara 10 mg iv petidin HCL eklendi yeterli olmadığı durumda tekrarlandı. Ek olarak ihtiyaç duyulan opioid dozu, zamanı, bulantı, kusma olması kaydedildi.

Elde edilen veriler "SPSS for Windows 10.0.1" ortamında bilgisayara aktarıldı. Çapraz tablolarda ki-kare testi ve Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Parametrik veriler Student t, nonparametrik veriler Mann-Whitney U testleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, ağırlık ve operasyon süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 1). Gruplar arasında NRS 1 ve NRS 2 değerleri arasında anlamlı fark yok iken NRS 3 değeri Grup II'de Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (p<0.05) (Şekil 1). İhtiyaç duyulan ek opioid dozu, ek opioid ihtiyacı olan hasta sayısı ve ihtiyaç zamanı yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2).

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Yaş	Cinsiyet (K/E)	Ağırlık	Cerrahi süresi (dk)
Grup I	73.45±9.50	14/6	50.30±14.94	37.3±8.2
Grup II	74.25±14.56	16/4	47.55±13.38	42.5±5.7

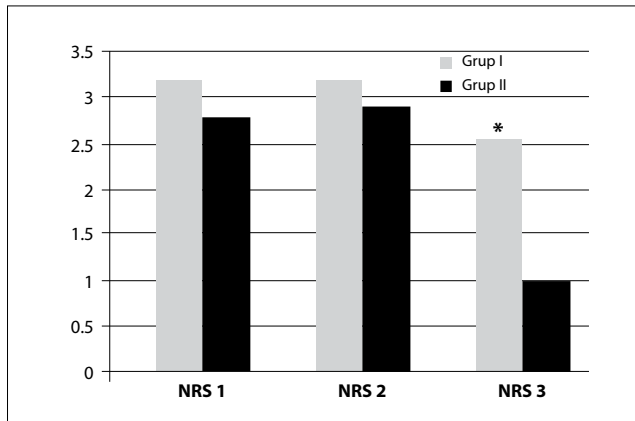
Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Her iki grupta 2 hastada bulantı-kusma olması dışında başka bir yan etki gözlenmedi.

Tartışma

Bu çalışmada, laparoskopik kolesistektomi sonrası erken dönemde kullanılan iv parasetamol ile diklofenak Na⁺ etkinlikleri ve kullanılan opioid dozuna etkileri açısından karşılaştırılmıştır. İntravenöz formu son yıllarda kullanıma sunulan parasetamol hafif ve orta derecede şiddetli ağrının tedavisi için uygun bir ilaçtır. Postoperatif ağrı tedavisinde kullanımı ile ilgili araştırmalar incelendiğinde diş hekimliğinde^[5] ve artroskopi gibi ortopedik işlemler^[6] gibi minimal invaziv işlemlerde yoğunlaştığı görülmektedir.

Diklofenak, COX-1 ve COX-2 inhibisyonuyla etki gösteren nonselektif bir NSAİİ'dir.^[7] Parasetamol ise santral sinir sistemindeki COX-3 inhibisyonuyla etki göstermektedir.^[8] Parasetamolün analjezik etkisi santral sinir sistemine ulaşan aktif ilacın geçiş hızına ve miktarına bağlıdır. Hahn ve ark.^[9] laparoskopik cerrahi uygulanan 64 kadın hastaya 10, 20, 40 mg.kg⁻¹ dozlarında iv parasetamol veya plasebo uygulamışlar ve parasetamolün opioid dozunu azaltıcı etkisinin doz bağımsız bir şekilde 1. ve 2. saat arasında gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu nedenle etkideki bu gecikme serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonunun geç yükselmesine bağlanmışlardır.^[10] Pigu et ve ark.^[11] ise sağlıklı gönüllülerde yaptıkları araştırmada iv parasetamolün analjezik etkisinin doz bağımlı olduğu sonucuna varmışlardır. 3. molar diş çekimi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada 2 g parasetamolün 1 g parasetamole göre daha üstün bir



Şekil 1. Grupların ortalama NRS değerleri (* p<0.05).

Tablo 2. Ek opioid ihtiyacı

	İhtiyacı olan hasta sayısı	Opioid zamanı (dk)	Opioid dozu (mg)
Grup I	19	43.42±30.27	21.50±9.33
Grup II	13	32.23±20.70	20.83±9.73

Veriler ortalama±SD olarak verilmiştir.

analjezi sağladığı ve parasetamolün plazma konsantrasyonu ve analjezik etkisi arasında bir bağlantı olduğu sonucuna varılmıştır.^[12]

Bizim çalışmamızda ise iv parasetamol her hasta için en az 10 mg.kg⁻¹ dozunu sağlamakla birlikte 1. saatte diklofenak ile kıyaslandığında ağrı tedavisinde daha az etkin olduğu, NRS değerlerinin istatistiksel olarak belirgin şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak parasetamol grubunun NRS 3 ortalaması göz önüne alındığında yeterli analjeziyi sağladığı görülmektedir. Hastaların derlenme ünitesinde kalış süreleri kısa olduğundan ağrı takibini 1 saat gibi çok erken dönemle sınırlamak zorunda kalmamız parasetamolün uzun dönemdeki etkinliği yönünden fikir sahibi olmamızı engellemiştir.

Pediyatrik yaş grubunda apendektomi sonrası ağrı tedavisinde diklofenak Na⁺ ve parasetamolün opioid kullanımına etkileri karşılaştırılmış ve diklofenak Na⁺'un morfin dozunu azaltıcı etkisinin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada diklofenak Na⁺'a eklenen parasetamolün, etkinliği yalnız diklofenak Na⁺'a göre %35 artırdığı gösterilmiştir.^[13]

Sezaryen girişimi sonrası suppozituar formdaki diklofenak Na⁺ ve parasetamolün ve her iki ilacın kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada yalnızca parasetamol verilen grup opioid dozunu azaltma yönünden diğer iki gruba göre daha başarısız bulunmuştur.^[7] Siddik ve ark.'nın^[14] sezaryen vakalarında diklofenak Na⁺ ve parasetamolü karşılaştırdıkları çalışmalarında da benzer bir sonuç elde edilmiştir. Güneri ve ark.'nın^[15] genel cerrahi hastalarında yaptıkları bir çalışmada şiddetli ağrı kontrolünde parasetamol tramadole göre yetersiz bulunmuştur.

Santral siklooksijenaz inhibitörü olan parasetamolün periferik etkisi oldukça zayıftır. Başlangıç dozu olarak 1 g yerine 2 g'nın daha etkin olduğu göste-

rılmıştır. Ancak oral dozu artırıldığında postoperatif ağrı için ek tedavi gereken hasta sayısını azaltmadığı da rapor edilmiştir.^[16,17] Bizim çalışmamızda da kullanılan 1 g iv parasetamol başlangıç dozu da bu grup cerrahi için yetersiz doz ihtimalini akla getirmektedir. Doz yükseltilerek parasetamolün etkinliğinin değerlendirilmesi uygun olabilir.

Ancak bir ilacın postoperatif analjezik etkisi değerlendirilirken uygulanan dozun yanı sıra cerrahinin tipi, hasta karakteristiği ve uygulama yolunun etkinliği değiştireceği akılda tutulmalıdır. Literatür tarandığında iv parasetamolün diş çekimi, tonsillektomi, ortopedik girişimler gibi ağrı şiddetinin düşük olduğu prosedürlerde çalışıldığı görülmektedir. Büyük abdominal cerrahilerde ve laparoskopik girişimlerde parasetamol kullanımının etkinliği ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Laparoskopik kolesistektomi günümüzde gününbirlik bir cerrahi prosedür olarak kabul edilmektedir ve seçilen ağrı tedavisi tekniği taburculuk süresini etkilemektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde ilk seçenek olan opioidler yan etki profilleri nedeniyle hasta derlenmesini geciktirmektedirler. Gününbirlik cerrahi hastalarında kullanılan postoperatif opioid dozunu azaltmaya yönelik multimodal analjezi protokolleri erken taburculuğu sağlamakta yardımcı olabilirler.^[18] Bu amaçla NSAİİ'ler yanında iv parasetamolün de kullanılabilmesi kanısındayız. Yeni çalışmaların ışığında parasetamolün dozunun artırılmasının etkinliğini arttırabileceği söylenebilir ve benzer hasta gruplarında yükseltilmiş doz çalışması aydınlatıcı olabilir.

Kaynaklar

1. Saper NJ, Stockman PT, Dumegan DL. Laparoscopic Cholecystectomy. *Archives of Surgery* 1992;127: 917-21.
2. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78(5):606-17.
3. Boccard G, Chaumeron A, Pouzeratte Y, Mann C. The preoperative administration of ketoprofen improves analgesia after laparoscopic cholecystectomy in comparison with propacetamol or postoperative ketoprofen. *Br J Anaesth*

- 2005;94(3):347-51.
4. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94(4):505-13.
5. Moller PL, Juhl GI, Payen-Champenois C, Skoglund LA. Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesth Analg* 2005;101(1):90-6.
6. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005;102(4):822-31.
7. Munishankar B, Fettes P, Moore C, McLeod GA. A double-blind randomised controlled trial of paracetamol, diclofenac or the combination for pain relief after caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008;17(1):9-14.
8. Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors. *Thromb Res* 2003;110(5-6):269-72.
9. Hahn TW, Mogensen T, Lund C, Jacobsen LS, Hjortsoe NC, Rasmussen SN, et al. Analgesic effect of i.v. paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(2):138-45.
10. Gibb IA, Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration. *Arch Dis Child*. 2008;93(3):241-7.
11. Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53(5):321-4.
12. Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain* 2006;10(4):371-7.
13. Morton NS, O'Brien K. Analgesic efficacy of paracetamol and diclofenac in children receiving PCA morphine. *Br J Anaesth* 1999;82(5):715-7.
14. Siddik SM, Aouad MT, Jalbout MI, Rizk LB, Kamar GH, Baraka AS. Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(4):310-5.
15. Güneri AD, Baydar M, Gökçinar D, Süsleyen C, Karabeyoğlu I, Göğüş N. Orta hat abdominal kesi sonrası akut postoperatif ağrının tedavisinde parasetamol ve tramadolün karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi* 2007;24:160-3.
16. Remy C, Marret E, Bonnet F. State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19(5):562-5.
17. Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1: CD004602.
18. Horattas MC, Evans S, Sloan-Stakleff KD, Lee C, Snoke JW. Does preoperative rofecoxib (Vioxx) decrease postoperative pain with laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg* 2004;188(3):271-6.