

Açık kolesistektomi cerrahisinde preoperatif tek doz oral 900 ve 1200 mg gabapentinin postoperatif ağrı ve tramadol tüketimi üzerine etkisi

Suna Akın Takmaz*, Çetin Kaymak*, Başak Şare Pehlivan*, Bayazit Dikmen**

SUMMARY

Effect of preoperative 900 and 1200 mg single oral dose of gabapentin on postoperative pain relief and tramadol consumption in open cholecystectomy surgery

In this study, the effects of preoperative 900 and 1200 mg single dose of gabapentin on postoperative pain relief and tramadol consumption in elective open cholecystectomies were investigated. Forty-five ASA I-II patients were randomly divided into three groups. Group I was control group and patients in group II and III received 900 mg or 1200 mg gabapentin 1 hour before the operations respectively. All patients received intravenous tramadol at the end of surgery via a patient controlled analgesia (PCA) device. Pain scores were evaluated at the recovery room (0), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24h postoperatively at rest and movement, using a 10cm VAS. In the recovery room, VAS scores at rest were three times less (1.4 ± 0.6 versus 4.9 ± 1.0 and 4.4 ± 1.1), and visual analogue scale (VAS) scores at movement were two times less (3.4 ± 1.0 versus 6.8 ± 1.8 ve 6.1 ± 1.6) in group III when compared to group I and II respectively. Mean loading doses were significantly lower in group III (28.3 ± 8.7) than group I (66.6 ± 20.4) and II (61.6 ± 20.8). VAS scores at rest during the postoperative first 6h and at movement during the postoperative first 8h were significantly lower in group III than group I and II. Total tramadol consumption was lower in group III (240.4 ± 31.0), than group I (456.0 ± 35.5) and group II (438.7 ± 35.0). Additional meperidine was necessary for two patients both in groups I and II, although none of the patients needed in group III. Higher patient satisfaction scores were obtained in group III. Adverse effect incidences were higher in group I and II than in group III. As a result, we believe that to improve analgesic quality after open cholecystectomy, preoperative single dose of gabapentin should at least be 1200 mg.

Key words: Gabapentin, postoperative analgesia, open cholecystectomy

ÖZET

Bu çalışmada, elektif açık kolesistektomi cerrahisinde, preoperatif tek doz 900 ve 1200 mg gabapentin dozunun, postoperatif ağrı ve tramadol tüketimi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Elektif açık kolesistektomi yapılacak ASA I-II grubundan 45 hasta rastgele 3 gruba ayrıldı. I. gruptaki hastalar kontrol grubu kabul edilirken II ve III. gruptaki hastalara operasyondan 1 saat önce sırasıyla 900mg veya 1200mg gabapentin verildi. Ameliyatın sonunda tüm hastalara hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile iv-tramadol verildi. Postoperatif ağrı uyanma odasında (0), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde vizüel analog skala (VAS) skalası ile istirahat ve harekette değerlendirildi. Total tramadol tüketimi, ilave meperidin ihtiyacı, yan etkiler ve hasta memnuniyeti kaydedildi. III. gruptaki hastaların uyanma odası VAS istirahat skorlarında I ve II. gruba göre 3 kat (1.4 ± 0.6 'ya karşın 4.9 ± 1.0 ve 4.4 ± 1.1), VAS hareket skorlarında ise 2 kat (3.4 ± 1.0 'e karşın 6.8 ± 1.8 ve 6.1 ± 1.6) azalma tesbit edildi. Ortalama yükleme dozu III. grupta (28.3 ± 8.7), I. (66.6 ± 20.4) ve II. (61.6 ± 20.8) gruba göre belirgin olarak azdı. VAS istirahat skorları ilk 6 saat, VAS hareket skorları ise ilk 8 saat III. grupta, I. ve II. gruba göre belirgin olarak düşüktü. Total tramadol tüketimi III. grupta (240.4 ± 31.0), I. (456.0 ± 35.5) ve II. (438.7 ± 35.0) gruba göre daha düşüktü. III. grupta hiçbir hastada ilave meperidin ihtiyacı olmazken, I ve II. gruptan 2'şer hastada gerekli oldu. III. grupta daha yüksek hasta memnuniyet skorları elde edildi. Yan etki sıklığı I ve II. grupta III. gruba göre daha fazlaydı. Sonuç olarak, açık kolesistektomi sonrası analjezi kalitesini artırmak üzere kullanılacak preoperatif tek doz oral gabapentinin en az 1200 mg dozunda kullanılması gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Gabapentin, postoperatif analjezi, açık kolesistektomi

(*) Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

(**) Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

Başvuru adresi:

Uzm. Dr. Suna Akın Takmaz, 30. Cad 386. Sok Kardelen Sit. A Blok No: 7/35 Ümitköy 06800 Ankara
Tel: (0 312) 235 39 32 (0 312) 595 31 84 e-posta: takmaz@isbank.net.tr

(*) Ankara Training and Research Hospital, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara

(**) Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Second Anesthesiology and Reanimation, Ankara

Correspondence to:

Suna Akın Takmaz, MD, 30. Cad 386. Sok Kardelen Sit. A Blok No: 7/35 Ümitköy 06800 Ankara - TURKEY
Tel: (+90 312) 235 39 32 (+90 312) 595 31 84 e-mail: takmaz@isbank.net.tr

Giriş

Sistemik opioid uygulaması, postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan yöntemler arasındadır (Waller ve ark. 1999). Ancak opioid kullanımı solunum depresyonu, bulantı, kusma, konstipasyon, kaşıntı, idrar retansiyonu gibi oldukça ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Ayrıca, çok çeşitli nörofizyolojik ve nörokimyasal mekanizmaları bir arada barındırdığı anlaşılan postoperatif ağrının, tek başına opioidler ile kontrol edilemeyeceği belirtilmektedir. Çalışmalar spontan istirahat ağrısını gideren opioid dozlarının, hareketle indüklenen ağrı üzerinde sınırlı etkisi olduğunu göstermektedir (Tverskoy ve ark. 1996). Opioidlerin farklı analjezik etkiye sahip analjezikler ile kombine edilerek etkilerinin güçlendirilmesi ve bu şekilde tüketimlerinin, dolayısı ile yan etkilerinin azaltılması mümkündür. Bu bağlamda alternatif analjezik ve analjezik kombinasyonları ile alternatif yöntem arayışları devam etmektedir. Cerrahi stimulus ve doku hasarı periferik ve santral sensitizasyona, dolayısı ile hasar bölgesinde ve çevresindeki hasarsız bölgede hiperalejiye neden olmaktadır (Carr ve ark. 1999). Postoperatif ağrı üzerinde önemli etkisi olduğuna inanılan santral nöronal sensitizasyonun (Woolf ve ark. 1993), potent antihiperaljezik ilaçlarla azaltılabileceği ve aynı zamanda opioid ihtiyacının, dolayısı ile yan etkilerin azaltılarak, analjezinin güçlendirilebileceği fikri ortaya atılmıştır. Bu amaçla ketamin, dekstrometorfan gibi çeşitli antihiperaljezik ilaçlarla opioidler kombine edilmiş, ancak bunların klinik kullanımları, belirgin etkilerinin olmamasına karşın (Wadhwa ve ark. 2001), yan etkilerinin yüksek oluşu (Schmid ve ark. 1999) nedeniyle kısıtlı kalmıştır.

Bir antikönvülsan olan gabapentinin antihiperaljezik ve antiallodinik etkisi olduğu hayvan ve insan deneylerinde gösterildikten sonra (Dirks ve ark. 2002, Taylor ve ark. 1998), nöropatik ağrı da etkili olduğu geniş klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (Serpel ve ark. 2002, Bone ve ark. 2002, Rice ve ark. 2001, Backonja ve ark. 1998). Son yıllarda gabapentinin postoperatif ağrı üzerinde etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, elektif açık kolesistektomi geçiren hastalarda, preoperatif tek doz oral 900 mg'a karşın 1200 mg gabapentin dozları, postoperatif istirahat ve hareketle ağrı şiddeti ile total tramadol tüketimi ve yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmada, elektif açık kolesistektomi cerrahisinde, preoperatif tek doz 900 ve 1200 mg gaba-

pentin dozunun, postoperatif ağrı ve tramadol tüketimi üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metot

Bu prospektif, randomize, kontrollü, tek kör çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra açık kolesistektomi yapılan, ASA I-II sınıfından toplam 45 olguda gerçekleştirildi. Yaşları 18'den küçük, 65'ten büyük, kiloları ideal vücut ağırlığının % 20'sinden fazla olan hastalar, gabapentin veya tramadol allerjisi olduğu bilinen hastalar, kronik kontrol altında olmayan hastalığı olanlar, kronik analjezik ve bağımlılık yapıcı madde kullanan hastalar, son 24 saat içinde trisiklik antidepresan, opioid analjezik ve kortikosteroid alan hastalar ile ağrı skorlama sistemleriyle, hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı kullanımını anlamakta zorluk çeken hastalar, çalışma dışı bırakıldı. Ameliyattan bir gün önce preoperatif vizite, hastalar uygulanacak yöntem hakkında bilgilendirilerek yazılı ve sözlü onayları alındı.

Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. I. gruptaki hastalar kontrol grubu kabul edilirken, II ve III. gruptaki hastalara operasyondan 1 saat önce oral yoldan sırasıyla 900 mg veya 1200 mg gabapentin, postoperatif değerlendirmede yer almayacak kişi tarafından verildi. Hastalar premedikasyon uygulanmadan ameliyathaneye alınarak kristaloid infüzyonuna başlandı, EKG, noninvazif arter basıncı ve periferik oksijen satürasyonu ile monitorize edildi. Her üç grupta anestezi indüksiyonu 5-7 mg/kg tiyopental, 2 µg/kg fentanil, 0,1 mg/kg vekuronyum ile sağlanırken, idame % 1-2 sevofluran, % 40 O₂- % 60 N₂O karışımı ile 3 lt/dk olarak sağlandı. Operasyon sonunda hastalar, kas gevşetici etkisi 0.04 mg/kg neostigmin ve 0.2 mg/kg atropin ile geri döndürüldükten sonra, ekstübe edilerek uyanma odasına alındı. Uyanma odasında hastaların ağrıları sözel uyarıya yanıt verir vermez visüel analog skala (VAS: 0-10 cm, 0: hiç ağrı yok, 10: dayanılmaz ağrı) ile değerlendirildi ve tramadol ile HKA'ye başlandı. Cihaz (Abbott Pain Management Provider, North Chicago, USA), yükleme dozu: VAS≤3 olana kadar 3 dakikada bir tekrarlanan 25 mg bolusların toplamı, bazal infüzyon hızı: 5 mg/h, bolus doz: 25 mg ve kilitli kalma süresi: 15 dk olacak şekilde programlandı. Postoperatif ağrı şiddeti uyanma odasında (0), 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 ve 24. saatlerde VAS skalası ile istirahat ve hareketle (hastanın supin pozisyonundan yavaşça oturur pozisyona doğru geçmesi sağlandı) değerlendirildi. VAS>3 olan hastalarda bolus doz 30 mg'a çıkıldı, yeterli analjezi düzeyi elde edileme-

diği taktirde 0.5 mg/kg/iv meperidin ilave edildi. Total yükleme dozu, total tramadol tüketimi, ilave meperidin ihtiyacı, yan etkiler (bulantı, kusma, sersemlik, baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, sedasyon, solunum depresyonu, kaşıntı) ve hasta memnuniyeti (0: kötü, 1: orta, 2: iyi, 3: mükemmel) kaydedildi. Ortalama kan basıncı ve kalp hızında başlangıca göre %30 azalma hipotansiyon ve bradikardi, solunum sayısının 8'in altında olması solunum depresyonu olarak kabul edildi. Sedasyon 4 skor üzerinden değerlendirildi (0: uyanık, 1: uykulu, sözel uyarı ile uyandırılabilir, 2: uykulu, taktil uyarı ile uyandırılabilir, 3: uykulu, no-siseptif uyarı ile uyandırılabilir, 4: uyandırılmaz). Bulantı, kusma ve kaşıntı derecesi VAS (0-10, 0: semptom yok, 10: Semptomlar dayanılmaz şiddette) ile değerlendirildi. Bulantı için; skor VAS>4 olduğunda veya 1 kusma atağı olduğunda 10 mg-iv. metaklopramid, kaşıntı için; skor VAS>4 olduğunda 50 mg i.v. pheniramine, solunum depresyonu

için; gerektiğinde 2-3 dk'da bir 0.1 mg i.v. naloksan, bradikardi için; 0.5 mg i.v. atropin yapılması planlandı. Hastaların uyanma odası ve daha sonra servisteki tüm takipleri çalışmaya kör anestezi doktora yapıldı.

İstatistiksel analizde üç grubun karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA, anlamlı *p* değerlerinde post-hoc tukey testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmada paired-t testi ve yan etkilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Değerler ortalama ±standart sapma olarak verildi. *p*<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, ağırlık, cinsiyet, ASA, cerrahi ve anestezi süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1). III.gruptaki hastaların uyanma odası VAS istirahat skorlarında I ve II. gruba göre 3 kat (1.4±0.6'ya karşın 4.9±1.0

Tablo 1: Demografik özellikler.

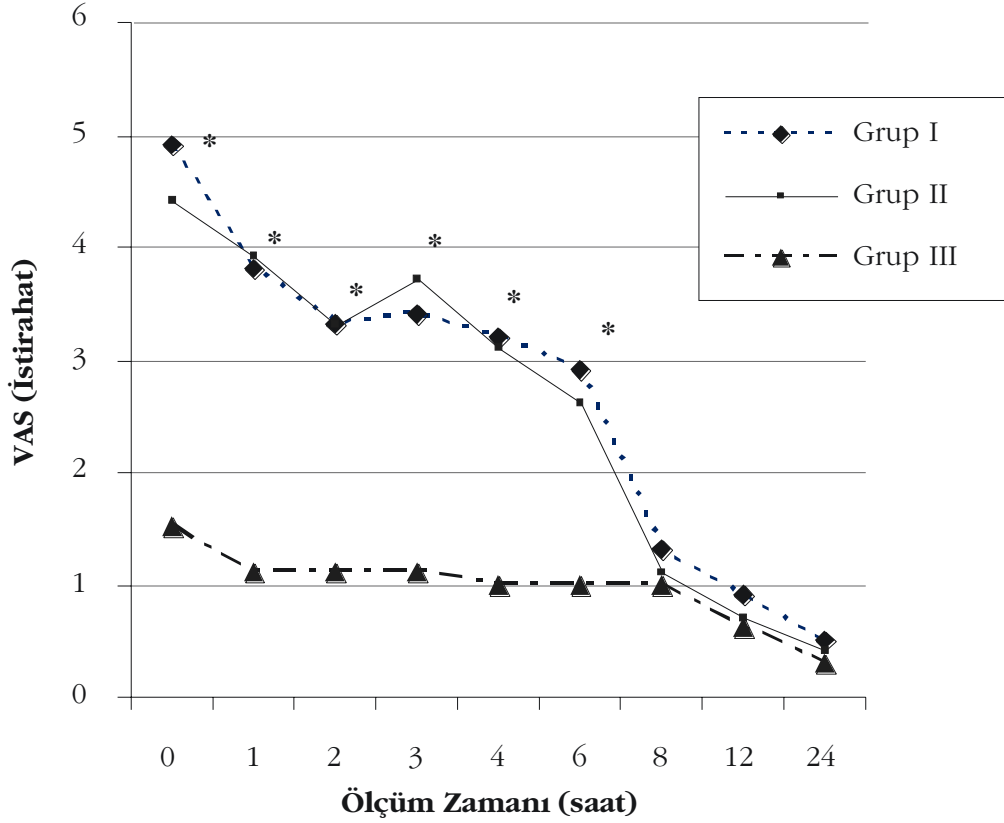
	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	43.5±7.4	45.7±9.1	46.8±7.8	0.347
Boy (cm)	166.0±8.9	165.7±9.9	165.1±11.0	0.942
Kilo (kg)	66.7±9.4	64.7±8.6	65.1±6.9	0.802
Cinsiyet (K/E)	9/6	10/5	11/4	0.741
Anestezi süresi	121.4±8.7	117.7±8.8	115.3±11.3	0.147

Tablo 2: Total tramadol tüketimi ve hasta memnuniyet skorları.

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)	<i>p</i>
Total tramadol tüketimi (mg) (Ortalama±SD)	456.0±35,6	438.7±35,1	240.1±31,0	0.001
Hasta memnuniyeti (Skor/hasta sayısı)	1/2 2/11 3/2	1/1 2/12 3/2	- 2/6 3/9	0.020

Tablo 3: Yan etki sıklığı ve antiemetik gereksinimi (Sayı).

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)	<i>P</i>
Bulantı	9	7	2	0.027
Kusma	7	6	1	0.040
Antiemetik kullanımı	11	12	2	0.001
Sedasyon	2	3	3	0.859
Sersemlik	7	6	6	0.913
Baş dönmesi	2	2	3	0.844
Somnolans	1	2	3	0.562
Kaşıntı	-	1	-	0.593

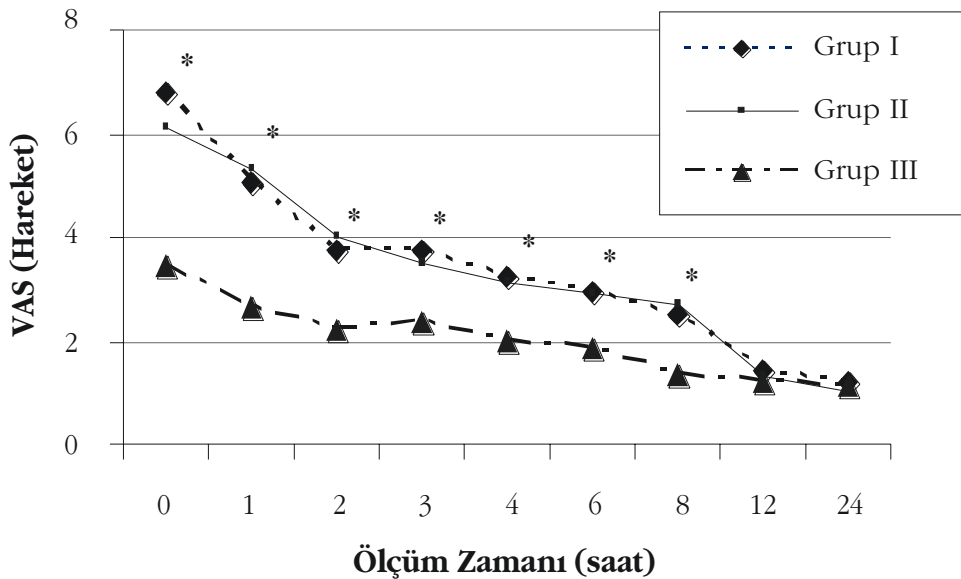


Şekil 1: İstirahatteki ortalama VAS değerleri.

* $p < 0.05$

ve 4.4 ± 1.1) VAS hareket skorlarında ise 2 kat (3.4 ± 1.0 'e karşın 6.8 ± 1.8 ve 6.1 ± 1.6) azalma tesbit edildi. Ortalama yükleme dozu III. grupta (28.3 ± 8.7), I. (66.6 ± 20.4) ve II. (61.6 ± 20.8) gruba göre belirgin olarak azdı ($p=0,001$). VAS istirahat skorları ilk 6 saat, VAS hareket skorları ise ilk 8 saat III. grupta, I. ve II. gruba göre belirgin olarak dü-

şüktü (Şekil 1, Şekil 2). Yeterli analjezi düzeyi olarak kabul edilen $VAS \leq 3$ değerine, III. grupta istirahatte 0, harekette 1. saatte ulaşılrken, I ve II. grupta istirahatte ve harekette 6. saatte ulaşıldı. Total tramadol tüketimi III. grupta I. ve II. gruba göre daha düşüktü (Tablo 2). III. grupta hiçbir hastada ilave meperidin ihtiyacı olmazken, I ve



Şekil 2: Harekette ortalama VAS değerleri.

* $p < 0.05$

II. gruptan 2'şer hastada gerekli oldu. Ortalama hasta memnuniyet skorları III. grupta, I. ve II. gruba göre daha yüksekti (Tablo 2). Çalışma süresince görülen yan etkiler tablo 3'de gösterilmiştir. I ve II. grupta en sık görülen yan etki bulantı ve onu takiben kusma iken, III. grupta ise sersemlikti. Bulantı ve kusma sıklığı I ve II. grupta, III. gruba göre belirgin olarak yüksekti. Diğer yan etkiler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tartışma

Çalışmanın sonuçları, açık kolesistektomi cerrahisinde preoperatif 1200 mg gabapentinin, istirahat ve hareketle postoperatif ağrı şiddetini, total tramadol tüketimini ve yan etki sıklığını azalttığını göstermektedir. Buna karşılık gabapentinin 900 mg kullanımında sonuçlar kontrol grubu ile benzer olup ağrı şiddetinde, total tramadol tüketiminde ve yan etkilerde azalma sağlanamamıştır.

Gabapentin, yapısal olarak γ -aminobütirik asit (GABA) analogu bir antikönvülsan olup, etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır (Taylor ve ark. 1998). İlacın analjezik etkisinde, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının α_2 - δ_1 subünitlerine bağlanmasının rolü olduğu belirtilmektedir (Gee ve ark. 1996). Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları spinal kord süperfisiyel laminası ile dorsal kök ganglionlarında presinaptik olarak sıkça bulunmaktadır. Bu kanalların inflamatuvar ve nöropatik ağrı sürecinde upregüle olarak glutamat ve diğer nörotransmitter salınımını arttırdığı ve hiperaljeziye neden olduğu gösterilmiştir (Dirks ve ark. 2002, Luo ve ark. 2001, Shimoyama ve ark. 2000). Gabapentin ise α_2 - δ_1 kalsiyum subünitlerine bağlanıp, nörotransmitter salınımını azaltarak antihiperaljezik etki oluşturmaktadır (Rose ve ark. 2002). Ayrıca gabapentinin direkt analjezik etkisi dışında, opioid toleransı gelişimini önlediği ve/veya oluşan opioid toleransını azalttığı da gösterilmiştir (Gilron ve ark. 2003).

Bu güne kadar yapılan preoperatif gabapentinin postoperatif ağrı üzerine etkisinin araştırıldığı çok sayıdaki çalışmada gabapentinin, istirahat ağrısı ve hareketle indüklenen ağrı ile birlikte, postoperatif opioid tüketimini de azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda gabapentin, çeşitli cerrahi tiplerinde 300 ile 1200 mg arasında değişen dozlarda kullanılmıştır (Gilron ve ark. 2005, Menigaux ve ark. 2005, Rorarius ve ark. 2004, Turan ve ark. 2004a,b,c, Pandey ve ark. 2004a,b, Dierking ve ark. 2004, Dirks ve ark. 2002). Laparoskopik kolesistektomi (Pandey ve ark. 2004a) ve lumbar dis-

kektomilerde (Pandey ve ark. 2004b) ameliyattan 2 saat önce verilen 300 mg gabapentin ile VAS skorlarında düşme ve postoperatif opioid tüketiminde azalma tesbit edilmiştir. Laparoskopik kolesistektomilerde yapılan bir başka çalışmada ise preoperatif 300 mg gabapentinin postoperatif ağrı üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Gregg ve ark. 2001). Lomber diskektomiden 1 saat önce verilen tek doz 600 mg gabapentin ile postoperatif ağrı şiddeti ve total fentanil tüketiminde azalma tesbit edilmiştir (Pandey ve ark. 2005). Preoperatif tek doz 1200 mg gabapentinin, mastektomi sonrası morfin tüketimini (Dirks ve ark. 2002), abdominal histerektomi sonrası tramadol tüketimini (Turan ve ark. 2004a), kulak-burun-boğaz cerrahisi sonrası fentanil tüketimini (Turan ve ark. 2004b), lomber diskektomi sonrası morfin tüketimini (Turan ve ark. 2004c), vajinal histerektomi sonrası fentanil tüketimini (Rorarius ve ark. 2004) ve artroskopik diz cerrahisi sonrası ise morfin tüketimini (Menigaux ve ark. 2005) azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda gabapentin, birkaçı dışında sıklıkla 1200 mg dozunda kullanılmış olsa da, optimal dozun ne olduğu sorusuna açıklık getirilememiştir. Literatürde optimal dozu belirlemeye yönelik doz karşılaştırmalı yalnızca tek bir çalışma bulunmaktadır (Pandey ve ark. 2005). Bu çalışmada, lomber disk cerrahisinde, ameliyattan 2 saat önce verilen 300-600-900 ve 1200 mg gabapentin dozlarının, postoperatif analjezi ve fentanil tüketimi üzerine olan etkisi karşılaştırılmıştır. 300 mg gabapentin ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 600-900 ve 1200 mg gabapentin ile, daha düşük VAS değerleri ve fentanil tüketimi tespit edilmiş ancak dozun 600 mg'ın üzerine çıkarılmasının, VAS ve fentanil tüketimi üzerine ilave bir etkisi olmadığı belirtilmiştir. Araştırmacılar lomber diskektomi cerrahisinde preoperatif optimal gabapentin dozunun 600 mg olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda gabapentin, preoperatif olarak 900 veya 1200 mg dozunda tek seferde verildi ve 1200 mg ile istirahatte ilk 6 saat, harekette ise ilk 8 saat, daha düşük ağrı skorları ile birlikte postoperatif tramadol tüketiminde yaklaşık 2 kat azalma tesbit edildi, 900 mg ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Bu iki çalışmada, postoperatif analjezik etki oluşturan dozlar arasındaki farklılıkta, cerrahi prosedürler arasındaki büyüklüğün rolü olabileceğini düşünüyoruz. Pandey ve ark.'larının çalışması tek seviye lomber diskektomilerde, çalışmamız ise açık kolesistektomilerde yapılmıştır. Spinal cerrahi somatik ağrıya neden olurken, üst abdominal cerrahi prosedürler arasında yer alan açık kolesistek-

tomi ise hem somatik, hem de visseral ağrıya neden olup; istirahat ve hareketle daha şiddetli ağrıya seyretmektedir.

Postoperatif istirahat ve hareketle ağrının mekanizmaları farklı olup hareketle ağrının santral sensitizasyonla arttığı belirtilmektedir (Brennan ve ark. 2002). Gabapentinin hareketle uyarılan ağrı üzerine etkisine dair farklı sonuçlar bildirilmiştir. Dirks ve ark.'ları (2002) ile Fassoulaki ve ark.'ları (2002), meme cerrahisinde preoperatif 1200 mg ile hareketle uyarılan ağrıda azalma tesbit ederken; Dierking ve ark.'ları (2004), abdominal histerektomilerde 1200 mg ile herhangi bir olumlu etki gözlememişlerdir. Preoperatif gabapentinin, açık kolesistektomi sonrası analjezik etkisinin araştırıldığı ilk araştırma olan çalışmamızda; istirahat ağrısı yanı sıra hareketle uyarılan ağrıda da azalma gözlenmesi, gabapentinin santral sensitizasyonu önlemesi ile açıklanabilir.

Gabapentin, yan etki sıklığı düşük, diğer ilaçlarla etkileşimi az, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmalarda somnolans, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir (Rose ve ark. 2002). Bu çalışmaların çoğu gabapentinin kronik kullanımında bildirilmiş olmakla birlikte, postoperatif hastalarda da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, somnolans ve sedasyon olarak belirtilmiştir (Dirks ve ark. 2002, Fassoulaki ve ark. 2002). Çalışmamızda, baş dönmesi, somnolans ve sedasyon sıklığı açısından kontrol grubu ile gabapentin verilen gruplar arasında fark yoktu. Bununla birlikte 1200 mg gabapentin verilen grupta bulantı ve kusma sıklığında belirgin bir azalma saptandı. Bu grupta gözlenen daha düşük bulantı ve kusma insidansı, postoperatif tramadol tüketimindeki azalmadan kaynaklanmış olabilir. Bilindiği gibi tramadole bağlı olarak ortaya çıkan en sık yan etkinin bulantı ve kusma olduğu belirtilmektedir. Bulantı kusma sıklığındaki azalmanın altında yatan diğer bir neden de, gabapentinin direkt antiemetik etkisiyle açıklanabilir. Guttuso ve ark.'ları (2003), gabapentinin meme kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmayı önlediğini bildirmişlerdir. Gabapentinin antiemetik etkisinde öne sürülen mekanizma, nörokinin modülasyonudur. Substans P gibi taşıkininler emotojen olup, etkilerini nörokinin-1 reseptör aracılığı ile intrasellüler Ca^{+2} salınımını tetikleyerek gösterirler. Gabapentin ise voltaj bağımlı Ca kanallarının α_2 - δ_1 subünitlerine bağlanarak, nörokinin-1 reseptörünü bloke eder. Bu şekilde gabapentinin, taşıkininlerle indüklenen bulantıyı da azaltabileceği belirtilmiştir. Ancak bu

antiemetik etkinin, başka çalışmalarla doğrulanması gerektiğine inanıyoruz.

Sonuç olarak, açık kolesistektomi cerrahisinde, 900 mg ile karşılaştırıldığında preoperatif oral 1200 mg gabapentinin ağrı şiddetinde azalma ile birlikte total tramadol tüketimini ve yan etki sıklığını azaltıp, hasta memnuniyetini artırarak, postoperatif analjezi kalitesini arttırdığı kanaatine varıldı.

Kaynaklar

- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.
- Bone M, Critchley P, Buggy DJ: Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 481-486
- Brennan TJ. *Frontiers in translational research: the etiology of incisional and postoperative pain. Anesthesiology* 2002; 97: 535-537.
- Carr DB, Goudas LC: Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051-2058.
- Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, Fomsgaard JS, Moniche S, Romsing J, Dahl JB: Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 322-327.
- Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB: Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97: 102-107.
- Fassoulaki A, Patrik K, Sarantopoulos C, Hogan O: The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 4: 985-991.
- Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN: The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the α_2 subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-5776.
- Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, Hong M: Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail flick tests. *Anesthesiology* 2003; 98: 1288-1292.
- Gilron I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell Allan C: A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005; 113: 191-200.
- Gregg AK, Francis S, Sharpe P, Rowbotham DJ: Analgesic effect of gabapentin premedication in laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2001; 87: 174
- Guttuso Jr Th, Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet* 2003; 361: 1703-1705.
- Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al: Upregulation of dorsal root ganglion (α_2) δ_1 calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21: 1868-1875.
- Menigaux C, Adam F, Gulgnard B, Sessier DI, Chauvin M: Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early

- functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005;100:5:1394-1399.
- Pandey CK, Sahay S, Gupta D, Ambesh SP, Singh RB, Raza M, Singh U, Singh PK: Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar discectomy. *Can J Anaesth* 2004a;51:986-989.
- Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK: Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2004b;51:358-363.
- Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, Raza M, Behari S, Singh RB, Singh U, Singh PK: Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:65-68.
- Rice AS, Maton S: Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94:215-224
- Rorarius MG, Mennander S, Suominen P, Rintala S, Puura A, Pirhonen R, Salmelin R, Haanpaa M, Kujansuu E, Yli-Hankala A: Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain* 2004;110:175-181.
- Rose MS, Kam PC: Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2002;57:451-462.
- Schmid RL, Sandler AL, Katz J: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111-125.
- Serpell MG, neuropathic pain study group: Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, trial. *Pain* 2002; 99: 557-566
- Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y: Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 2000; 85: 405-414.
- Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP et al: A summary of mechanistic hypotheses of gabapentine pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233-249.
- Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, Hamamcioğlu MK, Tükenmez B, Pamukçu Z, Kurt İ: Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology* 2004a; 100: 935-938.
- Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, Usar P, Pamukçu Z, Türe M: The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg*; 2004b; 98: 1370-1373.
- Turan A, Memiş D, Karamanlioğlu B, Yağız R, Pamukçu Z, Yavuz E: The analgesic effects of gabapentin in monitored anesthesia care for ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 2004c; 99: 375-378.
- Tverskoy M, Oren M, Dahkovsky I, Kisin I: Alfentanil dose-response relationships for relief of postoperative pain. *Anest Analg* 1996; 83: 387-393.
- Wadhwa A, Clarke D, Goodchild CS, Young D: Large-dose oral dextromethorphan as an adjunct to patient controlled analgesia with morphine after knee surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 448-454.
- Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR: Efficacy and safety of patient controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 795-804.
- Woolf CJ, Chong MS: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.