

Abdominal histerektomi uygulanan olgularda intravenöz deksetoprolfenin postoperatif analjezi ve morfin tüketimine etkisi

The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy

Sema TUNCER,¹ Ruhiye REİSLİ,¹ Melahat KEÇECİOĞLU,² Atilla EROL²



Özet

Amaç: Deksetoprolfen trometamol nonsteroid antiinflatuvar bir ajan olan ketoprolfenin aktif enantiomeridir. Bu çalışmada postoperatif analjezide intravenöz (iv) deksetoprolfenin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Abdominal histerektomi planlanan ASA I-II grubu 50 olgu çalışmaya alındı ve randomize olarak iki gruba ayrıldı. Operasyondan 1 saat önce ve operasyondan sonra 8. ve 16. saatlerde Grup I'e serum fizyolojik, Grup II'ye 50 mg deksetoprolfen iv verildi. Bütün olgulara standart genel anestezi uygulandı. Cerrahinin sonunda olgulara iv hasta kontrollü analjezi cihazı ile morfin uygulandı. Ağrı skorları 2., 6., 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi. Çalışma sonunda morfin tüketimi ve yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Ağrı skorları ve morfin tüketimi deksetoprolfen grubunda daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Yan etkiler gruplar arasında benzer bulundu ($p > 0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak, abdominal histerektomi operasyonlarında iv deksetoprolfen güvenilir ve etkin bir analjezi sağlamakta, morfin tüketimini azaltmaktadır.

Anahtar sözcükler: Abdominal histerektomi; deksetoprolfen; intravenöz; morfin; postoperatif ağrı.

Summary

Objectives: Dexketoprofen trometamol is a water-soluble salt of the dextrorotatory enantiomer of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ketoprofen. The aim of this study was to investigate the effect of intravenous dexketoprofen on postoperative pain.

Methods: This study was performed on 50 (ASA I-II) patients scheduled for abdominal hysterectomy. Fifty patients were randomized into two equal groups. Patients received saline solution (Group I) or 50 mg intravenous dexketoprofen (Group II) 1 hour (h) before surgery and 8-16 h after surgery. All patients received a standard anesthetic protocol. At the end of surgery, all patients received intravenous (IV) morphine via a PCA (patient-controlled analgesia) device. Pain scores were assessed at 2, 6, 12 and 24 h after surgery. Morphine consumption and adverse effects were noted during the first 24 h after the surgery. The pain scores were significantly lower in the dexketoprofen group compared with the control group ($p < 0.05$).

Results: The cumulative morphine consumption was also lower in the dexketoprofen group than the control group ($p < 0.05$). No significant difference was observed in adverse effects between the groups ($p > 0.05$).

Conclusion: We conclude that the administration of IV dexketoprofen provided a significant analgesic benefit and decreased the morphine requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy.

Key words: Abdominal hysterectomy; dexketoprofen; intravenous; morphine; postoperative pain.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, ¹Algoloji Bilim Dalı, ²Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

Departments of ¹Algology, ²Anesthesiology and Reanimation, Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

Başvuru tarihi - 29 Haziran 2009 (Submitted - June 29, 2009) Düzeltme sonrası kabul tarihi - 5 Ekim 2009 (Accepted after revision - October 5, 2009)

İletişim (Correspondence): Dr. Sema Tuncer. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, 42080 Konya, Turkey.

Tel: +90 - 332 - 223 61 09 e-posta (e-mail): tuncersema@hotmail.com

Giriş

Son yıllarda postoperatif ağrının giderilmesinde farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi yöntemi önerilmektedir. Bu yöntemle analjeziklerin additif ve sinerjik etkisinden yararlanılarak daha düşük doz analjezik kullanılmakta, daha az yan etki ortaya çıkarken etkin analjezi sağlanmaktadır.^[1] Bu amaçla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) opioidler ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır.^[2,3]

NSAİİ'ler sadece periferik değil, aynı zamanda santral sensitizasyonu da etkilemekte ve spinal nöseptif süreci antagonize etmektedirler.^[4,5] Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif S-enantiomeri olan aril-propionic asit grubundan non selektif bir NSAİİ'dir. Deksketoprofen periferik düzeyde doğrudan lezyon bölgesinde veya santral düzeyde doğrudan santral sinir sisteminde etki göstermektedir.^[6,7] Deksketoprofen hızla emilir ve kısa bir süre içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Uygulanan dozun yaklaşık %50'si ilk 12 saat içerisinde modifiye olmadan idrarla atılır.^[8] Ketoprofene göre daha lipofilik olması etkisinin daha hızlı başlamasını sağlamaktadır. Gastrointestinal yan etkileri daha azdır.^[9] Oral formu ülkemizde uzun süredir kullanılmakta olan deksketoprofenin, parenteral formu ülkemizde yeni kullanıma girmiştir.^[10] Parenteral kullanımın, oral kullanımına göre daha hızlı etki göstermesi avantaj sağlamaktadır.^[11] NSAİİ'lerin parenteral formlarının geliştirilmesi postoperatif dönemde ağrı tedavisinde daha yaygın kullanılmalarına yol açmıştır.

Bu çalışmada, abdominal histerektomi uygulanan olgularda intravenöz (iv) deksketoprofenin analjezik etkinliği ve morfin tüketimine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Fakülte etik kurul ve hastaların onayı alındıktan sonra, ASA I-II grubu, elektif total abdominal histerektomi operasyonu planlanan, bilinen kalp, böbrek, karaciğer ve hematolojik hastalığı, peptik ülser ve gastrointestinal kanama, alerji, kronik ağrı öyküsü, rutin analjezik kullanımı ve son 24 saat içerisinde analjezik kullanımı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve diyalog kurulabilen 50 olgu ça-

lışmaya alındı. Preoperatif görüşmede olgulara hasta kontrollü analjezi (HKA) (Abbott Pain Management Provider Chicago) cihazının kullanımı ve Vizüel Analog Skala (VAS; 0= ağrı yok 10= olabilecek en şiddetli ağrı) hakkında bilgi verildi.

Olgular kapalı zarf yöntemi ile randomize olarak bir grupta 25 kişi olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup I kontrol grubu, Grup II deksketoprofen grubu olarak belirlendi. Cerrahi başlamadan 15 dk önce ve takip eden 8. ve 16. saatlerde Grup I'e serum fizyolojik Grup II'ye 50 mg deksketoprofen (Arvels®) iv olarak, ilaçlar hakkında bilgisi olmayan bir anestezi uzmanı tarafından verildi. Tüm olgulara standart genel anestezi uygulandı. İndüksiyonda propofol (2 mg/kg), fentanil (1.5 µg/kg) ve rokuronyum (0.6 mg/kg) uygulanan olguların anestezi idamesi %1.5-2.5 sevofluran, N₂O/O₂ ile sağlandı. Ameliyat sahasından aspire edilen ve spanç ile uzaklaştırılan kan miktarından (bir küçük spançın 5 ml kan absorbe ettiği kabul edildi), verilen yıkama miktarı düşülerek kan kaybı hesap edildi.

Olguların postoperatif takip ve değerlendirilmeleri, çalışma grupları hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı. Postoperatif dönemde iv HKA cihazı ile tüm olgulara morfin (bolus doz 1 mg morfin ve kilitli kalma süresi 6 dk) uygulandı. Olguların ağrı skorları postoperatif 2., 6., 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi. Çalışma sonunda total morfin tüketimi ve yan etkiler kaydedildi. Bulantı kusma 5 puanlı skala (0: bulantı yok, 1: hafif bulantı, 2: orta bulantı, 3: şiddetli bulantı, 4: öğürme ve kusma) ile değerlendirildi. Bulantı-kusma skoru 2 veya bulantıyı tolere edemeyen olgulara 10 mg intravenöz metoklopramid verilmesi planlandı.

Daha önce yapılan bir çalışmada deksketoprofen uygulanması, majör cerrahi sonrası opioid ihtiyacını yaklaşık %40 azaltmıştır.^[12] Bu çalışmadaki veri temel alınarak, opioid kullanımında gruplar arasında %40 farklılık olacağı tahmin edilerek ve $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ ile "power analiz" yapıldı. Her grup için 25 olgu yeterli bulundu. Veriler ortalama (Ort) \pm standart sapma (SD) ve sayı n (%) olarak verildi. İstatistiksel analizde student-s t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma dışı bırakılan olgu olmadı. Olguların demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri, intraoperatif kan kaybı her iki grupta benzerdi (Tablo 1). Gruplar arası VAS değerleri karşılaştırıldığında 2., 6., 12. ve 24. saatlerde Grup I'deki olguların VAS değerleri Grup II'ye göre daha yüksekti ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Toplam morfin tüketimi deksketoprofen grubunda daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Bulantı-kusma ve antiemetik kullanımında gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Deksketopropene bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi (Tablo 3).

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

	Grup I	Grup II
Yaş (yıl)	48.7±6.5	45.8±6.8
Vücut ağırlığı (kg)	72.3±11.2	74.2±8.9
Anestezi süresi (dk)	71.0±14.1	74.5±12.5
Cerrahi süresi (dk)	60.6±13.6	63.8±10.5
Fentanil kullanımı (µg)	126.3±45.6	135.2±35.7
Intraoperatif kan kaybı (mL)	290.2±57.49	300.8±54.62

Tablo 2. Olguların VAS değerleri ve toplam morfin tüketimi (Ort±SD)

	Grup I	Grup II
Postoperatif 2. saat	4.5±0.9	3.1±0.6*
Postoperatif 6. saat	3.4±0.9	2.2±0.7*
Postoperatif 12. saat	2.6±1.1	1.6±0.7*
Postoperatif 24. saat	1.3±1.0	0.7±0.3*
Morfin tüketimi (mg/24 sa)	65.2±17.7	39.7±11.8*

* $p<0.05$.

Tablo 3. Yan etkiler (olgu sayısı)

	Grup I	Grup II
Bulantı ve kusma		
0	4	6
1	9	10
2	4	4
3	4	3
4	4	2
Anti-emetik kullanımı	14	11
Ağız kuruluğu	3	4
Epigastrik rahatsızlık	1	2
Gastrointestinal kanama	0	0

Tartışma

Postoperatif analjezide, analjezik kullanımına cerrahi girişimden önce başlanmalı ve yara yerindeki no-siseptörlerin uyarılması boyunca devam edilmelidir. Elia ve ark.'nın^[13] yaptığı bir meta-analizde multimodal analjezide tek doz NSAİİ'nin yeterli etki sağlamadığı, bu nedenle multipl doz NSAİİ'nin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. Bu nedenle bu çalışmada deksketoprofen uygulamasına preoperatif başlandı ve operasyondan sonrada devam edildi. Parenteral uygulamada önerilen günlük doz (6-8 saatte bir 50 mg) toplam 150 mg'dır. Biz de öneriler doğrultusunda 8 saat ara ile 50 mg deksketopropeni iv uyguladık.

Bir NSAİİ ajan olan deksketoprofenin, uygulamadan sonra hızla absorbe olması, etkisinin hızlı başlaması akut ağrıda tercih nedenlerindedir.^[14] Hayvan çalışmalarında analjezik ve antiinflamatuvar etkisi ketopropene göre en az iki kat potent bulunmuştur.^[15] Akut ağrısı nedeni ile 2 gün, günde 2 kez 50 mg intramuskuler (im) deksketoprofen uygulanan olgularda, yan etkiye rastlanmadan etkin analjezi sağlandığı rapor edilmiştir.^[9] Ortopedik cerrahi sonrasında im 50 mg deksketoprofen ve 100 mg ketopropen uygulanan bir çalışmada, postoperatif opioid tüketimi deksketoprofen grubunda daha az ve ağrı skorları daha düşük bulunmuştur.^[16] Abdominal histerektomi operasyonları majör cerrahidir. Bu nedenle çalışmamızda deksketoprofen, opioidle birlikte kullanıldı ve deksketoprofen uygulanan grupta, plasebo verilen gruba göre ağrı skorları daha düşük, opioid kullanımı daha az bulundu.

NSAİİ'lerin kullanımını sınırlayan en önemli etken yan etkileridir. Akut ve kronik ağrıda deksketoprofen kullanılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, deksketopropene bağlı gastrointestinal kanama, miyokard infarktüsü veya ölüm gibi ciddi yan etkilerin olmadığı bildirilmiştir.^[17] Eşdeğer dozlarda deksketoprofenin, ketopropene göre daha az zararlı etkilerinin olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.^[8,18] NSAİİ kullanımında en büyük potansiyel risk gastrointestinal kanamadır. Kemik metastazı nedeni ile 7 gün deksketoprofen kullanılan 80 olguda gastrointestinal kanama izlenmiştir.^[19] Üç hafta boyunca günde 3 kez 25 mg deksketoprofen uygulanan osteoartritli 181 olguda, yan etki insidansı oldukça düşük bulunmuştur.^[20]

Ciddi gastrointestinal problemler deksketoprofende daha az izlenmektedir.^[21] Deksketoprofenin iv kullanımına bağlı gelişen yan etkiler ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Zippel ve Wagenitz^[9] iv deksketoprofenin, iv ketoprofene göre daha iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir. NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu azaltmakta ve kanama zamanını uzatmaktadır. Bu nedenle perioperatif ve postoperatif kanamayı artırabilirler. Postoperatif ağrı kontrolünde deksketoprofenle yapılan çalışmalarda bu tür bir yan etki bildirilmemiştir.^[8] Ortopedik cerrahi uygulanan ve postoperatif analjezi amacı ile iv 150 mg/gün deksketoprofen verilen bir çalışmada, olguların çoğunun düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmasına rağmen hemorajik olayların gözlenmediği rapor edilmiştir.^[9] Bizim çalışmamızın verileri bu çalışmalarla uyumludur. Cerrahi süresince ve sonrasında deksketoprofene bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Majör jinekolojik cerrahide HKA morfin yaygın olarak kullanılmaktadır ve morfin kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır.^[22,23] Aynı zamanda jinekolojik ve obstetrik cerrahide bulantı ve kusma görülme insidansı yüksektir.^[24,25] Çalışmamızda deksketoprofen grubunda daha az morfin tüketilmesine rağmen, bulantı-kusma insidansı iki grupta benzer bulundu. Olgularımızda bulantı ve kusmanın iki grupta benzer bulunmasını uygulanan cerrahiye ve morfin kullanımına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, abdominal histerektomi operasyonlarında iv deksketoprofen kullanımı postoperatif ağrıyı ve opioid tüketimini azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77(5):1048-56.
2. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. *Acta Orthop* 2008;79(2):174-83.
3. Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, Capar M. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(2):181-4.
4. Brune K. Spinal cord effects of antipyretic analgesics. *Drugs* 1994;47:21-7.
5. McCormack K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs* 1994;47 Suppl

- 5:28-47.
6. Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52 Suppl 5:24-46.
7. Mazario J, Roza C, Herrero JF. The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as mu-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats. *Brain Res* 1999;816(2):512-7.
8. Barbanj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(4):245-62.
9. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig* 2006;26(9):517-28.
10. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu Ş. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006;18:30-5.
11. Valles J, Artigas R, Crea A, Muller F, Paredes I, Zapata A, et al. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006;28:7-12.
12. Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(2):126-33.
13. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103(6):1296-304.
14. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 Suppl):46-54.
15. Cabré F, Fernández MF, Calvo L, Ferrer X, García ML, Mauleón D. Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen in vivo. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 Suppl):3-10.
16. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002;88(4):520-6.
17. Moore RA, Barden J. Systemic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clinical Pharmacology* 2008;31:1-11.
18. Herrero JF, Romero-Sandoval EA, Gaitan G, Mazario J. Antinociception and the new COX inhibitors: research approaches and clinical perspectives. *CNS Drug Rev* 2003;9(3):227-52.
19. Rodríguez MJ, Contreras D, Gálvez R, Castro A, Camba MA, Busquets C, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003;104(1-2):103-10.
20. Beltrán J, Martín-Mola E, Figueroa M, Granados J, Sanmartí R, Artigas R, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 Suppl):74-80.
21. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27(6):411-20.
22. Pirim A, Karaman S, Uyar M, Certuğ A. Addition of ketamine in-

- fusion to patient controlled analgesia with intravenous morphine after abdominal hysterectomy. *Agri* 2006;18(1):52-8.
23. Wang F, Shen X, Liu Y, Xu S, Guo X. Continuous infusion of butorphanol combined with intravenous morphine patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26(1):28-34.
24. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1992;6:25-31.
25. Korttila K. The study of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69(7 Suppl 1):20-23.