

Preemptif neostigmin uygulamasının abdominal histerektomi sonrası hasta kontrollü epidural analjezide etkinliği

Effectiveness of preemptive epidural neostigmine in patient controlled epidural analgesia after abdominal hysterectomy

Fidan AYGÜN, G. Ulufer SIVRİKAYA, Ayşe HANCI,
Melahat KARATMANLI EROL, Ayda BAŞGÜL

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, neostigminin preemptif olarak epidural kullanımının postoperatif analjezik etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastane Etik Kurulu onayıyla abdominal histerektomi geçirecek ASA I-II grubunda, 40-65 yaş arasında 45 olgu çalışmaya alındı. İndüksiyondan 20 dk önce epidural yolla Grup I'e 10 ml serum fizyolojik, Grup II'ye 0.5 mg neostigmin, Grup III'e 0.5 mg neostigmin+25 mg bupivakain verildi. Olgulara standart genel anestezi uygulandı. Peroperatuar monitorizasyonda ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), periferik oksijen saturasyonu kaydedildi. Postoperatif ağrı tedavisi hasta kontrollü epidural analjeziyle sağlandı. Postoperatif 1., 2., 6., 12., 24. saatlerde OAB, KAH, Visual Analog Skala (VAS) ile ağrı takipleri yapıldı, 24 saatlik total analjezik tüketimi, yan etkiler kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmelerde student t, ANOVA testleri kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların per ve postoperatif OAB, KAH değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. VAS, 24 saatlik total analjezik tüketimi, yan etki sıklığı Grup III'e diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Preemptif amaçla epidural yolla uygulanan neostigminin bir lokal anestetik olan bupivakain ile kombine kullanıldığında postoperatif ağrıyı ve analjezik tüketimini anlamlı ölçüde azalttığını saptadık. Abdominal histerektomilerde postoperatif analjezik etkinlik için neostigmin+lokal anestetik kombinasyonunun iyi bir tercih olabileceği kamsına vardık.

Anahtar Kelimeler: Hasta kontrollü analjezi, preemptif, neostigmin

SUMMARY

Objective: In our study we aimed to evaluate the postoperative analgesic efficacy of preemptive epidural neostigmine.

Study Design: After the approval by the Medical Ethic Committee, 45 patients in ASA I-II aged between 40-65 years were included into the study. 10 ml 0.9% NaCl solution in Group I, 0.5 mg neostigmine in Group II, 0.5 mg neostigmine+25 mg bupivacaine in Group III were administered epidurally 20 minutes before induction. Standard general anaesthesia was applied to the patients. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), peripheral oxygen saturation were recorded perioperatively. Patient controlled epidural analgesia was used for postoperative pain management. MAP, HR, pain evaluation with Visual Analog Scale (VAS), adverse effects at postoperative 1., 2., 6., 12., 24. hours, total analgesic consumption for 24 hours were recorded. Student's t test and ANOVA were used for the statistical analyses. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: MAP, HR values were not significantly different per and postoperatively. VAS, total analgesic consumption and frequency of adverse effects were lower in Group III when compared with other two groups.

Conclusion: Preemptive epidural neostigmine decrease postoperative pain and analgesic consumption when combined with bupivacaine. We suggest that, neostigmine and local anaesthetic combination can be a good choice (for postoperative analgesia) after abdominal hysterectomies.

Keywords: Patient controlled analgesia, preemptive, neostigmine.

GİRİŞ

Ağrıdan korunmak veya oluşan ağrıyı azaltmak amacıyla, ağrılı uyaran öncesi analjezi uy-

gulanması "Preemptif analjezi" olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Preoperatif dönemdeki bu uygulama postoperatif ağrı kontrolünü efektif bir şekilde sağlarken, peroperatif stres yanıtını engellenmesine de katkıda bulunmaktadır.

Yazışma Adresi:

Fidan AYGÜN
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Şişli, İSTANBUL
Tel: 0. 212. 231 22 09-1400

Çalışmamızda, total abdominal histerektomi geçiren olgularda, etkin bir postoperatif analjezi sağlamak, erken mobilizasyona yardımcı olmak ve bu süreçte uygulanan analjezik miktarını azaltmak amacıyla preemptif epidural neos-

tigminin postoperatif hasta kontrollü analjezideki etkinliğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesinin izni alınarak, abdominal histerektomi geçirecek ASA I-II grubunda, 40-65 yaş arasında 45 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma hakkında bilgi verilip onayları alınan olgulara operasyon öncesi dönemde Visüel Analog Skala (VAS) (0=Hiç ağrı yok, 10=tahmin edilemeyecek kadar şiddetli ağrı) ile ağrılarının şiddetini değerlendirmeleri öğretildi (3). Olgulara operasyondan 30 dk önce 7 ml/kg Ringer laktat infüzyonu ve premedikasyon amacıyla 0.025 mg/kg midazolam iv uygulandı. Epidural girişim oturur pozisyonda, 18 Gauge Tuohy iğnesi ile L2-3 veya L3-4 intervertebral aralıktan rezistans kaybı yöntemiyle gerçekleştirildi. Epidural kateter yerleştirilmesini takiben randomize olarak 3 gruba ayrılan olgulara indüksiyondan 20 dk önce Grup I'de 10 ml serum fizyolojik, Grup II'de 0.5 mg neostigmin (serum fizyolojik ile 10 ml'ye tamamlanarak), Grup III'de 0.5 mg neostigmin + 25 mg bupivakain (serum fizyolojik ile 10 ml'ye tamamlanarak) verildi. Her üç gruba standart genel anestezi uygulandı. Peroperatuar monitorizasyonda ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (spO₂) kaydedildi. Operasyon bitiminden 20 dk önce fascia kapatılırken tüm olgulara epidural kateterden analjezik yükleme dozu (serum fizyolojik içinde %0.125 bupivakain + 2 mikrog/ml fentanil) 6 ml olarak verildi. Postoperatif analjezi Hasta Kontrollü Epidural Analjezi (HKEA) ile sağlandı. Bolus doz aynı solüsyondan 6 ml, kilit süresi 30 dk ve

4 saatlik limit 30 ml olacak şekilde Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) pompası ayarlandı. Postoperatif 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerde OAB, KAH, VAS ile ağrı takipleri yapıldı. Yan etkiler olarak hipotansiyon, bradikardi, bulantı-kusma, aşırı sedasyon, titreme, kaşıntı ve solunum depresyonu araştırıldı. İstatistiksel değerlendirmeler student t, ANOVA, Tukey Kramer çoklu karşılaştırma ve ki kare testleri ile yapıldı. P<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olgular demografik olarak benzerdi (Tablo 1).

Grupların peroperatuar OAB, KAH ve spO₂ değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Postoperatuar OAB ve KAH gruplar arasında benzerdi (Tablo 3).

VAS Grup I ile Grup II karşılaştırıldığında benzer olarak değerlendirildi (Tablo 4). Grup III'de 12. ve 24. saatlerde VAS Grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktü (p<0.05) (Tablo 4). Grup II ile III karşılaştırıldığında Grup III'de 1. saatte (p<0.05) ve 2. saatte (p<0.01) anlamlı olarak düşük değerler saptandı (Tablo 4).

24 saatlik analjezik tüketimi Grup I ile diğer iki grup arasında benzerdi. Ancak Grup II ile III karşılaştırıldığında Grup III'de anlamlı olarak düşük bulundu (p<0.05) (Grafik 1).

Yan etki olarak en sık bulantı-kusma tespit edildi. Grup II'de diğer iki gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu (Bulantı için p<0.01, kusma için p<0.001) (Tablo 5).

Tablo 1: Demografik veriler

	Grup I	Grup II	Grup III
Yaş (yıl)	48.20 ± 4.00	49.13 ± 5.59	47.40 ± 3.83
Boy (cm)	162.87 ± 4.70	160.93 ± 5.28	159.80 ± 3.32
Ağırlık (kg)	72.33 ± 8.36	66.40 ± 7.57	67.20 ± 9.16
ASA (II/III)	12/3	13/2	13/2

Tablo 2: Peroperatuar OAB, KTA, spO₂ değerleri

	Grup I	Grup II	Grup III
OAB (mmHg)			
Epidural girişim öncesi	106.24 ± 13.51	115.12 ± 16.03	107.96 ± 11.99
Preindüksiyon	105.14 ± 18.09	102.25 ± 15.53	102.54 ± 14.02
İndüksiyon sonrası 1.dk	94.79 ± 18.70	84.14 ± 21.77	96.18 ± 17.41
15.dk	97.19 ± 16.44	97.31 ± 17.86	90.85 ± 17.94
30.dk	97.67 ± 10.88	89.80 ± 12.76	81.65 ± 16.60
45.dk	92.05 ± 8.66	86.75 ± 13.40	81.53 ± 13.93
60.dk	94.15 ± 9.64	85.51 ± 13.44	82.53 ± 11.29
KTA (vuru/dk)			
Epidural girişim öncesi	84.80 ± 10.46	88.47 ± 12.40	87.08 ± 9.64
Preindüksiyon	80.80 ± 10.32	83.47 ± 13.65	82.17 ± 8.80
İndüksiyon sonrası 1.dk	70.13 ± 15.99	74.67 ± 19.49	74.50 ± 8.74
15.dk	65.60 ± 9.72	70.07 ± 13.12	61.50 ± 10.60
30.dk	66.80 ± 9.53	66.20 ± 9.48	63.25 ± 9.78
45.dk	66.40 ± 9.42	67.27 ± 8.36	65.75 ± 10.46
60.dk	67.20 ± 9.49	65.33 ± 7.72	65.75 ± 7.19
spO₂			
Epidural girişim öncesi	98.79 ± 0.80	98.93 ± 0.46	98.92 ± 0.29
Preindüksiyon	99.00 ± 0.00	98.87 ± 0.35	98.92 ± 0.29
İndüksiyon sonrası 1.dk	98.86 ± 0.36	98.87 ± 0.35	98.92 ± 0.29
15.dk	98.86 ± 0.36	99.00 ± 0.38	99.32 ± 0.34
30.dk	98.86 ± 0.36	99.00 ± 0.38	98.92 ± 0.29
45.dk	98.93 ± 0.27	98.93 ± 0.46	98.92 ± 0.29
60.dk	98.93 ± 0.27	99.00 ± 0.38	98.92 ± 0.29

Tablo 3: Postoperatuar OAB, KTA değerleri

	Grup I	Grup II	Grup III
OAB (mmHg)			
1.saat	90.20 ± 5.55	91.52 ± 10.89	89.69 ± 9.98
2.saat	85.40 ± 12.06	90.18 ± 8.58	90.24 ± 13.13
6.saat	90.44 ± 5.26	84.08 ± 12.43	82.75 ± 16.12
12.saat	91.25 ± 6.41	85.12 ± 11.27	86.36 ± 13.87
24.saat	88.41 ± 6.29	87.52 ± 9.07	87.18 ± 9.92
KTA (vuru/dk)			
1.saat	77.60 ± 8.46	81.60 ± 4.01	80.83 ± 9.08
2.saat	78.13 ± 5.88	80.53 ± 3.66	79.67 ± 3.50
6.saat	78.13 ± 4.24	80.93 ± 5.01	81.33 ± 4.92
12.saat	79.33 ± 6.26	83.33 ± 5.69	83.00 ± 5.62
24.saat	79.60 ± 5.77	80.13 ± 3.16	85.00 ± 6.63

Tablo 4: VAS değerleri

	Grup I	Grup II	Grup III
1. saat	4.60 ± 1.40	5.47 ± 1.64	3.67 ± 1.56 ⁺
2. saat	2.60 ± 1.30	3.73 ± 1.22	2.00 ± 0.85 ⁺⁺
6. saat	1.87 ± 1.13	2.00 ± 0.93	1.58 ± 0.67
12. saat	1.47 ± 0.52	1.20 ± 0.41	1.00 ± 0.43 [*]
24. saat	1.47 ± 0.52	1.13 ± 0.35	1.00 ± 0.43 [*]

(Grup I ile karşılaştırıldığında * p<0.05, Grup 2 ile karşılaştırıldığında ⁺ p<0.05, ⁺⁺ p<0.01)

Tablo 5: Yan etkiler

	Bulantı	Kusma	Kaşıntı	Titreme	Hipotansiyon	Bradikardi	Solunum depresyonu
Grup I	6	1	--	--	--	--	--
Grup II	13 ^{**}	9 ^{***}	--	--	--	--	--
Grup III	5	1	--	--	--	--	--

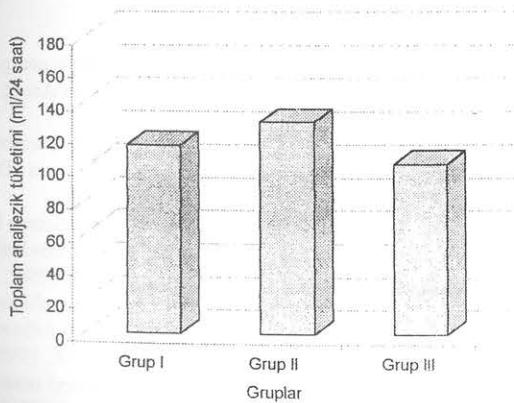
TARTIŞMA

Postoperatif ağrı; cerrahi travmayla başlayıp, doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Postoperatif ağrının, cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta önemli bir faktör olduğu ve başarılı bir postoperatif analjezi ile stres yanıtın azaltılabileceği bilinmektedir (4). Postoperatif ağrı tedavisinde yakın zamanda geliştirilmiş, yeni tekniklerin kullanılmasıyla bir çok hastada yeterli analjezi sağlanabilir. Bunlardan biri olan HKA'nın postoperatif ağrı tedavisinde kullanılması ile geleneksel yöntemlere göre üstünlük sağlanmıştır. Hastanın ağrısı olduğunda başkasına ihtiyaç duymadan, HKA pompası yardımıyla analjezik ilacı kendisine verebilmesi, geleneksel yöntemlerle tedavi sırasında oluşabilecek gecikmelerin HKA uygulamalarında ortadan kalkması ve anında giderilen ağrı ile tedavinin devamlılığının sağlanması bu üstünlükler olarak sayılabilir. Böylece ağrısını kontrol eden hastanın postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi de azalmaktadır (5).

HKA uygulamaları farklı yollarla yapılmaktadır. HKEA, kullanımı giderek daha fazla tercih edilen bir yöntemdir (4, 5). Biz de çalışmamızda total abdominal histerektomi yapılan olgularda postoperatif analjezi sağlamak amacıyla HKEA kullanmayı tercih ettik.

Asetilkolinesteraz bir ajan olan neostigminin preemptif analjezi amacıyla spinal yolla kullanımıyla ilgili bir çok çalışma bulunmakla birlikte (6-11), epidural uygulanımı daha yeni bir konudur (12-15). Çalışmamızda preemptif amaçla epidural neostigmin uygulayarak postoperatif analjezik tüketimine etkisini araştırdık.

Louretti ve arkının diz cerrahisi geçirecek olgularda yaptıkları çalışmada (12) epidural lido-kaine ek olarak farklı dozlarda (1, 2 ve 4 mikrog/kg) epidural neostigmin uygulaması kontrol grubu (salin) ile karşılaştırılmış, peroperatif hemodinamik bulgular gruplar arasında benzer bulunmuştur. Postoperatif 24 saatlik takipte



Grafik 1: Toplam analjezik tüketimi

VAS ve analjezik tüketimi neostigmin uygulanan olgularda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Louretti ve arkının diz cerrahisi geçirecek olgularda yaptıkları bir başka çalışmada (13) epidural ve intraartiküler neostigmin uygulamaları kontrol grubuyla (salin) karşılaştırılmıştır. İntraoperatif karakteristikleri benzer olan gruplarda, 24 saatlik analjezik tüketimi çalışma gruplarında kontrol grubuna, VAS ise epidural grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Kırdemir ve arkının çalışmalarında (14) major abdominal cerrahi geçirecek olgularda preemptif olarak epidural bupivakaine ek neostigmin veya ketamin uygulaması salin ile karşılaştırılmış, peroperatif ve postoperatif 48 saatlik takiplerde hemodinamik parametreler gruplar arasında benzer bulunmuştur. Postoperatif 48 saatlik dönemde VAS ve total analjezik tüketimi neostigmin grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda per ve postoperatuar hemodinamik bulgular yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak gruplar arasında benzer olarak değerlendirilmiş, postoperatuar 24 saatlik takiplerde VAS ve total analjezik tüketimi bu çalışmalarla benzer şekilde bupivakain+neostigmin grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Bu çalışmalardan farklı olarak yalnız başına neostigmin uyguladığımız gruptaki VAS ve to-

tal analjezik tüketimi kontrol grubu ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgularımızla uyumlu olarak Nakayama ve arkının abdominal histerektomi uygulanan olgulardaki çalışmalarında (15) epidural bupivakaine ek olarak farklı dozlarda epidural neostigmin (5, 10 mikrog/kg) uygulaması kontrol grubuyla (salin) karşılaştırılmış, postoperatif VAS ve analjezik tüketimi bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Ancak ilk analjezik verilme zamanı 10 mikrog/kg neostigmin grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur.

Çalışmamızda yan etki olarak en sık bulantı ve kusma tespit edilmiş olup, insidansın en düşük olduğu grup bupivakain+neostigmin grubudur. Çalışmamızla benzer şekilde Kırdemir ve arkının (14) çalışmasında da bulantı kusmanın en az olduğu grup bupivakain+neostigmin grubudur. Bulgularımızdan farklı olarak Lauretti ve arkının çalışmalarında (12, 13) neostigmin uyguladıkları gruplarla kontrol grupları arasında yan etkiler bakımından fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak; preemptif amaçla epidural yolla uygulanan 0.5 mg neostigminin yalnız başına postoperatif ağrıyı ve analjezik tüketimini etkilemediğini, ancak bir lokal anestezi olan bupivakain ile kombine kullanıldığında bu parametreleri anlamlı ölçüde azalttığını saptadık. Abdominal histerektomilerde postoperatif analjezik etkinlik için neostigmin+lokal anestezi kombinasyonunun iyi bir tercih olabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Mitchelland RWD, Smith G: The control of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 63: 147-58, 1989.
2. Dahl JB, Kehlet H: Preemptive analgesia: Is it effective in postoperative pain. *Pain Digest* 4: 106-9, 1994.
3. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C et al: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth Analg* 80: 990-3, 1995.
4. Rawal N: Postoperatif ağrı. In: Erdine S(ed) Ağrı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 124-41.
5. Yücel A: Hasta kontrollü analjezi (PCA). In: Erdine S(ed) Ağrı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 150-9.
6. Gurun MS, Leinbach R, More L, et al: Studies on the safety of glucose and paraben-containing neostigmine for intrathecal administration. *Anesth Analg* 85: 317-23, 1997.
7. Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC: Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep. *Anesth Analg* 80: 1140-4, 1995.
8. Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC et al: Intrathecal neostigmine for post-caesarean section analgesia: Dose response. *Anesth Analg* 84: 1269-75, 1997.
9. Hood DD, Mallak KA, Eisenach JC et al: Interaction between intrathecal neostigmine and epidural clonidine in human volunteers. *Anesthesiology* 85: 315-25, 1996.
10. Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC et al: A multicenter study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology* 89: 913-8, 1998.
11. Lauretti GR, Lima IC: The effects of intrathecal neostigmine on somatic and visceral pain. *Anesth Analg* 82: 617-20, 1996.

12. Lauretti GR, Oliveira R, Reis MP et al: Study of three different doses of epidural neostigmine coadministered with lidocaine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 90: 1534-8, 1999.
13. Lauretti GR, Oliveira R, Perez MV et al: Postoperative analgesia by intraarticular and epidural neostigmine following knee surgery. *J Clin Anesth* 12: 444-8, 2000.
14. Kirdemir P, Ozkocak I, Demir T et al: Comparison of postoperative analgesic effect of preemptively used epidural ketamine and neostigmine. *J Clin Anesth* 12: 543-8, 2000.
15. Nakayama M, Ichinose H, Nakabayashi K et al: Analgesic effect of epidural neostigmine after abdominal hysterectomy. *J Clin Anesth* 13: 86-9, 2001.