



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**LAPAROSKOPIK KOLESİSTEKTOMİ UYGULANAN OLGULARDA,
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL İLE DEKSKETOPROFEN
TROMETAMOL-GABAPENTİN KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF
ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Suat TÜRKCAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**LAPAROSKOPIK KOLESİSTEKTOMİ UYGULANAN OLGULARDA,
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL İLE DEKSKETOPROFEN
TROMETAMOL-GABAPENTİN KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF
ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Suat TÜRKCAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Berin ÖZCAN

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	i
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	10
Bulgular.....	13
Tartışma ve Sonuç.....	22
Kaynaklar.....	30
Ekler.....	37
Teşekkür.....	39
Özgeçmiş.....	40

ÖZET

Preemptif analjezi, nosiseptif afferent ağrı yollarının periferik ve santral sinir sisteminde bloke edilmesi ile santral sensitizasyon ve postoperatif ağrı oluşumunu engellemeyi amaçlar. Çalışmamızda, elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan olgularda, operasyondan önce peroral uygulanan deksketoprofen trometamol ile deksketoprofen trometamol-gabapentin kombinasyonunun postoperatif analjezi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Etik kurul onayı ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra, randomize olarak planlanan çalışmaya ASA I-II grubu, 18-75 yaş aralığında elektif laparoskopik kolesistektomi planlanan 50 olgu dahil edilerek iki gruba ayrıldı. Operasyondan 1 saat önce, grup D (Deksketoprofen trometamol, n=25) olgularına peroral 25 mg deksketoprofen trometamol tablet ve Grup D-G (Deksketoprofen trometamol ve Gabapentin, n=25) olgularına peroral 25 mg deksketoprofen trometamol tablete ek olarak 800 mg gabapentin tablet uygulandı. İntraoperatif dönemde hemodinamik parametreler, postoperatif dönemde ise ilk analjezik gereksinim zamanı, ek analjezik gereksinimleri, ağrı ve sedasyon skorları, morfin tüketim miktarları, yan etkiler ve hasta memnuniyeti takip edilerek kayıt edildi.

Demografik veriler, anestezi ve cerrahi süreleri, intraoperatif hemodinamik parametreler, postoperatif sedasyon skorları ve hasta memnuniyeti her iki grupta benzer bulundu. Postoperatif dönemde tüm değerlendirme zamanlarında, HKA ile iv morfin tüketimlerinin Grup D-G'de Grup D'ye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (derlenme, $p=0.021$; postoperatif 2.saat, $p=0.007$; postoperatif 4.saat, $p=0.001$; postoperatif 8.saat, $p<0,001$; postoperatif 12.saat, $p<0,001$; postoperatif 18.saat, $p<0,001$; postoperatif 24.saat, $p<0,001$). Postoperatif dönemde, ilk analjezik gereksinim zamanının Grup D-G'de Grup D'ye göre anlamlı olarak daha uzun olduğu, ek analjezik gereksiniminin Grup D-G'de anlamlı olarak daha az olguda olduğu saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$).

Preemptif 25 mg deksketoprofen trometamol - 800 mg gabapentin kombinasyonu ile yalnızca 25 mg deksketoprofen trometamol uygulanan olguları karşılaştırdığımızda, deksketoprofen trometamol-gabapentin grubunda postoperatif ağrı skorları ve morfin tüketimlerinin daha düşük olduğunu, ilk analjezik gereksinim zamanlarının daha uzun olduğunu, ek analjezik gereksinimlerinin daha az olduğunu saptadık. Deksketoprofen trometamol-gabapentin kombinasyonunun, deksketoprofen trometamole göre daha etkin bir postoperatif analjezi sağladığı ve bu kombinasyonu uygulamanın anksiyete, morbidite, hastanede yatış süresi ve maliyeti de azaltacağından dolayı daha akılcı bir yaklaşım olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Laparoskopik kolesistektomi, gabapentin, deksketoprofen trometamol, postoperatif, analjezi.

SUMMARY

Comparison of Dexketoprofen trometamol Versus Dexketoprofen Trometamol - Gabapentine Combination for Postoperative Analgesia Following Laparoscopic Cholecystectomy

The purpose of preemptive analgesia is blockage of nociceptive afferent pain pathways in peripheral and central nervous system and preventing the establishment of central sensitization and postoperative pain. The aim of our study was to investigate the effects of preoperative administered peroral Dexketoprofen trometamol and Dexketoprofen trometamol -gabapentine combination on postoperative pain scores.

After approval from ethical committee, randomized study, ASA I-II, aged 18-75 years who were undergo elective laparoscopic cholecystectomy 50 cases were enrolled and divided into two groups. In group Dexketoprofen trometamol (n=25), 25 mg Dexketoprofen trometamol were given 1 hour prior to surgical incision, in group Dexketoprofen trometamol -gabapentine (n=25) 800 mg gabapentine added with 25 mg Dexketoprofen trometamol. Intraoperative hemodynamic parameters and postoperative first analgesic requirement, additional analgesic requirement, pain and sedation scores, morphine consumption, adverse effects and patient satisfaction scores were recorded.

There were no significant differences in demographic data, duration of anesthesia and surgery, intraoperative hemodynamic parameters, postoperative sedation scores, and patient satisfaction scores between the groups. Total morphine consumption all postoperative times was lower in group Dexketoprofen trometamol -gabapentine when compared with other group (PACU, $p=0.021$; postoperative 2. hour, $p=0.007$; Postoperative 4. hour, $p=0.001$; postoperative 8-12-18 and 24. hour, $p<0.001$). Also first analgesic requirement time was higher in group Dexketoprofen trometamol-gabapentine ($p<0.001$) and postoperative additional analgesic requirement

was higher in group Dexketoprofen trometamol ($p < 0.001$).

When we compare preemptive administration of 25 mg Dexketoprofen trometamol - 800 mg gabapentine combination with 25 mg Dexketoprofen trometamol; we found that the administration of Dexketoprofen trometamol -gabapentine provides effective analgesia with decreasing postoperative opioid consumption, prolonged first analgesic requirement and additional analgesic requirement was also lower. Dexketoprofen trometamol -gabapentine combination can provide effective postoperative analgesia, than Dexketoprofen trometamol alone and also combination can provide less anxiety, morbidity, hospital stay and this reduce the hospital costs.

Key words: Laparoscopic cholecystectomy, gabapentine, dexketoprofen trometamol, postoperative, analgesia.

GİRİŞ

Günümüzde ağrı, vücut sıcaklığı, nabız, solunum ve kan basıncına ek olarak beşinci vital bulgu olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain= IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır(1).

Postoperatif ağrı ise cerrahi işlem ile başlayıp, doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı şeklidir. Postoperatif ağrının, emosyonel durum, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve endokrin sistem üzerinde olumsuz etkileri vardır. Uygun ve yeterli bir şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, operasyon sonrası derlenme hızlanması, hastanede kalış süresinin kısalması ve tedavi maliyetlerinin azaltılması için önemli bir faktördür (2). Postoperatif dönemde, hastaların %30 - 70 oranında yetersiz ağrı tedavisi gördükleri ve şiddetli ağrıdan yakındıkları bildirilmiştir (3). Postoperatif ağrı tedavisi, hastaya özgün olmalı, cerrahinin tipi, beklenen ağrının şiddeti, hastanın yandaş hastalıkları ve daha önceki ağrı deneyimleri gözönünde tutularak planlanmalıdır. Cerrahi ile oluşan doku hasarının, ağrı olarak algılanmasına kadar geçen süreç dört aşamadan oluşur (4).

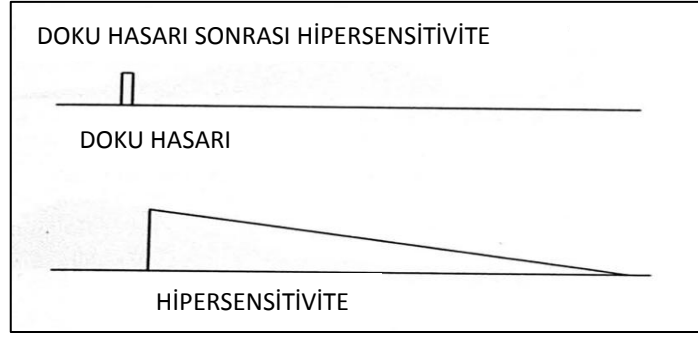
1. Transdüksiyon; sensoryal sinir uçlarında, hasar yaratıcı uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

2. Transmisyon; elektriksel uyarının primer afferent nosiseptif sinir lifleri ile spinal korda iletilmesidir.

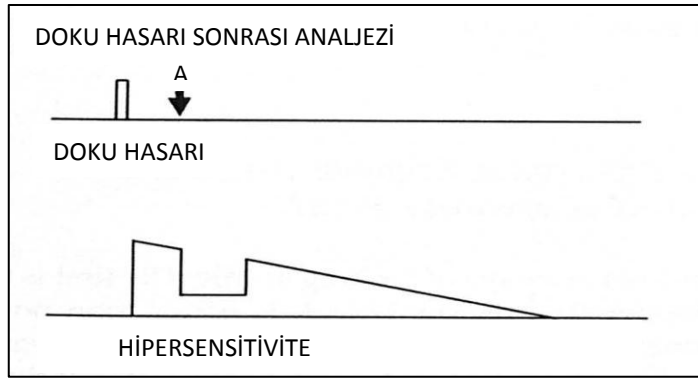
3. Modülasyon; spinal kordun arka boynuzunda, bu uyarının bir dizi nörokimyasal işleme uğramasıdır.

4. Algılama; spinal kordun arka boynuzundan, çıkan spinal yollar aracılığı ile talamik çekirdeklere ve duyusal kortekse iletilen uyarıların emosyonel, kişisel, psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrı olarak algılanmasıdır.

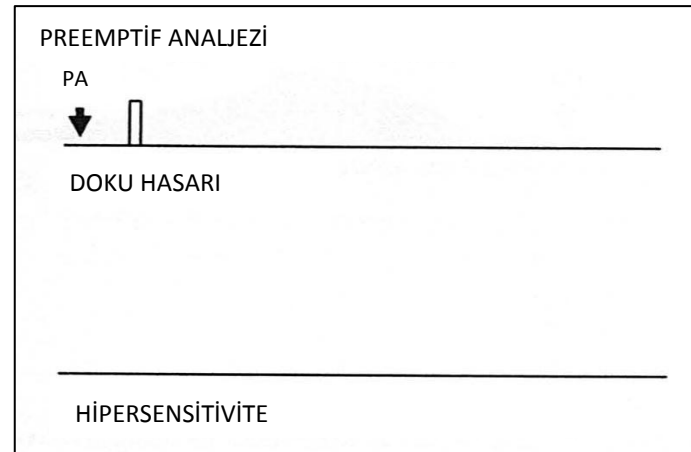
Cerrahi ile periferik dokularda hasar oluştuğu zaman, sinir sisteminin uyarıya yanıtı iki alanda değişikliğe uğrar (5). Biri, doku hasarı sonucu salınan inflamatuvar maddelerin periferik afferent nosiseptörleri duyarlaştırarak, ağrı eşiğinde azalmaya neden olan periferik sensitizasyon, diğerisi ise medulla spinalisteki nöronların, aktiviteye bağımlı olarak eksitabilitesini arttıran santral sensitizasyondur. Ağrı henüz oluşmadan, uygulanacak olan analjezi ile sensitizasyonun önlenmesinin, ağrı oluştuktan sonra uygulanacak olan analjezik tedaviye göre, daha iyi ağrı kontrolü sağlaması, preemtif analjezi kavramının temelini oluşturur (6-8). 1913 yılında Crile (9), genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin, cerrahinin neden olduğu intraoperatif nosisepsiyonu önleyebileceğini, bunun da postoperatif ağrının yoğunluğunu ve süresini azaltacağını ileri sürmüştür. Laboratuvar hayvanlarının ağrı ile ilgili davranışlarını incelemek üzere yapılan bir çalışmada hasar öncesi uygulanan intratekal lokal anesteziklerin, hasar sonrası uygulanmasına göre daha etkili olduğu bulunmuş, daha sonra insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı ile ilgili benzer sonuçlar elde edilmiştir (10, 11). Woolf ve ark. (12) yaptıkları deneysel çalışmada, C liflerinin elektriksel olarak uyarılmasının öncesinde ve sonrasında uygulanan analjeziklerin, medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerinde farklı etkiler yaptıklarını saptamışlardır. Böylelikle cerrahi öncesi uygulanan antinosiseptif tedavi ile santral sensitizasyon gelişimi önlenerek, hipersensitivitenin engellenebileceği savunulmuş ve preemtif analjezi kavramının temelini oluşturmuştur (şekil-1).



A



B



C

Şekil-1: Doku hasarı sonrası hipersensitivite oluşumu ve analjezik tedaviye yanıt. **A:** doku hasarı sonrası, santral sensitizasyon tetiklenerek uzamış hipersensitivite oluşmakta. **B:** doku hasarı sonrası analjezi (A); hipereksitabiliteyi azaltıcı etki göstermekte. **C:** doku hasarı öncesi preemptif analjezi (PA); santral sensitizasyon ve hipersensitivite oluşumu engellenmekte. (12).

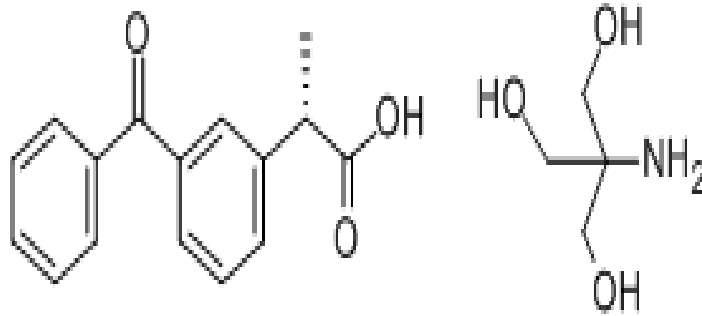
Cerrahi travma henüz oluşmadan uygulanan analjezi ile santral sensitizasyona neden olan uyarı önlenerek, hipersensitivitenin gelişimini önlemektedir. Doku hasarı sonrası uygulanan analjezide ise hipersensitivite gelişmiş olduğu için etkin bir analjezi sağlanamamaktadır.

Multimodal analjezi, daha güçlü analjezi ve daha az yan etki oluşturmak amacıyla, etki mekanizmaları farklı ajanların birarada kullanılmasıdır. Ağrı oluşumundaki farklı aşamaları (transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve algılama) etkileyecek farklı ajanların birlikte kullanılması, sinerjik bir etki oluşturarak hem analjezik gereksinimini azaltmakta, hem de daha başarılı bir analjezi sağlamaktadır (13).

Preemptif analjezik olarak en çok araştırılan ajan ve yöntemler; non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), opioidler (morfin, fentanil, meperidin), N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonistleri (ketamin), gamaaminobütirik asit (GABA) agonistleri, periferik lokal anestezi uygulamaları ve epidural analjezidir. NSAİİ'ler analjezik etkilerini hem periferik hem de santral düzeyde göstermektedirler. Doku hasarı yapan uyaranlar, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkmasına neden olur. Bunlardan biri olan prostoglandinler, nosiseptif reseptörlerin uyarılma eşiğini düşürmektedirler. Prostoglandinler, primer afferent C liflerini sensitize ederek ayrıca sessiz nosiseptifleri aktive ederek hiperanaljezi oluştururlar. NSAİİ'lerin en önemli etki mekanizması, siklooksijenaz enzim (COX) inhibisyonuyla prostoglandin sentezini baskılamalarıdır. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri olan bu ajanlar, opioidlerden farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. NSAİİ'lerin hepsi COX-1 ve COX-2 enzimlerini değişik derecelerde baskılayarak farklı seviyelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etki gösterirler (14). NSAİİ'ler cerrahi travma öncesi, inflamatuvar mediatörler henüz salınmadan önce uygulanarak, postoperatif ağrıyı azaltıcı etki gösterebilirler (15). NSAİİ'ler minör ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde yeterli analjezik etki sağlarken, daha şiddetli ağrıların tedavisinde ise multimodal analjezinin bir parçası olarak diğer yöntemlerle beraber kullanılabilir.

Preemptif tedavilerin etkilerini değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan yöntemler; Vizüel analog skala (VAS), İlk analjezik gereksinim zamanı ve postoperatif kullanılan toplam analjezik miktarıdır (12). Preemptif tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ağrı yoğunluğu ve opioid tüketimi rutin ölçümlerdir. Postoperatif dönemdeki opioid tüketiminin, preemptif etkiyi değerlendirmede tek başına yeterli olmadığı, çünkü postoperatif ağrı yoğunluğu ile analjezik tüketimi arasında birebir ilişki olmadığı belirtilmektedir (7, 16). Preemptif tedavi protokolleri aynı olsa bile, cerrahinin süresi ve cerrahi alanın genişliği, uygulanan cerrahi işlemler arasındaki farklılıklar, kullanılan standart anestezi yöntem ve kullanılan analjeziğin tipi gibi etkenler, karşılaştırmaları güçleştirmektedir. Preemptif analjezi uygulamalarında yan etki oluşumunu azaltan ve istenen derecede analjezi sağlayan 3 yöntem mevcuttur.

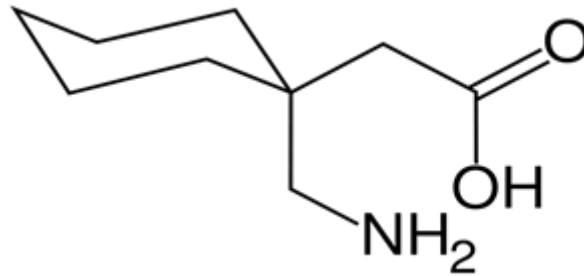
- Dengeli analjezi sağlamak için lokal anestezi, opioidler ve NSAİİ'lerle, farklı analjezi rejimlerinin uygulanması.
- Pozitif sinerjistik etkileşimleri olan ilaç kombinasyonlarının kullanımı.
- Uygun preoperatif ve intraoperatif analjezi yöntemleri kullanarak, santral sensitizasyon ve hipersensitivite oluşumunun engellenmesidir.



Şekil-2: Deksketoprofen trometamolün kimyasal yapısı.

Şekil-2'de açık formülü görülen deksetoprofen trometamol, NSAİİ grubunda, analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkinliğe sahip rasemik ketoprofenin aktif S-enantiomeri olan aril-propionik asit grubundan, non

selektif bir ilaçtır. Kimyasal yapısı (S)- ketoprofen trometamol; 2- amino, 2- (hidroksimetil), 1,3- propandiol (s), 3-benzil-alfa metil benzenasetat'dır. Deksketoprofenin santral düzeydeki etkisine ek olarak, periferik düzeyde doğrudan lezyon bölgesinde de etkilidir (17, 18). Deksketoprofen, ketopropene göre daha lipofildir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 0.25 ve 0.75 saatler arasında ulaşır. Deksketopropene, trometamol (36.9 mg) eklenmesi serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır. Deksketoprofen trometamol genellikle oral uygulanmakla birlikte iv, im ve rektal olarak da uygulanabilir. Oral uygulamadan yaklaşık 30 dk sonra Cmax'a ulaşır. Deksketoprofen karaciğerde metabolize edilir. Başlıca eliminasyon yolu glukuronid konjugasyonunu izleyen renal atılım olup, uygulanan dozun yaklaşık %50'si ilk 12 saat içerisinde modifiye olmadan idrarla atılır ve farmakokinetik özelliklerine göre vücutta ilaç birikimi yoktur (19). Deksketoprofen, ketopropene göre daha potent olup, etkisi daha hızlı başlar ve gastrointestinal yan etkileri daha azdır (20).



Şekil-3: Gabapentinin kimyasal yapısı.

Şekil-3'de açık formülü görülen Gabapentin, kimyasal yapısı 1- (aminometil) sikloheksilasetikasit olan, kan-beyin bariyerini geçişini kolaylaştırmak için lipofilik sikloheksil halkası bağlanmış, yapısal olarak gama- aminobütirik asit (GABA) analogu, antikonvülzan bir ajandır (21). Gabapentin, GABA-A, GABA-B reseptörlerinde ayrıca beyindeki GABA alım taşıyıcılarında etkileşime girmez. Gabapentin, GABA sentezleyen glutamik asit dekarboksilaz enzimi ile glutamat sentezleyen enzimi modüle ederek

GABA'nın sentezini ve sinaptik olmayan salınımını arttırır. İlacın analjezik etkisi, voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanallarının $\alpha 2\text{-}\delta 1$ subünitlerine bağlanması ve nörotransmitter salınımını azaltması ile ilişkilidir (22). Sodyum kanallarının blokajı ve plazma serotonin konsantrasyonunda artış, gabapentinin saptanabilmiş etkileri arasındadır. Gabapentin santral sensitizasyonu azaltarak antihiperalezik etki gösterir. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları, spinal kordun süperfisiyel laminası ile dorsal kök gangliyonlarında presinaptik olarak bulunmaktadır. Bu kanalların inflamatuvar ve nöropatik ağrı sürecinde etkinliği artarak glutamat ve diğer nörotransmitterlerin salınımı ile hiperaleziye neden olduğu gösterilmiştir (23-25). Gabapentin, doz veya formülasyonundan bağımsız olarak, oral yolla tek doz halinde uygulandıktan sonra, maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 3 saatte ulaşır. Oral yolla uygulanan 300 mg'lık gabapentinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. Gabapentinin yarılanma ömrü 5-7 saattir. Plazma yarılanma süresi ve renal klirensi, doza bağlı değildir ve tekrarlanan doz uygulamalarında biyoyararlanımı değişmez. Renal atılım, gabapentin için başlıca eliminasyon yoludur. Oral yolla 200 mg ¹⁴C ile işaretlenmiş gabapentin alımından sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda ve %20'si feçeste saptanmıştır.

Preemptif analjezinin etkinliğini değerlendirmede en doğru yöntemin HKA olduğu bildirilmektedir (12). Hasta kontrolü analjezi (HKA); İlk olarak 1968 yılında kullanacağı analjezik dozun hastanın kendisinin kontrol edeceği bir sistem olarak tanımlanmıştır (26). Subjektif bir duyu olan ağrı için yeterli ve etkin analjeziyi sağlamada en iyi kararın hasta tarafından verilmesine olanak sağlar. Yapılan çalışmalarda, belirlenen protokol içerisinde hastaların ağrı duymaları halinde, kendi analjeziklerini uygulayabildikleri bu yöntemde, kullanılan toplam analjezik dozu kas içine uygulanandan daha düşük olduğu ve daha etkin analjezi sağladığı gösterilmiştir (27). HKA uygulamasının doğru bir şekilde yapılabilmesi için, hastaya cihaz ve kullanılan analjeziğe bağlı oluşabilecek etkiler, preoperatif vizitte anlatılmalıdır. Ayrıca HKA cihazı ile ilgili kavramlar iyi bilinmeli ve cihaz doğru şekilde programlanmalıdır.

Yükleme Dozu

Hastanın ağrısını hızlı ve etkin bir şekilde azaltan ilk analjezik dozudur.

Erken postoperatif dönem ağrının en yüksek seviyede olduğu dönemdir. Eğer yükleme dozu kullanılmadan bazal infüzyona geçilirse analjezik etki başlama süresi uzamaktadır.

Bolus Doz

Hastanın belli aralıklarla kendisine uyguladığı ilaç dozu olarak tanımlanır. Bolus doz verilirken sinyal sesi duyulması hastanın anksiyetesini azaltıp daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır. Sık aralık ve küçük miktarda verilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın sedasyon yapmadan emniyetle kan düzeyi oluşturarak etkisini göstermesidir. Hastanın bolus dozu istek sayısı ile, verilen bolus doz oranı (istek/bolus) çok önemlidir. HKA'yi anlama, hastanın ağrı düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi vermektedir.

Kilitli Kalma Süresi

Daha önceden alınan ilacın etkisi ortadan kalkana kadar yeni ilaç dozunun verilmesini engellemektedir. Böylece emniyetli bir aralık oluşturmaktadır. Kilitli kalma süresini ilacın etki hızı ve etki yerinde belli bir konsantrasyona erişme süresi, bolus dozun miktarı belirler.

Bazal İnfüzyon

HKA'nin temel amacı hastanın ağrı duyusu ile karşılaşmadan yeterli analjezi düzeyi sağlamaktır. Özellikle hasta gece uyumak istediğinde analjezik istek sayısı azaldığından dolayı, bazal infüzyon ile yeterli analjezi sağlanmalıdır. Ancak uygulamalarda devamlı bazal infüzyonla yeterli analjezinin ve kaliteli uykunun sağlanamadığı ve hastanın ilaç istek sayısında azalma olmadığı gösterilmiştir. Bazal infüzyonla yüksek doz opioid kullanılmasıyla solunum depresyonu görülme sıklığı artmaktadır. Bazal infüzyon cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanan ağrıyı kontrol edebilir. Ancak hareket, öksürme veya pansuman değiştirme sırasında oluşan ağrıyı kontrol altına almada yeterli olmayabilir. Bu durumda bolus dozun eklenmesi gerekir.

Yapılan klinik çalışmalarda deksketoprofen trometamol, osteoartrit, dismenore, histereskopi uygulanan olgularda, diş ve ortopedik cerrahide analjezik olarak uygulanmış ve postoperatif ağrı üzerinde oldukça etkili olduğu görülmüştür (28-32). Deksketoprofenin 25 mg'lık dozu, 12.5 mg'lık

forma göre daha etkin bulunmuş, fakat 25 mg ile 50 mg arasında analjezik etkinlik açısından fark bulunmamıştır (33). Yapılan klinik çalışmalarda, gabapentinin postoperatif analjezi sağlanmasında etkin olduğu, ayrıca postoperatif analjezi sağlamak amacı ile kullanılan opioid gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (34-37). Preoperatif uygulanan gabapentinin, postoperatif ağrı yönetiminde diğer analjezik ilaçlardan farklı bir etki mekanizmasıyla etki gösterdiği için multimodal analjeziye uygun bir ilaç olduğu belirtilmektedir (38).

Günümüzde laparoskopik operasyonlar hemen her tür abdominal cerrahiye uygulanabilirken, hastanede kısa süre yatışın getirdiği maliyet düşüklüğü, normal aktiviteye erken dönüş gibi avantajları da bulunmaktadır. Yaptığımız kaynak taramasında deksketoprofen trometamol ve gabapentinin birlikte kullanılarak postoperatif ağrıya etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Biz çalışmamızda; cerrahinin süresi, genişliği ve cerrahi işlemler arasındaki farklılıklar gibi etkenleri standardize etmek amacıyla laparoskopik kolesistektomi geçirecek olguları seçtik. Operasyondan önce peroral uygulanan deksketoprofen trometamol ile deksketoprofen trometamol-gabapentin kombinasyonunun postoperatif analjezi üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 05/05/2009 tarihinde 2009-8/17 nolu onay alındıktan sonra laparoskopik kolesistektomi uygulanacak, Amerikan Anestezistler Cemiyeti (American Society of Anaesthesiologist= ASA) sınıflamasına (EK-1) göre I-II grubuna giren, 18-75 yaş arası toplam 50 hasta dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- <18 yaş ve >75 yaş olan
- Kooperasyon kurulamayanlar
- Hamile ve emzirenler
- Kronik analjezik kullanımı hikayesi olanlar
- Kronik alkol kullanımı hikayesi olanlar
- Kontrol altına alınmamış sistemik hastalık öyküsü bulunanlar
- Kullanılan ilaçlara karşı alerjisi olanlar
- Akut pankreatitli hastalar
- Galaktozemili hastalar
- Gastrointestinal ülser, Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalar
- Kanama bozukluğu olan veya antikoagülan tedavi alan hastalar
- Psikiyatrik hastalığı olanlar

Çalışmaya dahil olan tüm olgulara operasyon öncesi, çalışmanın amacı detaylı bir şekilde açıklanarak, soruları yanıtlandı ve çalışma onamı alındı. Olgulara, hasta kontrollü analjezi ve VAS hakkında bilgi verildi. Operasyondan 8 saat önce aç bırakılan olgular, kapalı zarf yöntemi ile rastgele 2 gruba ayrıldı. Operasyondan 1 saat önce, 50 ml su ile grup D (deksketoprofen trometamol, n=25) olgularına peroral 25 mg deksketoprofen trometamol tablet ve Grup D-G (deksketoprofen trometamol ve Gabapentin, n=25) olgularına peroral 25 mg deksketoprofen trometamol tablete ek olarak 800 mg gabapentin tablet uygulandı. Hastalar operasyon odasına alındıklarında rutin olarak D II derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG),

periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), noninvaziv kan basıncı monitorizasyonu yapıldı ve deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından genel anestezi uygulandı. 3 dakika %100 O₂ ile tidal volüm solunumuyla preoksijenizasyon sonrası 1 mg/kg lidokain, 2-2.5 mg/kg propofol, 1-2 µg/kg fentanil ve 0.6-1 mg/kg rokuronyum ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından endotrakeal entübasyon yapılarak, soluk sonu karbondioksit (ETCO₂) 35-45 mmHg olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı. Olguların, indüksiyon öncesi, hemodinamik parametreleri olan kalp hızı (KH), sistolik ve diastolik arter basınçları (SAB, DAB), SpO₂, kontrol değerleri olarak kaydedildi. İndüksiyon ve entübasyondan sonra, olguların hemodinamik parametreleri, ETCO₂ değerleri intraoperatif ve postoperatif dönemde, belli aralıklarla takip ve kayıt edildi.

SpO₂ ≤95 ve ETCO₂ ≥45 mm/Hg olduğunda, solunum dakika sayısı, inspire edilen oksijen miktarı ve diğer ventilasyon parametreleri gerekli şekilde ayarlandı. Anestezi idamesi %50 O₂, %50 N₂O ve %1-2 sevofluran ile sağlandı. Olguların, yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, anestezi süresi kaydedildi. Cilt kapatılmasından sonra 10 mcg/kg atropin ve 20 mcg/kg neostigmin ile kas gevşetici etki antagonize edildi. Olgulara kullanılan toplam propofol, fentanil ve rokuronyum miktarı kaydedildi.

Operasyon sonrası olgulara, hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı bağlanarak, VAS (EK-2) ile ağrı düzeyleri belirlendi. HKA cihazı, morfin 1mg/ml olacak şekilde hazırlanarak, 2 mg bolus doz, kilitli kalma süresi 15 dk ve 24 mg/ 4 saat limitli olacak şekilde ile ayarlandı. Postoperatif dönemde, hemodinamik parametreler, VAS ile ağrı düzeyleri, ilk analjezik gereksinim zamanı, kullanılan morfin miktarları, Ramsay sedasyon skalası (RSS: EK-3) ile sedasyon düzeyleri, hasta memnuniyet skorları (HMS: EK-4), ayrıca baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, uykuya eğilim, gastrointestinal sistem bulguları, gibi kullanılan ilaçlara bağlı olası yan etkiler, ameliyattan sonraki 2., 4., 12. ve 24. saatlerde kaydedildi. HKA ile morfin kullanımına rağmen, VAS > 4 olan olguların ek analjezik gereksinimi olduğu düşünülerek, iv 20 mg tenoksikam uygulanması planlandı. Bulantı- kusma olan olguların iv 10 mg metoklopramid ile tedavi edilmesi planlandı.

İntraoperatif ve postoperatif dönemde, 60 sn. süre ile; KH'nın > 100 atım/dk olması taşikardi, < 50 atım/dk olması bradikardi, kontrol değerine göre SAB'ın < 90mmHg ölçülmesi ya da ortalama arter basıncı (OAB)'nin kontrol değerine göre %20'den daha fazla azalması hipotansiyon şeklinde tanımlandı. Olgularda bradikardi gelişirse iv 0.5 mg atropin ile, hipotansiyon gelişirse iv 0.1- 0.3 mg/kg efedrin hidroklorür ile tedavi edilmesi planlandı. Hipoksi, SpO₂'nin %95'in altına düşmesi, hiperkapni ise ETCO₂'nin 45 mmHg'nin üzerine çıkması olarak değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında, SPSS13.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veriler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanıldı. Zamana bağlı olarak elde edilen ölçümlerin başlangıç zamanına göre yüzde değişimleri hesaplanarak karşılaştırma yapıldı. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya kabul edilen 50 hastadan çalışma dışı bırakılan olmadı. Olguların demografik verileri ve anestezi süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo-1).

Tablo-1: Hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri. [n, median (min-maks)]

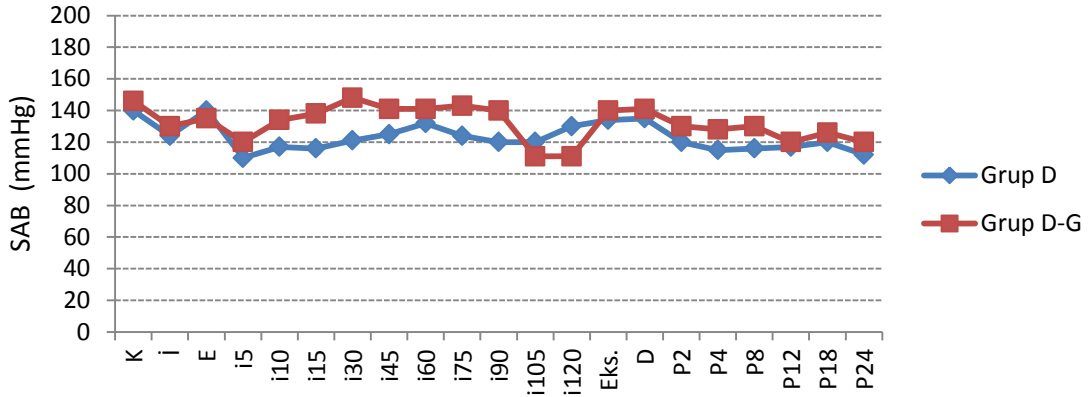
	Grup D	Grup D-G	P değeri
Yaş (yıl)	49 (22-70)	55 (25-77)	0.215
Vücut ağırlığı (kg)	70 (56-110)	74 (53-125)	0.259
Boy (cm)	160 (150-180)	162 (153-179)	0.945
ASA I/II (n)	8/17	9/16	0.765
Cinsiyet (E/K)	11/14	6/19	0.136
Anestezi süresi (dk)	70 (40-260)	70 (45-130)	0.236

Grup D: Deksketoprofen, **Grup D-G:** Deksketoprofen-Gabapentin.

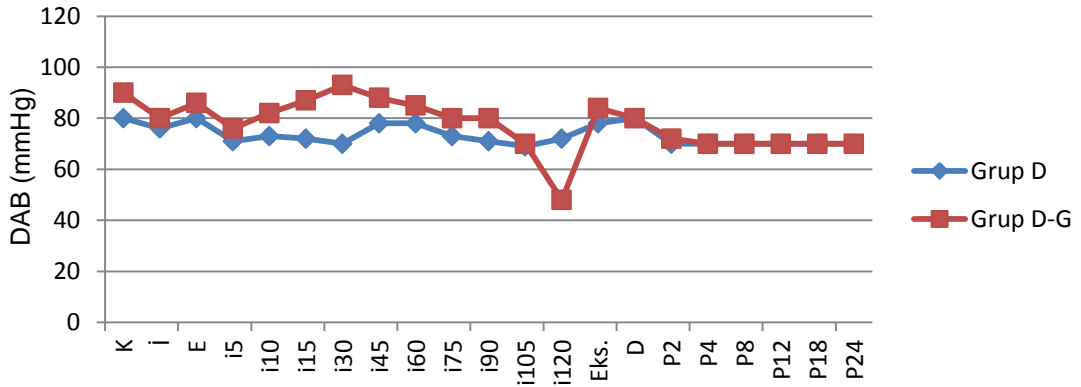
ASA: American Society of Anaesthesiologist.

E/K: Erkek/ Kadın.

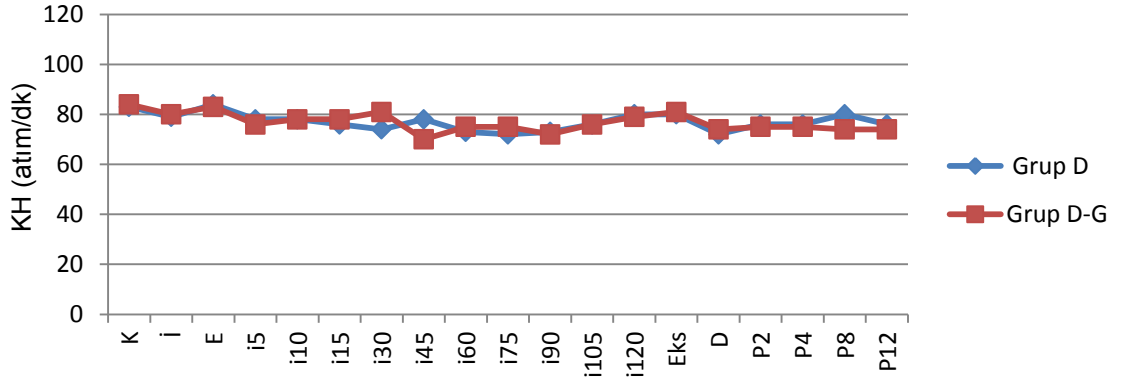
Olguların intraoperatif ve postoperatif dönemdeki tüm değerlendirme zamanlarında SAB, DAB ve KH değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 4-6).



Şekil-4: Olguların intraoperatif ve postoperatif sistolik arter basınç (SAB) değerlerinin karşılaştırılması (mmHg; median). **K:** Kontrol, **İ:** İndüksiyon sonrası, **E:** Entübasyon sonrası, **i5:** İntraoperatif 5.dk., **i10:** İntraoperatif 10.dk., **i15:** İntraoperatif 15.dk., **i30:** İntraoperatif 30.dk., **i45:** İntraoperatif 45.dk., **i60:** İntraoperatif 60.dk., **i75:** İntraoperatif 75.dk., **i90:** İntraoperatif 90.dk., **i105:** İntraoperatif 105.dk., **i120:** İntraoperatif 120.dk., **Eks.:** Ekstübasyon, **D:** Derlenme, **P2:** Postoperatif 2.saat, **P4:** Postoperatif 4.saat, **P8:** Postoperatif 8.saat, **P12:** Postoperatif 12.saat, **P18:** Postoperatif 18.saat, **P24:** Postoperatif 24.saat.

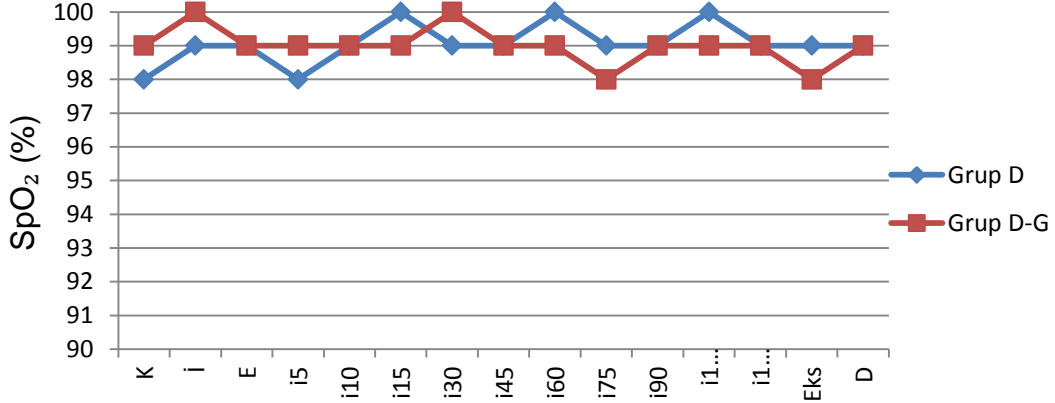


Şekil-5: Olguların intraoperatif ve postoperatif diastolik arter basınç (DAB) değerlerinin karşılaştırılması (mmHg; median). **K:** Kontrol, **İ:** İndüksiyon sonrası, **E:** Entübasyon sonrası, **i5:** İntraoperatif 5.dk. , **i10:** İntraoperatif 10.dk., **i15:** İntraoperatif 15.dk., **i30:** İntraoperatif 30.dk., **i45:** İntraoperatif 45.dk., **i60:** İntraoperatif 60.dk., **i75:** İntraoperatif 75.dk., **i90:** İntraoperatif 90.dk., **i105:** İntraoperatif 105.dk., **i120:** İntraoperatif 120.dk., **Eks.:** Ekstübasyon, **D:** Derlenme, **P2:** Postoperatif 2.saat, **P4:** Postoperatif 4.saat, **P8:** Postoperatif 8.saat, **P12:** Postoperatif 12.saat, **P18:** Postoperatif 18.saat, **P24:** Postoperatif 24.saat.

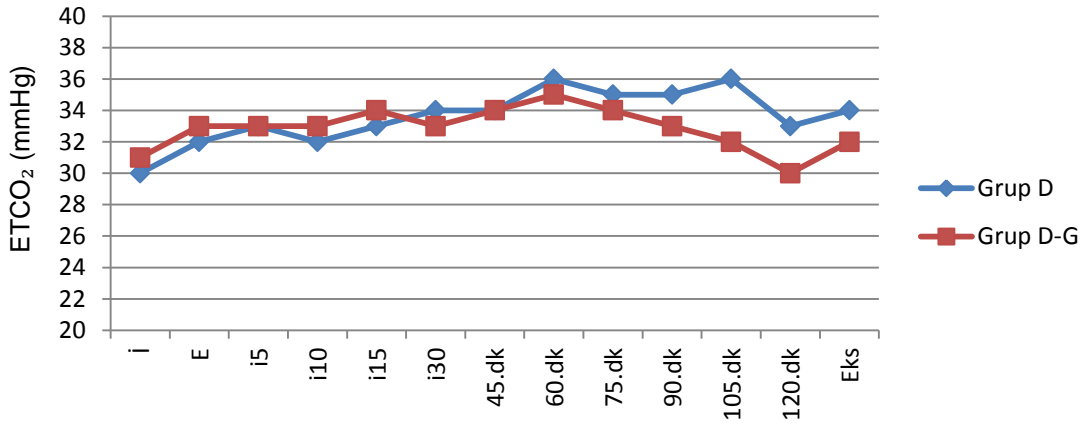


Şekil-6: Olguların intraoperatif ve postoperatif kalp kızı (KH) değerlerinin karşılaştırılması (atım/dk; median). **K:** Kontrol, **İ:** İndüksiyon sonrası, **E:** Entübasyon sonrası, **İ5:** İntraoperatif 5.dk. , **İ10:** İntraoperatif 10.dk., **İ15:** İntraoperatif 15.dk., **İ30:** İntraoperatif 30.dk., **İ45:** İntraoperatif 45.dk., **İ60:** İntraoperatif 60.dk., **İ75:** İntraoperatif 75.dk., **İ90:** İntraoperatif 90.dk., **İ105:** İntraoperatif 105.dk., **İ120:** İntraoperatif 120.dk., **Eks.:** Ekstübasyon, **D:** Derlenme, **P2:** Postoperatif 2.saat, **P4:** Postoperatif 4.saat, **P8:** Postoperatif 8.saat, **P12:** Postoperatif 12.saat, **P18:** Postoperatif 18.saat, **P24:** Postoperatif 24.saat

Olguların intraoperatif SpO₂ ve ETCO₂ değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil-7-8).



Şekil-7: Olguların intraoperatif periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) değerlerinin karşılaştırılması (%; median). **K:** Kontrol, **İ:** İndüksiyon sonrası, **E:** Entübasyon sonrası, **i5:** İntraoperatif 5.dk., **i10:** İntraoperatif 10.dk., **i15:** İntraoperatif 15.dk., **i30:** İntraoperatif 30.dk., **i45:** İntraoperatif 45.dk., **i60:** İntraoperatif 60.dk., **i75:** İntraoperatif 75.dk., **i90:** İntraoperatif 90.dk., **i105:** İntraoperatif 105.dk., **i120:** İntraoperatif 120.dk., **Eks.:** Ekstübasyon, **D:** Derlenme, **P2:** Postoperatif 2.saat, **P4:** Postoperatif 4.saat, **P8:** Postoperatif 8.saat, **P12:** Postoperatif 12.saat, **P18:** Postoperatif 18.saat, **P24:** Postoperatif 24.saat



Şekil-8: Olguların intraoperatif soluk sonu karbondioksit (ETCO₂) değerlerinin karşılaştırılması (mmHg; median). **K:** Kontrol, **İ:** İndüksiyon sonrası, **E:** Entübasyon sonrası, **i5:** İntraoperatif 5.dk., **i10:** İntraoperatif 10.dk., **i15:** İntraoperatif 15.dk., **i30:** İntraoperatif 30.dk., **i45:** İntraoperatif 45.dk., **i60:** İntraoperatif 60.dk., **i75:** İntraoperatif 75.dk., **i90:** İntraoperatif 90.dk., **i105:** İntraoperatif 105.dk., **i120:** İntraoperatif 120.dk., **Eks.:** Ekstübasyon.

Olguların postoperatif dönemde periyodik HKA kullanımı Tablo-2’de gösterilmiştir. Postoperatif dönemde tüm değerlendirme zamanlarında, HKA ile iv morfin tüketimlerinin Grup D-G’de Grup D’ye göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. (Derlenme, $p=0.021$; Postoperatif 2.saat, $p=0.007$; Postoperatif 4.saat, $p=0.001$; Postoperatif 8.saat, $p<0,001$; Postoperatif 12.saat, $p<0,001$; Postoperatif 18.saat, $p<0,001$; Postoperatif 24.saat, $p<0,001$) (Tablo-2).

Tablo-2: Olguların postoperatif hasta kontrollü analjezi (HKA) ile morfin tüketimleri [mg, median (minimum-maksimum)]

	Periyodik İV HKA ile morfin tüketimi (mg)		p değeri
	Grup D	Grup D-G	
Derlenme	2 (0-4)	2 (0-2)	0.021
Postoperatif 2.s	8 (4-14)	4 (2-14)	0.007
Postoperatif 4.s	18 (10-24)	8 (2-24)	0.001
Postoperatif 8.s	24 (16-32)	12 (4-32)	<0,001
Postoperatif 12.s	32 (20-46)	14 (4-42)	<0,001
Postoperatif 18.s	40 (24-54)	16 (6-46)	<0,001
Postoperatif 24.s	48 (34-60)	18 (6-44)	<0,001

Grup D: Deksketoprofen, **Grup D-G:** Deksketoprofen-Gabapentin.

İV HKA: İntravenöz hasta kontrollü analjezi.

Olguların postoperatif dönemde, ilk analjezik gereksinim zamanları ve ek analjezik gereksinimleri Tablo-3’de sunulmuştur. Postoperatif dönemde, ilk analjezik gereksinim zamanının Grup D-G’de Grup D’ye göre anlamlı olarak daha uzun olduğu, ek analjezik gereksiniminin Grup D-G’de anlamlı olarak daha az olguda olduğu saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo-3).

Tablo 3: Olguların postoperatif dönemde, ilk analjezik gereksinim zamanları ve ek analjezik gereksinimi olan olgu sayıları [dk, median (min-maks); n,median (min-maks)]

	Grup D	Grup D-G	P değeri
İlk analjezik gereksinim zamanı (dk)	15 (8-60)	50 (15-120)	<0,001
Ek analjezik gereksinimi (n,%)	20 (%80)	7 (%28)	<0,001

Grup D: Deksketoprofen, **Grup D-G:** Deksketoprofen-Gabapentin

İntraoperatif ve postoperatif dönemde gelişen, yan etki ile komplikasyonlar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo-4)

Tablo-4: İntraoperatif ve postoperatif dönemde, komplikasyon gelişen olgu sayıları (n; %)

	Komplikasyon	Grup D n=25	Grup D-G n=25
İntraoperatif dönem	Hipotansiyon	1(%4)	1(%4)
	Bradikardi	1(%4)	2(%8)
	Taşikardi	0	0
	Hipoksi	0	0
Postoperatif dönem	Bulantı-kusma	2(%8)	1(%4)
	Uykuya eğilim	0	0
	Baş ağrısı	0	0
	Baş dönmesi	0	0
	Gastrointestinal sistem bulguları	0	0

Grup D: Deksketoprofen, **Grup D-G:** Deksketoprofen- Gabapentin

Olguların postoperatif dönemde tüm değerlendirme zamanlarında istirahat halindeki VAS, RSS ve HMS değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-5-7).

Tablo-5: Olguların postoperatif dönemdeki vizüel analog skala (VAS) değerlerinin karşılaştırılması [cm, median (min-maks)]

	VAS (0-10 cm)		P değeri
	Grup D	Grup D-G	
Derlenme	2 (0-5)	2 (0-6)	0.323
Postoperatif 2.s	2 (0-4)	2 (0-6)	0,397
Postoperatif 4.s	2 (0-4)	2 (0-4)	0,639
Postoperatif 8.s	2 (0-3)	1 (0-4)	0,067
Postoperatif 12.s	2 (0-6)	1 (0-3)	0,112
Postoperatif 18.s	2 (0-6)	1 (0-3)	0,182
Postoperatif 24.s	2 (0-2)	0 (0-2)	0,364

VAS: 0 cm: ağrı yok, 10 cm: dayanılmayacak kadar çok ağrı

Grup D: Deksketoprofen, **Grup D-G:** Deksketoprofen-Gabapentin

Tablo-6: Olguların postoperatif dönemdeki Ramsay sedasyon skalası (RSS) değerlerinin karşılaştırılması [skor; median (min-maks)]

	RSS (1-6)		P değeri
	Grup D	Grup D-G	
Derlenme	2 (1-2)	2 (1-3)	0.310
Postoperatif 2.s	2 (1-2)	2 (1-3)	0,390
Postoperatif 4.s	2 (1-2)	2 (1-2)	0,227
Postoperatif 8.s	2 (1-2)	2 (1-2)	0,227
Postoperatif 12.s	2 (1-2)	2 (1-2)	0,227
Postoperatif 18.s	2 (1-2)	2 (1-2)	0,358
Postoperatif 24.s	2 (2-2)	2 (2-2)	0,330

Grup D: Deksketoprofen, **Grup D-G:** Deksketoprofen-Gabapentin

Tablo-7: Olguların postoperatif dönemdeki hasta memnuniyet skoru (HMS) değerlerinin karşılaştırılması [skor; median (min-maks)]

	HMS (1-4)		P değeri
	Grup D	Grup D-G	
Derlenme	2 (1-4)	2 (1-3)	0.764
Postoperatif 2.s	2 (1-3)	2 (1-4)	0,373
Postoperatif 4.s	2 (1-2)	1 (1-4)	0,764
Postoperatif 8.s	2 (1-3)	1 (1-4)	0.811
Postoperatif 12.s	2 (1-3)	1 (1-4)	0,686
Postoperatif 18.s	2 (1-4)	1 (1-2)	0,092
Postoperatif 24.s	2 (1-3)	1 (1-2)	0,227

Grup D: Deksketoprofen, **Grup D-G:** Deksketoprofen-Gabapentin

TARTIŞMA ve SONUÇ

Postoperatif ağrı, hastada meydana getirdiği ajitasyon ve olası komplikasyonlar nedeni ile etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Postoperatif dönemde başarılı bir analjezi sağlanması ile anksiyete, morbidite, hastanede yatış süresi ve maliyet azalmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, etkin analjezi sağlanması, derlenme hızlanması, yan etkilerden kaçınmak ve maliyet azaltılmasıdır (39). Bu bilgiler doğrultusunda, postoperatif ağrı tedavisi için daha etkili yöntemler aranmış ve bu arayışların sonucu olarak preemptif analjezi ve multimodal ağrı kontrol yöntemleri bulunmuştur.

Postoperatif ağrı, nosiseptif veya nöropatik ağrı şeklinde oluşmaktadır. Postoperatif dönemde analjezik ajan seçiminde, bunlar göz önünde bulundurularak, nosiseptif uyarının periferden merkeze ulaşması ve spinal kordda meydana gelen değişiklikler önlenmeye çalışılmalıdır (40). Cerrahiden önce başlatılan analjezi veya insizyon ile beraber inflamatuvar hasara bağlı oluşan santral sensitizasyonu önleyen analjezi olarak tanımlanan preempif analjezinin, postoperatif analjezi yaklaşımında, hem insizyonel hem de inflamatuvar hasarı kapsamaması ile etkin olabileceği savunulmaktadır (41). Preemptif analjezide amaç, ağrılı uyarana karşı oluşan periferik ve santral sensitizasyonu önlemek, primer ve sekonder hiperaljeziyi, allodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır. Bu amaçla analjezikler, uygun doz, şekil ve sürede uygulanmalıdır (13). Preemptif analjezi ile bir yandan periferik ve santral sensitizasyon engellenirken, diğer taraftan da inflamatuvar ve nöropatik ağrı oluşumu önlenmelidir (42). Postoperatif dönemde, hastaların daha az analjezik gereksinimi ve daha düşük ağrı skorları sağlanması, preemptif tedavinin etkinliğini göstermektedir (43). Preemptif analjezi, sadece fizyolojik ağrıya yönelik olarak çoğunlukla uygulanan perioperatif analjezi stratejisinin aksine, patolojik ağrıya yönelik bir yöntem olarak kabul edilmelidir. Fizyolojik ağrı tedavisinde yeri olmayan, ancak santral sensitizasyon sürecini değiştirerek patolojik ağrıda etkili olabilen ajanlar bu süreçte ilgi çekmektedir.

Sonuç olarak, santral sensizitasyon, glutamat reseptör agonistleri ile direkt olarak veya afferent yolun blokajı ile indirekt olarak önlenmektedir. Bu iki yolun kombine edilmesinin klinik sonuçlardaki iyileşmeyi belirgin olarak arttırabileceği ileri sürülmüştür (44).

Postoperatif ağrının değerlendirilmesinde VAS ve HKA ile analjezik tüketim miktarının saptanması, objektif bir metod olarak kullanılmaktadır (45). HKA kullanımının diğer postoperatif analjezi uygulamaları ile karşılaştırıldığında, hem analjezik etkinlik, hem de olası yan etkiler açısından daha avantajlı olduğu saptanmıştır (46). İntravenöz HKA ile sağlanan analjezi kalitesinin intramuskuler yolla uygulanan opioidlere göre daha üstün olduğu ve daha az opioid tüketimine neden olduğu gösterilmiştir. İntravenöz HKA uygulamasının hastalar için en önemli avantajları yüksek kaliteli analjezi sağlaması, hastanın ağrısını başkasına bağımlı olmadan tedavi edebilmesi, ağrılı intramusküler enjeksiyonlardan ve komplikasyonlarından korumasıdır. HKA yönteminde hastanın ağrı tedavisini kendisinin düzenlemesi, postoperatif ağrının önemli bir komponenti olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (13). Çalışmamızda, preemtif olarak uyguladığımız ajanların etkinliğini karşılaştırmak için VAS skoruyla ağrı değerlendirilmesi ve intravenöz HKA ile tüketilen morfin miktarları kullanılmıştır.

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde, NSAİİ'lerin tek başlarına veya opioidlerle birlikte kullanımları giderek artmaktadır. Kimyasal yapıları ile farmakolojik ve terapötik etkileri farklı, heterojen bir grup olan NSAİİ'ler, birbirlerinden farklı oranda analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterirler. NSAİİ'ler araşidonik asit metabolizmasını etkileyerek, ağrının hem periferik, hem de santral sensitizasyonunu etkilemekte, spinal nosiseptif süreci antagonize etmektedirler (47, 48). Ratlarda yapılan bir çalışmada spinal seviyede COX varlığı gösterilmiş ve periferik analjezik etkinin santral yolla desteklendiği anlaşılmıştır (49). Preoperatif verilen NSAİİ'lerin postoperatif analjezideki etkinliği tartışmalı olmasına karşın, yapılan çalışmalarda NSAİİ'lerin, postoperatif ağrıyı ve opioid kullanımını azalttığı gösterilmiştir (50-52). NSAİİ'ler geleneksel postoperatif ağrı tedavisine alternatif olarak, diğer ajan ya da teknikler ile birlikte multimodal analjezi

yaklaşımın bir parçası olarak daha etkin bir analjezi profili sağlayabilmektedir (53). Yapılan çalışmalarda opioidler ile NSAİİ'lerin kombine kullanımı ile, opioid tüketimi ve opioidlere bağlı olarak gelişen yan etki insidansının azaldığı gösterilmiştir (54).

Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif S-enantiomeri olan aril-propionik asit grubundan non-selektif bir NSAİİ'dir. Deksketoprofen periferik düzeyde doğrudan lezyon bölgesinde veya doğrudan santral sinir sisteminde etki göstermektedir (55, 56). Deksketopropene trometamol tuzunun eklenmesi, serbest asit formuna göre çözünürlüğünü arttırarak, emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır (19). Uygulamadan sonra hızla absorbe olan deksketoprofenin, en yüksek plazma konsantrasyonuna kısa sürede ulaşması, akut ağrıda kullanımına olanak sağlamaktadır. Metabolizma ve eliminasyonu etkileneceğinden dolayı, karaciğer, böbrek yetmezlikli ve geriatric hastalarda doz azaltılmalıdır (57). Deksketoprofen trometamol orta ve şiddetli ağrı tedavisinde etkili bir analjezik olup, dengeli analjezik rejimlerinde kullanıldığında opioid dozunu azaltarak, opioidlere bağlı yan etkileri azaltmaktadır (58). Postoperatif analjezide NSAİİ'ler farklı yollarla uygulanmaktadırlar. Oral yoldan uygulama, mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın ince barsaklardan emilememesi nedeni ile postoperatif erken dönemde tercih edilmemektedir. Oral ve parenteral formu bulunan ilaçların, oral formu operasyondan yaklaşık 1 saat önce uygulanmakta, postoperatif dönemde ise parenteral formu tercih edilmektedir. Deksketoprofen trometamolün lipofilik bir ajan olması, çözünürlüğünün fazla, oral emiliminin hızlı olması ve gastrointestinal yan etkilerinin az olması nedeni ile çalışmamızda peroral olarak uyguladık.

Çalışmamız sonucunda elektif laparoskopik kolesistektomi uygulanan olgularda, postoperatif analjezi sağlama amacıyla, preemptif olarak peroral uygulanan deksketoprofen trometamol ve gabapentin kombinasyonunun, deksketoprofen trometamole göre, ilk 24 saatlik toplam morfin tüketiminin daha az ($p<0.001$), ilk analjezik gereksinim zamanı daha uzun ($p<0.001$) ve ek analjezik ihtiyaçlarının daha az ($p<0.001$) olduğunu saptadık. Buda

gabapentin ve deksketoprofen trometamol arasında additif bir etkileşim olduğunu göstermektedir.

Turan ve ark. (59) abdominal histerektomi uygulanacak olan 50 hastanın 25'ine cerrahiden 1 saat önce peroral yolla gabapentin, diğer 25 kişilik gruba plasebo uygulamışlardır. Her iki gruba postoperatif dönemde standard dozlarda tramadol içeren iv HKA uygulanmış, belirli aralıklarla VAS skorları, opioid tüketimleri, sedasyon skorları ve hemodinamik parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda, gabapentin grubunda postoperatif dönemde 1.,4.,8.,12.,16.,20., saatlerde VAS skorlarının, ayrıca 12.,16.,20.,24. saatlerde tramadol tüketiminin plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Her iki grupta sedasyon skorlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Menigauks ve ark. (60) artroskopik diz cerrahisi uygulanacak olan 40 hastanın 20'sine cerrahiden 1- 2 saat önce peroral gabapentin tablet diğer 20 hastaya ise plasebo tablet uyguladıkları çalışmada, gabapentin alan grupta preoperatif anksiyete skorlarının, postoperatif dönemde ise hareket ve istirahat halindeki VAS skorları ile toplam morfin tüketimlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır. Turan ve ark. (61) spinal cerrahi geçirecek olan hastalara operasyondan 1 saat önce 1200 mg gabapentin verdiklerinde postoperatif 1., 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde VAS skorlarının gabapentin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu, postoperatif morfin tüketiminin de anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır. Prabhakar ve ark. (62) brakial pleksus hasarı nedeniyle opere edilecek olan hastalara, operasyondan 2 saat önce peroral yolla verilen 800 mg gabapentin tabletin aynı zamanda verilen plasebo tablete göre intaroperatif ve postoperatif analjezik tüketimini azalttığını, aynı zamanda postoperatif dönemde istirahat ve hareket halindeki ağrı skorlarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda deksketoprofen trometamol-gabapentin grubunda 25 mg deksketoprofen trometamole ek olarak 800 mg gabapentin tablet uyguladık. Mujadi ve ark. (63) tek doz gabapentinin tiroid cerrahisi sonrası postoperatif dönemde istirahat ve yutma esnasındaki ağrı skorları ile morfin tüketimi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; gabapentinin plaseboya göre istirahat

ve yutma esnasındaki ağrı skorlarını anlamlı olarak azalttığını saptamışlardır. Toplam morfin tüketimini gabapentin grubunda (15.2 mg) kontrol grubuna (29.5 mg) göre anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır Biz de çalışmamızda, deksketoprofen trometamol-gabapentin grubunda postoperatif dönemde toplam morfin tüketimini (18 mg), deksketoprofen trometamol grubuna göre (48 mg) anlamlı olarak daha düşük bulduk. Toplam morfin tüketiminin bizim yaptığımız çalışmada daha yüksek bulunmasının nedeni laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalarda postoperatif dönemde, tiroid cerrahisi geçirenlere göre, cerrahi alan nedeniyle hareketle, öksürükle ve solunumla birlikte artan batın içi basıncın daha fazla ağrıya neden olmasıdır.

Literatürde deksketoprofen trometamolün postoperatif analjezik etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan birçok çalışma mevcuttur. Miranda ve ark. (64) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, asetik asit ile oluşturulan akut ağrıda deksketoprofenin, düşük doz morfin veya parasetamol ile kombinasyonunun, ilaçlara bağlı yan etkileri azalttığını ve tek başına deksketopropene göre daha etkin analjezi sağladığını göstermişlerdir. Cabre ve ark. (65) invitro siklooksijenaz (COX) inhibe etkisi bilinen deksketoprofenin, bu etkisinin invivo olarak fare ve ratlarda gösterilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada; deksketoprofenin selektif ve potent COX inhibisyonu yaparak analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri olduğunu saptamışlardır. Tuncer ve ark. (66) abdominal histerektomi planlanan 50 hastanın 25'ine operasyondan 1 saat önce ve operasyondan sonra 8. ve 16. saatlerde oral plasebo, diğer 25 hastaya ise aynı saatlerde oral 25 mg deksketoprofen uygulamışlardır. Deksketoprofen grubunda ağrı skorları ve HKA ile tramadol tüketiminin daha düşük olduğu, sedasyon skorları, yan etkiler ve hasta memnuniyetinin gruplar arasında benzer olduğunu saptamışlardır. Çalışma sonunda abdominal histerektomi operasyonlarında, preoperatif ve postoperatif dönemde peroral uygulanan deksketoprofenin, opioid ihtiyacını azalttığı ve analjezik etki sağladığı belirtilmiştir.

Kesimci ve ark. (67) elektif lomber disk cerrahisi geçirecek olan hastalara, cerrahiden 30 dk önce peroral uygulanan tek doz 25 mg deksketoprofen trometamol ile 500 mg parasetamolün, postoperatif 24 saatlik

dönemde ağrı ve opioid tüketimi üzerine etkisini plasebo kontrollü olarak araştırmışlardır. Çalışma sonunda 24 saatlik kümülatif toplam morfin tüketimi Grup D' de (deksketoprofen) 28.1 mg, Grup P' de (parasetamol) 40.6 mg ve Grup C' de (kontrol) 43.6 mg saptanmıştır. Aynı zamanda Grup D'de tüketilen morfin miktarını 2., 6. ve 24. saatlerde anlamlı olarak düşük bulduklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar hemodinamik veriler, yan etkiler, sedasyon ve VAS skorları açısından, gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlar ve çalışma sonunda, preemtif 25 mg deksketoprofen trometamol uygulamasının plaseboya kıyasla postoperatif morfin tüketiminde %35'lere varan azalma sağladığını, ancak parasetamolün bu açıdan beklenen etkinliği göstermediği kanaatine varmışlardır. Kara ve ark. (68) greft ve flep onarımı planlanan olgulara cerrahiden 1 saat önce peroral yolla tek doz uygulanan deksketoprofenin plaseboya göre postoperatif ağrı ve opioid tüketimini anlamlı olarak azalttığını, postoperatif 1., 8. ve 24. saatlerde VAS skorlarının daha düşük olduğunu saptamışlardır. Biz çalışmamızda, deksketoprofen trometamolün tek başına preemtif analjezik özelliğini araştırmak yerine, preemtif analjezik özelliği daha önce yapılan çalışmalarda yayınlanmış olan gabapentinin, deksketoprofen trometamol ile kombinasyonunun daha etkin postoperatif analjezi sağlayacağını düşünerek, bir gruba preemtif deksketoprofen trometamol, diğer gruba deksketoprofen trometamol-gabapentin kombinasyonu verilen olguların postoperatif dönemde analjezik gereksinimlerini araştırdık.

Yan etki insidansı bir ilacın kullanımını kısıtlayan en önemli unsurlarındandır. NSAİİ'ler pek çok sistemi etkilemekte ve olası yan etki profili, dispepsiden ölüme kadar uzanan geniş bir spektrumu içermektedir. Akut ve kronik ağrıda deksketoprofenin kullanıldığı çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, deksketopropene bağlı gastrointestinal kanama, miyokard infarktüsü veya ölüm gibi ciddi yan etkilerin olmadığı bildirilmiştir (69). Bilinen yan etkiler arasında dispeptik şikayetler daha sık yer almaktadır. Bu şikayetler ilacın birden fazla dozda ve uzun süren tedavi protokollerinde gözlenmiştir. Ciddi gastrointestinal problemler deksketopropende daha az izlenmektedir (70). Gabapentin uygulamasını

sonrasında ise uykuya eğilim, halsizlik, baş dönmesi, bulantı-kusma, baş ağrısı, sinirlilik, ataksi, nistagmus ve parestezi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Pandey ve ark. (71) yapmış olduğu çalışmada yan etkilerin yüksek dozlarda daha sık gözlemlendiğini, düşük dozlarda ise yan etki insidansının azaldığını saptamışlardır. Düşük ve tek doz gabapentin ile deksketoprofen kullandığımız çalışmamızda gruplar arasında yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Postoperatif analjezi amacıyla opioid içeren iv HKA sıklıkla kullanılmaktadır. HKA ile kullanılan opioidlerin miktarına bağlı olarak sedasyon, solunum depresyonu, bulantı kusma, idrar retansiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Gabapentin kullanımına bağlı olarak da sedasyon görülebilmektedir. Sedasyon düzeyi takibi için en çok RSS kullanılmaktadır (43). Akın ve ark. (72) piroksikamın preemtif etkisini araştırdıkları çalışmada postoperatif analjeziyi, iv HKA morfinle sağlayarak, postoperatif 2, 4, 8, 12, 24, 48. saatlerde morfin tüketimlerini, ağrı ve sedasyon skorlarını kayıt altına almışlardır. 24 saatlik toplam morfin tüketimini, preoperatif piroksikam uygulanan grupta (Grup I) 24.51 ± 8.59 mg, intraoperatif piroksikam uygulanan grupta (Grup II) 31.33 ± 7.22 mg, plasebo uygulanan grupta (Grup III) ise 49.16 ± 7.64 mg olarak saptamışlardır. Sedasyon skorlarında, 0. saatteki değerlerde, Grup I ve Grup II' de anlamlı fark yokken, Grup III' de diğer iki gruba göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. Diğer tüm değerlendirme zamanlarındaki sedasyon skorları ise her üç grupta da benzer bulunmuştur. Çalışmamızda postoperatif sedasyon düzeyi takibini RSS kullanarak yaptık ve gruplar arasında RSS açısından herhangi bir fark saptamadık.

Postoperatif ağrının iv HKA tekniğiyle kontrol edildiği klinik çalışmalarda, VAS skorları çalışma gruplarında genellikle benzer bulunabilmektedir; Çünkü iv HKA tekniği hastanın kendi kendine ağrının artışını engellemesine olanak sağlamaktadır. Çalışmamızda, deksketoprofen trometamol-gabapentin grubunda postoperatif dönemde toplam morfin tüketimi (18 mg), deksketoprofen trometamol grubuna göre (48 mg) daha düşük bulunmuş, ancak tüm değerlendirme zamanlarında istirahat halindeki VAS ve hasta memnuniyeti skoru değerlerinde, gruplar arasında anlamlı bir

farklılık saptanmamıştır. Klinik anlamlılık açısından postoperatif opioid tüketimi ve ilk analjezi gereksinim zamanı, VAS skorundan daha değerli olabilmektedir. Ayrıca ilk analjezik gereksinim zamanının değerlendirilmesi preemptif etkinliği saptamada yardımcı bir göstergedir.

Çalışmamızda, postoperatif dönemde ilk analjezik gereksinim zamanının deksketoprofen-gabapentin grubu'nda belirgin olarak uzamış olduğu saptanmıştır. Deksketoprofen-gabapentin grubu'nda ilk analjezik ihtiyaç zamanının uzun olmasının, morfin tüketiminin azalmasına katkıda bulunduğu kanısına varılmıştır.

Yaptığımız bu çalışma ile laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirmiş olan hastalarda, preoperatif 1 saat önce peroral yolla uygulanan 50 mg deksketoprofen trometamol ile 800 mg gabapentin kombinasyonunun, yalnızca 50 mg deksketoprofen trometamol uygulananlara göre postoperatif dönemde, HKA ile total morfin tüketimlerinin daha düşük, ilk analjezik gereksinim zamanlarının daha uzun ve ek analjezik ihtiyaçlarının daha az olduğu saptanmıştır. Deksketoprofen trometamol-gabapentin kombinasyonun yalnız deksketoprofen trometamol kullanımına göre daha etkin bir postoperatif analjezi sağladığı ve bu kombinasyonu uygulamanın anksiyete, morbidite, hastanede yatış süresi ve maliyeti de azaltacağından dolayı daha akılcı bir yaklaşım olacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü. *Ağrı* 2004;16:42-43.
2. Mitchell RW, Smith G. The control of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 1989;63:147-58.
3. Frenette L. The acute pain service. *Crit Care Clin* 1999; 15:143-50.
4. Koltka AK, Özyalçın NS, Postoperatif ağrı-Nörofizyolojisi ve stres yanıt. In:Yücel A (ed). *Postoperatif analjezi*. İstanbul: Mavimar Matbaacılık; 2004. 7-18.
5. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-79.
6. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988;33:289-90.
7. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth* 1992;69:1-3.
8. Wilson RJ, Leith S, Jackson IJ, Hunter D. Pre-emptive analgesia from intravenous administration of opioids. No effect with alfentanil. *Anaesthesia* 1994;49:591-3.
9. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation (shockless operation). *Lancet* 1913;185:7-16.
10. Coderre TJ, Vaccarino AL, Melzack R. Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Res* 1990;535:155-8.
11. Dahl JB, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS, Kehlet H. The effect of pre-versus postinjury infiltration with lidocain on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain* 1993;53:43-52.
12. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:62-79.
13. Şentürk NM, Şentürk E. Preemptif analjezi. In:Yücel A.(Ed). *Postoperatif analjezi*. İstanbul: Mavimar Matbaacılık; 2004.19-26.
14. Önal A. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar. In: Yücel A.(Ed). *Postoperatif analjezi*. İstanbul: Mavimar Matbaacılık; 2004.55-60.
15. Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993;70:434-9.
16. Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentration and analgesic response: a preliminary report. *Anesthesiology* 1980;53:460-6.
17. Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52:24-46.
18. 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;816:512-7.

19. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:245-62.
20. 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: 520-6.
21. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentine pharmacology. *Epilepsy Res* 1998;29:233-49.
22. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-76.
23. Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002; 97:102-7.
24. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001;21:1868-75.
25. Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 2000;85:405-14.
26. Sechzer PH. Patient controlled analgesia (PCA): a retrospective. *Anesthesiology* 1990;72: 735-6.
27. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96:725-41.
28. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92: 675-80.
29. Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, et al. 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; 55:126-33.
30. Beltran J, Martin-Mola E, Figueroa M, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:74-80.
31. Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzon R, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 65-73.
32. Mercurio F, De Simone R, Landi P, et al. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;43: 277-81.
33. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38:46-54.

34. 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; 98:1288-92.
35. Pandey CK, Priye S, Singh S, et al. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth* 2004;51:358–63.
36. Mathiesen O, Møiniche S, Dahl JB. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. *BMC Anesthesiol* 2007;7:7-6.
37. Rachael K. Seib MA, James E. Paul. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anesth* 2006;53: 461–9.
38. 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;31:237–47.
39. Kunt N, Kafalı H, Mimaroglu C, Gürsoy S. Hasta kontrollü analjezi ile postoperatif ağrı tedavisinde morfin, meperidin ve fentanilin etkinliğinin karşılaştırılması. *Ağrı* 1997;9:28-35.
40. Talu GK, Özyalçın S, Dereli N, Şentürk M, Yücel A. Torakotomi ağrısında farklı yollardan uygulanan ketaminin etkinliği: randomize çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma. *Ağrı* 2002;14:54-9.
41. Katz J. Pre-emptive analgesia: Evidence, current status and future direction. *Eur J Anaesth* 1995;10:8-13.
42. Hartrick CT. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61:4-10.
43. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87:36-46.
44. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1138-43.
45. .Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, et al. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992;77:439-46.
46. Zucker TP, Flesche CW, Germing U, et al. Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogenic bone marrow transplantation. *Pain* 1998;75:305-12.
47. Brune K. Spinal cord effects of antipyretic analgesics. *Drugs* 1994;47:21-7.
48. McCormack K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs* 1994;47:28-45.
49. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994;59:9-43.
50. Elhakim M, Nafie M. IV tenoxicam for analgesia during caesarean section. *Br J Anaesth* 1995;74:643-6.
51. Pendeville PE, Van Boven MJ, Contreras V, et al. Ketorolac tromethamine for postoperative analgesia in oral surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1995;46:25-30.

52. Dunn TJ, Clark VA, Jones G. Preoperative oral naproxen for pain relief after day-case sterilization. *Br J Anaesth* 1995;75:12-4.
53. Berry H, Bird HA, Black C, et al. A double blind, multicentre, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Ann Rheum Dis* 1992;51:238-42.
54. 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;24:181-4.
55. Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52:24-46.
56. 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;816:512-7.
57. Sweetman BJ. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). *Acute Pain* 2003;4:109-15.
58. Burke D, Bannister J. Dexketoprofen trometamol in postoperative pain management. *Acute Pain* 2003;5:57-62.
59. Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, et al. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004;98:1370-3.
60. Menigauks C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperatif gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005;100:1394-9.
61. Turan A, Karamanlioğlu B, Memiş D, et al. Analgesic effect of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology* 2004;100:935-8.
62. Prabhakar H, Arora R, Bithal PK, Rath GB, Dash HH. The analgesic effects of preemptive gabapentin in patients undergoing surgery for brachial plexus injury- a preliminary study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2007;19:235-8.
63. Mujadi HA, Refai AR, Katzarov MG, et al. Preemptive gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand following thyroid surgery. *Can J Anesth* 2006;53:268-73.
64. Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinardi G. Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology* 2007;52:291-6.
65. Cabré F, Fernández MF, Calvo L, et al. Analgesic, antiinflammatory, and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen in vivo. *J Clin Pharmacol* 1998;38:3-10.
66. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu S. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006;18:30-5.
67. Kesimci E, Gümüş T, İzdeş S, Şen P, Kanbak O. Laminektomilerde preoperatif uygulanan deksketoprofenin postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerine etkilerinin parasetamol ile karşılaştırılması. *Ağrı* 2011;23:153-9.

68. Kara İ, Tuncer S, Erol A, Reisli R. Preemptif deksketoprofen kullanımının postoperatif ağrı ve tramadol tüketimine etkisi. *Ağrı* 2011;23:18-21.
69. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8:1-11.
70. 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;27:411-20.
71. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, et al. 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;17:65-8.
72. Akın A, Esmaoğlu A, Boyacı A. Total Kalça Protezi Uygulanan Hastalarda, Piroksikam'ın Preemptif Analjezi Etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002;30:161-5.

EKLER

EK-1: Amerikan Anestezistler Cemiyeti (ASA) sınıflaması

- I- Normal sağlıklı insan
- II- Hafif sistemik hastalığı olan ve fonksiyonel kısıtlaması olmayan hasta
- III- Bazı fonksiyon kısıtlamalarına neden olan ortadan ciddiye varan sistemik hastalığı olan hasta
- IV- Fonksiyonel olarak güçsüz duruma getiren ve hayatına sürekli bir tehdit oluşturan ciddi sistemik hastalığı olan hasta
- V- 24 saat içinde cerrahi ile ya da cerrahisiz ölmesi beklenen hasta
- VI- Beyin ölümü olmuş ve organları alınacak hasta

EK-2: Vizüel Analog Skala (VAS) (10 cm)

0 10

Hiç ağrı yok Tahmin edilebilecek en şiddetli ağrı

EK-3: Ramsay Sedasyon Skoru (RSS)

1. Ajite, Anksiyöz veya her ikisi
2. Koopere/ Oryante/ Rahat
3. Sadece emirlere yanıt veriyor
4. Glabellaya vuru veya yüksek sesle uyarılara canlı yanıt
5. Glabellaya vuru veya yüksek sesle uyarılara tembel yanıt
6. Yanıt yok

EK-4: Hasta Memnuniyet Skoru (HMS)

1. Çok memnun
2. Memnun
3. İdare eder
4. Memnun değil

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen baŐta anabilim dalı baŐkanımız sayın Prof. Dr. Gölseven Korfalı'nın Őahsında tüm hocalarıma, mesleki bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği büyük olan, çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, hocam sayın Prof. Dr. Berin Özcan'a, bu zorlu eğitim sürecinde dostluk ve arkadaşlıklarını esirgemeyen, zorlu çalışma Őartlarını ve keyifli vakitleri paylaŐtıđım mesai arkadaşlarıma, ayrıca yetişmemde bugünlere ulaşmamı sağlayan, her zaman yanımda olan ve destekleyen ailem ile sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk, orta, lise eğitimimi sırası ile Diyarbakır Mehmetçik İlkokulu ve Diyarbakır Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Sonrasında 1996 yılında tıp eğitimime başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldum. Aynı yıl pratisyen tabip olarak atandığım Mardin İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Nusaybin Merkez Sağlık Ocağı ve 112 Acil Sağlık Hizmetleri'nde 2007 yılına kadar görevime devam ettim. 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.