



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI**

**PREEMPTİF ORAL TRAMADOL-PREGABALİN İLE  
TRAMADOL-PARASETAMOL KULLANIMININ  
POSTOPERATİF TRAMADOL TÜKETİMİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. MURAT TÜRKEÜN İLGİNEL**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. YASEMİN GÜNEŞ**

**ADANA-2012**

## TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Geylan Işık'a, asistanlık eğitim sürecindeki emekleri ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında verdiği destek için hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Yasemin Güneş'e, eğitimim süresince değerli bilgilerinden faydalandığım Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz; Prof. Dr. Dilek Özcengiz, Prof. Dr. Tayfun Güler, Prof. Dr. Hayri Tevfik Özbek, Prof. Dr. Hakkı Ünlügenç, Prof. Dr. Mehmet Özalevli, Prof. Dr. Hasan Murat Gündüz, Yrd. Doç. Dr. Dr. Mediha Türktan, Yrd. Doç. Dr. Ersel Güleç ve Yrd. Doç. Dr. Zehra Hatipoğlu'na teşekkürlerimi borç bilirim.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık eğitimim süresince destekleriyle yanımda olan; canım eşim Şule Ilgınel ve sevgili arkadaşım Dr. Emine Kılınç başta olmak üzere tüm asistan ve anestezi teknisyeni arkadaşlarıma ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalları'nda görevli Birsen Abla başta olmak üzere hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca her konuda benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve hep yanımda olan anneme, babama ve ablalarıma her şey için çok teşekkürler

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET .....	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Ağrı .....	3
2.2. Ağrı Sınıflaması.....	4
2.2.1. Akut Ağrı .....	4
2.2.1.1. Yüzeysel Ağrı .....	4
2.2.1.2. Derin Somatik Ağrı .....	5
2.2.1.3. Visseral Ağrı.....	5
2.2.2. Kronik Ağrı .....	5
2.3. Ağrı Yolları.....	5
2.3.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar .....	5
2.3.2. Birinci Sıra Nöronlar .....	6
2.3.3. İkinci Sıra Nöronlar .....	6
2.3.4. Spinotalamik Yol .....	6
2.3.5. Alternatif Ağrı Yolları .....	7
2.3.6. Üçüncü Sıra Nöronlar .....	7
2.4. Postoperatif Ağrı.....	8
2.4.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerinde Etkisi.....	9
2.4.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri .....	9
2.4.1.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri.....	9
2.4.1.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri .....	9
2.4.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri.....	9
2.4.1.5. Hematolojik Etkileri .....	9
2.5. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler .....	10
2.5.1. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) .....	10
2.5.1.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Terimler .....	11
2.5.1.2. Hasta Kontrollü Analjezi Endikasyonları.....	11
2.5.1.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları .....	11
2.5.1.4. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yöntemleri .....	12
2.5.1.5. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Ajanlar .....	12
2.6. Opioid Analjezikler.....	12
2.6.1. Sistemik Etki Mekanizmaları.....	12
2.6.2. Opioid Reseptörleri .....	13
2.6.3. Opioidlerin Sınıflandırılması .....	13
2.6.4. Tramadol .....	14
2.7. Preemptif Analjezi .....	16
2.7.1. Preemptif Analjezi Uygulamalarında Yöntem ve İlaçlar.....	18
2.7.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Artıracak Faktörler .....	20

2.8. Pregabalin .....	20
2.8.1. Etki Mekanizması /Farmakodinamik Özellikleri .....	21
2.8.2. Nöropatik Ağrı Sendromlarında Pregabalin Kullanımı .....	22
2.8.3. Farmakokinetik Özellikler .....	23
2.8.4. Pregabalinin Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar .....	24
2.8.5. Pregabalinin Yan Etkileri .....	24
2.8.6. Pregabalin ile İlaç Etkileşimleri .....	24
2.9. Parasetamol .....	24
2.9.1. Farmakokinetik Özellikleri .....	25
2.9.2. Farmakodinamik Özellikleri .....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	29
3.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Değerlendirilmesi .....	31
3.1.1. Verbal Raiting Skala (VRS) .....	31
3.1.2. Vizüel Analog Skala (VAS) .....	31
3.1.3. İstatistiksel İncelemeler .....	32
4. BULGULAR .....	33
4.1. Demografik Bulgular .....	33
4.2. Operasyon ile İlgili Bulgular .....	33
4.3. Preoperatif ve Peroperatif Ölçülen Parametreler .....	34
4.4. Postoperatif Ölçülen Parametreler .....	38
5. TARTIŞMA .....	50
6. SONUÇ .....	59
7. KAYNAKLAR .....	60
8. ÖZGEÇMİŞ .....	71

## TABLO LİSTESİ

<b><u>Tablo No</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Postoperatif Analjezide Kullanılan Yöntemler.....	10
Tablo 2. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri.....	13
Tablo 3. Verbal Raiting Skala (VRS) .....	31
Tablo 4. Vizüel Analog Skala (VAS) .....	32
Tablo 5. Hastaların demografik verileri .....	33
Tablo 4. Operasyon ile ilgili bilgiler .....	33
Tablo 7. Pre ve peroperatif Satürasyon değerleri (%).....	34
Tablo 8. Pre ve peroperatif kalp atım hızları (atım/dakika) .....	35
Tablo 9. Pre ve peroperatif sistolik arter basınçları (mmHg).....	36
Tablo 10. Pre ve peroperatif diyastolik arter basınçları (mmHg).....	37
Tablo 11. Operasyon sonrası uyanma .....	38
Tablo 12. Postoperatif verbal rating scala değerleri.....	38
Tablo 13. Postoperatif visual analog scala skorları .....	40
Tablo 14. Postoperatif talep edilen analjezik doz sayısı .....	41
Tablo 15. Postoperatif verilen analjezik doz sayısı.....	43
Tablo 16. Postoperatif tüketilen toplam tramadol miktarı .....	44
Tablo 17. Postoperatif ek analjezik ihtiyacı .....	45
Tablo 18. Postoperatif bulantı hissi .....	47
Tablo 19. Postoperatif kusma hissi .....	47
Tablo 20. Postoperatif çift görme .....	48
Tablo 21. Postoperatif sersemlik hissi .....	49

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Transdüksiyon .....	3
Şekil 2. Ağrı oluşum süreçleri .....	4
Şekil 3. Ağrı yolları .....	7
Şekil 4. Tramadol'ün kimyasal yapısı.....	14
Şekil 5. Pregabalinin kimyasal yapısı .....	20
Şekil 6. PGB nin etki mekanizması .....	22
Şekil 7. Pre ve peroperatif saturasyon değeri - zaman grafiği .....	34
Şekil 8. Pre ve peroperatif kalp atım hızı - zaman grafiği.....	35
Şekil 9. Pre ve peroperatif sistolik arter basıncı - zaman grafiği .....	36
Şekil 10. Pre ve peroperatif diyastolik arter basıncı - zaman grafiği .....	38
Şekil 11. Postoperatif visual analog scala skorları - zaman grafiği.....	41
Şekil 12. Postoperatif talep edilen analjezik doz sayısı - zaman grafiği .....	42
Şekil 13. Postoperatif verilen analjezik doz sayısı - zaman grafiği.....	44
Şekil 14. Postoperatif tüketilen toplam tramadol miktarı - zaman grafiği .....	45

## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>AMPA</b>	: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>DKB</b>	: Diastolik kan basıncı
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GABA</b>	: Gama amino bütirik asit
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>HKA</b>	: Hasta kontrollü analjezi
<b>İ.m.</b>	: İntramuskuler
<b>İ.v.</b>	: İntravenöz
<b>KAH</b>	: Kalp atım hızı
<b>KTZ</b>	: Kemo reseptör triger zone
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>NMDA</b>	: N-Metil-D-Aspartat
<b>NSAİİ</b>	: Non-Steroid Anti İnflamatuar ilaç
<b>OKB</b>	: Ortalama kan basıncı
<b>SGOT</b>	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
<b>SGPT</b>	: Serum glutamik piruvik transferaz
<b>S.c.</b>	: Subkutan
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>SPSS</b>	: Statistic Package for Social Science
<b>SpO2</b>	: Oksijen saturasyon değeri
<b>WDR</b>	: Wide dynamic rage
<b>VAS</b>	: Visuel Analog Scala
<b>VRS</b>	: Verbal Rating Scala

## ÖZET

### **Preemptif Oral Tramadol-Pregabalin ile Tramadol-Parasetamol Kullanımının Postoperatif Tramadol Tüketimi Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması**

**Amaç:** Çalışmamızda meme küçültme operasyonu uygulanan hastalarda preemptif oral tramadol-pregabalin ve tramadol –parasetamol kombinasyonlarının postoperatif tramadol tüketimi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya meme küçültme ameliyatı yapılacak yaşları 18-65 arasında, ASA I-II grubu 60 hasta alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Operasyondan bir saat önce her üç gruba tramadol 35 mg damla ve I. Gruba (n=20); pregabalin 75 mg tablet, II. Gruba (n=20); parasetamol 500mg tablet verildi. Grup III (n=20) kontrol grubu olarak kabul edildi. Yine her üç gruba operasyon bitiminden 30 dakika önce 1 mg/kg iv tramadol ve 10 mg metoklopramid HCL yapıldı ve postoperatif hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulaması ile tramadol (100cc % 0,09 serum fizyolojik içerisine 300 mg konulup, 0,2 mg/kg HKA doz,15 dk kilitli kalma süresi) infüzyonuna başlandı. Grupların peroperatif hemodinamik parametreleri, postoperatif ekstübasyon, göz açma, sözlü uyaranlara yanıt süreleri, 24 saatlik ağrı skorları (Verbal Rating Skala; Vizüel Analog Skala),toplam tramadol tüketimleri, ek analjezik ihtiyaçları ve olası yan etkiler kaydedildi ve değerlendirildi.

**Bulgular:** Grupların demografik özellikleri benzerdi ve peroperatif hemodinamik parametrelerde klinik açıdan anlamlı farklılık yoktu. Yine postoperatif ekstübasyon, göz açma, sözlü uyaranlara yanıt süreleri, ağrı skorları, toplam tramadol tüketimleri birbirine benzerdi. Bununla birlikte Verbal Rating Skala 24. saat ölçüm değeri Grup I’de diğer gruplardan daha düşük saptandı (p=0,023). Tramadol tüketiminde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmakla birlikte tüketilen toplam tramadol miktarı 120 mg ve altı 121 mg ve üzeri olarak gruplandırıldığında Grup I’de tramadol tüketimi diğer iki gruptan daha düşük saptandı. Postoperatif 12. saatteki ek analjezik gereksinimi de Grup II’de diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Yan etkiler açısından karşılaştırıldıklarında ise postoperatif 5. dakikada; çift görme Grup II’de Grup I ve Grup III’den daha yüksek oranda (p=0,020), sersemlik hissi ise Grup I’de Grup II ve Grup III’den daha düşük oranda (p=0,045) saptandı.

**Sonuç:** Meme küçültme operasyonlarında preemptif oral yoldan uygulanan düşük doz tramadol (35 mg), tramadol-parasetamol ve tramadol-pregabalinin intraoperatif hemodinamiyi etkilemediği, postoperatif HKA ile kombine edildiğinde postoperatif ağrı skorlarının ve 24 saatlik total tramadol tüketiminin ve 12. saat dışında ek analjezik gereksiniminin fark göstermediği, tek başına oral tramadole göre tramadol-pregabalin veya tramadol-parasetamolun üstünlük sağlamadığı kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Preemptif analjezi, pregabalin, tramadol damla, hasta kontrollü analjezi



## ABSTRACT

### **The Comparison of The Efficacy of Preemptive Oral Pregabalin- Tramadol Combination and Parasetamol Tramadol Combination Usage on The Postoperatif Tramadol Consumption in Breast Reduction Operation**

**Purpose:** In our study we aimed to compare the efficacy of preemptive oral tramadol-pregabalin and tramadol-parasetamol combination usage on the postoperatif tramadol consumption in patients undergoing breast reduction operation.

**Material and Methods:** In our study ASA I-II, aged 18-65, 60 patients who are undergoing breast reduction were included. Patients randomly divided into three groups. Each of the groups were received 35 mg drop tramadol one hour before the operation. In addition to this, to Group I (n=20) patients 75 mg tablet pregabalin and to Group II (n=20) patients 500 mg tablet parasetamol were given, and Group III (n=20) patients accepted as control group. 30 minutes before the end of operation 1mg/kg i.v. tramadol and 10mg metoklopramid HCL were administred, and tramadol infusion as intravenous patient controlled analgesia (PCA) application (300 mg diluated with 0.09% 100cc SF, 0.2 mg/kg PCA, 15 min locked in time) was started postoperatively to all groups. Peroperative haemodynamic parameters, extubation, open eyes time, response time to the verbal stimuli, postoperative 24 hour pain scores (Verbal Rating Scale, Visvisual Analogue Scale), total tramadol consumption, additional analgesic requirement and side effects were recorded and evaluated.

**Results:** Demographic features of the groups were similar and peroperative haemodynamic parameters were not clinically different significantly. Postoperative extubation, disillusion, response time to the verbal stimuli, postoperative pain scores, total tramadol consumption, and additional analgesic requirement of groups were similar. Beside of this postoperative 24. hour Verbal Rating Scale value was lower in group I than the other groups ( $p=0.023$ ). Although there was no significantly difference of total tramadol consumption between the groups, if we considerate total tramadol consumption as less and equal to 120 mg and over 120 mg, total tramadol consumption of Group I was lower than other groups. In addition to this postoperative 12. hour additional analgesic requirement was higher in Group II than Group I and Group III. In compration of side effects at postoperative 5. minute diplopia was higher in Group II than Group I and Group III ( $p=0.020$ ) and dizziness value was lower in Group I than Group II and G group III ( $p=0.045$ ).

**Conclusion:** Application of preemptive oral low dose tramadol (35 mg), tramadol-parasetamol and tramadol-pregabalin, in patients undergoing breast reduction operation did not affect intraoperative haemodynami significantly as clinically, and when combined with postoperatif PCA also does not cause any differences among postoperative pain scores, 24 hours total tramadol consumption and additional analgesia requirement except 24. hour. We concluded that use of tramadol-pregabalin or tramadol-parasetamol is not superior to single oral tramadol usage.

**Key Words:** Preemptive analgesia, pregabalin, tramadol drop, patient controlled analgesia

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif ağrı cerrahi travmaya bağlı ortaya çıkan enflamatuvar sürecin de eşlik ettiği ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Ancak nedeni önceden bilinen ve ortaya çıkması beklenen bir ağrı olması nedeniyle diğer akut ağrılardan farklıdır.

Cerrahi sonrası anksiyetenin önemli sebeplerinden biri postoperatif ağrıdır.<sup>1</sup>

Postoperatif ağrı yakın zamanlara kadar cerrahi girişim uygulanan hastaların katlanmak zorunda olduğu doğal bir süreç olarak algılanmaktaydı. Günümüzde postoperatif ağrının sistemler üzerine olan olumsuz etkilerinin ortaya konmasıyla; postoperatif ağrı tedavisi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni ilaç ve teknikler kullanıma sunulmuş ve postoperatif ağrı tedavisi modern cerrahi pratiğinin vazgeçilmez parçası olmuştur.

Organ sistemleri üzerine olumsuz etkileri olan postoperatif ağrının ortadan kaldırılması organizmanın homeostazisi için son derece önemlidir.<sup>2</sup> Postoperatif ağrı kişisel farklılıklar göstermekte olup, hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı, cerrahinin tipi, yeri ve süresi, postoperatif komplikasyonlar, preoperatif ve postoperatif uygulanan analjezi teknikleri ve postoperatif bakım kalitesi, etkileyen faktörler arasındadır. Tüm bu bilgilerin ışığında uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi, ameliyat sonrası derlenmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasında önemli bir rol oynar.<sup>3</sup>

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde opioidler, non-opioidler ve lokal anestezipler kullanılmaktadır.<sup>1</sup> Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan opioidlerin sedasyon, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.<sup>4</sup> NSAİİ'lar bulantı, dispepsi, gastrointestinal kanalda mukozal erozyon, perioperatif akut böbrek yetersizliği, kanama bozuklukları ve anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir.<sup>5,6</sup> Lokal anestezi yöntemleri ise genelde kısa ömürlü olup girişimsel işlemler gerekmektedir.

Son yıllarda postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının cerrahi işleme bağlı oluşan stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması preemptif analjezi fikrini gündeme getirmiştir. Cerrahi travmadan önce analjezik uygulanmasının, spinal kordda posttravmatik duyarlılığı ve

sekonder hiperaljeziyi azaltabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>7,8</sup> Nosiseptif stimulusların afferent C lifleri aracılığı ile spinal kord dorsal nöronlarında hipereksitabiliteye neden olduğu gösterilmiştir.

Preemptif analjezinin amacı ise oluşan bu sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrının engellenmesidir. Eğer analjezik tedaviye ağrılı uyarandan sonra başlanırsa, periferik hipersensitivite ve santral sinir sistemi hipereksitabilitesi gelişmiş olabileceğinden böyle olgularda postoperatif ağrı tedavisinde güçlükler yaşanabilmektedir.<sup>7</sup> Preemptif analjezi amacıyla birçok ilaç ve rejyonel blok denenmiştir.<sup>9</sup> Bu ilaçlar arasında lokal anestezipler, NSAİİ'ler, parasetamol ve opioidler başta gelmektedir. Bu kullanılan ajanlar arasında etki düzeylerinde farklılıklar gösterilmiştir.<sup>10</sup>

Tramadol, mü reseptörlerine düşük afiniteyle bağlanan, noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederek spinal kordda ağrı iletimi üzerindeki inhibitör etkileri arttıran sentetik bir opioiddir. Diğer güçlü opioidlere göre daha az yan etkisi olan tramadol; oral, intramuskuler (i.m.), intravenöz (i.v.) ve epidural uygulamalarda kullanılabilir.<sup>11,12</sup>

Pregabalin bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur. Çalışmalar pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ( $\alpha 2$ - $\delta$  proteini) bağlanarak [3H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir.<sup>13</sup> Pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır.<sup>14</sup> Epilepsi, 2 sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği, basit ya da kompleks parsiyel konvülsiyon ve nöropatik ağrının tedavisinde kullanılır.<sup>15-17</sup> Yapılan çalışmalarda pregabalinin postoperatif ağrı tedavisinde yer alabileceği gösterilmiştir.<sup>1,18-20</sup>

Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninergic sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajan olup gastrik mukozal irritasyon, kanama, trombositopeni gibi yan etkileri oluşturmaz.<sup>21,22</sup>

Bu çalışmada meme küçültme operasyonu uygulanan hastalarda preemptif oral tramadol ile pregabalin-tramadol ve parasetamol-tramadol kombinasyonunun postoperatif ağrı skorları, tramadol tüketimi ve yan etkiler üzerindeki etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ağrı

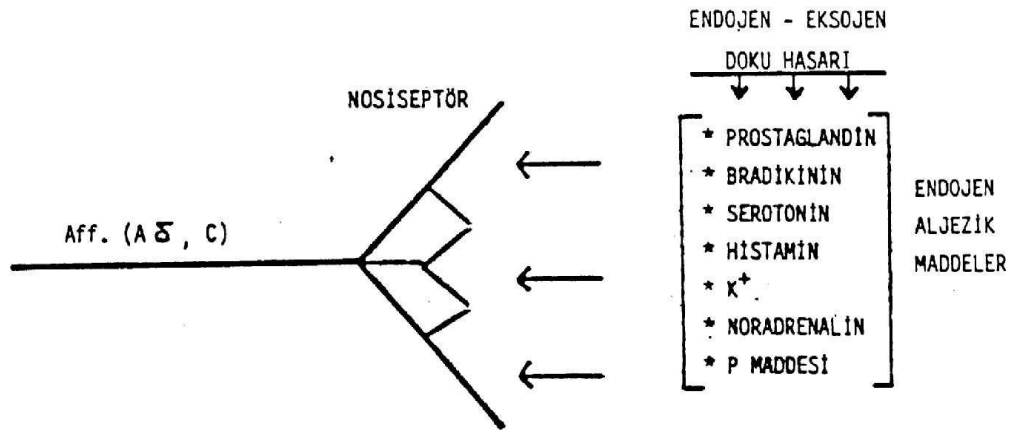
Ağrı vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygudur.<sup>23</sup>

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

Ağrı, sık olarak noksiyöz uyarılar ile başlatılır. Dokularda hasara yol açan veya açabilecek kapasitede olan uyarılara “noksiyöz uyarılar” denir. Santral sinir sistemi noksiyöz uyarıyı araştırarak ve yanıt verecek çeşitli mekanizmalarla donatılmıştır. Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan bu elektrokimyasal olayların bütününe “nosisepsiyon” adı verilmektedir.<sup>24</sup>

Bir uyarının ağrı olarak algılanabilmesi için dört farklı fizyolojik işlem den geçmesi gereklidir.

**Transdüksiyon:** Sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

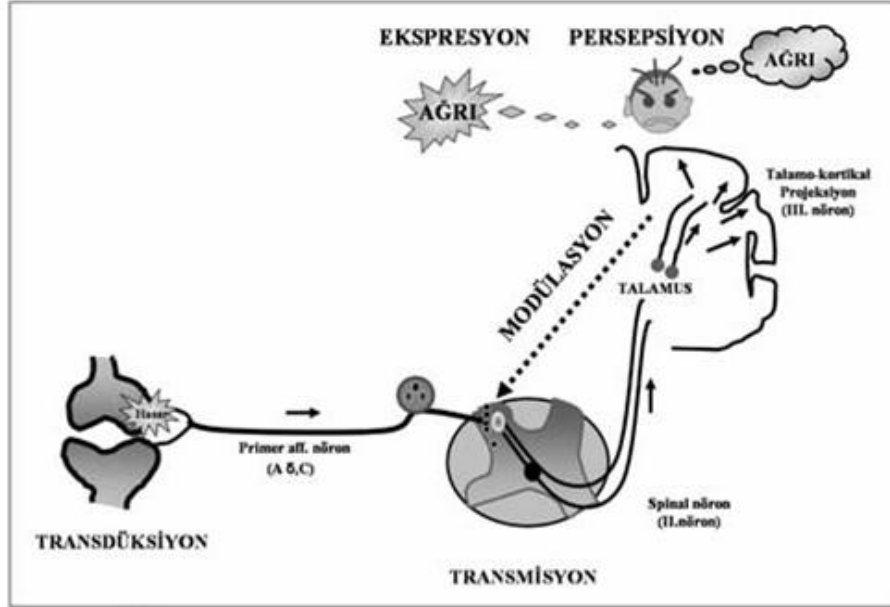


Şekil 1. Transdüksiyon

**Transmisyon:** Oluşan elektriksel aktivitenin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır.

**Modülasyon:** Nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır.

**Persepsiyon:** Diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır.<sup>25</sup>



Şekil 2. Ağrı oluşum süreçleri<sup>26</sup>

## 2.2. Ağrı Sınıflaması

Ağrı, değişik şekillerde sınıflandırılabilir. Aşağıda en sık kullanılan ağrı sınıflamalarından biri verilmektedir

### 2.2.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur.<sup>27</sup>

Hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılar akut ağrı nedeni olabilir. En sık izlenen şekli, posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır. Ağrı, şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur.<sup>28</sup>

#### 2.2.1.1. Yüzeysel Ağrı

Cilt, cilt altı ve mukozalardaki nosiseptif uyarılara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir.<sup>28</sup>

### **2.2.1.2. Derin Somatik Ağrı**

Orjini; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır.

### **2.2.1.3. Visseral Ağrı**

İç organların veya onları örten oluşumların (parietal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört alt tipi tanımlanır:

- Tam lokalize visseral ağrı
- Lokalize parietal ağrı
- Yansıyan visseral ağrı
- Yansıyan parietal ağrı

Çoğunlukla sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte dir.

Parietal ağrı; tipik olarak keskin ve çoğunlukla batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya parietal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik algıların santral sinir sisteminden yansmasıyla ilgilidir.<sup>29</sup>

### **2.2.2. Kronik Ağrı**

Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar.<sup>29</sup>

## **2.3. Ağrı Yolları**

### **2.3.1. Periferden Beyin Korteksine Ağrı İmpulslarını Taşıyan Yollar**

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantiya jelatinozada arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır.<sup>25</sup>

### **2.3.2. Birinci Sıra Nöronlar**

Bunların çoğu aksonlarının proksimal uçlarını medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla her segmente (servikal, torasik, sakral) gönderir. Dorsal boynuz girildikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir.

### **2.3.3. İkinci Sıra Nöronlar**

Afferent lifler medulla spinalise girildikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur. Ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir.

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk 6 lamina dorsal boynuzu oluşturur bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve prensip olarak assendan ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic range = WDR).<sup>27,29</sup> Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronları ise noksiyöz ve nonnoksiyöz afferent impulsları alırlar. I. lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarılara yanıt verir. II. laminaya substantia jelinosa'da denir ve çok sayıda inter nöronları içerir, cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır. III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif olmayan uyarıları kabul ederler. VIII ve IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar.

Morfin spesifik bir laminar etkiye sahiptir. Lamina I ve lamina V hücreleri arasındaki iletim üzerinde ve bunların spontan aktivitesinde supresyon oluşturur (bu iki etki ağrıya yanıt olarak bilinir).<sup>30</sup>

### **2.3.4. Spinotalamik Yol**

Spinotalamik yol, klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nükleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur.<sup>29</sup>

### 2.3.5. Alternatif Ağrı Yolları

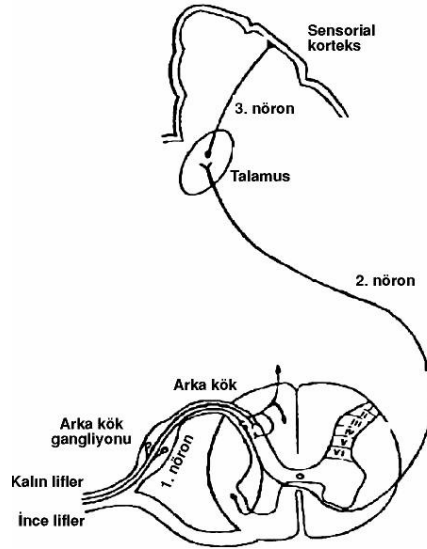
Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar.

Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyuşsal davranışları oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nükleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir.

Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstrüksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur.<sup>27</sup>

### 2.3.6. Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alır ve aksonlarını parietal korteksin posterolateral girus'unun I. ve II. somatosensoriyel alanlarına ve fissura silvi'nin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur.



Şekil 3. Ağrı yolları (sayılar arka boynuz laminalarını göstermektedir)



## 2.4. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir.

Postoperatif ağrı temelde kutanöz, derin somatik ve viseral olmak üzere 3 bileşenden oluşan bir akut ağrıdır. Kutanöz bileşen, kutanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır. Derin somatik bileşen, algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşğin düşmesinin sonucudur. Kas, faysa, plevra veya peritondaki hasarlanmış sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir. Visseral bileşen ise, uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı, künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir.

Postoperatif ağrının ortaya çıkışını, şiddetini, niteliğini ve süresini etkileyen birçok etken ortaya konmuştur.<sup>31</sup> Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- Hastanın fizyolojik ve psikolojik altyapısı
- Hastanın farmakolojik ve psikolojik açıdan preoperatif hazırlığı
- Cerrahinin yeri, niteliği ve süresi
- Postoperatif komplikasyonların varlığı
- Cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan anestezi yaklaşımı
- Postoperatif bakımın kalitesi

Ağrının neden olduğu istenmeyen ve iyileşmeyi geciktiren etkilerinden dolayı postoperatif ağrı kontrolü giderek önem kazanmaktadır. Cerrahiye karşı oluşan stres yanıtta postoperatif ağrının önemli rolü olduğu bilinmektedir. Postoperatif ağrının tedavi edilmemesi sonucunda kortizol, ACTH, glukagon, aldosteron ve katekolaminler gibi katabolik hormonların miktarında artış olurken; insülin, testosteron gibi anabolizan hormonların miktarlarında azalma görülür. Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir.<sup>32</sup> Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler.<sup>24,28</sup>

## **2.4.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerinde Etkisi**

### **2.4.1.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Ağrı ile vücut O<sub>2</sub> tüketimi ve CO<sub>2</sub> üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağrılı uyarılarla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlarda sonucunda spinal reflekse yanıt olarak kas spazmı gelişir. Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, atelektazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelektazi oluşumuna neden olur.<sup>24</sup>

### **2.4.1.2. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkileri**

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O<sub>2</sub> gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemiyi de artırır.

### **2.4.1.3. Gastrointestinal ve Üriner Sistem Üzerine Etkileri**

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusunun yanısıra bağırsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırasıyla ileus ve idrar retansiyonu gözlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülserleri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Abdomendeki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler.<sup>24</sup>

### **2.4.1.4. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri**

Streste hormonal yanıt; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır ve lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar.

### **2.4.1.5. Hematolojik Etkileri**

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lökositlerde artışa, lenfositlerde ise

azalmaya yol açar. Retiküloendotelial sistemde depresyon gözlenir. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır.<sup>30</sup>

## 2.5. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik sağlamak olmalıdır. Postoperatif ağrı için ideal bir tedavi yöntemi yoktur. Hastanın fizik durumu, yaşı, ağrının şiddeti ve beklenen süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınmalı ve mümkünse analjezi yöntemi anestezi uygulanmasının bir parçası olarak anestezi öncesinde planlanmalıdır. Postoperatif ağrı tedavisinde hedef, ağrı ile aşırı sedasyon ve solunum depresyonu arasındaki dar tedavi aralığını yakalamaktır.

**Tablo 1. Postoperatif Analjezide Kullanılan Yöntemler<sup>23</sup>**

İntravenöz, intramuskuler, oral, sublingual, rektal, intranasal, transdermal uygulamalar
-İntratekal uygulamalar (epidural analjezi, spinal analjezi)
-Lokal anestezi ile infiltratif girişimler
-Transkutanöz elektriksel stimülasyon ve elektroakupunktur uygulamaları
-Hipnoz ve telkin yöntemleriyle psikolojik analjezi
-Hasta kontrollü analjezi
-Preemptif analjezi

### 2.5.1. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

HKA, kapalı devre ağrı kontrol sistemi olup, ağrının kontrolünde hastanın aktif rol oynamasını sağlar. Hekimin önceden programladığı dozda ilacı, hastanın ağrısı oldukça kendi kendine uygulayabildiği bir sistemdir. HKA'de iki yöntem vardır:<sup>33</sup>

**Bazal infüzyonlu HKA:** Bu yöntemle bir yandan sürekli bazal infüzyon devam ederken; diğer yandan da ağrısı oldukça, hasta tarafından infüzyon pompasının butonu kullanılarak ek dozlar yapılabilmektedir.

**Bazal infüzyonsuz HKA:** Bazal infüzyon kullanmaksızın sadece hastaların butonu kullandıkları ve kendilerine aralıklı olarak analjezik uyguladıkları yöntemdir.

HKA'nin avantajları; analjezik ilacın plazmadaki konsantrasyonunun sabit bir düzeyde tutulması, daha az dozda ilaçla ve daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanması, hastanın fiziksel aktivitesini daha hızlı kazanması olarak sıralanabilir.

Hastanın analjezik ilacı kendi kendine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi postoperatif ağrıda major etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır.

#### **2.5.1.1. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Terimler**

Terminolojik olarak, HKA konusunda sık kullanılan bazı terimler vardır:<sup>34,35</sup>

**Yükleme dozu (Loading dose):** Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak için analjezik ilacın serum seviyesini analjezik etkinlik oluşturacak düzeye çıkarmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

**Bolus doz (Demand dose):** Hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği doz miktarıdır. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır (başarılı istek). Analjezik ilacın yan etkilerinden kaçınmak amacıyla hastanın her düğmeye basışında bolus dozunun hastaya uygulanmasına izin verilmez (başarısız istek). Analjezik yöntemin etkinliğinin sorgulanmasında başarılı istekler kadar başarısız istek sayısı da önemlidir. Bu istek/bolus oranı (demand/delivery ratio) hastanın ağrı düzeyi, HKA'yi anlama düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında da hekime bilgi verir.

**Bazal infüzyon:** Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçeneği analjezi kalitesini artırmak ve yan etkileri azaltmak için düşünülmüştür.

**Kilitli kalma süresi (Lockout time):**HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Doz aşımı riskini engeller.

**Limitler:** Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girer.

#### **2.5.1.2. Hasta Kontrollü Analjezi Endikasyonları**

Hasta kontrollü analjezinin birincil endikasyonu, parenteral analjezi ihtiyacı olan ve öngörülemeyen çeşitli ağrı paternleri olan hastalardır. Ayrıca, akut şiddetli ağrıda hızlı doz titrasyonu ve doz tespiti için uygulanabilecek bir yöntemdir.<sup>36</sup>

#### **2.5.1.3. Hasta Kontrollü Analjezi Kontrendikasyonları**

Hasta kontrollü analjezi kontrendikasyonları arasında kullanılacak ilaçlara karşı allerji hikayesi, ilaç bağımlılığı hikayesi, mental ya da fiziki nedenlerle cihazı

kullanamayacak hastalar, psikiyatrik hastalar, deneyimsiz sağlık personeli, parenteral analjezik ihtiyacının 24 saatten az olduğu durumlar ve hastanın reddetmesi bulunur.<sup>36</sup>

#### **2.5.1.4. Hasta Kontrollü Analjezi Uygulama Yöntemleri**

HKA yöntemi intravenöz, intramusküler, subkutan, oral, rektal, epidural, intranazal ve sublingual yollarla uygulanabilir.

#### **2.5.1.5. Hasta Kontrollü Analjezide Kullanılan Ajanlar**

Hasta kontrollü analjezide kullanılan ajanlar arasında opioidler, lokal anestezipler, non steroid antiinflamatuvarlar, klonidin, ketamin bulunur. Bunlar arasında en sık kullanılan ilaç grubunu opioid analjezikler oluşturur.<sup>35</sup>

### **2.6. Opioid Analjezikler**

#### **2.6.1. Sistemik Etki Mekanizmaları**

Opioidler papaver somniferum'dan elde edilen ve başta analjezik olarak birçok amaçla kullanılan ilaçlardır. Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler. Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.<sup>29</sup> Santral sinir sistemine etkilerini daha çok  $\mu$  reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duysal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Analjezik dozlarda kullanıldıklarında bilinç kaybına neden olmaz, kan basıncı, kalp ritmi ve kalp atım hızında doğrudan önemli etkiler göstermezler.

Tüm  $\mu$  reseptör agonisti olan opioidler, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki doğrudan depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin CO<sub>2</sub>'ye yanıt verme yeteneğini ve hipoksiye karşı solunumsal yanıtı da azaltırlar.

Ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırarak öfori hali ve sedasyon oluşturur. Öksürük refleksini özellikle kodeinde belirgin olmak üzere baskırlar. Beyin sapındaki kemoreseptör triger zonu (KTZ) uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar.

Kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler.

### 2.6.2. Opioid Reseptörleri

Opioid reseptörleri 1973'te tanımlanmıştır. Birkaç yıl sonra da endojen opioidler bulunmuştur. Bugüne kadar 5 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar; mü ( $\mu$ ) kappa ( $\kappa$ ) sigma ( $\Sigma$ ), delta ( $\Delta$ ) ve epsilon ( $\epsilon$ ) reseptörleridir. Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.

**Tablo 2. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri**

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi $\mu$ 1 Respiratuar depresyon $\mu$ 2 Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta endorfin
Kappa	Respiratuar depresyon Spinal analjezi Sedasyon	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin
Delta	Analjezi Davranışsal ve respiratuar depresyon Epileptojenik etki	Lo-enkefalin  Beta-endorfin
Sigma	Disfori, deliryum, midriyazis Taşikardi, hipertansiyon Halusinasyonlar Respiratuar stimülasyon	Pentazosin  Nalorfin
Epsilon	Stres yanıt	Beta-endorfin

### 2.6.3. Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler yapılarına göre; doğal, sentetik ve yarı sentetik opioidler olarak 3 grupta incelenebilir.<sup>37</sup>

#### a) Doğal Opioidler

- Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
- Benzilzokinolin türevleri: Papaverin

#### b) Sentetik Opioidler

- Morfinan türevleri: Levorfanol
- Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, d-propoksifen

- Benzomorfan türevleri: Pentazosin, fenazosin
- Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin

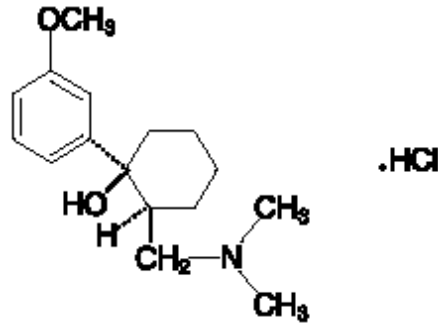
### c) Yarı Sentetik Opioidler

- Tebain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroin, dihidromorfon/morfinon.

#### 2.6.4. Tramadol

Tramadol HCL, yapıca kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, Sentetik bir opioid analjeziktir. Farmakolojik açılımı; Tramadol (1RS, 2RS) - 2 - [(dimethylamino) methyl] - 1 - (3 - methoxyfenyl) cyclohexanol HCl, molekül formülü C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>N HCl olan bir bileşiktir.

Santral etkili analjeziktir. Analjezik etkisini selektif zayıf mü opioid reseptör affinitesiyle göstermektedir. Analjezik etki gücü morfinin 1/10'u kadardır.<sup>38</sup>



Şekil 4. Tramadol'ün kimyasal yapısı

Analjezik etkilerinin bir kısmını serotonin ve norepinefrin alınımının inhibisyonu ile oluşturur.<sup>39</sup> Tramadol'ün santral analjezik etkisinin yanında periferik sinirlerde de lokal anestezi etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>40</sup>

Tramadol hafif ve orta derecede ağrıda morfin ve meperidin kadar etkindir, bununla birlikte şiddetli veya kronik ağrıda etkinliği daha azdır. Doğum ağrısında meperidin kadar etkindir ve neonatal solunum depresyonuna daha az neden olabilmektedir.

Tramadol'ün oral uygulamadan sonraki biyoyararlanımı % 68 iken, intramuskuler uygulamada biyoyararlanımı % 100'dür. Tramadol'ün mü opioid reseptör affinitesi morfinin 1/6000'i kadardır.

Tramadol, rasemik karışım yapısındadır ve sadece enantiomer olana göre daha etkilidir. Tramadol'ün yapısındaki (+) enantiomer, mü reseptörlerini bağlar ve serotonin alınımını inhibe eder. (-) enantiomer yapı ise norepinefrin alınımını inhibe,  $\alpha$ 2-adrenerjik reseptörleri stimüle eder.<sup>39</sup>

Tramadol, hepatik metabolizmaya uğrar ve idrarla atılır. Aktif metaboliti olan O-demetil tramadol de opioid reseptörlerine affinite gösterir. O-demetil tramadol dışındaki diğer tüm metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir.<sup>41</sup> Tramadol'ün eliminasyon yarı ömrü 6 saat, aktif metabolitinin ise 7,5 saat kadardır. Tavsiye edilen doz, iv 1-2 mg/kg veya oral olarak kapsül formunda 50-100 mg/4-6 saat, retard formunda ise 100-200 mg/12 saat'dir. Analjezi oral alımdan sonra 1 saat içinde başlar ve 2-3 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır. Analjezi süresi 6 saat, günlük maksimum doz 400 mg kadardır.<sup>39</sup>

**Solunum sistemi üzerine etkileri:** Tüm opioidler özellikle artmış pCO<sub>2</sub> gibi kimyasal uyarılara meduller merkezin yanıtını azaltırlar. Hayvan deneylerinde CO<sub>2</sub> ile uyarılmış solunum hızı tramadol ile inhibe edilmiştir. Buna karşılık tramadolün bu etkisi morfinden yaklaşık beş kat daha azdır. Tramadol tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmadığı gibi tidal volüm, dakika volumü, arteriyel CO<sub>2</sub>, ventilatuar CO<sub>2</sub> cevabı üzerine de etkisi yoktur.

**Kalp - damar sistemi üzerine etkileri:** Tramadol 5-10 mg/kg'a kadar olan intravenöz uygulamalarda kan basıncında ve kalp hızında hafif artış oluştururken, daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotropur.<sup>42</sup>

**Yan Etkileri:** Tramadol kullanımına ait bildirilen sık yan etkiler; bulantı, kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu, sedasyon ve baş ağrısıdır. Solunum depresyonu ise morfinle eş analjezik düzeyinde uygulansa bile morfinden daha az görülür. Yüksek dozlarda ayrıca konstipasyona ve konvulziyon gibi santral sinir sistemi eksitasyonlarına neden olabilir.<sup>43</sup> Bununla birlikte kabızlık ve sedasyon da diğer opioidlere göre çok seyrek görülen bir problemdir.<sup>44</sup>

Tramadol'ün oluşturduğu analjezi ve oluşturabileceği solunum depresyonu nalokson ile tersine çevrilebilir. Bununla birlikte nalokson nöbet riskini artırır. Tramadol'ün bağımlılık oluşturma potansiyeli çok azdır fakat kötüye kullanım ve fiziksel bağımlılık yapabileceği de bildirilmektedir. Tramadol serotonin alınımını inhibe



etmesinden dolayı monoamin oksidaz enzim inhibitörü alan hastalarda kullanılmamalıdır.<sup>45</sup>

## 2.7. Preemptif Analjezi

Cerrahi girişim sırasında ya da perioperatif dönemde oluşabilecek ağrılı uyarılar sinir sisteminde bazı değişikliklere yol açarak postoperatif ağrı oluşumunun artması üzerine etkisi olduğu bilinmektedir.

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani “Preemptif Analjezi” kavramı ilk defa Crile tarafından 1913 yılında ele alınmıştır.<sup>46</sup>

Preemptif analjezi, oluşacak ağrıdan korunmak ya da oluşacak ağrıyı azaltmak için, söz konusu ağrının yol açacağı mekanizmaları ortaya çıkmadan önlemek amacıyla izlenen yoldur. Santral sensitizasyon fenomeni ile ilgili olayların keşfi ağrı gelişimini önleme çabalarını doğurmuştur. Böylece ağrılı uyaran sonucu sinir sisteminin verdiği ağrı yanıtı ve oluşan ağrı hafızasının geriletebileceği ve hatta önlenebileceği düşünülmüştür.

Preemptif analjezi ya da cerrahiden önce başlatılan analjezi, insizyon ve enflamatuvar hasara bağlı ortaya çıkan santral sensitizasyonu önleyen analjezi şeklinde tanımlanabilir.

Crile<sup>46</sup> genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde yol açacağı değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkacak intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyebileceği ve bunun da postoperatif mortaliteyi, ağrının yoğunluğunu, süresini azaltacağını ileri sürmüştür. Crile'nin bu görüşü ancak 70 yıl sonra Woolf tarafından yapılan hayvan araştırmaları sonunda desteklenmiştir.<sup>47</sup> Woolf yaptığı deneysel çalışmalarda C liflerine elektiriksel uyarı ile uyarılmasının öncesinde ve sonrasında verilen opioidlerin medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerinde farklı etkiler yaptıklarını saptamıştır. Stresten önce uygulanan antinosiseptif tedavi afferent iletide meydana gelen değişiklikleri engelleyerek “preemptif analjezi” adı verilen kavramın doğmasına yol açmıştır.<sup>47</sup>

Periferik doku hasarı sinir sisteminin uyarıya yanıtını iki alanda değişikliğe uğratabilir.<sup>48</sup>

**Periferik sensitizasyon:** Periferik afferent nössiseptif terminallerin eşliğinde düşmeye yol açar.

**Santral sensitizasyon:** Spinal nöronların eksitabilitesinde aktiviteye bağımlı bir artış meydana gelir. Doku hasarı sonrasında normal afferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt ise, santral hipereksitabilite olarakta adlandırılmaktadır.

Cerrahi insizyon alanında oluşan değişiklikler, primer hiperaljezi olarak adlandırılır. Bu alana komşu bölgelerde ise sekonder hiperaljezi ve allodini gözlenir.

Allodini; normal şartlarda ağrısız olan bir uyarı ile ortaya çıkan ağrı duyusunu ifade eder.

İnflamatuar ağrı; periferik dokuda insizyon, yanık gibi travmalar sonucu ortaya çıkar.

Nöropatik ağrıda; sinir kesisi gibi sinir dokusunun direkt hasarlanması söz konusudur.

Preemptif analjezi bir yandan periferik sensitizasyon ve santral sensitizasyonu engellerken, diğer taraftan da inflammatuar ve nöropatik ağrı tiplerini de önlemelidir.<sup>49</sup>

Preemptif analjezi için çeşitli tanımlar yapılabilir:

- Cerrahiden önce başlatılan analjezi
- İnsizyona bağılı olarak ortaya çıkan santral sensitizasyonu önleyen analjezi
- İnsizyon ve inflammatuar hasara bağılı oluşan santral sensitizasyonu önleyen analjezi

Bu farklı tanımlar preemptif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda ortaya çıkan çelişkili sonuçlar nedeniyledir. Cerrahiden önce başlatılan preemptif analjezinin etkili bir yöntem olduğunu savunanlar, bu strateji temel alınarak yapılan birçok çalışmayı örnek göstermektedir.<sup>50,51</sup>

Preemptif analjezinin klinikte etkin bir yöntem olduğunu savunanlar postoperatif analjeziye yaklaşımın hem insizyonel hemde inflammatuar hasarı kapsamı gerektiğini savunmaktadır.<sup>51</sup>

Pasqualicci'ye göre<sup>52</sup> preemptif analjezi ile ilgili çalışmalardaki farklı sonuçların en önemli nedeni konunun sadece cerrahi öncesi başlanan analjezi olarak algılanılarak yeterli analjezik düzey ve yoğunluğa erişilmemesi ve analjezinin preoperatif dönemden başlayarak postoperatif döneme kadar sürdürülmemesidir.

Kissin'e göre<sup>50</sup> preemtif analjezi, sadece fizyolojik ağrıya yönelik olan konvensiyonel perioperatif analjezi stratejisinin aksine patolojik ağrıya yönelik bir yöntem olarak kabul edilmelidir. Kissin; fizyolojik ağrı tedavisinde yeri olmayan, ancak santral sensizitasyon sürecini değiştirerek patolojik ağrıya etkili olabilen ajanlara dikkat çekmektedir. Sonuç olarak santral sensizitasyon iki yolla önlenir; glutamat reseptör agonistleri ile direkt etki veya afferent yolun blokajı ile indirekt etki yaparak.

Kissin bu iki yolun kombine edilmesinin klinik sonuçlardaki iyileşmeyi belirgin olarak arttırabileceğini ileri sürmüştür.<sup>50</sup>

Moiniche,<sup>53</sup> preemtif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda sadece preinsizyonel ve post insizyonel yöntemlerin karşılaştırıldığı 80 çalışmayı ele alarak bunları uygulama metodu ve uygulanan ajana göre sınıflamıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, intravenöz opioidler, intramusküler veya intravenöz NMDA reseptör agonistleri, çeşitli kaudal, epidural, spinal uygulamaları, periferik lokal anestezi uygulamaları ayrı ayrı değerlendirmiştir. Sonuçta hiçbir uygulamada preinsizyonel analjezi uygulanmasının postinsizyonel analjezi uygulamasına göre bir üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Ancak preemtif analjezi yararlıdır çıkarımının aksine Moiniche'in bu derlemedeki çıkarımı iki yönlüdür. Özellikle tek dozlu bir analjezi yönteminin zamanlanması ile ilgili (preinsizyonel-postinsizyonel) yeni çalışmalara artık ihtiyaç yoktur. Bununla birlikte preemtif analjezi ile ilgili yeni çalışmaların analjezi zamanlaması yerine protektif analjeziye, yani ağrı hipersensitivitesinin önlenmesine yönelik olması gerekir.

Niv ve arkadaşlarına göre<sup>54</sup> preemtif analjezi klinik olarak fazla önemli olmasa da istatistiksel olarak anlamlı derecede üstündür.

### **2.7.1. Preemtif Analjezi Uygulamalarında Yöntem ve İlaçlar**

Kullanılacak yöntem ve ilaç seçilirken ağrı patofizyolojisi ve ağrı yollarının her aşamasında etkili olmasına dikkat edilmelidir.<sup>55</sup>

**Lokal Anestezikler:** Tüm impulsların afferent bloğu preemtif analjezi konseptine uygun bir uygulama olarak görülmektedir. Burada önemli olan bloğun santral sensitizasyon öncesi oturması ve postoperatif periyoda kadar etkisini sürdürebilmesidir.<sup>49</sup>

**Non-steroid Antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ):** NSAİ'lerin primer etkileri periferik sensitizasyonu önleme veya azaltmaktır. Bu etkilerini nörotransmitter ve

inflatuar mediatörlerin salınımını önlemesi ile sağlamaktadırlar. NSAİ'larla yapılan çalışmalarda genelde olumsuz sonuçlar ile karşılaşmıştır. Burada NSAİ'ların preoperatif dönemde uygulanmasını kısıtlayan yan etkilerinin önemli rol aldığı düşünülmektedir.<sup>55</sup>

**COX-2 İnhibitörleri:** Siklooksijenaz-2; ateş, inflamasyon, ağrı gibi semptomların en önemli mediatörlerindedir. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden ilaçlar siklooksijenaz-1 ve 2'yi nonselektif olarak inhibe eden NSAİ'ların istenmeyen sistematik etkilerini göstermedikleri için preoperatif dönemde çekincesiz olarak kullanılabilir. Periferik sensitizasyon üzerine beklenen olumlu etkilerinin ötesinde "coxib"lerin dorsal boynuz düzeyinde de etkili olduğu ve santral sensitizasyonu da en aza indirebildikleri gösterilmiştir.<sup>56</sup> COX-2 inhibitörleri, preemptif analjezi ile ilgili olarak gelecekte en çok umut vaat eden ilaçlar olarak görülmekte iken 2004 yılında kardiyak yan etkiler nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır.<sup>57</sup>

**Opioidler:** Spinal korda afferent iletinin modülasyonu ya da nörotransmitter salınımını azaltarak veya postsinaptik reseptörleri bloke ederek veya inhibitör yolları aktive ederek etkilerini sağlayabilirler. Opioidler supraspinal, spinal ve periferik düzeylerde etki göstererek hem santral hem de periferik sensitizasyonu azaltıcı etki göstermektedir. Bilimsel verilere uygun olarak yapılan çalışmalarda opioidlerin gerek intravenöz veya intramüsküler, gerekse epidural uygulamalarında preemptif uygulama ile daha başarılı sonuçlar sağlandığı gösterilmiştir.<sup>58,59</sup> Ancak santral sensitizasyonun başlangıç, devam ve yeniden başlangıç dönemlerinde terapötik düzeyin sağlanıp korunması gerekliliği, opioidlerin istenmeyen etkileri göz önüne alındığında uygulama alanını sınırlamaktadır.<sup>59</sup>

**NMDA Reseptör Antagonistleri:** Spinal kordda çok sayıda NMDA reseptör varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılabilmesi tekrarlayan C lifleri aktivasyonu ile olmaktadır. Oluşan aktivasyon santral hiperalejiyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. NMDA reseptör antagonistleri akut ağrıdan daha çok uzamış inflamatuvar ağrıya ve patolojik ağrıya etkilidir. Ketamin ve dekstrometorfan ile uygulanan preemptif analjezinin postoperatif dönemde başlangıca göre daha iyi bir analjezi oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>49,55</sup>

### 2.7.2. Preemptif Analjezinin Başarısını Artıracak Faktörler

1. Patofizyolojiye uygun yöntem seçimi

2. Multimodal yaklaşım; ağrı oluşumundaki her aşamada (transdüksiyon, transmisyon, spinal modulasyon ve persepsiyon) farklı süreçlerin meydana geldiği görülür. Farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi sinerjik etkileşimle analjezik gereksinimini azaltacağı gibi, başarılı bir analjezi de sağlayacaktır.

3. Yapılacak ameliyatın değerlendirilmesi; ameliyatta ağrılı uyarının beklenen yoğunluğu, doku hasarı, sinir kesisi, insizyon yeri ve boyutu, nosiseptif uyarımın ne kadar süreceği gibi faktörler de değerlendirilmelidir.

4. Hastanın özellikleri

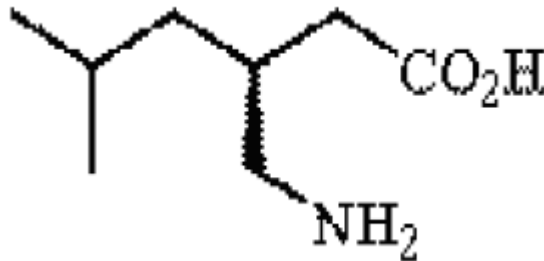
5. Farmakolojik özellikler; hangi ilacın verileceği, hangi yolla verileceği, yarılanma ömrü, oluşabilecek yan etkiler iyice değerlendirilmelidir.

Preemptif analjezi sadece bir zamanlama özelliği olmayıp, uygun doz, şekil ve sürede verilmesi gereklidir. Preemptif analjezide amaç ağrılı uyarana karşı oluşan periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek primer ve sekonder hiperaljeziyi, allodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır.<sup>60</sup>

### 2.8. Pregabalin

3-isobutil  $\delta$ -aminobutirik asidin (GABA) S-(+)- izomeri olan pregabalin kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olarak tanımlanmaktadır.<sup>61-63</sup> GABA'nın üçüncü karbon pozisyonunda alkil türevidir.<sup>64</sup>

Molekuler formülü C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>'dir ve molekuler ağırlığı 159.23'tur.<sup>65</sup>



Şekil 5. Pregabalinin kimyasal yapısı

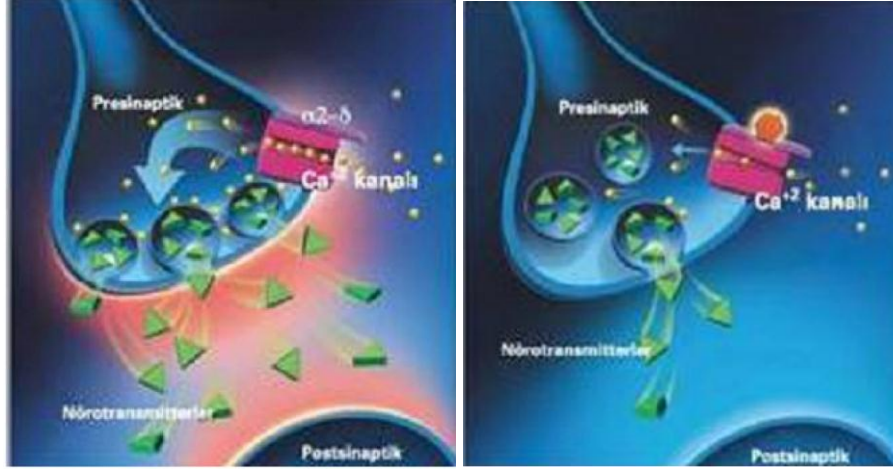
Pregabalin epilepsi, nöropatik ağrı, anksiyete ve uyku bozukluklarında kullanılan ve araştırılan bir ilaçtır.<sup>66-69</sup> Avrupa'da 2004 yılından beri periferik nöropatik ağrı ve parsiyel epilepside kombinasyon tedavisinde, Amerika'da da diyabetik nöropatiyle ilişkili nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. 2005 yılında ise yetişkinlerde parsiyel epilepsi tedavisinde onay almıştır.

### **2.8.1. Etki Mekanizması /Farmakodinamik Özellikleri**

Pregabalin GABA analogu olarak tasarlanmış ancak GABA reseptörleri üzerinden etki etmeksizin presinaptik uçta kalsiyum kanalları aracılı nörotransmitter salınımını bloke ettiği anlaşılmıştır.<sup>70-72</sup> GABA'nın yapısal analogu olmasına rağmen GABA reseptörlerine bağlanmaz.<sup>71</sup> Pregabalinin beyin korteks, hipokampus, amigdala, spinal kord volaj bağımlı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2\delta$  tip 1 alt ünitesine spesifik olarak bağlandığı genetik modifiye fare modelinde gösterilmiştir.<sup>64</sup> Yapılan in vitro çalışmalar, pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ( $\alpha 2-\delta$  proteini) bağlanarak [3H]- gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. Kalsiyum kanallarının bu alt birimine gabapentin'den 6 kat daha güçlü bağlanma afinitesine sahiptir.<sup>73</sup>

Hipereksite nöronlarda voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına potent olarak bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını modüle ederek şekil 1'de gösterildiği gibi glutamat, noradrenalin ve substans P gibi pek çok eksitator nörotransmitterin salınımını azaltır. Böylece postsinaptik reseptörlerin stimülasyonunda azalma oluşur ve nöronlar normal fizyolojik durumuna döner. PGB'in bağlanması ile ilgili önemli bir nokta, normal sinir fonksiyonu değişmezken ektopik aktivitenin azalmasıdır.<sup>74</sup>

Pregabalin reseptör bölgelerine afinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan birçok yaygın ilacın etkisine bağlı yanıtlarda değişikliğe yol açmaz. Pregabalin GABAA veya GABAB reseptörleriyle etkileşime girmez; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez. GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir. Pregabalin, hiperaljezi ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıyla ilgili davranışları önlemektedir.



Şekil 6. PGB nin etki mekanizması<sup>74</sup>

### 2.8.2. Nöropatik Ağrı Sendromlarında Pregabalin Kullanımı

Nöropatik ağrının gelişmesi primer ve sekonder hiperaljezi, periferik ve merkezi sinir sistemi sensitizasyonu ve wind-up (kapanış) fenomeni olarak birtakım değişiklikleri içerir. Geleneksel ağrı tedavilerine iyi yanıt vermemesi yüzünden klinisyenler için ürkütücü bir terapötik sorun oluşturmaktadır.<sup>75</sup> Nöropatik ağrıya yönelik insan ve hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen temel araştırmalar herhangi bir tehdit karşısında sinir sisteminde bir dizi biyokimyasal ve fizyopatolojik değişiklikler geliştiğini göstermektedir. Sinir sisteminin dış uyaranlara karşı sergilediği morfolojik ve işlevsel uyum özelliği nöroplastisite olarak bilinir.<sup>76</sup> Ağrı semptomlarının başlamasında ve bu olayda nörotransmitterler önemli rol oynar. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asitin (AMPA) glutaminerjik alt tipleri ve nörokinin, N-metil- D-aspartat (NMDA) reseptörünü uyararak intraselüler kalsiyum iyonlarının salınımını sağlar ve NMDA reseptörü üzerindeki magnezyum iyon tıkaçını açıp hücre içine Ca<sup>2+</sup> akışına yol açar. Ca<sup>2+</sup> iyonları protein kinaz C aktivasyonunu başlatan fosfolipaz C ve nitrik oksit sentetaz üretimine ve proto-onkogen ekspresyonuna yol açan sekonder araçlar olarak görev yapar. Böylelikle NMDA reseptörünün aktivasyonu nosiseptif sistemin duyarlılığını artırır.<sup>75</sup>

Pregabalin birçok nöropatik ağrı modelinde gabapentin gibi oldukça etkili bir ilaçtır.<sup>67,68,76-82</sup> Ayrıca parsiyel epilepside, anksiyete ve uyku bozukluklarının tedavisinde de etkili bir ilaçtır.<sup>69,83</sup>

Pregabalinin, sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immün antijen, herpes enfeksiyonu, artrit, diabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrı dahil nöropatik ve inflamatuvar

ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif davranışları azalttığı gösterilmiştir. Ancak, duyuşal olarak akut nosisepsiyonu etkilememiştir.<sup>84</sup>

### 2.8.3. Farmakokinetik Özellikler

Pregabalin oral uygulama sonrası, geniş nötral aminoasit (LNAA: large neutral aminoacids) taşıyıcısı aracılığıyla barsaklardan absorbe edilir.<sup>85</sup> Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman süratle absorbe edilip, hem tek hem de çoklu uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı  $\geq$  % 90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin absorpsiyon hızı gıdayla birlikte alındığında düşer ve  $C_{maks}$ 'ta yaklaşık % 25-30 bir azalmaya,  $T_{maks}$ 'ta ise yaklaşık 2,5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de, pregabalinin gıdayla birlikte alınmasının pregabalinin biyoyararlanım derecesi üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır.

Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz. Pregabalin hem kan-beyin bariyeri<sup>86,87</sup> hem de barsakta geniş aminoasitlerin transportundan sorumlu L taşıyıcı sisteminin bir substratıdır.<sup>88</sup> Farelerde, sıçanlarda ve maymun modellerinde kan-beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir.<sup>86,87</sup> Ek olarak, pregabalinin sıçanlardaki plasentayı geçtiği ve süt veren sıçanlarda sütte bulunduğu,<sup>89</sup> hamile sıçanlarda [14C] pregabalinin vücut dağılımında değişiklik olmadığı gösterilmiştir.<sup>86,87</sup>

Pregabalin, klinik araştırmalarda sağlanandan 10 kat daha fazla olan konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivitesine anlamlı hiçbir in vitro etki göstermemiştir.<sup>65,86,90</sup>

Pregabalin ihmal edilebilir metabolizmaya uğradığından ve plazma proteinlerine bağlanmadığından, farmakokinetiğinin diğer ajanlar tarafından metabolik etkileşimler vasıtasıyla ya da proteine bağlanmadaki yerin değişmesi yoluyla etkilenmesi beklenmez. In vitro ve in vivo çalışmalar anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin olmadığını göstermiştir.<sup>86,90</sup>



#### **2.8.4. Pregabalinin Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar**

Bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır Pregabalin, KCFT'lerini bozmaz ama kreatinin klirensi tedaviye başlamadan önce ölçmek gerekir, bu değere göre doz ayarı yapılır. Fibrofog olanlarda nörokognitif değişiklikler nedeniyle (dikkat bozukluğu, konfüzyon gibi) kullanımı kısıtlıdır.<sup>91</sup> İntihar eğilimine neden olabilir. Yoksunluk sendromu olabileceğinden yavaş yavaş kesilmeli.

#### **2.8.5. Pregabalinin Yan Etkileri**

Pregabalin ile görülen yan etkiler arasında baş dönmesi, sersemlik, bulanık görme, uyku hali, bulantı kusma, hipotansiyon, baş ağrısı, halsizlik, halüsinasyon ve ekstremitelerde ödem yer almaktadır.<sup>92,93</sup> Anjiyoödem, hipersensitivite reaksiyonları, ,yüz, cilt, boyunda şişme, rabdomiyoliz, kardiyak PR intervalinde uzama, trombositopeni, libido azalması, intihar eğiliminde artış da görülebilen diğer yan etkiler arasındadır.<sup>94</sup> Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda, en sık görülen yan etkiler arasında baş dönmesi, uyku hali, diplopi ve kilo alma yer almaktadır. Ancak bu tip yan etkilerin, epilepsi tedavisi gibi özellikle yüksek dozlarda (150 ve 600 mg) ve uzun süreli pregabalin kullanımında ortaya çıktığı görülmektedir.<sup>92,93</sup>

#### **2.8.6. Pregabalin ile İlaç Etkileşimleri**

Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz, karaciğerde metabolize edilmez ve böbreklerden değişmeden atılır. Pregabalin klerensi kreatinine oldukça yakındır ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda klerensi oldukça azalır. Kreatinin klerensi 30-60 ml/dak olan ve 4 saatlik hemodializ alan hastalarda doz % 50 oranında azaltılmalıdır. Bilinen ilaç etkileşimleri yoktur.<sup>95,96</sup>

#### **2.9. Parasetamol**

Parasetamol fenasetinin aktif metabolitidir. Analjezik ve antipiretik olarak aspirine alternatiftir, ancak aspirinin anti-inflamatuar etkinliğine sahip değildir. Bu nedenle inflamatuvar durumların tedavisinde etkin değildir. Aspirinin yan etkilerinden çoğuna sahip olmaması nedeniyle pek çok alanda kullanılmaktadır. Analjezik ve

antipiretik etkinliği aspirin ile benzerdir. Anti-inflamatuar etkinliğinin olmaması siklooksijenaz enziminin zayıf bir inhibitörü olmasına ve lezyonlarda bu enzimin yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına bağlıdır. Antipiretik etkinliği ise bu enzimin beyinde daha düşük konsantrasyonlarda bulunmasına bağlı olabilir. Ayrıca diğer NSAİ'ler gibi nötrofil aktivasyonunu engellemez. Tek ya da tekrarlayan dozların kardiyovasküler ya da solunum sistemi üzerine etkisi yoktur. Asit baz dengesizlikleri, gastrik iritasyon oluşturmaz ve kan fonksiyonları üzerine etkisizdir. Parasetamolün 1 gramının infüzyonunu takiben, 20. dakikadan itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları gözlenmiştir.<sup>97</sup>

### **2.9.1. Farmakokinetik Özellikleri**

Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar lineerdir. Onbeş dakikalık 1 gram parasetamol i.v. infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30 µg/ml'dir. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Bir gram parasetamol infüzyonunu takiben, infüzyonun 20. dakikasından itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları gözlenmiştir.

Parasetamol başlıca iki majör hepatik yolla karaciğerde metabolize olur:

**Glukronik asit konjugasyonu ve sülfirik asit konjugasyonu.** Küçük bir fraksiyonu sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinon imine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutatyon oluşumunda öncül olan asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır.<sup>98</sup>

Parasetamol kullanımının nefrotoksisite riski doz bağımlıdır.<sup>99</sup> NSAİ ilaçlardan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır. Uygulanan dozun % 90'ı 24 saat içinde başlıca glukronid (% 60-80) ve sülfat (% 20-30) konjugatları olarak atılır. % 5'ten daha azı değişmeden elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klerensi 18 L/saattir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5-2 saat daha kısadır. Yeni doğanlarda ise bebeklerden yaklaşık 3,5 saat daha uzun olur. Ciddi böbrek

yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klerensi<30ml/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşı hastalarda değişmez. Bu nedenle doz ayarı gerekli değildir.

### **2.9.2. Farmakodinamik Özellikleri**

Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır.<sup>100</sup> Parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dakika içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Parasetamol verilmesini takiben 30 dakika içinde ateşı düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer. Klinik uygulamada parasetamol nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tipik olarak gözlenen ve periferik siklooksijenaz-1(COX-1) inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünölen yan etkileri oluşturmaz.<sup>21</sup> Yakın zaman önce, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek dozlarda bulunan üçüncü ayrı bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol yada NSAİ ilaçlar gibi analjezik antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleri ile inhibe olmamaktadır. COX-3 ün parasetamolün ağrı ve ateşı azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır.<sup>101</sup>

Parasetamolün etki mekanizmasının prostaglandin sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen seratoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen bir etki alanı, parasetamolün etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir.<sup>21</sup> Parasetamolün bir enjektabl formunun varlığı, parasetamolün plazma seviyesi, pik konsantrasyonları ve klinik etkinliği arasındaki ilişkiyi açıklayan farmakodinamiği hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır.

Parasetamolün platelet agregasyonu, kanama zamanı yada ürik asit salınımı üzerine etkisi yoktur.<sup>101</sup> Çalışmalar parasetamolün tek yada tekrarlayan terapötik dozlarının kardiyovasköler yada solunum sistemleri üzerine etkisinin olmadığını ve asit baz değişikliklerinin oluşmadığını göstermiştir.<sup>101</sup> Tek başına kronik özelliği yoktur. Page ve ark., NSAİ ilaç kullanan hastalarda kardiyak dekompanzasyon riskinin iki

katına çıktığını ve belirgin bir doza bağlı etki görüldüğünü öne sürmüşlerdir, bunun da NSAİ ilaçların renal toksisitesi ile ilgili olduğu öne sürülmektedir.<sup>100</sup>

Veriler günde 4 grama kadar olan dozlarda parasetamolün olumlu bir renal güvenilirlik profili olduğunu ve hatta altta yatan renal hastalığı olanlarda ilk seçenek analjezik olarak tercih edilmeye devam ettiğini göstermektedir.<sup>102</sup> Önerilen dozlarda parasetamolün olumlu bir hepatik güvenilirlik profili vardır.<sup>103</sup> Ancak yine de parasetamol kullanımında bazı uyarılarda bulunulmalıdır.

Parasetamol, hepatosellüler yetersizlik, ciddi renal yetersizlik, kronik alkolizm, kronik malnütrisyon, dehidratasyon durumlarında ve alkol alan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Önerilenden daha yüksek dozlar, çok ciddi karaciğer hasarı riskini beraberinde getirir. Karaciğer hasarının klinik bulgu ve belirtileri genellikle ilk olarak iki gün sonra ortaya çıkar, 4-6 gün sonra ise maksimuma ulaşır. Mümkün olduğunca çabuk bir şekilde antidot uygulanmalıdır. Parasetamol gastrik irritasyon, erozyon yada kanama yapmaz. Opioidlerin tersine, parasetamol reseptörlere bağlanma yolu ile ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir, bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaz. İntravenöz parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır.<sup>104</sup> Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak malezi, hipotansiyon, nötropeni, basit deri döküntüsü yada ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektirmektedir.

İntravenöz parasetamolün pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre çok daha fazla olduğu bunun da kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Bu da serebrospinal sıvıda yüksek parasetamol konsantrasyonu ile sonuçlanır. İntravenöz parasetamol ile oral formun tersine 2 grama kadar tavan etki gözlenmemiştir.<sup>105</sup> Parasetamolle oluşturulan analjezi olasılıkla kan beyin bariyerini geçme ve merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin bir sonucudur. Oral parasetamol pek çok farklı cerrahi sonrası durumda ağrıda etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. Ancak, oral tedavilerin cerrahi sonrası kullanımını öneren düzenlemeler, oral parasetamol kullanımının orta şiddetli ağrılarda yada cerrahiden birkaç gün sonra ikinci basamak tedavi ile sınırlı olduğunu göstermektedir. Enjektabl bir formun kullanıma sunulması, parasetamolün postoperatif durumlardaki potansiyel rolünü artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, oral parasetamolle

karşılaştırıldığında, parenteral olarak uygulanan parasetamolün daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu, daha etkin olduğu, daha uzun bir etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır.<sup>106</sup>

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalında gerçekleştirilen çalışmamız hastanemiz etik komite onayı ve hastaların yazılı ve sözlü onayları alındıktan sonra, tek merkezli, randomize tek kör çalışma olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya genel anestezi altında meme küçültme cerrahisi uygulanacak 18-65 yaş arası ASA I-II grubu 60 hasta alındı. İleri derecede sistemik hastalığı bulunan ve çalışma protokolünde yer alan herhangi bir ilaca karşı alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların operasyon öncesi; fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Tüm laboratuvar testleri hastanemizde standart yöntemler kullanılarak yapıldı. Yapılan testlerde tüm hastaların hemoglobin, hemotokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, koagülasyon parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzim değerleri (SGOT, SGPT), kan üre azotu, kreatinin, açlık kan şekeri, total bilirubin değerleri kontrol edildi.

Hastalara preoperatif dönemde; uygulama, ağrının değerlendirilmesinde kullandığımız görsel değerlendirme skalası (vizüel analog skala-VAS), sözel değerlendirme skalası (verbal rating skala-VRS) ve hasta kontrollü analjezi (HKA) hakkında bilgi verildi. Bu bilgilendirmeyi anlayacak kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen toplam 60 hasta (Grup I: 20 hasta, Grup II: 20 hasta, Grup III: 20 hasta) rastgele üç gruba ayrıldı.

Grup I'e; operasyondan bir saat önce Pregabalin tablet 75 mg ve Tramadol damla 35 mg verildi. Operasyon bitiminden 30 dk önce 1mg/kg tramadol iv ve 10 mg metoklopramid HCL iv bolus yapıldı.

Grup II'ye; operasyondan bir saat önce Parasetamol tablet 500 mg ve Tramadol damla 35 mg verildi. Operasyon bitiminden 30 dk önce 1mg/kg tramadol iv ve 10 mg metoklopramid HCL iv bolus yapıldı.

Grup III'e; operasyondan bir saat önce Tramadol damla 35 mg verildi. Operasyon bitiminden 30 dk önce 1mg/kg tramadol iv ve 10 mg metoklopramid HCL iv bolus yapıldı.

Postoperatif analjezi sağlamak amacıyla bazal infüzyonsuz HKA yöntemi kullanıldı. Her üç gruba da postoperatif HKA uygulaması ile tramadol (100 cc SF içerisine 300 mg tramadol konulup, 0, 2 mg/kg HKA doz, 15 dk kilitli kalma süresi) infüzyonuna başlandı. Hastaların bulantısı olduğunda 10 mg metoklopramid HCL iv, ek analjezik gereksinimi olduğunda diklofenak sodyum 75 mg im olarak yapıldı.

Operasyon odasına alınan olgulara rutin monitörizasyon uygulandı. Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB) aralıklarla izlenirken; elektrokardiyogram (EKG), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu ise (SpO<sub>2</sub>) sürekli monitörize edilerek (Drager-Primus anestezi cihazı monitörü) izlendi. Periferik ven kanülasyonunu takiben hastalara ilk saatte 10 mg/kg, idamede 5 mg/kg % 0,9 NaCl infüzyonuna başlandı.

Tüm hastalara; induksiyonda tiopental (3-5 mg/kg), vekuronyum bromid (0,1 mg/kg) uygulandı. Üç dakika sonra sorunsuz endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi; % 50/50 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O ve sevofluran (% 1-2) kullanılarak sürdürüldü. Operasyon süresince standart monitörizasyon olarak hastaların EKG, kalp atım hızı (KAH), non-invaziv olarak sistolik-diyastolik (SKB-DKB) ve ortalama kan basınçları (OKB), periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) değerleri izlendi. Altmış saniyeden daha uzun süreli SKB'nın preoperatif kontrol değerinden % 20 aşağıda olması hipotansiyon, KAH'nın <50/dk olması bradikardi olarak tanımlandı. Hipotansiyon gözlemlendiğinde, öncelikle sıvı tedavisi uygulanması, yanıt alınmazsa sevofluran konsantrasyonunun % 50 oranında azaltılması ve gerektiğinde vazokonstrüktör ajan uygulanması (efedrin 5-10 mg) şeklinde planlandı. Bradikardi geliştiğinde ise, antikolinergik (atropin sülfat 0,015mg/kg) uygulanması planlandı.

Her üç gruba da postoperatif analjezi amacıyla operasyon bitiminden 30 dk önce 1mg/kg iv tramadol yapıldı. Tüm olgulara antiemetik olarak metoklopramid HCL 10mg iv olarak yapıldı.

Cerrahi girişimin sonlandırılmasını takiben her üç grupta da anestezi gazlar kesilerek hastalar % 100 O<sub>2</sub> ile ventile edildi. Kas gevşeticinin etkisini antagonize etmek için intravenöz prostigmin (0,05 mg/kg) ve atropin (0,015 mg/kg) uygulandı. Spontan solunumu geri dönen olguların oda havası solurken, solunum sayısı  $\geq 10$  ve SpO<sub>2</sub>  $\geq$  % 95 olduğunda solunumlarının yeterli olduğuna karar verilerek, trakeal ekstübasyon gerçekleştirildi. Ekstübasyonu takiben hastalar derlenme odasına alındı.

Tam olarak uyanık, aktif ve ağrısını ifade eden olgulara HKA (100 cc SF içerisine 300 mg tramadol konulup, 0, 2 mg/kg HKA doz, 15 dk kilitli kalma süresi) uygulaması başlatıldı. Hastalara ilk 30 dk maske ile 6 L/dk O<sub>2</sub> uygulandı. Hastalar derlenme odasında bulunduğu sürece sürekli SpO<sub>2</sub> takibi yapıldı. Hastaların postoperatif takipleri ilk bir saat anestezi derlenme odasında, daha sonraki saatler ise yattığı klinikte alındı. Olgularda postoperatif VRS düzeyleri, VAS düzeyleri, HKA pompasındaki total tramadol tüketimi ve olası yan etkiler (bulantı, kusma, çift görme, sersemlik vb.) derlenme odasında 5, 10, 15, 30, 45 ve 60.dakikalarda ve hastanın yatırıldığı serviste 4, 8, 12, 24. saatlerde kaydedildi.

### 3.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Değerlendirilmesi

Postoperatif ağrı tedavisi değerlendirilirken; Verbal Raiting Skala (VRS), Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Hastaların ağrı değerlendirmeleri postoperatif dönemde 5, 10, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda derlenme odasında ve hastanın yatırıldığı serviste 4, 6, 12, 24. saatlerde kaydedildi.

#### 3.1.1. Verbal Raiting Skala (VRS)

Postoperatif ağrı Verbal rating skala (VRS) ile değerlendirildi. Verbal rating skala ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. VRS sözel olarak 0 ile 3 arasında numaralandırılmış bir skaladır. Buna göre 0 değeri “ağrı yok” olarak değerlendirilirken 3 “hayal edilebilen” ya da “olabilecek en kötü ağrı” derecesi olarak sınıflandırılır. Hastadan ağrı düzeyini, bu skalayı kullanılarak, sözel olarak iletmesi istenir.

**Tablo 3. Verbal Raiting Skala (VRS)**

0	Hiç ağrı yok
1	Hafif ağrı
2	Orta şiddette ağrı
3	Çok şiddetli ağrı

#### 3.1.2. Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı derecesinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Ağrının şiddetinin yanında efektif komponentinin de ölçümü (hastanın ağrı dolayısıyla



kendisini ne kadar kötü hissettiği) hakkında bilgi verir. VAS, yatay veya dikey ekseninde çizilmiş 10 cm (veya 100 mm) uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda “ağrı yok”, diğer ucunda “hayal edilebilen ya da olabilecek en kötü ağrı” kelimesi bulunur. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere işaret koyması istenir.

En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe cm veya mm cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değeri belirlenir.

**Tablo 4. Vizüel Analog Skala (VAS)**

0-2 cm	Ağrı yok
3-4 cm	Hafif ağrı
5-6 cm	Orta şiddette ağrı
7-8 cm	Şiddetli ağrı
9-10 cm	Dayanılmaz ağrı

### **3.1.3. İstatistiksel İncelemeler**

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında iki alt grup karşılaştırmaları Post Hoc testi olan Bonferroni veya Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi ile yapıldı. Zaman içindeki değişimleri incelemede Tekrarlı ölçümler analizi (Repeated Measurements) kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Her bir grupta 20'şer kadın hasta olmak üzere çalışmaya toplam 60 hasta alındı. Demografik özellikleri değerlendirilirken hastaların yaş, boy ve ağırlıkları göz önünde bulunduruldu. Grup I'de hastaların yaş ortalaması  $37,1 \pm 11,6$  yıl, Grup II'de hastaların yaş ortalaması  $36,5 \pm 8,3$  yıl ve Grup III'de hastaların yaş ortalaması  $32,4 \pm 9,0$  yıl olarak belirlendi. Yapılan karşılaştırmalar sonucunda demografik verilerin benzer olduğu ve gruplar arasında istatistiksel bir farklılığın olmadığı saptandı.

**Tablo 5. Hastaların demografik verileri**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S. Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S. Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S. Sapma Medyan (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	$37,1 \pm 10,59$ 37,5 (19-57)	$36,5 \pm 8,33$ 38 (19-55)	$32,4 \pm 8,96$ 33 (20-53)	0,232
Boy (cm)	$163,75 \pm 8,19$ 165 (150-185)	$162,55 \pm 3,65$ 162,5 (153-169)	$162,75 \pm 4,95$ 163,5 (155-175)	0,790
Kilo (kg)	$76,05 \pm 14,78$ 75 (57-110)	$80,1 \pm 13,66$ 80 (63-110)	$81,45 \pm 18,93$ 80 (50-130)	0,541

### 4.2. Operasyon ile İlgili Bulgular

Sağ ve sol memelerden çıkarılan doku miktarlarının (ortalamada yaklaşık 900 gr) civarında benzer olduğu tespit edildi (sağ meme için  $p=0,850$  ve sol meme için  $p=0,960$ ). Grupların operasyon süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,133$ ).

**Tablo 6. Operasyon ile ilgili bilgiler**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	
Sağ memeden çıkarılan doku miktarı (gr)	$898,95 \pm 416,73$ 850 (210-2045)	$993,3 \pm 516$ 927,5 (178-2268)	$951,2 \pm 618,58$ 740 (215-2318)	0,850
Sol memeden çıkarılan doku miktarı (gr)	$877,8 \pm 382,52$ 860 (220-1996)	$903,65 \pm 433,33$ 861 (169-1865)	$863,2 \pm 534,6$ 679,5 (193-2150)	0,960
Operasyon süresi (dk)	$139 \pm 32,91$ 120 (60-180)	$149,6 \pm 42,35$ 140 (70-210)	$125,75 \pm 20,21$ 120 (90-180)	0,133

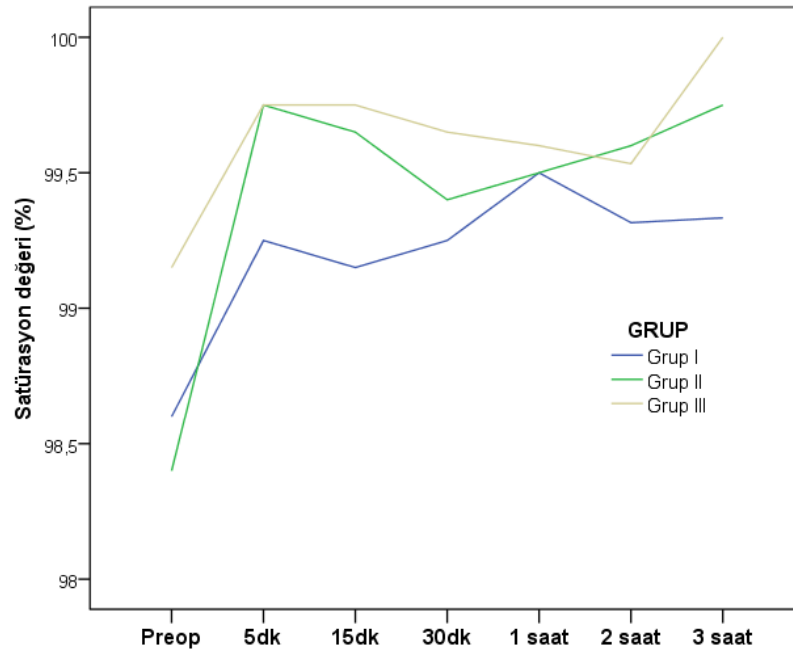
### 4.3.Preoperatif ve Peroperatif Ölçülen Parametreler

Preop ve perop ölçümleri yapılan satürasyon değerleri açısından; özellikle 5. ve 15. dakikalarda gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık görülse de, grupların satürasyon değerlerinin birbirine oldukça yakın olması ve aralarındaki rakamsal farklılığın klinik olarak bir önem arzetmediği gözlemlendi. Takip süresince satürasyon değerinin seyrinin gruplarda benzer olduğu saptanmıştır (p=0,212).

Tablo 7. Pre ve peroperatif Satürasyon değerleri (%)

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	
Preop satürasyon değeri	98,6±1,14 99 (97-100)	98,4±1,5 98,5 (96-100)	99,15±1,14 100 (96-100)	0,164
5 dk satürasyon değeri (%)	99,25±0,85 99,5 (98-100)	99,75±0,55 100 (98-100)	99,75±0,44 100 (99-100)	0,022
15 dk satürasyon değeri(%)	99,15±0,81 99 (98-100)	99,65±0,81 100 (97-100)	99,75±0,44 100 (99-100)	0,022
30 dk satürasyon değeri(%)	99,25±0,72 99 (98-100)	99,4±0,94 100 (97-100)	99,65±0,49 100 (99-100)	0,233
1 saat satürasyon değeri (%)	99,5±0,69 100 (98-100)	99,5±0,83 100 (98-100)	99,6±0,75 100 (97-100)	0,891
2 saat satürasyon değeri (%)	99,32±0,82 100 (98-100)	99,6±0,63 100 (98-100)	99,53±0,74 100 (98-100)	0,506
3 saat satürasyon değeri (%)	99,33±0,52 99 (99-100)	99,75±0,46 100 (99-100)	100±UD* 100 (100-100)	0,238

\* UD = Uygun Değil



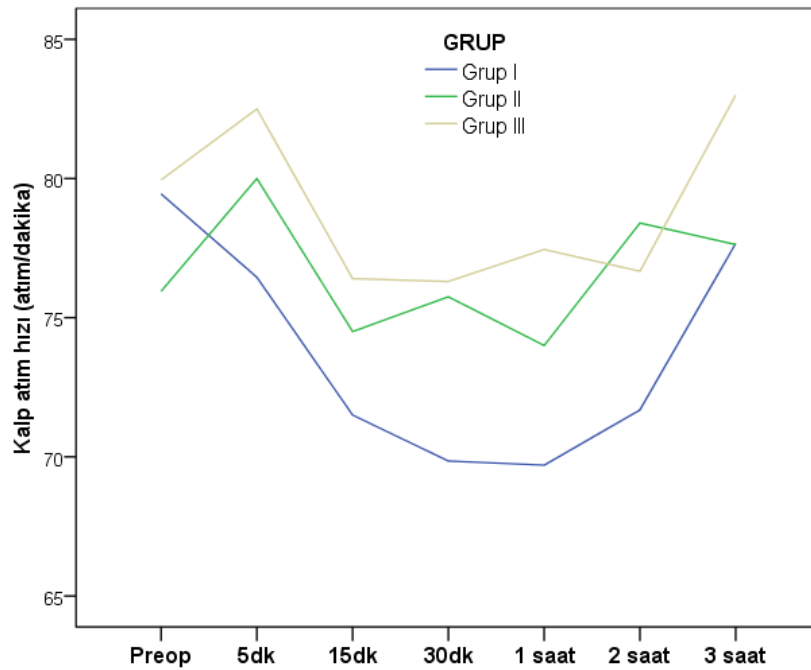
Şekil 7. Pre ve peroperatif satürasyon değeri - zaman grafiği

Kalp atım hızları açısından; 5. dakika ve 1. saat kalp atım hız ölçümleri gruplarda farklılık gösterdiği saptandı (sırasıyla  $p=0,030$  ve  $p=0,036$ ). Grup I'de daha düşük olan kalp atım hızı hiçbir olguda 60 atım/dk altına düşmedi. Kalp atım hızı preop değerine göre operasyon süresince düşüş göstermiş, operasyon sonunda tekrar preop değerine yükselmiştir. Bu değişim gruplarda benzer şekilde olsa da Grup I'de daha düşük seyretti ( $p<0,001$ ).

**Tablo 8. Pre ve peroperatif kalp atım hızları (atım/dakika)**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	
Preop kalp atım hızı (atım/dakika)	79,45±6,64 81,5 (64-88)	75,95±12,67 78 (56-96)	79,95±5,39 82 (67-86)	0,303
5 dk kalp atım hızı (atım/dakika)	76,45±5,29 77 (67-89)	80±7,6 80,5 (65-99)	82,5±7,97 83 (64-96)	<b>0,030</b>
15 dk kalp atım hızı (atım/dakika)	71,5±7,24 71,5 (53-88)	74,5±12,03 72,5 (57-102)	76,4±6,92 75,5 (66-90)	0,233
30 dk kalp atım hızı (atım/dakika)	69,85±7,01 68 (58-84)	75,75±10,47 75,5 (60-98)	76,3±10,94 75 (57-110)	0,072
1 saat kalp atım hızı (atım/dakika)	69,7±8,37 66 (57-94)	74±11,85 74 (55-98)	77,45±6,81 77 (67-88)	<b>0,036</b>
2 saat kalp atım hızı (atım/dakika)	71,68±4,94 72 (62-78)	78,4±11,34 76 (64-96)	76,67±8,49 76 (65-90)	0,061
3 saat kalp atım hızı (atım/dakika)	77,67±3,08 77 (73-82)	77,62±10,47 73 (67-92)	83±UD* 83 (83-83)	0,824

\* UD = Uygun Değil



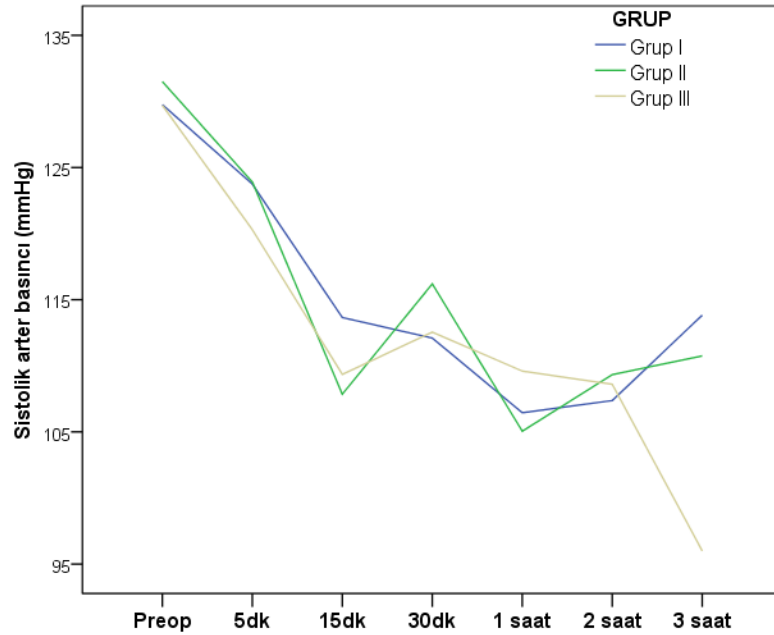
**Şekil 8. Pre ve peroperatif kalp atım hızı - zaman grafiği**

Sistolik arter basıncı değerleri tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında benzer bulunmakla birlikte, operasyon süresince preoperatif değerlere nazaran tüm gruplarda düşüş gösterdi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 9. Pre ve peroperatif sistolik arter basınçları (mmHg)**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	
Preop sistolik arter basıncı (mmHg)	129,75±12,44 129 (113-154)	131,5±24,96 128 (97-199)	129,7±15,54 125 (113-165)	0,940
5 dk sistolik arter basıncı (mmHg)	123,75±16,93 120 (90-165)	123,9±21,75 115,5 (97-181)	120,3±14,83 123 (94-150)	0,777
15 dk sistolik arter basıncı (mmHg)	113,65±12,58 114 (90-140)	107,85±18,77 106,5 (76-141)	109,35±13,48 106 (89-137)	0,461
30 dk sistolik arter basıncı (mmHg)	112,1±15,15 109,5 (90-147)	116,2±16,37 113,5 (88-149)	112,55±13,18 111 (93-138)	0,639
1 saat sistolik arter basıncı (mmHg)	106,45±9,69 109 (86-125)	105,05±12,85 105 (86-132)	109,6±8,76 110 (92-126)	0,385
2 saat sistolik arter basıncı (mmHg)	107,37±14,46 108 (86-130)	109,33±16,81 105 (85-137)	108,6±12,4 106 (94-147)	0,925
3 saat sistolik arter basıncı (mmHg)	113,83±4,49 112,5 (110-120)	110,75±21,69 119 (80-138)	96±UD* 96 (96-96)	0,628

\* UD = Uygun Değil



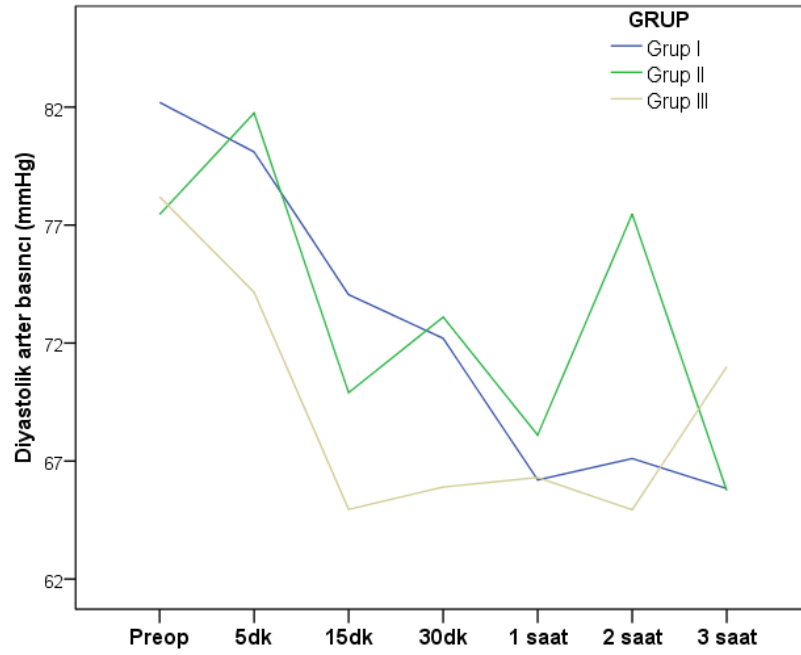
**Şekil 9. Pre ve peroperatif sistolik arter basıncı - zaman grafiği**

Diyastolik arter basıncı, 2. saat ölçümü dışındaki tüm ölçüm zamanlarında birbirine benzerdi. Tüm gruplarda intraoperatif ölçülen değerler preoperatif bazal diastolik arter basıncına oranla daha düşük belirlendi ( $p<0,001$ ). Yapılan Post Hoc testleri sonucunda peroperatif 2. saatteki diyastolik arter basıncı değerinin Grup II'de Grup III'ten daha yüksek değere sahip olduğu görüldü ( $p=0,029$ ).

**Tablo 10. Pre ve peroperatif diyastolik arter basınçları (mmHg)**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Preop diyastolik arter basıncı (mmHg)	82,2±7,74 83 (66-94)	77,45±13,38 75,5 (55-97)	78,2±14,7 72 (57-112)	0,429
5 dk diyastolik arter basıncı (mmHg)	80,1±18,71 76,5 (55-130)	81,75±22,2 76,5 (44-141)	74,15±14,28 74,5 (44-100)	0,406
15 dk diyastolik arter basıncı (mmHg)	74,05±10,68 73,5 (53-95)	69,9±13,22 65 (53-92)	64,95±14,17 64,5 (47-102)	0,088
30 dk diyastolik arter basıncı (mmHg)	72,2±13,35 69,5 (50-95)	73,1±12,76 75,5 (44-92)	65,9±14,39 64,5 (42-98)	0,195
1 saat diyastolik arter basıncı (mmHg)	66,2±9,77 65 (45-84)	68,1±11,09 69 (48-96)	66,3±11,73 66 (41-87)	0,825
2 saat diyastolik arter basıncı (mmHg)	67,11±9,65 66 (50-90)	77,47±15,05 78 (52-101)	64,93±12,65 62 (44-97)	0,017
3 saat diyastolik arter basıncı (mmHg)	65,83±5,08 64,5 (60-72)	65,75±18,21 69 (43-84)	71±UD* 71 (71-71)	0,940

\* UD = Uygun Değil



Şekil 10. Pre ve peroperatif diyastolik arter basıncı - zaman grafiği

Tablo 11. Operasyon sonrası uyanma

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Operasyon bitiminde ekstübasyon süresi (dakika)	4,05±1,82 3 (2-8)	3,25±1,55 3 (1-6)	3,6±2,01 3 (1-10)	0,323
Operasyon sonunda göz açma süresi (dakika)	5,7±2,9 5 (1-10)	5,15±2,41 4,5 (3-12)	5,8±2,71 5 (3-13)	0,647
Operasyon sonunsa sözlü uyarana cevap verme süresi (dakika)	7,1±3,68 6 (2-15)	6,7±2,96 6 (3-14)	7,85±3,3 7 (4-15)	0,432

Operasyon bitiminde ekstübasyon süresi, göz açma süresi ve sözlü uyarılara yanıt verme süresinin gruplar arasında benzer olduğu saptandı.

#### 4.4. Postoperatif Ölçülen Parametreler

Tablo 12. Postoperatif verbal rating scala değerleri

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	N (%)	N (%)	N (%)	
Postop 5 dk verbal rating scala				
0	3 (% 15)	4 (% 20)	5 (% 25)	0,504
1	9 (% 45)	13 (% 65)	8 (% 40)	
2	5 (% 25)	3 (% 15)	5 (% 25)	
3	3 (% 15)	0 (% 0)	2 (% 10)	

Postop 10 dk verbal rating scala				
0	3 (% 15)	4 (% 20)	3 (% 15)	0,673
1	9 (% 45)	11 (% 55)	10 (% 50)	
2	5 (% 25)	5 (% 25)	6 (% 30)	
3	3 (% 15)	0 (% 0)	1 (% 5)	
Postop 15 dk verbal rating scala				
0	0 (% 0)	1 (% 5)	2 (% 10)	0,717
1	10 (% 50)	12 (% 60)	9 (% 45)	
2	9 (% 45)	7 (% 35)	8 (% 40)	
3	1 (% 5)	0 (% 0)	1 (% 5)	
Postop 30 dk verbal rating scala				
0	1 (% 5)	0 (% 0)	2 (% 10)	0,36
1	9 (% 45)	13 (% 65)	7 (% 35)	
2	10 (% 50)	7 (% 35)	10 (% 50)	
3	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 5)	
Postop 45 dk verbal rating scala				
0	0 (% 0)	0 (% 0)	2 (% 10)	0,062
1	8 (% 40)	15 (% 75)	8 (% 40)	
2	12 (% 60)	5 (% 25)	9 (% 45)	
3	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 5)	
Postop 60 dk verbal rating scala				
0	0 (% 0)	1 (% 5)	2 (% 10)	0,297
1	13 (% 65)	16 (% 80)	10 (% 50)	
2	7 (% 35)	3 (% 15)	7 (% 35)	
3	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 5)	
Postop 4 saat verbal rating scala				
0	2 (% 10)	4 (% 20)	2 (% 10)	0,204
1	17 (% 85)	10 (% 50)	12 (% 60)	
2	1 (% 5)	6 (% 30)	5 (% 25)	
3	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 5)	
Postop 8 saat verbal rating scala				
0	2 (% 10)	4 (% 20)	6 (% 30)	0,168
1	17 (% 85)	11 (% 55)	11 (% 55)	
2	1 (% 5)	5 (% 25)	2 (% 10)	
3	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 5)	
Postop 12 saat verbal rating scala				
0	4 (% 20)	3 (% 15)	6 (% 30)	0,659
1	15 (% 75)	14 (% 70)	12 (% 60)	
2	1 (% 5)	3 (% 15)	2 (% 10)	
Postop 24 saat verbal rating scala				
0	5 (% 25)	2 (% 10)	7 (% 35)	0,023
1	15 (% 75)	13 (% 65)	10 (% 50)	
2	0 (% 0)	5 (% 25)	1 (% 5)	
3	0 (% 0)	0 (% 0)	2 (% 10)	

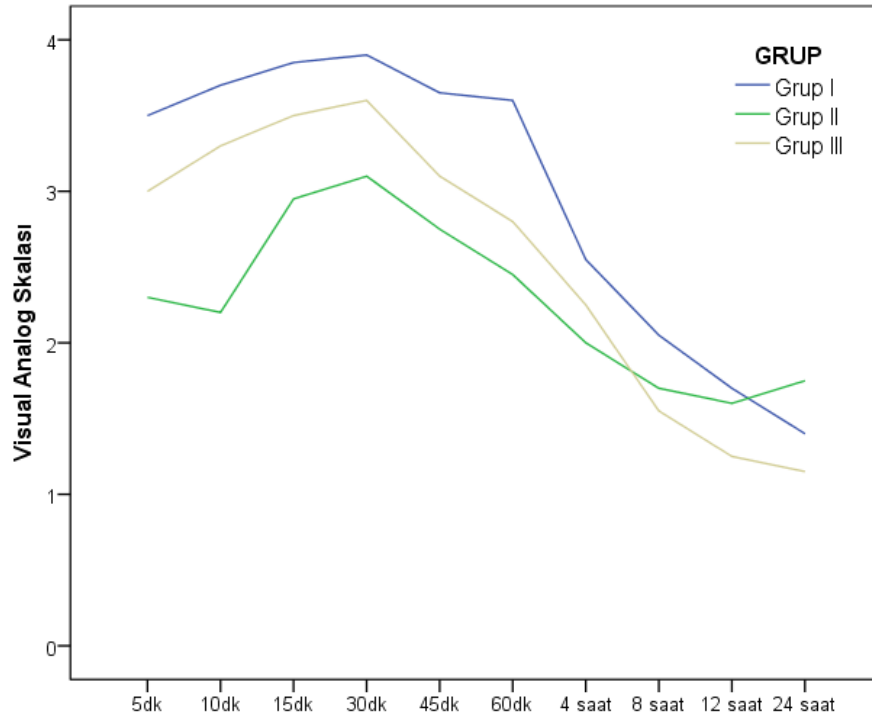
Gruplar Verbal Rating Scala değerleri yönünden karşılaştırıldığında elde edilen skorların benzer olduğu, sadece 24. saat ölçümünde Grup I'in skorunun diğer iki gruptan daha düşük olduğu belirlendi (p=0,023). 24. saat ölçümünde Grup I'deki tüm hastalar 0 veya 1 skorunu alırken, Grup II'deki hastaların 5'i (% 25) ve Grup III'deki hastaların 3'ü (% 15) 2 veya 3 skoruna sahipti. Başlangıçta üç grupta da hastaların VRS skorları çoğunlukla 1 ve üzerinde iken, ilerleyen zamanlarda 0 veya 1'e düştüğü gözlemlendi.



**Tablo 13. Postoperatif visual analog scala skorları**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min-Maks)	
Postop 5 dk visual analog scala	3,5±1,91 3,5 (0-7)	2,3±1,95 2 (0-7)	3±2,38 3 (0-7)	0,135
Postop 10 dk visual analog scala	3,7±2,18 3 (0-7)	2,2±1,91 2 (0-7)	3,3±2,05 3,5 (0-7)	<b>0,038</b>
Postop 15 dk visual analog scala	3,85±1,63 4 (0-6)	2,95±1,88 2,5 (0-7)	3,5±1,91 4 (0-7)	0,191
Postop 30 dk visual analog scala	3,9±1,48 4 (1-6)	3,1±1,65 3 (1-6)	3,6±1,85 4 (0-6)	0,252
Postop 45 dk visual analog scala	3,65±1,6 4 (0-7)	2,75±1,59 2 (1-6)	3,1±1,97 3 (0-6)	0,156
Postop 60 dk visual analog scala	3,6±1,05 4 (1-5)	2,45±1,39 2 (0-6)	2,8±2,02 2,5 (0-6)	<b>0,022</b>
Postop 4 saat visual analog scala	2,55±0,94 3 (0-4)	2±1,21 2 (0-4)	2,25±1,37 2 (0-5)	0,345
Postop 8 saat visual analog scala	2,05±0,89 2 (0-3)	1,7±1,13 2 (0-4)	1,55±1,39 1 (0-4)	0,335
Postop 12 saat visual analog scala	1,7±0,8 2 (0-3)	1,6±0,88 2 (0-3)	1,25±1,07 1 (0-3)	0,295
Postop 24 saat visual analog scala	1,4±0,82 1 (0-3)	1,75±1,25 2 (0-6)	1,15±1,14 1 (0-3)	0,206

Gruplar postoperatif VAS değerleri yönünden karşılaştırıldığında, 10. ve 60. dakikadaki VAS skorları dışında tüm ölçümlerde grupların VAS skorlarının benzer olduğu belirlendi. Postoperatif 10. ve 60. dakikadaki Grup II'deki VAS değerleri Grup I'e oranla daha düşüktü (sırasıyla p=0,042 ve 0,012). Postoperatif takip süresince VAS skorlarındaki değişim incelendiğinde, grupların skorlarının düşüş gösterdiği (p<0,001) ve bu seyrin 3 grupta da benzer olduğu tespit edildi (p=0,088).



Şekil 11. Postoperatif visual analog skala skorları - zaman grafiği

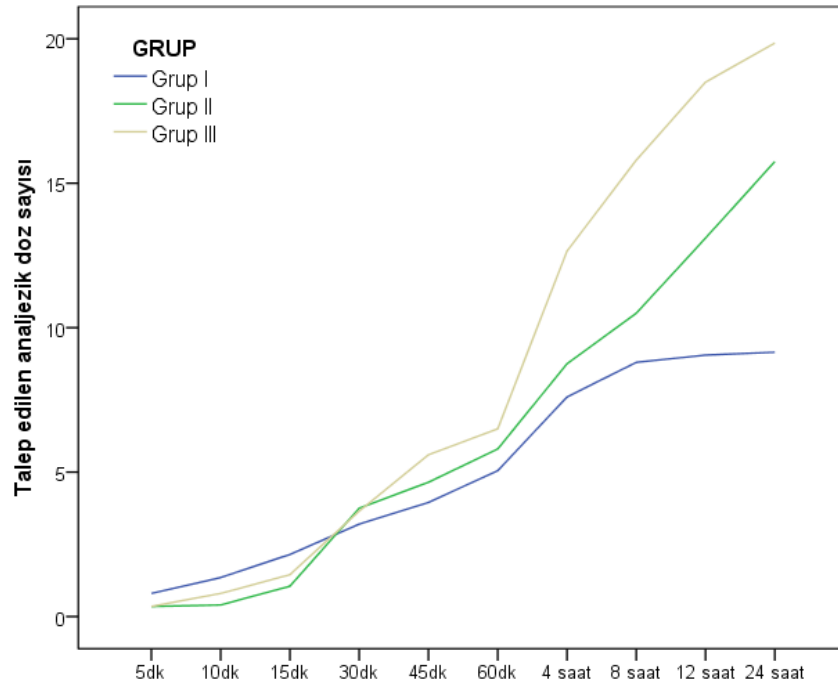
HKA’de postoperatif talep edilen (istek) analjezik doz sayıları incelendiğinde, 15. dakikada talep edilen doz sayıları dışındaki tüm ölçümlerde grupların benzer sayıda analjezik ihtiyacı olduğu görüldü. Postoperatif 15. dakikada Grup I’deki hastaların Grup II’deki hastalara göre daha çok analjezik talep ettiği belirlendi. Postoperatif takip süresince talep edilen analjezik doz sayıları incelendiğinde, tüm hastaların zaman içinde analjezik taleplerinin arttığı ( $p<0,001$ ) ve bu artışın 3 grupta da benzer şekilde olduğu saptandı ( $p=0,247$ ).

Tablo 14. Postoperatif talep edilen analjezik doz sayısı

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Postop 5 dk talep edilen analjezik doz sayısı	0,8±1,28 0 (0-3)	0,35±0,49 0 (0-1)	0,35±0,59 0 (0-2)	0,848
Postop 10 dk talep edilen analjezik doz sayısı	1,35±1,39 1 (0-4)	0,4±0,5 0 (0-1)	0,8±0,95 0,5 (0-3)	0,065
Postop 15 dk talep edilen analjezik doz sayısı	2,15±1,42 2 (0-5)	1,05±1,1 1 (0-5)	1,45±1,5 1 (0-4)	<b>0,036</b>
Postop 30 dk talep edilen analjezik doz sayısı	3,2±1,82 3 (0-7)	3,75±8,03 1,5 (0-37)	3,65±7,19 1,5 (0-33)	0,129

Postop 45 dk talep edilen analjezik doz sayısı	3,95±2,09 4 (0-9)	4,65±8,23 2 (0-38)	5,6±11,91 3 (0-55)	0,263
Postop 60 dk talep edilen analjezik doz sayısı	5,05±2,58 4 (1-11)	5,8±8,33 3,5 (0-38)	6,5±12,98 3 (0-60)	0,275
Postop 4 saat talep edilen analjezik doz sayısı	7,6±3,45 8 (2-15)	8,75±9,46 7 (0-39)	12,65±24,08 4,5 (0-97)	0,335
Postop 8 saat talep edilen analjezik doz sayısı	8,8±3,55 9 (3-15)	10,5±10,4 8 (1-39)	15,8±25,43 6,5 (1-97)	0,636
Postop 12 saat talep edilen analjezik doz sayısı	9,05±3,3 9 (3-15)	13,1±13,13 8,5 (1-45)	18,5±26,47 7 (1-97)	0,898
Postop 24 saat talep edilen analjezik doz sayısı	9,15±3,2 9 (3-15)	15,75±14,72 9 (1-45)	19,85±27,44 9 (1-97)	0,969
Talep edilen toplam analjezik doz sayısı				
≤ 15	20 (% 100)	12 (% 60)	15 (% 75)	<b>0,008</b>
> 15	0 (% 0)	8 (% 40)	5 (% 25)	

Postoperatif 24 saatlik toplam talep sayıları karşılaştırıldığında, toplam talep sayısı Grup I'de 15'i geçmezken, Grup II'de 45'e, Grup III'te ise 97'ye kadar ulaştığı belirlendi. Postoperatif 24 saatlik toplam analjezik talep sayısı 15 ve altı, 16 ve üzeri olarak yeniden değerlendirildi ve analjezik ihtiyacının Grup I'de diğer iki gruba göre daha az olduğu saptandı (p=0,008).

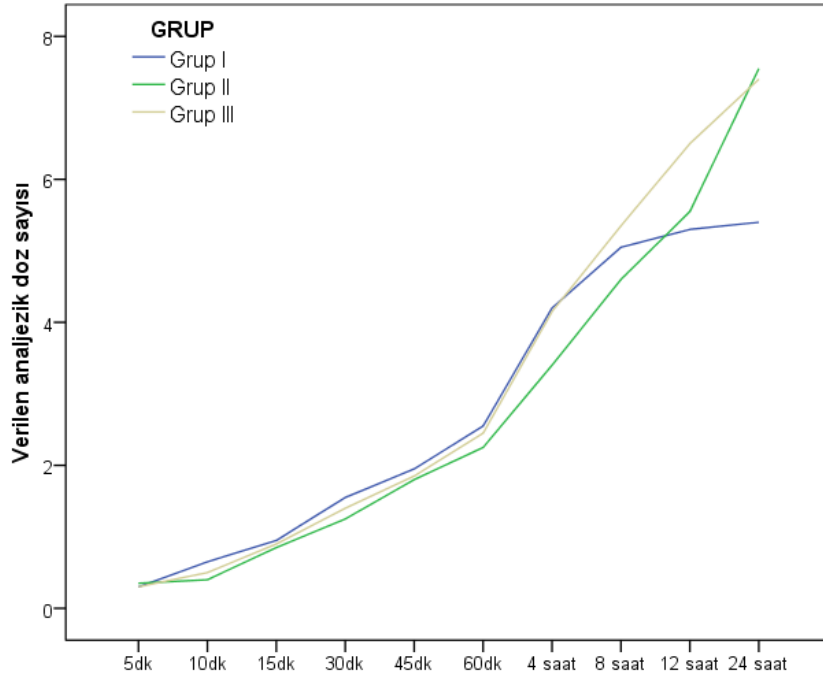


Şekil 12. Postoperatif talep edilen analjezik doz sayısı - zaman grafiği

Talep edilen analjezik dozuna ilave olarak, cihaz tarafından verilen analjezik doz sayıları karşılaştırıldığında, tüm gruplarda zaman içinde verilen doz sayısının arttığı ( $p<0,001$ ), ancak bu artışın gruplar arasında benzer olduğu görüldü ( $p=0,309$ ). HKA ile verilen toplam analjezik doz sayıları 8 ve altı, 9 ve üzeri olarak gruplandırıldığında, Grup I'e verilen doz sayısının diğer iki gruba verilen doz sayısından daha az olduğu saptandı ( $p=0,008$ ). Grup I'in operasyon sonrası ilk 1 saat içinde analjezik ihtiyacı diğer gruplardan daha çok olduğu, ancak takip eden süreçte bu talebin azaldığı, diğer gruplarda ise daha çok arttığı belirlendi.

**Tablo 15. Postoperatif verilen analjezik doz sayısı**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Postop 5 dk verilen analjezik doz sayısı	0,3±0,47 0 (0-1)	0,35±0,49 0 (0-1)	0,3±0,47 0 (0-1)	0,927
Postop 10 dk verilen analjezik doz sayısı	0,65±0,49 1 (0-1)	0,4±0,5 0 (0-1)	0,5±0,51 0,5 (0-1)	0,287
Postop 15 dk verilen analjezik doz sayısı	0,95±0,39 1 (0-2)	0,85±0,59 1 (0-2)	0,9±0,85 1 (0-2)	0,844
Postop 30 dk verilen analjezik doz sayısı	1,55±0,6 2 (0-2)	1,25±0,64 1 (0-2)	1,4±1,19 1,5 (0-4)	0,414
Postop 45 dk verilen analjezik doz sayısı	1,95±0,76 2 (0-3)	1,8±0,95 2 (0-3)	1,85±1,39 1,5 (0-5)	0,820
Postop 60 dk verilen analjezik doz sayısı	2,55±0,89 2 (1-4)	2,25±1,07 2 (0-4)	2,45±2,19 2 (0-10)	0,510
Postop 4 saat verilen analjezik doz sayısı	4,2±1,36 4 (2-6)	3,4±1,76 3 (0-6)	4,15±4,09 2,5 (0-16)	0,286
Postop 8 saat verilen analjezik doz sayısı	5,05±1,39 5 (2-8)	4,6±2,85 4,5 (1-12)	5,35±4,69 3 (1-16)	0,483
Postop 12 saat verilen analjezik doz sayısı	5,3±1,49 5 (2-8)	5,55±3,86 5 (1-16)	6,5±4,93 4 (1-17)	0,879
Postop 24 saat verilen analjezik doz sayısı	5,4±1,54 5,5 (2-8)	7,55±5,98 6 (1-22)	7,4±5,3 5 (1-20)	0,861
Verilen toplam analjezik doz sayısı				<b>0,008</b>
≤ 8	20 (% 100)	12 (% 60)	14 (% 70)	
> 8	0 (% 0)	8 (% 40)	6 (% 30)	



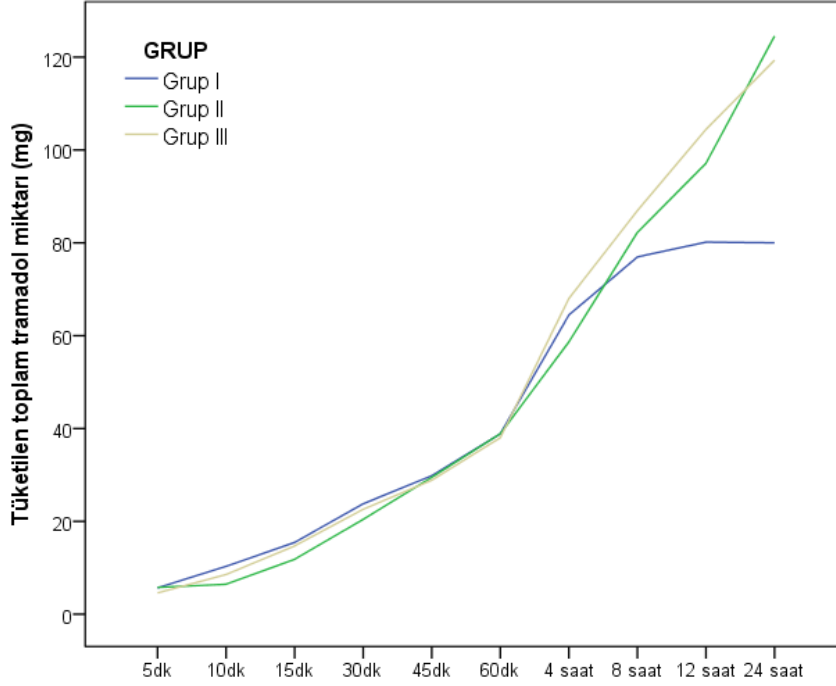
Şekil 13. Postoperatif verilen analjezik doz sayısı - zaman grafiği

Gruplar tüketilen toplam tramadol miktarı açısından karşılaştırıldığında, tüm gruplarda zaman içinde tüketilen toplam tramadol miktarının arttığı ( $p<0,001$ ), ancak bu artışın gruplar arasında benzer olduğu görüldü ( $p=0,293$ ). Tüketilen toplam tramadol miktarı 120 mg ve altı, 121 mg ve üzeri olarak derecelendirildiğinde, Grup I'in tükettiği tramadol miktarının diğer iki gruba göre daha az olduğu saptandı ( $p=0,008$ ).

Tablo 16. Postoperatif tüketilen toplam tramadol miktarı

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Postop 5 dk tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	5,69±8,12 0 (0-20)	5,48±7,8 0 (0-20,8)	4,6±8,45 0 (0-26)	0,84
Postop 10 dk tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	10,32±8,16 13,3 (0-22)	6,14±7,86 0 (0-20,8)	8,55±9,27 5,5 (0-26)	0,361
Postop 15 dk tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	15,47±7,86 14,9 (0-32)	11,24±6,96 13,52 (0-20,8)	14,7±16 13,5 (0-52)	0,534
Postop 30 dk tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	23,79±10,27 24 (0-40)	20,44±10,34 16 (0-41,6)	22,61±22,02 19 (0-78)	0,624
Postop 45 dk tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	29,84±12,86 30,8 (0-60)	28±16,98 25,75 (0-62,4)	28,86±24,37 19,5 (0-80,25)	0,62
Postop 60 dk tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	38,88±15,49 33 (12-80)	36,95±20,77 36 (0-83,2)	38,03±37,18 30 (0-160,5)	0,467
Postop 4 saat tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	64,46±24,97 68 (24-100)	55,73±30,35 60 (0-100)	68±74,62 39 (0-299,25)	0,382

Postop 8 saat tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	76,96±25,16 80 (32-120)	78,83±59,26 60 (13,6-240)	86,96±86,14 46,5 (14-299,25)	0,385
Postop 12 saat tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	80,16±24,26 82 (32-120)	92,96±74,42 67,5 (13,6-320)	104,46±93,16 62 (15-299,25)	0,669
Postop 24 saat tüketilen toplam tramadol miktarı (mg)	80,01±26,31 82 (32-120)	119±99,33 75,68 (13,6-320)	119,34±100,92 65,5 (15-353)	0,965
Tüketilen toplam tramadol miktarı				<b>0,008</b>
≤ 120 mg	20 (% 100)	12 (% 60)	14 (% 70)	
> 120 mg	0 (% 0)	8 (% 40)	6 (% 30)	



Şekil 14. Postoperatif tüketilen toplam tramadol miktarı - zaman grafiği

Grupların operasyon sonrası ek analjezik ihtiyaçları incelendiğinde, sadece 12. Saat ölçümünde gruplar arasında fark saptandı (p=0,043). Bu zaman diliminde Grup II'deki 3 hastada ek analjezik ihtiyacı gözlenirken, diğer iki grupta böyle bir ihtiyaç görülmemiştir.

Tablo 17. Postoperatif ek analjezik ihtiyacı

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Postop 5 dk ek analjezik ihtiyacı				
Yok	20 (% 100)	20 (% 100)	19 (% 95)	0,362
Var	0 (% 0)	0 (% 0)	1 (% 5)	

Postop 10 dk ek analjezik ihtiyacı Yok Var	20 (% 100) 0 (% 0)	20 (% 100) 0 (% 0)	20 (% 100) 0 (% 0)	1
Postop 15 dk ek analjezik ihtiyacı Yok Var	19 (% 95) 1 (% 5)	20 (% 100) 0 (% 0)	20 (% 100) 0 (% 0)	0,362
Postop 30 dk ek analjezik ihtiyacı Yok Var	19 (% 95) 1 (% 5)	20 (% 100) 0 (% 0)	19 (% 95) 1 (% 5)	0,596
Postop 45 dk ek analjezik ihtiyacı Yok Var	19 (% 95) 1 (% 5)	19 (% 95) 1 (% 5)	19 (% 95) 1 (% 5)	1
Postop 60 dk ek analjezik ihtiyacı Yok Var	20 (% 100) 0 (% 0)	19 (% 95) 1 (% 5)	19 (% 95) 1 (% 5)	0,596
Postop 4 saat ek analjezik ihtiyacı Yok Var	16 (% 80) 4 (% 20)	17 (% 85) 3 (% 15)	18 (% 90) 2 (% 10)	0,676
Postop 8 saat ek analjezik ihtiyacı Yok Var	20 (% 100) 0 (% 0)	20 (% 100) 0 (% 0)	19 (% 95) 1 (% 5)	0,362
Postop 12 saat ek analjezik ihtiyacı Yok Var	20 (% 100) 0 (% 0)	17 (% 85) 3 (% 15)	20 (% 100) 0 (% 0)	<b>0,043</b>
Postop 24 saat ek analjezik ihtiyacı Yok Var	20 (% 100) 0 (% 0)	19 (% 95) 1 (% 5)	19 (% 95) 1 (% 5)	0,596

### Yan Etkiler

Gruplar postoperatif bulantı ve kusma açısından değerlendirildiğinde, bulantı ve kusma görülen olgu sayılarının benzer olduğu belirlendi (Tablo 18 ve Tablo 19).

Operasyon sonrası 5. dakika ölçümünde Grup I ve Grup III'te çift görme Grup II'ye göre daha az oranda gözlenirken( $p=0,020$ ), Grup I'de yine postoperatif 5. dakikada, diğer gruplara göre daha az oranda sersemlik hissinin olduğu belirlendi ( $p=0,045$ ) (Tablo 20 ve Tablo 21).

**Tablo 18. Postoperatif bulantı hissi**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Postop 5 dk bulantı hissi				
Yok	18 (% 90)	17 (% 85)	14 (% 70)	0,235
Var	2 (% 10)	3 (% 15)	6 (% 30)	
Postop 10 dk bulantı hissi				
Yok	17 (% 85)	17 (% 85)	15 (% 75)	0,641
Var	3 (% 15)	3 (% 15)	5 (% 25)	
Postop 15 dk bulantı hissi				
Yok	19 (% 95)	17 (% 85)	15 (% 75)	0,208
Var	1 (% 5)	3 (% 15)	5 (% 25)	
Postop 30 dk bulantı hissi				
Yok	19 (% 95)	16 (% 80)	14 (% 70)	0,121
Var	1 (% 5)	4 (% 20)	6 (% 30)	
Postop 45 dk bulantı hissi				
Yok	18 (% 90)	17 (% 85)	14 (% 70)	0,235
Var	2 (% 10)	3 (% 15)	6 (% 30)	
Postop 60 dk bulantı hissi				
Yok	19 (% 95)	17 (% 85)	15 (% 75)	0,208
Var	1 (% 5)	3 (% 15)	5 (% 25)	
Postop 4 saat bulantı hissi				
Yok	18 (% 90)	16 (% 80)	16 (% 80)	0,619
Var	2 (% 10)	4 (% 20)	4 (% 20)	
Postop 8 saat bulantı hissi				
Yok	17 (% 85)	18 (% 90)	16 (% 80)	0,676
Var	3 (% 15)	2 (% 10)	4 (% 20)	
Postop 12 saat bulantı hissi				
Yok	18 (% 90)	18 (% 90)	18 (% 90)	1
Var	2 (% 10)	2 (% 10)	2 (% 10)	
Postop 24 saat bulantı hissi				
Yok	17 (% 89)	19 (% 95)	20 (% 100)	0,327
Var	2 (% 11)	1 (% 5)	0 (% 0)	

**Tablo 19. Postoperatif kusma hissi**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Postop 5 dk kusma hissi				
Yok	18 (% 90)	18 (% 90)	19 (% 95)	0,804
Var	2 (% 10)	2 (% 10)	1 (% 5)	
Postop 10 dk kusma hissi				
Yok	18 (% 90)	18 (% 90)	19 (% 95)	0,804
Var	2 (% 10)	2 (% 10)	1 (% 5)	
Postop 15 dk kusma hissi				
Yok	19 (% 95)	20 (% 100)	20 (% 100)	0,362
Var	1 (% 5)	0 (% 0)	0 (% 0)	
Postop 30 dk kusma hissi				
Yok	18 (% 90)	19 (% 95)	19 (% 95)	0,765
Var	2 (% 10)	1 (% 5)	1 (% 5)	
Postop 45 dk kusma hissi				
Yok	20 (% 100)	19 (% 95)	19 (% 95)	0,596



Var	0 (% 0)	1 (% 5)	1 (% 5)	
Postop 60 dk kusma hissi				
Yok	20 (% 100)	20 (% 100)	20 (% 100)	1
Var	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	
Postop 4 saat kusma hissi				
Yok	19 (% 95)	17 (% 85)	18 (% 90)	0,574
Var	1 (% 5)	3 (% 15)	2 (% 10)	
Postop 8 saat kusma hissi				
Yok	17 (% 85)	18 (% 90)	18 (% 90)	0,851
Var	3 (% 15)	2 (% 10)	2 (% 10)	
Postop 12 saat kusma hissi				
Yok	19 (% 95)	20 (% 100)	19 (% 95)	0,596
Var	1 (% 5)	0 (% 0)	1 (% 5)	
Postop 24 saat kusma hissi				
Yok	19 (% 95)	20 (% 100)	20 (% 100)	0,362
Var	1 (% 5)	0 (% 0)	0 (% 0)	

**Tablo 20. Postoperatif çift görme**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Postop 5 dk çift görme				
Yok	19 (% 95)	15 (% 75)	20 (% 100)	0,020
Var	1 (% 5)	5 (% 25)	0 (% 0)	
Postop 10 dk çift görme				
Yok	19 (% 95)	17 (% 85)	19 (% 95)	0,418
Var	1 (% 5)	3 (% 15)	1 (% 5)	
Postop 15 dk çift görme				
Yok	19 (% 95)	18 (% 90)	20 (% 100)	0,349
Var	1 (% 5)	2 (% 10)	0 (% 0)	
Postop 30 dk çift görme				
Yok	19 (% 95)	18 (% 90)	20 (% 100)	0,349
Var	1 (% 5)	2 (% 10)	0 (% 0)	
Postop 45 dk çift görme				
Yok	19 (% 95)	18 (% 90)	20 (% 100)	0,349
Var	1 (% 5)	2 (% 10)	0 (% 0)	
Postop 60 dk çift görme				
Yok	19 (% 95)	18 (% 90)	20 (% 100)	0,349
Var	1 (% 5)	2 (% 10)	0 (% 0)	
Postop 4 saat çift görme				
Yok	19 (% 95)	17 (% 85)	20 (% 100)	0,153
Var	1 (% 5)	3 (% 15)	0 (% 0)	
Postop 8 saat çift görme				
Yok	20 (% 100)	19 (% 95)	20 (% 100)	0,362
Var	0 (% 0)	1 (% 5)	0 (% 0)	
Postop 12 saat çift görme				
Yok	20 (% 100)	20 (% 100)	20 (% 100)	1
Var	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	
Postop 24 saat çift görme				
Yok	19 (% 95)	20 (% 100)	20 (% 100)	0,362
Var	1 (% 5)	0 (% 0)	0 (% 0)	

**Tablo 21. Postoperatif sersemlik hissi**

Ölçümler	Grup I	Grup II	Grup III	P
	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	Ort±S.Sapma Medyan (Min- Maks)	
Postop 5 dk sersemlik hissi Yok Var	18 (% 90) 2 (% 10)	11 (% 55) 9 (% 45)	13 (% 65) 7 (% 35)	0,045
Postop 10 dk sersemlik hissi Yok Var	18 (% 90) 2 (% 10)	14 (% 70) 6 (% 30)	13 (% 65) 7 (% 35)	0,155
Postop 15 dk sersemlik hissi Yok Var	18 (% 90) 2 (% 10)	16 (% 80) 4 (% 20)	14 (% 70) 6 (% 30)	0,287
Postop 30 dk sersemlik hissi Yok Var	18 (% 90) 2 (% 10)	14 (% 70) 6 (% 30)	16 (% 80) 4 (% 20)	0,287
Postop 45 dk sersemlik hissi Yok Var	18 (% 90) 2 (% 10)	17 (% 85) 3 (% 15)	17 (% 85) 3 (% 15)	0,866
Postop 60 dk sersemlik hissi Yok Var	19 (% 95) 1 (% 5)	17 (% 85) 3 (% 15)	17 (% 85) 3 (% 15)	0,524
Postop 4 saat sersemlik hissi Yok Var	19 (% 95) 1 (% 5)	16 (% 80) 4 (% 20)	17 (% 85) 3 (% 15)	0,364
Postop 8 saat sersemlik hissi Yok Var	19 (% 95) 1 (% 5)	18 (% 90) 2 (% 10)	18 (% 90) 2 (% 10)	0,804
Postop 12 saat sersemlik hissi Yok Var	18 (% 90) 2 (% 10)	17 (% 85) 3 (% 15)	18 (% 90) 2 (% 10)	0,851
Postop 24 saat sersemlik hissi Yok Var	20 (% 100) 0 (% 0)	19 (% 95) 1 (% 5)	18 (% 90) 2 (% 10)	0,349

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde akut postoperatif ağrının tedavisi halen istenilen düzeyde değildir ve olguların yaklaşık % 75'den fazlası cerrahi sonrasında orta derecede veya daha şiddetli ağrıdan şikayet etmektedir. Farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların % 46,4'ünün cerrahi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğu gösterilmiştir.<sup>107</sup> Bir başka çalışmada ise gününbirlik cerrahi hastalarının % 82'sinin operasyon alanından ağrılı biçimde ayrıldığı gösterilmiştir.<sup>108</sup>

Postoperatif dönemde hasta konforu için, ağrının etkin ve komplikasyonsuz bir şekilde giderilmesi önemlidir. İyi bir postoperatif analjezi, ağrının neden olduğu olumsuz etkilerin birçoğunu önlemektedir. Önerilen, ağrı başlamadan ağrı tedavisinin başlatılmış olmasıdır. Bu durum postoperatif dönemde hastanın, stres, anksiyete, morbidite, hastanede kalış süresi ve maliyetini azaltmaktadır.

Cerrahi hasar alanından kaynaklanan ve periferik sinir sistemi yoluyla merkezi sinir sistemine giden nosiseptif uyaran yolların farklı olması, ağrının giderilmesi için kullanılan analjeziklerin de farklı etki mekanizmalarını açıklamaktadır. Postoperatif ağrının tedavisinde opioidlerin kullanımı modern cerrahinin başlangıç dönemleri kadar eski olmakla birlikte, kullanımlarını kısıtlayan yan etkiler gözlenebilir ve yetersiz ağrı kontrolü ile karşılaşılabilir.<sup>109</sup> Opioidler, endojen opioidlerin merkezi sinir sistemindeki spesifik reseptörler üzerindeki etkilerini taklit ederek analjezi sağlar.<sup>110</sup> Akut ağrı modellerinde dorsal boynuz nöronlarının sensitizasyonunun rol aldığı gösterilmiştir.<sup>110,111</sup>

Postoperatif ağrı patogenezinde nöronal plastisite, periferik ve santral sensitizasyon ile COX-2 artışı rol oynamaktadır. Tüm bu mekanizmaların tek bir ajanla ortadan kaldırılması ajanın yüksek dozlarda kullanılmasına ve buna bağlı olarak istenmeyen yan etkilerin daha sık ortaya çıkmasına neden olabilir.<sup>112</sup> Bu nedenle ağrıyı kontrol altına almak amacıyla perioperatif devrede etkili bir postoperatif analjezi için iki ya da daha fazla analjezik ajan veya tekniğin birlikte kullanıldığı multimodal tedaviye gereksinim vardır. Bu yöntemle, yüksek dozlarla ortaya çıkan yan etkiler minimize edilebilmektedir. Asetaminofen, anti-inflamatuar ilaçlar ve gabapentinoidler etkin analjezi sağlarken opioid ihtiyacını ve opioidlere bağlı yan etkileri de azaltırlar.<sup>113</sup>

Tramadol,  $\mu$  reseptörlerde agonist olarak ve santral sinir sisteminde 5HT<sub>3</sub> ve noradrenalin geri alınımını inhibe ederek etki eden bir opioid analjeziktir. Analjezik etkinliği morfin gibi güçlü opioidlerle kıyaslanabilir düzeydedir. Hasta kontrollü analjezide tramadolun morfin kadar etkin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Casali ve ark.<sup>114</sup> genel cerrahi ameliyatları yapılan hastalarda hasta kontrollü analjezi yöntemi ile postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan morfin ve tramadol arasında ağrının giderilmesi açısından bir fark olmadığını göstermişlerdir.

Wang F ve ark.,<sup>115</sup> total abdominal histerektomi geçiren hastalarda yapmış oldukları çalışmada operasyondan 30 dk önce tek doz i.v. uygulanan 100 mg tramadolün postoperatif düşük doz tramadol infüzyonu ve morfin HKA ile kombine edildiğinde preemtif tramadol uygulanmayan gruba göre analjeziyi arttırmakta olduğunu, morfin HKA gereksinimini, bulantı, sersemlik ve uyku halini ise azaltmakta olduğunu bulmuşlardır.

Parasetamol non-steroid antiinflamatuar bir ajan olup, analjezik ve antipiretik etkinliği asetilsalisilik asite benzer, ancak inflamasyon üzerine etkisi azdır. Parasetamol, prostaglandin sentezini sağlayan sinir sistemi siklooksijenazını selektif olarak inhibe eden, santral etkili bir ilaçtır. Spinal serotonerjik yollara dayanan diğer santral mekanizmalar da parasetamolün etki mekanizmasına dahil olabilir. Parasetamolün oral veya iv formu bulunmaktadır. Pettersson ve ark.<sup>116</sup> gününbirlik cerrahi geçiren 35 hastada parasetamolün oral ve iv dozlarını kıyaslamışlardır. Multimodal erken postoperatif ağrı yönetiminin bir parçası olarak kullanılan oral parasetamol i.v parasetamol uygulaması ile kıyaslandığında, büyük ve tahmin edilemeyen farklı plazma parasetamol konsantrasyonuna neden olmuştur. Bu nedenle postoperatif analjezide oral form yerine i.v formun kullanılması önerilmektedir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda, parasetamolün opioidlerle kombine edildiğinde opioid koruyucu (opioid sparing effect) etkilerinin olduğu ve total opioid gereksinimini azalttığı belirtilmektedir.<sup>117,118</sup> Nitekim Filitz J. ve ark.,<sup>119</sup> insanlarda yapmış olduğu deneysel ağrı modelinde de asetaminofen ve tramadol kombinasyonunun supra-additif etki ile analjezi ve antihiperaljezi sağladığı gösterilmiştir. Emir E. ve ark.,<sup>120</sup> spinal vertebral cerrahi geçiren olgularda HKA de düşük doz tramadol/parasetamol ve tramadol kullanımının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında tramadol/parasetamol kombinasyonu uygulanan grupta sadece tramadol uygulanan gruba göre toplam tramadol ihtiyacını, yan etki insidansını, ek analjezik

ihtiyacını ve postoperatif 0. ve 15. dakikalarda Numeric Rating Scala değerlerini önemli derecede düşük bulmuşlardır.

Schug SA,<sup>121</sup> klinikte kullanılan 325mg parasetamol ve 37, 5mg tramadol kombinasyonunda (fiks doz oranı 8, 7/1) sinerjik etki sağlayan oranın kullanıldığını ve parasetamol ile tramadolun tamamlayıcı farmakokinetik profiller gösterdiğini belirtmişlerdir. Parasetamol hızlı etki göstererek, doz alımından 20 dk sonra analjezik etkinliği başlamakta ve ardından analjezik etkinliğin azaldığı dönemde tramadol devreye girmektedir (tramadol doz alımından yaklaşık 50dk sonra etkin olmaya başlayıp etkinliği rölatif plato düzeyi oluşturarak zaman içinde yavaşça azalmaktadır). Nitekim, diş ağrısı çeken çok sayıda hastayı içeren bir meta-analizde parasetamol tramadol kombinasyonun tek başına parasetamol kullanımı gibi hızlı etkinlik gösterdiği (17-18 dk) fakat bu etkinliğin birkaç saat sürdüğü gösterilmiştir. Dhillon S,<sup>122</sup> erişkinlerde hafif-şiddetli ağrı tedavisinde tramadol/parasetamol (Zaldiar; 37, 5mg/ 325 mg) kombinasyonunun farmakolojik özelliklerini, klinik etkinliğini ve tolerabilitesini araştırmıştır. Sabit doz tramadol/parasetamol kombinasyonu orta şiddetli ağrı tedavisinde hızlı etki etmekte, uzun süre multimodal analjezi sağlamakta genel olarak iyi tolere edilebilmektedir.

Bu kombinasyon güvenli bir analjezik etkinliğe sahip olmasının yanısıra toksisitesinin minimal olması, gastrointestinal, renal sistem ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkisinin olmaması, platalet fonksiyonlarını etkilememesi ve immünsupresif etki oluşturmaması gibi avantajlara da sahiptir.

Parasetamol-tramadol kombinasyonun analjezik etkinliğinin kas-iskelet sistemi veya postoperatif ağrısı olan hastalarda parasetamolden daha iyi olduğu, bununla birlikte tramadol tedavisi ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir. Nitekim, tramadol/parasetamol kombinasyonunun tek başına tramadol uygulamasına üstün olmadığını destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Ali M. ve ark,<sup>123</sup> günübirlik laparoskopik cerrahide tek başına tramadol ile tramadol/parasetamol kombinasyonunun analjezik etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, analjezik gereksiniminde azalma olmaksızın tramadol/parasetamol kullanılan grubunda yan etkilerin azaldığını göstermişlerdir. Tek başına tramadol grubunda (1,5 mg/kg i.v) 8 hastada, iv tramadol (1 mg/kg i.v) ve parasetamol (1 gr oral) verilen grupta 13 hastada ek analjezik gereksinimi olduğunu (p=0,08) ve tek başına tramadol grubunda daha yüksek oranda bulantı ile

karşılaştığını belirtmişlerdir (p=0,001). Bizim çalışmamızda da meme küçültme operasyonu geçirecek hastalar tek başına tramadol ile tramadol-parasetamol ve tramadol-gabapentin kombinasyonlarının analjezik etkinlikleri ve yan etkileri yönünden karşılaştırılmıştır. Parasetamol tramadol grubunda doz seçimi yapılırken sabit doz tramadol- parasetamol kombinasyonu olan zaldiar tablet (37, 5mg tramadol-325mg parasetamol) hedef alınmaya çalışılmış ve operasyondan 1saat önce tramadol grubuna 35 mg tramadol (7 damla) ve tramadol- parasetamol grubuna ise 35 mg tramadol (7 damla) ve 500mg parasetamol tablet oral yoldan uygulanmıştır. Operasyon bitiminden 30dk önce 1mg/kg tramadol iv bolus yapılmış, ve ardından hastalara HKA ile tramadol infüzyonu uygulanmıştır. Postoperatif dönemdeki VRS, VAS değerleri ve 24 saatlik toplam tramadol tüketimi açısından karşılaştırıldığında; diğer çalışmalardakine benzer sonuçlar elde edilmiş; tek başına tramadol grubu ile ve tramadol-parasetamol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gabapentin ve pregabalinin her ikisi de önceleri kliniksel antikonvülsanlar olarak geliştirilmiş olan alkalize- aminobütirik asit analoglarıdır. Bu ilaçlar voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa2-alt birimine bağlanmakta, dolayısıyla glutamat, substans P ve noradrenalini de içeren nosiseptif nörotransmitterlerin salınımını engellemektedirler.<sup>124</sup> Olası etki alanları periferel, primer aferent nöron, spinal nöron ve supraspinal alanlardır.<sup>125</sup>

Cerrahi sonrası ağrının geçici nöropatik bir ağrı olduğu, gabapentinin ve pregabalinin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir.<sup>126</sup>

Nöropatik ağrının ve inflamatuvar hiperaneljezinin deneysel modelleri, gabapentin ve pregabalin gibi gaba-aminobütirik asid analoglarının, antinosiseptif ve antihiperaneljezi özelliklerinin olduğunu göstermiştir. Santral nöronal sensitizasyonun postoperatif ağrı ile amplifikasyona uğrayacağı<sup>47</sup> ve inflamatuvar travma veya cerrahi stimülasyon öncesinde preoperatif gabapentinin verilmesi ile santral sensitizasyonun azaltılabileceği<sup>127</sup> belirtilmiştir. Son kanıtlar, bu antikonvülsanların nöropatik veya kronik ağrı sendromlu hastalar için etkili analjezikler olmalarının yanı sıra bu ilaçların operasyon öncesi preemptif olarak uygulandıklarında etkili postoperatif analjezi sağladıklarını öne sürmektedir.<sup>18,128-130</sup> Bu antikonvülsanların morfinin,<sup>131,132</sup> nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların ve COX-2 inhibitörlerinin<sup>133</sup> analjezik etkilerini

artırabileceği Dirks, Eckhardt, Hurley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda gösterilmiştir.

Pregabalin (S-aminomethyl-5-methylhexaninacid) gabapentinin bir gelişmiş halidir. Tam etki mekanizması belirsiz olmasına rağmen, pregabalin gabapentin ile aynı bağlanma alanına ve benzer farmakolojik profile sahiptir.<sup>134</sup> Pregabalin'in temel etki alanı, periferik ve santral sinir sistemi boyunca yayılan presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının ( $\alpha 2\delta$ ) alt birimi üzerindedir,<sup>134-138</sup> ( $\alpha 2\delta$ ) alt biriminin bağlanma afinitesi gabapentinden altı kat daha güçlüdür.<sup>139</sup> ( $\alpha 2\delta$ ) alt biriminin up-regulasyonu hipersensitizasyon sürecinde önemli rol oynayabileceği spinal sinir hasarı olan sıçanlarda Luo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir.<sup>140</sup>

Hayvan modelindeki bir diğer çalışma gabapentin veya pregabalinin naproksen ile düşük dozlu kombinasyonlarının kullanımının inflamatuvar ağrının klinik tedavisinde terapötik yararlar sağlayabileceğini öne sürmektedir.<sup>133</sup>

Hill ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör çalışmada lokal anestezi altında ağız cerrahisi uygulanan hastalarda 300 mg pregabalin ile 400mg ibuprofenden daha uzun süreli bir analjezi sağlanmış, dental ekstraksiyon sonrası ağrının dindirilmesinde pregabalinin ibuprofenden daha etkili olduğunu göstermiştir. En sık karşılaşılan yan etkilerin sersemlik, uyku hali ve kusma olduğu bildirilmiştir (pregabalin alan hastalarda % 48).<sup>19</sup>

Reuben ve arkadaşları elektif lomber laminektomi uygulanan olgularda pregabalin+celekoksib kombinasyonunun, plasebo ve tek başına uygulamalara göre ağrıyı ve opioid tüketimini daha çok azalttığını bulmuşlardır.<sup>20</sup>

Yine başka bir randomize kontrollü çalışmada laporoskopik histerektomi operasyonu yapılacak kadın hastalarda pregabalin 300 mg ve 600 mg, diazepam 10 mg ile karşılaştırılmıştır. Hastalara ilaçlar rastgele olacak şekilde premedikasyon şeklinde verilmiştir ve 12 saat sonra diazepam 10 mg hariç ilaçlar aynı dozda tekrarlanmış, diazepam grubuna ise plasebo verilmiştir. Postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi sistemi ile oksikodon kullanılmıştır. Her üç grupta da cerrahi sonrası ilk 12 saatte tüketilen oksikodon dozları benzer olarak bulunmuştur. Bununla birlikte cerrahi sonrası 12-24 saat arasında tüketilen oksikodon miktarı pregabalin 600 mg grubunda, pregabalin 300 mg grubundan daha düşük bulunmuştur (0,09vs 0,16 mg/kg; p=0,025).Toplamda tüketilen oksikodon dozu (cerrahi sonrası 0-24 saat boyunca) ise

pregabalin 600 mg grubunda, diazepam 10 mg grubundan daha düşük olarak bulunmuştur (0,34 vs. 0,45mg/kg; p=0,046). Bununla birlikte sersemlik (% 70 - % 35), bulanık görme (% 63-% 14) ve baş ağrısı (% 31 -% 7) insidansı pregabalin 600 mg grubunda diazepam 10 mg grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur.<sup>141</sup>

Diğer bir çift kör randomize kontrollü çalışmada elektif abdominal histerektomi (salpingo-ooferektomi ile birlikte veya tek başına) uygulanacak kadın hastalarda premedikasyonda pregabalin (300 mg) veya lorezapamın (0,5 mg) postoperatif morfin tüketimi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Hastalara intraoperatif 100-200 mikrogram/kg intravenöz morfin uygulanmış, postoperatif analjezi morfin ile hazırlanmış HKA sistemi ile sağlanmıştır. Pregabalin grubunda cerrahi sonrası ilk 24 saatte VRS (verbal numerical rating scala) değeri ve morfin tüketimi (7,11+/-5,57 mg vs. 21,18+/-7,12 mg, p<0,01) daha düşük bulunmuştur. Sersemlik, uykuya eğilim, bulantı ve kusma insidansı her iki grupta da benzer bulunmuştur. Ancak memnuniyet/tatmin skoru pregabalin grubunda daha yüksek bulunmuştur.<sup>142</sup>

Bu çalışmalarda pregabalin sıklıkla 300 veya 600 mg gibi yüksek dozlarda uygulanmış ve genellikle 12 saat sonra ek doz uygulanmıştır. Bornemann ve arkadaşları da tek doz verilen pregabalinin postoperatif opioid tüketimi, mekanik hiperaljezi ve ağrı duyarlılığı üzerine etkisini araştırmışlardır. Hastalara operasyondan 1 saat önce pregabalin (300 mg) veya plasebo vermişlerdir. Pregabalin verilen grupta postoperatif HKA analjezide analjezik tüketimi önemli oranda düşük bulunmuştur. Mekanik ağrıda ise gruplar arasında önemli farklılık saptanmamıştır.<sup>143</sup>

Endoskopik tiroidektomi uygulanan 90 hastada yapılan plasebo-kontrollü randomize kontrollü çalışmada da operasyondan 1 saat önce ve 12 saat sonrasında verilen pregabalinin (150 mg) erken postoperatif ağrıyı (48 saat) etkin bir şekilde azattığı ancak kronik ağrıyı azaltmadığı gösterilmiştir.<sup>144</sup> Laparoskopik kolesistektomi de operasyonundan 1 saat öncesinde verilen pregabalinin (150 mg) cerrahi sonrası ilk 24 saatte ağrı skorunu ve fentanil tüketimini azalttığı gösterilmiştir.<sup>145</sup>

Spreng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diskektomi yapılan hastalarda verilen tek doz pregabalinin (150 mg) postoperatif ağrı ve preoperatif anksiyete üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Pregabalin verilen grupta preoperatif anksiyetenin, postoperatif ilk 4 saatte VAS ağrı skoru değerlerinin ve morfin tüketiminin plasebo grubundan daha



düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte postoperatif 24. saatte ve postoperatif 7. gündeki ağrı skorları ve yan etkiler arasında bir fark saptamamışlardır.<sup>146</sup>

Biz çalışmamızda bu çalışmaların aksine daha düşük doz olan 75 mg'ı tercih ettik ve mamoplasti operasyonu uygulanan hastalarda pregabalinin preemptif analjezik etkinliğini araştırdık. Preoperatif 75 mg pregabalini operasyondan yaklaşık olarak 1 saat kadar önce tramadol damla ile birlikte oral yoldan uyguladık. Diğer gruplarda olduğu gibi peroperatif operasyon bitiminden yaklaşık yarım saat önce i.v tramadol (1 mg/kg) yükleme dozunun ardından, ağrı oluştuğunda postoperatif bolus tramadol HKA (0,2 mg/kg, 15 dak kilitli kalma süresi) uyguladık. Postoperatif dönemdeki VRS, VAS değerleri ve 24 saatlik toplam tramadol tüketimi açısından karşılaştırıldığında, pregabalin grubu ile tek başına tramadol grubu veya tramadol-parasetamol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptamadık. Bununla birlikte VRS 24.saat ölçüm değerinin pregabalin grubunda diğer iki gruptan daha düşük olduğunu belirledik ( $p=0,023$ ). Tramadol tüketimi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş olmakla birlikte tüketilen toplam tramadol miktarı 120mg ve altı 121mg ve üzeri olarak gruplandırıldığında pregabalin grubunda tramadol tüketiminin diğer iki gruptan daha düşük olduğu saptadık.

Elde ettiğimiz sonucu destekler nitelikte olan prospektif çift kör randomize kontrollü laparoskopik kolesistektomilerde yapılan bir çalışmada da hastalara cerrahiden 1 saat önce pregabalin 50 mg, pregabalin 75 mg verilmiş ve 12 saat ara ile dozlar 3 kez tekrarlanmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, pregabalin 75 mg grubunda postoperatif 90. dakikaya kadar ve pregabalin 50 mg grubunda 45. dakikaya kadar daha düşük ağrı skorları gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte postoperatif analjezik tüketimi, derlenme skorları ve yan etkiler her üç grupta da benzer bulunmuştur.<sup>149</sup> Minör jinekolojik cerrahi planlanan kadınlarda yapılan bir çalışmada da cerrahiden 1 saat önce oral pregabalinin (100 mg) ağrı skorları, fentanil tüketimi veya derlenme özellikleri açısından plaseboya üstün olmadığı gösterilmiştir. Görme bozukluğu ve yürüme güçlüğü gibi yan etkiler ise pregabalin grubunda daha yüksek bulunmuştur.<sup>148</sup> Bizim çalışmamızda ve destekleyen çalışmalarda elde edilen sonuçlar pregabalin dozunun düşük olmasına bağlı olabilir. Ancak yüksek doz uygulanan çalışmalarda aynı sonuçların alınması dikkat çekicidir. Nitekim, laparoskopik omuz cerrahisi yapılan hastaları kapsayan bir çalışmada iki doz verilen pregabalin (300 mg)

plasebo ile karşılaştırılmış ve postoperatif 48 saatlik dönemde takip edilen ağrı skorları, ek analjezik gereksinimleri, yan etkiler ve kümülatif ketorolak tüketimi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte pregabalin grubunda cerrahi sonrası ilk saatte sedasyon oranında artış saptanmıştır.<sup>149</sup>

Çalışmamızda gruplar postoperatif 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakikalarda, 4, 8, 12, 24. saatlerde ek analjezik gereksinimleri açısından karşılaştırıldığında, postoperatif 12. saat dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Postoperatif 12. saatte ek analjezik gereksinimi parasetamol-tramadol verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ek analjezik ihtiyacı grup I ve grup III'de (pregabalin-tramadol damla ve tek başına tramadol damla) % 0, Grup II'de (parasetamol-tramadol damla) ise % 15 olarak saptanmıştır (p= 0,043).

Pregabalin intraoperatif hemodinamiyi etkilememektedir, bu etkisi onun tercih nedenlerinden biridir Sundar ve arkadaşları koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 60 hastada yaptıkları çalışmada pregabalinin hemodinamik stabilite üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Hastaları rastgele iki gruba ayırmışlar ve operasyondan 1 saat önce gruplardan birine plasebo diğerine ise pregabalin 150 mg vermişlerdir. Çalışma sonucunda verilen pregabalin 150 mg dozunun trakeal entübasyona pressör yanıtı azalttığı ,ancak perioperaif opioid tüketimi üzerine etkisinin olmadığı ve yan etkilerden yoksun olduğu gösterilmiştir.<sup>150</sup>

Bizim çalışmamızda kalp atım hızı yönünden gruplar karşılaştırıldığında 5.dakika ve 1.saat ölçümlerinde fark saptanmıştır (p=0,030,p=0,036). Pregabalin grubunda kalp atım hızında görülen düşüş diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Ancak ölçümlerin normal değer aralığında olmasından dolayı klinik açıdan anlam ifade etmemektedir.

Pregabalinin yan etki sıklığı düşüktür, diğer ilaçlarla etkileşimi az, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmalarda somnolans, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir.<sup>150</sup> Bu çalışmaların çoğu pregabalinin kronik kullanımında bildirilmiş olmakla birlikte, postoperatif hastalarda da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, somnolans ve sedasyon olarak belirtilmiştir. Freynhagen ve ark. pregabalinin nöropatik ağrıda etkinlik ve güvenilirlik çalışmasında en sık yorgunluk (% 81), uyuşukluk (% 79), huysuzluk (% 71) ve dikkat eksikliği (% 71) gibi advers etkiler saptamışlardır.<sup>151</sup>

Genel olarak değerlendirildiğinde pregabalin oldukęa iyi tolere edilen ve çok ciddi yan etkilere neden olmayan bir ilaç olarak değerlendirilebilir. Bizde alışmamızda postoperatif dönemde grupları olası yan etkiler yönünden gözlemledik. Gruplar postoperatif dönemde çift görme ve sersemlik hissi açısından karşılaştırıldığında postoperatif 5. dakika ölçümünde pregabalin-tramadol ve tek başına tramadol grubunda, parasetamol-tramadol grubuna göre daha az oranda çift görme ( $p=0,020$ ) ve yine 5.dakika ölçümünde pregabalin grubunda diğer iki gruba göre daha az oranda sersemlik hissi ( $p=0,045$ ) olduğunu gözlemledik.

Opioid benzeri bir ilaç olan tramadolün en sık görülen yan etkilerinden birisi bulantı kusmadır. Bu sebeple genellikle beraberinde antiemetik ilaçların uygulanması veya tramadolun yavaş infüzyon şeklinde yapılması önerilir. Biz alışmamızda her üç gruba profilaktik olarak peroperatif metoklorpropamid uyguladık ve postoperatif dönemde bulantı ve kusma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptamadık.

## 6. SONUÇ

Meme küçültme operasyonlarında preemtif oral yoldan uygulanan düşük doz tramadol (35 mg), tramadol-parasetamol ve tramadol- pregabalinin intraoperatif hemodinamiyi etkilemediği, postoperatif HKA ile kombine edildiğinde postoperatif ağrı skorlarının ve 24 saatlik total tramadol tüketiminin ve 12. saat dışında ek analjezik gereksiniminin fark göstermediği, tek başına oral tramadole göre tramadol-pregabalin veya tramadol-parasetamolun üstünlük sağlamadığı kanısına varılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Keskin A.** Operatif stratejide ağrının rolü. In: Yücel A ed. Postoperatif analjezi 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti. **2004**: 3-5, 42-43.
2. **Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J.** Acute postoperative pain and the potential role of the COX-2The burden of specific inhibitors. *Rheumatology* **2003**; 42.
3. **S. Mitchell RVD mith G.:** The Control of acute post-operative pain. *British Journal Anaesthesia* **1988**;63:58-62.
4. **Dolin SJ, Cashman JN.** Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* **2005**;95:584
5. **Langman MJ, Weil J, Wainwright P.** Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory *Drugs*. *Lancet* **1994**; 343:1075-1078
6. **Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ.** Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. **2001**; 286: 954-9.
7. **Woolf CJ.** Somatic pain-Pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth* **1995**;75: 169-74.
8. **Woolf CJ.** Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* **1983**; 306:686-88.
9. **Jorgen B. Dahl, Steen Moiniche.** Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull*. **2004**; 71:13-27.
10. **Katz J.** Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth* **2000**: 84(3); 169-173
11. **Grond S, Sablotzki A.** Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* **2004**; 43: 879 923.
12. **Scott LJ, Perry CM.** Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* **2000**; 60: 139-176
13. **Kavoussi R.** Pregabalin: from molecule to medicine. *Euro Neuropsychopharmacol* **2006**; 16: 128-33.
14. **Shneker BF, McAuley JW.** Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* **2005**;39:2029-37
15. **Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK.** Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* **2006**; 67 (10): 1792-800.

16. **Frampton JE, Scott LJ.** Pregabalin in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* **2004**;64:2813-20.
17. **Frampton JE, Foster RH.** Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* **2005**;65:111-8.
18. **Tiippana EM, Hamunen K.** Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety, *Anesth Analg* **2007**;104:1545-1556
19. **Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murray G.** Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* **2001**;5:119–24
20. **Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K.** The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Pain Med* **2006**;103:1271-6.
21. **Carlsson KH.** Depression by morphine and the non- opioid analgesic agents. metamizol (dipyrone), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain **1988**; 32:313-26.
22. **Bannwarth B.** Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *British Journal Clinical Pharmacology* **1992**; 34:79-81.
23. **Özcengiz D, Özbek H.** Ağrı. Anestezi El Kitabı, 1. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti, **1998**;448-449.
24. **Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ.** Management of acute postoperative pain. In: Barash P G, Culler B F, Stoelting R K. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philedelphia: *JB Lippincott Company*, **1995**;1547-1577
25. **Esener Z.** Klinik anestezi. 2. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık, **1997**; 759-769.
26. Aydınlı I. Ağrının Fizyopatolojisi- Derleme, *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2005;51.
27. **Ferrante FM, Vadebonconer TR.** Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., **1993**; 485-518.
28. **Cousins M.** Acute and postoperative pain. In:Wall P.D., Melzack R. *Textbook of Pain*. 3th Ed, NewYork: Livingstone Inc. **1994**; 357-385
29. **Morgan GE, Mikhail MS.** *Clinical Anesthesiology*. 3th Ed, London: Appleton and Lange Publishing, **1998**; 344-350.

30. **Wall PD, Melzac R.** Acute and Postoperative Pain. 3th Ed., London: Churchill Livingstone Inc., 1994; 361-385.
31. **Bonica JJ.** The management of pain. Vol (1).2.ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1990:461
32. **Mitchell RVD, Smith G.** The Control of acute post-operative pain. British Journal Anaesthesia. 3 1988; 63:58-62.
33. **Cook TM.** The separate needle is superior to the needle-through-needle technique for combined spinal epidural anaesthesia. *Anaesthesia* 2001; 56: 1211-2.
34. **Collier CE.** Pain Management in the Pacu. Jacobsen WK. Manuel of post Anaesthesia Care. Philadelphia: *WB Saunders Company*, 1992; 195-211.
35. **Macintyre PE.** Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
36. **Bruera E, Ripamonti C.** Current status of patient-controlled analgesia in cancer patients. *Oncology* (Williston Park). 1997; 11:373-384.
37. **Akaya T, Sayın MM, Temizsoylu M.** Granisetron ve Granisetron + Deksametazon'un Postoperatif Antiemetik ve Analjezik Özelliklerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean. Cem. Mecmuası* 2001; 29: 113-127.
38. **Biasi G, Manca S., Manganelli S, Marcolongo R.** Tramadol in the Fibromyalgia Syndrome. *Int J Clin Pharm Res*, 1998; 13:13-19
39. **Hardman JG, Limbird LE.** *Drugs Acting on the Central Nervous System.* In: Goodman GA. Ed. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed., New York: Mc Graw-Hill Companies, 2001; 291-621.
40. **Pang WW, Huang PY, Chang Dp, Huang MH.** The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg Anesth Pain Med*, 1999; 24: 246-249
41. **Pang WW, Mok MS, Chang Dp, Huang MH.** Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide and lidocaine following intradermal injection. *Reg Anesth Pain Med*, 1998; 23: 580-583.
42. **Vogel W, Burchardi H, Sihler K.** The Effects of Tramadol on Respiration and Cardiovascular Function. *Drug Res*, 1978; 28: 183-186.
43. **Schug SA.** The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3: 717-23.
44. **Kayaalp OS.** Tıbbi Farmakoloji, Ankara, 1990; 1-3:1918-1919.

45. **Raffa RB, Friderichs E.** Profile of tramadol and tramadol analog. In: C Bountra, R Munglani, K Schmidt, Editors. Pain-Current Understanding. Emerging Therapies, and Novel Approaches to Drug Discovery. New York: Marcel Dekker, **2003**; 731-742.
46. **Crile GW:** The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation (shockless operation). *Lancet* **1913**; 185:716.
47. **Woolf CJ, Chong MS.** Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* **1993**; *77*: 362-379.
48. **Jorgen B. Dahl, Steen Moiniche.** Protective premedication: an option with gabapentin and relate *Drugs. Acta Anaesthesiol Scand* **2004**; *48*: 1130-1136.
49. **Craig TH.** Multimodal postoperative pain management. *Am J Health-Syst Pharm* **2004**; *61*: 4-10.
50. **Kissin I.** Preemptive analgesia. *Anesthesiology* **2000**; *93*: 1138 –1143.
51. **Katz J.** Preemptive analgesia: Evidence, current status and future direction. *Eur J Anaesth* **1995**; *12*: 8-13.
52. **Pasquallicci A.** Experimental and clinical studies about the preemptive analgesia with local anesthetics. Possible reasons of the failure. *Minerva Anesthesiol* **1998**; *64*: 445-457.
53. **Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB.** A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relife. *Anesthesiology* **2002**; *96*: 725-741.
54. **Niv D, Lang DE, Devor M.** The effect of preemptive analgesia on subacute postoperative pain. *Minerva Anesthesiol* **1999**; *65*: 127-140.
55. **Kelly JD, Ahmed M, Brull SJ.** Preemptive analgesia II: Recent advances and current trends. *Can J Anesth* **2001**; *48*: 1091-1101.
56. **Kam PCA, Power I.** New selective COX-2 inhibitors. *Pain Reviews* **2000**; *7*: 3-13.
57. **Gilron I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell AC.** A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* **2005**; *113*: 191-200.
58. **Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN.** Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* **1992**; *77*: 439-446.
59. **Ateş Y.** Opioidler. In: Yücel A. ed. Postoperatif Analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti **2004**: 39-54.



60. **Şentürk NM, Şentürk E.** Preemptif analjezi. In: Yücel A. ed. Postoperatif Analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti **2004**: 19-26.
61. **Lauria-Horner B, Pohl R.** Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs* **2003**; 12:663-72.
62. **Field M, Oles R, Lewis A, McCleary S, Hughes J, Singh L.** Gabapentin (neurontin) and isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* **1997**; 121:1513-22.
63. **Feng M, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A.** Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **2001**; 26:123-8.
64. **Bian F, Li Z, Offord J, Davis MD, McCormick C, Taylor CP.** Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice. *Brain Res*, **2006**; 1075:68-80.
65. **Guay DRP.** Pregabalin in Neuropathic Pain: A More "Pharmaceutically Elegant" Gabapentin? *Am Geriatr Pharmacother* **2005**;3:274-287.
66. **Partridge B, Chaplan S, Sakamoto E, Yaksh T.** Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* **1998**; 88:196-205.
67. **Jun J, Yaksh T.** The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl  $\gamma$ -aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg* **1998**; 86:348-54.
68. **Yargic I, Özdemiroğlu FA.** Pregabalin kötüye kullanımı: bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* **2011**; 21:64-6.
69. **Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R.** Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo controlled trial. *Am J Psychiatry* **2003**; 160:533-40.
70. **Vartanian MG, Radulovic LL, Kinsora JJ, Serpa KA, Vergnes M, Bertramet E.** Activity profile of pregabalin in rodent models of epilepsy and ataxia. *Epilepsy Res* **2006**; 68:189-205.
71. **Taylor CP, Angelotti T, Fauman E.** Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* **2007**; 73:137-50.
72. **Dooley DJ, Donovan CM, Meder WP, Whetzel SZ.** Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: inhibition of K<sup>+</sup>-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* **2002**; 45:171-90.

- 73. Jones D, Sorkin L.** Systemic gabapentin and (S-[+]-3-isobutyl)- $\gamma$ -aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res* **1998**; 810:93-9.
- 74. Ceyhan M, Tan E.** Yeni bir antikonvulsan pregabalin: prelinik veriler. *Türk Nörol Derg.* **2008**; 14:161-71.
- 75. Nicholson B.** Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neuroln Scand* **2000**; 101: 359-371.
- 76. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM.** Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanism of action and place in therapy. *Drugs* **2000**; 60: 1029-1052.
- 77. Jose J, Rao PG.** Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. *Pharmacol Res* **2006**; 54:226-33.
- 78. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN.** Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* **1998**; 279:1200-5.
- 79. Partridge B, Chaplan S, Sakamoto E, Yaksh T.** Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl- $\gamma$ -aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* **1998**; 88:196-205.
- 80. Field MJ, Holloman EF, McCleary S, Hughes J, Singh L.** Evaluation of gabapentin and S-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* **1997**; 282(3):1242-46.
- 81. Houghton AK, Lu Y, Westlund KN.** S-3-Isobutylgaba and its stereoisomer reduces the amount of inflammation and hyperalgesia in an acute arthritis model in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* **1998**; 285:533-8.
- 82. Tonyukuk GV, Demir Ö.** Peripheral Diabetic Neuropathy. *Türkiye Klinikleri J Endocrine-Special Topics* **2008**; 1:101-6.
- 83. Ben-Menachem E.** Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* **2004**; 45:13-8.
- 84. Bradley WG, Daroff RB, Finechel GM, Jankovic J.** Neurology in Clinical Practice. Butterworth Heinemann. 4 th Ed. **2004**; 1954.
- 85. Yiğit A.** Epilepsi. Veri Medikal Yayıncılık, **2008**; 10-3.
- 86. Johnson S, Johnson FN.** Pregabalin. Pharmacotherapy Monographs Vol:2. Maurius Press, **2007**, Lancashire, UK.

- 87. Radulovic LL, Busch JA, Windsor BL, McNally WP, Sinz MW, Bockbrader HN.** Pharmacokinetics of the anticonvulsant agent, CI-1008, in laboratory animals. *Pharm Res* **1996**; 13:480.
- 88. Jezyk N, Li C, Stewart BH, Wu X, Bockbrader HN, Fleisher D.** Transport of pregabalin in rat intestine and Caco-2 monolayers. *Pharm Res* **1999**;16:519.
- 89. Lyrica** [urun prospektusu]. NewYork: Pfizer Inc; August **2005**.
- 90. Ben-Menachem E.** Pregabalin pharmacology and and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* **2004**;45:13-18.
- 91. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavit F.** The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia, *J Clin Rheumatol*, **2004**; 10(2):53-8.
- 92. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA.** Doseresponse trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* **2003**; 60:1631-7.
- 93. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Lloyd E, Knapp LE.** Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* **2004**; 45(1):20-7.
- 94. Smith HS, Barkin RL.** Fibromyalgia syndrome: a discussion of the syndrome and pharmacotherapy. *American Journal of Therapeutics* **2010**; 17: 418-439.
- 95. Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, Alvey CW, Randinitis EJ, Posvar EL.** Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* **2005**; 46(9):1407-13.
- 96. Perucca E.** Clinically relevant drug interactions with antiepileptic Drugs. *Br J Clin Pharmacol* **2006**; 61:246-55.
- 97.** Section 4 autocooids analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10.th ed. McGraw-Hill medical publising division. **2001**:703-704
- 98. Cingi İ, Erol K, Özdemir M.** Farmakoloji ders notları II. Eskişehir **1996**: 262
- 99. Blantz RC.** Acetaminophen: acut and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease* **1996**; 28 (Suppl. I): S3-S6
- 100. Page J, Henry D.** Comsumption of NSAİDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* **2000**; 160:777-84.

- 101. Insel PA.** Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and *Drugs* employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman, eds. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill, 9th edition **1996**: 617-57.
- 102. Whelton A.** Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *American Journal Therapeut* **2000**; 7:63-74.
- 103. Prescott LF.** Paracetamol: past, present and future. *American Journal Therapeut* **2000**; 7:143-7.
- 104. Lange Moller P., Irene Juhl G, Payen-Champenois C, and Ansgar Skoglund L. Í. v.** acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy but beter local safety that its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesthesia Analgesia* **2005**; 101:90-96.
- 105. Piguet V, Desmeules J, Dayer P.** Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion Reflex. *European Journal of Clinical Pharmacology* **1998**; 53:321-4.
- 106. Jarde O, Boccard E.** Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* **1997**; 14(6):474-81.
- 107. Poisson-salomon AS, Brasseur L, Lory C C M, Durieux P.** Audit de la prise en charge de la douleur postopertoire. *La Presse Medikale* **1996**; 25(22):1013-7.
- 108. McHugh GA.** The management of pain foolowing day-case surgery. *Anaesthesiology* **2002**; 57:270-5.
- 109. Bailey PL, Stanley TH.** Intravenous opioid anesthetics.In: Miller R D ed. *Anaesthesia* , 4thEd., Philedelphia: Churchill Livingstone, **1994**; 291-388.
- 110. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL.** *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11.Ed., New York: McGraw-Hill, **2006**
- 111. Lascelles BD, Waterman AE, Cripps PJ, Livingston A, Henderson G.** Central sensitization as a result of surgical pain: Investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. *Pain* **1995**; 62: 201-12
- 112. Marks K, Nelson C, Lautenschlayer P.** Antibiotic impregnated acrylic bone cement. *J Bone and Joint Surg* **1976**; 58-A: 358-364.
- 113. Tang R, Evans H, Chaput A, Kim C.** Multimodal analgesia for hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* **2009**; Jul;40(3):377-87.
- 114. Casali R, Lepri A, Cantini Q, Landi S, Novelli GP.** Comparative study of the effects of morphine and tramadol in the treatment of postoperative pain. *Minerva Anestesiol*, **2000**; 66: 147-52.

- 115. Wang F, Shen X, Xu S, Liu Y.** Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pharmacol Rep.* **2009** Nov-Dec;61(6):1198-20
- 116. P. Holmer Pettersson, A.Öwall, J.Jakobsson.** Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesthesiol Scand* **2004**; 48: 867—870
- 117. Hernandez-Palazon J., Tortosa José A., Juan F., Martínez-L., Domingo PF.** Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesthesia Analgesia* **2001**; 92:1473-6.
- 118. Avellaneda C., Gómez A., Martos F., Rubio M., Sarmiento J., S. de la Cuesta F.,** The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *European Journal of Anaesthesiology* **2000**; 17:85-90.
- 119. Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, Koppert W.** Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain.* **2008 Jun**;136(3):262-70.
- 120. Emir E, Serin S, Erbay RH, Sungurtekin H, Tomatir E.** Tramadol versus low dose tramadol-paracetamol for patient controlled analgesia during spinal vertebral surgery. *Kaohsiung J Med Sci.* **2010 Jun**;26(6):308-15.
- 121. Stephan A. Schug.** Combination analgesia in 2005—a rational approach: focus on paracetamol—tramadol. *Clin Rheumatol* (**2006**) 25 (Suppl 1): S16–S21
- 122. Dhillon S.** Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig.* **2010**;30(10):711-38.
- 123. Ali M, Khan FA.** Comparison of analgesic effect of tramadol alone and a combination of tramadol and paracetamol in day-care laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* **2009 Jun**;26(6):475-9.
- 124. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN.** The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* **1996**; 271: 5768-5776.
- 125. To TP, Lim TC.** Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal cord* **2002**; 40:282-285.
- 126. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S.** Protective premedication: an option with gabapentin and related *Drugs*? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **2004**; 48: 1130-1136.
- 127. Werner FM, Frederick M, Perkins K, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H.** Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med* **2001**;26:322–8

- 128. Seib RK, Paul JE.** Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* **2006**;53(5):461-9.
- 129. Gilron,** Review article: The role of anticonvulsant Drugs in postoperative pain management: a bench-to-bedside perspective: [Le rôle des anticonvulsivants dans le traitement de la douleur postopératoire: perspective d'une application]. *Can J Anesth*, **2006**; 53:562-571.
- 130. Kong VKF, Irwin MG.** Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br. J. Anaesth.*, December 1, **2007**; 99:775-786.
- 131. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB.** A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* **2002**; 97: 560-4
- 132. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G.** Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* **2000**; 91: 185-91
- 133. Hurley RW, Chatterjea D, Feng MHR, Taylor CP, Hammond DL.** Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* **2002**; 97: 1263-73
- 134. Chesler EJ, Ritchie J, Kokayeff A, Lariviere WR, Wilson SG, Mogil JS.** Genotype-dependence of gabapentin and pregabalin sensitivity: the pharmacogenetic mediation of analgesia is specific to the type of pain being inhibited. *Pain*, **2003**; 106:325-35.
- 135. Arikath J, Campbell KP.** Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Curr Opin Neurobiol.* **2003**;13:298- 307.
- 136. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN.** The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha-2 subunit of a calcium channel. *J Biol Chem.* **1996**;271:5768-5776.
- 137. Taylor C.** The biology and pharmacology of calcium channel alpha2-delta proteins. *CNS Drug Rev.* **2004**;10:183- 188.
- 138. Bryans J, Wustrow D.** 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev.* **1999**;19:149-177
- 139. Jones D, Sorkin L.** Systemic gabapentin and S(+)-3-isobutyl-gammaaminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res.* **1998**;810: 93-99.
- 140. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES.** Upregulation of dorsal root ganglion alpha-2 delta calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci.* **2001**;21:1868-1875.

- 141. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K.** A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* **2008**; 134:106-12.
- 142. Ittichaikulthol W, Virankabuttra T, Kunopart M, Khamhom W, Putarawuthichai P, Rungphet S.** Effects of Pregabalin on Post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without Salphingo-oophorectomy: A Randomized, double-blind trial, *J Med Assoc Thai* **2009**; 92:1318-23.
- 143. Bornemann-Cimenti H, Lederer AJ, Wejborra M, Michaeli K, Kern-Pirsch C, Archan S, Rumpold-Seitlinger G, Zigeuner R, Sandner-Kiesling A.** Preoperative pregabalin administration significantly reduces postoperative opioid consumption and mechanical hyperalgesia after transperitoneal nephrectomy, *Br J Anaesth.* **2012** May;108(5):845-9. Epub 2012 Feb 23
- 144. Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, Kim HJ, Nam KH, Shim YH.** Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: A randomized clinical trial. *Surg Endosc* **2010**; 24:2776-81.
- 145. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Signh PK, Singh U.** Evaluation of single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* **2008**; 100(1): 700-4.
- 146. Spreng UJ, Dahl V, Raeder J.** Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* **2011** May;55(5):571-6.
- 147. Peng PW, Li C, Farcas E, Haley A, Wong W, Bender J.** Use of low-dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* **2010**; 105:155-61.
- 148. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty A.** Randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* **2007**; 105:1449-3.
- 149. Chang SH, Lee HW, Kim HK, Kim SH, Kim DK.** An evaluation of perioperative pregabalin for prevention and attenuation of postoperative shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, **2009**; 109:1284-6.
- 150. Sundar AS, Kodali R, Sulaiman S, Ravullapalli H, Karthekeyan R, Vakamudi M.** The effects of preemptive pregabalin on attenuation of stress response to endotracheal intubation and opioid-sparing effect in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth.* **2012**; 15:18-25.
- 151. Kamel JT, D'Souza WJ, Cook MJ.** Severe and disabling constipation: an adverse effect of pregabalin. *Epilepsia* **2010**; 51(6):1094-6.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı** : Murat Türkün ILGINEL  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 15.12.1981-Yüreğir/ADANA  
**Medeni Durumu** : Evli  
**Adres** : Ziyapaşa Bulv. Yeşilyolu Apt. 9/19  
Seyhan / ADANA  
**Telefon** : 0322 458 03 04 – 0532 742 04 63  
**Faks** : -  
**E-Mail** : muratilginel.02@hotmail.com  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi/ANKARA  
**Varsa Mezuniyet Derecesi** : -  
**Görev Yerleri** : Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon  
ABD-ADANA  
**Dernek Üyelikleri** : Türk Tabipler Birliği  
**Alınan Burslar** : -  
**Yabancı Dil** : İngilizce