

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**BATIN CERRAHİSİ UYGULANACAK HASTALARDA  
PREOPERATİF OLARAK VERİLEN PREGABALİN'İN  
POSTOPERATİF ANALJEZİ VE MORFİN TÜKETİMİ  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Ali EMAN**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon**

**Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2010**

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**BATIN CERRAHİSİ UYGULANACAK HASTALARDA  
PREOPERATİF OLARAK VERİLEN PREGABALİN'İN  
POSTOPERATİF ANALJEZİ VE MORFİN TÜKETİMİ  
ÜZERİNE ETKİSİ.**

**Dr. Ali EMAN**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon**

**Anabilim Dalı**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç.Dr.Ayten BİLİR**

**ESKİŞEHİR**

**2010**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Ali EMAN'a ait "Batın cerrahisi uygulanacak hastalarda preoperatif verilen pregabalin' in postoperatif analjezi ve morfin tüketimi üzerine etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç.Dr. Ayten BİLİR	İmza
	Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD	
Üye	Prof.Dr. Belkıs TANRIVERDİ	İmza
	Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD	
Üye	Prof.Dr. Birgül YELKEN	İmza
	Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD	

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ---/---/-- Tarih ve --/-- Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ'ye, Prof. Dr. Cemil SABUNCU'ya, Prof. Dr. Yılmaz ŞENTÜRK'e, Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ'e, Prof. Dr. Birgül YELKEN'e, Doç. Dr. Ayten BİLİR'e, Yrd. Doç. Dr. Serdar EKEMEN'e; kliniğimizde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Ahmet MUSMUL'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Eman A. Batın cerrahisi uygulanacak hastalarda preoperatif verilen pregabalinin postoperatif analjezi ve morfin tüketimi üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Bu çalışma Haziran 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında, klinik pratikte nöropatik ağrı tedavisi ve antikonvülzan bir ilaç olarak kullanılan pregabalinin preemptif analjezik özelliğini araştırmak amacıyla, ASA I-II risk grubunda, yaşları 18-60 arasında olan 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Operasyondan önce 8 saat aç bırakılan ve premedikasyon uygulanmayan hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonundan yaklaşık bir saat önce Grup I'e 150 mg pregabalin Grup II' e ise plasebo amaçlı boş ilaç kapsülü oral olarak verildi. Her iki gruba da ekstübasyondan hemen önce 3 mg morfin intravenöz olarak verildi, anestezi ve cerrahi süreler dakika olarak kayıt edildi. Postoperatif bakım ünitesine alınan hastalara hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile morfin infüzyonu başlandı. HKA cihazının ilk bolus kullanma süresi ilk analjezi ihtiyaç zamanı olarak kaydedildi. Tüm olguların 1, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde SKB, DKB, OKB, KAH, SpO<sub>2</sub>, VAS, Ramsey Sedasyon Skalası değerleri, morfin tüketimi ve oluşan yan etkiler kayıt edildi. Preoperatif pregabalin kullanımı ile postoperatif takiplerde 4., 8., 12. ve 24. saatlerde VAS değerlerinde düşme olduğu gözlemlendi, ayrıca 8., 12. ve 24. saatlerde tüketilen morfin miktarında da azalma saptandı. Yapmış olduğumuz çalışma preoperatif olarak verilen pregabalinin preemptif olarak kullanabileceğini göstermiştir. Etkin bir postoperatif analjezi için postoperatif dönemde pregabalin kullanılmasına devam edilmesinin veya preoperatif tekli doz rejimi yerine tekrarlanan çoklu dozlar şeklinde farklı doz rejimleri konusundaki çalışmaların faydalı olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Pregabalin, preemptif analjezi, postoperatif analjezi, morfin.

## ABSTRACT

**Eman A. In patients planned abdominal surgery, the effect of preoperative pregabalin on postoperative analgesia and morphine consumption. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation Medical Specialization Thesis, Eskisehir, 2010.** This study was performed to investigate the preemptive analgesic property of pregabalin which uses in treatment of neuropathic pain and as an anticonvulsant drug in clinical practice, on 40 patients in ASA I-II risk group between ages of 18-60 from June 2009 to December 2009. Patients who fasted 8 hours and not received premedication before surgery were randomly divided into two groups. Approximately one hour before the induction of anesthesia, Group I received 150 mg of oral pregabalin, Group II received blank wafer as placebo. Both groups received 3 mg of intravenous morphine just before extubation and anesthesia and surgical durations recorded in minutes. In postoperative care unit, morphine infusion was started with patient-controlled analgesia (PCA). Initial bolus usage duration of PCA was recorded as first analgesic requirement. Of all cases, SBP, DBP, OCD, HR, SpO<sub>2</sub>, VAS, Ramsey Sedation Scale scores, morphine consumption and occurred side effects were recorded on postoperative 1, 4, 8, 12 and 24 hours. There were decreases in VAS values on postoperative 4, 8, 12 and 24 hours, also the amount of morphine consumption showed reductions on postoperative 8, 12 and 24 hours. Our study showed that pregabalin given preoperatively can be used as preemptively. We concluded that new studies are useful for determining whether pregabalin can be continued postoperatively and whether multiple doses of pregabalin instead of single dose regimen can be used preoperatively.

**Key Words:** Pregabalin, preemptive analgesia, postoperative analgesia, morphine.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrının Tanımı	3
2.2. Ağrının Sınıflandırılması	3
2.3. Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomisi	4
2.4. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi	7
2.5. Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri	10
2.6. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri	11
2.7. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	13
2.8. Hasta Kontrollü Analjezi	14
2.9. Dengeli (Multimodal) Analjezi	15
2.10. Opioid analjezikler	15
2.10.1. Sistemik Etki Mekanizmaları	16
2.10.2. Morfin	17
2.11. Preemptif Analjezi	19
2.12. Pregabalin	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	American Society of Anesthesiologists
COX	Siklooksijenaz enzimi
DKB	Diastolik Kan Basıncı
GABA	Gama-aminobütirik asit
HKA	Hasta Kontrollü Analjezi
İV	İntra Venöz
KAH	Kalp atım hızı
kg	Kilogram
L	Litre
M <sub>3</sub> G	Morfin 3-glukuronid
M <sub>6</sub> G	Morfin 6-glukuronid
MPQ	McGill Pain Questionnaire
N <sub>2</sub> O	Azotprotoksit
NSAID	Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar
O <sub>2</sub>	Oksijen
OKB	Ortalama Kan Basıncı
RSS	Ramsey Sedasyon Skalası
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SpO <sub>2</sub>	Periferik oksijen saturasyonları
SPSS	Statistic Package for Social Sciences
VAS	Visüel Analog Skala



## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Ağrı oluşum süreçleri	5
2.2. Ağrı yolları	7
2.3. Visüel Analog Skala	8
2.4. Yüz ifadesi skalası	9
2.5. Pregabalinin kimyasal yapısı	22
4.1. Grupların VAS değerlerinin karşılaştırılması	35
4.2. Grupların Postoperatif morfin tüketimlerinin karşılaştırılması	36

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Opioid reseptörleri ve klinik etkileri	17
2.2. Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar	21
4.1. Demografik veriler	29
4.2. İlk analjezik ihtiyaç zamanları	29
4.3. Operasyon odasındaki SKB değerleri	30
4.4. Operasyon odasındaki DKB değerleri	31
4.5. Operasyon odasındaki OKB değerleri	31
4.6. Operasyon odasındaki KAH değerleri	32
4.7. Operasyon odasındaki SpO2 değerleri	32
4.8. Postoperatif SKB değerleri	33
4.9. Postoperatif DKB değerleri	33
4.10. Postoperatif OKB değerleri	34
4.11. Postoperatif KAH değerleri	34
4.12. Postoperatif VAS değerlerinin karşılaştırılması	35
4.13. Postoperatif morfin tüketiminin karşılaştırılması	36
4.14. Postoperatif yan etkilerin gruplara göre dağılımı	37
4.15. Postoperatif Ramsey Sedasyon Skalası Değerlerinin Karşılaştırılması	38

## 1.GİRİŞ

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayan ve doku iyileşmesiyle giderek azalan akut bir ağrı tipidir <sup>(1)</sup>. Ağrının patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine karşın, bir çok cerrahi hastası ameliyat sonrası ağrıları için hala yetersiz tedavi görmeye devam etmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar, hastaların ameliyat sonrasında %30-75 oranında orta ve şiddetli ağrıdan yakındığını göstermektedir <sup>(2)</sup>.

Postoperatif ağrı nedeni önceden bilinen ve ortaya çıkması beklenen bir ağrı olması nedeniyle diğer akut ağrılardan farklıdır. İyi sağlanmış bir analjezi, hastanın postoperatif konforunu artıracak gibi, hastanede daha uzun süre kalmaya yol açacak komplikasyonların gelişimini ve maliyetin azalmasını sağlar <sup>(3)</sup>.

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmakta olup opioid analjezikler, non-opioid analjezikler ve bölgesel teknikler ile uygulanan lokal anestetik grubundaki ilaçlar öne çıkan yöntemleri oluşturmaktadır <sup>(2)</sup>.

Bu amaçla en sık opioid analjezikler kullanılmakta olup, özellikle solunum sistemini deprese etmeleri ve gastrointestinal sistem üzerine olan istenmeyen etkileri nedeniyle hekimler tarafından çoğu zaman yeterli analjezik dozda kullanılmamaktadırlar. Opioidlerle birlikte tercih edilen NSAİ ilaçların gastrointestinal sistem, hematolojik sistem ve renal fonksiyonlar üzerine olan istenmeyen etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Postoperatif analjezi amacıyla uygulanan girişimsel yöntemlerden en sık tercih edilen olan epidural bloğun ise yol açtığı somatomotor blok, hipotansiyon ve operasyon yeri nedeniyle karşılaşılabilen uygulama güçlükleri kullanımını sınırlayabilmektedir <sup>(2)</sup>.

Son yıllarda postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının, cerrahi işleme bağlı oluşan stres yanıtının engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması preemptif analjezi fikrini gündeme getirmiştir. Nosiseptif stimulusların afferent C lifleri aracılığı ile spinal kord dorsal nöronlarında hipereksitabiliteye neden olduğu gösterilmiştir. Preemptif analjezinin amacı oluşan bu sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrının engellenmesidir. Preemptif analjezi amacıyla parasetamol, lornoksikam, Ketamin ve gabapentin gibi birçok farklı ilaç ve rejyonel blok denenmiştir <sup>(4)</sup>.

Pregabalin bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur. Çalışmalar pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında bulunan  $\alpha 2-\delta$  proteinine yüksek potensle bağlanan bir bileşik olduğunu göstermiştir <sup>(5)</sup>. Pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını da azaltmaktadır <sup>(6)</sup>. Bu ajan generalize ve parsiyel epilepsinin yanısıra günümüzde nöropatik ağrının tedavisinde de kullanılmaktadır <sup>(7-9)</sup>. Bunun yanısıra yapılan bir çok çalışma pregabalinin postoperatif ağrı tedavisinde de yer alabileceğini göstermiştir <sup>(10-13)</sup>.

Biz çalışmamızda batın cerrahisinin ağırlı bir girişim olması nedeniyle, yeterince santral sensitizasyon ve periferik hipersensitivite yaratabileceğini göz önüne alarak, elektif batın cerrahisi geçirecek hastalarda, pregabalinin preemtif analjezik etkinliğini araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Ağrının Tanımı

Latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı ağrıyı vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensöryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır <sup>(3)</sup>.

Bu tanımlamada ağrının objektif, subjektif, emosyonel ve psikolojik yönlerinin bir araya getirildiği belirgindir. Ağrı kişiden kişiye değişebildiği gibi aynı kişide de değişik zamanlarda değişebilmektedir <sup>(14)</sup>.

### 2.2.Ağrının Sınıflandırılması

Raj <sup>(14)</sup>, ağrıyı 4 ana başlık altında sınıflandırarak tanımlamıştır. Bu başlıklar şunlardır;

#### 1. Nörofizyolojik mekanizma:

- a. Nosiseptif
- b. Somatik
- c. Visseral
- d. Nöropatik (nonnosiseptif)
- e. Psikojenik

#### 2. Süreye bağlı:

- a. Akut
- b. Kronik

#### 3.Etiyolojik:

- a. Kanser ağrısı
- b. Postherpetik nevralji
- c. Orak hücre anemisine bağlı ağrı
- d. Artrit ağrısı

#### 4. Bölgesel ağrı:

- a. Baş ağrısı
- b. Yüz ağrısı

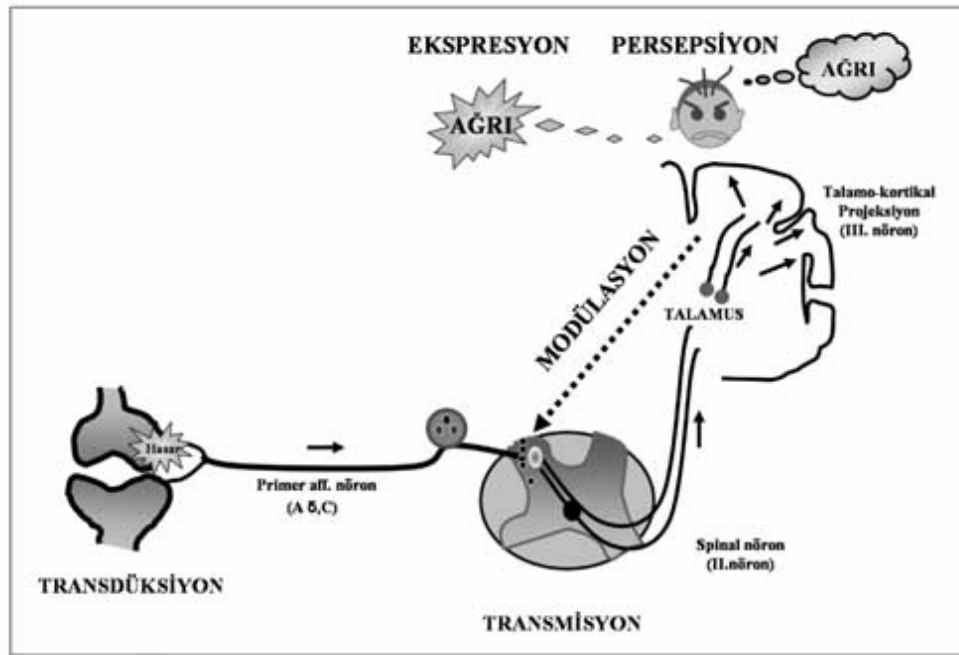
- c. Bel ağrısı
- d. Pelvik ağrı.

### 2.3.Akut Ağrının Nörofizyoloji ve Nöroanatomi

Periferik ve merkezi ağrı mekanizmasında yer alan endojen ve nöral mekanizmalar, nosisepsiyon ve diğer sensoryal bilginin taşınmasında rol oynayan çeşitli spinal ve supraspinal sistemler ve inen kontrol mekanizmasındaki birçok nokta son 20 yıl içinde açıklanabilmiştir <sup>(15)</sup>.

**Nosisepsiyon:** Latince Noci zarar veya zedelenme anlamındadır. Ağrı, doku yaralanmasıyla kapsülsüz sinir sonlarının aktivasyonu sonucu oluşur. Bedenin bir bölgesindeki doku yaralanmasında uyarının özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp, santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda integre edilmesi, bu zararlı tehdidin (noxious uyarı) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyomekanik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür. Normal fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon, hoş olmayan bir algılama olarak görülse de amacı organizmayı zararlı bir saldırıdan korumak ve ilgili savunma mekanizmalarını ortaya çıkarmaktır.

Ağrının duyulması (duyusal), algılanması (kognitif) ve ağrıya yanıt (affektif) komponentlerini içerir. Ağrının ilk algılanması, uyarı hipotalamusa geldiğinde olurken detaylanarak tanımlanması ise parietal kortekse ulaştığında olmaktadır. Ağrı hissinin, sadece uyarının kortekse iletilmesi değil, 4 ayrı fizyolojik olayın bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Ağrı oluşum süreçleri <sup>(15)</sup>

**1. Transdüksiyon:** Nosiseptörler düzeyinde oluşan, hasar yaratıcı uyarının duysal sinir lifinde elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir

**2. Transmisyon:** Bu elektriksel uyarının primer afferent nosiseptif sinir lifleri aracılığıyla spinal korda iletilmesini kapsar. Ağrılı uyarıların periferden serebral kortekse transmisyonu üç-nöron yolağıyla olmaktadır;

1. Spinal korda ulaşan primer sensöryal afferent nöronları,
2. Spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları
3. Talamokortikal projeksiyon.

**3. Modülasyon:** Spinal kordun arka boynuzunda bu duysal uyarının bir dizi nörokimyasal işleme uğramasıdır. Modülasyon sonucunda duysal uyarın değişmez, baskılanır ya da kuvvetlenir.

**4. Algılama:** Çıkan spinal yollar aracılığıyla spinal kordun arka boynuzundan talamik çekirdeklere ve duysal kortekse iletilen bu uyarılar bu düzeyde ağrı olarak algılanır <sup>(3)</sup>.

Buna göre nosisepsiyonun nöroanatomik dağılımı 4 bölümde incelenebilir;

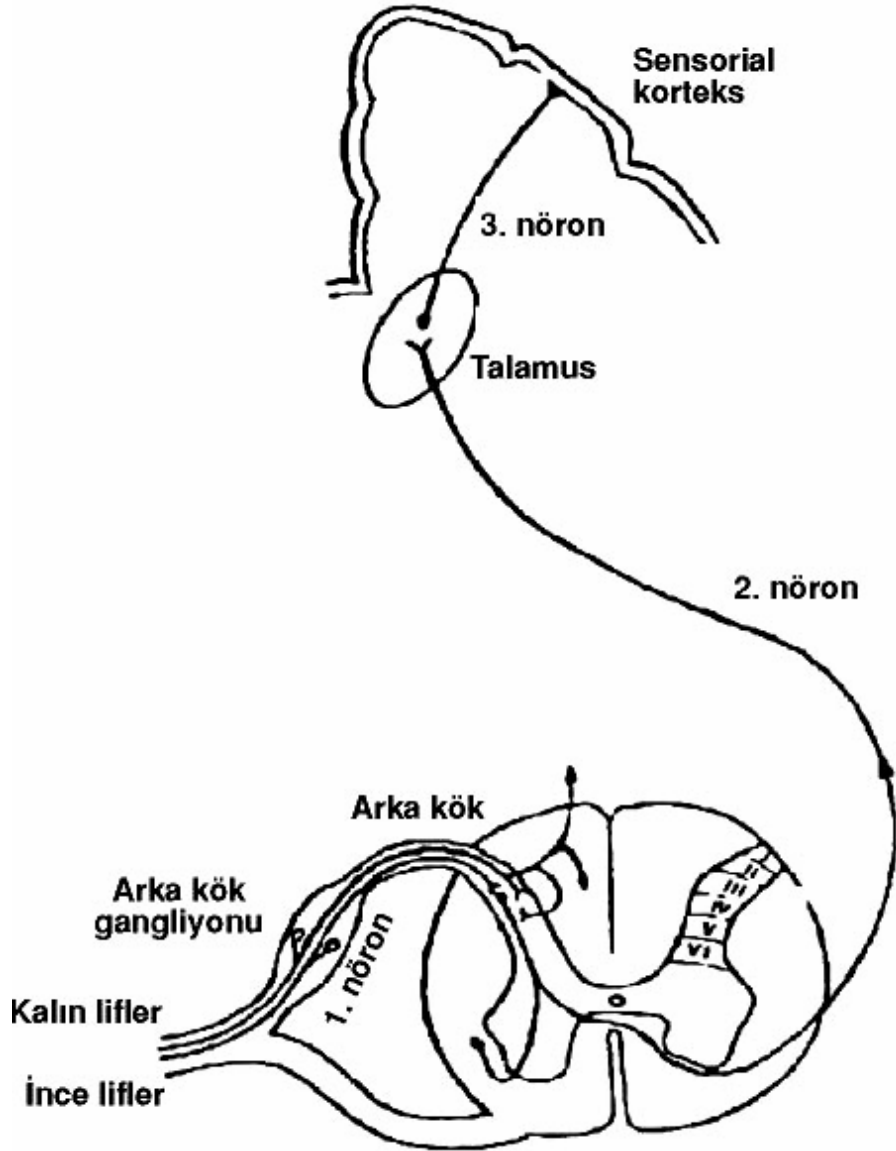
a) Nosisepsiyon ve çevresi,

- b) Spinal kord dorsal boynuz nöronları,
- c) Nosisseptif iletimin seyrettiği çıkan nosisseptif yollar,
- d) Ağrılı uyarıları baskılayan antinosiseptif yollar.

Bir duyu sistemi olarak nosisseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran özellikler vardır. Nosisseptif sistemin nöronlarının uyarılma eşiği diğer duyu sistemlerinden daha yüksektir. Uyarılma eşiği dokunmaya ve basınca karşı olan cevap eşiğinden yüksek, ama doku hasarı için gereken düzeyden düşüktür. Bu da alarm fonksiyonunun gereğidir. Nosisseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden ayıran bir diğer özelliği de hassaslaşmasıdır. Yeterli güçteki tekrarlayan uyarılar nosisseptif nöronların hassasiyetini artırır.

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır (Şekil 2.2). Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substansia gelatinözada 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 postsantral gyrusta sonlanır<sup>(3)</sup>.





Şekil 2.2 Ağrı yolları (sayılar arka boynuz laminalarını göstermektedir)

#### 2.4.Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de bu amaca yönelik çok çeşitli ölçüm metotları geliştirilmiştir <sup>(1,16)</sup>.

**Tip 1 Ölçümler:** Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Üç grupta incelenir;

**1.Fizyolojik yöntemler:** Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.

**2.Nörofarmakolojik yöntemler:** Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme.

**3-Nörolojik yöntemler:** Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisidir.

### **Tip 2 ölçümler**

Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Standart yöntem olarak ağrı skalaları kullanılmaktadır <sup>(1)</sup>. Tek boyutlu ve çok boyutlu yöntemler olarak ayrılırlar. Tek boyutlu yöntemler hastanın anamnezine ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

#### **1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri:**

##### **a. Görsel analog skala (Visüel Analog Skala –VAS):**

Ağrı şiddetini ölçmede ve ağrı takibinde kullanılır (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3** Visüel Analog Skala

##### **b. Sözel tarif skalaları:**

Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır;

- Şiddetli
- Orta
- Hafif
- Yok

##### **c. Sayısal değerlendirme skalaları:**

Skalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp dayanılmaz ağrı (10 yada 100) düzeyine varır.

#### d. Yüz ifadesi skalası:



Şekil 2.4 Yüz ifadesi skalası

#### e. Analog renkli devamlı skala:

VAS cetveline benzer bir skaladır. Skalanın bir yüzünde 100 mm'lik cetvel diğer tarafında açık pembe renkten koyu kırmızıya kadar tedrici renk değişikliği olan şerit vardır. Ağrısızlık ile dayanılmaz ağrı uç noktaları arasında renk farklılığı ve karşılığı olan ölçüler ile değerlendirme yapılabilmektedir. VAS ile karşılaştırıldığında sonuçlarda benzerlik saptanmıştır. Çocuklarda da etkili olarak kullanılmaktadır.

#### f. Dermatomal ağrı çizimi:

Basit, kullanımı kolay bir yöntemdir. Ağrı patolojilerinin kesin saptanmasında ve tedavi amaçlı girişimlerin gerekliliği konusunda yol gösterici olabilir. Vücudun ön, arka ve oblik olarak çizilip dermatomlara ayrılmış olarak bulunduğu kart hasta tarafından ağrının farklı şiddetleri için farklı tonda renk ile boyanabilir veya sadece hasta tarafından işaretlenebilir.

### 2. Multiple Ölçütlü veya Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri:

#### a. McGill ağrı anketi (McGill Pain Questionnaire-MPQ):

Üç tip ölçü kriter olarak alınır:

- Ağrı şiddeti,
- Ağrı tanımını için seçilen kelime,
- Ağrı şiddeti skorunun tamamı.

#### b. Dartmouth ağrı anketi:

MPQ'ya kalite değerlendirmesi eklenmesidir.

**c. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı:**VAS'ın daha detaylıdır, ağrı giderilmesi, ruh hali, ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur.

#### **d. Ağrı algılama profili:**

Bu metot MPQ'ya kıyasla daha az psikosomatik ölçüm gereksinimi ile tamamlanan, daha kısa bir yöntemdir. Daha basit, VAS skalalarına göre daha geçerli ve güvenilir veriler sağlaması nedeni ile önerilir.

#### **e. Karşıt yöntem karşılaştırması:**

Bu yöntemler, hem deneysel hem de klinik ağrının değerlendirilmesi için karşılaştırmalı skalalardan yararlanılan, doğru orantılı skala yöntemidir <sup>(1)</sup>.

### **2.5.Postoperatif Ağrının Fizyolojisi ve Etkileri**

Postoperatif ağrı temelde kutanöz, derin somatik ve visseral 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 eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir. Visseral bileşende ise, uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı, künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir <sup>(17)</sup>.

Postoperatif ağrıyı artık pür nosiseptif bir ağrı olarak tanımlamak mümkün değildir. Nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik komponentleri olan kombine bir ağrı olarak tanımlamak daha doğru olacaktır. Hastaya ve yapılan cerrahiye göre bu komponentlerden birisi daha ağır basabilir. Bu perspektiften bakıldığı zaman postoperatif ağrının tedavisinde standart sabit bir tedavi protokolünden bahsetmek olası değildir <sup>(18)</sup>.

Postoperatif ağrının ortaya çıkışını, şiddetini, niteliğini ve süresini etkileyen birçok etken ortaya konmuştur <sup>(19)</sup>. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Hastanın fizyolojik ve psikolojik altyapısı
2. Hastanın farmakolojik ve psikolojik açıdan preoperatif hazırlığı
3. Cerrahinin yeri, niteliği ve süresi
4. Postoperatif komplikasyonların varlığı
5. Cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan anestetik yaklaşım
6. Postoperatif bakımın kalitesi

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem gibi birçok sistemde değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir <sup>(2,20)</sup>.

Tüm bu bilgilerin ışığında postoperatif ağrı mekanizması sürecinde; insizyon, damar kesisi, dokulardaki basıya bağlı staz ve ödem , sinir kesisine bağlı nöropati, kas ve eklem gerilimine bağlı olan mekanizmalar rol oynamaktadır.

## 2.6.Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri

Postoperatif analjezinin gerekliliği; hastanın postoperatif konforunu sağlamanın yanında ağrının değişik sistemlere olan olumsuz etkilerini de ortadan kaldırma gereksiniminden kaynaklanmaktadır <sup>(21)</sup>.

**Solunum Sistemi:** Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden biridir. Toraks veya intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını arttıran risk faktörleridir.

Ağrıya bağlı refleks kas spazmı ile birlikte istemsiz olarak karın, toraks ve diyafragmanın kas hareketlerinin sınırlanması, interkostal kasların tonusunun artışına neden olarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ve vital kapasiteyi düşürmektedir. Sekresyonu artmış, ağrı nedeni ile öksüremeyen hastada atelettazinin gelişmesi ve ventilasyon/perfüzyon oranının bozulması hipoksi ve pnömoniyi kolaylaştırmaktadır. Postoperatif analjezi sağlanması ile bu sorun büyük ölçüde ortadan kalkmaktadır <sup>(22)</sup>.

**Kardiyovasküler Sistem:** Potansiyel kardiyovasküler riski olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı olarak reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, strok volümde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve myokardial oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur <sup>(22)</sup>.

**Koagülasyon Sistemi:** Ağrı, hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Koagülopatinin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte stres yanıtının bir sonucu olduğu kabul edilmektedir <sup>(22)</sup>.

**Gastrointestinal sistem:** Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni olmaktadır. Postoperatif atoni cerrahi stresin yol açtığı sempatik hiperaktivite nedeni ile oluşmaktadır. Analjezinin postoperatif gastrointestinal sistem disfonksiyonuna pozitif veya negatif etkileri yöntem ve analjezik maddeye göre değişmektedir. Epidural bölgeye uygulanan lokal anestezinin alt batin ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye pozitif katkısı olur. Epidural opioid ise sistemik opioid kadar olmasa da gastrointestinal sistem motilitesini direkt olarak yavaşlatmaktadır. Ama sağladığı kaliteli analjezi ile sempatik hiperaktiviteyi az da olsa etkileyerek indirekt olarak motilite üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir <sup>(22)</sup>.

**İmmün Sistem:** Cerrahi sonrası hücresel ve humoral immün fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immunsupresif hastada yeteri kadar uzun da sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonunun ve genel anesteziğin (opioidler hariç) etiyojide rol oynadığı düşünülmektedir <sup>(22)</sup>.

**Endokrin Sistem:** Nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin; cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır.

Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyaranlar şunlardır;

- 1-Vücut sıvılarındaki değişiklikler.
- 2-Doku ve kandaki H<sub>2</sub>-O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler.
- 3-Enfeksiyon.
- 4-Vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler.
- 5-Ruhsal etkilenmeler.
- 6-Ağrı.

Uyarılan alandan kalkan somatik afferent ve başta sempatik olmak üzere otonom afferent stimulusların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır. Ağrının komplet inhibe edilmesi metabolik, endokrin yanıtı parsiyel inhibe eder. Kortizol yanıtını baskılamak için tüm sempatik efferentlerin bloke olması gerekir. Bugün için iyi bir analjezinin kardiyovasküler, pulmoner, metabolik parametreleri pozitif yönde etkileyerek, postoperatif mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli bir payı olduğu kabul edilmektedir <sup>(20)</sup>.

## **2.7.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 olarak sağlamak olmalıdır. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır <sup>(2)</sup>.

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılacak yöntemde ayrıca; olgunun fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınır. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında her hasta için standart bir ağrı tedavi yöntemi uygulanmasının zorluğu ortaya çıkmaktadır.

Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri iki ana başlık altında toplanabilir <sup>(2)</sup>.

### **1.Farmakolojik yöntemler:**

#### **a.Uygulama yollarına göre;**

1-Sistemik uygulama: intravenöz, intramüsküler, subkütan, oral, rektal, transmukozal ve transdermal uygulamalar.

2-Rejyonal anestezi uygulamaları: infiltrasyon, pleksus blokları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blok ve subaraknoid blok uygulanması.

#### **b.Uygulama yöntemine göre;**

1- Gerektiğinde uygulama

- 2- Belirli aralıklarla uygulama
- 3- Sürekli infüzyon
- 4- Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

## **2.Non-farmakolojik yöntemler:**

### **a. Stimülasyon Analjezisi;**

- 1-Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu
- 2-Elektrod İmplantasyonu
- 3-Akupunktur.

### **b. Psikolojik Yöntemler;**

- 1-Psikolojik premedikasyon
- 2-Grup terapisi
- 3-Hipnoz
- 4-Biofeedback

### **c.Kriyoanaljezi**

## **2.8.Hasta Kontrollü Analjezi**

Hasta kontrollü analjezi yöntemi hastaların ağrı duyduklarında, programlanmış bir cihaz yardımı ile kendi kendilerine analjezik ilaç uygulayarak ağrı tedavilerini yaptıkları bir yöntemdir. Sıklıkla intravenöz ya da epidural yolla uygulanır. Hastanın analjezik ilaç dozuna erişiminde hemşire ya da başka yardımcı sağlık personeli bulunmadığından, hastanın ihtiyacı olan doz vakit kaybı olmadan uygulanabilmekte, bu şekilde analjezi kalitesi arttığı gibi, iş gücü tasarrufu da sağlanmaktadır. Tedavi protokolüne hastanın aktif olarak katılımı hastada kontrolün kendisinde olduğu duygusu uyandırdığından, psikolojik olarak da avantajlara sahiptir<sup>(23)</sup>.

### **İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezi'de Temel Değişkenler;**

**Yükleme dozu** : Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi de titre edilir, minimum etkin analjezik doz tespit edilir, ilacın ilk analjezi seviyesinin oluşturulabilmesi için gereksinim duyulan miktardır.

**Bolus doz** : Etkin konsantrasyon korunmalıdır, optimal bolus doz etkin, hastayı tatmin edici analjeziyi aşırı ve tehlikeli yan etkiler oluşturmadan sağlayan dozdur.



**Kilitli kalma süresi** : Hastanın bolus doz uygulamasını takiben başlayan ve hastanın tekrarlayacağı bolus doz taleplerine cihazın yanıt vermeyecek şekilde programlandığı zaman dilimidir. Opioidlerde tercih edilen süre genellikle 5-12 dakika aralığındadır. Kilit süresinin gereksiz korkularla bu süre diliminin dışına çıkarılması HKA ilkesinden uzaklaşmak anlamına gelir.

**İnfüzyon** : Toplam opioid ihtiyacının %50 sinden az olması önerilir, yani bolus dozlar toplam dozun %50'den fazlasını oluşturmamalıdır.

Kullanılacak ajan hastanın ağrı şiddetine ve genel sağlık durumuna göre belirlenir. HKA'da analjezik seçiminde altın standart opioidlerdir. En sık kullanılanlar morfin, meperidin ve fentanildir. Uygulanacak bazal infüzyon ve bolus doz belirlenirken de hastaya ait özellikler göz önünde bulundurularak en az yan etki ile en etkin analjezi sağlayacak miktarlar belirlenir.

Hasta Kontrolölü Analjezi kullanımını kısıtlayan durumlar aşağıda sıralanmıştır<sup>(23)</sup>.

- Hastanın uygulamayı reddetmesi
- Hastanın kognitif ve kültürel yetersizliği
- Sepsis
- Ciddi sıvı elektrolit bozukluğu
- ileri böbrek ve karaciğer yetmezliği
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Uyku apnesi

## **2.9.Dengeli (Multimodal) Analjezi**

Daha güçlü analjezi ve daha az yan etki için etki mekanizması farklı iki analjeziğin bir arada kullanılmasıdır. Burada amaç opioid gereksinimini azaltmaktır. Dengeli analjezide NSAİ kullanımı ile opioid gereksinimi % 30 kadar azaltılabilir. Santral bloklar, periferik bloklar, intraartiküler, insizyonel ve infiltratif uygulamalarla lokal anestetiklerin kullanımı da analjezik gereksinimini etkin biçimde azaltır. Özellikle periferik nöral blok tekniklerinin, opioid ve nonopioid analjeziklerle kombine edilmesi ile uygulanan dengeli analjezi rejimlerine sık başvurulur. Ayrıca ketamin, gabapentin, pregabalin, klonidin gibi yardımcı ilaçlara da başvurulabilir<sup>(24)</sup>.

## 2.10.Opioid Analjezikler

Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak üç grupta sınıflandırılır <sup>(25)</sup>.

### 1. Doğal opioidler

a ) Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain

b ) Benzilizokinolein türevleri: Papaverin, noskapin, narsein

**2. Sentetik opioidler:** Meperidin, metadon, fentanil, sufentanil,alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, fenoperidin, alfaprodin, difenoksilat, dekstromoramid, dekstropropoksifen, levo-alfa-asetilmetadol

**3. Agonist-antagonist opioidler (karma etkili opioidler):** Pentazosin, buprenorfin, nalbufin, butorfanol, propiram fumarat, meptazinol, nalorfin

**4. Antagonistler:** Naloksan, naltreksan

**Opioidler etkilerine göre de sınıflandırılabilir:**

- Güçlü opioidler: Morfin, hidromorfon, metadon, levorfanol, meperidin.

- Zayıf opioidler: Propoksifen, kodein, oksikodon, hidrokodon.

### Sistemik Etki Mekanizmaları

Santral sinir sisteminde ve diğer dokularda presinaptik ve postsinaptik alanlardaki stereo-spesifik opioid reseptörlerinde agonistik olarak etki gösterirler <sup>(25)</sup>. Etkileri yapı-aktivite ilişkili spesifik opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu opioid reseptörleri endorfinler tarafından aktive edilen reseptörlerdir.

Opioidlerin analjezik dozlarda kan basıncında, kalp ritminde ve kalp atım hızında direkt olarak önemli etkiler göstermezler. Santral sinir sistemine etkilerini daha çok reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Opioid analjezikler medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duyusal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Analjezik dozlarda kullanıldıklarında bilinç kaybına neden olmazlar.

Tüm  $\mu$  reseptör stimulatorü olan opioidler doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler solunum merkezinin CO<sub>2</sub>'ye cevap verme yeteneğini ve hipoksiye karşı solunumsal cevabını 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 trigerzonu uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bugüne kadar 5 tip opioid reseptörü tanımlanmıştır (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Opioid reseptörleri ve klinik etkileri <sup>(25)</sup>.

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
<b>Mü (<math>\mu</math>)</b>	Supraspinal analjezi $\mu$ 1 Respiratuar depresyon $\mu$ 2 Kas rijiditesi Fiziksel bağımlılık	Morfin Met-enkefalin Beta endorfin
<b>Kappa (<math>\kappa</math>)</b>	Respiratuar depresyon Spinal analjezi sedasyon	Morfin Nalbufin Butorfanol Dinorfin
<b>Delta (<math>\delta</math>)</b>	Analjezi Davranışsal ve respiratuar depresyon Epileptojenik etki	Lö-enkefalin Beta-endorfin
<b>Sigma (<math>\varsigma</math>)</b>	Disfori, deliryum, midriyazis, taşikardi, hipertansiyon, halusinasyonlar, respiratuar stümilasyon	Pentazosin Nalorfin
<b>Epsilon (<math>\epsilon</math>)</b>	Stres cevap	Beta-endorfin

## Morfin

Ağrı tedavisinde en çok tercih edilen doğal bir opioid olup, fenantren grubunun üyesidir. Opioidlerin karşılaştırılmasında, sistemik etkilerinin tanımlanmasında prototip olarak alınır. Morfinin analjezik etkinliğinin yanı sıra geniş klinik deneyim, doz fleksibilitesi, formülasyon ve veriliş yollarının çeşitliliği morfin için tercih nedenidir <sup>(25)</sup>.

Maksimum etkiye intravenöz yoldan uygulandığında yaklaşık 20 dakikada, intramüsküler uygulandığında ise 45-90 dakikada ulaşılır <sup>(25)</sup>. Ağızdan alındığında bağırsaktan tam absorbe edilir; fakat karaciğerden ilk geçişte önemli derecede eliminasyona uğradığı için sistemik biyoyararlanımı düşük ve değişkendir <sup>(26)</sup>. Uygulama yolundan bağımsız olarak etki süresi 4-6 saate kadar uzayabilir. Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri arasında hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi sayılabilir. Oluşturduğu hipotansiyonun mekanizmaları arasında vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi, vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması ve histamin salınımı sayılabilir. Vazodilatasyon morfinin direkt olarak damar düz kasını etkilemesine de bağlı olabilir. Morfin, plazma histamin seviyesinde önemli bir artışa neden olur. Bu durum arteriyel kan basıncında ve sistemik rezistansta düşmeye neden olur. Morfin solunum depresyonuna yol açabilir. Morfin kullanımında solunum depresyonu, fentanile göre çok daha geç başlar ve daha uzun sürer. Bu da morfinin lipid eriyebilirliğinin daha az olmasına bağlıdır. Histamin salınımı solunum yollarında hiperreaktiviteye de neden olabilir. Morfin gastrointestinal sistem düz kas tonusunu artırır ve ciddi oddi sfinkter spazmına neden olur. Böbrek üzerine antidiüretik hormon salınımını artırarak etki gösterirler; Anti Diüretik Hormon salınımı renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesiyle olur <sup>(25)</sup>.

Morfin glukronidasyonu başlıca karaciğerde olmaktadır. Glukronidasyonun %30 kadarı da böbreklerde yapılır. Başlıca oluşan iki metaboliti; morfin-3-glukuronid(M3G) ve morfin-6-glukuronid(M6G) dir. M3G opioid resptörlerine bağlanamaz bu nedenle M3G'nin analjezik aktivitesi yoktur. M6G hidrofilik bir metabolit olup morfinden 10-60 kat potenttir <sup>(25)</sup>. Morfin, kullanılan dozu hepatik yetmezlikten en az, renal yetmezlikten en fazla etkilenen opioidlerden biridir.

Kreatinin klirensi ile morfin, M3G ve M6G'nin renal klirensi arasında lineer bir ilişki mevcuttur <sup>(25)</sup>. Kreatinin klirensi 30 ml/dk' nın altında ise morfin dozları dikkatle titre edilmelidir. Sirozda glukoronidasyon bozulabilir. Karaciğer yetmezliğinde oral biyoyararlanım artar <sup>(27)</sup>. Yaşlı bireylerde renal klirensin azalmasından dolayı morfin metabolitlerinin temizlenmesinde bir gecikme mevcuttur <sup>(28)</sup>. Opioidler postoperatif analjezide; oral, rektal, sublingual, parenteral (i.v., subkutan) bolus veya infüzyon, spinal, epidural, intratekal, vajinal, topikal, aerosol şeklinde uygulanabilir <sup>(25)</sup>.

## 2.11.Preemptif Analjezi

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani "Preemptif Analjezi" kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır <sup>(4)</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 enflamatuar hasara bağlı ortaya çıkan santral sensitizasyonu önleyen analjezi şeklinde tanımlanabilir.

Cerrahiden kaynaklanan ağrı ve inflamasyon, artmış prostoglandin üretimi ve sensitizasyonuna neden olur. Eğer analjezi ağrılı stimulus ve doku hasarından önce uygulanırsa, hipersensivitenin önüne geçilebilir. Böylece santral sensitizasyon ve hiperanaljezinin de önüne geçilebilir. Dolayısıyla cerrahi öncesi uzun etkili analjezik kullanılması periferik sinir sistemindeki sensitize devrenin tamamlanmasını önleyip, postoperatif ağrının devamını ve de derecesini azaltabilir <sup>(29)</sup>. İnsanlardaki deri yaralanması temel ve mekanik uyarılabilirlikteki değişiklikler tarafından takip edilir. Doku hasarlanması, afferent stimülasyonun ilerlemesindeki değişikliklerle ayrıca santral sinir sisteminin uyarılmasının bozulmasıyla sonuçlanabilir. "**Primer hiperanaljezi**" hasarlanma bölgesindeki değişikliklere işaret eder. "**Sekonder hiperanaljezi**" ise hasarlanma bölgesini çevreleyen hasarlanmamış dokudaki değişiklikleri yansıtır. Primer hiperanaljezi, periferik nosiseptörlerin sensitizasyonu ile açıklanır. Sekonder hiperanaljezi ise periferden kaynaklanan mekanoreseptif uyarının

santral olarak ilerlemesindeki değişimiyle oluşur. Bu nedenle cerrahi travma, sensoryal ilerlemede değişikliklere neden olmaktadır. Böylelikle postoperatif ağrıda ve olasılıkla persistan cerrahi sonrası ağrıda güçlenme ve uzama oluştuğu yorumu yapılmıştır. Postoperatif hastalarda allodini ve hiperaljezinin, santral nöronların postoperatif sensitizasyonu sonucu oluşabileceği gözlemlenmiştir <sup>(4)</sup>. Cerrahi sonrası santral sensitizasyonu ve hipereksitabiliteyi azaltmak veya önlemek için kullanılan antinosiseptif tedavi cerrahi sonrası hasta derlenmesinde; hem kısa dönemde postoperatif ağrıyı azaltarak hem de uzun dönemde kronik ağrıyı kontrol altına alarak faydalı olmaktadır. Pek çok tanımlama önerilmiş olup tipik olarak bu tanımlamalar; intraoperatif olarak dar kategoriye veya perioperatif olarak geniş kategoriye ayrılmışlardır. Preemptif analjeziyle ilgili dar tanımlama, insizyon öncesi ve sonrası olarak müdahalenin zamanına dikkat çeker. Bu dar tanımlama, uygun klinik çalışmalarda preemptif analjezinin tespit edilen etkisinin eksikliğini gösterebilmektedir. Daha geniş tanımlamalar ise, preemptif analjezinin uygulamanın hassasiyeti ve de süresiyle olduğu düşünölen diğer bakış açılarıyla ilgili verilmektedir <sup>(29)</sup>.

Preemptif analjezi, santral sensitizasyonun başlamasında ve sürdürölmesinde önemli olduğu düşünölen, insizyonel ve inflamatuvar hasarlanmaları tedavi etmek için önemli bir yaklaşımdır. Uygulamanın kesin zamanlaması, santral sensitizasyonu önlemedeki etkisinde önemli olmayabilir, çeşitli ajanlar ve teknikler bu konuyu çalışmak için uygulanmıştır, hepsi preemptif analjezinin klinik uygunluğuyla ilgili belirsiz sonuçlar sağlamışlardır. Fakat preemptif analjezinin geniş tanımlamasını kullanan klinik çalışmalar, bu modalitenin uygun olduğunu göstermişlerdir. Maksimum klinik faydanın sağlanması için, intraoperatif noksiyus stimulus bloğunun tam olarak sağlanıp, bu bloğun postoperatif periyoda kadar devam etmesi gerekmektedir. Böylelikle, preemptif analjezinin, özellikle multimodal analjezik müdahaleler ile santral sensitizasyonu önlemek için kullanılması, hem akut hem de kronik postoperatif ağrıyı azaltabilmektedir <sup>(30)</sup>.

Genel anestezinin periferden spinal korda ve beyine olan afferent hasarlanma transmisyonunu hafifletebildiği fakat bloke edemediği dökümente edilmiştir. Genel anestezi uygulanan hastalarda, hastaların bilinçleri kapalı olmasına rağmen cerrahi hasarlanma, genel anestezi veya rutin opioid dozlarından etkilenmeyen dorsal

nöronların sensitizasyonuna neden olur. Bu olay uzamış postoperatif ağrı için ve de artmış analjezik ihtiyacı için olan evreyi pekiştirmektedir <sup>(30)</sup>. Sonuç olarak; cerrahi nosisepsiyona bağlı olarak, santral sinir sistemi yollarındaki değişiklikler postoperatif ağrıyı güçlendirir. “**Wind up**” denilen hiperaljezik durum oluşabilir. Bu durum hastalarda, postoperatif kuvvetsizlik yapıcı etkiye neden olmaktadır. Lokal anestezi kullanımıyla ağrı yollarının inhibisyonu, opioid kullanımıyla ağrı persepsiyonunun değişimi ve de N-metil-D-aspartik asid reseptör antagonistleriyle ağrı yollarının inhibisyonu preemptif analjezi için örneklerdir <sup>(30)</sup>. Preemptif analjezi amacıyla kullanılan ilaçlar Tablo 2.2 de gösterilmektedir.

**Tablo 2.2.** Preemptif analjezide kullanılan ilaçlar.

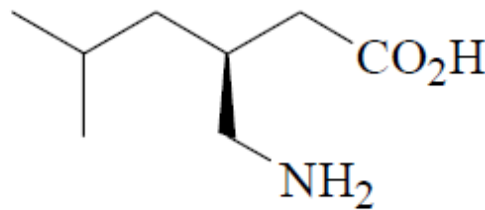
<b>Non-opioid analjezikler</b>	Parasetamol NSAİ(COX-2 inhibitörler) Gabapentin, pregabalin
<b>Zayıf opioidler</b>	Kodein Tramadol Parasetamol+kodein Parasetamol+trmadol
<b>Güçlü opioidler</b>	Morfin Diamorfin Fentanil Meperidin Oksikodon
<b>Adjuvanlar</b>	Ketamin Klonidin

## 2.12.Pregabalin

Nörobilim konusundaki bilgiler arttıkça, pek çok nörotransmitter ve reseptör mekanizmaları antikonvülzan ajanlar için muhtemel hedefler olarak tanımlanmaktadır. Pregabalin, santral sinir sisteminde epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi durumlarda aktivite gösteren, yeni tanımlanmış etki mekanizması olan bir bileşiktir <sup>(5)</sup>. Pregabalin pek çok ülkede periferik nöropatik ağrı durumlarında ve parsiyel başlangıçlı epilepsisi olan yetişkinlerde ek tedavi olarak ve aynı zamanda Avrupa ülkelerinde santral nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğu endikasyonlarında kullanılmaktadır <sup>(31)</sup>.

### Kimyasal Özellikleri

Pregabalin beyaz ve kirli beyaz arası renkte, pKa1'i 4.2 ve pKa2'si 10.6 olan kristal bir soliddir. Serbestçe suda ve hem bazik hem de asidik sulu solüsyonlarda eriyebilir <sup>(31)</sup>. 3-isobutil  $\delta$ -aminobutirik asidin (GABA) S-(+)- izomeri olan pregabalin (Şekil 5), kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olarak tanımlanmaktadır. Moleküler formülü C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>'dir ve moleküler ağırlığı 159.23'tur <sup>(32)</sup>.



Şekil 2.5 Pregabalinin kimyasal yapısı

### Farmakolojik Özellikler

#### Prelinik Farmokinetik Veriler

Pregabalin oral uygulama sonrası, geniş nötral aminoasit taşıyıcısı aracılığıyla bağırsaklardan absorbe edilir <sup>(31)</sup>. Sıçanlarda yüksek oral biyoyararlanıma (%83) sahiptir; önemli oranda metabolize olmamakta, maksimum etkisini 2-4 saatte



göstermektedir <sup>(31)</sup>. Klinik araştırmalarda önerilen dozdan 10 kat daha fazla olan konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerinin aktivitesine anlamlı hiçbir in vitro etki göstermemiştir <sup>(31,32)</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>(31)</sup>.

## **Farmakodinamik Özellikleri**

### **Antikonvülsan olarak pregabalin**

Pregabalin, maksimal elektroşok tarafından indüklenen nöbetlerde, kimyasal konvülsanların indüklediği nöbetlerde , sıçanlarda kindling nöbetleri ve genetik olarak duyarlı hayvanlardaki nöbetler dahil olmak üzere pek çok hayvan modelinde antikonvülsan aktivite göstermektedir <sup>(31)</sup>.

### **Analjezik olarak pregabalin**

Pregabalinin sinir ligasyonu, herpes enfeksiyonu, artrit, diyabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrıda dahil olmak üzere nöropatik ve inflamatuvar ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif davranışları azalttığı gösterilmiştir. Pregabalinin antiallodinik ve antihiperaljezik etkisi gabapentinden 2 ila 4 kat daha düşük dozda gözlenmiştir <sup>(8,31)</sup>. Deneysel veriler aynı zamanda pregabalinin inflamasyonun (örn. fareler ve sıçanlarda formalin, zimosan ve karragenanın indüklediği termal ve mekanik hiperaljezi) eşlik ettiği ağrıyı da bloke edebileceğini göstermektedir <sup>(31,32)</sup>.

Pregabalin inflamatuvar ağrılı durumlarda nöropeptidlerin salınımını süprese ederek duyuşal noronlarda analjezi oluşturabilir (örn. substans P, kalsitonin geniyle ilişkili peptid) <sup>(31)</sup>.

Yapılan alışmalar pregabalin in antikonvülsan ve analjezik özelliklerinin yanında anksiyolitik özelliğinin de olduğunu ortaya koymuştur <sup>(31)</sup>.

### **Preklinik Toksikite ve Diğer Veriler**

Sıçanlarda yapılan iki çalışmada oküler lezyonlar gözlenmesine rağmen, benzer lezyonlar fare ve maymun çalışmalarında gözlenmemiştir. Retinal ve optik sinir toksisitesi, pregabalin tedavisi sırasında veya sonrasında klinik çalışmalara katılan 3615 hastada tespit edilmemiştir <sup>(31)</sup>.

Birçok antiepileptik ilaç hamilelik sırasında kontrendike olduğundan, ayrıntılı hayvan çalışmaları yapılmaktadır. Hamile sıçanlarda yapılan çalışmalarda pregabalin maternal toksisiteyi 100 mg/kg dozları üzerinde göstermiştir. 2500 mg/kg dozlarına kadar ölüm gerçekleşmemiştir. Bu dozlarda doğum sorunları ve distosi gözlenmiştir. 250 mg/kg dozlarının üzerinde hayvanlarda postimplamantasyon kayıplar ve neonatal ölümler gözlenmiştir <sup>(31)</sup>. İnsanlarda hamilelik kategorisi sınıfı C olarak bildirilmiştir.

Pregabalin fare, sıçanlar ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır <sup>(49)</sup>, ayrıca in vitro ve in vivo testler dizisi sonuçları temel alındığında genotoksik olmadığı gösterilmiştir <sup>(31)</sup>.

Erkeklerde üreme toksisitesine dair preklinik fertilité çalışmalarında, önerilen maksimum insan dozundan (600 mg/gün) yaklaşık 3 kat daha fazla olan plazma dozlarında hiçbir etki gözlenmemiştir. İnsanlarda kullanılabilir maksimum dozun üç katını aşan dozlarda belirlenen fertilité parametreleri üzerine etkileri ise bu çalışma sürelerinde (3-4 ay) normale geri dönmüştür. Üreme organlarında histopatolojik değişimler ise maksimum insan dozunun 8 katı dozlarında gözlenmiştir <sup>(31)</sup>.

Mevcut preklinik bilgilere göre pregabalinin kötüye kullanım potansiyeli çok düşüktür ve belirgin fiziksel bağımlılık yapması beklenmemektedir. Kimyasal yapısı ve reseptör etkileşimleri bilinen kötüye kullanılan hiçbir maddeye benzememektedir. Hayvan çalışmalarında pregabalinin, kötüye kullanılan ilaçlarla ilişkili subjektif ve ödüllendirici etkileri göstermediği gözlenmiştir.

### **Etki Mekanizması**

Yapılan in vitro çalışmalar, pregabalinin santral ve periferik sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2$ - $\delta$  alt ünitesine bağlanarak [<sup>3</sup>H]-

gabapentinin yerini aldığını göstermektedir. Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan aktivite için pregabalini  $\alpha$ - $\delta$  bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin salınımını azalttığıda gösterilmiştir<sup>(31)</sup>. Bu etkilerin pregabalinin klinik farmakolojisi açısından önemi bilinmemektedir. Pregabalin reseptör bölgelerine affinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan bir çok yaygın ilacın etkisine bağlı yanıtlarda değişikliğe yol açmaz. Pregabalin GABA<sub>A</sub> veya GABA<sub>B</sub> 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 önler<sup>(32)</sup>.

### **Farmakokinetik Özellikleri**

#### **Absorpsiyon**

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 %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin absorpsiyon hızı gıdayla birlikte alındığında düşer ve maksimum konsantrasyonda yaklaşık %25-30 bir azalmaya, maksimum konsantrasyona ulaşma süresinde ise yaklaşık 2.5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yinede, pregabalinin gıdayla birlikte alınmasının pregabalinin biyoyararlanım derecesi üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır<sup>(33)</sup>.

#### **Dağılım**

İnsanlarda, pregabalinin oral uygulama sonrasındaki görünen dağılım hacmi yaklaşık 0.56 L/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz<sup>(33)</sup>.

#### **Metabolizma**

Pregabalin insanlarda göz ardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i

değişmemiş pregabalindir. Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi, dozun %0.9'unu oluşturur<sup>(31-33)</sup>.

### **Atılım**

Pregabalin sistemik dolaşımdan esas olarak renal yolla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

### **Lineerlik/non-lineerlik**

Pregabalinin farmakokinetiği, tavsiye edilen günlük doz aralığında lineerdir. Pregabalinin gönüllüler arasındaki farmakokinetik değişkenliği düşüktür(<20%). Çoklu doz farmakokinetiği tekli doz verilerinden tahmin edilebilir<sup>(33)</sup>.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda elektif laparotomi operasyonu uygulanan, 18-60 yaş arasında, 40 hasta üzerinde yapılmıştır.

Fakültemiz Etik Kurulunun 03.04.2009 tarih ve 2009/106 sayılı kararı ile hasta izinleri alındıktan sonra genel anestezi altında elektif laparotomi operasyonu planlanan 18-60 yaş arası, ASA I-II grubu, 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Renal, hepatik, pulmoner, kardiyovasküler sistem problemi, alkol ve opioid bağımlılığı, kronik analjezik kullanımı, allerji hikayesi ve obezitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyon öncesi fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar ölçümleri değerlendirildi. Hastalara uygulama hakkında bilgi verildi. Bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bu çalışmaya dahil edildi.

Operasyondan önce 8 saat aç bırakılan ve premedikasyon uygulanmayan hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı:

Grup I içine dahil hastalara ( n=20 ) operasyondan 60 dakika önce 150 mg pregabalin oral olarak verildi. Grup II'ye dahil edilen ( n=20 ) hastalara ise operasyondan 60 dakika önce bir adet boş ilaç kapsülü plasebo amaçlı oral olarak verildi.

Operasyon odasına alınan hastaların EKG, sistolik , diyastolik, ortalama kan basınçları, kalp atım hızları (KAH) ve periferik oksijen saturasyonları (SpO2) Samsung/Syncmaster 152v marka monitöre bağlanarak monitörize edildi. İndüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası değerleri kayıt edildi.

Her iki grupta da anestezi indüksiyonu tiyopental 5-7 mg/kg ve Vecuronyum 0,1 mg/kg ile yapıldıktan sonra entübe edilen hastaların anestezi idamesinde Sevofluran % 1-3 ve N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> % 50 karışımı kullanıldı, ek analjezik ihtiyacı olduğunda remifentanil, kas gevşetici ihtiyacı olduğunda ise uygun dozda vecuronyum kullanıldı.

Cerrehi işlemin bitişinden sonra arta kalan sinir-kas kavşağı blokajı 0,04 mg/kg neostigmin ve 0,5 mg atropin ile geri çevrildi, her iki gruba da ekstübasyondan hemen önce 3 mg morfin intravenöz olarak verildi, anestezi ve cerrahi süreler dakika olarak kayıt edildi.

Her iki grupta da postoperatif bakım ünitesine alınan hastalara, Aldrete derlenme skoru 9 olunca, hasta kontrollü analjezi yöntemi ile morfin infüzyonu başlandı. Yüz ml serum fizyolojik içerisine 50 mg morfin koyularak bolus doz 1 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 4 saatte maksimum kullanılacak doz 10 mg olacak şekilde uygulandı . HKA cihazının ilk bolus kullanma süresi ilk analjezi ihtiyaç zamanı olarak kaydedildi.

Aldrete derlenme skorunun 9 olduğu zaman 0. dakika kabul edilip tüm olguların 1, 4, 8, 12 ve 24. saatlerde SKB, DKB, OKB, KAH, SpO<sub>2</sub> , VAS, Ramsey Sedasyon Skalası değerleri (RSS), morfin tüketimi ve yan etkiler (bulantı, kusma, oral sekresyonlarda artış, kötü rüya görme, çift görme, halüsinasyon, ajitasyon) kayıt edildi. Şiddetli bulantı ve kusma şikayeti olan hastalar 10 mg İV metoklopramid ile tedavi edildi.

### 3.1.Ramsey Sedasyon Skalası:

1. Huzursuz, ajite, tedirgin
2. Koopere, sakin
3. Sedatize fakat sesli komutlara uyar
4. Uyuyor fakat yüksek sesli veya hafif ağırlı uyaranlara yanıt var
5. Uyuyor, ses veya hafif ağırlı uyarana tembel yanıt
6. Uyuyor ve uyaranlara yanıtsız

### 3.2.Aldrete Derlenme Skorlaması

Aktivite	Bütün ekstremitelerini hareket ettirebiliyor	2
	İki ekstremitte hareketli	1
	Ekstremitte hareketi yok	0
Solunum	Solunum derinliği yeterli, öksürebiliyor	2

	Solunum hareketleri yüzeysel, dispneik	1
	Apne	0
Bilinç	Tamamen açık	2
	Verbal uyarılara cevap veriyor	1
	Verbal uyarılara reaksiyon yok	0
Cilt rengi	Normal	2
	Soluk gri, ikterik	1
	Siyanotik	0
Kan basıncı	Normal değerlerden sapma %10 veya daha az	2
	Normal değerlerden sapma % 11-20	1
	Normal değerlerden sapma %21 veya daha fazla	0

### 3.3. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirmesi SPSS (Statistic Package for Social Sciences) 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart deviasyon) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım gösteren ve göstermeyen veriler tespit edildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız T testi, normal dağılım göstermeyen nonparametrik veriler için Mann Whitney-U testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Chi-square testi, Postoperatif morfin tüketiminin karşılaştırılmasında ise Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition) testi kullanıldı. Veriler  $\pm$  standart deviasyon olarak verildi ve  $p < 0,05$  değeri anlamlı,  $p < 0,005$  değeri ise ileri derece olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, yaş, cins, kilogram bazında ağırlık dağılımları standart deviasyon ile birlikte Tablo 4.1’de görülmektedir.

Grup I ve Grup II ye dahil edilen hastaların demografik verileri, yaş, ağırlık ve boy değerleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Her iki grubunda operasyon ve anestezi sürelerinin benzer uzunlukta olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 4.1.** Demografik veriler

	<b>GRUP I (PREGABALİN)</b>	<b>GRUP II (KONTROL)</b>	<b>p</b>
<b>YAŞ ( yıl )</b>	43.45 ± 11.56	42.15 ± 11.12	0.71
<b>AĞIRLIK ( kg )</b>	66.30 ± 6.7	64.30 ± 6.07	0.32
<b>BOY( cm )</b>	165.95 ± 8.19	161.70 ± 5.95	0.68
<b>ANESTEZİ SÜRESİ (dakika )</b>	113.75± 35.54	124.50 ± 43.29	0.40
<b>OPERASYON SÜRESİ (dakika )</b>	101.20 ± 33.40	113.35 ± 41.45	0.30

\* $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı.

Postoperatif dönemde ilk 1 saat boyunca ayılma odasında takip edilen tüm hastalara Aldrete derlenme skoru 9 olduğunda morfin ile hazırlanan HKA başlanmıştır. Hastaların ilk analjezik ihtiyaç zamanları 4.2’ de gösterilmektedir.



**Tablo 4.2.** İlk analjezik ihtiyaç zamanları

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>p</b>
<b>İLK ANALJEZİK İHTİYAÇ ZAMANI(dakika )</b>	30.75±8.77	27.0±10.97	0,2

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplar ilk analjezik ihtiyaç süreleri açısından kıyaslandığında Grup II 'ye dahil olan hastaların ilk analjezik ihtiyaç süreleri Grup I deki hastalara oranla daha kısa olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tüm hastaların operasyon odasında indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrasında alınan SKB değerleri tablo 4.3' de gösterilmektedir.

**Tablo 4.3.** Operasyon odasındaki SKB değerleri

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>p</b>
<b>İNDÜKSİYON ÖNCESİ</b>	134.7 ± 20.1	130.1 ± 11.7	0.21
<b>İNDÜKSİYON SONRASI</b>	112.1 ± 17.0	106.4 ± 12.4	0.26
<b>ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA</b>	116.4 ± 30.9	130.2 ± 18.3	0.15
<b>ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA</b>	116.2 ± 22.7	115.6 ± 16.5	0.07
<b>ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA</b>	108.7 ± 15.9	103.4 ± 25.7	0.06
<b>ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA</b>	111.5 ± 12.9	117.8 ± 17.4	0.44
<b>EKSTÜBASYON SONRASI</b>	128.1 ± 20.8	133.7 ± 19.5	0.08

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Operasyon odasında ölçülen SKB değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tüm hastaların operasyon odasında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrasında alınan DKB değerleri tablo 4.4' de gösterilmektedir.

**Tablo 4.4.** Operasyon odasındaki DKB değerleri

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>p</b>
<b>İNDÜKSİYON ÖNCESİ</b>	79.2 ± 16.8	75.7 ± 9.2	0.24
<b>İNDÜKSİYON SONRASI</b>	72.4 ± 16.6	65.2 ± 10.3	0.26
<b>ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA</b>	73.6 ± 16.1	84.7 ± 17.3	0.58
<b>ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA</b>	66.8 ± 12.1	73.8 ± 10.1	0.55
<b>ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA</b>	66.4 ± 13.8	66.3 ± 10.7	0.99
<b>ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA</b>	69.3 ± 13.9	65.3 ± 13.7	0.38
<b>EKSTÜBASYON SONRASI</b>	74.5 ± 12.6	75.6 ± 11.5	0.33

\* $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı.

Operasyon odasında ölçülen DKB değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Hastaların operasyon odasında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonra ölçülen OKB değerleri tablo 4.5' de gösterilmektedir.

**Tablo 4.5.** Operasyon odasındaki OKB değerleri

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>p</b>
<b>İNDÜKSİYON ÖNCESİ</b>	93.8 ± 13.2	91.1 ± 12.4	0.52
<b>İNDÜKSİYON SONRASI</b>	82.7 ± 15.2	78.6 ± 12.8	0.27
<b>ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA</b>	90.9 ± 17.1	101.7 ± 17.5	0.055
<b>ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA</b>	91.6 ± 18.6	88.8 ± 12.1	0.54
<b>ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA</b>	83.3 ± 12.9	83.1 ± 13.6	0.99
<b>ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA</b>	83.2 ± 12.3	84.3 ± 13.3	0.80
<b>EKSTÜBASYON SONRASI</b>	91.4 ± 15.9	98.2 ± 14.6	0.13

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Operasyon odasında ölçülen OKB değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

Hastaların operasyon odasında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası ölçülen KAH değerleri tablo 4.6' da gösterilmektedir.

**Tablo 4.6.** Operasyon odasındaki KAH değerleri

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>p</b>
<b>İNDÜKSİYON ÖNCESİ</b>	88.9 ± 14.5	82.6 ± 8.9	0.12
<b>İNDÜKSİYON SONRASI</b>	89.4 ± 14.7	90.2 ± 9.2	0.91
<b>ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA</b>	92.6 ± 14.7	95.8 ± 13.6	0.52
<b>ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA</b>	87.8 ± 16.2	83.2 ± 12.2	0.41
<b>ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA</b>	80.9 ± 12.1	74.0 ± 10.6	0.22
<b>ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA</b>	80.1 ± 10.6	74.3 ± 12.4	0.11
<b>EKSTÜBASYON SONRASI</b>	89.3 ± 11.7	83.6 ± 11.0	0.6

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Operasyon odasında ölçülen KAH değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Hastaların operasyon odasında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1, 5, 30, 60. dakika ve ekstübasyon sonrası ölçülen SpO2 değerleri tablo 4.7' de gösterilmektedir.

**Tablo 4.7.** Operasyon odasındaki SpO2 değerleri

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>p</b>
<b>İNDÜKSİYON ÖNCESİ</b>	98	98	0.32
<b>İNDÜKSİYON SONRASI</b>	100	100	0.36
<b>ENTÜBASYON SONRASI 1.DAKİKA</b>	100	99	0.45
<b>ENTÜBASYON SONRASI 5.DAKİKA</b>	99	99	0.40
<b>ENTÜBASYON SONRASI 30.DAKİKA</b>	99	99	0.71
<b>ENTÜBASYON SONRASI 60.DAKİKA</b>	99	99	0.76
<b>EKSTÜBASYON SONRASI</b>	99	99	0.80

\* $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı.

Operasyon odasında ölçülen SpO2 değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Postoperatif dönemde 1., 4., 8.,12. ve 24. saatlerde ölçülen SKB değerleri tablo 4.8' de verilmiştir.

**Tablo 4.8.** Postoperatif SKB değerleri

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>p</b>
<b>1. SAAT</b>	128.1 ± 16.3	124.8 ± 19.7	0.47
<b>4. SAAT</b>	121.0 ± 17.7	116.9 ± 14.2	0.57
<b>8. SAAT</b>	115.4 ± 16.7	113.9 ± 13.7	0.61
<b>12. SAAT</b>	115.6 ± 11.1	113.4 ± 10.8	0.74
<b>24. SAAT</b>	112.9 ± 10.9	111.5 ± 8.4	0.72

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Postoperatif dönemde ölçülen SKB değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05)

Postoperatif dönemde 1., 4., 8.,12. ve 24. saatlerde ölçülen DKB değerleri tablo 4.9' da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** Postoperatif DKB değerleri

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>p</b>
<b>1. SAAT</b>	81.1 ± 10.3	78.8 ± 13.7	0.45
<b>4. SAAT</b>	74.0 ± 11.7	72.9 ± 12.2	0.59
<b>8. SAAT</b>	69.4 ± 9.7	67.9 ± 9.7	0.4
<b>12. SAAT</b>	68.6 ± 8.1	68.4 ± 8.8	0.81
<b>24. SAAT</b>	69.9 ± 8.9	69.5 ± 7.4	0.87

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Postoperatif dönemde ölçülen DKB değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Postoperatif dönemde 1., 4., 8.,12. ve 24. saatlerde ölçülen OKB değerleri tablo 12' de verilmiştir.

**Tablo 4.10.** Postoperatif OKB değerleri

	GRUP I	GRUP II	p
1. SAAT	91.8 ± 22.5	92.2 ± 16.1	0.78
4. SAAT	90.5 ± 11.8	88.8 ± 12.6	0.60
8. SAAT	83.9 ± 9.8	85.8 ± 8.5	0.77
12. SAAT	8.8 ± 10.3	83.9 ± 9.3	0.97
24. SAAT	83.8 ± 8.3	80.1 ± 7.3	0.21

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Postoperatif dönemde ölçülen OKB değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05)

Postoperatif dönemde 1., 4., 8.,12. ve 24. saatlerde ölçülen KAH değerleri tablo 4.11' de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** Postoperatif KAH değerleri

	GRUP I	GRUP II	p
1. SAAT	80.4 ± 13.0	79.3 ± 12.6	0.56
4. SAAT	80.6 ± 10.8	79.0 ± 9.8	0.64
8. SAAT	80.9 ± 8.9	81.8 ± 7.9	0.77
12. SAAT	81.2 ± 9.2	81.1 ± 9.1	0.97
24. SAAT	79.1 ± 6.9	79.0 ± 4.6	0.98

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Postoperatif 4, 8, 12 ve 24. saatlerdeki KAH karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ )

Postoperatif dönemde hastaların ağrıları tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemlerinden VAS kullanılarak değerlendirilmiştir. Her iki gruba ait VAS değerleri mean  $\pm$  standart deviasyon şeklinde tablo 4.12’de verilmiştir.

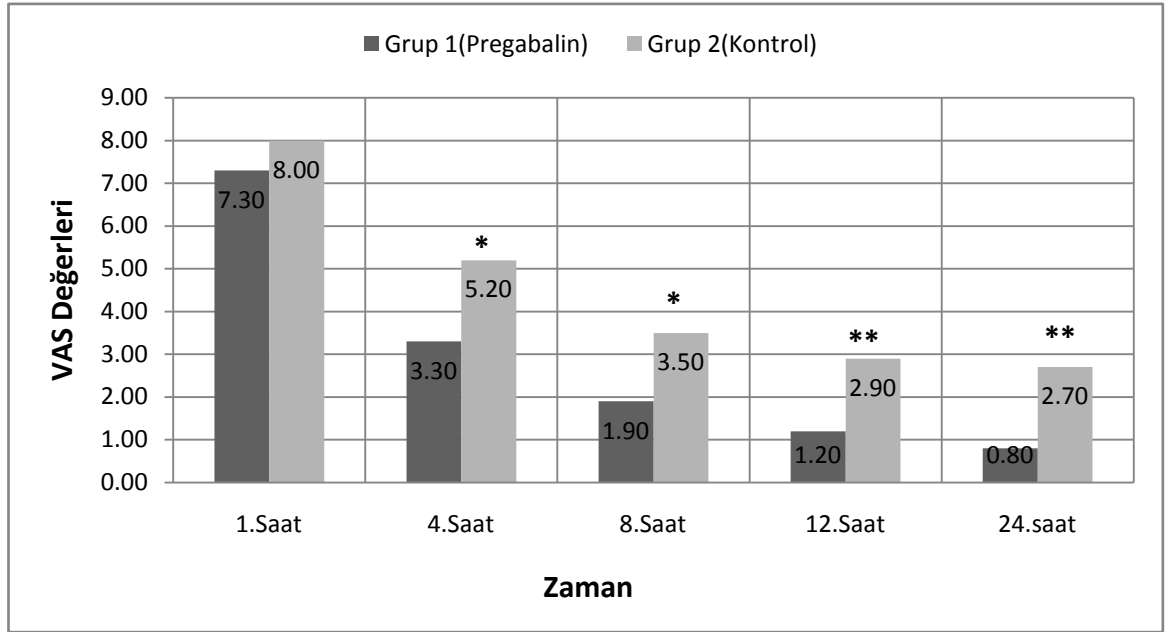
**Tablo 4.12.** Postoperatif VAS değerlerinin karşılaştırılması

	<b>GRUP I</b>	<b>GRUP II</b>	<b>p</b>
<b>1. SAAT</b>	7.3 $\pm$ 1.9	8 $\pm$ 1.7	0.2
<b>4. SAAT</b>	3.3 $\pm$ 2.1	5.2 $\pm$ 1.8	0.009*
<b>8. SAAT</b>	1.9 $\pm$ 1.9	3.5 $\pm$ 1.7	0.007*
<b>12. SAAT</b>	1.2 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.2	0.001**
<b>24. SAAT</b>	0.8 $\pm$ 0.8	2.7 $\pm$ 1.7	0.001**

\* $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı.

\*\* $p<0.005$  istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı.

Gruplar arasında postoperatif VAS değerleri karşılaştırıldığında 1. saat de yapılan takiplerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ), 4.ve 8. saatlerde ölçülen VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık 12. ve 24. saatteki VAS değerleri karşılaştırıldığında ise grup I’ de grup II’ ye göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düşüklük tespit edilmiştir ( $p<0.005$ ) (Şekil 4.1).



\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

\*\*p<0.005 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı.

**Şekil 4.1** Grupların VAS değerlerinin karşılaştırılması.

Postoperatif dönemde tüm ölçüm zamanlarındaki morfin tüketimi değerleri mg cinsinden mean  $\pm$  standart deviasyon şeklinde tablo 4.13'de verilmiştir.

**Tablo 4.13.** Postoperatif morfin tüketiminin karşılaştırılması

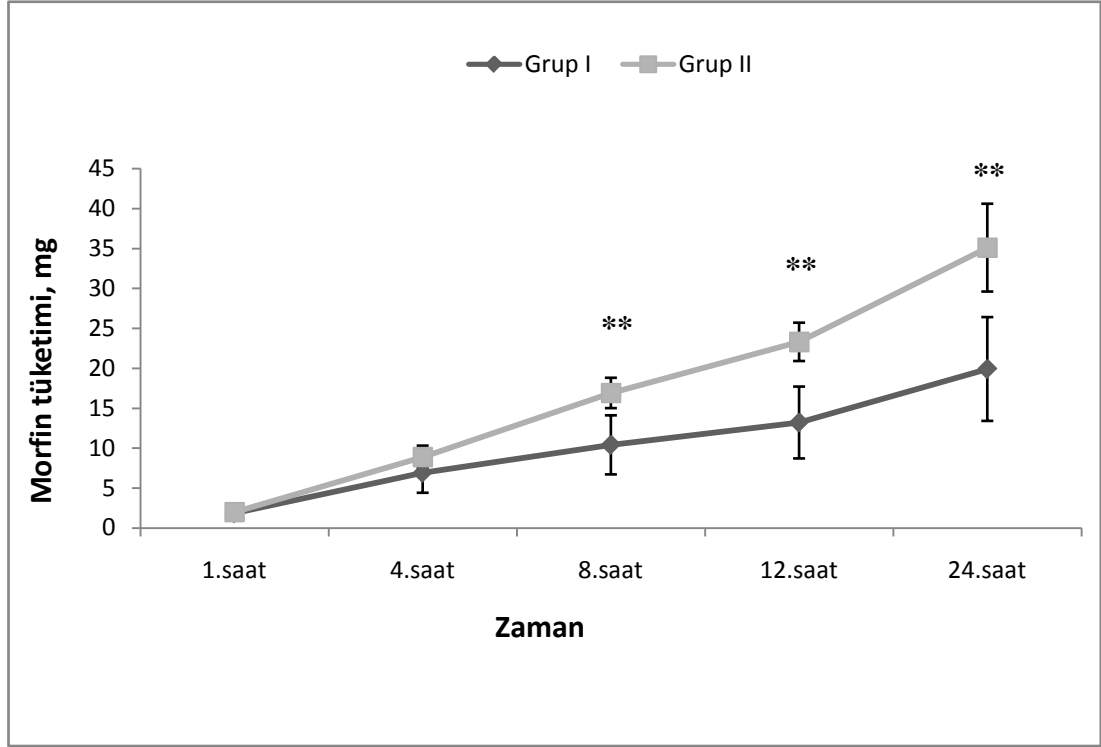
	GRUP I	GRUP II	p
1. SAAT	1.85 $\pm$ 0.67	2 $\pm$ 0.91	0.8
4. SAAT	6.9 $\pm$ 2.5	8.9 $\pm$ 1.4	0.08
8. SAAT	10.4 $\pm$ 3.7	16.9 $\pm$ 1.9	0.0001**
12. SAAT	13.2 $\pm$ 4.5	23.3 $\pm$ 2.4	0.0001**
24. SAAT	19.9 $\pm$ 6.5	35.1 $\pm$ 5.5	0.0001**

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

\*\*p<0.005 istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı.



Gruplar arasında postoperatif dönemde HKA yöntemiyle kullanılan morfin tüketimi değerleri karşılaştırıldığında (Şekil 4.2) 8., 12. ve 24. saatlerde gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0.005$ ).



\* $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı.

\*\* $p<0.005$  istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı.

**Şekil 4.2** Grupların Postoperatif morfin tüketimlerinin karşılaştırılması.

Postoperatif 24. saatte değerlendirilen yan etkilerin gruplara göre dağılımı tablo 4.14'de verilmiştir.

**Tablo 4.14.** Postoperatif yan etkilerin gruplara göre dağılımı

YAN ETKİ	GRUP I (n=20)	GRUP II (n=20)	TOPLAM
BULANTI	3	4	7
KUSMA	0	0	0
BAŞ AĞRISI	0	0	0
HİPOTANSİYON	0	0	0
BRADİKARDİ	0	0	0
SOLUNUM SIKINTISI	0	0	0
KAŞINTI	1	0	1

Postoperatif 24. saatte tüm hastalar yan etkiler açısından sorgulanmış, grup I' de 3 hastada, grup II' de 4 hastada bulantı gözlenmiştir. Ayrıca grup I' de 1 hastada 1 kez kaşıntı saptanmıştır.

Postoperatif dönemde Ramsey Sedasyon Skalasının karşılaştırılması tablo 4.15'de verilmiştir.

**Tablo 4.15.** Postoperatif Ramsey Sedasyon Skalası Değerlerinin Karşılaştırılması

	RSS	GRUP I (n=20)	GRUP II (n=20)	TOPLAM (n=40)	P
<b>1. SAAT</b>	1	3	2	5	0,16
	2	17	15	32	
	3	0	3	3	
	4	0	0	0	
<b>4. SAAT</b>	1	0	0	0	0,79
	2	13	13	26	
	3	7	7	14	
	4	0	0	0	
<b>8. SAAT</b>	1	0	0	0	0,55
	2	10	9	19	
	3	10	11	21	
	4	0	0	0	
<b>12. SAAT</b>	1	0	0	0	0,06
	2	7	3	10	
	3	13	17	30	
	4	0	0	0	
<b>24. SAAT</b>	1	0	0	0	0,74
	2	17	18	35	
	3	3	2	5	
	4	0	0	0	

\*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Gruplar arasında postoperatif dönemde Ramsey Sedasyon Skalasında elde edilen puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05).

## 5.TARTIŞMA

Postoperatif ağrı tedavisinin önemi konusunda yüksek bir bilinçlilik düzeyi olmasına rağmen, bir çok çalışma ve araştırmanın sonuçları cerrahi sonrası kabul edilemez oranda yüksek ağrı insidansı gözleendiğini göstermektedir <sup>(34,35)</sup>. İyi bir postoperatif analjezi, ağrının neden olduğu negatif etkilerin bir çoğunu önlemektedir, bu nedenle postoperatif ağrının tedavi edilmesi gerektiği tüm otoritelerce kabul edilmektedir <sup>(36)</sup>.

Farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların % 46,4' ünün cerrahi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğunu göstermiştir <sup>(34)</sup>. Mchug ve arkadaşlarının günubirlik cerrahi geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada ise hastaların % 82 ye varan bir kısmının operasyon alanından ağrılı biçimde ayrıldıkları gösterilmiştir <sup>(35)</sup>. Rawal ve arkadaşları yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, anesteziistlerin ortalama %55 'inin mevcut postoperatif ağrı tedavisinden tatmin olmadıklarını göstermişlerdir <sup>(36)</sup>.

İdeal postoperatif ağrı kontrolünün sağlanması halen tam olarak açıklanamamıştır. Postoperatif ağrı tedavisinden mevcut memnuniyetsizlik, kısmen tek ajan tedavilerine bağlı olabilir <sup>(37)</sup>. Mevcut multimodal postoperatif analjezi kavramı temel olarak opioidlerin, nonsteroidal antiinflatuar ilaçların, parasetamolün, küçük dozlu ketaminin veya lokal anesteziğin perioperatif verilmesinin kombinasyonuna dayanmaktadır. Opioidlerin bulantı, kusma, aşırı sedasyon, kaşıntı ve üriner retansiyon gibi yan etkileri kullanımlarını sınırlayabilmektedir <sup>(2)</sup>. Ayrıca, çok çeşitli nörofizyolojik ve nörokimyasal mekanizmaları bir arada barındırdığı anlaşılan postoperatif ağrının, tek başına opioidler ile kontrol edilemeyeceği belirtilmektedir <sup>(38)</sup>.

Epidural analjezi gibi girişimsel teknikler etkili olmakla birlikte ek girişim gerektirmekte ve ciddi komplikasyon riski taşımaktadır <sup>(39)</sup>. NSAID'ler gastrointestinal mukozaya zarar verme, kanama, renal toksisite, allerjik reaksiyonlar ve kalp yetmezliğine neden olabilmektedir. Nonselektif geleneksel NSAID'lar gastrointestinal ülserasyona, renal hasara, trombosit fonksiyonlarında ve hemostazda bozulmaya neden olabilir <sup>(2)</sup>. Siklooksijenaz-2 selektif NSAID ler protrombik özelliklere sahip olabilirler, inme ve miyokardial iskemi riskini artırabilirler <sup>(2)</sup>.

Ketamin, dekstrometorfan gibi çeşitli antihiperaljezik ilaçlarla opioidler kombine edilmiş, ancak bunların klinik kullanımları, belirgin etkilerinin olmamasına karşın <sup>(40,41)</sup> yan etkilerinin yüksek oluşu <sup>(2)</sup> nedeniyle kısıtlı kalmıştır. Analjezik özellikleri olan bunun yanısıra opioid gereksinimini azaltırken, opioid toleransında muhtemelen düşüren, anksiyeteyi hafifleten ve geleneksel analjeziklerin tipik yan etkileri ile ilişkilenemeyen bir ilaç perioperatif analjezi için çekici bir adjuvan olacaktır <sup>(37)</sup>.

Ameliyat sonrası ağrı tedavisinde son yıllarda tartışılmakta olan preemtif analjezinin esası; ağrılı uyaran oluşmadan önce analjezinin sağlanması, ağrılı uyaran sonucu sinir sisteminde oluşan değişikliklerin önlenmesi ve böylece postoperatif analjezik gereksiniminin azaltılması temeline dayanmaktadır <sup>(39)</sup>. Preemtif analjezi uygulamasıyla, ağrılı uyaran sonucu sinir sisteminde oluşan ağrı hafızasının geriletebileceği veya önenebileceği öne sürülmektedir <sup>(42)</sup>.

Gabapentin ve pregabalinin her ikisi de önceleri klinikte kullanılan antikonvülsanlar olarak geliştirilmiş olan alkalize- aminobütirik asit analogları olup olası etki alanları periferik, primer afferent nöron, spinal nöron ve supraspinal alanlardır <sup>(11)</sup>. Cerrahi sonrası ağrının geçici nöropatik bir ağrı olduğu ve gabapentinin ve pregabalinin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir <sup>(11)</sup>.

Son kanıtlar, bu antikonvülsanların nöropatik veya kronik ağrı sendromlu hastalar için etkili analjezikler olmalarının yanı sıra bu ilaçların operasyon öncesi preemtif olarak uygulandıklarında etkili postoperatif analjezi sağladıklarını öne sürmektedir <sup>(6,43-45)</sup>. Bu antikonvülsanların morfinin, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların ve COX-2 inhibitörlerinin analjezik etkilerini artırabileceği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir <sup>(46-48)</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>(27)</sup>,  $\alpha 2$ - $\delta$  alt birimine bağlanma affinitesi gabapentinden altı kat daha güçlüdür <sup>(49)</sup>.  $\alpha 2$ - $\delta$  alt biriminin up-regulasyonunun hipersensitizasyon sürecinde önemli rol oynayabileceği spinal sinir injurisi olan ratlarda Luo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir <sup>(50)</sup>.

Hayvan modelindeki bir diğer çalışma gabapentin veya pregabalinin naproksen ile düşük dozlu kombinasyonlarının kullanımının inflamatuvar ağrının klinik tedavisinde terapotik yararlar sağlayabileceğini öne sürmektedir <sup>(48)</sup>.

Yakın zamandan yapılan plasebo-kontrollü iki çalışma, pregabalinin ayrıca akut postoperatif ağrıda anlamlı analjezi etkisinin olduğunu belirtmektedir <sup>(12,13,37)</sup>. Hill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lokal anestezi altında ağız cerrahisi uygulanan hastalarda 300 mg pregabalin ile 400 mg ibuprofenden daha uzun süreli bir analjezi sağlanmış, dental ekstraksiyon sonrası ağrının dindirilmesinde pregabalinin ibuprofenden daha etkili olduğu gösterilmiştir <sup>(12)</sup>. Lumbar laminektomi uygulanacak hastalarda; cerrahi öncesi ve sonrasında pregabalin kullanımının, ağrının azaltılmasında ve morfin tüketiminde celecoxib kadar etkili olduğu ve her iki ilacın kombinasyonun, en etkili tedavi olduğu Reuben ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir <sup>(13)</sup>.

Biz çalışmamızda batın cerrahisinin ağırlı bir girişim olması nedeniyle, yeterince santral sensitizasyon ve periferik hipersensitivite yaratabileceğini göz önüne alarak, elektif batın cerrahisi geçirecek hastalarda, pregabalinin preemtif analjezik etkinliğini araştırmayı amaçladık. Preoperatif 150 mg pregabalin, operasyon bitiminden 15 dakika önce morfin yükleme dozu uyguladık. Morfinin cerrahi bitmeden ve ekstübasyondan önce uygulamamızın nedeni çalışmamızda kullandığımız HKA protokolüne göre yükleme dozunun bulunması, morfinin etkisinin başlaması için 15-20 dakikalık bir süre gerekmesi, hastada morfin enjeksiyonuna bağlı meydana gelebilecek apne gibi etkilerin henüz hasta entübe iken ortaya çıkmasını istememiz ve hastanın ağrısız olarak uyanmasını sağlamaktır. 4., 8., 12. ve 24. saatlerde alınan VAS ölçümlerini pregabalin grubunda plasebo grubuna oranla daha düşük bulduk. Gruplar arasındaki morfin tüketimleri kıyaslandığında ise 8., 12. ve 24. saatlerdeki morfin tüketimini, pregabalin grubunda plasebo grubuna göre düşük bulduk. Bulduğumuz bu sonuçlarda her iki çalışma grubu kıyaslandığında VAS değerlerinin düştüğü saatlerde, morfin tüketiminin de azalması dikkat çekicidir.

Çalışmamızda kaydetmiş olduğumuz ilk analjezik ihtiyaç zamanları pregabalin grubuna dahil olan hastalarda plasebo grubundaki hastalara oranla daha kısa olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

İlk analjezik ihtiyaç zamanları ile ilgili çalışmamıza benzer mevcut yayınlarda verilen veriler sınırlı olup, Jokela ve arkadaşlarının jinekolojik laparoskopik cerrahi ve laparoskopik histerektomi yapılan hastalara bizim çalışmamıza benzer olarak preoperatif pregabalin vererek yaptıkları farklı iki çalışmada bizim çalışmamıza benzer sonuçlar elde ettikleri görülmüştür<sup>(51,52)</sup>.

Çalışmamızda elde ettiğimiz hemodinamik veriler açısından preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde pregabalin ve plasebo grupları arasında fark olmadığını gözledik. Rouben ve arkadaşlarının spinal füzyon cerrahisi geçiren hastalarda, Agarwall ve arkadaşlarının laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde preoperatif pregabalin vererek yaptıkları çalışmalarda da bizim çalışmamıza paralel sonuçlar ortaya çıkmıştır<sup>(13,53)</sup>. Benzer yayınlarda hemodinamik verilere çok az yer verilmiştir<sup>(51,52)</sup>, bunun nedeninin ise çalışmaların primer olarak preemptif analjezi, postoperatif analjezi, postoperatif VAS ve analjezik tüketimi üzerine yoğunlaşmasından veya hemodinamik olarak fark bulunamamasından kaynaklanıyor olabileceği kanısındayız. Ancak ağrının değerlendirilmesi yapılırken hemodinamik verilerinde analjezinin yeterliliği konusunda bize yardımcı olabileceği ve de riskli gruplarda ağrının stres yanıtı artıracağı<sup>(22)</sup> gerçeği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Jokela ve arkadaşlarının jinekolojik laparoskopik cerrahi geçirecek olan hastalara 5 mg diazepam, 75 ve 150 mg pregabalin kullanarak ve postoperatif, asetaminofen, kodein ve ibuprofen vererek yaptıkları bir çalışmada 150 mg pregabalin kullanılan grubun analjezi kalitesinin daha iyi olduğunu, 75 mg pregabalin kullanılan gruba ve kontrol grubuna göre VAS değerlerinin daha fazla düştüğünü, buna karşın 150 mg pregabalinin postoperatif analjezik gereksinim miktarını azaltmadığını bulmuşlardır<sup>(51)</sup>. Çalışmada kullanılan analjezikler bizim çalışmamızda kullandığımız morfine göre daha az etkili grup içerisinde bulunmakta olup daha güçlü analjeziklerin kullanımı analjezik etkinliği ve dolayısı ile analjezik kullanım miktarını da etkileyebilir. Ayrıca bu çalışmanın laparoskopik yöntemde yapılan bir çalışma olması nedeniyle bu tip cerrahilerde oluşan postoperatif ağrı mekanizmasının laparotomi geçiren hastalardan farklı olması bizim çalışmamızla olan farkın nedeni olarak düşünülebilir.

Paech ve arkadaşları minör jinekolojik cerrahi geçirecek olan hastalara preoperatif 100 mg pregabalin, intraoperatif asetaminofen vermişler, postoperatif ağrı skorlarının ve fentanil tüketimlerinin plasebo grubu ile aynı olduğunu bulmuşlardır <sup>(54)</sup>. Bahsedilen çalışma günubirlik hasta grubunda yapılmış olup çalışmanın hipotezini 100 mg pregabalin ile plasebo grubu arasında postoperatif analjezi ve analjezik tüketimi arasında fark olmayacağı düşüncesi oluşturmuştur. Yirmi dördüncü saatten önce taburcu olan hastalara analjezik olarak oral diklofenak ve contramal önerilmiştir, yan etki ve analjezi durumu daha sonra telefonla sorgulanmıştır. Hastanın erken dönemde taburcu olması parenteral analjezik kullanımında bir kısıtlama getirmiştir, muhtemel yan etkilerin sorgulanmasında ise hasta ile yüz yüze yapılan görüşmelerin daha kıymetli olduğu kanısındayız. Biz 150 mg pregabalin kullandığımız çalışmamızda yan etkiler açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptamadık.

Jokela ve arkadaşlarının laparoskopik histerektomi yapılan hastalarda preoperatif diazepam ve pregabalin (150mg ve 300mg den oluşan iki grup), postoperatif ise 12 saat sonra tekrar pregabalin kullanarak yaptıkları bir diğer çalışmalarında, diazepam ve 300 mg pregabalin kullanılan grupların VAS değerleri ve oksikodon tüketimlerinin benzer olduğunu, 600 mg pregabalin kullanılan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük VAS ve analjezik tüketimi olduğunu bulmuşlardır <sup>(52)</sup>. Bu sonuçlara göre kullanılan pregabalin dozu arttıkça yan etki görülme sıklığında artma olmaktadır, premedikasyonda diazepam kullanılması ise artık etkiye neden olabilmektedir.

Schulmeyer ve arkadaşları laparoskopik sleeve gastrektomi yapılan hastalara preoperatif tek doz 150 mg pregabalin vererek yaptıkları çalışmada postoperatif 24. saatin sonunda pregabalin grubunda VAS değerlerinde ve morfin tüketiminde anlamlı derecede düşme tespit etmişlerdir <sup>(55)</sup>. Benzer olarak Agarwall ve arkadaşları laparoskopik kolesistektomi geçirecek hastalarda premedikasyonda kullanılan 150 mg pregabalinin postoperatif VAS değerleri HKA ile kullanılan fentanil miktarında anlamlı derecede fark bulmuşlardır <sup>(53)</sup>. Yine benzer olarak Kozanhan ve arkadaşları lumbal disk cerrahisi geçirecek olan hastalarda preoperatif ve postoperatif 150 mg pregabalin, postoperatif tramadol HKA kullanarak yaptıkları çalışmada; pregabalinin peroperatif anestetik madde tüketimini azalttığı, opioid ihtiyacını ve opioidlere bağlı

yan etki insidansını azalttığı, postoperatif VAS skorlarını düşürdüğü ayrıca postoperatif ağrı tedavisinin tek bir analjezik ile yapılan monoterapi yerine multimodal analjezi uygulamasının daha etkili olduğu kanısına varmışlardır <sup>(37)</sup>. Pregabalinin 150 mg lık dozunun potansiyel yan etkilerin görülme sıklığını artırmaması, analjezik etkinliği artırması gibi sonuçlar bizim çalışmamızla da uyumludur.

Pregabalinin yan etki sıklığı düşük, diğer ilaçlarla etkileşimi az, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmalarda somnolans, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir <sup>(56)</sup>. Bu yan etkilerin çoğu pregabalinin kronik kullanımında bildirilmiş olmakla birlikte, postoperatif hastalarda da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, somnolans ve sedasyon olarak belirtilmiştir. Biz çalışmamızda postoperatif dönemde bulantı ve kaşıntı dışında yan etki gözlelemedik ayrıca sedasyon ölçümlerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Schulmeyer ve arkadaşları laparoskopik sleeve gastrektomi yapılan hastalara preoperatif tek doz 150 mg pregabalin vererek yaptıkları çalışmada bulantı, kusma ve antiemetik kullanımında anlamlı derecede azalma tespit etmişlerdir <sup>(55)</sup>. Agarwall ve arkadaşları laparoskopik kolesistektomi geçirecek hastalarda preoperatif verilen 150 mg pregabalinin yan etki insidansında kontrol grubuna göre artma yapmadığını göstermişlerdir <sup>(53)</sup>. Mathiesen ve arkadaşlarının spinal anestezi altında artroskopi yapılacak hastaları 300 mg pregabalin ve 300 mg pregabalin ek olarak 8 mg deksametazon şeklinde katagorize ederek yaptıkları çalışmada pregabalin grubundaki hastalarda kontrol grubuna ve pregabalin deksametazonun eklendiği gruba göre anlamlı derecede artmış sedasyon ve bulantı görüldüğü ortaya çıkmıştır <sup>(57)</sup>. Pregabalinin bizim çalışmamızdan daha yüksek dozda kullanılmış olması ayrıca bir grupta da pregabalinin yanında antiemetik özelliği de olan deksametazonun kullanılmış olması bu sonuçları doğrulmuş olabilir, benzer çalışmalarda da aynı sonuçlar çıkmıştır <sup>(52)</sup>. Jokela ve arkadaşları laparoskopik histerektomi yapılan hastalarda preoperatif diazepam, 300 mg pregabalin ve 600 mg pregabalin kullanarak yaptıkları çalışmada 600 mg pregabalin kullanılan grupta görme bozukluğu, yürüme güçlüğü ve sersemlik gibi yan etkilerin fazla olduğunu bulmuşlardır <sup>(52)</sup>. Yapılan bütün bu çalışmalar kullanılan pregabalinin dozu arttıkça analjezik etkinliğin artmasının yanında yan etki görülme



insidansında arttığını göstermektedir. Analjezik etki-yan etki ilişkisi göz önüne alındığında bizim kullanmış olduğumuz 150 mg lık dozun daha uygun olabileceği fikri öne çıkmaktadır.

Hasta kontrollü analjezi yönteminin preemptif analjezik etkinliği değerlendirilmede en uygun yol olduğu bildirilmiştir <sup>(58)</sup>. Biz de bu nedenle pregabalinin preemptif analjezinin etkinliğini değerlendirmek için HKA yöntemini seçtik. HKA da opioidler sıklıkla kullanılmaktadır, ancak kullanılan opioidlerin dozuna bağlı solunum depresyonu, sedasyon, idrar retansiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar sonucu oluşabilen ölümlerin çoğu solunum depresyonuna bağlıdır <sup>(59)</sup>. Solunum depresyonunun erken fark edilmesinde sedasyonun değerli bir parametre olduğu bildirilmektedir <sup>(59)</sup>. Çalışmamızda bu etkiyi göz ardı etmemek için, postoperatif dönemdeki ilk bir saat içinde derlenme odasında, daha sonra yattıkları serviste hastaların saturasyon düzeyleri gözlemlendi, hastaların ağrı değerleri ile birlikte Ramsey sedasyon skorlamaları yapıldı. İki grup arasında postoperatif solunum hızı ölçümleri, saturasyon düzeyleri ve sedasyon ölçümleri arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi.

## 6.SONUÇ

Postoperatif ağrıyı artık pür nosiseptif bir ağrı olarak tanımlamak mümkün değildir. Nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik komponentleri olan kombine bir ağrı olarak tanımlamak daha doğru olacaktır. Hastaya ve yapılan cerrahiye göre bu komponentlerden birisi daha ağır basabilir <sup>(18)</sup>.

Postoperatif ağrı tedavisinden mevcut memnuniyetsizlik, kısmen tek ajan tedavilerine bağlı olabilir. Birinci sınıf postoperatif ağrı kontrolünün sağlanması halen tam olarak açıklanamamıştır. Birden fazla sayıda ve çeşitte ajan veya yöntemle ağrı kontrolü muhtemelen etkinlikte artma, yan etkide azalma, kullanılan ilaç dozlarında azalma gibi olumlu sonuçlar doğuracaktır.

Laparoskopik cerrahilerde preoperatif kullanılan pregabaline ilgili çalışmaların çokluğuna karşın açık cerrahi geçiren hastalardaki çalışmalar sınırlıdır.

Preemptif analjezi uygulamasıyla, ağrılı uyaran sonucu sinir sisteminde oluşan ağrı hafızasının geriletilebileceği veya önlenebileceği öne sürülmektedir.

Preoperatif pregabalin kullanımı ile postoperatif takiplerde 4., 8., 12. ve 24. Saatlerde VAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme sağlanmış ayrıca 8., 12. ve 24. saatlerde tüketilen morfin miktarında da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme sağlanmıştır. Olası yan etkiler açısından kısa süreli kullanımda bir sorunla karşılaşılmamıştır.

Yapmış olduğumuz çalışma preoperatif olarak verilen pregabalinin preemptif olarak kullanabileceğini göstermiştir. Etkin bir postoperatif analjezi için postoperatif dönemde pregabalin kullanılmasına devam edilmesinin veya preoperatif tekli doz rejimi yerine tekrarlanan çoklu dozlar şeklinde farklı doz rejimleri konusundaki çalışmaların faydalı olacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Uyar M., Postoperatif Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi ve Ağrı ölçümü, Postoperatif Analjezi, Ed. Yücel A., Mavimer matbaacılık, İstanbul 2004: 27-36.
2. Rawal N., Postoperatif Ağrı Tedavisi, Ağrı, Ed. Erdine S., Nobel matbaacılık(2), İstanbul 2002 : 118-35.
3. Erdine S., Ağrı Mekanizmaları, Ağrı, Ed. Erdine S., Nobel matbaacılık(2), İstanbul 2002 : 20-9
4. Şentürk N. Mert, Şentürk E, Preemtif Analjezi, Postoperatif Analjezi, Ed. Yücel A., Mavimer matbaacılık, İstanbul 2004: 19-26.
5. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. Euro Neuropsychopharmacol 2006;16(suppl 2): S128–33.
6. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. Ann Pharmacother 2005;39:2029–37.
7. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK (2006)."Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial". Neurology 67 (10): 1792–800.
8. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. Drugs 2004;64:2813–20.
9. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. Drugs 2005;65:111– 8.
10. Elina M. Tiippana, , Katri Hamunen, Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety, Anesth Analg 2007;104:1545-56.
11. 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 oct 2004 48 (9): 1130-6.
12. 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.
13. 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 .

14. Raj PP. Ağrı taksonomisi, Ağrı, Ed. Erdine S., Nobel matbaacılık(2), İstanbul 2002 : 12-20.
15. Işık Aydın, Ağrının Fizyopatolojisi, Derleme, Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, Cilt:51 Özel Sayı:2, Ağustos 2005 S: 8-13.
16. Aldemir T., Ağrılı Hastalarda Ağrı Ölçümü, Ağrı, Ed. Erdine S., Nobel matbaacılık(2), İstanbul 2002 : 93-7.
17. Bonica J.J., The management of pain. Vol (1).2. Ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1990:461-74.
18. Güleç S., Postoperatif ağrı nöropatik ağrı mıdır? Nöropatik ağrı, Ed: Tan E., Ankara, Nobel matbaacılık 2009; 195-200.
19. Dahl JB, Kehlet H: Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M (Eds), Wall and Melzack's Textbook of Pain. Philadelphia: Elsevier-Churchill Livingstone, 2006:635-51.
20. Aldemir T., Akut Ağrı Fizyopatolojisi, Ağrı, Ed. Erdine S., Nobel matbaacılık(2), İstanbul 2002 : 105-17.
21. Morgan GE, Mikhail MS., Postoperatif ağrı, Klinik anesteziyoloji, Ed: Morgan GE, Mikhail MS., 3.Baskı., Ankara, Güneş kitabevi 2004. S.309-20.
22. Ready LB. Acute perioperative pain, in Anesthesia Fifth edition, Editör Miller R., Churchill Livingstone Inc, Philadelphia, 2000, sayfa .2323-50.
23. Yeğin A., İntravenöz HKA, Postoperatif Analjezi, Ed. Yücel A., Mavimer matbaacılık, İstanbul 2004: 151-7.
24. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. Anesth Analg. 1993;77:1048-56.
25. Ateş Y., Opioidler, Postoperatif Analjezi, Ed. Yücel A., Mavimer matbaacılık, İstanbul 2004: 39-54.
26. Kayhan Z. , Ağrı, Klinik Anestezi, Ed. Kayhan Z, (2. baskı) İstanbul 1997: 759-69.
27. Tegeder I, Looch J, Geisslinger G: Pharmacokinetics of opioids in liver disease. Clin. Pharmacokinet 1999; 37: 17-40.
28. Baillie SP, Bareman DN, Coates PE, Woodhouse KW: Age and the pharmacokinetics of morphine. Age and Ageing 1989; 18: 258-62.
29. Kissin I. Preemptive analgesia. Anesthesiology review 2000; 93:1138-43.

30. Shorten G, Carr DB, Harmon D, Puig MM, Browne J. Prediction and prevention of acute postoperative pain: Moving Beyond Preemptive analgesia. *Postoperative Pain Management* 2006;109-15.
31. Ceyhan M.,Yeni Bir Antikonvülsan Pregabalin: Preklinik Veriler,Türk Nöroloji Dergisi. Yıl:2008 Cilt:14 Sayı:3 161-71.
32. Guay DRP. Pregabalin in Neuropathic Pain: A More "Pharmaceutically Elegant" Gabapentin? *Am Geriatr Pharmacother* 2005;3:274-87.
33. Lyrica ürün prospektüsü. NewYork: Pfizer Inc; August 2005.
34. Poisson-salomon AS, Brasseur L, Lory C.Chauvin M.,Durieux P.Audit de la prise en charge de la douleur postopertoire. *La Presse Medikale* 1996;25(22):1013-7.
35. McHugh GA. The management of pain foolowing day-casesurgery.*Anaesthesiology* 2002;57:270-5.
36. Rawal N., Allvin R. Acute pain services in Europe:a 17-nation survey of 105 hospitals.The EuroPain Acute Pain Working Party. *European Journal of Anaesthesiology* 1998;15: 354-63
37. Kozanhan B. ve arkadaşları, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Sadi Konukoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği:Uzmanlık Tezi.
38. Tverskoy ve ark. 1996 Tverskoy M, Oren M, Dahkovsky I, Kisin I: Alfentanil dose-response relationships for relief of postoperative pain. *Anest Analg* 1996; 83: 387-93.
39. Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *BJA* 2001; 87: 47-61.
40. Wadhwa ve ark. 2001Wadhwa A, Clarke D, Goodchild CS, Young D: Large-dose oral dextromethorphan as an adjunct to patient controlled analgesia with morphine after knee surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 448- 54.
41. Schmid ve ark. 1999Schmid RL, Sandler AL, Katz J: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111-25.
42. Özyalçın S. Preemptif analjezi. *Ağrı dergisi* 1995;7:5-10.

43. Seib RK, Paul JE.,Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis.Can J Anaesth. 2006 May ;53(5):461-9.
44. Ī.Gilron,Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bedside perspective: [Le role des anticonvulsivants dans le traitement de la douleur postoperatoire : perspective d'une application]. Can J Anesth, June 1, 2006; 53(6): 562 -71.
45. V. K. F. Kong and M. G. Irwin,Gabapentin: a multimodal perioperative drug? BJA., December 1, 2007; 99(6): 775 - 86.
46. 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.
47. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G.Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthyvolunteers. Anesth Analg 2000; 91: 185–91.
48. 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.
49. 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.
50. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion alpha-2 delta calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerveinjured rats. J Neurosci. 2001;21:1868–75.
51. R. Jokela, J. Ahonen, M. Tallgren, M. Haanpa"ä" and K. Korttila Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery BJA 2008 100 (6): 834–40.
52. Ritva Jokela , Jouni Ahonen, Minna Tallgren, Maija Haanpa"ä", Kari Korttila. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy: Pain 134 (2008) 106–112.

53. A. Agarwal, S. Gautam, D. Gupta, S. Agarwal, P. K. Singh and U. Singh. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: *BJA* 101 2008 (5): 700–4.
54. Michael J. Paech, DM, Raymond Goy, FANZCA, Sebastian Chua, MMed, Karen Scott, FRCA, Tracey Christmas, MRCP, Dorota A. Doherty, PhD *Anesthesia&Analgezia*, November 2007 vol. 105 no. 5 1449-53.
55. Maria Carolina Cabrera Schulmeyer & Jaime de la Maza & Cristian Ovalle & Carlos Farias & Isabel Vives Analgesic Effects of a Single Preoperative Dose of Pregabalin after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: *Obes Surg*. DOI 10.1007 S:11695-009.
56. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S. Pregabalin add-on treatment: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-response study in patients with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:20-7.
57. O. Mathiesen, L. S. Jacobsen, H. E. Holm, S. Randall, L. Adamiec-Malmstroem, B. K. Graungaard, P. E. Holst, K. L. Hilsted1 and J. B. Dahl. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty *BJA* 101 2008 (4): 535–41.
58. İnan N. Yücel A., HKA ve Preemtif Analjezi, Postoperatif Analjezi, Ed. Yücel A., Mavimer matbaacılık, İstanbul 2004: 165-73.
59. Erhan E., HKA ve Sedasyon, Postoperatif Analjezi, Ed. Yücel A., Mavimer matbaacılık, İstanbul 2004: 175-80.