

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİDE
GABAPENTİN VE PARASETAMOLÜN
PREEMPTİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Vahap SARIÇİÇEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Mahmut DURMUŞ

MALATYA-2005

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİDE
GABAPENTİN VE PARASETAMOLÜN
PREEMPTİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Vahap SARIÇİÇEK

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Mahmut DURMUŞ

MALATYA-2005

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2. 1.	POSTOPERATİF AĞRI	3
2. 2.	PREEMPTİF ANALJEZİ	9
2. 3.	HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ	13
2. 4.	GABAPENTİN	17
3.	MATERYAL METOD	22
4.	BULGULAR	25
5.	TARTIŞMA	34
6.	SONUÇ	39
7.	ÖZET	40
8.	SUMMARY	42
9.	KAYNAKLAR	44

TABLO-ŞEKİL-GRAFİK DİZİNİ

Şekil 1. Gabapentinin Moleküler Formülü	17
Tablo 1. Sedasyon Skorlama Sistemi	24
Tablo 2. Hasta Memnuniyet Skoru	24
Tablo 3. Olguların Demografik Verileri, Anestezi ve Cerrahi Süreleri	25
Tablo 4. Grupların Tansiyon Arteriyal, Kalp Hızı ve Solunum Sayıları	26
Tablo 5. Grupların Morfin Tüketimi	27
Tablo 6. Grupların Dinlenme VAS Değerleri	28
Tablo 7. Grupların Hareket VAS Değerleri	29
Tablo 8. Grupların Oksijen Satürasyon Değerleri	30
Tablo 9. Grupların Sedasyon Skorları	31
Tablo 10. Grupların Hasta Memnuniyet Skoru	32
Tablo 11. Karşılaşılan Yan Etkilerin Gruplara Göre Dağılımı	33
Grafik 1. Grupların Morfin Tüketimi	27
Grafik 2. Grupların Dinlenme VAS Değerleri	28
Grafik 3. Grupların Hareket VAS Değerleri	29
Grafik 4. Grupların Oksijen Satürasyon Değerleri	30
Grafik 5. Grupların Sedasyon Skorları	31
Grafik 6. Grupların Hasta Memnuniyet Skoru	32

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Cerrahi sonrası anksiyetenin önemli sebeplerinden biri postoperatif ağrıdır (1). Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp yara iyileşmesiyle giderek azalan ve postoperatif süreçte yol açtığı sempatik, endokrinolojik, metabolik değişiklikler gibi istenmeyen etkilerinden ve neden olduğu anksiyeteden dolayı hızlı ve etkili bir şekilde giderilmelidir (2). İyi sağlanmış bir analjezi, hastanın postoperatif konforunu artıracak gibi, hastanede daha uzun süre kalmaya yol açacak komplikasyonların gelişimini ve maliyetin azalmasını sağlar (3).

Ağrının giderilmesinde birçok yöntem kullanılmaktadır (4). Bu amaçla en sık opioid analjezikler kullanılmaktadır. Özellikle solunum sistemini deprese etmeleri ve gastro intestinal sistem üzerine olan istenmeyen etkileri nedeniyle hekimler tarafından çoğu zaman yeterli analjezik dozda kullanılmamaktadırlar. Opioidlerle birlikte tercih edilen NSAİ ilaçların gastrointestinal sistem, hematolojik sistem, renal fonksiyonlar üzerine olan istenmeyen etkilerinden dolayı kullanımını sınırlıdır. Postoperatif analjezi amacıyla uygulanan epidural blok, yol açtığı somatomotor blok, hipotansiyon ve operasyonun yeri nedeniyle kullanımını sınırlıdır (5).

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. Nosisepatif stimulusların afferent C lifleri aracılığı ile spinal kord dorsal nöronlarında hipereksitabiliteye neden olduğu gösterilmiştir. Preemptif analjezinin amacı ise oluşan

bu sensitizasyonu engelleyerek postoperatif ağrının engellenmesidir. Preemptif analjezi amacıyla birçok ilaç ve rejyonel blok denenmiştir (6).

Üçüncü kuşak bir antiepileptik olarak geliştirilen gabapentin, santral sinir sisteminde önemli bir nörotransmitter olan gama-amino bütirik asidin (GABA) yapısal analogudur. Epilepsi dışında nöropatik ağrı, psikiyatrik bozukluklar, hareket bozuklukları, alkol bağımlılığı, migren profilaksisi, esansiyel tremor, huzursuz bacak sendromu gibi hastalıkların tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar özellikle gabapentinin nöropatik ağrı üzerine olan etkinliği ve güvenirliliği üzerine yoğunlaşmış durumdadır (7).

Bu çalışmadaki amacımız cerrahi insizyonla başlayan nöropatik ve enflamatuvar ağrıda, periferik ve santral antinosiseptif etkinliği gösterilen gabapentinin parasetamolle kombinasyonunun postoperatif morfin tüketimi, sedasyon skorları, vizüel ağrı skorları ve oluşabilecek yan etkilerini gabapentinin tek başına kullanımı ve plasebo grubu ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POSTOPERATİF AĞRI

2.1.1. TANIMI

Uluslararası Ağrı İnceleme Derneği'nin tanımına göre ağrı: "Aktüel veya potansiyel bir doku hasarı ile birlikte olan veya olmayan kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygudur". Ağrı doku hasarının bilinçsiz farkına varılması şeklinde de tanımlanabilir (8).

Postoperatif ağrı; cerrahi insizyon ile başlayan giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır (2).

2.1.2. Akut Ağrı Nörofizyolojisi

Nörofizyolojide ağrı, nosisepsiyon kavramı ile birlikte kullanılır. Nosisepsiyon tam olarak doku hasarı ve ağrı algılanması arasında oluşan karmaşık bir dizi elektrokimyasal olayın tümünü birden tanımlar (9).

Ağrı ileti sistemini tümünü anlatan nosisepsiyon dört fizyolojik olayı içerir (10).

1. Transdüksiyon; sensoriyal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.
2. Transmisyon; ilgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir.
3. Modülasyon; transmisyon iletinin inen nöral yollar ile azaltılması ve değiştirilmesidir.

4. Persepsiyon; transdüksiyon, transmisyon ve modülasyonla iletilen ağrının subjektif emosyonel ve psikolojik özellikler ile etkileşerek algılanmasının sağlandığı son aşamadır.

2.1.2.1 Nosiseptif İletimin Seyrettiği Çıkan Nosiseptif Yollar

1. Spinotalamik yol: Lamina I, V, VII, VIII'deki nöronlardan köken alır. Spinotalamik yol talamusa yaklaşımı sırasında medial ve lateral olarak iki kısma ayrılır. Lateral kısım iletinin fonksiyonu, nosiseptif uyarının lokalizasyonu ve karakterinin algılanması ile ilgilidir. Medial kısım ise ağrıya karşı genel uyanıklık ve otonomik yanıtlarla ilişkilidir.
2. Spinoretiküler yol: Bu yolun hücreleri Lamina I, IV ve VII' den köken alır. Ağrı algılanmasının affektif / motivasyonel yönü ile ilişkilidir.
3. Spinomezensefalik yol: Dorsal boynuz lamina I, VI'daki nosiseptif projeksiyon nöronları anterolateral sistem içinde, spinoretiküler yola çok yakın olarak mesensefalik periaquaduktal gri cevhere yükselir (8,9).

2.1.2.2. Ağrılı Uyarıları Baskılayan Antinossiseptif Yollar

Dorsal boynuzda ve beyin sapı merkezlerinde ağrılı uyarılara karşı antinossiseptif bir aktivitenin olduğu bilinmektedir. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar serebral korteks ve hipotalamusla bağlantı içindedirler. Bu nöronlar bulbusta nukleus rafemagnus ve nukleus retikularis gigantosellüleriste bulunan serotoninerjik nöronlarla sinaps yapar. Diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbusta serotonin nöronlarını eksite eder. Bu nöronlar omurlikte dorsolateral fasikulus içinde inerek dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde presinaptik ve postsinaptik bağlantılarda inhibisyon meydana getirir (9).

Bulbus ve pons üzerinde lateral yerleşimli, temel nörotransmitteri noradrenalin olan çekirdekler vardır. Bu sistemde dorsolateral funikulus yolu ile dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerinde projekte olurlar. Noradrenalin diensefalik endorfinle ilişkilidir ve alfa adrenerjik reseptörleri kullanarak inhibitör etki gösterir.

Antinossiseptif spinal segmental mekanizma bir diğer analjezi gurubunu oluşturur. Burada özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol oynar. Lokal enkefalinerjik nöronlar hem C-lifleri ve hem de delta liflerinden gelen kollaterallerle

eksite olur ve böylece hem presinaptik bir mekanizmayla ve hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana gelir (3, 8).

Monoaminerjik ve enkefalinergik antinösetif etkiler, hücrese düzeyde lamina I ve II'de bulunan nösetif projeksiyon nöronları üzerinde, K^+ membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon meydana getirerek ortaya çıkar. Genel bir inhibitör madde olan GABA'nın da antinösetif mekanizmalara katıldığı düşünölmektedir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok monoaminerjik transmitterler, GABA ve kısmen de enkefalinle olmaktadır (11).

2.1.2.3. Ağrı İletim Kontrol Teorileri

Spesifik Teori: Ağrı; ağrı iletimine özel liflerle iletilir ve santral sinir sisteminde özel bir alanda sonlandırılır.

Pattern Teori: Bu teoriye göre ağrılı uyarın spinal korda ulaştıktan sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir.

Kapı Kontrol Teorisi: Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan bir teoridir. Ağrılı uyarının spinal korda kontrolünü ve buradan üst merkezlere geçişini kapsar. Bu teoriye göre periferden gelen yoğun afferent nösetif impluslarla eksitan ara nöronlar aktive olmakta ve bu inhibitör ara nöronu inhibe ederek ve projeksiyon nöronunu eksite ederek ağrılı implusların santral sinir sisteminde geçmesine yol açmaktadır (11,12).

2.1.3. CERRAHİYE ENDOKRİN YANIT

Travmaya bağı meydana gelen metabolik sorunları Ebb fazı ve flow fazı olarak iki fazda incelenmiştir. Ebb fazı hipometabolik fazdır. Bu fazın süresini travmanın şiddeti ve uygulanan tedaviler belirler ve genelde bir günden uzun sürmez. Bu dönemde katekolaminler, kortizol, glukagon ve büyüme hormon düzeyleri yüksek kalır. Ebb fazını daha uzun süre devam eden ve katabolik olayların görüldüğü flow fazı izler. Flow fazında metabolik hız, vücut ısı ve protein yıkımı artar (11).

Cerrahiye verilen stres yanıt hipofiz hormonlarının salınımının artması ve sempatik sinir aktivasyonu ile karakterizedir. Hipofiz hormonlarının salınımında meydana gelen artış hedef organların hormonal salınımını etkiler.

Hipotalamustan salınan serbestleştirici faktörlerin etkisiyle ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH), β -endorfin, büyüme hormonu (GH), prolaktin

cerrahiye yanıt olarak artarken, tiroid stimulan hormon (TSH), luteinizan hormon (LH) ve folikül stümulan hormon (FSH) düzeyleri değişmez (13).

Hipofizin posterior bölgesinden salınan arjinin ve vazopresin antidiüretik olarak etki eder. Adrenal korteksten kortizol salınımı ACTH stimülasyonu sonucu cerrahinin başlamasından sonra hızla artar ve en yüksek seviyesine 4–6 saatte ulaşır. Normalde artan kortizol düzeyi negatif feedback yaparak ACTH salınımını azaltırken cerrahiden sonra bu etki görülmez ve her iki hormonun düzeyleri de yüksek bulunur. Kortizol karaciğerde protein yıkımını ve glukoneogenezi artırır, glukoz kullanımını azaltır ve kan glukoz düzeyini artırır. Kortikosteroidler makrofajların ve nötrofillerin enflamasyon bölgesine akümüülasyonunu inhibe eder ve prostoglandinler başta olmak üzere enflamatuar mediatörlerin sentezini engelleyebilir.

Ön hipofizden salınan büyüme hormonu olan somatotropin etkilerini insulin benzeri büyüme faktörleri (IGFs) ile ve özellikle de insulin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) üzerinden gösterir. Büyüme hormonu (GH) protein sentezini artırır, lipolizi hızlandırır, karaciğerde glikojenolizi artırır ve antiinsülin etki gösterir. GH salınımı yaralanmanın şiddeti ile doğru orantılıdır (14).

Anestezi indüksiyonundan sonra insulin konsantrasyonunda azalma meydana gelirken, cerrahi esnasında insulin salınımında, hiperglisemik yanıtı uygun olmayan katabolik bir azalma söz konusudur. Bunun nedeni β hücrelerinde etkili olan adrenerjik inhibisyonudur (15).

Metabolik hız ve ısı üretimini arttıran serbest tri-iyodotronin (T_3) düzeyi azalır (15).

Cerrahiye verilen endokrin yanıtın net sonucu katabolik hormonların sekresyonundaki artıştır. Cerrahi sonrasındaki dönemde hiperglisemi ve plazma kortizol düzeyinde belirgin bir yükselme görülür. Bu yükseliş cerrahinin büyüklüğü ile doğru orantılıdır (9, 14).

2.1.4. CERRAHİYE SEMPATOADRENAL YANIT

Sempatik sinir sistemi tarafından organizmayı dış etkenlerden korumak amacıyla meydana getirilen refleks yanıtıdır. Sempatik otonom sinir sisteminin aktivasyonu sonucu adrenal medulladan katekolamin, presinaptik uçtan noradrenalin salınımı artar. Nörotransmitter olan noradrenalinin bir kısmı sistemik dolaşıma katılır. Sempatik aktivite sonucu taşikardi ve hipertansiyon olur. Sempatik aktivitenin süresi uzarsa bazı organlarda işlev ve perfüzyon bozuklukları oluşabilir (13). Bunlar; Postoperatif

hipertansiyon, artmış periferik vasküler rezistans (afterload), kardiyak outputu korumak veya arttırmak için kalbin kontraktilesi ve oksijen tüketimindeki artış şeklinde sıralanabilir. Bu durum sağlıklı insanlarda tolere edilebilirken koroner arter hastalığı olan hastalarda miyokard iskemisi riskini arttırabilir (16).

Kan akımı hayati organlara yönelirken, hasar gören dokularda ve visseral organlarda belirgin olarak azalır. Bunun sonucu olarak da yara iyileşmesinde bozulma, kas spazmında artma, visseral somatik iskemi ve asidoz gelişir (16).

2.1.5. AĞRI VE POSTOPERATİF AĞRININ KOMPONENTLERİ

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve doku iyileşmesiyle azalan akut bir ağrıdır. Eksojen ve endojen ağrılı uyarının sinir sisteminde işlenmesiyle oluşan ve hoş olmayan bu his organizmanın bu impulsa verdiği biyolojik aktif bir cevaptır, kişiye özgüdür, subjektiftir. Ağrının 4 tane komponenti vardır (2).

1. Sensoriyal diskriminatif komponent; ağrılı uyarının nosiseptif sistemde, impuls olarak iletilmesi sonucu, uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesini sağlar.
2. Kognitif komponent; süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyarının, hastanın düşünsel düzeyi, geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek bilişsel olarak algılanmasını sağlar.
3. Ağrının affektif komponenti; bilişsel olarak değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel yanıtıdır. Ağrının hoşnutsuzluk, korku, tedirginlik, ızdırap gibi kişiler arasında değişiklik gösteren özellikleri vardır.
4. Vejetatif somatomotor komponent; ağrılı impulsun oluşturduğu segmental, spinal ve supraspinal refleks cevaptır. Terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri gibi vejetatif refleks cevap, mimikler, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon gibi motor refleksleri kapsar.

Postoperatif ağrı üç komponentten oluşur:

1. Kütanöz komponent; kütanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanmasıyla ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.
2. Derin somatik komponent; algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.

3. Visseral komponent; uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı künt sızı ve yaygın karekterdedir. Visseral ağrının; boş organların aşırı gerilmesi ve düz kas kontraksiyonu, solid organlarda kapsül gerilmesi, visseral organlarda anoksi, aljezik maddelerin birikimi, mide-özefagus mukoza inflamasyonu gibi kimyasal etkilerle oluştuğu düşünülmektedir (17).

2.1.6. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Olan Etkisi

Postoperatif ağrının yol açtığı anksiyete, depresyon ve cerrahiye verilen stres yanıt sonucu oluşan endokrin fonksiyonlardaki değişiklikler, sempatik sistemin aktivasyonu, uygulanan cerrahinin tipi, süresi, hastanın vücut ısısı, hipovolemi, iskemi, asidoz gibi birçok faktörle postoperatif dönemde sistemler üzerinde önemli değişiklikler olabilir. Etkin bir postoperatif analjezi sağlandığı takdirde bu etkiler minimize edilebilir (18).

1. Solunum sistemine etkileri: Özellikle toraks ve batin operasyonu geçiren hastalarda vital kapasite, tidal volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde azalma görülür. Postoperatif ağrı nedeniyle derin nefes alamama ve öksürüğün kısıtlanması sonucu sekresyonların birikmesiyle hipoksemi, hiperkarbi, ateletazi, pnömoni gibi ciddi yan etkiler görülebilir. Pulmoner fonksiyonları düzeltmek ve ağrıyı azaltmak için opioid uygulanması solunum yetmezliğine neden olabilir (19).
2. Kardiyovasküler etkiler: Ağrı ve cerrahi travma ile dolaşımdaki katekolamin düzeyi normalin birkaç katına çıkar. Bunun sonucu olarak kalp hızının, sistemik vasküler rezistansın, kalp yükünün ve miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda sorun oluşturabilir. Erken mobilizasyonu engelleyen şiddetli ağrı tromboembolik yan etki riskini artırır. İyi tedavi edilmeyen postoperatif ağrı kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine neden olabilir (20).
3. Gastrointestinal etkiler: Gastrointestinal bölge yakınındaki insizyonla oluşan kas ağrısı spazma yol açar. Bağırsak hareketlerinde azalma, staz ve dilatasyon oluşur. Splenik kan akımında azalma meydana gelir. Abdominal cerrahilerden sonra postoperatif epidural analjezi uygulamalarının barsak fonksiyonlarını hızlı bir şekilde geri döndürdüğü gösterilmiştir (19).

4. Nöroendokrin ve metabolik etkiler: Hipotalamo-pitiuiter, adrenokortikal ve sempatoadrenal etkileşimlerle oluşur. Katekolaminler ve katabolik hormonların sekresyonu artar (19).

2.2. PREEMPTİF ANALJEZİ

Crile (21), genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde yol açacağı değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkacak intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyebileceği ve bunun da postoperatif mortaliteyi, ağrının yoğunluğunu, süresini azaltacağını ileri sürmüştür. Crile'nin bu görüşü ancak 70 yıl sonra Woolf tarafından yapılan hayvan araştırmaları sonunda desteklenmiştir (22). Woolf yaptığı deneysel çalışmalarda C liflerine elektiriksel uyarı ile uyarılmasının öncesinde ve sonrasında verilen opioidlerin medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerinde farklı etkiler yaptıklarını saptamıştır. Stresten önce uygulanan antinosiseptif tedavi afferent iletide meydana gelen değişiklikleri engelleyerek "preemptif analjezi" adı verilen kavramın doğmasına yol açmıştır (22).

Periferik doku hasarı sinir sisteminin uyarıya yanıtını iki alanda değişikliğe uğratabilir (7).

1. Periferik sensitizasyon: Periferik afferent nosisseptif terminallerin eşliğinde düşmeye yol açar.
2. Santral sensitizasyon: Spinal nöronların eksitabilitesinde aktiviteye bağımlı bir artış meydana gelir. Doku hasarı sonrasında normal afferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt ise, santral hipereksitabilite olarakta adlandırılmaktadır.

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

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

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

Nöropatik ağrı; sinir kesisi gibi sinir dokusunun direkt hasarlanması sözkonusudur.

Preemptif analjezi bir yandan periferik sensitizasyon ve santral sensitizasyona engellerken, diğer taraftan da inflamatuvar ve nöropatik ağrı tiplerini de önlemelidir (23).

Preemptif analjezi için çeşitli tanımlar yapılabilir:

1. Cerrahiden önce başlatılan analjezi
2. İnsizyona bağlı olarak ortaya çıkan santral sensitizasyonu önleyen analjezi
3. İnsizyon ve inflamatuvar hasara bağlı oluşan santral sensitizasyonu önleyen analjezi

Bu farklı tanımlar preemptif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda ortaya çıkan çelişkili sonuçlar nedeniyledir. Cerrahiden önce başlatılan preemptif analjezinin etkili bir yöntem olduğunu savunanlar, bu strateji temel alınarak yapılan birçok çalışmayı örnek göstermektedir (24,25).

Preemptif analjezinin klinikte etkin bir yöntem olduğunu savunanlar postoperatif analjeziye yaklaşımın hem insizyonel hemde inflamatuvar hasarı kapsaması gerektiğini savunmaktadır (25).

Pasqualicci'ye göre (26) preemptif analjezi ile ilgili çalışmalardaki farklı sonuçların en önemli nedeni konunun sadece cerrahi öncesi başlanan analjezi olarak algılanılarak yeterli analjezik düzey ve yoğunluğa erişilmemesi ve analjezinin preoperatif dönemden başlayarak postoperatif döneme kadar sürdürülmemesidir.

Kissin'e göre (24) preemptif analjezi, sadece fizyolojik ağrıya yönelik olan konvensiyonel perioperatif analjezi stratejisinin aksine patolojik ağrıya yönelik bir yöntem olarak kabul edilmelidir. Kissin; fizyolojik ağrı tedavisinde yeri olmayan, ancak santral sensitizasyon sürecini değiştirerek patolojik ağrıya etkili olabilen ajanlara dikkat çekmektedir. Sonuç olarak santral sensitizasyon iki yolla önlenir; direkt etki glutamat reseptör agonistleri ile veya afferent yolun blokajı ile indirekt etki yaparak. Kissin bu iki yolun kombine edilmesinin klinik sonuçlardaki iyileşmeyi belirgin olarak arttırabileceğini ileri sürmüştür.

Moiniche (27), preemptif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda sadece preinsizyonel ve post insizyonel yöntemlerin karşılaştırıldığı 80 çalışmayı ele alarak bunları uygulama metodu ve uygulanan ajana göre sınıflamıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, intravenöz opioidler, intramusküler veya intravenöz NMDA reseptör agonistleri, çeşitli kaudal, epidural, spinal uygulamaları, periferik lokal anestezi uygulamaları ayrı ayrı değerlendirmiştir. Sonuçta hiçbir uygulamada preinsizyonel analjezi uygulamasının postinsizyonel analjezi uygulamasına göre bir üstünlüğünün olmadığı

görülmüştür. Ancak preemptif analjezi yararsızdır çıkarımının aksine Moiniche'in bu derlemedeki çıkarımı iki yönlüdür. Özellikle tek dozlu bir analjezi yönteminin zamanlanması ile ilgili (preinsizyonel-postinsizyonel) yeni çalışmalara artık ihtiyaç yoktur. Bununla birlikte preemptif analjezi ile ilgili yeni çalışmaların analjezi zamanlaması yerine protektif analjeziye, yani ağrı hipersensitivitesinin önlenmesine yönelik olması gerekir.

Niv ve arkadaşlarına göre (28) preemptif analjezi klinik olarak fazla önemli olmasa da istatistiksel olarak anlamlı derecede üstündür.

2.2.1 Preemptif Analjezi Uygulamalarında Yöntem ve İlaçlar

Kullanılacak yöntem ve ilaç seçilirken ağrı patofizyolojisi ve ağrı yollarının her aşamasında etkili olmasına dikkat edilmelidir (29).

Lokal Anestezikler: Tüm impulsların afferent bloğu preemptif analjezi konseptine uygun bir uygulama olarak görülmektedir. Burada önemli olan bloğun santral sensitizasyon öncesi oturması ve postoperatif periyoda kadar etkisini sürdürebilmesidir (23).

Non-steroid Antiinflatuar ilaçlar (NSAI): NSAI'ların primer etkileri periferik sensitizasyonu önleme veya azaltmaktır. Bu etkilerini nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını önlemesi ile sağlamaktadırlar. NSAI'larla yapılan çalışmalarda genelde olumsuz sonuçlar ile karşılaşmıştır. Burada NSAI'ların preoperatif dönemde uygulanmasını kısıtlayan yan etkilerinin önemli rol aldığı düşünülmektedir (29).

COX-2 İnhibitörleri: Siklooksijenaz-2; ateş, inflamasyon, ağrı gibi semptomların en önemli mediatörlerindendir. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden ilaçlar siklooksijenaz-1 ve 2'yi nonselektif olarak inhibe eden NSAI'ların istenmeyen sistematik etkilerini göstermedikleri için preoperatif dönemde çekincesiz olarak kullanılabilir. Periferik sensitizasyon üzerine beklenen olumlu etkilerinin ötesinde "coxib"lerin dorsal boynuz düzeyinde de etkili olduğu ve santral sensitizasyonu da en aza indirebildikleri gösterilmiştir (30). COX-2 inhibitörleri, preemptif analjezi ile ilgili olarak gelecekte en çok umut vaat eden ilaçlar olarak görülmekte iken 2004 yılında kardiyak yan etkiler nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır (5).

Opioidler: Spinal korda afferent iletinin modülasyonu ya da nörotransmitter salınımını azaltarak veya postsinaptik reseptörleri bloke ederek veya inhibitör yolları aktive ederek etkilerini sağlayabilirler. Opioidler supraspinal, spinal ve periferik düzeylerde

etki göstererek hem santral hem de periferik sensitizasyonu azaltıcı etki göstermektedir. Bilimsel verilere uygun olarak yapılan çalışmalarda opioidlerin gerek intravenöz veya intramüsküler, gerekse epidural uygulamalarında preemtif uygulama ile daha başarılı sonuçlar sağlandığı gösterilmiştir (31,32). Ancak santral sensitizasyonun başlangıç, devam ve yeniden başlangıç dönemlerinde terapötik düzeyin sağlanıp korunması gerekliliği, opioidlerin istenmeyen etkileri göz önüne alındığında uygulama alanını sınırlamaktadır (32).

NMDA Reseptör Antagonistleri: Spinal kordda çok sayıda NMDA reseptör varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılabilmesi tekrarlayan C lifleri aktivasyonu ile olmaktadır. Oluşan aktivasyon santral hiperaljeziyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. NMDA reseptör antagonistleri akut ağrıdan daha çok uzamış inflamatuvar ağrıda ve patolojik ağrıda etkilidir. Ketamin ve dekstrometorfan ile uygulanan preemtif analjezinin postoperatif dönemde başlangıca göre daha iyi bir analjezi oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (23, 29).

2.2.2. Preemtif Analjezinin Başarısını Artıracak Faktörler

1. Patofizyolojiye uygun yöntem seçimi
2. Multimodal yaklaşım; ağrı oluşumundaki her aşamada (transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon ve persepsiyon) farklı süreçlerin meydana geldiği görülür. Farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi sinerjik etkileşimle analjezik gereksinimini azaltacağı gibi, başarılı bir analjezi de sağlayacaktır.
3. Yapılacak ameliyatın değerlendirilmesi; ameliyatta ağırlı uyarının beklenen yoğunluğu, doku hasarı, sinir kesisi, insizyon yeri ve boyutu, nosiseptif uyarımın ne kadar süreceği gibi faktörler de değerlendirilmelidir.
4. Hastanın özellikleri
5. Farmakolojik özellikler; hangi ilacın verileceği, hangi yolla verileceği, yarılanma ömrü, oluşabilecek yan etkiler iyice değerlendirilmelidir.

Preemtif analjezi sadece bir zamanlama özelliği olmayıp, uygun doz, şekil ve sürede verilmesi gereklidir. Preemtif analjezide amaç ağırlı uyarana karşı oluşan periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek primer ve sekonder hiperaljeziyi, allodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır (33).

2.3. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

1968 yılında Philip Sechzer (34) hasta kontrolü analjeziyi (HKA); kullanacağı analjezik dozun hastanın kendisinin kontrol edeceği bir sistem olarak tarif etmiştir. Hasta ağrı şiddetindeki değişikliklerden etkilenmeksizin yeterli bir analjezi elde edebilir. Yapılan birçok çalışmada hastaların kendi tedavilerini uygun bir şekilde gerçekleştirdiklerini, opioidleri etkin bir şekilde titre ettiklerini ve bunun sonucunda toplam analjezik dozun kas içine uygulanandan daha düşük olduğu gösterilmiştir (27).

2.3.1. HKA'de Sık Karşılaşılan Tanımlar

Yükleme Dozu: Hastanın ağrısını hızlı ve etkin bir şekilde azaltan ilk analjezik miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı en yüksek seviyededir. Eğer yükleme dozu kullanılmadan bazal infüzyona geçilirse analjezik etki başlama süresi uzar. Optimal plazma “minimal efektif analjezi konsantrasyonu”na ulaşmak için gerekli süre yükleme dozuyla hızlandırılmış olur.

Bolus Doz: Hastanın belli aralıklarla kendisine uyguladığı ilaç dozu olarak tanımlanır. Bolus doz verilirken sinyal sesi duyulması hastanın anksiyetesini azaltıp daha iyi ağrı kontrolü sağlamaktadır. Sık aralık ve küçük miktarda verilen bolus dozun amacı, analjezik ilacın sedasyon yapmadan emniyetle kan düzeyi oluşturarak etkisini göstermesidir. Hastanın bolus dozu istek sayısı ile verilen bolus doz oranı (istek/bolus) çok önemlidir. HKA'yi anlama, hastanın ağrı düzeyi ve anksiyete derecesi hakkında bilgi verir (35).

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

Limitler: Bir veya dört saatlik ortalama doz hesaplanarak doz aşımını önlemek amacıyla belirlenir.

Bazal İnfüzyon: HKA'nin temel amacı hastanın ağrı duyusu ile karşılaşmadan yeterli analjezi düzeyi sağlamaktır. Özellikle hasta gece uyumak istediğinde analjezik istek sayısı azalmalı, bazal infüzyon ile yeterli analjezi sağlanmalıdır. Ancak uygulamalarda devamlı bazal infüzyonla yeterli analjezinin ve kaliteli uykunun sağlanamadığı ve hastanın ilaç istek sayısında azalma olmadığı gösterilmiştir (36). Bazal infüzyonla yüksek doz opioid kullanılmasıyla solunum depresyonu görülme sıklığı artmaktadır.

Bazal infüzyon cerrahi insizyon bölgesinden kaynaklanan ağrıyı kontrol edebilir ancak hareket, öksürme veya pansuman değiştirme sırasında oluşan ağrıyı kontrol altına almada yeterli olmayabilir. Bu durumda bolus dozun eklenmesi gerekir (17).

2.3.2. HKA'de Program Seçimi

HKA cihazlarının ortak özelliği, hastaya bağlı infüzyon pompası ile önceden belirlenmiş doz ve kilitli kalma süresi içinde iyi bir analjezi sağlamaktır. Kullanılan ilaç ve konsantrasyona göre verilecek ilaç dozları, mg/ml, mcg/ml ya da sadece ml olarak hesaplanabilmektedir. Ayrıca son 12-24 saat içerisinde toplam kullanılan ilaç miktarı, yapılan istek sayısı ve toplam bolus doz miktarları kaydedilen hafızadan öğrenilebilmektedir. Hasta eğitimi yeterli ve bolus doz miktarı yeterli ise istek / bolus doz oranı 1,0'e yaklaşmalıdır (17, 33).

HKA uygulamalarında temelde üç çeşit doz uygulaması vardır. Sadece bolus doz, bolus doz ve bazal infüzyon, sadece bazal infüzyon. En çok kullanılan bolus doz ve bazal infüzyon dozunun birlikte kullanıldığı seçenektir.

Hasta Ayarlı İnfüzyon: Bir mikroçip belirli bir süre boyunca hastanın istek sayısını algılar. İnfüzyon hızını ona göre azaltır veya artırır. Bu sistem de hız artırılması doz aşımı riskini artırır.

Hasta Ayarlı infüzyon ve Bolus: İnfüzyon hızı hastanın yaptığı istek sayısına göre ayarlanmaktadır. Ağrı artınca da bolus doz sayesinde hızlıca yeterli analjezi sağlanmaktadır. Ancak doz aşımına sebep olabilir (33).

2.3.3. HKA Uygulamalarında Monitorizasyon

Opioidlerle yapılan HKA uygulamalarında en fazla analjezik etkiyle en az yan etki beklenir. Hastanın sadece solunum depresyonunu takip etmek hastaya zamanında yapılacak bir müdahale açısından geç olabilir. Bazen solunum sayısı normal olmasına rağmen kan karbondioksit düzeyi yüksek olabilir. Bu yüzden hastanın solunumu durmadan önce hastanın sedasyon skoru basit bir skorla izlenebilir.

HKA uygulamalarında belirli aralıklarla ölçülmesi önerilen ölçümler;

- Vital bulgular
- Hareket ve istirahatteki ağrı skorları
- Sedasyon skoru

- Solunum sayısı
- Verilen opioidin toplam miktarı
- İstenilen/bolus doz oranı
- Herhangi bir yan etkinin ilk görüldüğü an ve tedaviye gereksinim olup olmadığı
- HKA programında sonradan değişikliklere gereksinim olup olmadığı
- Özellikle riskli (iskemik kalp hastası, solunum hastalıkları, uyku apnesi gibi) hastalarda düzenli oksijen saturasyonları izlenmelidir.

Erken postoperatif dönemde analjezik etkinliğin takibi ve yan etkiler açısından hastanın daha sık aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. 24-48 saat süre ile HKA uygulanacak bir hastada ilk 4 saatte 30 dakikada bir veya saat başı, 4-12. saatte 2 saatte bir ve daha sonra 4 saatte bir kontrol önerilmektedir. Hastaya operasyondan önce HKA cihazı ile yeterli bilgi verilmeli, kullanılan yöntem ve ilacın yan etkileri anlatılmalıdır. Sedasyon bulantı kusma gibi durumlarda program değişikliği gerekebilir. Kullanılan cihazların alarm sistemlerinin açık ve çalışır olmasına dikkat edilmelidir (17,33).

2.3.4. İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezi

İlk zamanlarda sadece postoperatif analjezi nedeniyle kullanılan intravenöz (i.v.) HKA günümüzde; kanser, yanık, orak hücre anemisi gibi birçok ağrılı hastalıkta intratekal, epidural, subkütan analjezik kullanımına olanak veren önemli bir ağrı kontrol yöntemidir ve tüm dünyada birçok merkezde yaygın olarak kullanılmaktadır (17,33).

İntravenöz HKA ile sağlanan analjezi kalitesinin i.m. yolla uygulanan opioidlere göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Opioidlerin i.v. HKA uygulamasının i.m. uygulanmasına göre daha az opioid tüketimine neden olduğu gösterilmiştir. İ.v. HKA uygulamasının hastalar için en önemli avantajları yüksek kaliteli analjezi sağlaması, hastanın ağrısını başkasına bağımlı olmadan tedavi edebilmesi ve ağrılı intramusküler enjeksiyonlardan korumasıdır. HKA yönteminde hastanın ağrı tedavisini kendisinin düzenlemesi, postoperatif ağrının önemli bir komponenti olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (33).

İlaç uygulama yolları arasında bir ilacın kan seviyesinin hızlı şekilde yükselmesini ve etkisinin hızlı ortaya çıkmasını sağlayan yol i.v. yoldur. Hasta kontrollü analjezi uygulamalarında da en sık kullanılan yöntem i.v. HKA'dır. HKA programlanması sırasında bolus doz, bazal infüzyon hızı ve kilitli kalma süreleri doktor tarafından ayarlanır. Hastanın her düğmeye basması analjezik istek olarak kaydedilir. Ancak

ayarlanmış olan kilit süresine bağlı olarak, yalnızca cihazın izin verdiği dönemlerde bolus doz verilmektedir. Bolus miktarı ortalama 45 dakika boyunca ek doz gerektirmeden yeterli analjezi sağlamalı ve aşırı sedasyon oluşturmayacak şekilde ayarlanmalıdır (17).

Apendektomi, laparoskopik kolesistektomi gibi minimal invaziv cerrahi uygulamalar dışında kalan tüm abdominal cerrahi girişimler, ortopedik cerrahi girişimler ve major kulak burun boğaz cerrahisi sonrasında i.v. HKA kullanılabilir. Yaygın cilt harabiyetinin bulunduğu yanık ve travma hastalarında da tercih edilebilir. Cerrahi girişimler dışında miyokart infarktüsüne bağlı şiddetli ağrıda, pankreatitte, orak hücreli anemi krizlerinde, vaskülitlerde ve akut travmatik ağrılarda da etkin olarak kullanılır. Terminal kanser hastalarında ve kontraktür gelişmiş hastaların fizik tedavi uygulamaları sırasında da yararlanılabilir (33, 37).

İlaç bağımlılığı öyküsü olan, intihara eğilimleri olan, şuuru kapalı, hipovolemik, morbid obez, renal ya da hepatik yetmezliği olan hastalarda i.v. HKA yöntemi kullanılmamalıdır (37).

2.3.4.1. İ.V. HKA'de İlaç Seçimi

Henüz ideal analjezik olarak nitelendirilebilecek bir ajan yoktur. Analjezik seçiminde ağrının nedeni, şiddeti ve hastanın durumu göz önünde bulundurularak ilgili doktor tarafından uygun analjezik ajan belirlenir. İ.v. HKA yönteminde kullanılacak ideal analjeziğin özellikleri; etkisinin hızlı başlaması, yüksek analjezik etkili olması, orta etki süresi, taşiflaksiye neden olmaması, bağımlılık riskinin olmaması, yan etkisinin olmaması, diğer ilaçlarla etkileşimi ya da geçimsizliğinin olmaması, metabolizmasının renal yada hepatik yoldan bağımsız olması gerekir (33).

HKA uygulamalarında tüm opioidler kullanılabilir. Ancak önemli olan kullanılan ilacın özelliklerine ve etki süresine göre kilitli kalma süresinin ve bolus doz miktarının doğru ayarlanmasıdır. Morfin opioid tedavisinde standart bir ajandır ve tüm dünyada i.v. HKA uygulamalarında en sık tercih edilen ajandır. Genellikle 1 mg bolus dozda ve 5-10 dakika kilitli kalma süresiyle i.v. HKA'de kullanılır (17).

Meperidin etkili bir analjeziktir ve HKA uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Ana yıkım ürünü olan normeperidin böbreklerden atılır. Normeperidin serebral irritasyon yapan bir maddedir ve birikmesi durumunda disforiden konvülziyona kadar giden santral sinir uyarılmasına neden olabilir (38).

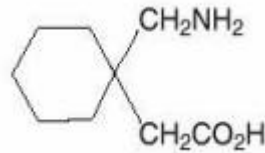
Fentanil etkisi hızlı başlayan ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir opioid agonisttir. Genellikle infüzyon uygulanmadan 10 mg bolus doz ve 8- 10 dk. kilitli kalma süresiyle güvenle kullanılmaktadır (38).

Tramadol son yıllarda i.v. HKA'de oldukça sık kullanım alanı bulan, hem opioid hem de nonopioid özellikleri olan santral etkili sentetik bir kodein türevidir. Sufentanil etkisinin çok hızlı başlaması, orta etki süreli olması ve düşük solunum yolu depresyonu riski nedeniyle i.v HKA uygulamaları için ideale en yakın opioid ajandır (17).

Standart i.m. tedavi ile i.v. HKA arasında solunum depresyonu riski açısından fark yoktur. Solunum depresyon riskini arttıran faktörler; hastanın 70 yaş üzeri olması, bazal infüzyon uygulanması, renal, hepatik, kardiyak ya da pulmoner yetmezlik varlığı, obezite, üst abdominal veya torakal cerrahi sonrası yapılan HKA uygulamaları ve bolus doz olarak 1 mg'dan daha yüksek dozlarda morfin kullanılmasıdır. HKA'de sürekli infüzyon yönteminin uygulandığı hastalarda yan etki sıklığında artış vardır. Özellikle bulantı ve kusmanın, infüzyon yönteminde bolus HKA uygulamalarından daha yüksek olduğu bildirilmektedir (33, 39).

2.4. GABAPENTİN

1-(aminometil)sikloheksanoasetik asit olarak tanımlanan, $C_9H_{17}NO_2$ molekül formül ve 171,24 molekül ağırlığı ile 3. kuşak bir antiepileptik olarak geliştirilen GABA analogu bir ilaçtır (40).



Şekil 1. Gabapentinin moleküler formülü

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1995 yılında 12 yaşından büyük hastalarda jeneralize ve diğer parsiyel epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılmasına onay verilmiştir (41).

Daha sonra yapılan çalışmalarda antiepileptik etkinliği dışında geniş bir yelpazede nörolojik ve psikiyatrik durumların tedavisinde yarar sağladığı gösterilmiştir (42). Gabapentinin en geniş nonepileptik kullanım alanı nöropatik ağrıdır (43). Gabapentin postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, refleks sempatik distrofi ve trigeminal nevralji tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (41). Özellikle bipolar bozukluk olmak üzere birçok

psikiyatrik bozuklukta etkili bir tedavi potansiyeli olduğu bildirilmiştir (44). Ayrıca gabapentin hareket bozuklukları, migren profilaksisi ve madde bağımlılığı tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir.

2.4.1. Nöropatik Ağrı Sendromlarında Gabapentin Kullanımı

Nöropatik ağrının gelişmesi primer ve sekonder hiperaljezi, periferik ve merkezi sinir sistemi sensitizasyonu ve wind-up (kapanış) fenomeni olarak birtakım değişiklikleri içerir. Geleneksel ağrı tedavilerine iyi yanıt vermemesi yüzünden klinisyenler için ürkütücü bir terapötik sorun oluşturmaktadır (45). Nöropatik ağrıya yönelik insan ve hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen temel araştırmalar herhangi bir tehdit karşısında sinir sisteminde bir dizi biyokimyasal ve fizyopatolojik değişiklikler geliştiğini göstermektedir. Sinir sisteminin dış uyaranlara karşı sergilediği morfolojik ve işlevsel uyum özelliği nöroplastisite olarak bilinir (46). Ağrı semptomlarının başlamasında ve bu olayda nörotransmitterler önemli rol oynar. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asitin (AMPA) glutaminerjik alt tipleri ve nörokinin, N-metil- D-aspartat (NMDA) reseptörünü uyararak intraselüler kalsiyum iyonlarının salınımını sağlar ve NMDA reseptörü üzerindeki magnezyum iyon tıkacını açıp hücre içine Ca^{+2} akışına yol açar. Ca^{+2} iyonları protein kinaz C aktivasyonunu başlatan fosfolipaz C ve nitrik oksit sentetaz üretimine ve proto-onkogen ekspresyonuna yol açan sekonder araçlar olarak görev yapar. Böylelikle NMDA reseptörünün aktivasyonu nosiseptif sistemin duyarlılığını artırır (45).

Gabapentin postsinaptik arka boynuz nöronlarında voltaja bağımlı Ca^{+2} kanal akımları üzerine etkili yeni bir antikonvülzandır. Gabapentin tek bir olayı değil nöropatik ağrının oluşmasına sebep olan olayların tümünü bloke eder (47). Yapılan prelinik çalışmalarda antiinflamatuvar ve nöropatik ağrıyı etkili bir şekilde önlediği gösterilmiştir (45). Preemptif analjezik etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(48).

2.4.2. Farmakodinamik Özellikleri

Gabapentin, GABA'ya (gama-aminobütirik asit) yapısal olarak benzeyen bir lipofilik analogdur. Kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Gabapentin, GABAA ve GABAB'de veya beyindeki GABA alım taşıyıcılarında aktif değildir. Gabapentinin, beyinde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa₂delta alt üniteleri ile beraber bulunan bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi vardır. In vitro olarak, gabapentin, GABA

sentezleyen glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile glutamat sentezleyen enzimi modüle eder (40).

2.4.3. Farmakokinetik özellikler

Gabapentin plazma proteinlerine bağlanmaz. Proteine bağlı diğer ilaçların düzeyini etkilemez ve kendi plazma düzeyleri de bu tür ilaçlardan etkilenmez. Oral yoldan uygulanan 300 mg'lık gabapentinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. Tekrarlanan doz uygulamalarında, 300 mg ve 400 mg'lık dozlarda gabapentinin biyoyararlanımı değişmez. Biyoyararlanımı doza bağlı değildir. Epilepsili hastalarda, beyin-omurilik sıvısındaki konsantrasyonu, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %20'sidir(49).

Gabapentin dozlarının tekrarlanmasıyla, kararlı durum plazma düzeylerine tekrarlanan doz başlangıcından itibaren bir-iki gün içinde ulaşılır ve bu düzey tedavi süresince devam eder. Maksimum terapötik süre üç saattir. Dozların tekrarlanmasıyla bu süre, tek doza göre yaklaşık bir saat kısalmır. Gabapentin tedavisinin optimizasyonu için, aktif maddenin (gabapentin) plazma konsantrasyonunun izlenmesi gerekli değildir. Yemeklerle birlikte alınması gabapentinin biyoyararlanımını anlamlı olarak etkilemez. Gabapentin insanlarda metabolize edilmez ve karma fonksiyonlu hepatik oksidaz enzimlerini indüklemeyebilir. Atılım hızı direkt olarak kreatinin klirensi ile ilişkilidir. Eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saattir. Oral yoldan 200 mg 14 °C ile işaretlenmiş gabapentin verildikten sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda ve %20'si feçeste saptanmıştır. Renal klirens, gabapentin için başlıca atılım yoludur. Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonlarında yaşa bağlı değişiklikler (kreatinin klirensinin azalması), gabapentinin plazma klirensini azaltır ve yarılanma süresinin uzatır. Gabapentinin atılım hızı sabiti, plazma klirensi ve renal klirensi, kreatinin klirensi ile orantılı olarak azalır. Gabapentin, hemodiyaliz ile plazmadan uzaklaştırılabilir. Böbrek fonksiyonları kısıtlanmış hastalarda veya hemodiyaliz tedavisi uygulananlarda gabapentin dozunun ayarlanması önerilir (40,49,50).

2.4.4. Gabapentinin Kontrendikasyonları ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. Akut pankreatitli hastalarda kontrendikedir. Absans gibi primer jeneralize nöbetlerde etkili değildir. Laktoz içerdiğinden dolayı, galaktozemili (galaktoz intoleransı olan) hastalarda kullanılmamalıdır (49).

Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların %16'sında muhtemelen klinik açıdan önemli sayılabilecek derecede kan şekeri düzeyi dalgalanmaları [<3.3 mmol/l ya da ≥ 7.8 mmol/l (normal değer: 3.5-5.5 mmol/l)] gözlenmiştir. Bu nedenle, Diabetes Mellituslu hastalarda kan şekeri daha sık kontrol edilmeli ve gerekiyorsa antidiyabetik ilacın dozu ayarlanmalıdır (40, 49).

Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda gabapentin dozu azaltılmalıdır. Gabapentin tedavisi sırasında hemorajik pankreatit bildirilmiştir. Bu nedenle, pankreatitin klinik semptomlarının ilk belirtileri (persistan karın ağrısı, bulantı ve tekrarlayan kusmalar) ortaya çıkar çıkmaz gabapentin tedavisine derhal son verilmelidir. Ek olarak, pankreatitin erken tanısı için klinik araştırmalar ve uygun laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır (49).

Antiepileptik ilaçlar, konvülsiyon sıklığının artması ihtimaline karşı birden bırakılmamalıdır. 3-12 yaş arası pediyatrik hastalarda gabapentin kullanımıyla beraber merkezi sinir sistemiyle ilişkili bazı yan etkiler görülmüştür. Bunlardan başlıcaları, duygusal değişiklik (özellikle davranış problemleri), agresif davranışlar, konsantrasyon problemleri ve okul performansında değişiklikler dahil olmak üzere düşünce bozuklukları ve hiperkinezidir (özellikle yorulmama ve hiperaktivite) (40, 49,50).

Gebelik kategorisi C'dir. Gabapentin insanlarda anne sütüne geçer (49).

2.4.5. Gabapentinin Yan Etkileri

Gabapentin tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler somnolans (uykuya eğilim), halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, kilo alma, sinirlilik, uykusuzluk, ataksi, nistagmus, parestezi ve iştahsızlıktır. Asteni, görme bozuklukları (ambliyopi ve diplopi), tremor, disartri, düşünce bozuklukları, amnezi, ağız kuruluğu, depresyon ve duygusal değişkenlikler seyrek olarak görülür. Dispepsi, konstipasyon, karın ağrısı, idrar kaçırma, iştah artışı, rinit, faranjit, miyalji, ödem, gingivitis, kaşıntı gibi yan etkilerde nadir olarak bildirilmiştir (51).

2.4.6. Gabapentin ile İlaç Etkileşimleri

Fenitoin, valproik asit, karbamazepin ve fenobarbital ile gabapentin arasında ilaç etkileşim çalışmaları yapılmıştır (49). Bu ilaçları kullanan hastaların tedavilerine gabapentin eklendiğinde başlangıçtaki plazma düzeylerinde anlamlı değişiklikler meydana gelmemiştir. Gabapentin mide asidini nötralize eden magnezyum ya da alüminyum içeren ilaçlarla birlikte kullanılması gabapentinin biyoyararlanımını %24

oranında azaltabilir. Alkol ya da merkezi etkili ilaçlar, gabapentinin merkezi sinir sistemiyle ilgili bazı yan etkilerini şiddetlendirebilir (40,49).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Fakülte Etik Kurul ve hastaların onayı alındıktan sonra İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Mayıs-Eylül 2005 tarihleri arasında, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından Total Abdominal Histerektomi planlanan ASA I-II grubu 60 olgu alındı. Grup II'deki bir olgu meydana gelen derin sedasyon nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Bir gün önce hastalara; verilecek ilaçlar, hasta kontrollü analjezi ve vizüel ağrı skoru (VAS) hakkında bilgi verildi. Olguların onayları alındı. VAS'ın değerlendirilmesinde; olgulara 10 cm uzunluktaki bir cetvel gösterilerek, sıfır noktasının hiç ağrı olmaması, 10 noktasının ise düşünülecek en şiddetli ağrı şeklinde yorumlanması ve kendi ağrılarını bu çerçevede dâhilinde yorumlayarak puanlandırması istendi.

Çalışmaya alınmayı kabul etmeyen olgular, ASA sınıflamasına göre ASA II'den yüksek skoru, ilaçlara karşı hipersensitivite öyküsü, herhangi bir organ yetmezliği veya fonksiyon bozukluğu, koroner arter hastalığı, hipertansiyon öyküsü, operasyon öncesi ağrısı, alkol madde bağımlılığı, psikiyatrik problemi, kanama bozukluğu, astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve operasyondan önceki 48 saat içerisinde analjezik, trisiklik antidepresan kullanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan olgular rastgele üç gruba ayrıldı. Grup I'e 3 adet plasebo kapsül, Grup II'e 1200 mg gabapentin, Grup III'e 1200 mg gabapentin ve 20 mg.kg⁻¹ parasetamol oral olarak operasyondan bir saat önce verildi. Olgular premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınarak; EKG (DII), noninvaziv

arter basıncı ve puls oksimetre ile monitorize edildi. Periferik ven kanülasyonunu takiben ilk saatte 10 mg.kg^{-1} ve idamede $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ laktatlı ringer infüzyonuna başlandı.

Anestezi induksiyonu öncesi %100 O₂ ile 3 dakika preoksijenizasyon uygulandı. İndüksiyon sırasıyla; %2'lik lidokain, 1 mg.kg^{-1} ; tiyopental-sodyum, $5-7 \text{ mg.kg}^{-1}$, (kirpik refleksi kayboluncaya kadar); fentanil sitrat, $2\mu\text{g.kg}^{-1}$ ve veküronyum bromid, 0.1 mg.kg^{-1} , i.v. uygulandı. Yeterli kas gevşemesi TOF Guard ile tesbit edildikten sonra endotrakeal entübasyon yapılarak olgular volüm kontrollü modda tidal volüm $6-8 \text{ ml.kg}^{-1}$, frekans $10-12 \text{ dk}^{-1}$, end-tidal CO₂ değerleri $35-40 \text{ mmHg}$ olacak şekilde ventile edildi. Anestezi idamesinde; 1.5 Ldk^{-1} O₂ ve 2.5 L.dk^{-1} N₂O içinde sevofluran %2-2.5 kullanıldı. Gerekirse kas gevşemesi idamesi için 0.01 mg.kg^{-1} veküronyum bromid uygulandı. Operasyon süresince hemodinamik değerler 5 dakikada bir kontrol edildi. Hemodinamik değişiklik olarak kalp hızı ve kan basıncının operasyona giriş değerine göre %25 artma veya azalma göstermesi durumunda inhalan ajan konsantrasyonu yeniden düzenlendi. Operasyon süresince ilave analjezik yapılmadı. Operasyon bitiminde anestezi sonlandırılarak 5 L.dk^{-1} O₂ ile olgular spontan solunuma alındı. Spontan solunum sağlandıktan sonra nöromusküler blok $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ neostigmin ve $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ atropin sülfat kullanılarak antagonize edildi. Yeterli solunum ve öğürme refleksinin dönüşü gözlendikten sonra olgular ekstübe edildi. Hastaların tümüne postoperatif 24 saat, hasta kontrollü analjezi (HKA) sağlayan cihaz ile yükleme dozu 5 mg, bolus dozu 2 mg, kilitli kalma süresi 15 dakika, dört saatlik limit 20 mg olacak şekilde ayarlanarak intravenöz morfin uygulandı.

Ekstübasyon sonrası hasta kontrollü analjezinin yükleme dozu verildikten ve sözlü uyaranlara yanıt alındıktan sonra olgular derlenme odasına alındılar. Derlenme ünitesinde olgular monitorize edilip 2 saat gözlendi. Aldrete derlenme skoru > 8 olan olgular ilgili servise taburcu edildi.

Olguların operasyondan sonraki 1., 2., 4., 6. ve 24. saatlerde noninvaziv arter basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, periferik oksijen satürasyonu, vizüel ağrı skoru (VAS 0 = ağrı yok ve VAS 10 = düşünülebilecek en şiddetli ağrı), sedasyon skoru, hasta memnuniyet skoru, morfin dozu ve oluşan bulantı-kusma, kaşıntı gibi yan etki ve komplikasyonlar kaydedildi. Postoperatif ilk 24 saat takılı olan idrar sondası nedeniyle idrar retansiyonu takibi yapılmadı.

Tablo 1. Sedasyon Skorlama Sistemi

-
1. Tamamen uyanık
 2. Gözler açık, uykulu
 3. Gözler kapalı, uykulu, sözel uyarıya cevap var
 4. Hafif fiziksel uyarıya cevap var
 5. Sözel ve fiziksel uyarıya cevap yok
-

Tablo 2. Hasta Memnuniyet Skoru

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

Bulantı ve kusma oluştuğunda i.v. 0.5 mg.kg^{-1} metoklopramid verilmesi, SpO_2 %93'ün altına düşen olgulara yüz maskesiyle 3 l.dk^{-1} O_2 uygulanması ve SpO_2 %90'ın altına düşen olgularda ise morfin infüzyonu durdurularak naloksan ile antagonize edilmesi ve çalışma dışı bırakılması planlandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde, gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney-U testi, grup içi karşılaştırmada Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve yan etkilerin karşılaştırılmasında Ki kare veya gerektiğinde Fisher'in kesin Ki kare testleri kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Her üç grubu oluşturan olguların yaş, vücut ağırlığı, boy, anestezi süresi, cerrahi süresi, ASA gibi demografik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Bu veriler istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 3. Grupların Demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=19)	Grup III (n=20)
Yaş (yıl)	47,80 ± 7,32	48,53 ± 6,53	49,25 ± 6,37
Vücut Ağırlığı (kg)	70,50 ± 11,62	69,42 ± 6,56	72,35 ± 8,97
Boy (cm)	159,00 ± 3,89	161,74 ± 5,18	161,20 ± 4,73
Anestezi Süresi (dk)	131,00 ± 28,41	131,32 ± 27,53	128,75 ± 14,77
Cerrahi Süre (dk)	119,00 ± 27,25	118,95 ± 23,31	115,25 ± 13,13
ASA I/II	12/8	13/6	12/8

Olguların operasyondan sonraki ortalama arteriyel kan basıncı değerleri, kalp hızları, solunum sayıları Tablo 4'te gösterilmiştir. Her üç grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı.

Tablo 4. Grupların ortalama arteriyel basınç, kalp hızı ve solunum sayıları

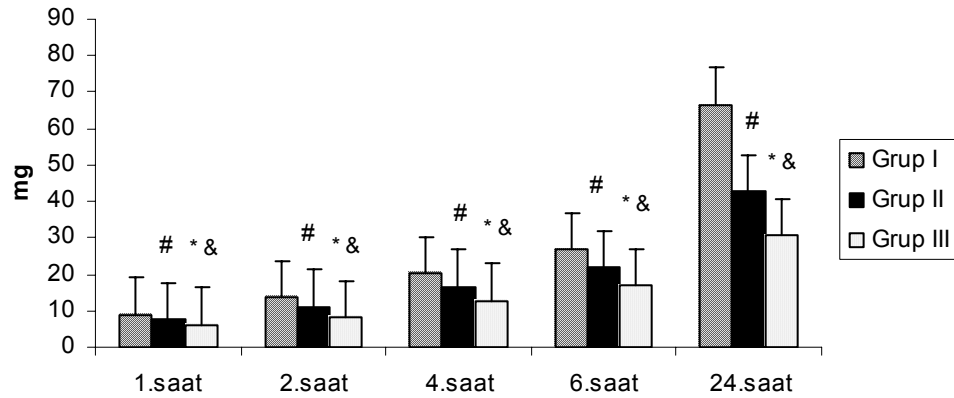
	Grup I (n=20)	Grup II (n=19)	Grup III (n=20)
Giriş			
OAB	97,65 ± 9,81	100,00 ± 14,22	96,80 ± 9,52
KH	76,10 ± 10,37	80,37 ± 14,86	77,30 ± 11,30
SS	17,75 ± 2,47	16,79 ± 2,28	17,45 ± 2,16
1. saat			
OAB	97,90 ± 15,59	92,79 ± 13,03	90,15 ± 14,82
KH	72,90 ± 9,94	71,68 ± 14,10	74,05 ± 12,00
SS	19,30 ± 1,98	18,32 ± 2,43	18,85 ± 2,39
2. saat			
OAB	88,55 ± 15,15	87,37 ± 10,66	83,25 ± 13,64
KH	78,85 ± 8,85	71,16 ± 13,12	77,15 ± 12,36
SS	19,95 ± 2,11	19,16 ± 1,39	20,10 ± 1,48
4. saat			
OAB	87,70 ± 14,46	84,26 ± 10,98	83,75 ± 12,29
KH	81,05 ± 11,11	77,16 ± 12,19	81,25 ± 10,10
SS	20,45 ± 1,73	19,63 ± 1,21	20,15 ± 1,09
6. saat			
OAB	88,55 ± 14,16	83,7368 ± 9,77	82,05 ± 11,45
KH	81,70 ± 10,26	77,63 ± 10,92	81,60 ± 7,90
SS	20,15 ± 1,90	19,26 ± 1,52	19,63 ± 1,14
24. saat			
OAB	88,25 ± 11,25	81,74 ± 7,91	82,90 ± 7,56
KH	82,65 ± 10,29	78,32 ± 6,60	82,50 ± 7,02
SS	19,65 ± 1,76	18,37 ± 2,69	19,55 ± 1,32

Grupların ameliyat sonrası morfin tüketimleri Tablo 5'te ve Grafik 1'de görülmektedir. İstatistiksel olarak incelendiğinde tüm zamanlarda grup I'deki morfin tüketimi grup II ve grup III'ten, grup II'deki morfin tüketimi de grup III'ten anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 5. Grupların total morfin tüketimi (mg)

	Grup I (n=20)	Grup II (n=19)	Grup III (n=20)
1. saat	9,00 ± 1,45	7,53 ± 1,61 [#]	6,30 ± 1,34 ^{*&}
2. saat	13,80 ± 2,86	11,16 ± 2,87 [#]	8,30 ± 1,98 ^{*&}
4. saat	20,10 ± 4,61	16,63 ± 4,07 [#]	12,80 ± 4,00 ^{*&}
6. saat	26,70 ± 5,36	21,68 ± 6,20 [#]	17,15 ± 5,55 ^{*&}
24. saat	66,60 ± 11,49	42,74 ± 12,33 [#]	30,50 ± 11,55 ^{*&}

grup I ile grup II karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup II ile grup III karşılaştırıldığında $p < 0,05$



Grafik 1. Grupların total morfin tüketimi (# grup I ile grup II karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup II ile grup III karşılaştırıldığında $p < 0,05$)

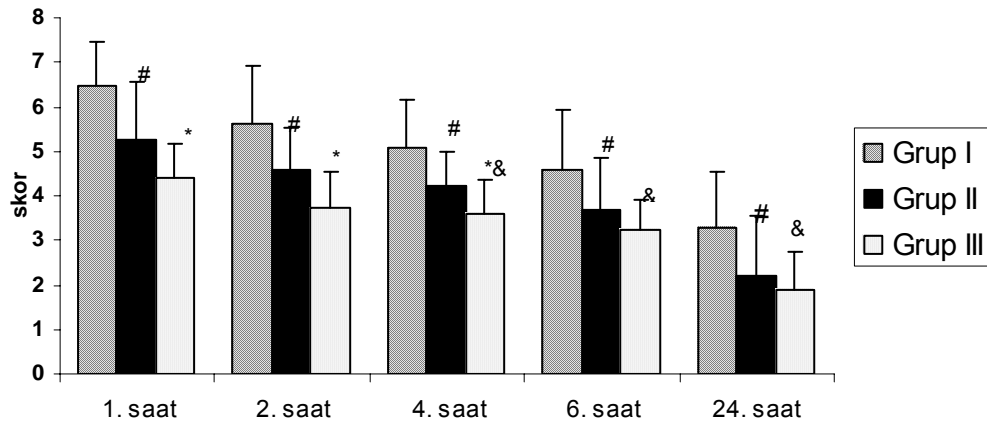
Grupların VAS dinlenme değerleri Tablo 6'da ve Grafik 2'de görülmektedir. Olguların tüm zamanlardaki VAS değerleri grup I'de grup II ve grup III'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Grup II ile grup III karşılaştırıldığında 1, 2, 4. saatlerde VAS değerleri grup II'de grup III'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu

($p>0,05$). Her üç grupta da VAS değerleri 1. saatteki VAS değerlerine göre giderek anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$).

Tablo 6. Grupların dinlenme VAS değerleri

	Grup I (n=20)	Grup II (n=19)	Grup III (n=20)
1. saat	6,45 ± 1,00	5,26 ± 1,29 [#]	4,40 ± 0,75 ^{&*}
2. saat	5,60 ± 1,31	4,58 ± 0,96 [#]	3,75 ± 0,79 ^{&*}
4. saat	5,10 ± 1,07	4,21 ± 0,79 [#]	3,60 ± 0,75 ^{&*}
6. saat	4,60 ± 1,35	3,68 ± 1,16 [#]	3,25 ± 0,64 ^{&}
24. saat	3,30 ± 1,26	2,21 ± 1,32 [#]	1,90 ± 0,85 ^{&}

grup I ile grup II karşılaştırıldığında $p<0,05$, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında $p<0,05$, * grup II ile grup III karşılaştırıldığında $p<0,05$



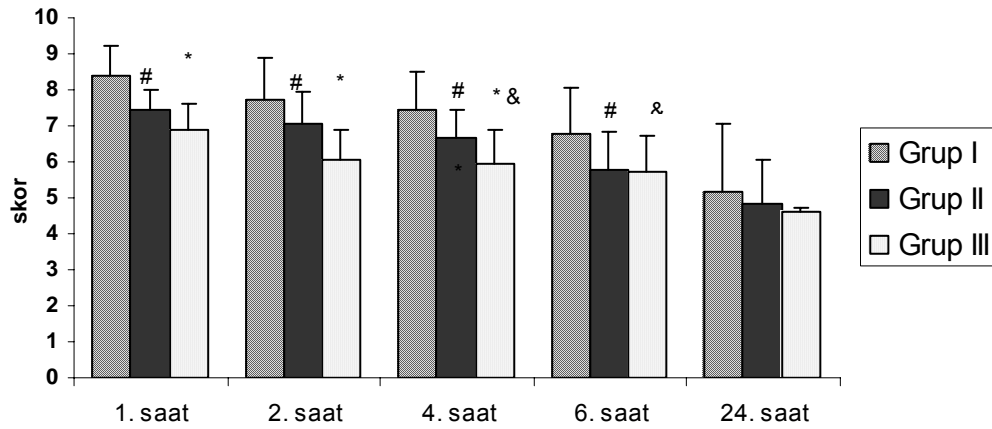
Grafik 2. Grupların dinlenme VAS değerleri. (# grup I ile grup II karşılaştırıldığında $p<0,05$, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında $p<0,05$, * grup II ile grup III karşılaştırıldığında $p<0,05$)

Grupların hareket VAS değerleri Tablo 7’de ve Grafik 3’te görülmektedir. Olguların 24. saat hariç tüm hareket VAS değerleri grup III’de grup I ve grup II’den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup I ile grup II karşılaştırıldığında 1, 2, 4. saatlerde hareket VAS değerleri grup I’de grup II’ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Her üç grupta da hareket VAS değerleri 1. saatteki değerlerine göre giderek anlamlı şekilde azaldı ($p<0,05$).

Tablo 7. Grupların hareket VAS değerleri

	Grup I (n=20)	Grup II (n=19)	Grup III (n=20)
1. saat	8,40 ± 0,82	7,47 ± 0,51 [#]	6,90 ± 0,72* &
2. saat	7,70 ± 1,17	7,05 ± 0,91 [#]	6,05 ± 0,83* &
4. saat	7,45 ± 1,05	6,68 ± 0,75 [#]	5,95 ± 0,95* &
6. saat	6,80 ± 1,28	5,79± 1,03 [#]	5,75 ± 0,97 ^{&}
24. saat	5,15 ± 1,88	4,84 ± 1,21	4,60 ± 0,10

grup I ile grup II karşılaştırıldığında p <0,05,& grup I ile grup III karşılaştırıldığında p < 0,05, *grup II ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05



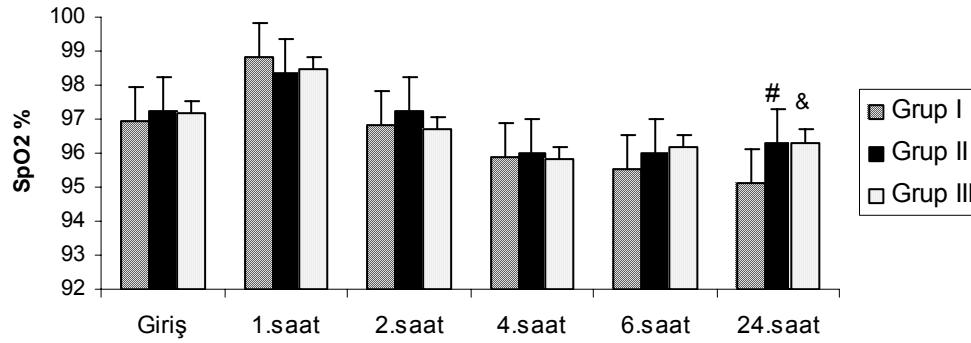
Grafik 3. Grupların hareket VAS değerleri. (# grup I ile grup II karşılaştırıldığında p<0,05, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05, * grup II ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05)

Tablo 8’de ve Grafik 4’te grupların oksijen satürasyon değerleri görülmektedir. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sadece 24. saatte oksijen satürasyonu grup I’de grup II ve grup III’e göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05).

Tablo 8. Grupların oksijen satürasyon değerleri

	Grup I (n=20)	Grup II (n=19)	Grup III (n=20)
Giriş	96,95 ± 1,43	97,26 ± 1,36	97,15 ± 1,42
1. saat	98,85 ± 1,69	98,37 ± 1,46	98,45 ± 1,43
2. saat	96,80 ± 2,07	97,26 ± 2,10	96,70 ± 2,25
4. saat	95,90 ± 1,92	96,00 ± 2,21	95,80 ± 1,77
6. saat	95,55 ± 1,80	96,00 ± 2,36	96,15 ± 1,60
24. saat	95,10 ± 1,59	96,32 ± 1,29 [#]	96,30 ± 1,34 ^{&}

#: grup I ile grup II karşılaştırıldığında p<0,05, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05



Grafik 4. Grupların oksijen satürasyon değerleri. (# grup I ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05, & grup II ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05)

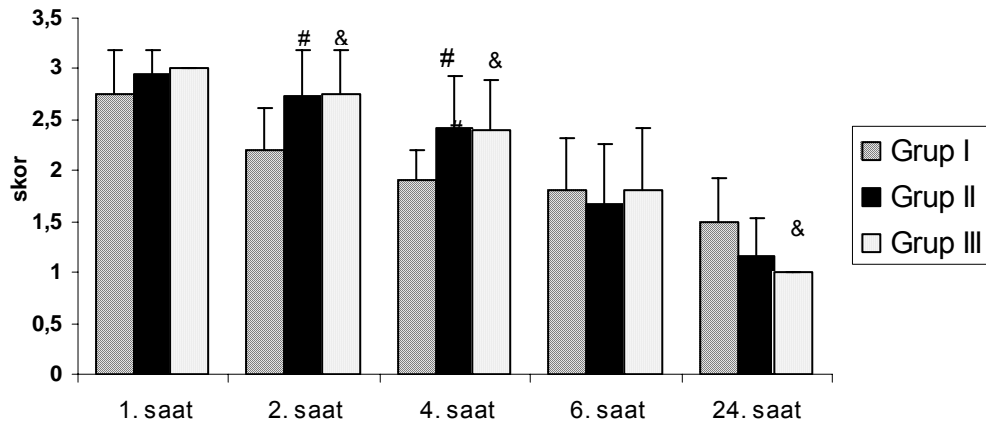
Tablo 9’da ve Grafik 5’de olguların sedasyon skorları görülmektedir. 1. ve 6. saatlerdeki sedasyon skorları arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). 2 ve 4. saatlerdeki sedasyon skoru grup II ve grup III’de grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). 24. saatteki sedasyon skorları grup I’de grup II ve

grup III'e göre yüksek olmasına rağmen sadece grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 9. Grupların sedasyon skorları

	Grup I (n=20)	Grup II (n=19)	Grup III (n=20)
1. saat	2,75 ± 0,44	2,95 ± 0,23	3,00 ± 0,00
2. saat	2,20 ± 0,41	2,74 ± 0,44 [#]	2,75 ± 0,44 ^{&}
4. saat	1,90 ± 0,31	2,42 ± 0,51 [#]	2,40 ± 0,50 ^{&}
6. saat	1,80 ± 0,52	1,68 ± 0,58	1,80 ± 0,62
24. saat	1,50 ± 0,42	1,16 ± 0,38	1,00 ± 0,00 ^{&}

grup I ile grup II karşılaştırıldığında $p<0,05$, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında $p<0,05$



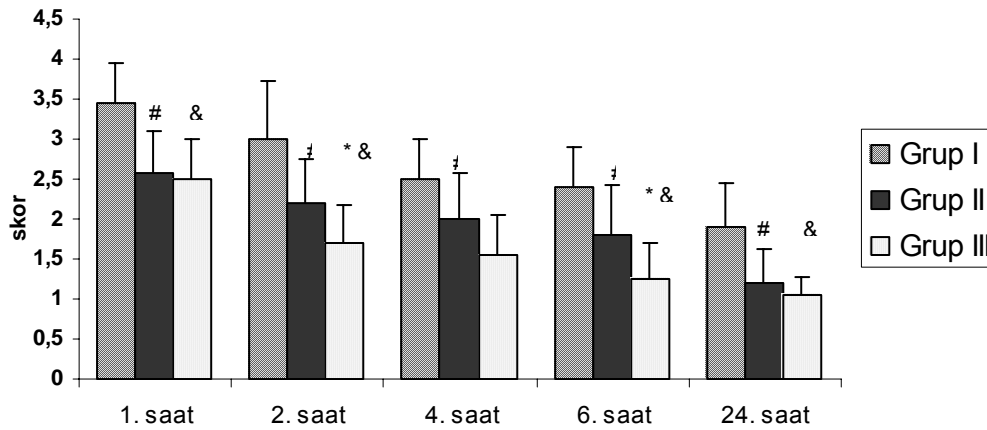
Grafik 5. Grupların sedasyon skorları. (# grup I ile grup II karşılaştırıldığında $p<0,05$, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında $p<0,05$)

Tablo 10'da ve Grafik 6'da grupların memnuniyet skorları görülmektedir. Gruplar karşılaştırıldığında grup I'deki hastaların tüm zamanlardaki memnuniyet skorları grup II ve grup III'e göre yüksek bulundu ($p<0,05$). Grup II ile grup III karşılaştırıldığında ise 2, 4, 6. saatlerde grup II'deki skorlar grup III'den yüksek bulundu ($p<0,05$).

Tablo 10. Grupların Hasta Memnuniyet Skoru

	Grup I (n=20)	Grup II (n=19)	Grup III (n=20)
1. saat	3,45 ± 0,51	2,58 ± 0,52 [#]	2,50 ± 0,51 ^{&}
2. saat	3,00 ± 0,73	2,21 ± 0,54 [#]	1,70 ± 0,47 ^{*&}
4. saat	2,50 ± 0,51	2,00 ± 0,58 [#]	1,55 ± 0,51 ^{*&}
6. saat	2,40 ± 0,50	1,79 ± 0,63 [#]	1,25 ± 0,44 ^{*&}
24. saat	1,90 ± 0,55	1,21 ± 0,42 [#]	1,05 ± 0,22 ^{&}

grup I ile grup II karşılaştırıldığında p<0,05, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05, * grup II ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05



Grafik 6. Grupların Hasta Memnuniyet Skoru. (# grup I ile grup II karşılaştırıldığında p<0,05, & grup I ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05, * grup II ile grup III karşılaştırıldığında p<0,05)

Gruplara göre karşılaşılan yan etkilerin dağılımı Tablo 11’de görülmektedir. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Grup I’de bir hasta derin sedasyondan dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 11. Karşılaşılan yan etkilerin gruplara göre dağılımı.

	Grup I (n=20)	Grup II (n=19)	Grup III (n=20)
Bulantı/kusma	11/7	8 /3	7/3
Kaşıntı	2	1	1
Baş ağrısı	1	1	0
Bulanık görme	0	1	0
SpO ₂ <%93	2	2	3

5. TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şunlardır:

1. Postoperatif 24 saat boyunca yapılan takiplerin hepsinde total morfin tüketimi grup III'te; grup I ve grup II'ye göre, grup III'te de grup II'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu. Total morfin tüketimi grup III'te belirgin olarak azaldı.
2. Postoperatif dönemde ölçülen dinlenme ve hareket halindeki VAS değerleri; gabapentin ve parasetamol verilen olgularda daha belirgin olmak üzere gabapentin kullanımı ile anlamlı derecede düşmektedir.
3. Postoperatif erken dönemde sedasyon skorları grup II ve grup III'de daha yüksek iken, geç dönemde grup I'de yüksekti.
4. Hasta memnuniyet skorları postoperatif dönemdeki tüm zamanlarda grup I'de grup II ve grup III'e göre yüksek bulundu. 2, 4, 6. saatlerdeki hasta memnuniyet değerleri grup II'de grup III'e göre yüksek bulundu.
5. Yan etki görülme sıklığı açısından gabapentin verilen gruplarla plasebo grubu arasında anlamlı fark yoktu.

Postoperatif ağrı, nosiseptif veya nöropatik ağrı şeklinde oluşabilir. Analjezik ajan seçiminde bunlar göz önünde bulundurulmalı, hem nosiseptif uyarının periferden merkeze ulaşması, hem de spinal kordda meydana gelen plastisite değişiklikleri önlenmeye çalışılmalıdır (52). Postoperatif ağrı hasta üzerinde oluşturduğu ajitasyon ve komplikasyonlar nedeniyle hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu amaçla

birçok yöntem ve ilaç kullanılmaktadır. Preemptif analjezide amaç cerrahi öncesi sağlanan analjezi ile santral sinir sistemini noxius stimulustan ve hastayı hiperanaljeziden, allodiniden ve artmış ağrıdan korumaktır (7). Özellikle parsiyel epilepsi nöbetlerine yönelik bir antiepileptik olarak piyasaya sürülen gabapentin ve morfin arasında analjezik etkinlik açısından dikkate değer sinerjistik etkileşim bulunmaktadır (53, 54, 55). Morfin ve gabapentin verilen gönüllü denekler üzerinde soğuk stimülasyonla yapılan artmış ağrı tolerans testinde (56) ve nöropatik kanser ağrılarında morfinin tek başına kullanımından daha etkili olduğu belirtilmektedir (57).

VAS ile birlikte HKA postoperatif ağrının değerlendirilmesinde objektif bir metod olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda tüm gruplara morfin ile HKA uygulandı (58).

Gabapentin ve parasetamol kombinasyonunun preemptif analjezik etkinliğini gabapentinin tek başına kullanımı ve kontrol grubuyla karşılaştırarak yaptığımız çalışmada tüm zamanlarda total morfin tüketimi daha düşüktü. Bu da gabapentin ile parasetamol arasında aditif bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Gabapentin grubundaki total morfin tüketiminin kontrol grubundan düşük olması daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi preemptif gabapentinin postoperatif ağrı üzerine olan etkinliğini göstermektedir (4, 59, 60).

Ian Gilron ve ark'larının (5) gabapentin, rofecoxib ve bu iki ilacın kombine kullanılmasının total abdominal histerektomi sonrası oluşan ağrı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; hastaların postoperatif dönemdeki morfin gereksinimleri bizim yaptığımız çalışmayla benzerdir. Bu çalışmada rofecoxib ve gabapentin arasında sinerjik bir etki bulunamamış ancak total morfin gereksinimini azalttığı için önerilmektedir. Rofecoxibin kardiovasküler sistem üzerine olan ölümcül yan etkileri nedeniyle piyasadan kaldırılması gözönüne alındığında gabapentin–parasetamol kombinasyonu daha üstün olarak değerlendirilebilir.

Driks ve ark'ları (59) tek doz gabapentinin mastektomi sonrası postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; total morfin tüketimi kontrol grubunda 29 mg, gabapentin grubunda 15 mg'dır ($p<0.0001$). Bu çalışmada gabapentinin postoperatif analjezik etkinliği gösterilmektedir. Total morfin tüketiminin bizim yaptığımız çalışmada daha yüksek bulunmasının nedeni total abdominal

histerektominin mastektomiyle kıyaslandığında cerrahi alan nedeniyle hareketle, öksürükle, solunumla birlikte artan batın içi basıncın daha fazla ağrıya neden olmasıdır. Olguların VAS değerleri; 24.saatteki hareket VAS değeri hariç diğer değerlendirmelerde gabapentin ve gabapentin - parasetamol grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Bu da bu ilaçların preemptif analjezik etkinliğini göstermektedir. Sadece gabapentin alan grupla gabapentin – parasetamol alan grup karşılaştırıldığında ise 1, 2 ve 4. saatlerde VAS dinlenme ve hareket değerleri kombine grupta daha düşük bulunmuştur. Parasetamol oral alındıktan 3–4 saat sonra etkili plazma seviyesine ulaşır ve daha sonra elimine olmaya başlar. Kombine grupta 1, 2, 4. saatler de dinlenme ve hareket halindeki VAS değerlerinin düşük olması gabapentin ve parasetamol arasında aditif bir etkileşimin olduğunu göstermektedir. Grup içi VAS değerleri karşılaştırıldığında üç grupta da başlangıç değerlerine göre tüm zamanlarda anlamlı olarak azalmaktadır.

Toğal ve ark'larının (61), abdominal histerektomi vakalarında intravenöz ve epidural hasta kontrollü analjezide morfin tüketimlerini karşılaştırdıkları çalışmada hastaların VAS değerlerinin özellikle ilk 8 saatte bizim çalışmanın gabapentin ve gabapentin-parasetamol alan gruplardan yüksek olması bu ilaçların preemptif etkinliğini göstermektedir. Epidural kateterin uygulama zorluğu, hemodinami üzerine olan olumsuz etkileri ve hastada oluşabilecek sensoryal ve motor bloğa bağlı nahoş duyu ve mobilizasyondaki sıkıntılar göz önüne alındığında Gabapentin-parasetamol kombinasyonu ve gabapentinin tek başına preemptif olarak kullanımı, HKA ile verilen epidural morfinden daha avantajlı görülmektedir.

HKA'de kullanılan opioidlerin en çok korkulan yan etkilerinden biri de solunum depresyonudur. HKA uygulanan hastalarda solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve sedasyon skoru yakından takip edilmelidir (62). Yaptığımız çalışmada istatistiksel olarak sadece 24. saatte oksijen satürasyonu kontrol grubunda daha düşük bulundu. Gabapentin ve gabapentin-parasetamol gruplarında tüketilen total morfin tüketiminin kontrol grubundan daha düşük olması postoperatif hipoksi riskini azaltmıştır. Postoperatif dönemde yapılan takiplerde sadece gabapentin verilen grupta iki, gabapentin-parasetamol grubunda üç, kontrol grubunda iki hastanın oksijen satürasyonları %93'ün altına düştü.

Sedasyon skoru solunum depresyonunun erken fark edilmesi açısından değerli bir parametredir (63). Yaptığımız çalışmada 2 ve 4. saatlerdeki sedasyon skorları; gabapentin ve gabapentin–parasetamol alan gruplarda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Gabapentinin yarılanma ömrünün 5–6 saat olması ve daha sonraki takiplerde gabapentin alan hastaların sedasyon skorunun azalması gabapentinin sedatif etkinliğini göstermektedir. Ian Gilron ve ark'larının (5) gabapentin, rofecoxib ve bu iki ilacın kombine kullanılmasının total abdominal histerektomi sonrası oluşan ağrı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; gabapentin alan gruptaki hastaların sedasyon skorunun daha yüksek olduğu görülmektedir. Elde edilen bu veriler bizim çalışmayla uyumlu bulunmaktadır. Kontrol grubunda 24. saatteki sedasyon skorunun istatistiksel olarak gabapentin–parasetamol grubundan yüksek bulunması tüketilen morfin miktarının çok fazla olmasından kaynaklanabilir.

Postoperatif analjezik etkinliği ve hastanın anksiyete durumunu değerlendirmede en önemli kriter bize göre hasta memnuniyetidir. Uluslararası Ağrı İnceleme Derneği'nin tanımına bakacak olduğumuzda ağrı, 'kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu' olarak tarif edilmektedir. Kişilerin duygu durumu, ağrılı uyarana duyarlılık eşiği farklı olabildiğinden cerrahi sonrası yapılan tedaviler karşısındaki memnuniyet durumlarının da farklı olması doğal bir sonuçtur. Yapılan bu çalışmada gabapentin ve gabapentin–parasetamol kombinasyonu alan hastaların memnuniyet skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulundu. Bu da gabapentinin preemtif olarak kullanımının postoperatif ağrı üzerine etkinliğine, sedatif ve anksiyolitik etkilerine bağlı olarak hastada meydana getirdiği memnuniyeti göstermektedir. Sadece gabapentin alan grupta gabapentin–parasetamol kombinasyonu alan grup karşılaştırıldığında 2, 4 ve 6. saatlerdeki hasta memnuniyet skorunun gabapentin alan grup'tan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olması parasetamolün gabapentinle additif etkileşimine bağlı olarak daha iyi bir analjezi sağlaması ile açıklanabilir.

Menigauks ve ark'larının (64) diz cerrahisi öncesi alınan gabapentinin anksiyeteyi azaltma ve diz fonksiyonlarının geriye dönüş süresi üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmada; gabapentin alan gruptaki hastaların total morfin tüketimleri, VAS değerleri, preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki anksiyeteleri kontrol gruplarına göre daha düşüktür. Bu sonuçlar yaptığımız çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Yan etkileri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmamakla birlikte kontrol grubunda daha çok hastada bulantı-kusma görüldü. Bulantı ve kusmayı arttıran risk faktörleri arasında opioidler, anestezi ajanları sayılabilir (65).

Kaşıntı opioid kullanıma bağlı olarak sık görülen yan etkilerden biridir (66). Çalışmamızda kontrol grubunda iki hastada, gabapentin alan grupta bir, gabapentin-parasetamol kombinasyonu alan grupta bir olmak üzere toplam dört hastada görüldü. Baş ağrısı kontrol ve gabapentin alan grupta birer hastada gelişti. Sadece gabapentin alan gruptaki bir hastada da bulanık görme gelişti.

Gabapentin ve gabapentin-parasetamol kombinasyonunun tek doz olarak preemptif verildiğinde postoperatif dönemde etkin bir analjezi sağladığı, opioid gereksinimini azalttığı ve hastanın memnuniyetini arttırdığı yaptığımız çalışmada görülmektedir. Ancak gabapentinin ve parasetamolün yarılanma ömürleri gözönüne alınarak postoperatif dönemde tekrarlanan dozlarda kullanılmasının morfin gereksinimini daha fazla azaltacağı kanatındeyiz. Gelecekte yapılacak çalışmaların bu yönde olması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Preemptif tek doz olarak verilen 1200 mg gabapentin ve 20 mg/kg parasetamol kombinasyonu ile sadece 1200 mg gabapentin verilen grupların kontrol grubuna göre tüketilen total morfin miktarı, VAS değerleri ve hasta memnuniyet skorlarının düşük olması gabapentinin preemptif analjezik etkinliğini göstermektedir.

Kombine grupta tüketilen total morfin miktarı ve postoperatif erken dönemdeki VAS ve hasta memnuniyet skorlarındaki azalma gabapentinin tek başına kullanımından daha fazla olması gabapentin ile parasetamol arasındaki additif etkileşimi göstermektedir.

Sonuç olarak; abdominal histerektomi sonrası postoperatif analjezi amacıyla gabapentin-parasetamol kombinasyonunun i.v. morfinle hazırlanan hasta kontrollü analjeziyle birlikte preemptif olarak güvenli bir şekilde kullanılabilceği kanısına varıldı.

7. ÖZET

Total Abdominal Histerektomide Gabapentin ve Parasetamolün Preemptif Analjezik Etkinliği

Amac: Cerrahi sonrası anksiyetenin önemli sebeplerinden biri postoperatif ağrıdır. Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp yara iyileşmesiyle giderek azalır ve postoperatif süreçte yol açtığı metabolik değişiklikler nedeniyle etkili bir şekilde tedavi edilmesi gerekir. Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınmasının cerrahi işleme bağlı oluşan stres yanıtın engellenmesinde önemli bir faktör olduğunun ortaya konması preemptif analjezi fikrini gündeme getirmiştir. Üçüncü kuşak bir antiepileptik olarak geliştirilen gabapentin, gama-amino bütirik asidin (GABA) yapısal analogudur.

Bu çalışmadaki amacımız cerrahi insizyonla başlayan nöropatik ve enflamatuvar ağrıda, periferik ve santral antinosiseptif etkinliği gösterilen gabapentin-parasetamol kombinasyonunun postoperatif morfin tüketimi, sedasyon skoru, vizüel ağrı skorlarına etkisini ve oluşabilecek yan etkilerini gabapentinin tek başına kullanımı ve plasebo grubu ile karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Total abdominal histerektomi planlanan 60 olgu rasgele 3 gruba ayrıldı. Grup I'e 3 adet plasebo kapsül, grup II'ye 1200 mg gabapentin, grup III'e ise 1200 mg gabapentin ve 20 mg.kg⁻¹ parasetamol, oral olarak operasyondan bir saat önce verildi. Olgular premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınarak monitorize

edildi. Tüm olgulara standart anestezi verildi. Olgular ekstübasyon sonrası hasta kontrollü analjezinin yükleme dozu yapılarak ve sözlü uyaranlara yanıt alındıktan sonra derlenme odasına alındı. Operasyondan sonraki 1., 2., 4., 6. ve 24. saatlerde noninvaziv arter basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu, vizuel ağrı skoru, bulantı-kusma, sedasyon skoru ve morfin tüketimi takip edildi.

Bulgular: Total morfin tüketimi grup I'de $66,60 \pm 11,49$ mg, grup II'de $42,74 \pm 12,33$ mg, grup III'te $30,50 \pm 11,55$ mg bulundu. Grup I'deki morfin tüketimi grup II ve Grup III'e göre, grup II'deki morfin tüketimi de grup III'e göre anlamlı yüksekti ($p < 0,05$). Postoperatif dönemde ölçülen dinlenme ve hareket halindeki VAS değerleri; gabapentin ve parasetamol verilen olgularda daha belirgin olmak üzere gabapentin kullanımı ile anlamlı derecede düştü ($p < 0,05$). Postoperatif erken dönemde sedasyon skorları grup II ve grup III'te daha yüksek iken, geç dönemde grup I'de yüksekti. Hasta memnuniyet skorları postoperatif dönemdeki tüm zamanlarda grup I'de grup II ve grup III'e göre yüksek bulundu. 2, 4, 6. saatlerdeki hasta memnuniyet değerleri grup II'de grup III'e göre yüksek bulundu. Karşılaşılan yan etkiler bakımından gruplar arasında fark saptanmadı.

Tartışma: Gabapentin ve gabapentin-parasetamol kombinasyonunun tek doz olarak preemptif verildiğinde postoperatif dönemde etkin bir analjezi sağladığı, opioid gereksinimini azalttığı ve hastanın memnuniyetini arttırdığı görülmektedir. Gabapentinin ve parasetamolün postoperatif dönemde kullanılmasının morfin gereksinimini azalttığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Preemptif analjezi, gabapentin, postoperatif ağrı, hasta kontrollü analjezi.

8. SUMMARY

The preemptive analgesic efficacy of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy

Introduction

Postoperative pain is one of the most important causes of postoperative anxiety. Postoperative pain is an acute pain that begins with surgical trauma and gradually decreases with tissue healing. It should be treated effectively due to metabolic changes in postoperative period. The idea of preemptive analgesia comes from the control of postoperative pain from preoperative period to prevent the stress response due to surgical procedure. Gabapentin is a third generation antiepileptic that a structural analog of gamma-amino butyric acid (GABA).

The aim of this study was to compare the effects of gabapentin, paracetamol combination which was effective on neuropathic and inflammatory pain that starts with surgical incision against use of gabapentin alone and placebo group on morphine consumption, sedation score, visual pain score and adverse events.

Material and Methods.

60 ASA I-II patients undergoing abdominal hysterectomy were included to the study and randomly divided into three groups. Three placebo capsule (Group I, n=20), 1200 mg gabapentine (Group II, n=19), or 1200 mg gabapentin and 20mg.kg⁻¹ paracetamol (Group III, n=20) were administered one hour before surgery. No premedication was administered to any patients. Patients were monitorized in the operation room. Standard

anesthesia was administered to the all patients. After extubation PCA was started with loading dose and patients were taken to recovery room after obtaining response to verbal stimulus. Non invasive arterial pressure, heart rate, respiratuar rate, peripheral oxygen saturation, morphine consumption, nausea and vomiting, VAS and sedation score were recorded at 1, 2, 4, 6 and 24. hours after the operation.

Results

Total morphine consumption was $66,60 \pm 11,49$ mg in group I, $42,74 \pm 12,33$ mg in group II, $30,50 \pm 11,55$ mg in group III. Morphine consumption in group I was higher than group II and III. Morphine consumption in group II was higher than group III too ($p < 0.05$). Postoperative VAS scores at movement and resting were decreased with gabapentin usage, especially with gabapentin-paracetamol combination. Postoperative sedation scores were higher in group II and III at early periods while were higher at group I in late periods.

Patient satisfaction scores were higher in group I than group II in all periods. Patient satisfaction scores at 2, 4, and 6. hours were higher in group II than group III. There was no significant difference about adverse effects between groups.

Discussion

It was seen that the single dose use of gabapentin, and gabapentin paracetamol combination preemptively decrease the need for opioids and increase the patient satisfaction scores. We concluded that the use of gabapentin and paracetamol could decrease the need for morphine in postoperative period

Keywords: Preemptive analgesia, gabapentin, postoperative pain, patient controlled analgesia.

9. KAYNAKLAR

1. Keskin A. Operatif stratejide ağrının rolü. In: Yücel A ed. Postoperatif analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti. 2004: 3-5.
2. Uyar M. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü. In: Yücel A ed. Postoperatif analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti. 2004: 27-36.
3. Erdine S. Ağrı mekanizmaları. In: Erdine S ed Ağrı. İstanbul: Alemdar ofset 2000: 20 -29.
4. Turan A, Karamanlıoğlu B, Memis D, Usar P, Pamukçu Z, Türe M. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004; 98: 1370-1373.
5. Gilron I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell AC. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005; 113: 191-200.
6. Jorgen B. Dahl, Steen Moiniche. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull.* 2004; 71: 13-27.
7. Jorgen B. Dahl, Steen Moiniche. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1130-1136.
8. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, *Clinical Anesthesiology*, 3 th Ed, USA: The Mc Graw-Hill, 2002: 274-316.
9. Özyalçın NS. Ağrı nörofizyolojisi. In: Özyalçın N. S. Ed. Akut Ağrı; Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti 2005: 1-24.
10. Kaja S, Mayer JN, Mayer RA. Peripheral mechanism of somatic pain. *Anesthesiology* 1988: 68; 571-576.
11. Koltka AK, Özyalçın NS. Postoperatif ağrı nörofizyolojisi ve stres yanıt. In: Yücel A ed. Postoperatif Analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti 2004: 7-18.

12. Munglani R, Hunt S, Jones J. The spinal cord and chronic pain. *Anaesthesia*. 1996; 12: 53-56.
13. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery, *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-117.
14. Jameson P, Desborough JP, Braynt AE, Hall GM, The effect of cortisol supression on the interleukin-6 and response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;40: 123-126.
15. Desborough JP, Hall GM. Endocrine Response to surgery. In Kaufman L. *Anaesthesia Review*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993, 131-148.
16. Ellis JR, Buse JE. Foss JF, et al. Postoperative management of myocardial ischemia. *Anesthesiol Clin* 1991; 9: 609-635.
17. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. 2.basım. İstanbul. *Ufuk reklamcılık ve Matbacılık*, 1998: 5-30.
18. Stoelting RK, Miller RD. *Basics of Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000; 425-434.
19. Ready L.M. Acute perioperative pain. In: Miller RD ed. *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000: 2323-2350.
20. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Erdine S ed *Ağrı*. İstanbul: Alemdar ofset 2000: 124-141.
21. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association. *Lancet* 1913; 185: 7-16.
22. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.
23. Craig TH. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 4-10.
24. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138 –1143.
25. Katz J. Preemptive analgesia: Evidence, current status and future direction. *Eur J Anaesth* 1995; 12: 8-13.

26. Pasquallicci A. Experimental and clinical studies about the preemptive analgesia with local anesthetics. Possible reasons of the failure. *Minerva Anesthesiol* 1998; 64: 445-457.
27. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-741.
28. Niv D, Lang DE, Devor M. The effect of preemptive analgesia on subacute postoperative pain. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65: 127-140.
29. Kelly JD, Ahmed M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: Recent advances and current trends. *Can J Anesth* 2001; 48: 1091-1101.
30. Kam PCA, Power I. New selective COX-2 inhibitors. *Pain Reviews* 2000; 7: 3-13.
31. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-446.
32. Ateş Y. Opioidler. In: Yücel A. ed. *Postoperatif Analjezi*. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti 2004: 39-54.
33. Şentürk NM, Şentürk E. Preemptif analjezi. In: Yücel A. ed. *Postoperatif Analjezi*. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti 2004: 19-26.
34. Sechzer PH: Patient controlled analgesia: a retrospective. *Anesthesiology* 1990; 72: 735-736.
35. Sherwood ER, Benzon HT. Patient-controlled analgesia. In: Benzon HT: *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*. Churchill Livingstone Inc. 1999; 147-149.
36. Mather LE, Woodhouse A. Pharmacokinetics of opioids in the context of patient controlled analgesia. *Pain* 1997; 4: 20 -32.
37. Pekel F. Hasta kontrollü analjezi. In: Özyalçın NS. Ed. *Akut ağrı*; Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti 2005: 111-120.

38. Woodhouse A, Hobbes AFT, Mather LE, Gibson M: A comparison of morphine, pethidine and fentanyl in the postsurgical patient-controlled analgesia environment. *Pain* 1996; 64: 115-121.
39. Eti Z. Hasta kontrollü analjezi yöntemi ve solunum depresyonu. *Ağrı*, 15: 36-37.
40. Wamil AW, Paris W. Consideration of the analgesic efficacy of gabapentin. *Curr Sci* 1997;1: 251-263.
41. Neville MW. Gabapentin in the management of neuropathic pain. *American Journal of Pain Management* 2000; 10: 6-12
42. Magnus L. Nonepileptic uses of gabapentin. *Epilepsia* 1999;40: 66-72.
43. Backonja RLG. Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials; *Clinical Therapeutics* 2003; 25: 81-104.
44. Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J. An open label study of the gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res* 1998; 38: 261-264.
45. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 359-371.
46. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanism of action and place in therapy. *Drugs* 2000; 60: 1029-1052.
47. Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clin J Pain*, 2000;16: 118-130.
48. Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anesth* 2004; 51: 358-363.
49. Neurontin [package insert]. New York: Pfizer Inc; 2002
50. Goa KL, Sorkin EM. Gabapentin a review its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 409-427.

51. Mellegers MA, Furlan AD, Mailis A. Gabapentin for Neuropathic Pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 2001; 17: 284-295.
52. Talu GK, Özyalçın S, Dereli N, Şentürk M, Yücel A. Torakotomi ağrısında farklı yollardan uygulanan ketaminin etkinliği: randomize çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma. *Ağrı*, 2002; 14: 54-59.
53. Mao T, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg*; 2000; 91: 680-687.
54. Rosenberg JM, Harrel C, Ristic H, Werner R, de Rosayro AM. The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 1997; 13: 251-255.
55. Shimoyama M, Shimoyama N, Inturrisi CE, Elliott KJ: Gabapentin enhances the antinociceptive effects of spinal morphine in the rat tail- flick test. *Pain* 1997; 72: 375 –382.
56. Eckhardt K, Ammon S, Hoffman U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91: 185-191.
57. Careceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 441-445.
58. Akın A, Esmaoğlu A, Boyacı A. Total kalça protezi uygulanan hastalarda piroksikamın preemtif analjezi etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*. 2002; 30: 161-165.
59. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, et al. A randomized study of the effects of single dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97: 560-564.
60. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, Raza M, Behari S, Singh RB, Singh U, Singh PK. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 65-68.
61. Toğal T, Şahin Ş, Durmuş M, Türköz A, Köroğlu A, Ayas A, Ersoy MO. İntravenöz ve epidural hasta kontrollü analjezide morfin kullanımının karşılaştırılması. *Ağrı* 2003; 15: 50-58.

62. Kayacan T, Güzelmeriç F, Oğuş H, Yaltırık R, Barutçuoğlu Ö, Erentuğ V, Koçak T. Kalp cerrahisinde rektal naproksenin postoperatif analjezi, sedasyon ve morfin kullanımı üzerine etkileri. Ağrı 2004; 16: 47-55
63. Stanley G, Appadu B, Mead M. Dose requirements, efficacy and side effect of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery. Br J Anesth 1999; 76: 484-486.
64. Menigausk C, Adam F, Guignard B, Sesler DI, Chauvin M. Preoperatif gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. Anesth Analg 2005; 100: 1394-1399.
65. Tercan E, Esmaoğlu A, Canbay A. Sezeryan sonrası intravenöz hasta kontrollü analjezide morfin ile meperidinin karşılaştırılması. Ağrı 1998; 10: 51-54.
66. Kunt N, Kafalı H, Mimaroglu C. Hasta kontrollü analjezi ile postoperatif ağrı tedavisinde morfin, meperidin ve fentanilin etkinliğinin karşılaştırılması. Ağrı 1997; 9: 28-35.