

Hızlandırılmış toparlama protokolü uygulanan atan kalpte koroner revaskülarizasyon olgularında ameliyat sonrası ağrı sağaltımı: randomize, plasebo kontrollü çalışma

Postoperative pain therapy in beating-heart coronary revascularization patients who were applied the fast-track protocol: a randomized, placebo controlled study

Aslı Demir,¹ Burçin Öztürk,¹ Şerife Bektaş,¹ Adnan Yalçınkaya,² Elif Dilber,¹
Ersin Kadiroğulları,² Atilla Halil Elhan,³ Özcan Erdemli¹

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,

²Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara;

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Atan kalpte koroner arter bypass ameliyatı geçiren olgularda, tramadol analjezi ile kombine edilen deksketoprofen trometamol ve diklofenak sodyumun ameliyat sonrası dönemde ağrı kontrolü, sedasyon ve tramadol kullanımı üzerine olan etkileri ve nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkileri araştırıldı.

Çalışma planı: Bu randomize, plasebo kontrollü çalışmada hastane etik komitesi izni alındıktan sonra atan kalpte elektif koroner arter bypass ameliyatı planlanan hastalar üç (n=15) gruba ayrıldı. Sternum cildi kapatılırken hastalara 1 mg/kg¹ intramusküler ve 20 mg intravenöz tramadol verildi. Nakil sırasında remifentanil infüzyonu dozu %50 düşüldü ve hasta yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne alındıktan sonra remifentanil infüzyonu durduruldu. Sternum cildi kapatılırken grup 1'deki hastalara tramadole ek olarak 1 ampul (50 mg) intramusküler (i.m.) deksketoprofen trometamol verilirken grup 2'deki hastalara tramadole ek olarak 1 ampul (75 mg) i.m. diklofenak sodyum, grup 3'teki hastalara ise tramadole ek olarak i.m. serum fizyolojik verildi. Anesteziyolojiden ve hasta takip eden yoğun bakım uzmanından farklı bir doktor tarafından hasta grupları planlandı ve ilaçlar uygulandı. Ağrı, görsel analog skala (GAS) ve Ramsey sedasyon skorları ameliyat sonrası 1, 3, 6, 12. ve 24. saatlerde kaydedildi. Aynı dönemlerde bulantı, kusma, gastrointestinal yakınmalar, anti-emetik gereksinimi, tramadol gereksinimi ve kanama miktarları kaydedildi. Yoğun bakımda GAS değeri >3 olan hastalara 1 mg/kg¹ i.m. tramadol uygulandı.

Bulgular: Hastaların yaş, cinsiyet, kilo ve ameliyat süreleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Ameliyat sonrası 1, 6. ve 24. saatte kaydedilen GAS değerleri ölçümlerinde gruplar arasında fark görülmedi. Ameliyat sonrası 3. saatte kaydedilen GAS değeri grup 2 ve 3'te grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ameliyat sonrası 12. saat ölçümlerinde GAS değerleri grup 1'de grup 3'e göre anlamlı derecede düşük idi. Ramsey sedasyon ölçüğü skorları, bulantı-kusma, anti-emetik medikasyon ve gastrointestinal yakınmalar bakımından gruplar arasında farklılık göstermedi. Ameliyat sonrası 12. ve 24. saatlerdeki kanama miktarı grup 3'de grup 1 ve 2'ye göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Sonuç: Kalp cerrahisinde hastanın erken ekstübasyonunu ve YBÜ'de kısa kalış süresini sağlamak için kaliteli analjezi sağlanması zorunludur. Bu amaçla çalışmamızda kullandığımız deksketoprofen trometamol + tramadol kombinasyonunu diklofenak + tramadol ve plasebo + tramadol kombinasyonundan daha etkili bulduk.

Anahtar sözcükler: Deksketoprofen trometamol; diklofenak sodyum; kalp cerrahisi; ameliyat sonrası ağrı.

Background: The present study aimed to investigate the effects of the use of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in combination with tramadol analgesia on postoperative pain control, sedation, and use of tramadol, as well as their possible side effects that may occur due to nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use in patients having beating-heart coronary artery bypass surgery.

Methods: In this randomized, placebo-controlled study, which was approved by the hospital ethics committee, patients who were planned to undergo elective beating-heart coronary artery bypass surgery were divided into three groups (n=15). During the closure of sternum's skin 1 mg/kg¹ intramuscular and 20 mg intravenous tramadol were administered to the patients. During transfer, the dose of remifentanil infusion was decreased by 50% and remifentanil infusion was stopped after the transfer of the patient to the intensive care unit (ICU). During the closure of sternum's skin, in addition to tramadol, group 1 received 1 ampoule (50 mg) intramuscular (i.m.) dexketoprofen trometamol; group 2 received 1 ampoule (75 mg) i.m. diclofenac sodium; and, group 3 received i.m. physiological saline solution. The patient groups were planned and medications were administered by a doctor other than both anesthesiologist and the ICU specialist who attended the patient. Pain visual analogue scale (VAS) and Ramsey sedation scores were recorded at the postoperative 1, 3, 6, 12, and 24 hours. At the same measurement points, nausea, vomiting, gastrointestinal complaints, the need for anti-emetics, tramadol requirement, and bleeding amounts were also recorded. Patients with VAS >3 in ICU were administered 1 mg/kg¹ i.m. tramadol.

Results: No difference was observed between groups in terms of age, sex, weight, and operation time. There was no significant difference between groups in terms of VAS values recorded at postoperative 1, 6, and 24 hours. The VAS values recorded at the postoperative 3rd hour were significantly higher in groups 2 and 3 compared to group 1. Visual analog scale values recorded at postoperative 12 hours were significantly lower in group 1 compared to group 3. No difference was observed between groups in terms of Ramsey sedation scale scores, nausea/vomiting, anti-emetice medication, and gastrointestinal complaints. Bleeding amount determined at postoperative 12 and 24 hours was significantly higher in group 3 compared to groups 1 and 2.

Conclusion: Good quality analgesia is essential for early extubation and short-ICU stay of patients undergoing coronary surgery. We found that dexketoprofen trometamol + tramadol combination that we used for this purpose was more effective than both diclofenac + tramadol and placebo + tramadol combinations.

Key words: Dexketoprofen trometamol; diclofenac sodium; heart surgery; postoperative pain.

Geliş tarihi: 5 Nisan 2010 Kabul tarihi: 28 Temmuz 2010

Yazışma adresi: Dr. Aslı Demir, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, 06100 Sıhhiye, Ankara. Tel: 0312 - 306 12 40 e-posta: zaslidem@yahoo.com

Koroner revaskularizasyon ameliyatlarının ameliyat sonrası döneminde, başarılı ağrı tedavisi iskemik periyodların önlenmesindeki katkısı nedeniyle büyük önem taşır ve bu nedenle geleneksel olarak parenteral opioid uygulamasıyla yapılır. Non-steroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ)'lerin opioidlere eklenmesinin, hem opioid tüketimini hem de opioidlere bağlı olası yan etkileri azalttığı gösterilmiştir.^[1]

Bu ilaçların kombine kullanımı, farklı mekanizmalarla additif ve sinerjik etki yapar.^[2-4] Non-steroid antiinflatuvar ilaçların periferik analjezik etkisinin yanında santral etkisinin de olduğu bildirilmiştir.^[5]

Deksketoprofen trometamol; rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan, aril-propionic asit grubundan nonselektif NSAİİ'dir. Ketopropene göre daha lipofilik bir ajan olan deksketoprofenin maksimum plazma konsantrasyonu (tmax) 15. ve 45. dakikalar arasındadır.^[6] Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması ketopropene üstünlüğüdür.^[7]

Çalışmamızda, atan kalpte koroner arter bypass cerrahisi geçiren fast track olgularda, tramadol analjezisi ile kombine edilen deksketoprofen trometamol ve diklofenak sodyumun ameliyat sonrası dönemde ağrı kontrolü, sedasyon, tramadol kullanımı üzerine olan etkileri ve NSAİİ kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkileri araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Rastgele, plasebo kontrollü bu çalışmada hastane etik komite izni alındıktan sonra elektif atan kalpte koroner arter bypass ameliyatı planlanan 45 hasta eşit üç gruba ayrıldı. Non-steroid antiinflatuvar ilaçlara karşı alerjisi olan, aktif ülser ve gastrointestinal kanama öyküsü bulunan, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan, diabetes mellitusu (DM) olan, herhangi ağrı sendromu veya devamlı ağrı yakınması olan, acil ameliyata alınan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilecek olgular anlatılını anlayabilecek ve kendini doğru ifade edebilecek kapasitede hastalardan rastgele seçildi ve bunlara ameliyattan önceki gün görsel analog skala (GAS) hakkında bilgi verildi. Görsel skala konuşamayan, entübe olan hastaların da ağrı düzeyini belirleyebilen bir skaladır.

Olgulara anestezi premedikasyonunda bir gece önce 5-10 mg oral diazepam, ameliyattan 30 dk. önce 0.1 mg/kg⁻¹ morfin HCl verildi. Ameliyat odasında elektrokardiyografi (EKG), invaziv arteriyel kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, soluk sonu CO₂, santral venöz basınç (internal juguler venden), nazofarengeal ve rektal ısılar monitörize edildi. Anestezi induksiyonunda midazolam (Roche Ltd Basel, Switzerland) 0.1 mg/kg⁻¹, fentanil (Janssen-Cilag, Beerse-Belgium) 5-10 mcg/kg⁻¹,

rokuronyum 0.5 mg/kg⁻¹ (Schering plough), anestezi idamesinde %50 O₂/havaya ek olarak 1 MAC sevofluran, 0.02-0.04 mcg/kg/dak⁻¹ remifentanil ve 0.15 mg/kg⁻¹ rokuronyum kullanıldı.

Olgular, aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) 300 olacak şekilde heparinize edildi. Rutin izlemi takiben ameliyatın son aşamasında sternum cildi dikilirken bütün hastalara 1 mg/kg⁻¹ intramusküler ve 20 mg intravenöz tramadol yapıldı. Ameliyat sonrası yoğun bakım ünitesine (YBÜ) çıkarılırken nakil sırasında remifentanil infüzyonu, dozu yarıya düşülerek sürdürüldü. Hastalar entübe şekilde YBÜ'ye nakledildi. Yoğun bakım ünitesinde yatağına alındıktan sonra remifentanil infüzyonu durduruldu. Birinci gruba sternum cildi dikilirken tramadole ek olarak 1 ampul (75 mg 3 ml) deksketoprofen trometamol intramusküler olarak yapıldı. İkinci gruba yine aynı dönemde tramadole ek olarak 1 ampul (50 mg 2 ml) diklofenak sodyum intramusküler, üçüncü gruba ise tramadole ek olarak serum fizyolojik intramusküler olarak yapıldı. Hastanın anesteziistinden ve YBÜ'de takip eden doktordan bağımsız bir kişi tarafından hasta grupları planlandı ve analjezik ilaçlar uygulandı. Olgular, tam olarak anestezi ilaçların etkisinden kurtulma, hemodinamik stabilite sağlanması ve kas gücünün geri dönmesini takiben ortalama iki saat içinde ekstübe edildi. Bütün olguların ağrı GAS ve Ramsey sedasyon skorları ameliyat sonrası 1, 3, 6, 12. ve 24. saatlerde olmak üzere toplam beş dönemde kaydedildi. Aynı dönemlerde bulantı, kusma, gastrointestinal yakınmalar, antiemetik gereksinimi, tramadol gereksinimi ve kanama miktarları kaydedildi. Yoğun bakım ünitesinde GAS değeri >3 olan olgulara 1 mg/kg⁻¹ tramadol intramusküler uygulandı. Antiemetik gereksinimi olan olgulara 10 mg intravenöz metoklopramid, dispepsi gibi diğer gastrointestinal yan etkiler için ise 40 mg famotidin verildi.

İstatistiksel analiz: Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Sürekli nicel değişkenlerin üç grup arasındaki karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarının sağlanıp sağlanmamasına göre tek-yönlü varyans analizi ya da Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis varyans analizinden elde edilen test istatistiği anlamlı olduğunda, hangi grubun diğerinden farklı olduğunu belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testi uygulandı.^[8] İki-yönlü Friedman testiyle tekrarlı ölçümler arasındaki farklılık incelendi. Kategorik değişkenlerin grup-İçi değerlendirilmesinde McNemar testi kullanıldı. İstatistiksel analizler Windows için SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) 11.5 versiyon paket programı ile gerçekleştirildi. P değeri 0.05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların yaş, cinsiyet, kilo ve ameliyat süreleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalara ait özellikler

| | Grup 1 (T+DT) | | | Grup 2 (T+DS) | | | Grup 3 (T) | | | p |
|--------------------------|---------------|------|-----------|---------------|------|-----------|------------|------|-----------|-------|
| | Sayı | Ort. | Min.-max. | Sayı | Ort. | Min.-max. | Sayı | Ort. | Min.-max. | |
| Cinsiyet | | | | | | | | | | |
| Erkek | 9 | | | 12 | | | 14 | | | |
| Kadın | 6 | | | 3 | | | 1 | | | 0.218 |
| Yaş (yıl) | | 66 | 49-83 | | 58 | 39-76 | | 58 | 48-79 | 0.769 |
| Kilo (kilogram) | | 74 | 50-104 | | 79 | 60-105 | | 75 | 60-90 | 0.261 |
| Ameliyat süresi (dakika) | | 150 | 105-240 | | 150 | 90-200 | | 180 | 90-240 | 0.358 |

Ort.: Ortalama; Min.: Minimum; Max.: Maksimum; T+DT: Tramadol + deksketoprofen trometamol; T+DS: Tramadol + diklofenak sodyum; T: Tramadol.

Birinci grupta olguların üçüne tekli, altısına ikili, beşine üçlü ve birine dörtlü bypass yapılırken, ikinci grupta olguların altısına tekli, beşine ikili, ikisine üçlü, ikisine dörtlü bypass yapıldı. Üçüncü grupta ise olguların beşine tekli, dördüne ikili, beşine üçlü ve birine dörtlü bypass yapıldı. Ameliyat sonrası dönemde hiçbir hasta-da kanama için revizyon gereksinimi olmadı.

Görsel analog skala değerleri ameliyat sonrası 1. saat (GAS 1), ameliyat sonrası 6. saat (GAS 6) ve ameliyat sonrası 1. gün (GAS 24) ölçümlerinde gruplar arasında fark göstermedi. Ameliyat sonrası 3. saat döneminde (GAS 3) GAS değeri diklofenak ve plasebo gruplarında, ketoprofen grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.023$; $p=0.002$). Ameliyat sonrası 12. saat (GAS 12) ölçümlerinde ketoprofen grubunda plasebo grubuna göre anlamlı düşüklük saptandı ($p=0.048$; Şekil 1).

Görsel analog skala değerinin üçün üzerinde olması durumunda yapılan ilave tramadol miktarları açısından ameliyat sonrası 3. saat döneminde plasebo grubunda anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.005$). Bu dönemde plasebo grubunda 10 hastaya, diklofenak grubunda altı hastaya ilave tramadol yapıldı (Şekil 2).

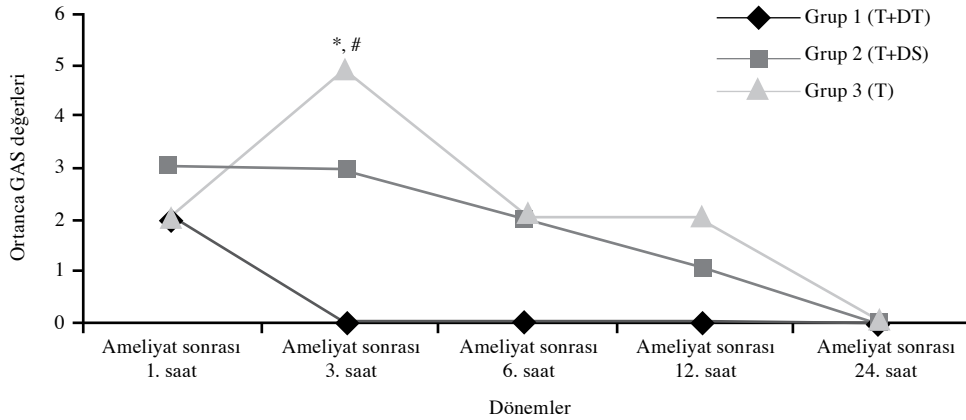
Ramsey sedasyon skalası ölçümleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi.

Ameliyat sonrası 12. ve 24. saatlerdeki kanama miktarı plasebo grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ketoprofen grubunda 24 saatlik toplam drenaj 450 ± 245.7 ml iken diklofenak grubunda 450 ± 218.7 ml bulundu. Plasebo grubunda ise 24 saatlik toplam drenaj 700 ± 410 ml olarak saptandı (Şekil 3).

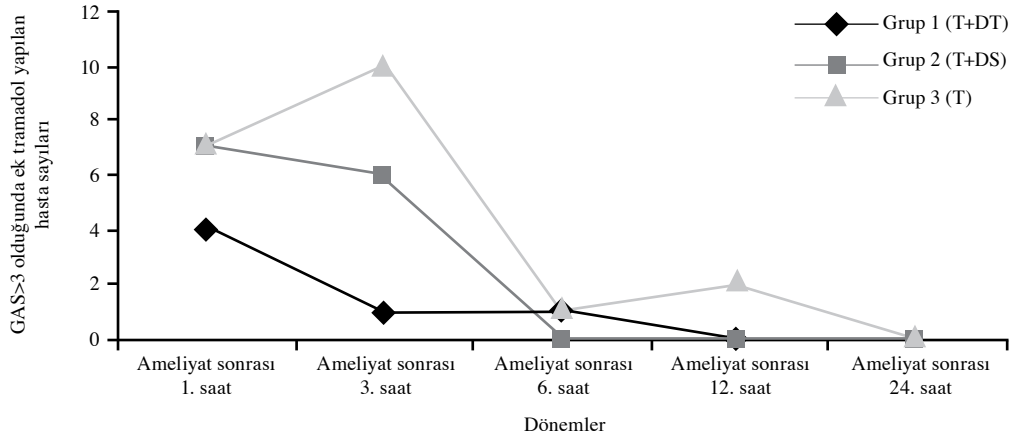
Olguların bulantı-kusma, antiemetik medikasyon ve gastrointestinal yakınmaları bakımından gruplar arasında fark görülmedi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Kalp cerrahisinde erken ekstübasyon, YBÜ'de kalış süresinin azaltılması ve erken mobilizasyon sağlanmasına yönelik yöntemler giderek ön plana çıkmaktadır. Bu yöntemler hasta konforunu artırmak ve maliyeti düşürmek için tercih edilirken hasta güvenliğinin tehlikeye atılmaması esastır. Erken ekstübasyonun ve YBÜ'de kısa kalış süresinin sağlanması için kaliteli analjezi sağlanması zorunludur. Ameliyat sonrası ağrının ciddiyeti, ameliyat yerine bağlıdır. Kalp cerrahisinde



Şekil 1. Ameliyat sonrası dönemde görsel analog skala değerleri. GAS: Görsel analog skala; T+DT: Tramadol + deksketoprofen trometamol; T+DS: Tramadol + diklofenak sodyum; T: Tramadol; *: Grup 1-grup 2 için $p=0.023$, grup 1-grup 3 için $p=0.002$; #: Grup 1-grup 3 için $p=0.048$; Grup 1: Ameliyat sonrası 1. saat ile 12. saat için $p=0.0162$, ameliyat sonrası 1. saat ile 24. saat için $p=0.0076$; Grup 2: Ameliyat sonrası 1. saat ile 24. saat için $p=0.0041$, ameliyat sonrası 3. saat ile 24. saat için $p=0.0032$; Grup 3: Ameliyat sonrası 1. saat ile 24. saat için $p=0.0402$, ameliyat sonrası 3. saat ile 24. saat için $p=0.0034$.

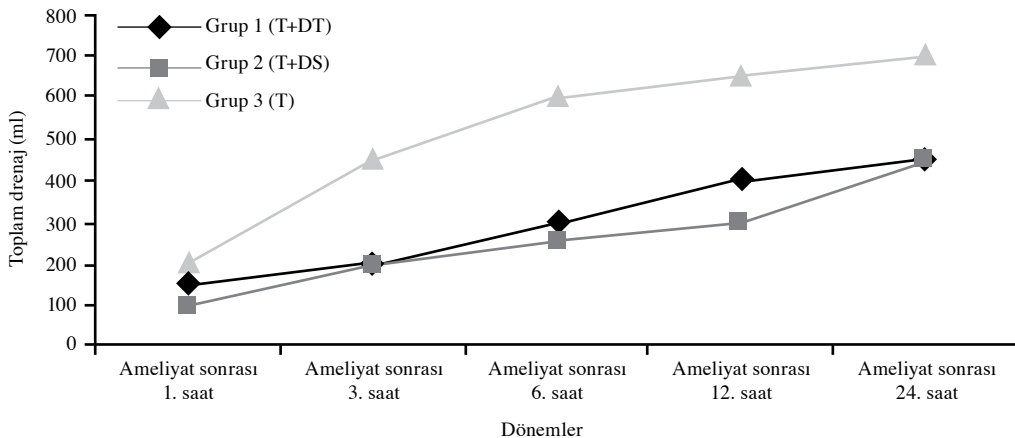


Şekil 2. GAS>3 olduğunda ek tramadol yapılan hasta sayıları. GAS: Görsel analog skala; T+DT: Tramadol + deksketoprofen trometamol; T+DS: Tramadol + diklofenak sodyum; T: Tramadol.

kullanılan medyan sternotomi, perikardiyal ve pleural drenler, trakeal tüp varlığı, safen çıkarılması ameliyat sonrası dönemdeki başlıca ağrı ve rahatsızlık nedenleridir. Öksürük ve hareket ile ağrının artması, atelektazi, pnömoni ve derin ven trombozuna zemin hazırlar.^[9-13] Ağrı kontrolü ameliyat sonrası ajitasyonun giderilmesi için de ilk basamaktır. Kullanıma hazır opioidlerin varlığı, hafif hiperkarbiye artık daha fazla izin veriliyor olması, kalp cerrahisi sonrasında ağrı tedavisinde daha esnek olunması şansını vermektedir. Bu dönemde renal ve gastrik yan etkilerini akılda tutmak kaydıyla, nonsteroid antiinflatuvar ajanlardan da faydalanılmaktadır.^[14-16] Bu amaçla multimodal analjezi teknikleri kullanılmaktadır. Farklı kombinasyonlar, daha düşük dozlara gereksinim duyulması ve istenmeyen etkilerin azaltılması açısından daha başarılı bir analjezi tekniği sağlamaktadır. Bu amaçla özellikle majör cerrahilerde opioid ile NSAİİ'ler birlikte kullanılmakta, analjezik etkinlik artmakta, opioid tüketimi ve opioidlere bağlı yan etkiler azalmaktadır.^[3]

Deksketoprofen son biyoteknolojik yöntemler kullanılarak üretilmiş saf S-(+) enantiomer olan yeni bir moleküldür. Trometamol ise ürünün çözünürlüğünü tam 100 kat artırarak absorpsiyonunu hızlandıran dolayısıyla analjezik etkinin kısa sürede başlamasını sağlayan tuzdur. Non-steroid antiinflatuvar ilaçların klasik yan etkileri dışında deksketoprofen trometamolün bulantı veya kusma yan etkisi de akılda bulundurulmalıdır. Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar trombosit agregasyonunu azaltmakta ve kanama zamanını uzatmaktadır. Bu nedenle ameliyat sırası ve sonrası kanamayı artırabilirler. Ameliyat sonrası ağrı kontrolünde deksketoprofenle yapılan çalışmalarda bu tür bir yan etki bildirilmemiştir.^[6] Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak deksketoprofenle kanama artışı saptanmadı.

Tramadol kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır.^[17] Bütün opioid türevleri gibi solunum depresyonu yapabilir. Zayıf mikro-opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe



Şekil 3. Ameliyat sonrası dönemde drenaj miktarları (ml). T+DT: Tramadol + deksketoprofen trometamol; T+DS: Tramadol + diklofenak sodyum; T: Tramadol.

Tablo 2. Dönemlere göre yakınması olan hasta sayısı

| | Ameliyat sonrası | | | | |
|------------------------------|------------------|---------|---------|----------|----------|
| | 1. saat | 3. saat | 6. saat | 12. saat | 24. saat |
| Bulantı ve antiemetik | | | | | |
| Grup 1 (T+DT) | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Grup 2 (T+DS) | 3 | 4 | 1 | 1 | 0 |
| Grup 3 (T) | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 |
| Kusma | | | | | |
| Grup 1 (T+DT) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Grup 2 (T+DS) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grup 3 (T) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gastroint yakınmalar | | | | | |
| Grup 1 (T+DT) | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| Grup 2 (T+DS) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grup 3 (T) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

T+DT: Tramadol + deksketoprofen trometamol; T+DS: Tramadol + diklofenak sodyum; T: Tramadol.

etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir.^[18] Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etki ile potansiyelize etmektedir. Bu özelliği ile tramadolün, analjezik/adjuvan etkiyi bir arada içerdiği düşünülebilir. Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etki, tramadolün orta şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur.^[19] Opioid komponentine bağlı yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon, yorgunluk, uyku hali; monoaminerjik komponentine bağlı yan etkiler baş ağrısı, sersemlik, ağız kuruluğu ve terlemedir.^[20] Akut ağrıya i.v. tramadol infüzyonu ile olumlu sonuçlar bildiren çalışmalara rağmen, etkinliğinin optimal düzeyde olmadığını ileri süren çalışmalar da bildirilmiştir.^[21,22] Ameliyat sonrası erken dönemde etkinin yavaş başlaması ve tavan değere sadık kalınma zorunluluğu, yetersiz kalmasının nedeni olarak gösterilmiştir.^[23] Genel olarak ameliyat sonrası dönemde yapılan çalışmalarda tramadolün kuvvetli opioidlere göre daha az solunum depresyonu yaptığı, daha az sedasyona yol açtığı ve intestinal motiliteyi daha az etkilediği birçok çalışmada belirtilmiştir.^[21,24-26] Tramadolün analjezik etkinliğinin yeterli olması, solunum depresyonu ve hipoksi riskinin azlığı, toraks cerrahisinde de kullanımına yol açmıştır.^[27,28] Bulantı, kusma gibi vital olmayan yan etkilerin varlığı çeşitli oranlarda hemen hemen tüm çalışmalarda bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda yüksek oranda saptanan bu yan etkiler (bulantı %30-33, kusma %10-15) son yıllardaki çalışmalarda daha düşük (%19) bulunmuştur.^[29,30] Bu sonuç, tramadolün yükleme dozunun anestezi bitiminden önce ameliyat sırası dönemde uygulanmasına bağlanmıştır.^[31,23] Çalışmamızda da tramadol ameliyatın bitiminde cilt dikilirken yani remifentanil analjezisi henüz devam ederken yapıldı. Hastaların YBÜ'ye nakli sırasında remifentanil infüzyonu dozu

yarıya (0.01-0.015) düşülerek devam ettirildi. Bu aşamada tramadol ve NSAİİ'nin etkisi belirginleşmiş ve remifentanilin hiperalezik etkisi bertaraf edilmiş oldu. Bulantı, kusma, sedasyon ve gastrointestinal yakınmalar açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Ancak sadece tramadol alan grupta GAS düzeyleri ve ek tramadol gereksinimleri daha yüksek seyretti.

Cattabriga ve ark.^[32] kalp cerrahi sonrası, tramadole intravenöz parasetamol ekledikleri çalışmalarında bu grubun ameliyat sonrası ağrısının daha az olduğunu saptamışlardır. Kayacan ve ark.^[33] ise aynı grup hastalarda morfine rektal naproksen eklemiş ve daha iyi ağrı kontrolü sağladığını ileri sürmüşlerdir. Steinlechner ve ark.^[34] kalp cerrahisi sonrası ekstübasyondan önce NSAİİ grubu bir ilaçla (larnoxicam) remifentanil infüzyonunu kombine etmişler ve memnun edici sonuçlar bildirmişlerdir. Kalp cerrahisinde opioid grubu bir ilaca diğer türden analjeziklerin eklenmesiyle ameliyat sonrası ağrı tedavisi daha iyi sağlanmaktadır. Ancak eklenen ilaç grubunun da aynı yan etkileri olduğu unutulmamalıdır. Özellikle NSAİİ grubu analjezik uygulamalarında kanama artışı, gastrointestinal yan etkiler ve karaciğer-böbrek fonksiyonları açısından dikkatli olmak gereklidir.

Şiddetli ağrı, sempatik sinir sistemi için güçlü bir uyarıcı olduğundan kalp hızı ve kan basıncını dramatik ölçüde artırabilir. Bu tür bir uyarının kalp hastasında erken ameliyat sonrası dönemdeki etkileri ciddi boyutlara çıkabilir. Taşikardi ve hipertansiyon, miyokardın oksijen dengesi üzerinde olumsuz etki göstererek aritmiler, akut iskemi ve kalp yetersizliği oluşumunu tetikleyebilir. Bu hipertansif ataklar sırasında ise hasta, ameliyat sırasında heparinize edilmiş olduğundan ameliyat sonrası kanama açısından ilave bir risk almak durumunda kalabilir.^[35] Çalışmamızda plasebo grubundaki

kanama miktarının diğer gruplardan yüksek bulunmasında yetersiz analjezi kalitesinin de rol oynadığı düşünüldü. Bu çalışmada opioide ek olarak NSAİİ'lerin tek doz intramusküler uygulamasında drenajın artmadığı, sadece tramadol yapılan grupta yetersiz analjezi nedeniyle oluşan sempatik aktivasyona bağlı olarak kanama miktarının artmış olabileceği düşünüldü.

Kombine analjezik kullanımında her iki ilacın yan etkilerinin daha az ortaya çıkması ve daha güçlü analjezi sağlanması beklenir. Bu çalışmada tramadol gibi zayıf opioide olan bir analjeziğe iki farklı NSAİİ; deksketoprofen trometamol ve diklofenak sodyum intramusküler olarak eklendi. Açık kalp ameliyatı geçiren hastalarda en az yan etki ile en kaliteli analjezi oluşturan kombinasyonun belirlenmesi amaçlandı. Sonuç olarak tramadol + deksketoprofen trometamol kombinasyonu, tramadol + diklofenak sodyum ve tramadol + plasebo kombinasyonundan daha etkili bulundu.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffmann V, Böhrer H, Martin E. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1999;27:2218-23.
- Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991;66:703-12.
- Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993;70:434-9.
- Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, Capar M. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:181-4.
- Erdine S. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar. In: Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul: Gizem Matbaacılık; 2003. s. 266-7.
- Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:245-62.
- Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002;88:520-6.
- Conover WJ. Several independant samples. In: Conover WJ, editor. *Practical nonparametric statistics*. Chapter 5, 2nd ed. New York: Wiley & Sons; 1980. p. 229-39.
- Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, Revelly JP, Chioleró R, von Segesser LK. Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest* 2000;118:391-6.
- Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology* 1992;76:342-53.
- Craig DB. Postoperative recovery of pulmonary function. *Anesth Analg* 1981;60:46-52.
- Wheeler AP. Sedation, analgesia, and paralysis in the intensive care unit. *Chest* 1993;104:566-77.
- Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, DeLaria GA, Patel RV, Ivankovich AD. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 1991;73:696-704.
- Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffmann V, Böhrer H, Martin E. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1999;27:2218-23.
- Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H, Hakala T, Hynynen M. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;95:813-9.
- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343:769-72.
- Lehmann KA. Tramadol in acute pain. *Drugs* 1997;53 Suppl 2:25-33. [Abstract]
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260:275-85.
- Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev* 1998;5:155-82.
- Shipton EA. Tramadol-present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:363-74.
- Dauber A, Ure BM, Neugebauer E, Schmitz S, Troidl H. Zur inzidenz postopertiver schmerzen auf chirurgischen normalstationen. *Anaesthesist* 1992;81:737-41.
- Striebel HW, Hackenberg J. Vergleich einer tramadol-/metamizol-infusion mit der kombination tramadol-infusion plus ibuprofen-suppositorien zur postoperativen schmerztherapie nach hysterektomien. *Anästhesist* 1992;41:354-60.
- Stamer UM, Höthker F, Lehnen K, Stüber F. Postoperative analgesia with tramadol and metamizol. Continual infusion versus patient controlled analgesia. *Anaesthesist* 2003;52:33-41. [Abstract]
- Bloch MB, Dyer RA, Heijke SA, James MF. Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 2002; 94:523-8.
- Lempa M, Köhler L. Postoperative pain relief in the morbidity obese patient: feasibility study of a combined dipyrone/tramadol infusion. *Acute Pain* 1999;2:172-5.
- Wilder-Smith CH, Hill L, Wilkins J, Denny L. Effects of morphine and tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery. *Anesthesiology* 1999;91:639-47.

27. Erolçay H, Yüceyar L. Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:141-6.
28. James MF, Heijke SA, Gordon PC. Intravenous tramadol versus epidural morphine for postthoracotomy pain relief: a placebo-controlled double-blind trial. *Anesth Analg* 1996; 83:87-91.
29. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992;47:291-6.
30. Stamer UM, Maier C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA. Tramadol in the management of post-operative pain: a double-blind, placebo- and active drug-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:646-54.
31. Pang WW, Mok MS, Huang S, Hung CP, Huang MH. Intraoperative loading attenuates nausea and vomiting of tramadol patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 2000; 47:968-73.
32. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, Talarico F, Di Bartolomeo R, Grillone G, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:527-31.
33. Kayacan T, Güzelmeriç F, Oğuş H, Yaltırık R, Barutçuoğlu Ö, Erentuğ V ve ark. Kalp cerrahisinde rektal naproksenin postoperatif analjezi, sedasyon ve morfin kullanımını üzerine etkileri. *Ağrı* 2004;16:47-55.
34. Steinlechner B, Koinig H, Grubhofer G, Ponschab M, Eislmeir S, Dworschak M, et al. Postoperative analgesia with remifentanyl in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:1230-5.
35. Agarwal R, Gutlove DP, Lockhart CH. Seizures occurring in pediatric patients receiving continuous infusion of bupivacaine. *Anesth Analg* 1992;75:284-6.