

## Preemptif pregabalinin torakotomi sonrası ağrı ve epidural analjezi üzerine etkisi

*The effects of pre-emptive pregabalin on post-thoracotomy pain and epidural analgesia*

Mehtap Tunç,<sup>1</sup> Demet Çınar,<sup>1</sup> Şaziye Şahin,<sup>1</sup> Hilal Sazak,<sup>1</sup> Serdal Kenan Köse<sup>2</sup>

*Araştırma yapılan kurum:*

<sup>1</sup>Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

*Yazar adresleri:*

<sup>1</sup>Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Amaç:** Bu çalışmada ameliyat öncesi tek doz oral pregabalinin, torakotomi ameliyatı geçiren ve epidural analjezi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası ağrı, analjezik tüketimi ve yan etkiler üzerine etkisi araştırıldı.

**Çalışma planı:** Ağustos 2009 - Aralık 2009 tarihleri arasında kliniğimizde elektif torakotomi planlanan 40 hasta (34 erkek, 6 kadın; ort. yaş 49.5±13.8 yıl; dağılım 18-65 yıl) prospektif, randomize plasebo kontrollü, tek kör çalışma kapsamına alındı. Hastalar 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Ameliyattan bir saat önce grup 1'e 150 mg oral pregabalin, grup 2'ye oral plasebo verildi. Ameliyat sonrası ağrı kontrolü için, hastaların tümüne torasik epidural hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulandı. Ağrı skorları, epidural opioid kullanımı ve yan etkiler ameliyat sonrası 72 saat süresince kaydedildi. Hastalar ayrıca kronik torakotomi sonrası ağrı insidansı, şiddeti, allodini benzeri ağrı varlığı, ağrı şekli ve günlük yaşamı kısıtlaması açısından üçüncü ve altıncı aylarda değerlendirildi.

**Bulgular:** Ağrı skorları grup 1'de HKA öncesinde, 1, 4, 12, 24, 48. ve 72. saatlerde grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük idi ( $p<0.05$ ). Epidural opioid tüketiminde azalma 0 ila 24. ve 48 ila 72. saatlerde grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük idi ( $p<0.05$ ). Grup 1'de kronik torakotomi sonrası ağrı insidansı, şiddeti ve günlük yaşamı kısıtlama Grup 2'ye göre üçüncü ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, torakotomi sonrası ağrı kontrolünde ameliyat öncesi uygulanan 150 mg tek doz oral pregabalinin; erken dönemde ağrı skorları ve epidural analjezik tüketimini azalttığını gösterdi. Pregabalin, ayrıca üçüncü ayda kronik torakotomi sonrası ağrı insidansı ve şiddetini düşürdü.

**Anahtar sözcükler:** Analjezi; kronik ağrı; epidural; ağrı; ameliyat sonrası; pregabalin; torakotomi.

**Background:** This study aims to investigate the effects of preoperative single oral dose of pregabalin on postoperative pain, analgesic consumption and side effects in patients undergoing thoracotomy and receiving epidural analgesia.

**Methods:** Between August 2009 and December 2009 40 patients (34 males, 6 females; mean age 49.5±13.8 years; range 18 to 65 years) who were scheduled for elective thoracotomy in our clinic were included in this prospective, randomized, placebo-controlled, single-blind study. The patients were divided into two groups each containing 20 patients. One hour before surgery, group 1 and group 2 received 150 mg oral pregabalin and oral placebo, respectively. Thoracic epidural patient-controlled analgesia (PCA) was administered in all patients for postoperative pain management. Pain scores, epidural opioid consumption and side effects were recorded for postoperative 72 hours. The patients were also assessed with respect to the incidence and severity of chronic postthoracotomy pain, the presence of allodynia-like pain and the limitation of daily life at three and six months.

**Results:** Pain scores were significantly lower in group 1, compared to group 2 before PCA, at 1, 4, 12, 24, 48 and 72 hours ( $p<0.05$ ). In group 1, epidural opioid consumption was significantly lower than group 2 between 0 and 24 hours, and between 48 and 72 hours ( $p<0.05$ ). The incidence and severity of chronic postthoracotomy pain, and the limitation of daily life were statistically significantly lower in group 1 compared to group 2 at three months ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The present study showed that single oral preoperative dose of 150 mg pregabalin, which was used for postthoracotomy pain control, alleviated pain scores and epidural opioid consumption in early period. Pregabalin also reduced the incidence and the severity of chronic postthoracotomy pain at three months.

**Key words:** Analgesia; chronic pain; epidural; pain; postoperative; pregabalin; thoracotomy.



Available online at  
www.tgkdc.dergisi.org  
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2014.8029  
QR (Quick Response) Code

*Geliş tarihi:* 06 Aralık 2012 *Kabul tarihi:* 14 Şubat 2013

Yazışma adresi: Dr. Mehtap Tunç, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, 06280 Keçiören, Ankara, Türkiye.

Tel: 0312 - 355 21 10 e-posta: drmehtaptunc@yahoo.com

Göğüs cerrahisini takiben hastaların %70'inde ağrı görülür ve bu ağrı ameliyat sonrası en ciddi ağrı tipidir. Bu ağrı aylarca hatta yıllarca sürerek kişinin yaşam kalitesini kötüleştirir.<sup>[1,2]</sup> Göğüs cerrahisi sonrası yeterli analjezi sağlanması sadece hastanın konforu açısından önemli olmayıp pulmoner ve kardiyak komplikasyonların azaltılması için de gereklidir. Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde birçok analjezik yöntem kullanılmış olmak ile birlikte en etkin yöntem torakal epidural analjezi (TEA) olup, lokal anestezi ve opioidler ile uygulanımı altın standart olarak kabul edilmektedir.<sup>[2]</sup> Bu yöntemin erken ekstübasyon, daha iyi solunum mekanizmaları ve gaz değişimi sağladığı, atelektazi, pnömoni ve kronik ameliyat sonrası ağrı gelişme insidansını azalttığı bildirilmiştir.<sup>[2,3]</sup>

Torakotomi sonrası ciddi akut ağrı; retraksiyon, rezeksiyon, kaburga kırıkları, kostavertebral eklem çıkığı, interkostal sinir hasarı veya göğüs tüpüne bağlı plevra iritasyonundan kaynaklanabilir. Kronik torakotomi sonrası ağrı; cerrahi sonrası torakotomi insizyonunda iki aydan uzun süren, yineleyen veya devam eden ağrı olarak tanımlanmıştır. Kaburga rezeksiyonu ve ekartörler ile gerilme sırasında veya kaburgalar kapanır iken dikişlerin sinirleri sıkıştırması ile oluşabilmektedir.<sup>[3]</sup> Kronik torakotomi sonrası ağrı insidansı farklı çalışmalarda %22-67 arasında bildirilmiştir. Ağrı karakteri hem nöropatik hem de miyofasiyal özellikte olabilir.<sup>[4]</sup>

Torakotomiler santral duyarlılık oluşturacak kadar yoğun noksiyus uyarı üretir. Preemptif analjezi; insizyonel ve enflamatuvar hasarın neden olduğu santral duyarlılığın kalıcı olmasını engellemektedir.<sup>[3]</sup> Preemptif analjezinin akut ve kronik torakotomi sonrası ağrı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.<sup>[5,6]</sup> Ameliyat öncesi pregabalin, son yıllarda ameliyat sonrası ağrı tedavisinde multimodal analjezinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Pregabalin gama amino bütirik asitin yapısal analogu olup analjezik, antikonvülsan, anksiyolitik ve opioid gereksinimini azaltıcı etki gösterir. Pregabalin, gabapentin türevi olup, benzeri etki göstermesine rağmen daha üstün farmakokinetik aktiviteye sahiptir.<sup>[7]</sup> Hayvan çalışmalarında gabapentin gibi pregabalinin de nöropatik ağrı, insizyonel ve enflamatuvar zedelenmenin birkaç modelinde etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> Pregabalinin ameliyat öncesi verilmesinin akut ameliyat sonrası ağrı ve analjezik tüketimini ve kronik nöropatik ağrı insidansını azalttığını gösteren çalışmalar vardır.<sup>[9,10]</sup>

Akut ameliyat sonrası ağrıyı azaltmada pregabalinin etkinliği genelde daha az ağrılı ameliyatlarda araştırılmış ve intravenöz analjezik tüketimi

değerlendirilmiştir.<sup>[9]</sup> Biz bu çalışmada torakotomi yapılan ve hasta kontrollü torasik epidural analjezi ile ağrı kontrolü sağladığımız hastalarımızda; preemptif olarak uyguladığımız pregabalinin epidural analjezi, akut ve kronik ağrı üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ağustos 2009 - Aralık 2009 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) fiziksel durum sınıflaması II-III olan ve arka-yan torakotomi planlanmış 40 hasta (34 erkek, 6 kadın; ort. yaş 49.5±13.8 yıl; dağılım 18-65 yıl) prospektif, randomize, tek kör olarak planlanan bu çalışmaya alındı. Çalışma öncesinde etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı. Ameliyattan bir gün önce tüm hastalar ile görüşüldü ve ağrı skoru ve hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı (Abbott Pain Management Provider, Abbott Lab North Chicago, USA) kullanımı hakkında bilgilendirildi. Ağrı skoru olarak sözlü derecelendirme skoru (verbal rating score; VRS 0= ağrı yok ve 10= dayanılmayacak şiddette ağrı) kullanıldı. İstirahatte normal soluk alma sırasındaki VRS skoru (VRSi) ve öksürük sırasındaki VRS skoru (VRSö) tanımlandı. Rejyonel anestezi kontrendikasyonu (lokal alanda enfeksiyon, koagülopati, lokal anestezi alerjisi), kronik ağrı veya analjezik kullanma öyküsü, psikiyatrik hastalığı, ameliyat öncesi solunum sorunu, kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu, renal yetmezliği veya santral sinir sistemi hastalığı olanlar ile HKA cihazı kullanma açısından koopere olamayacak hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar rastgele 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Ameliyattan bir saat önce, birinci gruptaki (grup 1) 20 hastaya oral 150 mg pregabalin (Lyrica®) kapsül, ikinci gruptaki (grup 2) 20 hastaya ise oral plasebo kapsül verildi. Tüm hastalara ameliyattan 30 dk önce intramusküler (i.m.) midazolam 0.07 mg/kg ve atropin 0.5 mg uygulandı. Ameliyat odasına alındıktan sonra 8-10 ml/kg/sa ringer laktat solüsyonu verildi. Elektrokardiyografi, periferik oksijen satürasyonu, invaziv olmayan kan basıncı, kalp hızı monitörizasyonu yapıldı. Hastaların bazal hemodinamik değerleri kaydedildi. Tüm hastalara ameliyat odasında oturur pozisyonda asılı damla tekniği ile T<sub>6-7</sub> veya T<sub>7-8</sub> seviyelerinde torakal epidural kateter yerleştirildi. Epidural kateter sefale doğru 4-5 cm ilerletildi. Kan veya beyin omuriliği sıvısı gelmediği görüldükten sonra test dozu olarak %2 lidokain 3 ml enjekte edildi. Tüm hastalarda anestezi induksiyonu 2-2.5 mg/kg propofol, 1-1.5 mcg/kg fentanil, 0.1 mg/kg vekuronyum ile sağlandı. Anestezi idamesinde %50 O<sub>2</sub> - %50 hava karışımı içinde %2-2.5 sevofluran uygulandı. Gerektiğinde vekuronyum ve

fentanil bolusları yapıldı. İndüksiyon sonrası invaziv arter basıncı, santral venöz basınç ve end-tidal CO<sub>2</sub> monitörizasyonu sağlandı.

Tüm hastalarda çift lümenli tüp (ÇLT) yerleştirildi, fiberoptik bronkoskopi ile ÇLT yeri doğrulandı ve standart tek akciğer ventilasyon protokolü uygulandı. Ortalama arter basıncında bazal değerlerin %25'den daha fazla düşme olduğunda i.v. kolloid infüzyonu uygulandı. Buna rağmen beş dakikadan uzun süren düşme olduğunda 5-10 mg efedrin i.v. uygulandı. Kalp hızı 50/atım dk altında ise 0.5 mg atropin ile tedavi edildi. Göğüs kafesi kapatılır iken tüm hastalara epidural kateterden 0.1 ml/kg dozda %0.25 bupivakain verildi. Göğüs kafesi kapatıldıktan sonra fentanil puşeleri uygulanmadı. Ameliyat süresi, ameliyat tipi, malignite varlığı kaydedildi. Ameliyat sonrası hasta ekstübe edilerek yoğun bakım ünitesine nakledildi. Yoğun bakım ünitesinde hasta ile kooperasyon sağlandığında hasta kontrollü epidural analjezi yöntemi ile %0.125 bupivakain ve 1 mcg/ml fentanil içeren serum fizyolojik; 5 ml bolus, 10 dk kilitli kalma süresi, 4 saatlik limit 40 ml olacak şekilde uygulandı. İstirahatte normal soluk alma sırasındaki VRS skoru 3'ün üzerinde olan hastaların bolus dozları 5 cc'den 8 cc'ye artırıldı. Buna rağmen ağrısı devam eden hastalara ek analjezik olarak etodalak ampul 1 g i.m. uygulandı. Hasta kontrollü analjezi cihazı ile epidural analjezi sağlanan hastalar 24 saatlik yoğun bakım takibi sonrası, cihaz ile cerrahi servisine çıkarıldı. Serviste HKA cihazı ile epidural analjezi takip ve tedavisi iki gün daha devam ettirildi. Ameliyat sonrası HKA öncesi (HKAö) bazal değerler, 1, 4, 12, 24, 48. ve 72. saatlerde VRSi ve VRSö ile hastaların ağrı düzeyleri değerlendirildi. Hasta kontrollü analjezi cihazı ile kullanılan fentanil miktarı, ek analjezik gereksinimi, sedasyon düzeyleri kaydedildi.

Takipler sırasında ağız kuruluğu, somnolans, bulanıklık, kusma, kaşıntı, bilinç bulanıklığı, ishal, kabızlık, baş dönmesi, görme bozukluğu gibi yan etkiler kaydedildi. Sedasyon durumu Ramsey sedasyon skoru (RSS) (1= anksiyetesi olan ajite hasta, 2= koopere, sakin, 3= uykuya eğilimli, 4= uyuyor, sözlü uyarana yanıt var, 5= uyuyor, sözlü uyarana yanıt yok, 6= cevapsız hasta) ile, motor blok Bromage skalası ile değerlendirildi. Günlük takipler sonunda ameliyat sonrası analjezi açısından hasta memnuniyeti VRS (0= hiç memnun değil - 100= çok memnun) skalası ile değerlendirilerek kaydedildi. Ameliyat sonrası 72. saatte tüm veriler elde edildikten sonra epidural kateter çekildi ve hastalara standart ağrı tedavi protokolü verildi.

Kronik torakotomi sonrası ağrı açısından değerlendirmek üzere hastaların adres ve telefon numaraları

alındı. Dren kalış ve hastanede kalma süreleri kaydedildi. Hastalar torakotomi sonrası taburcu olduktan sonra da üçüncü ve altıncı aylarda kronik ağrı açısından telefonla sorgulanarak ağrı durumları standart ağrı formu ile kayıt altına alındı. Bu ağrı değerlendirme formunda kronik torakotomi sonrası ağrı insidansı, şiddeti, şekli, allodini varlığı, hipoestezi ve hiperestezi olup olmadığı, günlük yaşamı kısıtlayıp kısıtlamadığı sorgulandı. Kronik torakotomi sonrası ağrı insidansı; istirahat ya da hareketle ağrısı olup olmadığı sorgulanarak belirlendi. Kronik torakotomi sonrası ağrı şiddeti; hiç yok, hafif, orta ya da ciddi olarak tanımlandı. Yine bu ağrının oturup kalkmak gibi günlük aktivitelerinde kısıtlamaya neden olup olmadığı değerlendirildi. Taktil allodini için nazikçe elle dokunulduğunda ya da giyinir iken giysi sürtündüğünde ağrı olup olmadığı sorgulandı. Hiperestezi ve hipoestezi olup olmadığı kaydedildi. Malignitesi olan hastalar, ameliyat sonrası takipleri süresince hastaneye başvurularında, farklı bir araştırmacı tarafından malignite progresyonuna bağlı ağrı açısından değerlendirildi.

### İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi Windows için 15.0 versiyon SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmelerde iki grup arasında normal dağılım gösteren nicel değişkenler için karşılaştırmalarda bağımsız örneklerde t-testi, normal dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi, kategorik veriler için karşılaştırmalarda ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri, VRSi ve VRSö değerlerinin grup içinde HKA öncesi değere göre zamana bağlı değişimi incelemek için Wilcoxon testi kullanıldı. Tanımlayıcı değerler, normal dağılım gösterenler için aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma (ort $\pm$ SS), dağılmayanlar için ortanca (min.-maks.) değerleri, nitel veriler için ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Gruplar yaş, ağırlık, boy gibi demografik veriler, ameliyat süresi, dren kalış süresi, hastanede kalma süresi, malignite varlığı, ameliyat sırasında kullanılan fentanil miktarı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1). Cinsiyet ve ameliyat tipi açısından karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 2).

Gruplar VRSi ve VRSö değerleri açısından karşılaştırıldığında tüm zaman birimlerinde grup 1'in skorları grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05). Her iki grupta da grup içi karşılaştırmada HKA öncesi değerlere

**Tablo 1. Gruplardaki hastaların demografik ve klinik özellikleri**

	Grup 1 (n=20)			Grup 2 (n=20)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş (yıl)			48.7±13.4			50.4±14.6	0.771
Vücut ağırlığı (kg)			70.2±10.7			69.6±11.4	0.854
Boy (cm)			170.2±8.6			166.0±7.3	0.104
Ameliyat süresi (dk)			182.8±46.8			193.5±54.1	0.506
Dren kalış süresi (gün)			5.3±2.6			4.3±2.1	0.190
Hastanede kalış süresi (gün)			16.3±7.1			16.6±8.9	0.922
Malignite varlığı	15	75		11	55		0.185
Ameliyat sonrası fentanil tüketimi (mcg)			147.5±31.3			155±28.8	0.435

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma.

göre tüm zamanlardaki hem istirahat hem de öksürük VRS değerlerindeki azalmalar anlamlı idi ( $p<0.05$ ) (Tablo 3, Tablo 4). Ameliyat sonrası epidural HKA yolu ile tüketilen fentanil miktarları açısından 0-24. saatte ve 48-72. saatte grup 1'de anlamlı düşüklük saptandı ( $p<0.05$ ) (Tablo 5).

Ek analjezik gereksinimi açısından gruplar arası karşılaştırmada im. etodalak tüketimi grup 1'de ortalama 0 g (min. 0-maks. 2 g), grup 2'de ortalama 1 g (min. 0-maks. 4 g) olarak bulundu.

Kronik torakotomi sonrası ağrı insidansı bakımından üçüncü ayda istatistiksel olarak grup 1'de anlamlı düşüklük saptandı ( $p<0.05$ ), altıncı ayda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6).

Allodini-benzer ağrı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup 1'de üçüncü ve altıncı ayda hastaların hiçbirinde allodini tip ağrı görülmez iken, grup 2'de üçüncü ayda %15 oranında görülen allodini tipi ağrının altıncı ayın sonunda %5'e düştüğü tespit edildi.

Kronik torakotomi sonrası ağrı şiddeti açısından ağrısı olmayan-hafif ağrısı olan hastalar ile orta-ciddi ağrısı olan hastalar karşılaştırıldığında; üçüncü ayda grup 1'de orta-ciddi şiddette ağrısı olan hasta sayısı grup 2'ye göre anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Altıncı ayda gruplar arasında ağrı şiddetleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Günlük yaşamı kısıtlama sorgulandığında, kısıtlama, üçüncü ayda grup 2'de anlamlı derecede yüksek bulunur iken ( $p<0.05$ ) altıncı ayda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 7).

Hipoestezi ve hiperestezi varlığı açısından üçüncü ve altıncı aylarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da üçüncü ve altıncı ayda görülen ağrı şekli sıklık sırasına göre batma, karıncalanma ve yanma şeklinde idi. Ağrı şekli açısından gruplar arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta memnuniyeti ve ameliyat sonrası yan etkiler açısından gruplar arası karşılaştırmada baş dönmesi ( $p<0.05$ ) dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 8). Ramsey sedasyon skoru

**Tablo 2. Gruplardaki hastaların cinsiyet ve ameliyat tipine göre dağılımları**

	Grup 1 (n=20)		Grup 2 (n=20)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet					
Erkek	18	90	16	80	0.661
Kadın	2	10	4	20	
Ameliyat tipi					
Kistotomi-kapitonaj	2	10	2	10	0.950
Kama rezeksiyon	6	30	6	30	
Lobektomi	7	35	7	35	
Bilobektomi	1	5	1	5	
Pnömonektomi	3	15	4	20	
Metastazektomi	1	5	0	0	

**Tablo 3. İstirahat sırasındaki verbal rating skala değerlerinin karşılaştırılması**

VRSi	Grup 1 (n=20)		Grup 2 (n=20)		p*	Grup 1 (n=20)	Grup 1 (n=20)
	Ortanca	Min.-maks.	Ortanca	Min.-maks.		p**	p**
HKAö	2	1-7	5	2-9	0.001	–	–
1. saat	1	0-6	3	0-8	0.018	0.001	0.001
4. saat	1.5	0-3	2	0-7	0.003	0.002	0.001
12. saat	1	0-2	2	0-8	0.015	0.001	0.006
24. saat	0	0-2	1	0-6	0.003	0.001	0.001
48. saat	0	0-2	2	0-5	0.001	0.001	0.001
72. saat	0	0-4	2	0-6	0.002	0.001	0.001

VRSi: İstirahat sırasındaki verbal rating skala değerleri; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum; \* p: Gruplar arası karşılaştırmalar (Mann-Whitney U testi); \*\* p: Grup içi HKA öncesi değere göre karşılaştırmalar (Wilcoxon match pair testi) HKAö: Hasta kontrollü analjezi öncesi bazal değerler.

**Tablo 4. Öksürük sırasındaki verbal rating skala değerlerinin karşılaştırılması**

VRSö	Grup 1 (n=20)		Grup 2 (n=20)		p*	Grup 1 (n=20)	Grup 1 (n=20)
	Ortanca	Min.-maks.	Ortanca	Min.-maks.		p**	p**
HKAö	3	2-8	6.5	2-10	0.001	–	–
1. saat	1	0-6	5	0-9	0.002	0.001	0.001
4. saat	2	0-4	2	0-8	0.050	0.001	0.001
12. saat	2	0-3	2	0-9	0.033	0.001	0.001
24. saat	0	0-2	1.5	0-6	0.003	0.001	0.001
48. saat	1.5	0-4	3	0-7	0.011	0.001	0.001
72. saat	0	0-4	2	0-7	0.002	0.001	0.001

VRSö: Öksürük sırasındaki verbal rating skala değerleri; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum; \* p: Gruplar arası karşılaştırmalar (Mann-Whitney U testi); \*\* p: Grup içi HKA öncesi değere göre karşılaştırmalar (Wilcoxon match pair testi); HKAö: Hasta kontrollü analjezi öncesi bazal değerler.

açısından gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, torakotomi sonrası ağrı tedavisi için preemptif olarak uyguladığımız tek doz pregabalinin; ameliyat sonrası epidural analjezi, akut ve kronik ağrı üzerine etkileri araştırıldı. Akut dönemde epidural opioid tüketimini azalttığı ve ağrı skorlarını düşürdüğü saptandı. Üçüncü ayda kronik torakotomi sonrası ağrı insidansını ve şiddetini düşürdüğü, günlük yaşamı daha az kısıtladığı gösterildi.

Pregabalin; doku hasarı ile uyarılan dorsal boy-nuz nöronlarının aşırı uyarılabilirliğini azaltarak

hiperaljezi ve santral duyarlılık gelişimini engeller ve böylece ameliyat sonrası ağrının tedavisinde rol sahibi olabilir.<sup>[8,9,11]</sup> Preemptif pregabalinin ağrı ve analjezik tüketimi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda muhtemelen dozaj, doz rejimi ve cerrahi tipindeki farklılıklara bağlı olarak çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu neden ile ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.<sup>[9]</sup>

Paech ve ark.<sup>[12]</sup> jinekolojik cerrahi öncesi uyguladıkları 100 mg oral pregabalinin akut ağrıyı ve total analjezik tüketimini azaltmadığını bildirir iken; Agarwal ve ark.<sup>[13]</sup> laparoskopik kolesistektomiden bir saat önce verdikleri 150 mg oral pregabalinin ameliyat sonrası ağrı şiddetini ve fentanil tüketimini

**Tablo 5. Epidural hasta kontrollü analjezi ile tüketilen fentanil miktarlarının karşılaştırılması (mcg)**

	Grup 1 (n=20)		Grup 2 (n=20)		p
	Ortanca	Min.-maks.	Ortanca	Min.-maks.	
0-24 saat	120	20-210	140	75-235	0.044*
24-48 saat	100	10-75	107	10-350	0.239
48-72 saat	37.5	0-145	105	0-205	0.005*

Min.: Minimum; Maks.: Maksimum; Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık: \*  $p<0.05$ , (Mann-Whitney U testi).

**Tablo 6. Kronik ağrı insidanslarının 3. ve 6. aylarda karşılaştırılması**

	Grup 1 (n=20)		Grup 2 (n=20)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
3. ay	5	25	14	70	0.004*
6. ay	5	25	9	45	0.185

Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık: \* p<0.05, (ki-kare testi).

azalttığını göstermişlerdir. Yine Akarsu ve ark.<sup>[14]</sup> laparoskopik kolesistektomiden bir saat önce verilen 300 mg pregabalinin, ağrı ve analjezik tüketimini azalttığını bildirmişlerdir. Cabrera Schulmeyer ve ark.<sup>[15]</sup> laparoskopik "sleeve" gastrektomi ameliyatından iki saat önce 150 mg pregabalin verilen grupta ameliyat sonrası total analjezik tüketiminde ve bulantı-kusmada anlamlı azalma gözlemişlerdir. Ittichaikulhol ve ark.<sup>[16]</sup> abdominal histerektomi olgularında ameliyattan bir saat önce verilen 300 mg pregabalin ile ameliyat sonrası HKA-morfin tüketiminde ve istirahat ağrı yoğunluğunda anlamlı azalma bildirmişlerdir. Przesmycki ve ark.<sup>[17]</sup> jinekolojik cerrahide preemtif 300 mg oral pregabalin ile ameliyat sonrası ağrı yoğunluğu ve morfin tüketiminin azaldığını, 75 ve 100 mg pregabalin ile plasebo grubu arasında fark bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Gabapentinin cerrahi sonrası akut ağrı tedavisinde etkin bir adjuvan olduğu bilinmektedir. Pregabalin, gabapentin ile kıyaslandığında daha iyi farmakokinetik profile sahip, yeni bir sentetik moleküldür. Esas etkisini, periferik ve santral sinir sistemi boyunca geniş alanda dağılan presinaptik voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitelerine bağlanarak göstermektedir. Antinosiseptif etkisi, bu kanallar aracılığı ile kalsiyum girişinin ve takibinde primer

afferent sinir liflerinden uyarıcı nörotransmitterlerin salınımının inhibisyonu ile oluşabilir.<sup>[13,14]</sup> Bu süreç, periferde ağrı olarak algılanan santral duyarlılığı azaltır. Bu alt ünitelere bağlanma afinitesi ve etki gücü gabapentinin altı kez daha fazladır. Bu neden ile daha etkin bir ilaçtır.<sup>[8,9,11,18]</sup>

Gabapentinoidlerin epidural analjezi üzerine etkilerini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Turan ve ark.<sup>[6]</sup> alt ekstremitte cerrahisinde, cerrahi öncesi ve sonrası iki gün boyunca gabapentin uygulamışlar, ameliyat sonrası ağrı skorlarında ve epidural analjezik tüketiminde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Buvanendran ve ark.<sup>[10]</sup> total diz protezi uyguladıkları hastalara, cerrahi öncesi 300 mg ve sonrasında 14 gün boyunca (150-50 mg günde iki kez) pregabalin uygulamışlar ve ameliyat sonrası akut dönemde epidural opioid tüketiminde azalma saptamışlardır.

Bir meta-analizde; preemtif pregabalin kullanımının, ilk 24 saatte ağrı yoğunluğunu azaltmadığı, ancak opioid tüketimini ve opioid ilişkili yan etkileri azalttığı belirtilmiştir. Ancak pregabalin daha etkin olduğu halde gabapentinle ilgili metanalizlerden farklı olan bu sonucun, incelenen çalışmaların çoğunun minimal invaziv cerrahiler olmasından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Çalışmada ayrıca, pregabalinin analjezik ve kronik ağrı insidansını azaltmadaki etkisinin ciddi ağrılı cerrahilerde araştırılması gerektiği üzerinde durulmuştur.<sup>[9]</sup>

Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde epidural analjezi altın standart olmasına rağmen maalesef öksürük ve hareketle ciddi ağrı halen yaygın olarak görülebilmektedir.<sup>[19]</sup> Bu da torakotomilerde multimodal analjezi uygulanımını gerekli kılmaktadır.<sup>[20]</sup> Çalışmamız, multimodal analjezinin bir parçası olarak oral preemtif pregabalinin, torakotomi gibi ağrılı ameliyatlarda ağrı ve

**Tablo 7. Kronik ağrı şiddeti ve günlük yaşamı kısıtlama açısından karşılaştırması**

	3. ay (n=20)		p	6. ay (n=20)		p		
	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde			
<b>Ağrı şiddeti</b>								
Ağrı yok-hafif ağrı								
Grup 1	19	95	0.022*	19	95	0.605		
Grup 2	13	65		17	85			
Orta-ciddi ağrı								
Grup 1	1	5		1	5			
Grup 2	7	35	3	15				
<b>Günlük yaşamı kısıtlama</b>								
Grup 1	0	0	0.020*	0	0	0.231		
Grup 2	6	30		3	15			

Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık: \* p<0.05, (Fisher kesin ki-kare testi).

**Tablo 8. Gruplardaki hasta memnuniyeti skoru ve ameliyat sonrası yan etkileri**

	Grup 1 (n=20)			Grup 2 (n=20)			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Memnuniyet VRS							
24 saat			80.8±20.4			80.0±22.5	0.913
48 saat			84.5±15.7			75.5±24.4	0.173
72 saat			87.5±14.8			80.5±19.1	0.202
Ağız kuruluğu	2	10		2	10		1.000
Somnolans	3	15		0	0.0		0.231
Bulantı	5	25		4	20		1.000
Kusma	1	5		3	15		1.000
Kaşıntı	0	0.0		1	5		1.000
Bilinç bulanıklığı	1	5		0	0.0		1.000
İshal	1	5		0	0.0		1.000
Kabızlık	2	10		1	5		1.000
Baş dönmesi	6	30		1	5		0.046
Görme bozukluğu	2	10		0	0.0		0.48

VRS: Sözlü derecelendirme skoru; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık: \* p<0.05, (Student t- ve Fisher kesin ki-kare testi).

analjezi tüketimini azaltmada etkin olduğunu gösterdi. Her iki grupta da ağrı skorlarında HKA öncesine göre anlamlı azalma görülmesi, torakotomi sonrası ağrı tedavisinde epidural analjezinin etkinliğini desteklemiştir.

Kronik torakotomi sonrası ağrı karakteristiklerinin ağırlıklı olarak nöropatik vasıfta olduğu gösterilmiştir.<sup>[3]</sup> Kronik torakotomi ağrısında genel olarak yanıcı ve batıcı ağrıya disestezi eşlik eder. Allodini de sık görülen bir nöropatik ağrı tipi olup, normal olarak ağrılı olmayan uyarana ağrı hissi ile yanıt verir. Bu semptomlar özellikle interkostal sinirlerin dağılım alanları boyunca oluşur.<sup>[1]</sup> Toraks cerrahisi sonrası etkin akut ağrı tedavisi, kronik torakotomi sonrası ağrı insidansını azaltmaktadır.<sup>[3]</sup> Ju ve ark.<sup>[4]</sup> ameliyat öncesi dönemden başlayarak epidural analjezi uyguladıkları torakotomi hastalarında allodini benzeri ağrıyı altıncı ay sonunda %10'dan az bulduklarını, bir yılın sonunda bunun sifira yaklaştığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda preemptif olarak pregabalin uygulanan grupta allodini benzeri ağrının hiç olmaması klinik olarak anlamlı bulundu.

Allodini ve hiperaleji nöropatik ağrının başlıca işaret ve semptomlarıdır. Dorsal boynuz nöronlarındaki duyarlılık; nöropatik ağrıda bir mekanizmadır ve ameliyat sonrası akut ağrı modellerinde gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> İlave olarak önemli bir sorun da cerrahi sırasında ve sonrasında oluşan santral duyarlılığın kalıcı olması halinde kronik nöropatik ağrıya yol açabilmesidir.<sup>[17,18]</sup> Dolayısı ile pregabalin ve gabapentin gibi antihiperalejik ilaçlar ile cerrahi öncesinde santral duyarlılıkta sağlanan azalma, akut ve kronik ameliyat sonrası ağrıyı azaltabilir.<sup>[13,14,17,18]</sup>

Preemptif analjezi, cerrahi travma sonrası ağrıya aşırı duyarlılığı azaltmak için, cerrahi öncesi uygulanır. Pregabalin hızlı etkilidir ve oral alımdan yaklaşık bir saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Pregabalinin preemptif kullanımı ile akut nosiseptif cerrahi ağrının nöropatik komponentini daha güçlü engellemesi, dolayısı ile kronik nöropatik ağrıyı azaltması, opioid gereksinimini azaltması ve ameliyat öncesi ve sonrasında anksiyeteyi gidermesi hedeflenmektedir.<sup>[13,17,18]</sup>

Preemptif analjezi konusundaki son makalelerde, kronik ağrı ile ilişkisi hakkında çok az çalışma sunulmuştur. Preemptif analjezinin kronik torakotomi sonrası ağrı üzerine etkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir, bu konuda daha geniş katılımlı yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.<sup>[1,5,21]</sup>

Hayvan çalışmalarında pregabalinin kronik nöropatik ağrı tedavisinde gabapentinin 2-4 kez daha etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>[22]</sup> Gabapentinin oral tek doz preemptif uygulanması ile cerrahi sonrası altıncı ayda nöropatik ağrıyı azalttığı prospektif çalışmalarda ortaya konmuştur.<sup>[23-25]</sup> Buvanendran ve ark.<sup>[10]</sup> pregabalinin, cerrahi sonrası kronik nöropatik ağrı üzerine etkisini araştıran çalışmalarında pregabalin grubunda üçüncü ve altıncı aylarda daha az nöropatik ağrı, allodini ve hiperaleji insidansı bildirmişlerdir. Bu çalışmada daha uzun dönemde yanıt alınması, pregabalinin daha yüksek dozda kullanılmış olması ve ameliyat sonrası dönemde de tedaviye devam edilmiş olmasından kaynaklanabilir.

Pregabalin oral alımda genelde iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık yan etkileri baş dönmesi, ağız kuruluğu, somnolans, görme bozukluğu ve konfüzyondur.<sup>[8,9]</sup> Çalışmamızda da benzer yan etkiler görüldü. Önceki çalışmalarda doza bağlı yan etkilerde artış bildirilmiştir.<sup>[8,9]</sup> Bizim çalışmamız göğüs cerrahisinde 150 mg preemptif pregabalin dozunun yan etkiler açısından güvenli olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, çalışmamız torakotomi sonrası ağrı kontrolünde ameliyat öncesi uyguladığımız 150 mg tek doz oral pregabalinin; erken dönemde ağrı skorları ve epidural opioid tüketimini azalttığını; üçüncü ayda kronik torakotomi sonrası ağrı insidansı ve şiddetini düşürdüğünü, günlük aktiviteyi artırdığını göstermiştir. Ayrıca daha fazla sayıda hasta ile ameliyat sonrası dönemi de içine alan pregabalin kullanımının, uzun dönem kronik torakotomi sonrası ağrıları üzerinde daha efektif sonuçlar sağlayabileceği kanaatine varılmıştır.

#### 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

1. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, Carson KA, Kent L, Malayaman N, et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002;97:1234-44.
2. De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, Congedo E. Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva Anestesiol* 2009;75:393-400.
3. Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiol Clin* 2008;26:355-67.
4. Ju H, Feng Y, Yang BX, Wang J. Comparison of epidural analgesia and intercostal nerve cryoanalgesia for post-thoracotomy pain control. *Eur J Pain* 2008;12:378-84.
5. Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyani E, Camci E, Ozyalçın S, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002;94:11-5.
6. Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Pamukçu Z, Apfel CC. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2006;96:242-6.
7. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 6:13-8.
8. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007;105:1805-15.
9. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011;106:454-62.
10. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:199-207.
11. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83:11-25.
12. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007;105:1449-53.
13. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008;101:700-4.
14. Akarsu T, Tür H, Bolat C, Özkaynak İ. Comparison of pre-emptive pregabalin with placebo and diclofenac combination for postoperative analgesia and cognitive functions after laparoscopic cholecystectomy. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32:963-70.
15. Cabrera Schultze MC, de la Maza J, Ovalle C, Farias C, Vives I. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010;20:1678-81.
16. Ittichaikulthol W, Virankabutra T, Kunopart M, Khamhom W, Putarawuthichai P, Rungphet S. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial. *J Med Assoc Thai* 2009;92:1318-23.
17. Przesmycki K, Wiater-Kozioł E, Kotarski J, Czuczwar M, Jaskowiak R, Zabek M, et al. Effect of pre-emptive pregabalin on pain intensity and morphine requirement after hysterectomy. *Anestezjol Intens Ter* 2011;43:14-7.
18. Saraswat V, Arora V. Preemptive gabapentin vs pregabalin for acute postoperative pain after surgery under spinal anaesthesia. *Indian journal of anaesthesia* 2008;52:829-34.
19. Della Rocca G, Coccia C, Pompei L, Costa MG, Pierconti F, Di Marco P, et al. Post-thoracotomy analgesia: epidural vs intravenous morphine continuous infusion. *Minerva Anestesiol* 2002;68:681-93.
20. Yeğin A, Erdoğan A, Hadimioğlu N. Postoperative analgesi for thoracic surgery. *Türk Gogus Kalp Dama* 2005;13:418-25.
21. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:170-80.
22. Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:663-72.
23. Sen H, Sızlan A, Yanarates O, Senol MG, Inangil G, Sücüllü I, et al. The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:772-6.



24. Brogly N, Wattier JM, Andrieu G, Peres D, Robin E, Kipnis E, et al. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. *Anesth Analg* 2008;107:1720-5.
25. Sen H, Sızlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hsterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1645-50.