

Ortopedik Alt Ekstremitte Cerrahisinde, Postoperatif Analjezi İçin İntravenöz Verilen Deksketoprofen Trometamol'un Etkinliğinin Araştırılması

Investigation of Activity of Dexketoprofen Trometamol for Postoperative Analgesia in Lower Limb Orthopaedic Surgery

Sait Fatih ÖNER,^a
Sibel ÖZCAN,^b
Ayşe Belin ÖZER,^b
Selami Ateş ÖNAL^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Elazığ

Geliş Tarihi/Received: 14.10.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 22.02.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sibel ÖZCAN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Elazığ,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.sibelcozcan@gmail.com

ÖZET Amaç: Postoperatif analjezi için tramadol ile hasta kontrollü analjezi hasta kontrollü analjezi desteğinde deksetoprofen trometamol'un optimal dozunu bulmak ve multimodal analjeziyi kullanarak, oluşacak yan etki ve komplikasyonları azaltıp dengeli bir analjezi sağlamak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Alt ekstremitte cerrahisi geçiren 60 hasta rastgele dört gruba ayrıldı. HKA ile 25 mg bolus tramadole ilaveten Grup I'de 1 mg/kg tramadol, Grup II'de 50 mg (25 mg 2x1), Grup III'te 75 mg (25 mg 3x1), Grup IV'te 100 mg (50 mg 2x1) deksetoprofen trometamol intra venöz olarak uygulandı. Hastaların derlenme ünitesinde ve servislerinde HKA başladıktan sonra bir, altı, 12 ve 24. saatlerde; ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, dakika solunum sayısı, ağrı şiddeti (vizüel analog skala), sedasyon düzeyi (Ramsay skoru), bulantı/ kusma ve tüketilen tramadol miktarı saptandı. **Bulgular:** Ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, dakika solunum sayısı değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Derlenme ünitesinde Grup II'de altı, Grup III'te beş hasta ajite olarak, diğer ölçüm saatlerinde ise bütün hastalar koopere-sakin olarak değerlendirildi. Derlenme ünitesinde Grup I'de iki, Grup III'te bir hastada, 1. saatte ise Grup I'de iki, Grup IV'te bir hastada orta-şiddetli bulantı/kusma görüldü. Hiçbir hastada "tedaviye dirençli şiddetli bulantı/kusma" görülmedi. Deksetoprofen trometamol 100 mg (50 mg 2x1) uygulanan Grup IV'ün vizüel analog skala değerleri, Grup II ve Grup III'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Tüketilen tramadol hidroklorür miktarı Grup I'e göre; Grup II'de %4,82, Grup III'te %24,10, Grup IV'te %50,61 oranında azalma gösterdi. **Sonuç:** Ortopedik alt ekstremitte cerrahisinde intravenöz tramadol hasta kontrollü analjeziye 100 mg deksetoprofen trometamol eklenmesi etkin analjezi sağlayarak tüketilen tramadol miktarını azaltıp daha az yan etkiye sebep olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Deksetoprofen trometamol; analjezi, hasta-kontrollü; tramadol; ortopedi

ABSTRACT Objective: To find optimal dosage of dexketoprofen trometamol in patient controlled analgesia for postoperative analgesia, reduce side effects and complications by using multimodal analgesia and increase patient comfort by providing balanced analgesia. **Material and Methods:** Sixty patients who underwent lower extremity surgery were randomly allocated to four groups. In addition to the tramadol with patient controlled analgesia (25 mg bolus), 1 mg/kg intravenous tramadol in Group I, and iv dexketoprofen; 50 mg (25 mg 2x1) in Group II, 75 mg (25 mg 3x1) in Group III, 100 mg (50 mg 2x1). Mean arterial pressure, heart rate, minute respiratory rate, intensity of pain (visual analog scale), sedation (Ramsay score), nausea and vomiting, the dose of tramadol consumed were evaluated first in the recovery unit and followed by the 1st, 6th, 12th, 24th hours after on. **Results:** Mean arterial pressure, heart rate, minute respiration rate were not significantly different between the groups. In the recovery unit, six patients in Group II and five patients in Group III were assessed as agitated. There was moderate nausea and vomiting for two patients in Group I, 1 patient in Group III in recovery unit and two patients in Group I, and one patient in Group IV at 1st hour. Visual analog scale scores were statistically lower in Group IV than Group II and Group III. The amount of tramadol hydrochloride showed reduction 4.82% in Group II, 24.10% in Group III and 50.61% in Group IV respectively according to Group I (p<0.05). **Conclusion:** In orthopaedic lower extremity surgery patients the addition of 100 mg dexketoprofen trometamol to tramadol iv PCA, resulted in the desired level of postoperative analgesia, with reduced consumption of tramadol and with less side effects.

Keywords: Dexketoprofen trometamol; analgesia, patient-controlled; tramadol; orthopedics

Postoperatif ağrı; cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarına bağlı gelişen periferik ve santral sensitizasyon mekanizmalarının görüldüğü, hiperaljezi, hiperestezi ve hipoestezi gibi nöropatik komponentleri de içeren nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik komponentleri de olan kombine bir ağrıdır.¹ Hastaların postoperatif dönemde %30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakındıkları bilinmektedir.^{2,3} Postoperatif analjezide kullanılan yöntemlerden intramusküler analjezik uygulamasıyla orta ve şiddetli derecede (MI) ağrı oranı %67,2 iken, bu oran hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemiyle %35,8, epidural analjezi yöntemiyle ise %20,9 olarak bulunmuştur.⁴ Son yıllarda postoperatif ağrının giderilmesinde farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi yöntemi önerilmektedir. Analjeziklerin aditif ve sinerjik etkisinden yararlanılarak daha düşük doz analjezik kullanılmakta ve daha az yan etki ortaya çıkarken etkin analjezi sağlanmaktadır. Bu amaçla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) opioidler ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır.^{5,6}

NSAİİ'ler sadece periferik değil, aynı zamanda santral sensitizasyonu da etkilemekte ve spinal nosiseptif süreci antagonize etmektedirler. Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif s-enantiomeri olan aril-propionik asit grubundan nonselektif bir NSAİİ'dir. Ketopropene göre daha lipofilik olması ve molekülüne trometamol eklenecek çözünürlüğünün artırılmış olması etkisinin daha hızlı başlamasına ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az görülmesine neden olmaktadır.⁷ Deksketoprofenin; 25 mg'lık oral formununun 50 mg tramadol, 50 mg diklofenak ve 500 mg parasetamol+22,5 mg kodeine eşit analjezik etkinlikte olduğu gösterilmiştir.⁸ Oral formu sıkça kullanılan deksketoprofen trometamolün parenteral formunun kullanımı ile daha hızlı etki göstermesi avantaj sağlamaktadır.

Bu çalışma, postoperatif analjezi için farklı dozlarda uygulanan deksketoprofen trometamol'un analjezik etkinliği ve tramadol tüketimine etkisini değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif randomize olarak planlanan bu çalışmaya; Fırat Üniversitesi Etik Kurulundan 8/2 no'lu karar ile onay alındıktan sonra "American Society of Anesthesiologists (ASA)" I-II, yaşalrı 20-60 yıl arasında elektif alt ekstremitte cerrahisi planlanan ve genel anestezi isteyen rastgele seçilmiş 60 hasta dâhil edildi. Çalışmada uygulanan güç analizi; analjezi etkinliğindeki %10 değişikliği, %80 güç ile belirleyebilmek için her bir grup için 15 hastanın çalışmaya alınmasının yeterli olacağını gösterdi ($\alpha=0,05$, $\beta=0,2$). Bütün hastalar onamları alındıktan sonra, postoperatif dönemde ağrılarının değerlendirildiği vizüel analog skala (VAS) ve HKA uygulaması hakkında bilgilendirildi. HKA cihazını kullanamayacak durumda olanlar, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri kullananlar hastalar, opioid bağımlısı olanlar, intrakranyal basınç artışı olanlar, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlar, geçirilmiş gastrointestinal yan etki öyküsü (ülser, kanama vb.) olanlar çalışmaya alınmadı.

Premedikasyon için 2,5 mg midazolam ve 0,5 mg atropin sülfat (IM) olarak uygulandı. Anestezi induksiyonu 2 mg/kg⁻¹ propofol, 0,1 mg/kg⁻¹ vekuromyom, 2 µ/kg⁻¹ fentanil ile idame %50 N₂O-O₂ karışımı ve %6-8 desfluran, 0,03 mg/kg dozlarında vekuromyom ile sağlandı. Hastalar dört gruba ayrıldı.

1. Grup I (n=15): 1 mg/kg tramadol Hidroklorür (HCl) yükleme dozu,

2. Grup II (n=15): 50 mg deksketoprofen trometamol (25 mg 2x1, 12 saat arayla),

3. Grup III (n=15): 75 mg deksketoprofen trometamol (25 mg 3x1, 8 saat arayla)

4. Grup IV (n=15): 100 mg deksketoprofen trometamol (50 mg 2x1, 12 saat arayla)

İlaçların ilk dozları operasyonun bitmesinden 30 dk önce intravenöz (IV) olarak uygulandı. Serivise alınan tüm hastalarda HKA cihazı 2 mg/mL konsantrasyonda tramadol HCl olacak şekilde 25 mg bolus doz, 30 dk kilitli kalma süresi ve 100 mg dört saatlik maksimum doz ayarlanarak postoperatif HKA tedavisine başlandı. Bulantı/kusma skalası

2 ve üzerinde olan veya bulantıyı tolere edemeyen hastalara IV 10 mg metoklopramid uygulanması planlandı. Hastaların derlenme ünitesinde ve servislerinde HKA başladıktan sonra bir, altı, 12 ve 24. saatlerde; ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH), dakika solunum sayısı (DSS), VAS skoru, Ramsay Sedasyon Skoru (RSS), bulantı/kusma ve kullanılan tramadol miktarı kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social sciences for Windows 17.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında one-way ANOVA testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi ve Dunnett testi kullanıldı. Normal dağılım ve homojenlik göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun testinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired-Samples t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

ASA I-II risk grubundan alt ekstremite cerrahisi geçiren 60 hastanın alındığı bu çalışmada, demografik veriler ve cerrahi süreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Gruplar arası karşılaştırmada OAB açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmazken grup içi değerlendirmede; tüm gruplarda derlenme ünitesindeki değer ile karşılaştırıldığında HKA başladıktan sonraki tüm değerler anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$); Grup II'de 1. saat ile 6 ve 24. saat değerleri; Grup IV'te ise 1 ve 6. saat değerleri ile 12 ve 24. saat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 1).

KAH'de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, grup içi değerlendirmede; Grup I ve Grup II'de derlenme ünitesindeki değerlere göre altı, 12 ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). Grup III ve Grup IV'te derlenme ünitesindeki değerlere göre diğer ölçüm saatlerindeki değerler anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$) (Şekil 2).

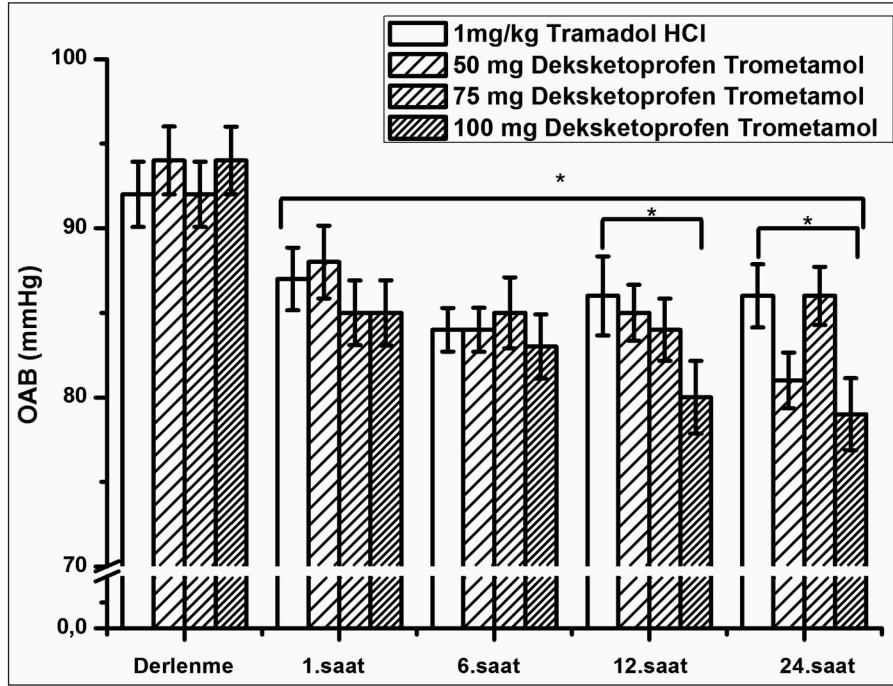
Tüm gruplarda HKA başladıktan sonraki DSS, derlenme ünitesindeki sayıya göre anlamlı olarak düşük saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada ise bir fark tespit edilmedi (Şekil 3). RSS'ye göre derlenme ünitesinde Grup II'de altı, Grup III'te beş hasta ajite olarak, diğer ölçüm saatlerinde ise tüm hastalar koopere-sakin olarak değerlendirildi (Tablo 2).

Hiçbir hastada "tedaviye dirençli şiddetli bulantı/kusma" görülmedi. Derlenme ünitesinde Grup I'de iki, Grup III'te bir hastada; 1. saatte ise Grup I'de iki, Grup IV'te bir hastada orta-şiddetli bulantı/kusma görüldü. Bu hastalara 10 mg metoklopramid ile müdahale edildi. Diğer değerlendirme saatlerinde grupların hiçbirinde bulantı/kusma görülmedi (Tablo 3).

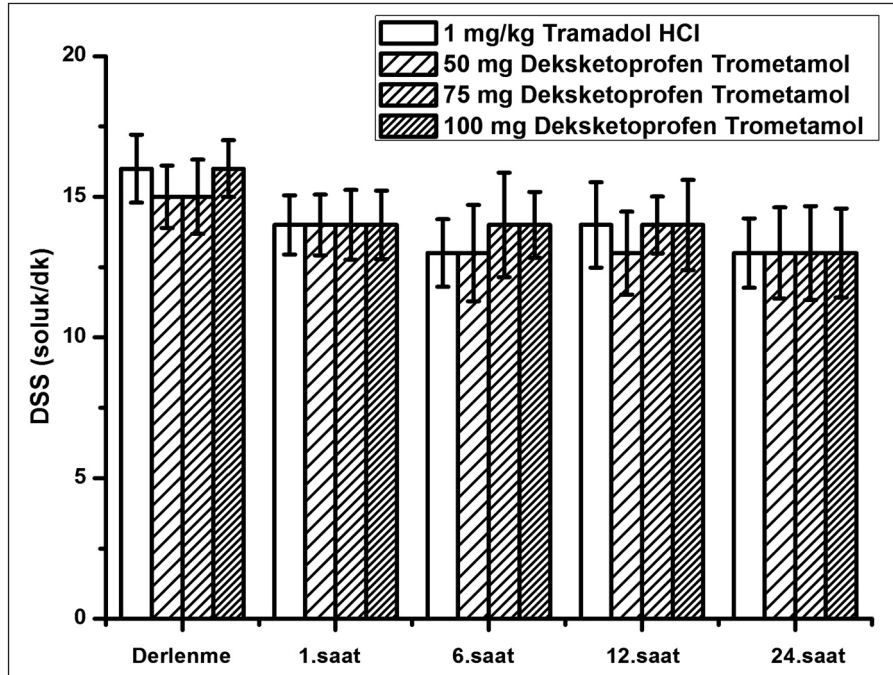
TABLO 1: Hastaların demografik verileri, ASA sınıflaması değerlerinin gruplara göre dağılımı [ort±SS, n (%)].

	Grup I (n=15)	Grup II (n=15)	Grup III (n=15)	Grup IV (n=15)
Yaş (yıl)	32,93±8,43	30,40±10,14	33,20±11,61	33,33±11,41
Vücut ağırlığı (kg)	75,06±5,45	68,86±4,91	70,20±8,77	72,73±8,06
Boy (cm)	172,93±5,45	170,13±6,01	169,66±4,62	173,40±6,95
Cerrahi süre (dk)	105,00±42,59	105,00±25,91	92,66±18,30	118,33±35,03
ASA				
I	13 (%86,6)	13 (%86,6)	13 (%86,6)	10 (%66,6)
II	2 (%13,3)	2 (%13,3)	2 (%13,3)	5 (%33,3)

ASA: "American Society of Anesthesiologist", SS: Standart sapma.



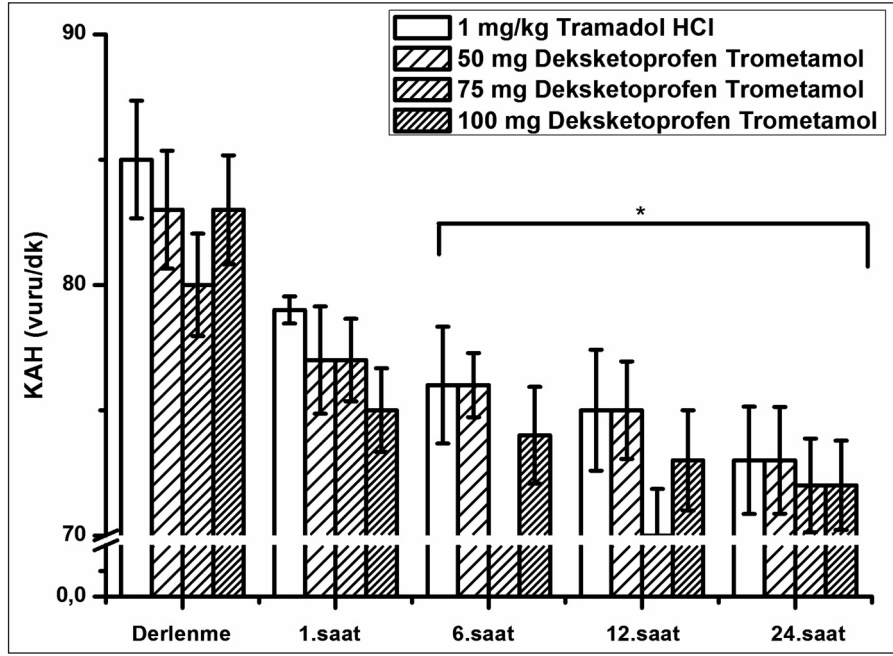
ŞEKİL 1: Grupların ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin zamana göre değişimi.
* $p < 0.05$ tüm gruplarda derlenme ünitesi ile diğer ölçüm saatlerindeki değerler karşılaştırıldığında.



ŞEKİL 3: Grupların ortalama dakika solunum sayısı (DSS)'nin zamana göre değişimi.

Gruplar arası karşılaştırmada derlenme ünitesinde Grup I ve IV'ün VAS değerleri Grup II ve III'ten düşük tespit edilirken; 1. saatte Grup I VAS

değeri Grup II ve III'ten, Grup IV'ün VAS değerleri Grup II'den düşük saptandı. Altıncı saatte Grup I'in VAS değerleri ile diğer grupların VAS



ŞEKİL 2: Grupların ortalama kalp atımı hızı (KAH) değerlerinin zamana göre değişimi.

* $p < 0.05$ grup I ve grup II'de derlenme ünitesi ile 6,12,24. saat değerleri karşılaştırıldığında.

TABLO 2: Grupların derlenme ünitesindeki Ramsay-Sedasyon Skoru.

	Ajite	Koopere-sakin	Uykuya eğilimli
Grup I	2	10	3
Grup II	6	9	-
Grup III	5	9	1
Grup IV	1	11	3

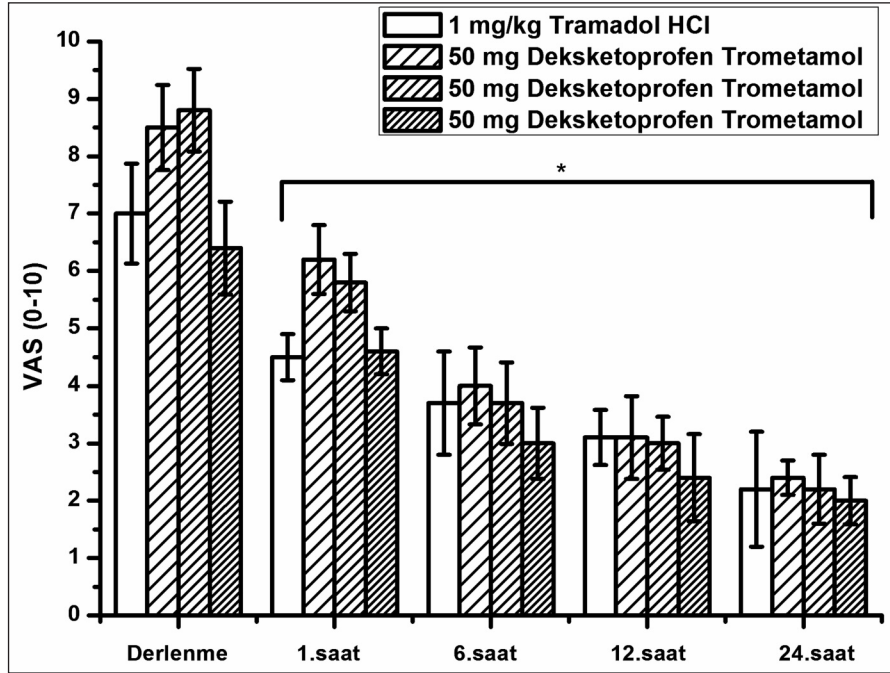
değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmaz iken, Grup IV'ün VAS değerleri Grup II'den düşük saptandı. Diğer ölçüm saatlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi. Grup içi değerlendirmede; grupların tümünde derlenme ünitesi VAS değerleri ile karşılaştırıldığında diğer

ölçüm zamanındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$). Grup I, Grup III ve Grup IV'ün VAS değerleri 6. saatten sonra; Grup II'nin VAS değerleri 12. saatten sonra 4'ün altında saptandı (Şekil 4).

Grupların kullanmış oldukları toplam tramadol HCl miktarı değerlendirildiğinde; Grup I ile Grup II arasında istatistiksel anlamda fark yok iken ($p > 0,05$), Grup I ve II'de tüketilen tramadol HCl miktarı Grup III ve IV'ten yüksek, Grup III'te tüketilen miktar ise Grup IV'ten yüksek saptandı. Grup I ile karşılaştırıldığında tüketilen tramadol miktarı Grup II'de %4,82, Grup III'te %24,10 Grup IV'te ise %50,61 oranında azalma göstermektedir

TABLO 3: Grupların bulantı-kusma skoru.

		Bulantı/kusma yok	Yalnızca bulantı	Orta-şiddetli bulantı/kusma
Grup I	Derlenme	8	5	2
	1. saat	12	1	2
Grup II	Derlenme	13	2	-
	1. saat	15	-	-
Grup III	Derlenme	12	2	1
	1. saat	14	1	-
Grup IV	Derlenme	11	4	-
	1. saat	13	1	1



ŞEKİL 4: Grupların ortalama vizüel analog skala (VAS) değerlerinin zamana göre değişimi.

*p<0,05 tüm gruplarda derlenme ünitesi ile diğer ölçüm saatlerindeki değerler karşılaştırıldığında.

(p<0,05). Grup III'te kullanılan tramadol HCl miktarı Grup II'ye göre %20,26 oranında azalma gösterdi. Grup IV'te ise %48,11 oranında azalma gösterdi (p<0,05). Grup IV'te kullanılan tramadol HCl miktarı Grup III'e göre %34,93 oranında azalma gösterdi (p<0,05) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Ortopedik alt ekstremitte cerrahisinde postoperatif analjezi ihtiyacının fazla olması ve opioidlere NSAİİ eklenmesinin opioid tüketimini azaltarak yan etkileri azaltıp etkili analjezi sağlaması nedeni ile bu çalışmada HKA'da tramadol infüzyonuna deksketoprofen eklenmiştir. Yapılan literatür taramasında deksketoprofenin kullanımında farklı dozlar uygulandığı görülmüş ve çalışmalarda sık kullanılan dozların opioid tüketimine ve VAS skoru na etkisi değerlendirilmiştir. Hastalar dört gruba ayrılarak 100 mg (50 mg 2x1), 75 mg (25 mg 3x1) ve 50 mg (25 mg 2x1) deksketoprofen uygulanan hastalar sadece tramadol infüzyonu uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, 100 mg deksketoprofen trometamol uygulanan Grup IV'ün VAS değerleri diğer gruplardan anlamlı şekilde

TABLO 4: Hastaların toplam tramadol tüketimi.

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Tramadol (mg)	415±213,6	395±192,7	315±178,3	205±181,4

düşük bulunmuştur. (p<0,05) (Şekil 4). Bu çalışmada, VAS değerlerindeki düşüğe paralel olarak KAH ve OAB değerleri de derlenme ünitesindeki değerlere oranla daha düşük saptanmıştır.

Preemptif analjezi uygulanan 80 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, NSAİİ'lerin IV opioidlerin, ketaminin, epidural, kaudal, spinal uygulamaların ve lokal anestetik infiltrasyon yöntemlerinin preemptif ve ameliyat sonrası uygulamalarının analjezik yönden farklı olmadığı gösterilmiştir.⁹ Düşük doz opioid ile birlikte NSAİİ'lerin kullanıldığı multimodal analjezi teknikleri preemptif analjezi için popüler olmaktadır.^{10,11} Majör abdominal cerrahi sonrası hasta kontrollü tramadol uygulamasına IV diklofenak, lornoksikam ve deksketoprofen eklenmesinin, yalnız tramadol kullanımına göre daha düşük ağrı skorları, daha az tramadol tüketimi, ek analjezik gereksinimi ve yan etki sağladığı gösterilmiştir.¹²

Cobby ve ark., histerektomi sonrası orta ve ciddi postoperatif ağrı tedavisinde, opioide NSAİİ eklenmesinin analjezi kalitesini artırdığını, postoperatif opioid tüketimini ve opioide bağlı gelişen yan etkileri azalttığını göstermişlerdir.¹³ NSAİİ'nin etkinliği uygulama zamanına ve yoluna, cerrahi girişimin tipine bağlıdır. Preoperatif IV uygulama postoperatif erken dönemde IM uygulamaya göre daha etkin iken, oral uygulama geç dönemde daha etkindir.^{8,14}

Deksketoprofen ketopropene göre daha lipofilik olup, maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 25-75 dk'dır. Deksketopropene trometamol tuzunun eklenmesi, serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırarak oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır. Deksketoprofenin zirve plazma konsantrasyonunun (C_{max}) çok yüksek olması, en yüksek plazma konsantrasyonuna en kısa sürede ulaşması, akut ağrıda kullanım imkânı sağlamaktadır.¹⁵ Akut ağrısı nedeni ile iki gün, günde iki kez 50 mg IMdeksetoprofen uygulanan hastalarda yan etki görülmeden etkin analjezi sağlanmıştır.¹⁶

Deksketoprofen ile ilgili çalışmalarda analjezikler ile sinerjik etkinlik 12,5-100 mg dozlarında gösterilmiştir.^{17,18}

Elektif laparotomi uygulanan hastalara preempatif olarak uygulanan IV 50 mg deksetoprofen trometamolün postoperatif morfin kullanımını azaltarak etkin bir analjezi sağladığı bildirilmiştir.¹⁹ Mandibulaya gömülü üçüncü molar dişin çekiminden sonra orta-şiddetli ağrısı olan 210 hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, tek doz deksetoprofen 12,5 mg, 25 mg, 50 mg ve ketoprofen 50 mg etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. Deksetoprofenin 25 ve 50 mg dozlarının analjezik etkisinin 30 dk içerisinde başladığı ve bu etkisinin altı saat kadar sürdüğü görülmüştür. Ketoprofen 50 mg'ın deksetoprofenin yüksek dozlarına benzer seviyede analjezik etki gösterdiği, fakat etkisinin daha geç başladığı gösterilmiştir.²⁰

Elia ve ark.nın yaptığı bir meta-analizde ise multimodal analjezide tek doz NSAİİ'nin yeterli etki sağlamadığı, bu nedenle multipl doz NSAİİ'nin kullanılması gerektiği belirtilmiştir.²¹ Genel anestezi altındaki diz-kalça replasmanı sonrası IV verilen

deksetoprofen ve ketoprofenin etkinlik ve güvenirliliği karşılaştırılmış, her iki ilacın analjezik etkinliğinin eşit olduğu, kurtarıcı analjezi ihtiyacının fazla olması nedeni ile bu tip cerrahilerde analjezi için multimodal yaklaşımın gerekli olduğu kanısına varılmıştır.¹⁶

Kalça veya diz protezi yapılan 172 hastaya postoperatif IM 12 saat arayla iki doz uygulanan 50 mg deksetoprofen trometamol ve 100 mg ketoprofen analjezik, etkinlik, opioid tüketimi ve yan etkiler açısından karşılaştırılmış ve bu iki ilacın postoperatif ağrı skorlarının ve yan etkilerinin benzer olduğu, total opioid tüketimini kontrol grubuna göre üçte bir oranında azalttığı bulunmuştur. Elli mg deksetoprofenin morfin tüketimine olan etkisi ketoprofen ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ama kontrol grubuna göre postoperatif opioid kullanımını azalttığı, bulantı/kusma insidansını düşürdüğü, uyku kalitesinde düzelleme sağladığı ve daha az sedasyona neden olduğu saptanmıştır.²² Yapılan bir çalışmada, deksetoprofenin analjezik etkisi 30 dk içinde başlarken, ketoprofenin etkisi daha geç başlamıştır.²⁰ Preklinik çalışmalarda çok daha düşük dozda etkin bulunmasına rağmen, şu anda klinik çalışmalarda deksetoprofenin 25 mg'ı, ketoprofenin 50 mg'ına eş değer kabul edilmektedir.⁶ Deksetoprofenin 25 mg'ı, 12,5 mg'a göre daha etkin bulunmuş, fakat 25 mg ile 50 mg arasında analjezik etkinlik açısından fark bulunmamıştır.²⁰

Parenteral deksetoprofen 50 mg ile tedavi, ras-ketoprofen 100 mg, diklofenak 75 mg ve tramadol 100 mg'inkine benzer, morfinden koruyucu etki ile ilişkili bulunmuştur. Morfin tüketimindeki azalma, ortopedik cerrahide yaklaşık %33 ve abdominal jinekolojik cerrahide yaklaşık %50 oranındadır.²⁰ Çalışmamızda tramadol HCl miktarı 100 mg deksetoprofen uygulanan grupta en düşük olarak saptanmıştır. Grup I ile karşılaştırıldığında tüketilen tramadol HCl miktarı Grup II'de %4,82, Grup III'te %24,10, Grup IV'te %50,61 oranında azalma göstermektedir. Grup II ile karşılaştırıldığında Grup III'de %20,26, Grup IV'te ise %48,11 oranında bir azalma göstermektedir. Grup IV'de ise Grup III'e göre %34,93 oranında azalma göstermektedir.

Hasta kontrollü analjezi yöntemiyle kullanılan opioidlerin dozuna bağlı olarak solunum depresyonu, sedasyon, bulantı/kusma, idrar retansiyonu ve kaşıntı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Farklı cerrahiler sonrası IV HKA ile analjezi sağlanan yaklaşık 6.000 hastada oluşan yan etkileri incelenmiş ve solunum depresyonu oranı %2, hipoksemi oranı ise %6 olarak belirtilmiştir. Solunum depresyonu için belirtilen en önemli risk faktörleri; bolus dozla beraber bazal infüzyon kullanımı, opioidlerin bolus dozunun 1 mg morfinden veya eş değerinden fazla olması, hastaların 65 yaş üstü, uyku apne sendromlu ve hipovolemik olması, sedatif/hipnotik ilaç kullanımı ve hastalara abdominal cerrahi uygulanmasıdır.²³⁻²⁵ Yüksek doz tramadol HCl'nin solunum sayısında kısa süren hızlı bir düşme yaptığı, buna karşın morfinin neden olduğu solunum sayısı düşmesinin çok daha uzun sürdüğü gösterilmiştir.²⁶ Tramadol HCl'nin solunum hızı, SpO₂ ve kan gazı değerlerinde değişikliğe ve hipoksiye yol açmadan yeterli analjezi oluşturduğu ve bu yönüyle bilinen opioidlere belirgin üstünlük sağladığı öne sürülmektedir.^{26,27} Bu çalışmada, gruplar arası karşılaştırmada derlenme ünitesindeki ve bir, altı, 12. ve 24., saatlerdeki dakika solunum sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır (p>0,05). Grup içi değerlendirmede; Grup I ve Grup II'de derlenme ünitesindeki değerlere göre bir, altı, 12 ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup III'te derlenme ünitesindeki değerlere göre bir, altı, 12 ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,05). Grup IV'de ise derlenme ünitesindeki değerlere göre bir, altı, 12 ve 24. saatlerdeki değerler anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,05) (Şekil 3). Tüm gruplarda ilerleyen saatler içinde analjezinin etkisiyle doğru orantılı bir şekilde solunum sayıları azalmakta ve bu sedasyon derecesiyle de paralellik göstermektedir.

Opioidlere bağlı en sık görülen yan etkilerden sedasyon %28, bulantı %28 olarak bildirilmiştir.²⁵ Tramadol HCl'nin kullanıldığı bir çalışmada, doza bağlı olarak artan sedasyon olduğu bildirilmektedir.²⁷ Parenteral deksketoprofen 50 mg ile dengeli analjezi, morfinden koruyucu etkisi ile daha

iyi uyku kalitesi ve daha az sedasyon ve tramadol 100 mg'a kıyasla daha iyi analjezi sağlanmıştır.²⁰ Bu çalışmada sedasyon skorları değerlendirildiğinde; derlenmedeki ölçümlerde Grup I ve Grup IV'ün skorları aynı iken (derlenmede ajite hâli; Grup I: iki, Grup II: altı, Grup III: beş, Grup IV: Bir hasta) Grup II ve Grup III'ten anlamlı derecede düşük bulundu, diğer saatlerdeki karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2). Derlenme ünitesindeki Grup II ve Grup III hastaların ajitasyonu VAS değerlerinin yüksek olması ile açıklanabilir. İlerleyen saatlerde analjezinin uygulanan tedavi ile artmasıyla ilişkili hastalar "koopere-sakin" olarak gözlemlendi ve bu durum yine Grup I ve Grup IV'te daha önce gerçekleşmiştir, bu da yine VAS değerleriyle uyum göstermiştir. Tramadol HCl'ye bağlı derin sedasyon dört grupta da gözlenmemiştir.

Tramadolün postoperatif bulantı/kusmaya sebep olduğu bilinmektedir.²⁸ Tramadol HCl ile oluşan bulantı/ kusmanın önlenmesi için, genellikle antiemetik ilaçlarla ve yavaş infüzyon şeklinde yapılması önerilir. Ancak unutulmamalıdır ki postoperatif bulantı kusmanın anesteziğin artık etkisi ve cerrahi prosedürler ile de ilişkisi vardır. Tüm hastalara tramadol HCl uygulaması öncesi profilaktik olarak antiemetik uygulanması bulantı / kusma insidansını çok düşürmektedir.²⁹ Tramadol HCl'nin yükleme dozunun 5 dk süresince yapılmasının ve bolus dozlarının 2 dk süresince uygulanmasının bulantı kusmayı azaltacağı bildirilmektedir.³⁰ Hasta kontrollü tramadol uygulamasına IV diklofenak, lornoksikam ve deksketoprofen eklenmediği çalışmada; sadece tramadol uygulanan gruba göre bulantı/kusma insidansının daha az olduğu saptanmış ve bu durum kombine tedavinin düşük ağrı skoru, daha az tramadol kullanımı ve meperidin tüketimini azaltmasına bağlanmıştır.¹¹ Bu çalışmada, Grup I'de derlenme ünitesinde iki, 1. saatte iki olmak üzere dört hastanın bulantı/kusma skoru (BKS) 2 olduğu için 10 mg IV metoklopramid yapılmıştır. Hiçbir hastada-"tedaviye dirençli şiddetli bulantı/kusma" görülmemiştir. Deksketopropene bağlı oluşabilecek gastrointestinal sistem yan etkilerine rastlanmamıştır.

Deksketoprofen ile yapılan birçok çalışmada, karşılaştırılan diğer NSAİİ veya kontrol gruplarına göre yan etkilerin daha az ya da benzer olduğu belirtilmiştir.³¹⁻³³

SONUÇ; ortopedik alt ekstremitte cerrahisi sonrası postoperatif analjezi için 100 mg (50 mgx2) deksketoprofen trometamolün IV uygulanması HKA yönteminde kullanılan tramadol HCl miktarını azaltarak opioide bağlı yan etkileri azaltmakta ve postoperatif analjezi kalitesini artırmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Çalışmanın fikri ve tasarımı: Sait Fatih Öner, Selami Ateş Önal; **Denetleme ve danışmanlık:** Ayşe Belin Özer, Sibel Özcan, Selami Ateş Önal; **Veri toplama ve işleme:** Sait Fatih Öner, Sibel Özcan; **Analiz ve yorum:** Sait Fatih Öner, Sibel Özcan; **Makale yazımı:** Sait Fatih Öner, Sibel Özcan; **Eleştirel inceleme:** Ayşe Belin Özer, Selami Ateş Önal.

KAYNAKLAR

- Ceyhan D, Güleç M.S. [Is postoperative pain only a nociceptive pain?]. *Ağrı* 2010;22(2):47-52.
- Rawal N. Postoperative Pain Management. In: Erdine S, ed. *Pain*. 2nd ed. İstanbul: Nobel Publishing; 2007. p.118-35.
- Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be under-managed. *Anesth Analg* 2003;97(2):534-40.
- Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002;89(3):409-23.
- Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. *Minerva Anestesiol* 2006; 72(3):145-50.
- Sweneeny C, Bruera E. Opioids. In: Melzack R, Wall PD, eds. *Hand Book of Pain Management: A Clinical Companion to Wall and Melzack's Text-Book of Pain*. 2nded. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p.377-96.
- Barbanoj MJ, Antonijoo RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(4):245-62.
- Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008; 8(11): 1-27.
- Dahl JB, Moiriche S. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull* 2004;71(1):13-27.
- Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011; 106(3):292-7.
- Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010; 110(4):1170-9.
- Kılıçkaya R, Güleç E, Ünlügenç H, Gündüz M, Işık G. A comparative study of the efficacy of IV dexketoprofen, lornoxicam, and diclofenac sodium on postoperative analgesia and tramadol consumption in patients receiving patient-controlled tramadol. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2015;43(3):174-80.
- Cobby TF, Crighton IM, Kyrikaides K, Hobbs GJ. Rectal paracetamol has a significant morphine sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth* 1999;83(2):253-6.
- Sweetman BJ. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol. *Acute Pain* 2003;4(3-4):109-15.
- Barbanoj MJ, Antonijoo RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(4):245-62.
- Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig* 2006;26(9):517-28.
- Ozer AB, Erhan OL, Keles E, Demirel I, Bestas A, Gunduz G. Comparison of the effects of preoperative and intraoperative intravenous application of dexketoprofen on postoperative analgesia in septorhinoplasty patients: randomised double blind clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(13): 1828-33.
- 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(4):520-6.
- Kadioğlu AG, Türker G, Gurbet A, Demirci A, Hülagü İ. [Analgesic efficacy of pre-emptive dexketoprofen on postoperative pain after elective laparotomy]. *Turk J Anaesth Reanim* 2013;41(3):75-9.
- McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(12 Suppl):46-54.
- Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103(6): 1296-304.
- Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(2):126-33.
- Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87(1): 36-46.
- Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008;101(6):832-40.
- Etches RC. Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: a review of eight cases. *Can J Anaesth* 1994; 41(2):125-32.
- Vickers MD, O'Flaherty D, Szekeley SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992;47(4):291-6.
- Keskinbora K, Aydınlı I. [An atypical opioid analgesic: Tramadol]. *Ağrı* 2006;18(1):5-19.
- Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drug* 2000;60(1): 139-76.
- Stevens AJ, Woodman RJ, Owen H. The effect of ondansetron on the efficacy of postoperative tramadol: a systematic review and meta-analysis of a drug interaction. *Anaesthesia* 2015;70(2):209-18.
- Stamer UM, Maier C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschik E, Lehmann KA. Tramadol in the management of postoperative pain: a double-blind, placebo and active drug-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14(6):646-54.
- Tuncer S, Reisli R, Keçecioglu M, Erol A. [The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy]. *Ağrı* 2010; 22(3):98-102.
- Yazar MA, Inan N, Ceyhan A, Sut E, Dikmen B. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2011;23(3):193-7.
- Jamdade PT, Porwal A, Shinde JV, Erram SS, Kamat VV, Karmarkar PS, et al. Efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen in postoperative pain management following hernia repair surgery. *Anesthesiol Res Pract* 2011;2011:579038.