



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

PREGABALİNİN AKSİLLER BLOK SONRASI  
POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİSİ

Dr. Özden ÖZKURT PÜRCÜ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

PREGABALİNİN AKSİLLER BLOK SONRASI  
POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİSİ

Dr. Özden ÖZKURT PÜRCÜ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Belgin YAVAŞCAOĞLU

BURSA – 2011

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	10
Bulgular	14
Tartışma ve Sonuç	20
Kaynaklar	28
Teşekkür	34
Özgeçmiş	35

## ÖZET

Çalışmamızda; aksiller blok ile el ve ön kol cerrahisi geçirecek olgularda, preoperatif 1 saat önce tek doz alınan 150 mg pregabalinin; hemodinamik ve solunumsal parametreler, aksiller blok karakteristikleri ve postoperatif analjezi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Prospektif, plasebo kontrollü ve çift kör olarak planlanan çalışmamıza; ASA I-II grubu, 18-65 yaş arası 60 olgu dahil edildi. Olgular randomize edilerek Grup P (n=30) ve Grup K (n=30) olarak eşit iki gruba ayrılarak cerrahiden 1 saat önce Grup P olgularına 150 mg pregabalin, Grup K olgularına plasebo tablet verildi. Rutin monitörizasyon sonrası; 100 mg bupivakain, 200 mg lidokain ve 10 ml serum fizyolojik ile aksiller blok uygulandı. Tüm olguların solunum ve hemodinamik parametreleri, oksijen satürasyonları, aksiller blok karakteristikleri, Ramsay Sedasyon Skorları, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar, Sözel Numerik Skala (Verbal Rating Scale=VRS) postoperatif ağrının şiddeti, ilk ağrı başlama ve ilk analjezik gereksinim zamanları kaydedildi.

Hemodinamik ve solunumsal parametreler, aksiller blok karakteristikleri, postoperatif ilk ağrı başlama ve ilk analjezik gereksinim süreleri gruplar arası benzer bulunurken; postoperatif dönemde bakılan VRS skorları 4. ve 6. saatlerde Grup P' de daha düşük bulundu ( $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ). Ayrıca ilk 24 saatte Grup K' da 1 olgunun, Grup P' de ise 9 olgunun analjezik gereksinimi olmadı ( $p=0.012$ ).

Aksiller blok ile el ve ön kol cerrahisi geçirecek olgularda preoperatif cerrahiden 1 saat önce alınan tek doz 150 mg pregabalinin; hemodinamik ve solunumsal yanıtlar ile aksiller blok karakteristiklerini etkilemeksizin postoperatif erken dönemde postoperatif ağrıyı ve analjezik gereksinimini azalttığı kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** pregabalin, postoperatif analjezi, aksiller blok

## SUMMARY

### Effects of Pregabalin on Postoperative Analgesia After Axillary Block

In this study, we evaluated the effects of single dose 150 mg Pregabalin administered preoperatively on hemodynamic and respiratory parameters, block characteristics and postoperative analgesia to the patients who undergo hand and forearm surgery under axillary block.

In this prospective, placebo-controlled and double-blinded study, ASA I-II, aged between 18-65, 60 patients were included. The patients were randomly divided into two equal groups: Group P (n=30) received 150 mg Pregabalin and Group C (n=30) received placebo capsule 1 hour before the surgery. After routine monitoring, axillary block was performed with 100 mg bupivacaine, 200 mg lidocaine and 10 ml saline. Respiratory and hemodynamic parameters, oxygen saturation, axillary block characteristics, Ramsay Sedation Scores, intraoperative and postoperative complications, severity of postoperative pain with Verbal Rating Scale (VRS), first postoperative pain and analgesic requirement time of all patients were recorded.

While the hemodynamic parameters, characteristics of axillary block, first postoperative pain and analgesic requirement time were similar between the groups, postoperative 4. and 6. hour VRS scores were lower in Group P ( $P=0.002$ ,  $P=0.002$ ). Also 1 patient in Group C and 9 patients in Group P didn't require any analgesics in first 24 hour ( $p=0.012$ ).

We concluded that a single dose of 150 mg Pregabalin given one hour before axillary block for hand and forearm surgery reduces postoperative pain and analgesic requirements in early postoperative period without altering the axillary block characteristics.

**Key words:** pregabalin, postoperative analgesia, axillary block.

## GİRİŞ

Periferik sinir blokları, üst ve alt ekstremitte cerrahisinde uygulanan rejyonal anestezi tekniklerindedir (1). Aynı zamanda oluşturdukları postoperatif analjezi, daha az fizyolojik hasar, postoperatif hızlı iyileşme ile birlikte genel anesteziye bağlı ventilasyon/entübasyon zorluğu olmaması ve bulantı, kusma, aspirasyon gibi komplikasyonların görülmemesi nedeniyle genel anesteziye göre daha avantajlı tekniklerdir (2).

Aksiller brakial pleksus blokajı ilk olarak 1911 yılında Hirschel tarafından tarif edilmiştir. Günümüzde spinal anesteziden sonra en sık uygulanan rejyonal anestezi tipidir ve hasta tarafından diğer tekniklere göre daha iyi tolere edilir. Aksiller teknikte el, el bileği ve ön kolun rejyonal bloğu sağlanmaktadır (3). Sinir hasarı, hematom, intravasküler enjeksiyon gibi komplikasyonlar diğer yaklaşımlara göre oldukça az görülür (1).

Üst ekstremitte periferik sinir bloklarından aksiller yaklaşımla brakial pleksus bloğu; el, el bileği, ön kol cerrahisi için uygun bir rejyonal anestezi tekniğidir (1).

Üst ekstremitenin duyu ve motor inervasyonu; C<sub>5</sub>- C<sub>8</sub> ve T<sub>1</sub>'in ventral dalları ile C<sub>4</sub> ve T<sub>2</sub>'den gelen küçük dallardan oluşan servikal pleksus ile sağlanır. Bu pleksusun kökleri, subklavian arterle birlikte anterior ve median skalen kaslar arasından geçer. Burada fasya, nörovasküler kılıf oluşturacak şekilde sinir ve arteri sarar. Bu nörovasküler kılıf brakial pleksus bloklarının başarısında ve bloğun sınırlarını belirlemede önemlidir. Skalen fasya daha sonra aksiller kılıf olarak aksilla bölgesine devam eder. Aksiller arterin orta kısmı hizasında, brakial pleksus dalları kordlar halini alır (3). Bu kordlar, aksiller arterle ilişkisine göre lateral, mediyal ve posterior kord olarak adlandırılırlar.

Lateral kord, mediyal sinirin lateral başı ve muskulokutanöz siniri; mediyal kord, mediyal sinirin mediyal başı ve ulnar siniri; posterior kord ise aksiller sinir ve radyal siniri oluşturur.

Brakial pleksusu oluşturan sinirlerde, motor sinir liflerinin periferde, duyuusal sinir liflerinin merkezde yer alması nedeniyle bloğun gelişimi şöyledir: Omuz ve üst kolda motor paralizi, üst kolda duyu kaybı, ön kolda motor paralizi, ön kolda duyu kaybıdır (1).

Brakial pleksus bloğu; supraklavikuler, infraklavikuler, interskalen ve aksiller brakial pleksus blokajı ile gerçekleştirilebilir.

Aksiller blok için en önemli rehberler; korakobrakial kas ve aksiller arterdir. Diğer dört parametre ise kılıfın geçildiğinin hissedilmesi, parestezi oluşması, artere girildiğinin görülmesi, nörostimulatör kullanılıyorsa kas hareketlerinin gözlenmesi ve son yıllarda uygulamaya giren ultrasondur. Bunlardan parestezi oluşması ve artere girildiğinin görülmesi artık günümüzde terk edilmiştir (3).

Rejyonel anestezi tekniklerinin ponksiyon yerinde ağrı, iğne korkusu ve yapılan işlemin hatırlanması gibi dezavantajları vardır. Bunlar analjezi, anksiyoliz ve sedasyon ile amnezi sağlanarak azaltılabilir (4).

Postoperatif ağrı; cerrahi travmaya bağlı ortaya çıkan inflamatuvar sürecin de eşlik ettiği ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır (5).

Ağrılı uyarıları üst merkezlere geçirmede, dorsal boynuzda başlıca iki tip nörotransmitter rol almaktadır. Bunlar glutamat ve nöropeptidlerdir. Glutamat bu eksitatuvar etkisini N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörünü kullanarak gösterir. Nosiseptif uyarıyı taşıyan 2. grup nörotransmitter ise nöropeptidlerdir. Bu nöropeptitler arasında P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin ve kalsitonin ilişkili peptid (Calsitonin-Gen Related Peptid =CGRP) sayılabilir. Ağrılı olmayan uyarının ağrıya yol açması yani allodinide; arka boynuzdaki bu nörotransmitter ve nöroregülatuar maddelerin sensitizasyondaki rolü de tespit edilerek, etkileri ortaya konmuştur. Nosiseptif transmisyon ya da modülasyonda yer alan başka reseptörler de vardır. Bunlar opioid ( $\mu, \kappa$ ), gama - amino bütirik asit (GABA), serotonin ve adenosin reseptörleridir (6).

Pregabalin ve gabapentin ile hayvan modellerinde yapılan bazı çalışmalarda; bu ilaçların nöropatik ağrı ve sinir kesisi, immun antijen enjeksiyonu, herpes enfeksiyonu, artrit, diyabet, ısıya bağlı hasar, postoperatif

ağrı gibi inflamasyon durumlarında nosiseptif davranışları azalttığı bildirilmiştir (7-14). Bunun tersine ne pregabalin ne de gabapentinin akut nosiseptif cevapları değiştirmedini belirten çalışmalar da vardır (15, 16). Yapılan bazı çalışmalar; inflamasyon ya da nöropatik ağrı sırasında substans P, CGRP miktarı ve salınımında artış olduğunu göstermiştir (17-23). Bu nörotransmitterlerin artmış salınımı cAMP kaskadı ve/veya protein kinaz C aktivasyonu ile kendini gösterir. Sensitizasyonun protein kinaz A ve C yollarının aktivasyonu ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (24-26).

Fehrenbacher ve ark.'nın (27) sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; pregabalin ve gabapentin kullanımı ile sıçan spinal dokularında substans P ve CGRP salınımının sadece inflamasyon ya da protein kinaz C aktivasyonu sırasında azaldığı belirtilmiştir.

Nosiseptif impulsu aktive eden bir sistem olduğu gibi bu impulsu inhibe eden özel bir sistem (endojen analjezi sistemi) de vardır ve bu sistemi aktive eden nosiseptif uyarılardır. Nosiseptif sistem aktive olduğunda sürekli olarak inhibe edici sistemin kontrolindedir. Çünkü afferent impuls eksitasyona paralel olarak spinal ve supraspinal seviyede inhibisyonu başlatmaktadır. Bir başka deyişle spinal kord nöronlarının eksitasyon derecesini, afferent uyarı ile inhibisyon arasındaki etkileşim belirler (28). Ayrıca afferent impulsun inhibisyonu biraz gecikmeli de olsa periferde de olmaktadır. Kısaca, nosiseptif impuls endojen analjezi sistemi ile hem santralde (spinal ve supraspinal) hem de periferde inhibe edilmektedir.

Spinal ve supraspinal inhibisyonda başta peptidler (endorfin, enkefalin, dinorfin, orfanin FQ), inhibitör amino asitler (GABA, glisin) ve monoaminler (noradrenalin, 5-Hidroksitriptamin) olmak üzere, pürinler (adenosin) ve inhibitör nöropeptidler (galanin, nöropeptid Y) de rol oynarlar. Periferik inhibisyonun mediatörleri ise; opioid peptidler, antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-3) ve somatostatindir.

Günümüzde postoperatif ağrının kontrol altına alınabilmesi için dengeli yani multimodal analjezi oldukça sık kullanılır. Multimodal analjezi; daha güçlü analjezi ve daha az yan etki için etki mekanizması farklı iki



analjeziğin bir arada kullanılmasıdır (29). Ağrı oluşumundaki farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi sinerjik etkileşimle analjezik gereksinimini azaltacağı gibi, başarılı bir analjezi de sağlayacaktır. Multimodal analjezide nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı opioid gereksinimini %30 kadar azaltabilir. Burada amaç; opioid gereksinimini azaltmaktır. Santral bloklar, periferik bloklar, intraartiküler, insizyonel ve infiltratif uygulamalarla lokal anesteziğin kullanımı; peroperatif ve postoperatif analjezik gereksinimini etkin biçimde azaltır. Özellikle periferik nöral blok tekniklerinde, opioid ve nonopioid analjeziklerle kombine dengeli analjezi rejimlerine sık başvurulur. Son yıllarda pregabalın de postoperatif analjezinin multimodal yönetiminde kullanıma girmiştir (30-36). Ayrıca ketamin, gabapentin, klonidin gibi yardımcı ilaçlara da başvurulabilir (37). Postoperatif ağrının azaltılmasını amaçlayan bir çok çalışmada; gabapentinoid (pregabalın ve gabapentin) ilaçların multimodal analjezideki önemi vurgulanmakta, opioid gereksinimini azaltması yanında kronik ağrı gelişimini önlemede de kullanılabileceği belirtilmektedir (31, 33, 36, 38-40).

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani "Preemptif Analjezi" kavramı ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Woolf ve Chong (41) yaptıkları deneysel çalışmalarla; streten önce uygulanan antinosiseptif tedavi ile afferent iletide meydana gelen değişiklikleri engelleyerek "Preemptif analjezi" adı verilen kavramın doğmasına yol açmıştır. Preemptif analjezi bir yandan periferik sensitizasyon ve santral sensitizasyonu engellerken, diğer yandan da inflamatuvar ve nöropatik ağrı tiplerini de önleyebilmektedir (36, 42). Preemptif analjezi, insizyon ve inflamatuvar hasara bağlı oluşacak ağrıdan korunmak ya da oluşacak ağrıyı azaltmak için, söz konusu ağrının yol açacağı mekanizmaları ortaya çıkmadan önlemek amacıyla izlenen yoldur. Burada amaç; ağrılı uyarana karşı oluşan periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek primer ve sekonder hiperanaljeziyi, allodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptör alan değişikliklerini azaltmaktır. Cerrahi öncesi uzun etkili analjezik kullanılması periferik sinir sistemindeki sensitizasyon sürecini önleyip, postoperatif ağrının devamını ve de derecesini azaltabilir (43). Preemptif

analjezinin etkin bir yöntem olduğunu savunanlar postoperatif analjeziye yaklaşımın hem insizyonel hem de inflamatuvar hasarı kapsamaması gerektiğini savunmaktadır (44). Pasqualicci'ye (45) göre preemptif analjezi ile ilgili çalışmalardaki farklı sonuçların elde edilmesinde en önemli nedenin; konunun sadece cerrahi öncesinde başlanan analjezi olarak algılanılarak yeterli analjezik düzey ve yoğunluğa erişilmemesi ve analjezinin preoperatif dönemden başlayarak postoperatif döneme kadar sürdürülebilmesidir. Kissin (43); fizyolojik ağrı tedavisinde yeri olmayan, ancak santral sensizitasyon sürecini değiştirerek patolojik ağrıya etkili olabilen ajanlara dikkat çekmektedir. Sonuç olarak; glutamat reseptör agonistleri ile direkt etki veya afferent yolun blokajı ile indirekt etki yaparak santral sensizitasyon önlenir. Bu iki yolun kombine edilmesinin klinik sonuçlardaki iyileşmeyi belirgin olarak arttırabileceğini ileri sürmüştür. Chizh ve ark.'nın (46) sağlıklı gönüllülerde elektriksel olarak oluşturulan hiperanaljezi modellerinde; tekrarlayan oral pregabalin dozlarının hiperanaljezi ve allodiniyi azalttığı, bunun periferik nosiseptör sensitizasyonu ile ilgili olmayıp, santral sensitizasyonu azaltarak etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca santral sensitizasyonun nöropatik ve kronik ağrı oluşumunda da etkisi olduğu vurgulanmıştır.

Postoperatif hastalarda allodini ve hiperanaljezinin nedeninin; santral nöronların postoperatif sensitizasyonu sonucu oluşabileceği gözlemlenmiştir (47). Moiniche ve ark. (48), preemptif analjezi amacıyla preinsizyonel ve postinsizyonel yöntemlerin karşılaştırıldığı 80 çalışmayı ele alarak bunları; uygulama metodu ve uygulanan ajana göre sınıflamıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, intravenöz opioidler, NMDA reseptör antagonistleri, çeşitli kaudal, epidural, spinal uygulamaları, periferik lokal anestezi uygulamaları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Sonuçta hiçbir uygulamada preinsizyonel analjezi uygulanmasının postinsizyonel analjezi uygulamasına göre bir üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Ancak "Preemptif analjezi yararsızdır" çıkarımının aksine Moiniche'in bu derlemedeki çıkarımı; preemptif analjezi ile ilgili yeni çalışmaların analjezi zamanlaması yerine, ağrı hipersensitivitesinin önlenmesine yönelik olması gerektiğidir. Niv ve ark. (49)

ise preemptif analjezi ile klinik olarak fazla önemli olmasa da istatistiksel olarak anlamlı derecede yararlılık gözlenebileceğini bildirmişlerdir.

Preemptif analjezinin, özellikle multimodal analjezik müdahaleler ile santral sensitizasyonu önlemek için kullanılması, hem akut hem de kronik postoperatif ağrıyı azaltabilmektedir (50). Sonuç olarak; cerrahi uyarıya bağlı olarak, santral sinir sistemi yollarındaki değişiklikler veya santral nöroelastikiyet postoperatif ağrıyı güçlendirir, yani hiperanaljezik durum oluşabilir.

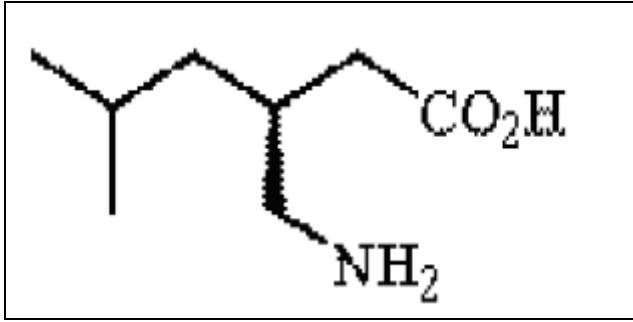
Başarılı bir postoperatif analjezinin, ağrıdan dolayı hastada meydana gelen; rahat soluk alıp verememe, kardiyovasküler sistemde iş yükünün artması, mobilizasyonun gecikmesi ile tromboembolik olayların gelişmesi, nöroendokrin ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile stres yanıtının artması gibi etkilerinin birçoğunu önlediği bilinen bir gerçektir. Yani bu dönemde ortaya çıkan ağrı, organ fonksiyonlarını etkileyerek morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir (50, 51). İyi sağlanmış bir analjezi hastanın operasyon sonrası konforunu artırması yanında, yetersiz analjeziye bağlı komplikasyonları, hastane yatış süresini ve maliyetin azalmasını sağlamaktadır (52).

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan opioidlerin sedasyon, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (53). NSAİİ' lar bulantı, dispepsi, gastrointestinal kanalda mukozal erozyon, perioperatif akut böbrek yetersizliği, kanama bozuklukları ve anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir (54, 55). Lokal anestezi yöntemleri genelde kısa ömürlü olup girişimsel işlemler gerekmektedir. Rejyonel bloklar, cerrahi alandan kaynaklanan periferik nosiseptif uyarıları baskılayarak santral sensitizasyonu önlemeye yardımcı olmaktadır (56). Abdominal ve ortopedik cerrahi uygulanan olgularda, rejyonel tekniklerin, NMDA antagonistleri gibi antihiperanaljezik ajanlarla birlikte uygulanmasının postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (57).

Cerrahi travmadan önce analjezik uygulanmasının, spinal kordda posttravmatik duyarlılığı ve sekonder hiperanaljeziyi azaltabileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (58, 59). Eğer analjezik tedaviye ağırlı uyarandan

sonra başlanırsa, periferik hipersensitivite ve santral sinir sistemi hipereksitabilitesi gelişmiş olabileceğinden böyle olgularda postoperatif ağrı tedavisinde güçlükler yaşanabilmektedir (58).

Pregabalin ve gabapentinin antihiperalezik ve antiallodinik özelliklerinden dolayı postoperatif ağrıda faydalı olabileceğini belirten bir çok çalışma mevcuttur (30-36, 60, 61).



**Şekil-1:** Pregabalinin kimyasal yapısı.

Pregabalin ve gabapentin (gabapentinoidler) GABA analogudur [(S) 3 (aminometil)-5-metileksanoik asit] (27). Yapılan in vitro çalışmalar, pregabalinin santral sinir sistemi boyunca yayılan “Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının” yardımcı alt ünitesine ( $\alpha 2\text{-}\delta$  proteini) bağlanarak [3H]-gabapentinin yerini aldığını göstermektedir (62-66). Pregabalin, inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın yapısal analogudur, ancak fonksiyonel olarak benzer değildir (67). GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur; GABA A veya GABA B reseptörleriyle etkileşime girmez, metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez, GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir. Pregabalin  $\alpha 2\text{-}\delta$  alt ünitesine bağlandıktan sonra; depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini azaltıp; glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda eksitatuvar nörotransmitterin salınımını engelleyip postsinaptik uyarılabilirliği azaltmaktadır (31, 64, 68-70). Bu eksitatuvar nörotransmitterlerin salınımını azaltıp; hiperalezi ve santral sensitizasyonun gelişimini engelleyerek etkisini gösterir (46, 71). Pregabalin, hayvan modellerinde antikönvülsan, analjezik, anksiyolitik ve nöropatik ağrı gibi pek çok durumda aktivite gösteren yeni tanımlanmış bir etki

mekanizması olan potent bir bileşiktir. Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan aktivite için pregabalinin  $\alpha 2\text{-}\delta$  bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Pregabalinin olası etki alanları periferik, primer aferent nöron, spinal nöron ve supraspinal alanlardır (72). Buna ek olarak, pregabalin özellikle santral sinir sisteminde sinaptik bağlantıların yoğun olarak bulunduğu alanlarda, nöronal eksitabilitenin inhibitör modülasyonunun düzenlenmesinde yer almaktadır. Pregabalin, hiperaljezi ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıyla ilgili davranışları önler (70).

Pregabalin; gabapentinin bir gelişmiş hali olup, tam etki mekanizması belirsiz olmasına rağmen, gabapentin ile aynı bağlanma alanına ve benzer farmakolojik profile sahiptir (62). Pregabalinin  $\alpha 2\text{-}\delta$  alt birimine bağlanma afinitesi gabapentinden 6 kat daha güçlüdür (73).  $\alpha 2\text{-}\delta$  alt biriminin “up-regülasyonu” hipersensitizasyon sürecinde önemli rol oynar. Bu gabapentinoilerin her ikisinin de antikonvülsan, antihiperaljezik ve anksiyolitik özellikleri vardır. Ama gabapentine göre doz bağımsız emilim gibi daha iyi bir farmakokinetik profile sahiptir (74, 75). Ayrıca gabapentinden birkaç kat daha potenttir ve daha az yan etki yaratır (67).

Pregabalin ağız olarak uygulandığı zaman süratle absorbe edilip, hem tek hem de çoklu uygulama sonrasında tepe plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanımı %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24-48 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin absorpsiyon hızı gıdayla birlikte alındığında düşer ve maksimum konsantrasyonda yaklaşık %25-30 bir azalmaya, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanında ise yaklaşık 2.5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de, pregabalinin gıdayla birlikte alınmasının pregabalinin biyoyararlanım derecesi üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır.

İnsanlarda, pregabalinin oral uygulama sonrasındaki görünen dağılım hacmi yaklaşık  $0.56 \text{ L kg}^{-1}$ 'dir. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz. Sistemik dolaşımdan esas olarak renal yolla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Pregabalinin plazma klerensi ve

renal klerensi, kreatinin klerensiyle doğrudan orantılıdır. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir.

Cerrahi sonrası ağrının geçici nöropatik bir ağrı olduğu; gabapentinin ve pregabalinin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir (76). Bu nedenle pregabalin son yıllarda postoperatif analjezinin multimodal yönetiminde kullanıma girmiş ve postoperatif ağrı gibi akut ağrı ve kronik ağrı durumlarında etkilerini gösteren birçok çalışma yapılmıştır (30-36, 38-40). Ancak literatür taramamıza göre; rejyonel anestezi ile birlikte kullanıldığını gösteren çalışma yoktur.

Rejyonel anestezi öncesi pregabalin uygulanmasının ilk olarak gerçekleştirildiği bu çalışmamızda; aksiller blok ile el ve ön kol cerrahisi geçirecek olgularda, preoperatif 1 saat önce tek doz oral yolla alınan 150 mg pregabalinin; solunum ve hemodinamik yanıtlar, aksiller blok karakteristikleri ve postoperatif analjezi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 29 Nisan 2008 tarih ve 2008-9/23 nolu etik kurul onayı alındıktan sonra yapıldı. Aksiller blok ile el ve ön kol cerrahisi planlanan, Amerikan Anestezistler Cemiyeti (ASA) fiziksel sınıflamasına göre ASA I-II grubu, 18-65 yaş arası, 60 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Çalışmaya dahil olmak istemeyen hastalar
2. Pregabalinin bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı duyarlılığı olduğu bilinen hastalar
3. Akut pankreatitli hastalar
4. Galaktozemili hastalar
5. Hamile ve emzirenler
6. Böbrek yetmezliği olanlar
7. Karaciğer yetmezliği olanlar
8. Kooperasyon kurulamayanlar
9. Aksiller bloğun kontrendike olduğu hastalar

Tüm olgulara; operasyon öncesi çalışmanın amacı ve detayları sözlü bir şekilde açıklandı ve çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden yazılı onamları alındı. Olgular kapalı zarf yöntemi ile rastgele iki gruba ayrıldı. Aksiller bloktan 1 saat önce Grup P (n=30) olgularına 150 mg pregabalin, Grup K (n=30) olgularına dış görünüşü pregabaline benzeyen içinde etken madde olmayan tablet verildi. Olgular operasyon odasına alındıktan sonra standart DII derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) monitorizasyonu uygulandı. Olgulara el sırtından iv 18 G kanül yerleştirilip, 8ml kg<sup>-1</sup> sa<sup>-1</sup> hızında %0.9 NaCl infüzyonu ve cerrahi boyunca yüz maskesi ile 5 lt dk<sup>-1</sup> oksijen uygulandı.

Aksiller yaklaşımlı brakial pleksus bloğu için olgular sırtüstü yatırıldıktan sonra, kol 90° açı ile abduksiyon ve dış rotasyona, dirsek ise 90° açı ile fleksiyona getirildi. Olguların aksiller bölgesi cilt antisepsisi amacıyla

%10 povidonyot solüsyonu ile silindi ve solüsyonun kuruması beklendi. Aksillada pektoral kasın alt kenarında, arter nabzının hissedildiği en yüksek nokta belirlenip, arter sol elin işaret ve orta parmakları arasına alınarak tespit edildi.

Aksiller blok için; bupivakain %0.5 100 mg (20 ml), lidokain 200mg (10 ml) ve serum fizyolojik %0.9 (10 ml) ile toplam 40 ml'lik lokal anestezi solüsyon hazırlandı. Periferik sinir stimülatöründen verilen 2 mA'lik elektriksel akım ile; median sinir; el bileği, 2. ve 3. parmak fleksiyonu, radial sinir; ön kol ve parmakların ekstansiyonu, başparmak supinasyonu, ulnar sinir; 4. ve 5. parmak fleksiyonu, başparmak addüksiyonu, muskulokutanöz sinir; ön kol fleksiyonu gözlenerek lokalize edildi. Her lokalizasyondan sonra hazırlanan lokal anestezi solüsyonu en az üç sinir etrafına eşit volümde 10 ml dk<sup>-1</sup>'yi geçmeyecek hız ile enjekte edildi.

Enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sırasında sık sık aspirasyon uygulanarak iğnenin intravasküler alanda olup olmadığı kontrol edildi. Herhangi bir komplikasyonun (kola yayılan şiddetli ağrı, kulak çınlaması, ağızda metalik tat hissi, baş dönmesi vb.) görülmemesi ile de intranöral ve intravasküler yerleşim olmadığına karar verildi.

Aksiller blok uygulaması öncesi kontrol, aksiller blok sonrası ve intraoperatif dönemde 5., 10., 15., 30., 45., 60., 75., 90. ve 105. dk' larda kalp hızı (KH), ortalama arter basıncı (OAB), SpO<sub>2</sub>, solunum sayısı, "Pin-Prick" testi ( 0: Duyu bloğu yok, 1: Dokunma hissi var, ağrı yok, 2: Dokunma hissi ve ağrı yok ), Ramsay Sedasyon Skoru (RSS) (77) (1: Hastada anksiyete mevcut, ajite ve huzursuz, 2: Koopere, oryante ve sakin, 3: Uyuyor, fakat sözlü iletişime yanıt alınıyor, 4: Uyuyor fakat yüksek sesli uyarana veya glabellar uyarıya ılımlı yanıt alınıyor, 5: Uyuyor ve yüksek sesle uyarana veya glabellar uyarıya yavaş yanıt alınıyor, 6: Uyuyor ve ağırlı uyarana yanıt alınamıyor), Bromage skalası (78) (0: Blok yok, kolunu kaldırabiliyor, 1: Motor güç azalmış ancak kol hareketli, 2: Kol hareketsiz ancak parmaklar hareketli 3: Tam blok, elde ve kolda hareket yok) kaydedildi.

Aksiller blok uygulaması tamamlandıktan sonra Bromage skalası ile motor blok değerlendirildi ve motor blok başlama zamanı (Bromage 1: Motor



güç azalmış ancak kol hareketli), “Pin-prick” testi ile el ve ön kolun tüm duyu alanlarında anestezi oluşma zamanı tespit edilerek duyu blok başlama zamanı (“Pin-prick” 1: Dokunma hissi var, ağrı yok) olarak kaydedildi.

Postoperatif ağrı; Sözel Numerik Skala (Verbal Rating Scala = VRS) (0: Hiç ağrı yok, 10: Hayal edilebilecek en şiddetli ağrı) ile değerlendirildi. Olgular operasyon sonrası takip edildikleri klinikte 2., 4., 6., 8., 12. ve 24. saatlerde değerlendirilerek VRS’leri kaydedildi. Bunun yanında olguların postoperatif dönemde motor blok (Bromage 0: Blok yok, kolunu kaldırabiliyor) ve duyu blok gerileme (“Pin-prick” 0: Duyu bloğu yok) süreleri, ilk ağrı başlama zamanı, ilk analjezik gereksinim zamanı (VRS≥4) kaydedildi. VRS≥4’ ün üzerinde olan olgulara NSAİİ ( tenoksikam 20 mg ) uygulandı ve NSAİİ gereksinimi olan olgular kaydedildi.

İntraoperatif ve postoperatif gelişen komplikasyonlar (baş dönmesi, halsizlik, sersemlik, kaşıntı, hipotansiyon, bradikardi, bulantı vb.) kaydedildi. Hipotansiyon; 60 saniye süre ile SAB’nın <90 mmHg ölçülmesi ya da kontrol değerine göre %20’ den daha fazla azalması olarak tanımlandı ve 5-10 mg efedrin ile iv tedavi edildi. Bradikardi; KH’nın 60 saniye süre ile <50 atım dk<sup>-1</sup> olması şeklinde tanımlandı ve 0.5 mg atropin iv ile tedavi edildi. Bulantı ve kusma varlığında 10 mg metoklopramid iv yapılması planlandı. Bunun yanında operasyon sırasında hasta ve cerrah memnuniyeti (1: Kötü, 2: Orta, 3: İyi) ve aksiller blok sırasındaki hasta uyumu (1: Kötü, 2: Orta, 3: İyi) kaydedildi. Aksiller blok; ilk mobilizasyon zamanı ve hastanede kalış süresini etkilemediğinden kayıt alınmadı. İntraoperatif ve postoperatif veriler çalışma grupları hakkında bilgisi olmayan bir anestezi uzmanı tarafından kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı’nın uygulama laboratuvarında SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde verilerin dağılım yapısına göre, bağımsız 2 grup arasında anlamlı fark olup olmadığını görmek için bağımsız örneklem t testi (Independent T-Test) ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ortalamalarla birlikte değişkenlik ölçütü olarak standart sapma (ort± SS) kullanıldı. Çalışma için “post hoc power” analizi yapıldı. ROC eğrisi

altında kalan alan yaklaşık 0.5 olarak kabul edildiğinde çalışmamız eğrinin altında kalan alanın 0.18 farkı için %81 “power” sağlamaktaydı. Gruplara göre kategorik olarak verilmiş değişkenlerin dağılımını araştırmak için çapraz tablolardan yararlanılarak ki-kare testi uygulandı (Pearson ki-kare testi). Sonuçlar  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyine göre yorumlandı.

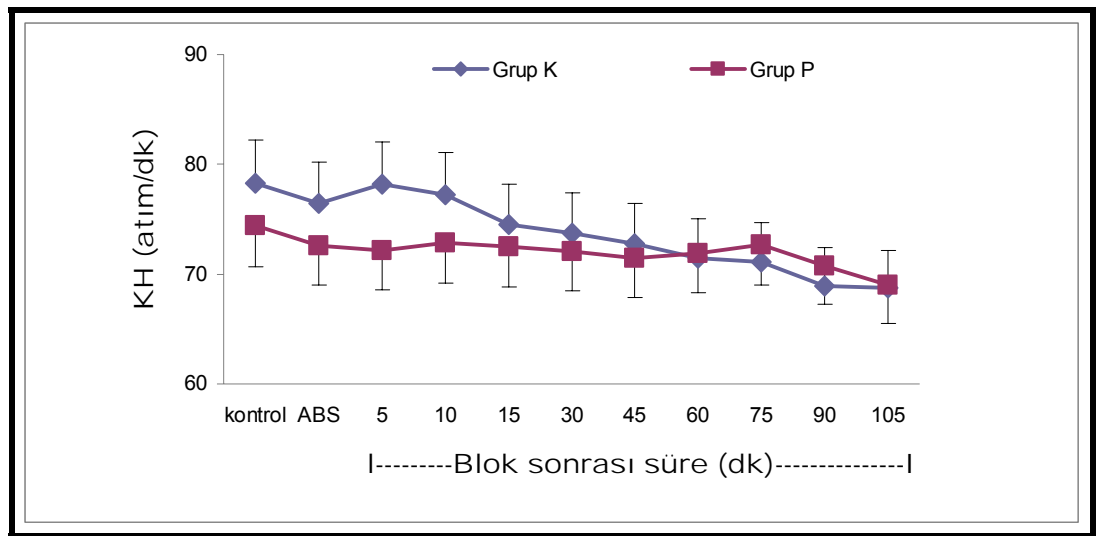
## BULGULAR

Çalışmaya kabul edilen 60 olgudan çalışma dışı bırakılan olmadı. Olguların demografik verileri ve operasyon süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo-1).

**Tablo-1:**Olguların demografik verileri ve operasyon süreleri (n,ort±SS)

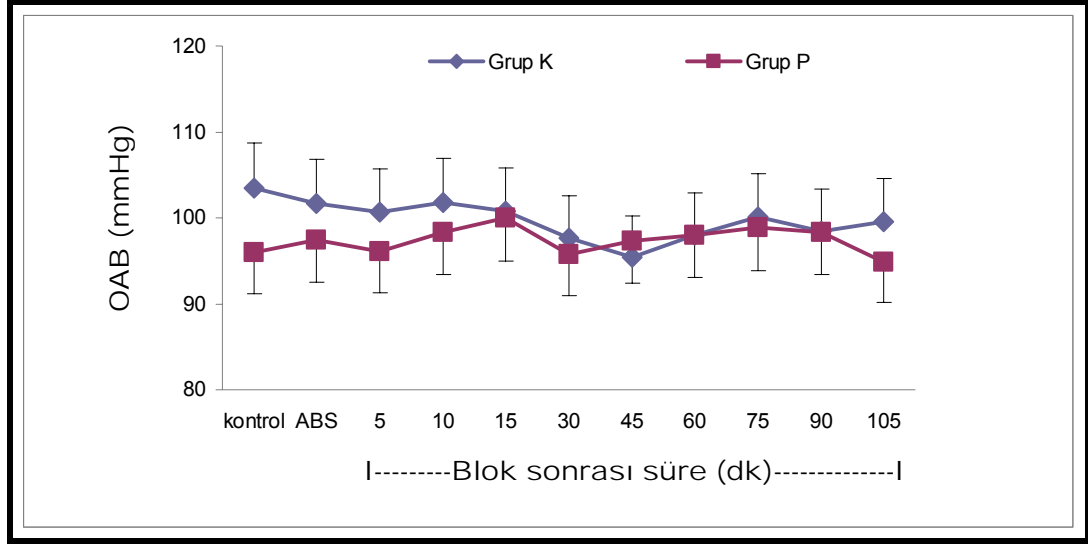
	Grup P (n=30)	Grup K (n=30)	P değeri
Yaş (yıl)	37.40±2.60	38.37±2.60	0.745
Ağırlık (kg)	67.90±1.90	73.77±2.60	0.082
Boy (cm)	168.57±1.60	169.53±1.60	0.688
Cinsiyet (K/E)	5/25	9/21	0.222
ASA I/II	26/4	24/6	0.492
Operasyon süresi (dk)	77.80±6.80	81.60±8.0	0.778

Her iki gruptaki olguların kontrol, aksiller blok sonrası ve aksiller blok sonrası intraoperatif dönemdeki 5., 10., 15., 30., 45., 60., 75., 90. ve 105. dk' larda KH, OAB, SpO<sub>2</sub> ve solunum sayısı değerleri grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 2-5).



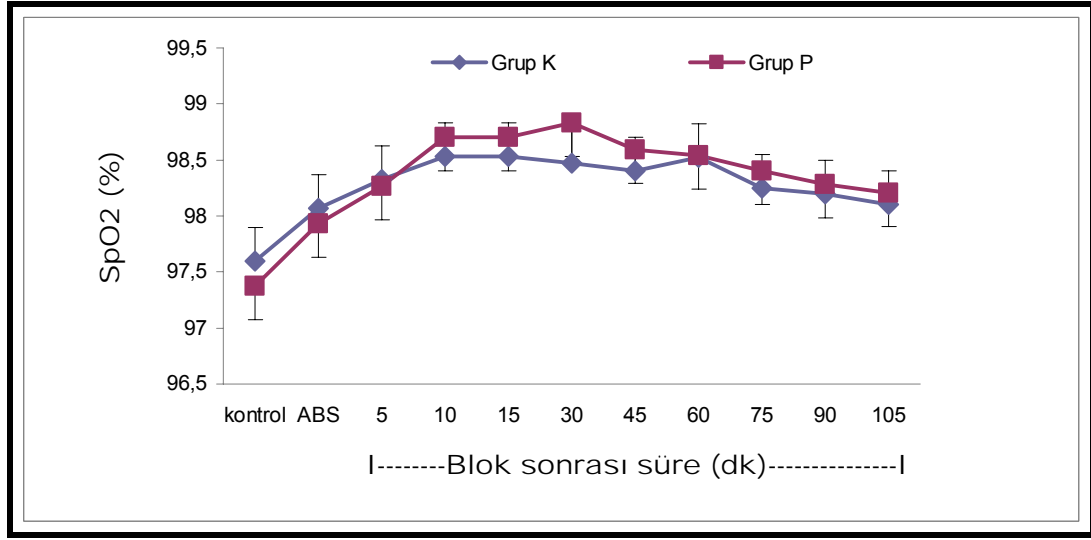
ABS:Aksiller blok sonrası

**Şekil-2:** İntraoperatif kalp hızı (KH) değerlerinin karşılaştırılması (ort±SS).



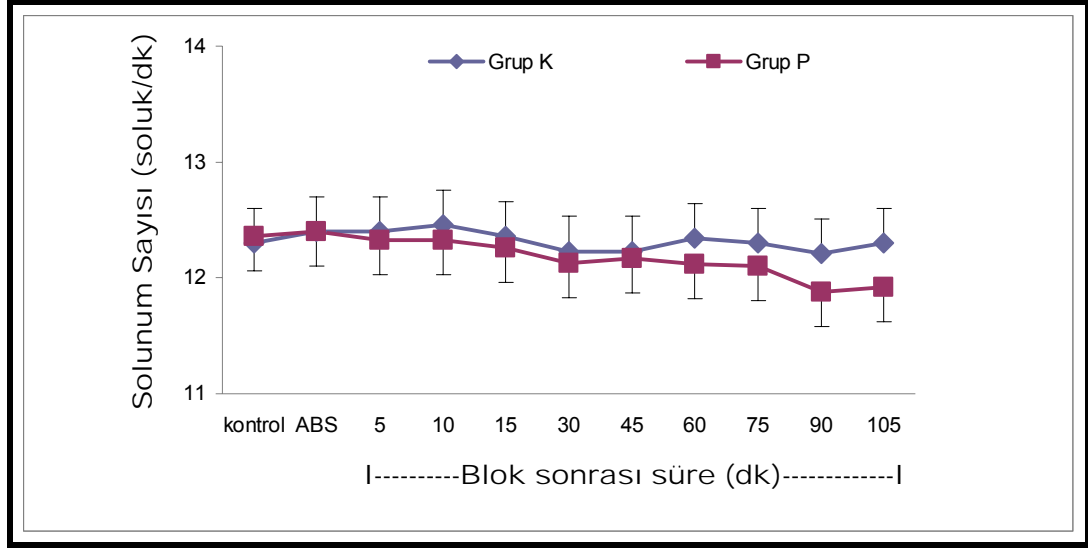
ABS: aksiller blok sonrası

**Şekil-3:** İntraoperatif ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin karşılaştırılması (ort±SS).



ABS: aksiller blok sonrası

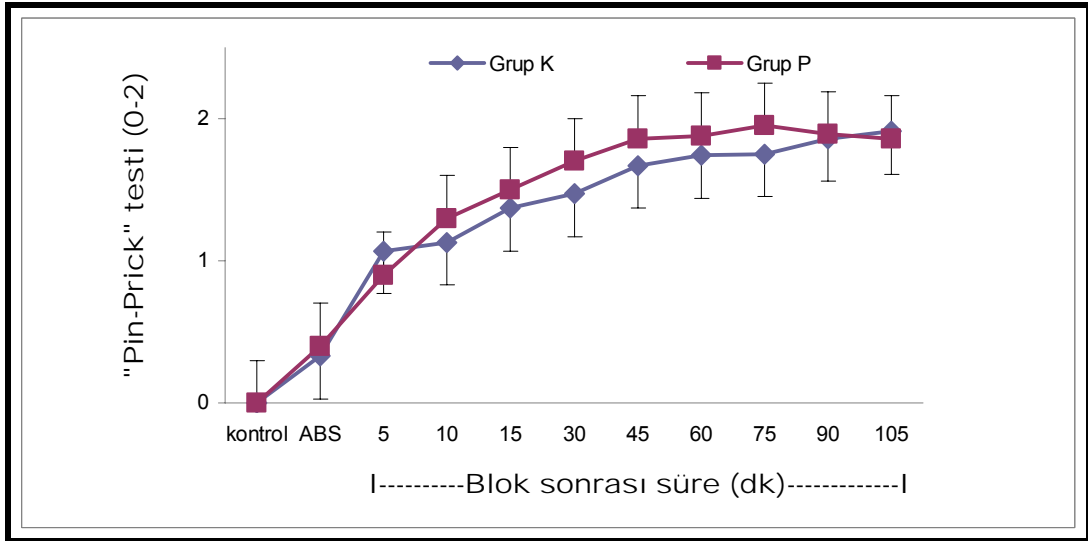
**Şekil-4:** İntraoperatif periferik oksijen konsantrasyonu (SpO<sub>2</sub>) değerlerinin karşılaştırılması (ort±SS).



ABS: aksiller blok sonrası

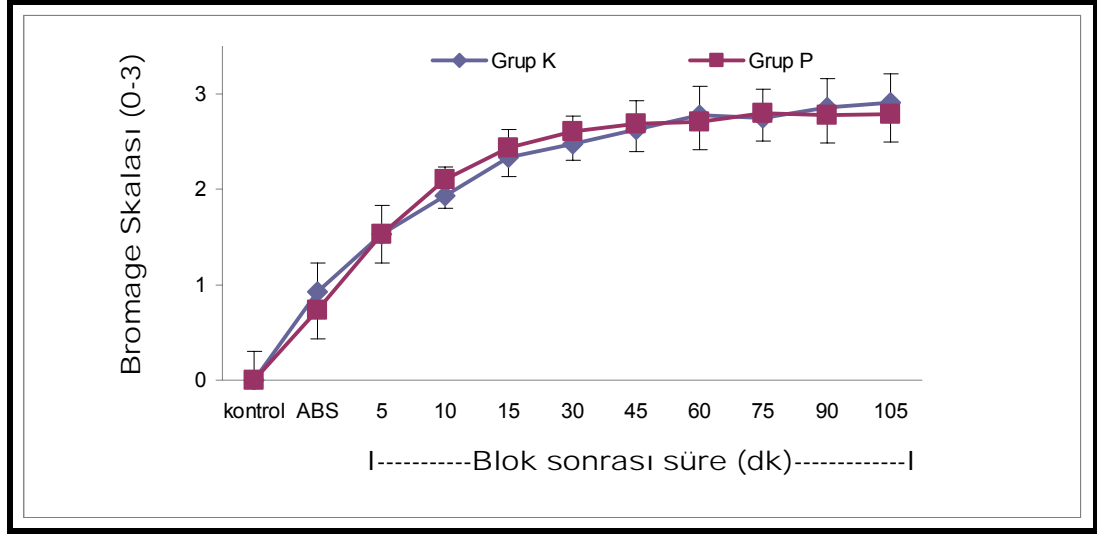
**Şekil-5:** İntraoperatif solunum sayısı değerlerinin karşılaştırılması (ort±SS).

Aksiller blok sonrası duyuşal blok seviye ("Pin-prick" testi) ve motor blok (Bromage Skalası) dereceleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 6-7).



ABS: aksiller blok sonrası

**Şekil-6:** Aksiller blok sonrası duyuşal blok seviyelerinin ("Pin-prick" testi) karşılaştırılması (ort±SS).



ABS: aksiller blok sonrası

**Şekil-7:** İntraoperatif motor blok derecelerinin (Bromage Skalası) karşılaştırılması (ort±SS).

Olgularda gruplar arası karşılaştırılma yapıldığında motor ve duyuşal blok başlama ve gerileme süreleri, ilk ağrı başlama zamanı ve ilk analjezik gereksinim zamanı arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ancak Grup K' da 1 olguda, Grup P'de 9 olguda ilk 24 saat içinde analjezik gereksinimi olmadı (p=0.012) (Tablo-2).

**Tablo-2:** Motor blok başlama ve gerileme süreleri, duyuşal blok başlama ve gerileme süreleri, ilk ağrı başlama zamanı ve ilk analjezik gereksinim zamanı, ilk 24 saat içinde analjezik gereksinimi olmayan olgu sayısı (ort±SS, n).

	Grup P (n=30)	Grup K(n=30)	P değerleri
Motor blok başlama süresi (dk)	2.80±0.50	2.26±0.20	0.876
Duyuşal blok başlama süresi (dk)	5.23±0.60	4.47±0.40	0.374
Motor blok gerileme süresi (dk)	371.53±5.81	375.23±3.00	0.395
Duyuşal blok gerileme süresi (dk)	447.33±39.30	400.17±20.0	0.615
İlk ağrı başlama zamanı (dk)	490.33±4.60	457.33±32.30	0.355
İlk analjezik gereksinim zamanı (dk)	576.83±44.13	534.31±38.49	0.237
İlk 24 saatte analjezik gereksinimi olmayan olgu sayısı (n)	9	1	0.012*

\* p<0.05

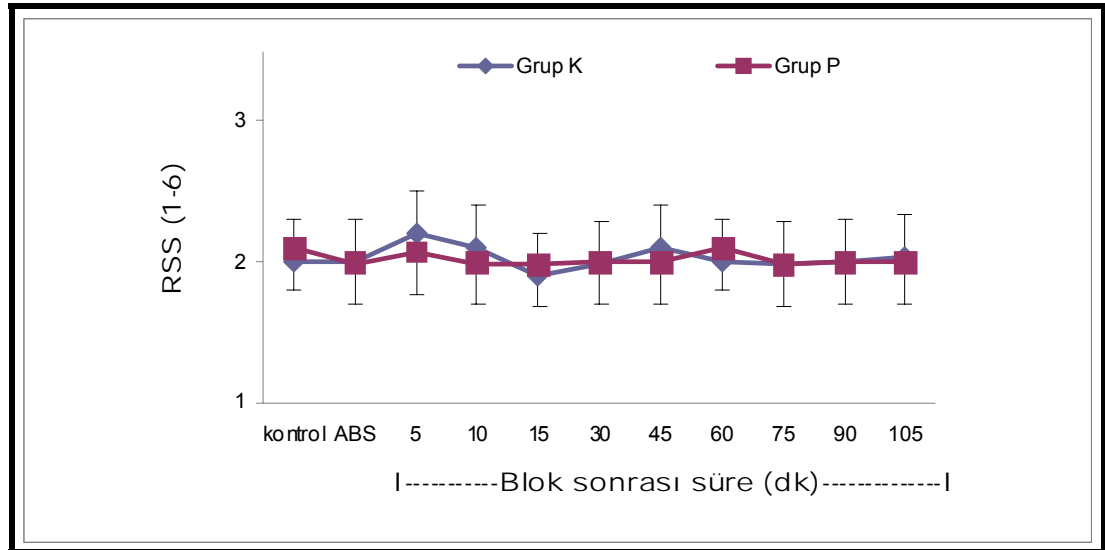
Olguların postoperatif dönemde bakılan VRS skorları; 4. ve 6. saatlerde Grup P' de anlamlı olarak düşük ( $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ) bulundu. 8., 12. ve 24. saatlerde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-3).

**Tablo-3:** Postoperatif Sözel Numerik Skala (VRS) skorlarının karşılaştırılması (ort $\pm$ SS).

	Grup P (n=30)	Grup K(n=30)	P değerleri
2. saat	0.23 $\pm$ 0.10	0.47 $\pm$ 0.10	
4. saat	0.57 $\pm$ 0.10	1.37 $\pm$ 0.20	0.002*
6. saat	1.33 $\pm$ 0.20	2.57 $\pm$ 0.20	0.002*
8. saat	2.00 $\pm$ 0.20	2.93 $\pm$ 0.20	0.115
12. saat	1.63 $\pm$ 0.20	2.45 $\pm$ 0.20	0.200
24. saat	0.60 $\pm$ 0.10	1.14 $\pm$ 0.10	0.349

\* Gruplar arası karşılaştırıldığında  $p<0.01$

Intraoperatif dönemde ortalama RSS değerleri her iki grupta aynı bulundu (Şekil-8).



ABS: aksiller blok sonrası

RSS: Ramsay Sedasyon Skoru

**Şekil-8:** Intraoperatif Ramsay Sedasyon Skoru değerlerinin karşılaştırılması (ort $\pm$ SS).

İntraoperatif ve postoperatif dönemde her iki grupta komplikasyon gözlenmedi.

Aksiller blok ve cerrahi işlem sırasında hasta uyumu, hasta ve cerrah memnuniyeti gruplar arasında benzer bulundu (Tablo-4).

**Tablo-4:** Aksiller blok ve cerrahi işlem sırasında hasta uyumu, hasta ve cerrah memnuniyeti.

	Grup P (n=30)	GrupK (n=30)	P değeri
	Ortalama (min-maks)	Ortalama (min-maks)	
Hasta uyumu (1-3)	2.50 (2.0-3.0)	2.50 (2.0-3.0)	1.0
Hasta memnuniyeti (1-3)	2.50 (2.0-3.0)	2.50 (2.0-3.0)	1.0
Cerrah memnuniyeti (1-3)	2.50 (2.0-3.0)	2.50 (2.0-3.0)	1.0

1:Kötü 2:Orta 3:İyi



## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda; aksiller blok ile el ve ön kol cerrahisi geçirecek olgularda, preemptif analjezik etkinliğini araştırmak için preoperatif 1 saat önce tek doz oral yolla alınan 150 mg pregabalinin; hemodinami ve solunumsal parametreler ile aksiller blok karakteristiklerini etkilemeden, yan etki ve komplikasyon oluşturmadan postoperatif dönemde ilk 6 saatte ağrıyı ve ilk 24 saatte analjezik gereksinimini azalttığını tespit ettik.

Son yıllarda akut ağrı fiziyojisi konusundaki majör gelişmelere rağmen, cerrahi girişim sonrası hastaların yaklaşık %75-80'i postoperatif ağrıyı hissetmektedirler (36, 79).

İlaçların preemptif olarak uygulanması ile amaçlanan, oluşacak merkezi sensitizasyonu engellemek ve ameliyat sonrasında daha iyi bir analjezi kalitesine ulaşmaktır (41, 43, 47, 80-81).

Nöropatik ağrı ve inflamatuvar hiperaljezinin hayvan modeli çalışmaları; gabapentin ve pregabalin gibi GABA analoglarının, antinosiseptif, antihiperaljezi ve antiallodini özelliklerinin olduğunu göstermiştir (76). Santral nöronal sensitizasyonun postoperatif ağrı ile amplifikasyona uğrayacağı belirtilmiştir (41). Yapılan çalışmalardan birinde; cerrahi stimülasyon öncesinde preoperatif tek doz 300 mg pregabalin verilmesi ile santral sensitizasyonun azaltılabileceği gösterilmiştir (38). Aynı zamanda pregabalinin; preoperatif dönemde akut kullanımıyla antihiperaljezik etkinliğinin cerrahi boyunca ve sonrasında süreceği ve santral sinir sistemi hipersensitivitesini azaltarak kronik ağrı gibi uzun dönem etkilerin önlenebileceği belirtilmiştir (31, 38). Chizh ve ark.'nın (46) sağlıklı gönüllülerde elektriksel olarak oluşturulan hiperaljezi modellerinde; tekrarlayan oral pregabalin dozlarının hiperaljezi ve allodiniyi azalttığını, bunun periferik nosiseptör duyarlanması ile ilgili olmayıp, santral duyarlanmayı azaltarak etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca santral duyarlanmanın nöropatik ve kronik ağrı oluşumunda da etkisi olduğu vurgulanmıştır. Pregabalinin cerrahi sonrası ağrıda kullanımını araştıran bir

çalışmada ise; gabapentinoid ilaçların multimodal analjezideki önemi vurgulanmakta, opioid gereksinimini azalttığı gibi kronik ağrı gelişimini önlemede de kullanılabileceği belirtilmektedir (31, 33). Pregabalinin kronik ağrı insidansını azalttığını gösteren başka çalışmalar da bildirilmiştir (36, 38-40). Ayrıca cerrahi sonrası ağrı gibi akut ağrı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar da yapılmıştır. (30-36, 38, 40, 60, 61, 76, 82-84). Gabapentin benzeri antihiperalezik bir ilaçla santral sensitizasyondaki düşüş akut postoperatif ağrıyı azaltabilir. Son yayınlar, bu antikonvülsanların nöropatik veya kronik ağrı sendromlu hastalar için etkili analjezikler olmalarının yanı sıra bu ilaçların operasyon öncesi preemtif olarak uygulandıklarında etkili postoperatif analjezi sağladıklarını öne sürmektedir (30, 85-87).

Zhang ve ark.'nın (35) akut postoperatif ağrıda pregabalinin etkinliği ile ilgili çalışmaları irdeledikleri metaanalizde; perioperatif pregabalin uygulamasının cerrahi sonrası ilk 24 saatte ağrı yoğunluğunu azaltmadığı ancak opioid tüketimini belirgin azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca gabapentinden daha potent bir gabapentinoid olduğundan pregabalinin postoperatif analjezide daha iyi bir seçim olabileceği belirtilmiştir.

Hayvan modelindeki bir diğer çalışma gabapentin veya pregabalinin naproksen ile düşük dozlu kombinasyonlarının kullanımının inflamatuvar ağrının klinik tedavisinde terapötik yararlar sağlayabileceğini öne sürmektedir (88). Hill ve ark. (60) yaptığı çalışmada lokal anestezi altında ağız cerrahisi uygulanan 198 olguyu 4 gruba ayırarak, operasyon sonrası ağrı hissetmeye başladıklarında tek doz pregabalin 50 mg, pregabalin 300 mg, ibuprofen 400 mg ve plasebo vermişlerdir. Sonuç olarak; 300 mg pregabalin verilen grupta 400 mg ibuprofen verilen gruptan daha uzun süreli bir analjezi sağlanmış, diş çekimi sonrası ağrının dindirilmesinde pregabalinin ibuprofenden daha etkili olduğu ancak baş dönmesi, uykuya meyil ve kusma gibi yan etkilerin daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir. Reuben ve ark. (61) lomber laminektomi uygulanacak olguları 4 gruba ayırarak cerrahiden 1 saat önce ve 12 saat sonra olacak şekilde; 1. gruba plasebo, 2. gruba celecoxib 400 mg, 3. gruba pregabalin 150 mg, 4. gruba pregabalin 150 mg ve celecoxib 400 mg vermişlerdir. Sonuç olarak; cerrahi öncesi ve sonrasında pregabalin kullanımının ağrının

azaltılmasında ve morfin tüketiminde celecoxib kadar etkili olduğu ve her iki ilacın kombinasyonun en etkili tedavi olduğunu bildirmişlerdir. Buvanendran ve ark. (40) kombine spinoepidural anestezi ile total diz protezi olan 240 hastayı 2 gruba ayırarak 1. gruba plasebo, 2. gruba cerrahiden 2 saat önce 300 mg, cerrahiden sonra ilk 10 gün 150 mg günde 2 kez, 11. ve 12. günler 75 mg günde 2 kez ve 13. ve 14. günler 50 mg günde 2 kez pregabalin vermişlerdir. Sonuç olarak; pregabalin alan grupta, postperatif epidural ilaç tüketiminin ve ek bolus ihtiyacının ve cerrahiden 6 ay sonra kronik nöropatik ağrının daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bu hastalarda efektif eklem hareket açıklığı için gereken süreyi de kısalttığı bildirilmiştir. Spreng ve ark.'nın (82) diskektomi olacak 50 olguyu 2 gruba ayırarak bir gruba cerrahiden 1 saat önce oral 150 mg pregabalin, diğer gruba ise plasebo vererek, tüm olgulara parasetamol (> 60 kg ise 1300 mg, < 60 kg ise 1000 mg) uygulamışlardır. Pregabalin alan grupta plaseboya göre erken dönemde ağrı skorlarının ve opioid kullanımının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Benzer olarak bizim çalışmamızda da; cerrahiden 1 saat önce 150 mg pregabalin kullanan Grup P olgularında ilk 6 saatte VRS skorları Grup K' ya göre daha düşük bulunmuş olup, ilk ağrı başlama ve ilk analjezik gereksinim zamanları arasında fark bulunmamıştır. Ancak ilk 24 saatte Grup K'da 1, Grup P'de ise 9 olguda analjezik gereksinimi olmamıştır.

Schulmeyer ve ark. (83) preoperatif tek doz 150 mg pregabalin kullanımının laparoskopik gastrektomi sonrası analjezik etkisini araştırmışlardır. Çalışmaya 80 olgu alınmış ve bu olgular 2 gruba ayrılmış, bu gruplara cerrahiden 2 saat önce plasebo ve 150 mg pregabalin verilmiş. Postoperatif ilk 24 saatlik önemde VAS skorları ve opioid tüketimi kaydedilmiş. Pregabalin alan grupta VAS skorlarının, opioid kullanımının, bulantı, kusma ve antiemetik tüketiminin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu tür girişimlerde başlangıç efektif doz olarak 150 mg pregabalin önerilmiştir. Kim ve ark. (32) lumbar spinal füzyon cerrahisinde multimodal analjezi rejiminde cerrahi öncesi oral pregabalinin efektif dozunu araştırmışlardır. Çalışmaya 84 olgu alınmış ve bu hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplara genel anestezi indüksiyonundan 1 saat önce ve cerrahiden 12

saat sonra plasebo, 75 ve 150 mg pregabalin verilmiş ve cerrahiden sonra tüm olgulara hasta kontrollü analjezi ve VAS >5 olanlara ise ek olarak 30 mg ketorolak uygulanmış. Sonuç olarak; 150 mg pregabalin verilen grupta, opioid kullanımının ve ek analjezik ihtiyacının azaldığı, sedasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozukluğu, bulantı gibi en sık görülen yan etkilerin diğer gruplara göre daha az görüldüğü bildirilmiştir. 300 mg/gün pregabalin alan grupta daha az yan etki görülmesinin nedeninin bu grupta diğer gruplara göre daha düşük miktarda opioid kullanımı olduğunu düşünmekteyiz. Moore ve ark.'nın (39) akut ve kronik ağrı üzerine pregabalinin etkilerini inceledikleri çalışmada 300, 450 ve 600 mg günlük dozlarda pregabalin kullanılmış, en etkili tedavi dozunun ve en fazla yan etkinin 600 mg pregabalin kullanan grupta olduğu bildirilmiştir. Pregabalinin efektif dozunun cerrahi türüne göre değişebilmesi ve yan etki insidansının dozla ilişkili olarak artması göz önüne alındığında, çalışmamızda tek doz 150 mg pregabalini cerrahiden 1 saat önce uygulamayı tercih ettik.

Rejyonal anestezi uygulamalarında ise pregabalin ve benzeri gabapentinoid ilaçların postoperatif analjezik etkilerinin incelendiği çalışmalar sınırlı sayıda olup, farklı sonuçlar elde edilmiştir (32, 89, 90). Ancak şimdiye kadar rejyonal anestezi ile birlikte pregabalinin kullanıldığı bir çalışma olmadığından biz pregabalinle aynı bağlanma alanına ve benzer farmakolojik profile sahip diğer bir gabapentinoid olan gabapentinle yapılmış benzer çalışmaları inceledik. Bunlardan bir tanesi Adam ve ark.'nın (90) yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada brakial pleksus bloğundan 2 saat önce alınan 800 mg gabapentinin postoperatif ağrı ve opioid tüketimine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bu gözlemlerde, gabapentinin etkin olduğu santral sensitizasyonun brakial pleksus bloğu ile önlenmesinin etkin olabileceği vurgulanmıştır. Bunun yanında Turan ve ark.'nın (89) yapmış olduğu çalışmada; RİVA yöntemi eşliğinde operasyona alınan elektif el cerrahisi olgularında, 1200 mg oral gabapentin premedikasyonunun anestezi kalitesini arttırdığını, turnike ağrısını ve erken postoperatif dönemde ağrı skorlarını azalttığını bildirmişlerdir. Benzer olarak bizim çalışmamızda da; postoperatif

ilk 6 saatte ağrı skorları daha düşük ve analjezik gereksinimi daha az sayıda olguda gerekmiştir.

Yapılan klinik çalışmalarda intratekal ve sistemik olarak kullanılan adjuvan ilaçların motor ve duysal blok süresini uzatarak postoperatif analjeziye katkıda bulunduğu ve opioid gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (91-92). Bunlardan bir tanesi; Fassoulaki ve ark.'nın (93) yapmış olduğu çalışmada transüretal rezeksiyon uygulanacak olgulara, operasyon öncesi bölünmüş dozlar halinde 1200 mg gabapentin uygulaması sonrası; 2.2 ml %0.75 ropivakain ile spinal anestezi uygulamışlardır. Gabapentinin maksimal duysal blok seviyesi, duysal ve motor blok gerileme zamanı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında gabapentinin duysal ve motor blok, seviye ve süresine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak her iki grupta duysal ve motor blok başlama zamanları ile duysal ve motor blok gerileme zamanları arasında fark bulunmamıştır.

Rejyonel anestezi uygulamalarında uygulanan rejyonel tekniğe ve uygulanan doza bağlı hemodinamik yanıtların değiştiği bildirilmiştir (89, 90, 93). Adam ve ark.'nın (90) yapmış olduğu çalışmada; brakial pleksus bloğu ile birlikte kullanılan 800 mg gabapentinin hemodinamik parametreleri baskılamadığı bildirilmiştir. Turan ve ark.'nın (89) yapmış olduğu çalışmada ise; RİVA uygulamasından 1 saat önce verilen 1200 mg gabapentinin intraoperatif hemodinamiyi değiştirmedeği bildirilmiştir. Spreng ve ark.'nın (82) genel anestezi ile diskektomi olacak olgulara cerrahiden 1 saat önce 150 mg pregabalin vererek yaptıkları çalışmada; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 1 olguda solunum depresyonu ( $<8/dk$ ) görülürken, her iki grupta hemodinamik parametrelerin değişmediği bildirilmiştir. Schulmeyer ve ark. (83) genel anestezi ile gerçekleştirilen laparoskopik gastrektomi öncesi verilen tek doz 150 mg pregabalinin hemodinamik ve solunumsal parametrelerin değişmediği bildirilmiştir. Ayrıca Hill ve ark.'nın (60) lokal anestezi ile gerçekleştirilen diş çekiminden sonra ağrı hissedildiğinde 50 ve 300 mg pregabalin verilerek yapılan çalışma ile Reuben ve ark.'nın (61) genel anestezi ile gerçekleştirilen lomber laminektomiden 1 saat önce ve 12

saat sonra 150 mg pregabalin kullanarak yaptıkları çalışmalarda da hemodinamik ve solunumsal parametrelerin değişmediği bildirilmiştir. Benzer olarak biz de çalışmamızda; aksiller blok uygulamasında 150 mg pregabalin dozunun, hemodinamik ve solunumsal parametreleri değiştirmedini tespit ettik.

Bilindiği gibi gabapentin ve pregabalin kullanımında yan etki olarak sedasyon görülebilmektedir. Anksiyete bozukluklarında pregabalinin kullanılabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (82, 94-96). Spreng ve ark. (82) diskektomi olacak olgularda, cerrahi öncesi ve sonrası anksiyetede tek doz 150 mg pregabalinin etkisini araştırmışlardır. Pregabalin verilen grupta plaseboya göre erken dönemde ağrı skorlarının ve opioid kullanımının daha düşük olduğu aynı zamanda preoperatif anksiyetenin de yan etkiler artmadan azaldığı sonucuna varılmıştır. Tassone ve ark.'nın (94) nöropatik ağrı ve anksiyete bozukluklarında pregabalin kullanımını araştırdıkları çalışmalarında; günde 200-600 mg verilen pregabalinin ağrı skorlarını azalttığını, yaygın ve parsiyel anksiyete bozukluklarının tedavisinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Rejyonel anestezi uygulamalarında var olan anksiyeteden dolayı sedasyon, yan etkiden ziyade avantaj sayılabilir. Yaptığımız çalışmada operasyon sırasındaki Ramsay Sedasyon Skoru incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunun sebebinin çalışmamızda pregabalinin düşük dozda kullanımı olduğunu düşünmekteyiz. Yüksek dozda pregabalin uygulaması anksiyeteyi azaltarak, istenmeyen yan etkilerde artışa neden olabilir.

Pregabalin; yan etki sıklığı düşük, diğer ilaçlarla etkileşimi az, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmalarda uykuya meyil, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir (32, 40, 83, 97). Bu çalışmaların çoğu pregabalinin kronik kullanımında bildirilmiş olmakla birlikte, postoperatif hastalarda da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, uykuya meyil, kusma ve sedasyon olarak belirtilmiştir. Biz çalışmamızda postoperatif dönemde bu yan etkileri gözlemlemedik.

Rejyonel anestezi uygulamalarında ilaca bağlı yan etkiler incelendiğinde; Turan ve ark.'nın (89) 1200 mg gabapentinin RİVA üzerine

etkilerini araştırdığı çalışmada da gabapentin grubunda 2, kontrol grubunda 3 olguda bulantı; gabapentin grubunda 4, kontrol grubunda 2 olguda ağız kuruluğu; yine gabapentin grubunda 2 olguda baş dönmesi Őikayeti bildirilmiştir. İstatiksel olarak yan etki insidansının iki grup arasında eşit olduğu bildirilmiştir. Bunun aksine Adam ve ark.'nın (90) yapmış olduğu çalışmada brakial plexus bloğu ile birlikte kullanılan 800 mg gabapentin dozunda, gabapentin grubunda 7, kontrol grubunda 15 olguda bulantı-kusma; kontrol grubunda 15 olguda baş ağrısı bildirilmiştir. Baş ağrısı insidansının gabapentin ile azaldığı gösterilmiştir. Hill ve ark.'nın (60) yapmış olduğu çalışmada pregabalin 300 mg ile tedavi edilen 50 olgunun 24'nde (%48) yan etki gözlendiği, en sık gözlenen yan etkilerin de; baş dönmesi, uykuya meyil ve kusma olduğu, istatistiksel olarak diğer üç grupta yan etki açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir. Reuben ve ark.'nın (61) yaptığı başka bir çalışmada ise, bulantının; plasebo grubunda 10, kombinasyon (pregabalin 150 mg ve celecoxib 400 mg) grubunda 2 olguda, baş dönmesi; plasebo grubunda 10, kombinasyon grubunda 2, celecoxib grubunda 2 olguda, sedasyon artmasının ise plasebo grubunda 7 olguda, kombinasyon grubunda ise hiç görülmediği bildirilmiştir. Moore ve ark.'nın (39) akut ve kronik ağrı üzerine pregabalinin etkilerini inceledikleri çalışmada 300, 450 ve 600 mg günlük dozlarda pregabalin kullanılmış ve en etkili tedavi dozunun ve en fazla yan etkinin 600 mg pregabalin kullanan grupta; bunların da sıklıkla %15 uykuya meyil, %27-46 baş dönmesi Şeklinde olduğu belirtilmiştir. Schulmeyer ve ark.'nın (83) preoperatif tek doz 150 mg pregabalinin laparoskopik gastrektomi sonrası analjezik etkisini araştırdıkları çalışmada; cerrahiden 2 saat önce bir gruba plasebo diğer gruba 150 mg pregabalin verilmiş. Postoperatif ilk 24 saatlik önemde VAS skorları, opioid tüketimi ve yan etkiler kaydedilmiş. Pregabalin grubunda bulantı-kusma 10 olgu, ondansetron kullanımı ise  $3.07\pm 1.63$  mg iken, kontrol grubunda ise bulantı-kusma 19 olguda ve ondansetron kullanımı ise  $6.06\pm 4.45$  mg olarak belirtilmiştir. Pregabalin grubunda daha az yan etki görülmesinin nedeninin; bu grupta ilk 24 saatte kaydedilen VAS skorlarının daha düşük olmasına, opioid tüketiminin de kontrol grubuna göre daha az olmasına bağlı olduğunu

düşünmekteyiz. Çünkü opioid kullanım miktarının azalması, ona bağlı yan etkileri de azaltacaktır. Yaptığımız çalışmada her iki grupta da yan etki ve komplikasyon görülmedi. Bunun nedeninin; düşük ve tek doz pregabalin kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; rejyonel anestezi öncesi pregabalin uygulamasının ilk olarak gerçekleştirildiği bu çalışmamızda, aksiller blok uygulaması ile el ve ön kol operasyonu planlanan olgularda operasyondan 1 saat önce alınan 150 mg pregabalinin; aksiller blok karakteristiklerini, hemodinami ve solunumu etkilemeden, yan etki ve komplikasyon oluşturmadan postoperatif dönemde ilk 6 saatteki ağrıyı ve ilk 24 saat analjezik gereksinimini azalttığını tespit ettik. Pregabalin ile ilgili yeni çalışmalar yapıldıkça çalışmamızın destekleneceği kanaatindeyiz.



## KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Periferik bloklar. Ed Kayhan Z. Klinik anestezi. 2. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık; 1997; 457-77.
2. Morgan GE, Mikhael MS, Murray MJ. Peripheral nevre blocks. In: Morgan GE (ed). Clinical Anesthesiology. 3rd edition. New York: Appleton and Lange Medical; 2002; 283-94.
3. Stark RH. Neurologic injury from axillary block anesthesia. J Hand Surg 1996; 3: 391-6.
4. Höhener D, Blumenthal S, Borger A. Sedasyon and regional anaesthesia in the adult patient. Br J Anaesth 2008; 100: 8-16.
5. Uyar M. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü. In: Postoperatif analjezi. Ed Yücel A. İstanbul: Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti 2004; 27-36.
6. Erdine S. Postoperatif Ağrı tedavisi. In: Ağrı. Ed Erdine S. İstanbul: Nobel Kitabevi 2007; 150-67.
7. Xiao WH, Bennett GJ. Gabapentin has an antinociceptive effect mediated via a spinal site of action in a rat model of painful peripheral neuropathy. Analgesia 1996; 2: 267-73.
8. Field MJ, Holloman EF, McCleary S. Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282: 1242-6.
9. Field MJ, Oles RJ, Lewis AS. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. Br J Pharmacol 1997; 121: 1513-22.
10. Houghton AK, Lu Y, Westlund KN. S-(+)-3-isobutylgaba and its stereoisomer reduces the amount of inflammation and hyperalgesia in an acute arthritis model in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1998; 285: 533-8.
11. Partridge BJ, Chaplan SR, Sakamoto E. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. Anesthesiology 1998; 88: 196-205.
12. Taylor CP, Gee NS, Su TZ. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. Epilepsy Res 1998; 29: 233-49.
13. Chen SR, Xu Z, Pan HL. Stereospecific effect of pregabalin on ectopic afferent discharges and neuropathic pain induced by sciatic nevre ligation in rats. Anesthesiology 2001; 95: 1473-9.
14. Takasaki I, Andoh T, Nojima H. Gabapentin antinociception in mice with acute herpetic pain induced by herpes simplex virus infection. J Pharmacol Exp Ther 2001; 296: 270-5.
15. Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR. The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. Eur J Pharmacol 1997; 324: 153-60.
16. Stanfa LC, Singh L, Williams RG. Gabapentin, ineffective in normal rats, markedly reduces C-fibre evoked responses after inflammation. Neuro Report 1997; 8: 587-90.

17. Oku R, Satoh M, Takagi H. Release of substance P from the spinal dorsal horn is enhanced in polyarthritic rats. *Neurosci Lett* 1997; 74: 315-9.
18. Nanayama T, Kuraishi Y, Ohno H. Capsaicin-induced release of calcitonin gene-related peptide from dorsal horn slices is enhanced in adjuvant arthritic rats. *Neurosci Res* 1989; 6: 569-72.
19. Donnerer J, Schuligoi R, Stein C. Increased content and transport of substance P and calcitonin gene-related peptide in sensory nerves innervating inflamed tissue: evidence for a regulatory function of nerve growth factor in vivo. *Neuroscience* 1992; 49: 693-8.
20. Garry MG, Hargreaves KM. Enhanced release of immunoreactive CGRP and substance P from spinal dorsal horn slices occurs during carrageenan inflammation. *Brain Res* 1992; 582: 139-42.
21. Vasko MR. Prostaglandin-induced neuropeptide release from spinal cord. *Prog Brain Res* 1995; 104: 367-80.
22. Southall MD, Michael RL, Vasco MR. Intrathecal NSAIDS attenuate inflammation-induced neuropeptide release from rat spinal cord slices. *Pain* 1998; 78: 39-48.
23. Frayer SM, Barber LA, Vasco MR. Activation of protein kinase C enhances peptide release from rat spinal cord slices. *Neurosci Lett* 1999; 265: 17-20.
24. Hingtgen CM, Waite KJ, Vasco MR. Prostaglandins facilitate peptide release from rat sensory neurons by activating the adenosine 3',5'-cyclic monophosphate transduction cascade. *J Neurosci* 1995; 5: 5411-9.
25. Yashpal K, Pitcher GM, Parent A. Noxious thermal and chemical stimulation induce increases in 3H-phorbol 12,13-dibutyrate binding in spinal cord dorsal horn as well as persistent pain and hyperalgesia, which is reduced by inhibition of protein kinase C. *J Neurosci* 1995; 15: 3263-72.
26. Barber LA, Vasco MR. Activation of protein kinase C augments peptide release from rat sensory neurons. *J Neurochem* 1996; 67: 72-80.
27. Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003; 105: 133-41.
28. Beaulieu P, Rice ASC. Applied physiology of nociception. In: Rowbotham DJ, Macintyre PE, editors. *Acute pain*. London: Arnold; 2003; 3-16.
29. Sinatra RS. Role of COX-2 Inhibitors in the Evolution of Acute Pain Management. *J Pain Sympt Management* 2002; 24: No. 1S Sinatra 2002.
30. Tiippana EM, Hamunen K. Do surgical patients benefit from perioperative Gabapentin/Pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104: 1545-56.

31. Dauri M, Faria S, Gatti A. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 716-33.
32. Kim JC, Choi YS, Kim KNK. Effective dose of peri-operative oral pregabalin as an adjunct to multimodal analgesic regimen in lumbar spinal fusion surgery. *Spine* 2011; 36: 428-33.
33. Durkin B, Page C, Glass P. Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2751-8.
34. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 456-72.
35. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011; 106: 454-62.
36. Ceyhan D, Güleç MS. Is postoperative pain only a nociceptive pain? *Agri* 2010; 22: 47-52.
37. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
38. Buvanendran A, Kroin JS, Kari M, Tuman KJ. Can a single dose of 300 mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system? *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 535–8.
39. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Ann Intern Med* 2009; 151: JC6-7.
40. Buvanendran A, Kroin JS, Dellavale CJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 199-207.
41. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
42. Craig TH. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 4-10.
43. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138-43.
44. Katz J. Preemptive analgesia: Evidence, current status and future direction. *Eur J Anaesth* 1995; 12: 8-13.
45. Pasquallicci A. Experimental and clinical studies about the preemptive analgesia with local anesthetics. Possible reasons of the failure. *Minerva Anesthesiol* 1998; 64: 445-57.
46. Chizh BA, Gohring M, Troster A. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* 2007; 98: 246-54.
47. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SS. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 2001; 48:1000-10.
48. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41.

49. Niv D, Lang DE, Devor M. The effect of preemptive analgesia on subacute postoperative pain. *Minerva Anesthesiol* 1999; 65: 127-40.
50. Jayr C, Mollie A, Bourgain JL, et al. Postoperative pulmonary complications: General anesthesia with postoperative parenteral morphine. *Surgery* 1988; 104: 57-63.
51. Pflug AE, Murphy TM, Butler SH, Tucker GT. The effects of postoperative analgesia on pulmonary therapy and complications. *Anesthesiology* 1974; 41: 8-17.
52. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. Ed, Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2002; 124-8.
53. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005; 95: 584-91.
54. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8.
55. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
56. Lavand'homme P, De Kock M, Waterlooos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 813-20.
57. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, Langlois M, Sesler DI, Fletcher D. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2005; 100: 475-80.
58. Woolf CJ. Somatic pain-pathogenesis and prevention. *Br J Anaesth* 1995; 75: 169-74.
59. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
60. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001; 5: 119-24.
61. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Reaghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 1271-7.
62. Chesler EJ, Ritchie J, Kokayeff A, Lariviere WR, Wilson SG, Mogil JS. Genotype-dependence of gabapentin and pregabalin sensitivity: the pharmacogenetic mediation of analgesia is specific to the type of pain being inhibited. *Pain* 2003; 106: 325-35.
63. Arikath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 298-307.
64. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GM. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the alpha2-delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 5768-76.

65. Taylor CP. The biology and pharmacology of calcium channel alpha2-delta proteins. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 183–8.
66. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev* 1999; 19: 149–77.
67. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45: Suppl 6: 13-8
68. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus dependent modulation of [3H] norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 1086-93.
69. Errante L, Petroff OA. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate and glutamine concentrations. *Seizure* 2003; 12: 300-6.
70. Ceyhan M, Tan E. Yeni bir antikonvülsan pregabalin: Preklinik veriler. *Türk Nörol Derg* 2008; 14: 161-71.
71. Shneker BF, McAuley JW. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2029-37.
72. To TP, Lim TC. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal cord* 2002; 40: 282-5.
73. Jones D, Sorkin L. Systemic gabapentin and S(+)-3-isobutyl-gammaaminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res* 1998; 810: 93–9.
74. Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more pharmaceutically elegant gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 274-87.
75. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005; 65: 111-8.
76. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. “Protective premedication”: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol* 2004; 48: 1130-6.
77. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR. Controlled sedation with alphaxolone-alphadone. *Br Med J* 1974; 22: 656-9.
78. Cousins MJ, Bromage PR. Epidural Neural Blokade. In: Cousins MJ, Bridengbaugh PO (eds). *Neural Blokade in clinical anesthesia and pain*. 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott, 1988; 253-360.
79. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97: 534-40.
80. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Pain management. In: Morgan GE (ed). *Clinical Anesthesiology*. 3rd edition. New York: Appleton and Lange Medical; 2002; 309-58.
81. Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434-9.
82. Spreng UJ, Dahl V, Raeder J. Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and preoperative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 8; 1-6.

83. Schulmeyer MCC, Maza J, Ovalle C. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010; 20: 1678-81.
84. Dahl JB, Mathiesen O, Kehlet H. An expert opinion on postoperative pain management, with special reference to new developments. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2459-70.
85. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006; 53: 461-9.
86. Gilron I. Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to bedside perspective: *Can J Anesth* 2006; 53: 562-71.
87. Kong VKF, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *Br J Anaesth* 2007; 99: 775-86.
88. Hurley RW, Chatterjea D, Rose Feng M, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 1263-73.
89. Turan A, White PF, Karamanlioğlu B, Pamukçu Z. Premedication with Gabapentin: The effect on tourniquet pain and quality of intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 2007; 104: 97-101.
90. Adam F, Ménigaux C, Sessler DI, et al. A Single Preoperative dose of gabapentin (800 Milligrams) does not augment postoperative analgesia in patients given interscalene brachial plexus blocks for arthroscopic shoulder surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 1278-82.
91. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Chondreli S, Chauvin M. Systemic fentanyl enhances the spread of spinal analgesia produced by lidocaine. *Br J Anaesth* 1991; 67: 437-9.
92. Al-Mustafa MM, Badran IZ, Abu-Ali HM, Al-Barazangi BA, Massad IM, Al-Ghanem SM. Intravenous dexmedetomidine prolongs bupivacaine spinal analgesia. *Middle East J Anesthesiol* 2009; 20: 225-31.
93. Fassoulaki A, Chatziara V, Melemeni A, et al. Preoperative gabapentin: the effect on ropivacaine subarachnoid block and hemodynamics. *Anesth Analg* 2008; 106: 334-8.
94. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures and anxiety disorders. *Clin Ther* 2007; 29: 26-48.
95. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 1-11.
96. Gonano C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J Psychopharm* 2011; 25: 249-53.
97. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-response study in patients with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 20-7.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir hoşgörü ve sevgiyle tecrübelerini ve bilgilerini bizimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülsen Korfalı'nın şahsında tüm hocalarıma, tez çalışmam sırasında büyük bir titizlikle bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez hocam Sayın Prof. Dr. Belgin Yavaşcaoğlu'na ve çok güzel anıları beraberce paylaştığımız tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca desteklerini esirgemeyen eşime, anneme, babama ve tüm büyüklerime teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Trabzon'un Akçaabat ilçesinde doğdum. İlk öğrenimimi İsmetpaşa İlkokulu, orta öğrenimimi Cumhuriyet Ortaokulu, lise öğrenimimi ise Trabzon Lisesi'nde tamamladım. 1997 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra mecburi hizmetimi pratisyen hekim olarak 2006 yılına kadar Düzce'nin Kaynaşlı ilçesinde yaptım. 18 Ocak 2006 tarihinden itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.