

# Elektif Jinekolojik Ameliyatlar Sırasında, Metoklopramidin Postoperatif Analjezik Etkinliğinin Değerlendirmesi

İbrahim Özgür Önsel, Ziya Salihoğlu

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul*

## ÖZET

*Elektif jinekolojik ameliyatlar sırasında, metoklopramidin postoperatif analjezik etkinliğinin değerlendirmesi*

**Amaç:** Opioidler ağrının kontrolünde en çok tercih edilen ilaçlardır. Opioidlerin kullanımı doza bağımlı istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Opiyoidlere eklenen diğer analjezikler ile opioid gereksinimini azaltılabilmektedir. Amacımız pethidin'e ek olarak uyguladığımız metoklopramidin analjezik etkinliğinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada toplam 100 denek çift kör olarak çalışmaya dahil edilirken gruplar randomizasyon ile oluşturuldu. Gruplar; Grup Kontrol: metoklopramid uygulanmayan grup (n= 25), Grup M 0.25: cerrahi sonlanırken 0.25 mg/kg metoklopramid uygulanan grup (n= 25), Grup M 0.5: cerrahi sonlanırken 0.5 mg/kg metoklopramid uygulanan grup (n= 25), Grup M 0.5 ekstübasyon: ekstübasyondan sonra 0.5 mg/kg metoklopramid uygulanan grup (n= 25) şeklinde oluşturuldu.

**Bulgular:** Elektif jinekolojik ameliyatlarda uygulanan metoklopramidin, ekstübasyondan sonraki ilk 30 dakika içinde sayı ile değerlendirme skalası değerleri üzerine bir etkisinin olmadığını belirledik. Ancak ekstübasyondan hemen sonra 0.5 mg/kg dozunda uygulandığında, 3. saatten sonraki ilk 24 saat içinde pethidin kullanımını anlamlı derecede azaltma olduğunu belirledik.

**Sonuç:** Sonuç olarak elektif jinekolojik ameliyatlarda uygulanan metoklopramidin postoperatif analjezik etkinliğinin olduğunu söyleyebiliriz.

**Anahtar kelimeler:** Cerrahi, postoperatif ağrı, metoklopramid

## ABSTRACT

*Assessment of metoclopramid's postoperative analgesic efficiency during elective gynecologic operations*

**Objective:** Opioids are the most preferred agents in pain control. Their use may cause some dose dependent undesired effects. The administration of other anesthetic agents in combination with opioids may reduce the requirement for opioids. Our purpose is to evaluate the analgesic efficiency of metoclopramid administered in combination with pethidine.

**Material and Methods:** In this double-blind study, the following random groups were formed with a total of 100 subjects. Control Group: no metoclopramid administered (n=25), Group M 0.25: 0.25 mg/kg metoclopramid administered at the end of the surgery (n=25), Group M 0.5: 0.5 mg/kg metoclopramid administered at the end of the surgery (n=25), Group M 0.5 extubation: 0.5 mg/kg metoclopramid administered after extubation (n=25).

**Results:** We identified that the metoclopramid administered in elective gynecologic operations does not have any effect on the numeric rating scale values within the first 30 minutes following the extubation. Nevertheless, we observed that if a 0.5 mg/kg dose is administered immediately after the extubation, there is a significant decrease in the pethidine use within the first 24 hours after the 3rd hour.

**Conclusion:** Consequently, we can conclude that metoclopramid administered in elective gynecologic operations has a postoperative analgesic efficiency.

**Key words:** Surgery, postoperative pain, metoclopramid

Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4:87-94

## GİRİŞ

Avrupa Ağrı Tedavisi ve Rejyonel Anestezi Derneği etkin ve uygun postoperatif ağrı tedavisini dört kriter ile özetlemiştir (1). Postoperatif ağrı tedavisi hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeli, hızlı iyileşmeyi kolaylaştırmalı,

li, morbiditeyi azaltmalı, erken taburcu edilmeye izin vermelidir.

Günümüz anestezi pratiğinde, postoperatif hasta memnuniyetini en üst seviyede tutacak, fonksiyonel olarak hızla sosyal ortamına geri dönmesini sağlayacak, ek olarak tıbbi problemlere yol açmayıp taburcu olmayı hızlandıracak mükemmellikte bir analjezik ilaç ya da analjezi yöntemi yoktur. Bu nedenle genelde çeşitli ilaçların ya da yöntemlerin kombinasyonları (genel anestezi, rejyonel anestezi, lokal anestezi, Hasta Kontrollü Analjezi [HKA], sedoanaljezi vs.) tercih edilmektedir. En bilinen ve geleneksel olan yöntem intravenöz narkotik

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Ziya Salihoğlu  
7-8 Kısım Ata sitesi Deniz 9. Blok, Daire: 67 Ataköy-İstanbul

Telefon / Phone: +90-212-588-4800/22574

Elektronik posta adresi / E-mail address: zsalihoglu@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 13 Mart 2008 / March 13, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 20 Temmuz 2008 / July 20, 2008

analjezik uygulanmasıdır (2-7).

Metoklopramid geleneksel olarak perioperatif dönemdeki bulantı ve kusmaların tedavisinde kullanılır. Metoklopramid en fazla dopamin (D<sub>2</sub>) ve serotonin (5-HT<sub>2</sub>) reseptör subtiplerine karşı antagonist etki gösterir. Ayrıca D<sub>1</sub>,  $\alpha_2$  ve 5-HT<sub>3</sub> antagonisti, 5-HT<sub>1</sub> ve 5-HT<sub>4</sub> parsiyel agonistidir. Metoklopramid asetilkolinesteraz inhibisyonu yaparak kolinerjik etkilere yol açabilir. Nosiseptif uyarının iletiminde ya da üst merkezlerde yorumlanmasında, bu sayılan reseptörlerin rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Metoklopramidin bu reseptörlerin biri ya da birkaçı aracılığı ile ağrı duyumuna etki etmesi beklenebilir. Amacımız pethidin'e ek olarak uyguladığımız metoklopramidin analjezik etkinliğinin değerlendirilmesidir (8-11).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ameliyathanesinde, Etik Kurul onayı alındıktan sonra (TARİH: 20.07.2006, NO: 18118) yapılmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesi sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onay alınmıştır. Çalışma fiziksel durumu ASA I-II olan toplam 100 olgu üzerinde yapılmıştır. Olgular adneksiyal yapılarından cerrahi işlem geçirecek hastalar arasından seçilmiştir. Genel anestezi için kullanmayı planladığımız ilaçlara ve yöntemlere uygun olmayan hastalar, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı olanlar, radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmış olanlar, malnütrisyonlu, alkol, sigara ve ilaç bağımlısı olan çalışma dışı bırakılmışlardır. Olgular 25'er kişilik dört grup altında incelenmiştir. Randomizasyonu sağlamak için 25'er adet, üzerinde 1. grup, 2. grup, 3. grup veya 4. grup yazan kartlar bir torbaya konuldu. Her denek için bir adet kart torbadan çekilerek imha edildi. Çalışma çift kör planlandı. İlacı kullanan doktor kullandığı ilacın ne olduğunu bilmiyordu. Çalışma ilacı ve kontrol grubuna verilen %0.9 NaCl ilaç hacminin aynı olması için, ilaç 1 mg/ml hazırlandığı halde, ilaç ve kontrol grubu değişik hacimde olacağından, verilen hacimler %0.9 NaCl ile tamamlanarak eşit hacim elde edildi.

Çalışmamıza konu olan metoklopramid (Primperan 10 mg/ 2 mL ampul; Biofarma) adlı ilaç 1 mg/ mL olacak şekilde %0.9 NaCl kullanılarak hazırlanmıştır. Ayrıca hastalarımıza uyguladığımız metoklopramid, gruplarına uygun verilme zamanlarında, 20 ile 30 dakika arasında in-

füzyon şeklinde verilmiştir. Gruplar; metoklopramid verilmeyenler (Grup kontrol), cerrahi sonlanırken 0.25 mg/kg metoklopramid verilenler (Grup M 0.25), cerrahi sonlanırken 0.5 mg/kg metoklopramid verilenler (Grup M 0.5), ekstübasyondan sonra 0.5 mg/kg metoklopramid verilenler (Grup M 0.5 Ekstübasyon) olarak dörde ayrıldı.

Hastalarımız ameliyatın bir gün öncesinden sayı ile değerlendirme skalası (NRS, Numeric rating scale) ile ağrı şiddetlerinin değerlendirilmesi ve postoperatif dönemde 24 saat boyunca kullandıkları Hasta Kontrollü Analjezi cihazı (Abbott Pain Management Provider, Abbott Laboratories, Abbott Park IL)'nın kullanımı konusunda bilgilendirildiler.

Hastalarımız hiçbir premedikasyon almadan ameliyathaneye alındı. Antekubital venden intravenöz (İV) damar yolu açılıp 10 mL/kg/saat hızında laktatlı ringer infüzyonuna başlandı. Bunu takiben invaziv olmayan yöntem kullanılarak sistemik arter basıncı, kalp atım hızı (D II) ve pulsoksimetre ile oksijen saturasyonu "Draeger PM 8060 Vitara (Lübeck-GERMANY)" ile monitorize edildi.

0.1 mg/kg atropin verildikten sonra genel anestezi induksiyonu 2-3 mg/kg propofol ile yapıldı. Nöromusküler bloker olarak 1-2 mg/kg süksinilkolin verildikten sonra endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezinin idamesinde %0.5-1.5 izofluran, 2 L/dk, oksijen ve 2 L/dk azotprotoksit'ten oluşan taze gaz akımına uygulandı. Tidal volüm 8 mL/kg ve solunum frekansı 10/dk olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı. Nöromusküler bloğun devamı için belli zaman aralıklarında 0.03 mg/kg atarakuryum verildi. Tüm gruplara antiemetik amaçlı ondansetron 4 mg İV yoldan standart olarak genel anestezi induksiyonundan hemen sonra verildi. Ameliyat sonrası dönemde ek olarak antiemetiğe ihtiyaç duyulduğunda ondansetron 4 mg olarak tekrarlandı.

Ekstübasyon anı 0. dakika olarak kaydedildi. Bu andan itibaren 0. ve 30. dakikalarda NRS sorgulandı. HKA cihazı 30. dakikadan itibaren hastanın kullanımına sunuldu. HKA cihazının programı 0,1 mg/kg pethidin bolus (kilitle kalma süresi 10 dakika) verilecek şekilde programlandı. Yirmidört saatlik en yüksek doz 200 mg olarak sınırlandırıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizi için InStat (Stat view, SAS Institute Inc, Cary, NC) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra diğer verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştır-

malarında "One-way Anova" testi ve farklılıkların irdelemede post hoc Tukey testi kullanıldı. Parametrelerin grup arası karşılaştırmalarında eşlendirilmiş student's t testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Grupların oluşacağı en az olgu sayısının tesbiti için "Power Analysis" yapıldı.  $\alpha$ : 0.05 ve  $\beta$ : 0.80 değerleri ile her bir grup için alınması gereken en az olgu 16 olarak belirlendi.

## BULGULAR

Hastalarımızın hiçbirinde ameliyat sırasında ve sonrasında çalışma dışı bırakılmaya neden olabilecek sistemik

komplikasyon yaşanmamıştır. Yaş, ağırlık, boy, cerrahi süre, anestezi süresine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

Başlangıç (0. dk) ve 30.dk NRS düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ( $p > 0.05$ ). NRS skoruna göre grupların değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm gruplarda başlangıç NRS düzeyine göre 30. dk NRS düzeylerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

Birinci ve 3. saatlerdeki ağrı kesici kullanım miktarlarına göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Altıncı saatteki ağrı kesici kullanım miktarlarına göre gruplar arasında istatistiksel ola-

**Tablo 1: Hasta ve ameliyata göre grupların değerlendirilmesi (ortalama  $\pm$  standart sapma)**

	Grup Kontrol	Grup M 0.25	Grup M 0.5	Grup M 0.5 ekstübasyon	p
Yaş (yıl)	45.04 $\pm$ 11.53	44.52 $\pm$ 11.28	44.64 $\pm$ 14.12	43.28 $\pm$ 10.40	0.959
Ağırlık (kg)	70.36 $\pm$ 14.51	69.44 $\pm$ 11.76	68.44 $\pm$ 13.05	67.16 $\pm$ 12.95	0.844
Boy (cm)	160.44 $\pm$ 5.87	160.96 $\pm$ 6.98	160.16 $\pm$ 6.50	163.32 $\pm$ 5.80	0.279
Cerrahi süre (dk)	95.40 $\pm$ 32.66	92.00 $\pm$ 29.05	89.00 $\pm$ 33.73	80.80 $\pm$ 26.01	0.376
Anestezi süresi (dk)	112.20 $\pm$ 28.14	116.20 $\pm$ 27.66	108.80 $\pm$ 35.07	98.80 $\pm$ 26.35	0.197

Grup Kontrol: Metoklopramid uygulanmayan grup

Grup M 0.25: cerrahi sonlanırken 0.25 mg/kg metoklopramid uygulanan grup

Grup M 0.5: cerrahi sonlanırken 0.5 mg/kg metoklopramid uygulanan grup

Grup M 0.5 ekstübasyon: ekstübasyondan sonra 0.5 mg/kg metoklopramid uygulanan grup

**Tablo 2: NRS'na Göre Grupların Değerlendirilmesi (ortalama  $\pm$  standart sapma)**

	Grup Kontrol	Grup M 0.25	Grup M 0.5	Grup M 0.5 ekstübasyon	p
Başlangıç (0. dk)	2.96 $\pm$ 1.84	3.16 $\pm$ 2.37	3.48 $\pm$ 2.04	2.88 $\pm$ 2.07	0.747
30. dk	5.48 $\pm$ 1.69‡	5.48 $\pm$ 1.87‡	5.32 $\pm$ 1.93‡	5.36 $\pm$ 1.89‡	0.985

‡ Grup içi değerlendirmelerde

Grup Kontrol: Metoklopramid uygulanmayan grup

Grup M 0.25: cerrahi sonlanırken 0.25 mg/kg metoklopramid uygulanan grup

Grup M 0.5: cerrahi sonlanırken 0.5 mg/kg metoklopramid uygulanan grup

Grup M 0.5 ekstübasyon: ekstübasyondan sonra 0.5 mg/kg metoklopramid uygulanan grup

NRS: Numerical Rating Scale

**Tablo 3: NRS'na Göre Grupların Değerlendirilmesi (ortalama  $\pm$  standart sapma)**

	Grup Kontrol	Grup M 0.25	Grup M 0.5	Grup M 0.5 ekstübasyon	p
1. saat	11,51 $\pm$ 9,85	11,29 $\pm$ 5,83	8,65 $\pm$ 5,80	8,13 $\pm$ 3,83	0,168
3. saat	22,97 $\pm$ 11,58‡	22,25 $\pm$ 11,19‡	18,86 $\pm$ 10,61‡	17,20 $\pm$ 5,42‡	0,139
6. saat	39,30 $\pm$ 19,52‡	36,85 $\pm$ 16,71‡	34,62 $\pm$ 18,24‡	26,82 $\pm$ 8,58‡	0,048*
24. saat	83,94 $\pm$ 30,19‡	85,81 $\pm$ 35,75‡	87,97 $\pm$ 46,18‡	47,31 $\pm$ 15,32‡	0,001**

Grup içi karşılaştırmalarda eşlendirilmiş student's t testi kullanıldı.

\*  $p < 0.05$

‡ Grup içi değerlendirmelerde

Grup kontrol: Metoklopramid uygulanmayan grup

Grup M 0,25: cerrahi sonlanırken 0,25 mg/kg metoklopramid uygulanan grup

Grup M 0,5: cerrahi sonlanırken 0,5 mg/kg metoklopramid uygulanan grup

Grup M 0,5 ekstübasyon: ekstübasyondan sonra 0,5 mg/kg metoklopramid uygulanan grup

arak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Grup kontrol'deki olguların 6. saat ağrı kesici kullanım düzeyi, Grup M 0.5 ekstübasyondaki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p < 0.05$ ). Diğer gruplar arasında 6. saatteki ağrı kesici kullanım düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Yirmi dördüncü saatteki ağrı kesici kullanım miktarlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ). Grup M 0.5 ekstübasyondaki olguların 24. saat ağrı kesici kullanım düzeyleri, Grup kontrol, Grup M 0.25 ve Grup M 0.5 olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ( $p < 0.05$ ). Diğer gruplar arasında 24. saatteki ağrı kesici kullanım düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Tüm gruplarda 1. saatte kullanılan ağrı kesici miktarına göre 3, 6 ve 24. saatte kullanılan ağrı kesici miktarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Etkin ağrı kontrolü ameliyat sonrası bakımın en önemli bileşenlerinden biridir. Ancak birçok hasta yeterli ağrı kontrolü nedeni ile ameliyat sonrası dönemde ağrı deneyimini yaşamaya devam etmektedir. Özellikle erken ameliyat sonrası dönemde akut ağrı tedavisi mutlaka sağlanmalıdır. Bunun için günümüzde nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, opiyoid ajanlar, lokal anestezi infiltrasyonu, hasta kontrollü analjeziye yönelik işlem ve uygulamalar gibi çeşitli ilaçlar ve yöntemlerin kombinasyonu kullanılmaktadır. Opiyoid ajanlar erken ameliyat sonrası ağrının kontrolünde halen en çok tercih edilen ilaçlardır. Bununla birlikte bu ilaçların kullanımı doza bağımlı istenmeyen etkilere ve olumsuz postoperatif sonuçlara neden olabilmektedir. Opiyoid ajanlara eklenen diğer analjezik ilaçlar ile opiyoid gereksinimini ve opiyoidlerin istenmeyen etkileri sınırlandırılabilir (2-7). Metoklopramid geleneksel olarak perioperatif dönemdeki bulantı ve kusmaların tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Metoklopramid en fazla dopamin ( $D_2$ ) ve serotonin ( $5-HT_2$ ) reseptör subtiplerine karşı antagonist etki gösterir. Ayrıca  $D_1$ ,  $\alpha_2$  ve  $5-HT_3$  antagonisti,  $5-HT_1$  ve  $5-HT_4$  parsiyel agonistidir (9). Metoklopramid asetilkolinesteraz inhibisyonu yaparak kolinerjik etkilere yol açabilir (10). Nositif uyarının iletiminde ya da üst merkezlerde yorumlanmasında, bu sayılan reseptörlerin rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Metoklopramidin bu reseptörlerin biri ya da birkaçı aracılığı ile ağrı duyumuna

etki etmesi beklenebilir (8-11).

Ramaswamy ve Bapna yaptıkları deneysel çalışmada, dişi albino farelerde kimyasal ve termal etkiler ile oluşturulmuş ağrılara, metoklopramidin doz bağımlı olarak analjezik etkisi olduğunu göstermişlerdir (12). Bu çalışmada metoklopramidin analjezik etkinliğinin mekanizması açıklanırken, endojen opiyoidlerin hipofizer peptid hormonlardan olan prolaktin ile ilişkisine atıfta bulunulmuştur. Ancak metoklopramidin dopamin bloğu yolu ile prolaktin salınımını artırıcı etkisi yanında, endojen opiyoidlerin de salınımını arttırdığı konusunda yayınlanmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Prolaktin salınımına neden olan bir peptidin (PrRP) ve onun bir G proteini ile eşleşmiş reseptörünün (GPR10) bağlanmasıyla, endojen opiyoid sistemin yeni ve güçlü bir negatif modülatörünün ortaya çıktığına dair Laurent ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, Ramaswamy ve Bapna'nın bu düşüncelerinden tamamen farklıdır (13).

Ghelardini ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında metoklopramid analjezisini başka mekanizmada aramışlardır (14). Buna göre, kemirgenlerde santral asetil kolin salınımı yaparak analjezi oluşturduğu gösterilmiş antidopaminerjik ( $D_2$ ) etkili haloperidol, antidopaminerjik etkisi iyi bilinen metoklopramid ile kıyaslanmıştır. Farelerde önce termal ve kimyasal etkenler ile yapay ağrı oluşturulmuş, sonra bu ağrının metoklopramid ile giderildiği gözlenmiştir. Mekanizmayı açıklığa kavuşturmak için analjezik etkinin sırasıyla atropin, pirenzepin ve hemikolinium-3 ile geri döndüğü, nalokson ile geri dönmediği gösterilmiştir. Ayrıca atropin ve pirenzepin, metoklopramid yerine morfin ile oluşturulmuş analjeziyi önlememiştir. Çalışmanın sonucunda santral presinaptik mekanizmaların kolinerjik transmisyonu kolaylaştırması ile metoklopramid analjezisinin ilişkisinden bahsedilmiştir. Ancak dopaminerjik ( $D_2$ ), muskarinik ( $M_2$ ) ve serotoninerjik ( $5-HT_3$ ) sistemlerin analjeziye katkılarını ve bunların metoklopramid ile ilişkilendirilmesini açıklığa kavuşturacak daha fazla çalışma yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Ghelardini ve Ramaswamy'nin öncülük ettiği çalışmalarda analjezik etki ve dopaminerjik sistem bağlantısı başka bir çalışmada da dikkat çekmektedir (15). Gerçekten de dopaminerjik etkileri olduğu bilinen bir ajan; apomorfine insanlarda kronik ağrıların tedavisinde kullanılmıştır (16).  $D_1$  ve  $D_2$  reseptörlerinin morfinin antinositif etkilerine katkılarını içeren birçok çalışma da mevcuttur (16-19).

Ramaswamy ve Bapna diğer bir çalışmasında, metoklopramidin dişi albino farelere tekrarlanan enjeksiyonlarında, analjezik özelliğine tolerans gelişmediğini, metoklopramid ile ön tedavi uygulandığında akut morfin toleransını geri döndürdüğünü ve yoksunluk belirtilerini baskıladığını, morfin bağımlılığında metoklopramid kullanımının yararlı olabileceğini söylemişlerdir (20). Ancak daha sonraki yıllarda bu fikri destekleyen ya da desteklemeyen çalışmalara rastlanılmamıştır.

Ramaswamy ve Bapna'nın yapmış olduğu bu çalışmalar hayvan deneyleridir ve fiziksel ve kimyasal yöntemlerle oluşturulmuş ağrılara fiziksel refleks yanıtlar sorgulanmıştır (12,20).

Ghelardini ve Vella yaptıkları çalışmada, normal spontan doğum yapan kadınlarda, metoklopramid ile prometazini, analjezik ve antiemetik özellikleri açısından karşılaştırılmışlardır (21). Metoklopramidin pethidinin analjezik etkisini güçlendirdiğini, etki süresini uzattığını öne sürmüşler ancak mekanizma konusunda yorum yapmamışlardır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza göre daha yüksek sayıda denek sayısı içermektedir ve katılımcıların tamamı doğurgan yaş grubundaki kadınlardan oluşmaktadır. Vella ve arkadaşlarının çalışmasında sadece doğum ağrısından bahsedilmektedir ve gruplar arasında doğum süreleri arasında fark bulunmamıştır (21).

Vella ve arkadaşlarının çalışmasında metoklopramid ve pethidin'in aynı anda verilmesinde bizim çalışmamıza göre bazı temel farklılıklar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda temel analjezik olan pethidin yükleme dozu olarak verilmemekte, bunun yerine hasta kontrollü analjezi cihazı yoluyla verilmektedir (21). Böylece daha kantitatif veriler elde edilirken subjektif bir duyu olan ağrının ve analjezinin ayrımı kolaylaştırılmıştır.

Rosenblatt ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada metoklopramidin doğum süresini kısaltabileceğini, bunun da daha düşük miktarlarda ek analjezik kullanımına yol açtığını göstermişlerdir (22,23). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda baskın olan ağrı tipi cerrahi insizyondan kaynaklanandır.

Hedenbro ve Olsson üreter kolik ağrısında metoklopramid kullanımını araştırmışlardır (24). Metoklopramidin narkotik analjezikler ve prostoglandin sentez inhibitörlerine alternatif olabileceği önerisini benimsemişlerdir. Buna benzer çalışmalar yine üriner sistem kaynaklı ağrılarda tekrarlanmış ve benzer yargılara varılmıştır (25-27). Metoklopramidin dopamin antagonize edici özelliği ve postgangliyonik sinir uçlarından asetilkolin salınımını art-

tırması, gastrointestinal sistemdeki gibi genitoüriner sistemde de periferik kolinomimetik etkilere sebep olabilir (8). Üreterdeki prokinetik etkiler, buradaki düz kasların kasılması, tıkanıklığa bağlı kolik ağrıları arttırmakla sonuçlanmayıp azaltması da ilginçtir. Rosenblatt ve arkadaşlarının ayrı ayrı yaptığı iki çalışmanın yorumlarında, metoklopramidin gebe uterusunun düz kas kasılmalarını daha koordine hale getirip, itme gücünü artırması gibi etkileri üreter düz kasları için de geçerli olabilir (22,23). Uterin boşluk içindeki fetusa karşılık burada üreter taşıını düşünebiliriz. Hedenbro ve Olsson ne yazık ki çalışmalarında vizüel analog skala ile yetinmişler ancak üreter taşının mesaneye düşme süresini ölçmemişlerdir (24). Hedenbro ve Olsson bizim çalışmamızdaki cerrahi insizyon ağrısından farklı tip ağrı ile ilgilenmiştir. Ayrıca o çalışmada üzerinde durulan mekanizma metoklopramidin periferik etkilerini temel almıştır.

Muller ve arkadaşları, metoklopramidin, üreterolitiyazis ağrısının tedavisinde, morfinin analjezik etkisine iyi bir alternatif olabileceğinden bahsetmişlerdir (25). Bize göre bu çalışmanın en zayıf tarafı grupların hasta sayısının az olmasıdır. Mann-Whitney rank sum test ile yapılan istatistiksel çalışmanın, grupların içermesi gerektiği hasta sayılarının kaç olduğu açıklanmamıştır. Metoklopramidin bu çalışmadaki analjezik özelliği motilite düzenleyici etkilerinden mi kaynaklanmıştır ya da metoklopramidin opioidlerinkine benzer analjezik özellikleri mi vardır gibi sorulara yanıt aranmamıştır. Metoklopramidin periferik kolinerjik etkileri bilinirken, antikolinerjik etkili atropin içeren morfatropin ile kıyaslama yapılmıştır (8). Peristaltik etkilerin karşılaştırılması konusunda yorum da yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda peristaltik hareketlerden kaynaklanabilecek ağrıları ayırabilmek için, cerrahi insizyona bağlı olanlar çalışma grupları olarak seçilmiştir.

Rosenblatt ve arkadaşlarının iki ayrı çalışmasında, Prostoglandin  $F_{2\alpha}$  ile indüklenmiş doğumlarda, tek doz 10 mg metoklopramid kullanımı ile daha az morfin (HKA cihazı kullanılarak) tüketildiği, daha düşük VAS skorlarının elde edildiği, doğumun hızlandığı ve hastanede kalış süresinin kıaldığı gösterilmiştir (22,23).

Metoklopramidin intestinal peristaltizmi artırması, mide boşalmasını hızlandırması; periferik kolinerjik etkileri yanında santral ve periferik anti-dopaminerjik özellikleri ile ilişkilidir (21). Rosenblatt ve arkadaşlarının çalışmalarında uterus düz kaslarının prostoglandin ile kasılmasının tetiklenmesi, hastaların ağrılarının ana kaynağıdır (22,23). Metoklopramidin uterin düz kasların kasılma-

larını koordine etmesiyle, doğumu sağlayacak itme kuvveti artırılmış, daha etkili hale getirilmiş, bu şekilde doğum süresi kısaltılmıştır. Doğumun bitmesi ile uterus içi basınç azalmış, uterus kasılmaları azalmış, hastaların ağrısı da hafiflemiştir. Çalışmalarda metoklopramid kullananların hastanede kalış süresinin kısa bulunması daha düşük morfin tüketimi ile ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabilir. Rosenblatt ve arkadaşlarının çalışmalarında, kıyaslanabilir gruplardaki hastaların tamamı doğurganlık çağındaki kadınlardan oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise yaş aralığı daha geniş (20-85) tutulmuştur (22,23).

Peristaltik düz kas kasılmalarından kaynaklanmayıp, cerrahi işlem geçiren hastalarda metoklopramidin analjezik etkisini araştıran ilk kayda değer çalışmaları Lisander ve arkadaşları yapmışlardır (28-30). Bunların ilk ikisinde kalça protezi geçiren hastalar seçilmiştir.

Kandler ve Lisander 1993'te yaptıkları çalışmalarında tüm hastalar 25 veya 50 mg pethidin ya da 25 mg prometazin kas içi enjeksiyonu ile premedikasyona tabi tutulmuştur (28). Ameliyat sonrası dönemde ise analjeziye ihtiyaç duyulduğunda, hemşire denetiminde morfin veya pethidin damar içi yoluyla uygulanmıştır. Metoklopramid bu çalışmadaki şekliyle infüzyon şeklinde verildiğinde tahmini plazma düzeyinin 0,4 µg/mL ve plazmadaki yanlanma süresinin 4,5-8,8 saat olduğu öngörülmüştür (31,32).

Kandler ve Lisander'in bu iki çalışmasının sonucuna göre metoklopramid morfinin etkilerini potansiyalize ederek analjezik etkinliği arttırmaktadır (28,29). Ancak metoklopramid morfin verilmeksizin tek başına kullanılsa bile, antinoseptif etkiler endojen opiyoidler vasıtasıyla gözlenebilir. İşte bu düşünce ile Lisander 1993 yılında yeni bir çalışma yapmıştır (30). Bu çalışmada diz artroskopisi olacak 38 hastaya hiç opiyoid kullanmaksızın genel anestezi vermiş, cerrahi işlemin bitişi ile 0,5 mg/kg metoklopramid ya da plasebo kullanmıştır. Pethidin tüketimleri arasında belirgin farklılıklar bulunamazken, VAS skorlarının özellikle postoperatif 30. dakikada daha düşük olduğu ama istatistiksel anlamlı olmadığı görülmüştür.

Zarrindast ve Moghaddampour'un çalışmalarında; D<sub>1</sub> reseptör agonizmasının morfin analjezisini arttırdığı, D<sub>2</sub> agonizmasının ise azalttığını ileri sürmüşlerdir (15). Oysa dopaminerjik sistemin opiyoid analjezisine katkıları konusunda bilgilerimiz kısıtlıdır.

Driver ve arkadaşlarının çalışmasında, metoklopramidin morfin analjezisini artırıcı etkisinin mekanizmasını,

beyin omurilik sıvısındaki (BOS) asetilkolinin artışında aramışlardır (10). Çalışmada postoperatif toplam morfin kullanımları ve VAS skorlarının kontrol grubundan farklı olmadığı görüldüğü gibi, metoklopramidin verildikten 45 dakika sonra BOS'ta asetilkolinesteraz aktivitesini azalmadığı da görülmüştür. Driver ve arkadaşları'nı bu mekanizmayı araştırmaya iten sebepler ise; sistemik morfin kullanımının, koyun BOS'nda asetilkolin artışıyla birlikteliğinden bir makalede bahsedilmiş olması, ve spinal asetilkolinesteraz inhibisyonu ile oluşan analjezinin α<sub>2</sub>-adrenajik, kappa- κ ve µ-opiyoid aracılı analjezi ile sinerjistik olmasıdır (33,34).

Danzer ve arkadaşlarının çalışmalarında da 10 mg metoklopramidin elektif sezaryen ameliyatı olan hastalarda morfin kullanımına bir etkisi gösterilmemiştir (35).

Gibbs ve arkadaşları laparoskopik jinekolojik ameliyatlarda, peroperatif verilen 10 mg metoklopramidin kontrol grubuna göre NRS değerlerinde anlamlı bir fark oluşturmadığını, ancak postoperatif morfin kullanımını azalttığını göstermişlerdir (36).

Metoklopramidin ağrıya etkisini ülkemizde de Derbent ve arkadaşları da araştırmıştır (37). Cerrahiden (laminektomi) 30 dakika önce verilen 0,5 mg/kg metoklopramidin postoperatif VAS skorlarını ve ek analjezik (diklofenak 75 mg) ihtiyacını 0, 0,5, 1, 3, 6'ncı saatlerde anlamlı olarak düşürdüğünü göstermişlerdir. Önceki çalışmaların aksine metoklopramidin sadece opiyoid ihtiyacını değil diğer analjeziklere olan ihtiyacını da azalttığı gösterilmiştir.

Migren tipi baş ağrılarında metoklopramid kullanımıyla ilgili bir çalışmada etkili bir analjezik olduğu savunulmuş ve diğer tedavi edici ilaçlar ile kombine edilmesi tavsiye edilmiştir (38). Metoklopramidin anti-migren mekanizması henüz aydınlığa kavuşmuş değildir, ancak 5-HT<sub>1</sub> agonist özelliği etkili olabilir (8).

Fujii ve Uemura, elektif ameliyat olacak 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, 5 veya 10 mg metoklopramid ile el sırtındaki ven içine uygulanacak propofolun enjeksiyon ağrısını etkili olarak azalttıklarını açıklamışlardır (39). Bu çalışma metoklopramidin lokal anestezi etkisinin olabileceğini akla getirebilir. Yapısı bir lokal anestezi ilaç olan prokainamidin benzen halkasına 5-chloro ve 2-methoxy aryl grubu eklenmesiyle oluşturulmuş bir ilaç olduğu unutulmamalıdır (8).

Bizim çalışmamızda bu araştırmalardan farklı olarak, peroperatif uygulanan metoklopramidin postoperatif dönemdeki ağrı kontrolüne ve opiyoid (pethidin) gerek-

sinimine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu incelenen çalışmalarda metoklopramidin analjeziye katkısı araştırılırken, çeşitli doz aralıkları (denek başına 10 mg metoklopramid ile denek başına 1,5 mg/kg metoklopramid) seçilmişti (26,29). Ayrıca bazı araştırmacılar metoklopramidin perioperatif dönemdeki verilme zamanında da bazı değişikliklere başvurmuşlardır. Söz gelimi metoklopramid cerrahi işlem öncesi, sırası ve sonrasında vermeyi denemişlerdir (29,30,37). Biz çalışmamızda gruplarımızı oluştururken, metoklopramidi cerrahi işlem sırasında ve sonrasında, göreceli düşük (0,25 mg/kg) ve yüksek (0,5 mg/kg) dozlarda olmak üzere dört gruba bölmeyi bu nedenle uygun gördük.

Bu çalışmaya göre tüm metoklopramidli gruplar (Grup M 0.25, Grup M 0.5 ve Grup M 0.5 Ekstübasyon) kontrol grubu (Grup kontrol) ile karşılaştırılınca; metoklopramid, NRS skorlarında istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Çalışmamızın zayıf noktası olarak NRS'nin sadece ameliyat sonrası derlenme odasında takip edilebilmesi olduğunu söyleyebiliriz.

Ekstübasyon sonrası 0,5 mg/kg metoklopramid verilen gruptaki olguların pethidin kullanım miktarları, 6. ve 24. saatlerdeki toplam dozlara bakıldığında, diğer grupla-

ra oranla anlamlı derecede ( $p < 0.05$ ) düşüktür. Aynı miktarda verilmesine rağmen, cerrahi sonlandıktan sonra kullanılan metoklopramidin, cerrahi işlem sırasında kullanılan gruba göre, 6. ve 24. saatlerde daha düşük pethidin tüketimine neden olmuştur. Bu preemptif analjezi tanımlamalarına da uymamaktadır (40,41). Bu durumu metoklopramidin yarılanma ömrü (4.5-8.8 saat) ile açıklamak da mümkün görünmemektedir (32). Ağrı yolaklarındaki reseptörler ile metoklopramid-opiyoid ilişkilerinin açıklığa kavuşturulabilmesi için sadece bu konuya odaklanmış yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız sonucuna göre ise ekstübasyondan sonra 0.5 mg/kg metoklopramid verilmesi 3 saat sonrası pethidin tüketimini diğer gruplara göre anlamlı düşürmektedir. Bu nedenle bu amaçla verilecek ilacın ekstübasyondan sonra uygulanması önerilebilir.

Bu sonuçlara bakarak diyebiliriz ki; elektif jinekolojik ameliyatlarda uygulanan metoklopramidin rutin kullanılması, ekstübasyondan sonraki ilk 30 dakika içinde NRS değerleri üzerine bir etkisi yoktur. Ancak ekstübasyondan hemen sonra 0.5 mg/kg dozunda uygulandığında, 3. saatten sonraki ilk 24 saat içinde pethidin kullanımını anlamlı derecede azaltmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Rawal N. Structure of an acute pain management service. Postoperative Pain Management - Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Eur Soc Reg Anaesth and Pain Therapy 2005; 7: 30-32.
- Merskey R. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Pain 1979; 6: 249-252.
- Erdine S, Bilen A. Ağrı Mekanizmaları, Postoperatif Ağrı Tedavisi. Klinik Gelişim Dergisi 2007; 20: 7-17, 37-45.
- Dahl V, Raeder J C. Non-opioid postoperative analgesia. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 1191-1203.
- Hug CC. Pain Therapy. In Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Eds). Clinical Anesthesiology, Lange, USA 2002; p. 309-323.
- Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systematic update of the evidence. Anaesth Analg 2007; 104: 689-702.
- Kayhan Z (Ed). Ağrı: Bulantı ve kusma. In: Klinik Anestezi, İkinci baskı. İstanbul; Logos Yayıncılık 1997; p. 759-783.
- Murphy E J (Ed). A Reappraisal of Metoclopramide. In: Australian Medicines Handbook Mc Graw-Hill, Boston 2003; p. 79-88.
- Murphy EJ. Intra-arterial injection of metoclopramide, midazolam, propofol and pethidine. Anaesth Intensive Care 2002; 30: 367-369.
- Driver RP Jr, D'Angelo R, James C. Eisenach. Bolus metoclopramide does not enhance morphine analgesia after cesarean section. Anesth Analg 1996; 82: 1033-1035.
- Mecklem DW. Propofol injection pain: comparing the addition of lignocaine or Metoclopramide. Anaesth Intensive Care 1994; 22: 568-570.
- Ramaswamy S, Bapna JS. Analgesic effect of metoclopramide and its mechanism. Life Science 1986; 38: 1289-1292.
- Laurent P, Becker JAJ, Valverde O, et al. The prolactin-releasing peptide antagonizes the opioid system through its receptor GPR<sub>10</sub>. Nature Neuroscience 2005; 8: 1735-1741.
- Ghelardini C, Fantetti L, Malcangio M, Malmberg-Aiello P, Giotti A, Bartolini A. Involvement of central cholinergic neurotransmission in metoclopramide analgesia. Pharmacol Research 1992; 25: 25-26.
- Zarrindast MR, Moghaddampour E. Opposing Influences of D-1 and D-2 dopamine receptors activation on morphine-induced antinociception. Arch Int Pharmacodyn Ther 1989; 300: 37-50.
- Miley DP, Abrams AA, Atkinson JH, Janowsky DS. Successful treatment of thalamic pain with apomorphine. Am J Psychiatry 1978; 135: 1230-1232.
- Di Chiara G, Porceddu ML, Vargiu L, Argiolas A, Gessa GL. Evidence for dopamine receptors mediating sedation in mouse brain. Nature 1976; 264: 564-567.
- Costall B, Fortune DH, Hui SC, Naylor RJ. Neuroleptic antagonism of the motor inhibitory effects of apomorphine within the nucleus accumbens: Drugs interaction at presynaptic receptors? Eur J Pharmacol 1980; 63: 347-358.
- Kendler KS, Bracha HS, Davis KL. Dopamine autoreceptor and postsynaptic receptor blocking potency of neuroleptics. Eur J Pharmacol 1982; 79: 217-223.
- Ramaswamy S, Bapna JS. Antagonism of morphine tolerance and dependence by metoclopramide. Life Sci 1987; 2; 40: 807-810.
- Vella L, Francis D, Houlton P, Reynolds F. Comparison of the antiemetics metoclopramide and promethazine in labour. Br Med J 1985; 290: 1173-1175.
- Rosenblatt WH, Cioffi AM, Sinatra R, Saberski L R, Silverman DG. Metoclopramide: an analgesic adjunct to patient-controlled analgesia. Anesth Analg 1991; 73: 553-555.
- Rosenblatt WH, Cioffi AM, Sinatra R, Silverman DG. Metoclopramide-enhanced analgesia for prostaglandin-induced termination of pregnancy. Anesth Analg 1992; 75: 760-763.
- Hedenbro J L, Olsson AM. Metoclopramide and ureteric colic. Acta Chir Scand 1998; 154: 439-440.

25. Muller T F, Naesh O, Svare E, Jensen A, Glyngdal P. Metoclopramide (primperan) in the treatment of ureterolithiasis: A prospective double-blind study of metoclopramide compared with morphatropin on ureteral colic. *Urol Int* 1990; 45: 112-113.
26. Mitchell WC, Venable DD. Effects of metoclopramide on detrusor function. *J Urol* 1985; 134: 791-794.
27. Schelin S. Observations on the effect of metoclopramide (Primperan) on the human ureter. A preliminary communication. *Scand J Urol Nephrol* 1979; 13: 79-82.
28. Kandler D, Lisander B. Analgesic action of metoclopramide in prosthetic hip surgery. *Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 49-53.
29. Knudsen K, Lisander B. Metoclopramide decreases emesis after spinal anesthesia supplemented with subarachnoid morphine. *Reg Anesth* 1994; 19: 390-394.
30. Lisander B. Evaluation of the analgesic effect of metoclopramide after opioid-free analgesia. *Br J Anaesth* 1993; 70: 631-633.
31. Taylor WB, Proctor SJ, Bateman DN. Pharmacokinetics and efficacy of high-dose metoclopramide given by continuous infusion for the control of cytotoxic drug-induced vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 679-684.
32. McGovern EM, Grevel J, Bryson SM. Pharmacokinetics of high-dose metoclopramide in cancer patients. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 415-424.
33. Tong C, Eisenach JC. IV morphine increases CSF norepinephrine and acetylcholine in sheep. *Anesthesiology* 1993; 79: 863.
34. Naguib M, Yaksh TL. Antinociceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobolographic analysis of the interaction with  $\mu$  and  $\alpha_2$  receptor systems. *Anesthesiology* 1994; 80: 1338-1348.
35. Danzer BI, Birnbach DJ, Stein DJ, Kuroda MM, Thys DM. Does metoclopramide supplement postoperative analgesia using patient-controlled analgesia with morphine in patients undergoing elective cesarean delivery? *Reg Anesth* 1997; 22: 424-427.
36. Gibbs RD, Movinsky BA, Pellegrini J, Vacchiano CA. The morphine-sparing effect of metoclopramide on postoperative laparoscopic tubal ligation patients. *AANA J* 2002; 70: 27-32.
37. Derbent A, Uyar M, Demirag K, Kurdoglu E, Goktay A. Can Antiemetics Really relieve Pain? *Adv Ther* 2005; 22: 307-312.
38. Colman I, Brown M D, Innes G D, Grafstein E, Roberts T E, Rowe B H. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004; 329: 1369-1373.
39. Fujii Y, Uemura A. Effect of metoclopramide on pain on injection of propofol. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 653-656.
40. Woolf CJ, Chong MS. Pre-emptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-379.
41. Ballantyne J. Preemptive analgesia: an unsolved problem. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 499-504.