

777546

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TORAKOTOMİ SONRASI AĞRI TEDAVİSİNDE
HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ YÖNTEMİ İLE
İNTRAVENÖZ MORFİN, EPİDURAL MORFİN, EPİDURAL
MORFİN+BUPIVAKAİN ve EPİDURAL
MORFİN+ROPIVAKAİNİN ETKİ ve YAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Esra MERCANOĞLU

**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Neslihan ALKIŞ**

**ANKARA
2006**

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. AĞRININ NÖROANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	4
2.2. POSTOPERATİF AĞRIYA FİZYOLOJİK YANIT	13
2.3. AĞRI SINIFLAMASI	20
2.4. AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ	21
2.5. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	23
2.6. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ YÖNTEMİ (HKA).....	51
2.7. TORAKOTOMİ SONRASI AĞRI VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
4. BULGULAR.....	67
5. TARTIŞMA.....	87
6. SONUÇ	102
ÖZET	103
SUMMARY	104
KAYNAKLAR.....	105

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez M.Ö: 2250-2000 yıllarında yazılı olarak tanımlanan ağrı (1,2) Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı (IAPA)'nın tanımına göre; "aktuel (olan) veya potansiyel (olabilecek) bir doku hasarı ile birlikte algılanan, hoş olmayan duyuşsal ve duygusal bir deneyim"dir (3).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı tipidir. Bu ağrının giderilmesi anestezistin önemli görevlerindendir. Postoperatif analjezi sağlanarak hem hastanın acı çekmesi önlenir, hem de postoperatif iyileşme pozitif olarak etkilenir. Günümüzde postoperatif analjezide kullanılan çeşitli yöntemlere rağmen postoperatif ağrı tedavisinde hasta memnuniyetini arttırmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (4).

Postoperatif ağrı, ağrı tedavisinde, önlenememesi halinde gerek hastanın psikolojik durumunda, gerekse postoperatif komplikasyon riskini artırarak fiziksel durumunda bozulmaya neden olması sebebiyle önemli yer tutmaktadır (5).

Cerrahi stres ve postoperatif ağrı, sempatik ve somatik sinir sistemini uyararak ve lokal travma yoluyla metabolik yanıt oluşturur (6.7.8.9). Torakotomi sonrası ağrı, komplikasyonlarının önemi ve tanımlanan en şiddetli ağrılar arasında olması nedeniyle ciddi tedavi gerektirir (5,10,11).

Posttorakotomi ağrısı, cerrahi kesinin yanı sıra kotların ve interkostal sinirlerin zedelenmesi, insizyona komşu göğüs duvarı yapılarının inflamasyonu, pulmoner parankimin ya da plevranın kesilmesi ya da zedelenmesi ve torakotomi drenaj tüpünün yerleştirilmesine bağlıdır (11).

Torakotomi sonrası ağrının tedavisinde; sistemik opioid, interkostal sinir bloğu, intraplevral analjezi, epidural lokal analjezik ve/veya opioid, kriyoanaljezi; paravertebral sinir bloğu, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu gibi yöntemler

kullanılmaktadır (5,11,12). Bunların çoğu pulmoner fonksiyonlarda olumsuz bir etki oluşturmada güvenli bir analjezi oluşturabilirler (13).

Ancak bu yöntemlere ek olarak Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) uygulanması hızla popülerite kazanıp rutin kullanımda sıklıkla yer almaya başlamıştır. HKA; hastanın daha önceden hekim tarafından programlanan tedavi çerçevesi içinde kalmak koşulu ile ağrısı olduğunda kendi kendine ilacı uygulayabilme esasına dayanır. Yöntem ilk defa 1960'lı yıllarda Sechzer tarafından kullanılmış ve geliştirilmiştir (14).

Hasta kontrollü analjezi yöntemi (HKA), hastanın hekim tarafından belirlenen protokol çerçevesi içinde kalmak koşulu ile ağrısı olduğunda kendi kendisine analjezik uygulayabilme imkanı veren, daha az ilaç ile etkin analjezi sağlayan bir yöntemdir (15). Hastanın kendi kendine sık aralıklarla küçük dozlarda analjezik uygulaması ile etkili olarak analjezi elde edilir. Daha da ötesinde ağrı internal ve subjektif bir duyum olduğuna göre analjezinin yeterli olup olmadığına en iyi kararı hastalar verir. Ağrının giderilmesi gerektiğinde hastalar hemşirelere haber vermeden ve gecikmeden ilave dozu yapabilecek ve sık yapılan im. enjeksiyonlara maruz kalmayacaktır. Hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA)'de epidural opioidlerin üstün analjezisi ile HKA'nın kullanım kolaylığı kombine edilmiştir (16). HKEA epidural intermittant bolus doz uygulaması ile karşılaştırıldığında analjeziyi güçlendirmiş, hasta memnuniyetini ve güvenliğini arttırmıştır. Epidural analjezi genellikle; T10 seviyesinin altındaki vücut bölümlerinden kaynaklanan ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Ortopedik, ürolojik, jinekolojik, üst abdominal ve torakal cerrahi girişimlerden sonra epidural analjezi özellikle tercih edilmektedir. Epidural analjezi için lokal anestezipler, opioidler ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. En sık kullanılan epidural opioid morfindir.

Postoperatif analjezi sağlamak için kullanılan opioidler solunum depresyonu, bulantı, kusma, idrar retansiyonu gibi ciddi yan etkiler oluşturabilmektedir. Yeterli analjezi sağlayabilmek, istenmeyen yan etkileri en aza indirebilmek ve kullanılan opioid dozunu azaltabilmek için değişik yöntemler denenmektedir.

Bu çalışmada amaç torakotomi sonrası ağrının giderilmesinde hasta kontrollü analjezi yöntemi ile epidural morfin, epidural morfin+bupivakain, epidural morfin+ropivakain ve intravenöz morfinin analjezik etkilerinin yanı sıra yan etkilerinin ve hemodinamik etkilerinin de karşılaştırılmasıdır.



GENEL BİLGİLER

AĞRININ NÖROANATOMİ ve FİZYOLOJİSİ

Ağrı, tarihsel dökümanlara bakılırsa, tarihin başlangıcından beri, doktorları olduğu kadar filozofları da düşündüren ve büyüleyen bir fenomendir (3). Descartes'in 1664'te ortaya koyduğu specificity teorisinden bu yana ağrı üzerine teoriler üretilmektedir (3).

Ağrı (pain), Latince 'poena' (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen, Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği (IASP) Taksonemi komitesi tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre, "vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyum ve davranış şeklidir". Objektif komponentleri olmasına rağmen her zaman subjektiftir.

Nörofizyolojide birbirlerinin yerine kullanılmakla birlikte ağrı ve nosisepsiyon, birbirini içeren, ama aynı olmayan iki kavram olarak ele alınmalıdır (3,17). Ağrı, bedenin bir bölgesinden köken alan, hoş olmayan ve kişiyi kaçış veya paniğe iteleyeen bir algı biçimidir. Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı (IAPS)'nin kabul ettiği şekliyle ise, duyuşsal ya da nahoş bir deneyimdir ve doku hasarı vardır ya da hasarın yarattığına benzer şekilde algılanmaktadır. Oysa nosisepsiyon, doku hasarı oluşturan bir uyarının (noxiuş stimulus), özelleşmiş sinir uçları ile algılanması, santral sinir sistemine götürülmesi ve belirli bölge ve nöral yapılarda entegrasyondan sonra gerekli reaksiyonun başlatılmasıdır. Kısaca ağrı nosisepsiyonun algılanmasıdır (17,18,19,20,21).

Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan nosisepsiyon dört fizyolojik olayı içerir.

- 1) Transdüksiyon
- 2) Transmisyon

- 3) Modülasyon
- 4) Persepsiyon (algılama)

Transdüksiyon; sensoriyal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir. Başka bir ifade ile bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin her sıcak uyarın ağırlı değildir. Sıcak bir uyarının ağırlı hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gerekmektedir. Nöreseptörler normal ısıya karşı duyarsız kalırken ısının artışı ile duyarlı hale geçerler.

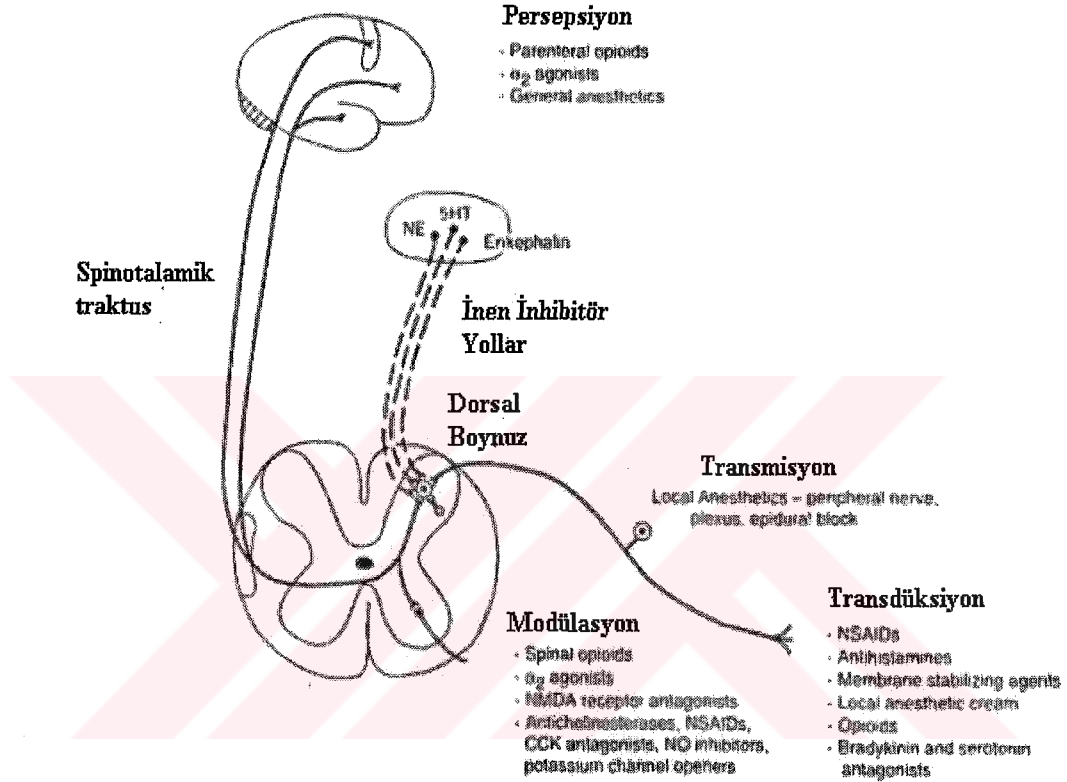
Transmisyon; ilgili yapılarıdaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda nöral yollar üç bileşenden oluşur;

- *spinal korda ulaşan primer sensoryal afferent nöronları
- *spinal kordan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları
- *talamokortikal projeksiyon

Transmisyon; transdüksiyon gerçekleştikten sonra uyarının, A δ ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna ulaştırılmasına denir (22). Miyelinli A δ lifleri hızlı ileten (5-30 m/sn), sensitizasyona açık, termal ve mekanik uyarılarla uyarılan liflerdir. Dolayısıyla keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirirler. Miyelinsiz C lifleri ise polimodal bir özellik gösteren, her türlü uyarana karşı duyarlılık gösteren, yavaş ileten (0.5-2 m/sn) liflerdir. Dolayısıyla daha donuk, daha yaygın bir ağrı ve hiperestezi meydana getirirler (17).

Modülasyon; transmisyon iletisinin inen nöral yollar ile azaltılmasıdır. Bu modülasyon ilk uyarının algılanmasındaki baskılanma ya da büyütme ile yakından ilgilidir (22). Modülasyon başlıca omurilik seviyesinde oluşan bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen kapı kontrol teorisi ile ağırlı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağırlı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.

Persepsiyon; transmisyon, transdüksiyon ve modülasyon ile birlikte subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır. Ağrının emosyonel ve fiziksel olarak algılanması olarak tanımlanabilir (22). Omurilikten geçen uyarın çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilir ve persepsiyon gerçekleşir.



Şekil 2.1: Ağrı nörofizyolojisi ve nöroanatomisi

Bu olaylardan transdüksiyon, anatomik olarak periferde, spinal kordda ve talamokortikal dağılımda, modülasyon spinal kordda ve persepsiyon üst merkezlerde gerçekleşir. Buna göre nosisepsiyonun nöroanatomik dağılımı dört bölümde incelenebilir;

- *nosisepsiyon ve çevresi
- *spinal kord dorsal boynuz nöronları
- *nosiseptif iletimin seyrettiği çıkan nosiseptif yollar
- *ağrılı uyarınları baskılayan antinosiseptif yollar (23,24,25,26,27).

Ağrının duyusal bölümü, yalnızca insanlarda deneyimlenebildiğinden yalnızca insanda çalışılabilir. 1906'da Sherrington'un ağrı üzerine gözlemleriyle başlayan süreçte, noksiyus uyarıyı alan ve değerlendiren sistemin doğada canlıyı korumaya yönelik olduğu görülmüştür. Doku patolojisini bildirmesi nedeniyle, ağrı şiddeti ile doku hasarı arasında bir paralellik beklenirse de, ağrı bir algı türü olarak, kişinin daha önceki deneyimlerinden, o sıradaki psikolojik durumundan, ağrı nedenini ve sonuçlarını anlama yeteneğinden etkilenecektir (3, 19, 28).

Ağrı yollarının incelenmesinde:

- *Nosiseptör çevresi

- *Medulla spinalis dorsal boynuzu

- *Nosiseptif impulsların afferentleri (anterolateral afferent traktus, retiküler cevher ve talamusu da içerir)

- *Supraspinal ve spinal anti-nosiseptif sistemler olarak sınıflandırılabilir (17).

Nosiseptörler, deri ve deri altı dokudaki çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Hücre cisimleri, spinal ve trigeminal ganglionlarda yerleşmiştir. Sinir uçları, myelinsiz C ve myelinli ince A delta liflerinin son uçlarından oluşur. A delta lifleri, mekanonosiyeptasyondan sorumludur. C lifleri ise, polimodal olarak özetlenen özellikleriyle, termal, mekanik ve iritan kimyasal maddelerden uyarı alır (c-polimodal nosiseptör: C-PMN).

A delta lifleri boyunca, 5-30 m/sn hızla iletilen afferent sinyaller, keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilen bir ağrı algısına yol açarken, C lifleri, 0.5 m/sn. iletim hızı ile, daha donuk, yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluştururlar (3, 17, 19, 20).

Yapılan çalışmalarda, yalnızca şiddetli mekanik uyarıya hassas ve çoğu A-delta lifleri ile iletimi gerçekleştirilen, yüksek eşikli mekanoreseptörler (YEM), yine A-delta liflerinin aksonları ile iletilen 45 santigrat derece üstü ısı ve şiddetli mekanik uyarılara cevap oluşturan myelinli mekanotermal nosiseptörler (NMTN), ısı, basınç ve iritan kimyasal maddelere cevap veren nosiseptörler, soğukla uyarılan A delta ve C aksonlu nosiseptörler de tanımlanmıştır (3, 29, 30).

İskelet kasında ağrı, özellikle kas kontraksiyonu ve iskemi ile gelişir. İyi lokalize edilemeyen bir ağrı oluşur. İç organlar ise ciltte noksiyus uyarı oluşturan etkenlere oranla duyarsızdır yine de visseral ağrı algısında rol oynayan A delta ve C afferentlerdir. Kısaca A delta liflerinin oluşturduğu ağrı kaçınma ve refleks aktiviteye (koruyucu fleksiyon), C liflerinin ortaya çıkardığı ağrı ise devam eden doku hasarını belirlemeye ve immobilizasyon sağlamaya yöneliktir (3, 19).

Nosiseptör ve mikro çevresini koruyan düz kaslar, kapillerler, afferent sempatik sinir uçları mekanik uyarılar dışında endojen algojenik maddelerle de uyarılırlar. Deriyi etkileyen ani bir uyarı A delta lifleri ile yayılan ağrı ile birlikte bozulan hücre zarı permeabilitesi nedeniyle hücre dışında bradikinin öncülü maddeler salınımına bu da prostaglandin sentez aktivasyonuna yol açar. Trombosit uyarımı ile serotonin açığa çıkar ve hem direk nosiseptör aktivasyonuna neden olur hem de prostaglandin sentezini etkiler. Hücre yıkımı intrasellüler potasyumu açığa çıkarır ve prostaglandinlerle lökotrienler ortamda artarlar. Bölgesel vazodilatasyon algojen maddeleri artırır ve substans P, nörokinin A, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ile ödem ve yangıya yol açarak nosiseptör aktivitesini artırır (29).

Nosiseptör ve çevresinden uyarıyı taşıyan primer afferent nöron, medulla spinalis dorsal boynuzunda, ikinci sıra nöronlarla sinaps yaparak sonlanır. Bu sinapsla, hem lokal spinal refleksler, hem de ağrının üst merkezlere iletimi için reaksiyon başlamıştır. Ağrı duyusunu taşıyan lifler, Lissauer traktusu olarak adlandırılan inen ve çıkan A delta ve C lifleriyle birlikte, bir iki segment yukarı veya aşağıda sinaps oluşturacak şekilde dorsal boynuzda sonlanırlar (3,17).

Medulla spinalis gri cevheri, 1952'de Rexed tarafından Romen rakamları ile belirlenen on laminaya ayrılmıştır. Birden altıya kadar laminalar arka boynuzda, yedi, sekiz, dokuz ön boynuzunda, onuncu lamina ise santral kanal çevresindedir. Laminaların farklı segmentlerde dağılımları seviyeye ve ihtiyaca göre değişir (3, 17, 19, 20). Nosiseptif sinir uçlarının santral terminalleri (dorsal boynuz gri cevherinin) Lamina I (marginal zon) ve Lamina II'sinde (substansia jelatinosa) yer alan nöronlarla sinaps yaparlar. Bazı A delta lifleri ise Lamina V ve X'a kadar ulaşır.

Visseral afferentler Lamina I ve V'te, kalın myelinli liflerse Lamina III ve derinde sonlanırlar.

Dorsal boynuzda yer alan nöronlar şu şekilde sınıflanabilir;

1. Projeksiyon nöronları; uyarıyı anterolateral afferentlerde üst merkezlere iletirler. Nöronlar, nosiseptif spesifik (NS) ve/veya noksiyus ve noksiyus olmayan stimuluslara cevap veren wide dinamic range (WDR) nöronlardan oluşur. Bu nöronlar, I ve V laminada yoğundur.
2. Lokal eksitator ara nöronlar; genellikle II. Laminada yerleşmiş, C ve A delta liflerinden projeksiyon nöronlarına iletim sağlayan nöronlardır.
3. İnhibitör ara nöronlar; substansia jelatinosada bulunan ve daha yüksek merkezlere ağırlı bilgi akışını düzenlemede rol oynayan nöronlardır. Geniş çaplı A-Beta afferentlerle uyarılır ve projeksiyon nöronunda inhibisyon oluştururlar. GABA, adenosin, enkefalin ve dinorfin içerirler (17).

Ağırlı sinyalleri geçirmede başlıca iki nörotransmitter olan glutamat ve nöropeptidler dorsal boynuzda önemlidir. Glutamat, A delta terminal uçlarından salgılanabilmektedir. Çok kısa süreli ve/veya uzun süreli depolarizasyon oluşturabilmektedir. Kısa süreli (milisaniyelik) etki voltaj bağımlı kanalları açması ile, uzun süreli etki ise glutamatın N-metil-D-Aspartik Asit (NMDA) reseptörünü kullanması ile oluşur. Nöropeptidler, özellikle C liflerinin eksitasyonu ile salınır ve projeksiyon hücrelerinde yavaş ve uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Substans P, nörokinin A, kolesistokinin (CCK) ve CGRP bunlar arasında sayılabilir. Bu maddelerin birden fazlası aynı anda C liflerinin hem santral hem de periferik ucundan salınabilir. Ağrı olayının devamının yüksek merkezlere bildirimi santral etki ile olurken, periferik etki ile de doku devamlılığı ve korunması sağlanmaya çalışılır (3, 17).

Nosiseptif çıkıcı sistemin üç ana bölümü vardır. Bunların hepsinin projeksiyon nöronları çaprazdır ve anterior kommissürde yaptıkları çaprazdan sonra anterolateral fasikülüsü oluşturarak beyaz cevherde yer alırlar, bunlar; spinotalamik, spinoretiküler ve spinomesensefalik bağlantılardır (17, 19, 31).

Spinotalamik traktus: Bu yolu oluşturan tüm nöronlar, spinal korda girdikten hemen sonra (birkaç segment içinde) çapraz yaparak yukarı doğru çıkar ve talamusun çeşitli nukleuslarında sonlanırlar. Spinotalamik yolu oluşturan nöronlardan lateral talamusa ulaşanlar V. ve VI. laminalarda, medial talamusa ulaşanlar ise daha çok I., VI., IX. laminalarda yer almaktadırlar. Lateral traktusa ulaşan nöronlar, neospinotalamik traktus, daha derin laminalarda yerleşik ve medial kısmı oluşturan bölüm ise ilkel hayvanlarda da bulunduğu için paleospinotalamik traktus olarak tanımlanırlar (3,19). Neospinotalamik traktus, ventroposterolateral ve ventroposteromedial nukleusa ulaşır ve somatosensor kortekse projeksiyon oluşturur. Ağrının karakteri ve lokalizasyonun belirlenmesinde rol oynar (3, 19). Paleospinotalamik traktus ise daha çok ağrıya otonomik yanıt ve ağrıya karşı kortikal/subkortikal uyanmayı sağlar. Traktus, talamus dışında, orta beyin, pons, medüller retiküler formasyon, periakuaduktal gri cevher ve hipotalamusa da kollateraller göndermektedir (3, 19).

Spinoretiküler traktus: Bulbus ve ponsdaki retiküler formasyon ünitelerinde sonlanır ve ağrı reaksiyonu ile ilgili davranışlardan ve ağrının motivasyonel afektif etkinliğinden sorumludur. Daha çok V ve VIII. laminalarda olmak üzere I, V ve X'da yer alır. Spinoretiküler traktusun, hem ipsilateral hem kontrlateral komponentleri vardır. Bu nöronlar, noksiyus ve noksiyus olmayan mekanik cilt uyarılarını, ısıyı, hafif dokunma stimuluslarını taşırlar (3).

Spinomezensefalik traktus: Nöronları lamina I, V ve daha az olarak da VII ve X'da yer alırlar. Lamina I'deki nöronların ters taraf dorsolateral funikulusta, diğer laminalardaki nöronların ise ventrolateral funikulusta yer aldığı saptanmıştır. Lamina I'deki nöronlar, parabrakial nükleus, n.cuneiformis ve ventrolateral periakuaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların enkefalinerjik nöronlar aracılığıyla

tetiklendiği önemli bir bölgedir. Bu traktustaki nöronlar genellikle, ağrıya cevap mekanizmalarından sorumludurlar.

Dorsal funikulus ve spinoservikal traktuslarda da ağrı sinyallerini taşıyan nöronlar varsa da primer önem taşımazlar (3, 19). Traktusların sonlandığı bölgeler dışında limbik sistem ağrının objektif/ motivasyonel bölümünde, hipotalamus ise nöroendokrin ve otonomik yanıtlarda rol oynarlar (32).

Antinosiseptif inisi siteimler: Santral sinir sisteminde (SSS) ağrının algılanması, hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan sinyallerin aktivite düzeyine bağlıdır. SSS'nin ağrıyı algı sürecinde farklıdırma, kontrol etme yeteneği vardır. Bu kontrol mekanizması kısaca antinosiseptif sistem olarak tanımlanabilir.

Mesensefalik periaquaduktal gri cevherdeki enkefalinerjik nöronlar, dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerine presinaptik ve postsinaptik inhibisyon oluşturur.

Bulbus ve ponda lateral yerleşimli, noradrenalin nörotransmitter olarak kullanan çekirdekler, dorsal funikulus yoluyla dorsal boynuz nosiseptif nöronlarına projekte olurlar. Kısmen diensefalik endorfin nöronları ile ilişkilerinin de etkisiyle etkinlik gösterirler.

Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada, enkefalinerjik nöronlar ve dinorfin taşıyan nöronlar C ve A delta liflerinden gelen kollaterallerle uyarılırlar ve hem postsinaptik hem de presinaptik inhibisyona yol açarlar.

İnhibitör etkinlikte enkefalinler, GABA (hızlı ve kısa süreli), endorfin, somatostatin (uzun süreli) rol oynar (3,17, 19, 20).

Serebral Korteks

Korteksin ağrıdaki rolü hala tam olarak bilinmemektedir. Serebrumda ağrı ile ilgili bölümler I. ve II. somatosensoriyal alanlar, frontal lob (özellikle 9 ve 12) ve posterior parietal bölgelerle assosiasyon lifleridir. Postsantral girus (I. Duyusal alan), özellikle hızlı ağrının somatotropik örnek içinde temsil edildiği yerdir ve “ ağrı diskriminasyonu ile ilgilidir” denilebilir. Posterior parietal ve frontal bölgeler ise, ağrının sembolizasyonu ile ilgilidir. Dokuzuncu ve onikinci frontal alanlar ile talamus arasındaki ilişkilerin kesilmesi halinde, ağrılı uyaran algılandığı halde kişi bundan yakınmaz ve affektif reaksiyon yoktur (17).

Bu karmaşık sistemle ağrı duyusu nosiseptör uyarımı ile başlayan, C ve A delta lifleriyle medulla spinalise oradan da beyin sapına ve üst beyin merkezlerine ulaşan, yorumlanan ve yorum sonrası gerekenlerin yapılması için organizmada zincirleme aktivasyonlara yol açan bir olaylar dizisinden oluşur.

Kapı kontrol teorisinden sonra sadece dorsal boynuzda değil, beyin sapı merkezlerinde de ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiği anlaşılmıştır. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Bunlar başlıca 3 gruba ayrılabilir:

a. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergic nöronlar:

Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedir. Enkefalinergic mezensefalik nöronlar bulbusta Nukleus Rafe Magnus ve Nukleus Retikularis Gigantosellülaris'te bulunan serotonergic nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını uyarırlar. Bu nöronlarda dorsolateral fasikulus içinden inerek, dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerine presnaptik ve postsnaptik bağlantılarla inhibisyon oluştururlar (19, 23,33).

b. Bulbus ve pons üzerinde daha lateral yerleşimli çekirdekler: Bunların temel nörotransmitterleri noradrenalin'dir. Bu sistem yine dorsolateral funikulus yolu ile dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerine projekte olurlar. Noradrenalin nöronları kısmen diensefalik endorfin nöronları ile ilişkilidir ve dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerine etkileri inhibitördür. Burada alfa adrenerjik reseptörleri kullanılır (19, 23,33).

c. Antinöreseptif spinal segmental mekanizma: Özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol oynar. Dinorfin taşıyan nöronlar da bu bölgede yoğundur. Lokal enkefalinerjik nöronlar hem C lifleri hem de delta liflerinden gelen kollaterallerle eksite olur ve böylece hem postsinaptik hem de presinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyona yol açarlar. Spinal enkefalinerjik nöronlar ayrıca serotonin ve noradrenalin taşıyan inisi inhibitör sistemlerin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon oluştururlar (19, 23,33).

Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon; enkefalinler ve GABA ile, daha uzun süreli inhibisyon ise endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile oluşmaktadır.

POSTOPERATİF AĞRIYA FİZYOLOJİK YANIT

Hastada sıkıntı, depresyon yaratan ağrı, önemli fizyopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır. Ağrının ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtın oluşmasında birçok önemli faktör olduğu bilinmektedir. Ağrının dışında, emosyonel faktörler, ısı değişiklikleri, hipovolemi, iskemi, asidoz, enfeksiyon gibi faktörler de stres yanıtın oluşmasında rol oynar. Postoperatif dönemde akut ağrı ile birlikte oluşan fizyolojik yanıtları şu şekilde gruplandırabiliriz:

Endokrin ve metabolik stres yanıt

Cerrahi strese yanıt olarak nöroendokrin hormonlar ve sitokinlerin plazma konsantrasyonları yükselir (34,35,36). Bilindiği gibi anksiyete tek başına serum

katekolamin seviyelerini arttırmaktadır. Aδ ve C sensoriyal afferent liflerin nöral stimülasyonu sonucu lokal faktörler (histamin, prostaglandin, P maddesi) ve sistemik doku faktörleri (tümör nekrozis faktör, interlökinler, platelet agrave edici faktör) salınır. Bunlar cerrahi stres yanıtı başlatan ortak mediatörlerdir. Diğer faktörler ise, hemoraji, asidoz ve ısı kaybıdır (37). Doku hasarı gibi strese yol açan olaylar sonucu nörohumoral değişiklikler ortaya çıkar ve hipotalamohipofizer adrenal yolak stimüle olur, artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, GH, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiotensin II) sekresyonu artarken anabolik hormonların (insülin, testosteron) sekresyonu ise azalır.

İnsanda en önemli glukokortikoid hormon olan kortizol, stres döneminde hayatta kalmak için şarttır. Çeşitli metabolik olayları hemodinamik fonksiyonları ve gelişme süreçlerini regüle eder (38). Kortizol hipofizden artmış ACTH sekresyonu sonucu stres stimulus yoluyla adrenal korteksten salınır. İster fiziksel ister nörolojik her tip strese ön hipofiz bezinden ACTH salgısının belirgin olarak artması sonucu kortizol salınır. Hemen her tip travma, enfeksiyon, aşırı sıcak, soğuk, noradrenalin ve semptomimetik ilaç enjeksiyonu, cerrahi operasyonlar kortizol salınımını arttıran stres faktörleridir (38,39).

Glukokortikoidlerin hem fazlalıkları hem de eksiklikleri zararlı etkilere yol açabilir. Glukokortikoidler normal metabolizmanın sürdürülmesini kolaylaştırırlar. Strese direnci arttırırlar. Kan şekeri konsantrasyonunu yükselterek travma, korku ve enfeksiyon durumlarında strese karşı koyabilmek için vücuda gerekli enerjiyi sağlarlar. Plazmadaki kan hücrelerinden eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin dolaşımdan lenfoid dokuya geri dönmesine ve dolaşımdaki sayılarının azalmasına neden olurlar. Dolaşımdaki lenfosit ve makrofajların sayısında azalma vücudun enfeksiyonlara karşı direncini düşürür. İnflamatuar yanıtı ve immüniteyi güçlü olarak baskılayabilirler. Glukokortikoidlerin yüksek dozları mide asit salgısını ve pepsin yapımını arttırır, böylece ülser gelişimine ve mevcut ülserlerin aktivasyonuna neden olurlar (38).

Cerrahi uyarıyla birlikte ve uyarının şiddeti ile paralel olarak plazmada adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeyleri artar. Plazma düzeyindeki bu yükseklik orta büyüklükteki cerrahi vakalardan sonra 12 saat içinde normal seviyelere iner (38,39). Cerrahi stresle orantılı olarak plazma konsantrasyonları yüksek olan nöroendokrin hormonlar ve sitokinler dakika ventilasyon artışı, vücut ısısı artışı, şok ve taşikardi oluşumunda tetikleyici faktörlerdir. İmmün sistemin potent inhibitörleri olan stres yanıt mediatörleri postoperatif immünsupresyon ve enfeksiyona neden olabilirler (36). Cerrahiye karşı oluşan nöroendokrin yanıt Tablo 2.1’de görüldüğü gibi özetlenebilir (38,40).

Tablo 2.1: Cerrahiye karşı oluşan nöroendokrin ve metabolik yanıt

Endokrin yanıt	Metabolik yanıt
Katabolik hormon ↑ ACTH, Kortizol, ADH, Katekolaminler, Renin, Anjiotensin II, Aldosteron, Glukagon, IL-1 Anabolik hormon ↓ Testesteron İnsülin,	Karbonhidrat metabolizması: Hiperglisemi, glukoz intoleransı, insülin rezistansı Protein: Kas protein katabolizması, akut faz proteinleri salınımında artış Yağ: Lipolizis ve oksidasyon Sıvı ve elektrolitler: H₂O ve Na retansiyonu, K⁺ ekskresyonunda artış

Bu değişiklikler sonucunda sodyum ve su retansiyonu, kan şekeri, serbest yağ asitleri, keton cisimleri ve laktatta artış olur. Metabolik substratlar depolardan mobilize olur. Bu olaylar devam ederse katabolik durum ve negatif nitrojen balansı gelişir (41). Bunların bir çoğu mevcut analjezik tekniklerin kullanılması ile ortadan kaldırılabılır veya azaltılabilir (34).

Epidural analjezinin cerrahi girişim sahasından kalkan afferent nöral impulsları bloke ettiği ve özellikle dural yolla uygulanan morfin ve diamorfinin abdominal girişimlerden sonra ağrıya bağlı geliştikleri düşünülen stres yanıtlarının baskılanmasında etkili olduğu saptanmıştır (34,42).

NSAID'lerin klasik katabolik stres hormonları, akut faz proteini ve diğer immunolojik cevaplar ve protein ekonomisi üzerine minimal inhibitör etkisi vardır (34). Bununla birlikte opioidlerle birlikte verildiğinde opioidlerin dozunu %20-30 düşürmekte ve böylece stres yanıtı azaltmaktadır.

Operasyonun uyardığı stres yanıt, pikini postoperatif dönemde yapan ve ciddi fizyolojik cevaplarla postoperatif morbiditede önemli yer tutan bir faktördür. Cerrahi stres, sempatik ve somatik sinir sistemini uyarak nöroendokrin hormonlar ve lokal travma ile sitokinlerin açığa çıkmasına neden olur (8, 9, 43).

Nörohormonlar ve sitokinler taşikardi, ateş, şok ve dakika ventilasyonunda artışa yol açarlar (8, 44). Etkileri, serum konsantrasyonlarına, hasarın ciddiyetine ve uyarının devamına bağlıdır. Cerrahi stresin yanı sıra, postoperatif ağrı şikayeti, suprasegmental refleks yanıt, sempatik tonus artışı, hipotalamik hormon (kortizol, adrenokortikotropik hormon, anti diüretik hormon, büyüme hormonu, siklik adenosin monofosfat, glukagon, aldosteron, renin-anjiyotensin II) sekresyonunda artış ve anabolik hormonlarda (testosteron ve insülin) azalmaya katkıda bulunur. Artış ve azalmalar sonunda myokardial yük ve oksijen tüketimi artar, pıhtılaşmaya eğilim artar, fibrinoliz inhibe olur, immün baskılanma söz konusudur (5, 6, 7, 8, 21, 45). Sodyum tuz tutulumu, kan şekeri ve serbest yağ asitleriyle, keton cisimcikleri ve laktatta artış izlenir. Katabolizma ve negatif nitrojen dengesi söz konusudur. Ayrıca katekolaminler periferik nosiseptif son uçları sensitize ederek ağrıyı şiddetlendirir. Artan ağrı ise, katekolamin salınımını artırarak kısır bir döngüye yol açar.

Stres yanıtın katabolik komponentinin önlenmesinde postoperatif ilk 24 saat önem taşımaktadır (5, 8). Stres yanıtın inhibisyonu ise cerrahinin başarısı ve hastanın daha hızlı mobilizasyonu açısından gerekli görülmektedir.

Kardiyovasküler sistem yanıtı

Ağrı sempatik nöronları uyarak taşikardi, stroke volum, kardiyak işlev ve myokard oksijen tüketiminde artışa neden olur. Myokard iskemisi veya infarktüs riski artabilir.

Ağrıya neden olacağı korkusuyla hastanın fiziksel aktivitesini kısıtlaması venöz staz, trombosit agregasyonu ve derin ven trombozu riskini de artırır (46).

Pulmoner sistem yanıtı

Pulmoner disfonksiyon, postoperatif dönemde morbidite ve mortalitenin majör nedenlerindendir. Torasik ve üst abdominal operasyonlardan sonra sık gözlenirken, laparoskopi ve ekstremiteler operasyonları pulmoner fonksiyonu çok fazla etkilememektedir. Torasik ve üst abdominal operasyonların sonucunda vital kapasite, tidal volum, fonksiyonel rezidüel kapasite ve zorunlu ekspiratuar volumde azalma gibi pulmoner değişiklikler olur (41). Üst abdominal cerrahi insizyonuna bağlı ağrı; ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda refleks yolla tonus artışı ve diyafragma fonksiyonunda azalmaya yol açar. Bunun sonucunda pulmoner kompliansta azalma, derin soluk alamama ve güçlü öksürememe, hiperkarbi, sekresyonlarda retansiyon hatta atelektazi ve pnömoni gelişir. Artmış kas tonusu aynı zamanda oksijen tüketimini ve laktik asit üretimini de artırır. Barsak distansiyonu ile birlikte postoperatif ileus, sıkı bandaj, karın sargıları, derin solunum veya öksürme ile ağrılarının artacağı korkusu ventilasyonu daha da bozabilir (46,47). Optimal ağrı kontrolü ile respiratuar komplikasyonların insidansı azaltılabilir (41). Ancak postoperatif dönemde ağrıyı kontrol altına almak için verilen opioidler de pulmoner fonksiyonları bozabilir.

Gastrointestinal sistem yanıtı

Postoperatif dönemde gastrointestinal traktın motilitesi azalır ve ileus gelişir. İleus spontan olarak 2-3 günde düzelir. İleusun patofizyolojisi iyi anlaşılmamasına rağmen ağrı ve artmış sempatik aktivitenin intestinal motiliteyi azalttığı öne sürülmektedir (41). Rejyonal anestezi ve analjezi ile nosisepsiyonun ve sempatik aktivitenin inhibisyonu ileusu önleyebilir veya ileusun düzelmesini hızlandırır. Epidural opioidler sistemik opioidler kadar olmasa da gastrointestinal motiliteyi inhibe ederler. Epidural lokal anestezikler cerrahiden sonra gastrointestinal fonksiyonların

düzelmesini hızlandırır. Bu nedenle postoperatif ileusun tedavisinde yararlı olabilir (41).

İmmünolojik sistem yanıtı

Cerrahiden sonra immünolojik fonksiyonlar bozulur ve postoperatif 3. günde en düşük noktasına ulaşır, daha sonra 1-3 haftada normale döner (41). Çoğu cerrahi hastada postoperatif dönemde bozulmuş hücresel immünite ve deri testine anergi saptanmıştır. Humoral immünite de bozulur ve spesifik antikorlar oluşturulamaz (41). Bu değişiklikler sepsis ve ölüm riski ile koreledir. Aynı zamanda cerrahi stres yanıtın “natural killer” (doğal öldürücü) hücre fonksiyonunda azalma olduğu için kanser metastazında artma görüldüğü bildirilmiştir (37). Postoperatif ağrı, stres kaynaklı immün sistem bozukluğuna yol açabilir. Ağrının kontrolü ile bu bozulma önenebilir veya sınırlanabilir. Epidural anestezi ve analjezinin histerektomiye alınan hastalarda natural killer hücrelerin sitotoksik fonksiyonlarını koruduğu gösterilmiştir (41). Bu da epidural analjezinin majör cerrahiden sonra immün sistemin bozulmasını engelleyebileceğini akla getirmektedir.

Koagülasyon sistem yanıtı

Postoperatif dönemdeki trombotik fenomenin patogenezi Virchow triadı ile açıklanabilir: staz, hiperkoagülabilité ve endotelial hasar. Cerrahiden sonra hiperkoagülabilité koagülasyon kaskadının aktivasyonu, artmış platelet aktivasyonu ve düşük fibrinolitik aktivite ile ilişkilidir. Perioperatif dönemde epidural anestezinin kullanılmasının, azalmış platelet aktivasyonu ve daha iyi fibrinolitik aktivasyon ile beraber olduğu öne sürülmektedir (41). Böylelikle tromboembolik komplikasyonlar azalır. Bu koruma, aynı zamanda antitrombotik etkisi olduğu gösterilen kullanılan lokal anesteziyelere de bağlanabilir.

Kognitif disfonksiyon

Geçici postoperatif kognitif bozulma hastaların %10-50'sinde oluşmakta ve yaşla birlikte önemli bir risk faktörü olmaktadır. Kognitif fonksiyon ikinci postoperatif günde en kötüdür ve genellikle bir haftada düzelir. Yaşlılarda ise bu düzelme 3 aya kadar uzayabilir ve artmış morbidite ve uzamış hospitalizasyon ile birlikte (41). Anestezi ve analjezi tekniğinin kognitif fonksiyonlar üzerine belirli etkileri yoktur. Postoperatif deliryum, akut konfüzyonel bir durumdur ve yaşlılarda, elektrolit bozukluklarında, alkol kullananlarda ve uyku bozukluğu olanlarda daha sık gözlenir. Postoperatif ağrı da deliryum gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte ağrının kontrolü ile deliryum insidansında azalma saptanmamıştır (41).

Postoperatif yorgunluk ve iyileşme

Postoperatif yorgunluk, iyileşme fazında ortak bir belirtidir ve cerrahi hasarın büyüklüğü ile direkt olarak ilişkilidir. Postoperatif dönemde nütrisyonel durumun bozulması, kas kütlelerinde kayıp ve egzersize kardiovasküler adaptasyonun bozulması yorgunluk ile ilişkilidir (48). Değişik tekniklerle ağrının efektif olarak kontrolü ise postoperatif yorgunluğu azaltmamakla birlikte iyileşme fazını hızlandıran bir faktör olabileceği bildirilmiştir.

Sonuçta ağrı giderilmesi birçok sistem açısından faydalıdır (49). Bunlar şu şekildedir:

- *Metabolik ve endokrin stres yanıtının azalması,
- *Tromboembolik komplikasyonların azalması,
- *Kognitif fonksiyonların korunması,
- *Gastrointestinal fonksiyonların düzelmesinin hızlanması,
- *Mobilizasyon ve rehabilitasyon süresinin azalması,
- *Hastane kalış süresinin ve maliyetin azalması,
- *Kronik ağrı gelişiminin önlenmesi.

Tüm bu nedenler göz önüne alındığında postoperatif ağrının giderilmesinin hastanın prognozu ve yaşam kalitesi üzerine ne kadar önemli bir etkisi olduğu açıktır. Yukarıda belirtilen gerekçeler nedeniyle perioperatif dönemde ağrının tedavisi çok önemlidir.

AĞRI SINIFLAMASI

Tüm sınıflamaları da içine alacak şekilde ağrı; akut ve kronik ağrı olarak ikiye ayrılır. Akut ağrı; yaralanma, bir hastalık süreci, kas veya visserlerdeki anormal fonksiyon ile ortaya çıkan bir uyarıdır. Akut ağrı; yüzeysel, somatik ve visseral ağrı olarak üçe ayrılır.

Akut ağrı sendromlarına;

Postoperatif ağrı

Posttravmatik ağrı

Akut organ disfonksiyonu

Doğum ağrısı

Yanık ağrısı

Kronik ağrı sendromlarına;

Kanser ağrısı

Sempatik distrofiler

Periferik distrofiler

Periferik ve santral sinir sisteminin kendi lezyonlarından kaynaklanan ağrı

Postherpetik nöralji örnek verilebilir (33).

AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kompleks bir algı olayı olan ağrının ne yazık ki somut bir ölçüm tekniği yoktur. Ancak ağrının ortak bir dil ile ölçümü de değerlendirme ve tedavi için önemlidir. Ağrının tek bir global skorla izlenmesi güçtür. Ağrı değerlendirmesinde ağrının yeri, karakteri, şiddeti, bağlantılı semptomları, duygusal etkinliği göz önüne alınmalıdır. Ağrı, hastanın kendisi tarafından ya da bir gözlemci tarafından izlenebilir. Gözlemde, renk değişikliği, hareket yeteneği, yüz ifadesi, davranışlar önemlidir (50, 51, 52).

Ağrı ölçümünde kullanılan tek boyutlu yöntemler;

a)Kategori skalaları (VRS; Verbal Rating Scale): Skalalardan sözel yanıtı olanlarda hastanın ağrısını belirten kelimeyi seçmesi istenir. Bu amaçla en çok kullanılan skalalardan biri Beecher tarafından önerilen, basit ve yanlış anlamaya en az yol açan Basit Kelime Skalasıdır.

Ağrı; hiç yok.....0
hafif.....1
orta şiddetli.....2
çok şiddetli..... 3 olarak puanlanır.

Bu tür kategori skalalarında çocuklar için yüz ifadelerinin yer aldığı resimler, yer değiştiren figürler kullanılmıştır (31, 50, 52, 53).

b)Sayısal Skalalar: Subjektif ağrı değerlendirimi amacıyla en sık kullanılan yöntemlerdendir. Hastalara sıfır ağrısızlık, on veya yüz maksimum ağrı olarak düşünerek ağrılarına sayısal değer biçmeleri söylenir (50, 52, 53).

c)Visual Analog Skala (VAS): Sayısal skalalar kadar basittir. Hastalara, sayısal skaladaki şekliyle, sıfır ağrısızlık, düşünülebilecek en şiddetli ağrı olarak belirtilip on cm uzunlukta bir çizginin üstünde ağrı şiddetini işaretlemesi istenir. Genellikle yatay

çizgi daha kolay anlaşılır. Bu skalalar, oldukça yararlı olmakla birlikte, postoperatif dönemde uyuklu, konfüze veya tam koopere olamayan hastalarda güvenilirlikleri yeterli değildir. Tüm bu değerlendirmelerin anlık oluşu bir dezavantajdır. Bu problem, aralıklı tekrarlarla bir eğri elde edilmesi ile bir miktar azaltılabilir (31, 50, 52, 53, 54).

Tablo 2.2: VAS

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

d)Otomatik Sistemler: Nayman'ın, King'in ve Welchew'in ayrı zamanlarda tarifledikleri sistemlerde hasar otomatik olarak ağırlarını değişik şekillerde işaretlemekte ve kaydetmektedirler. Ancak postoperatif erken dönemde, bu sistemler de ağrıyı belirlemede yetersizdir. Ayrıca, hastayı tamamen ağrıya fiks ettiğinden, ağrı daha şiddetli algılanabilir (31, 52).

Ağrının, ağrı yaratan harekete göre değerlendirildiği skalalara bir örnek de modifiye edilmiş Prince Henry Pain Skorudur (PHPS). Bu skalada;

- Öksürme sırasında ağrı yok.....0
- Öksürürken ağrı var ama derin nefesle yok..1
- Derin nefesle var ama dinlenmede yok.....2
- Dinlenmede hafif ağrı var.....3
- Dinlenmede şiddetli ağrı var.....4 olarak skorlanır (55, 56).

Ayrıca, ağrının daha objektif değerlendirilmesi için solunum fonksiyon değişiklikleri, biyokimyasal testler ve EEG kullanılmıştır (57)

Çok Boyutlu Yöntemler: Genel olarak kronik ağrılı hastalar için uygun yöntemlerdir.

- a) McGill Ağrı Anketi (MPQ)
- b) MPQ'nun kısa formu (SF-MPQ)
- c) Tanımlayıcı ayrımsal skala (DDS)
- d) West-Haven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri
- e) Kısa ağrı envanteri

Sonuçta ağrı değerlendirmesinde unutulmaması gereken en önemli şey ağrının subjektif bir durum olduğu ve kişinin ifadesinin en önemli ve geçerli olduğu gerçeğidir.

POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Akut ağrı tedavi prensipleri geçerlidir. Postoperatif ağrı genellikle tanısız bir önem göstermez, temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Bazı olgularda, ensizyona veya kapanmayan yaraya bağlı olarak sinirsel, vasküler veya diğer dokulara ait ek bir hasar oluşabilir. Böyle olgularda postoperatif ağrı tanısız önem kazanır. Eğer ağrı geçirilirse, doktor visseral distansiyon (genellikle mesane), kompartman sendromu, basınç nekrozu, enfeksiyon, iskemi veya sinir hasarının varlığını belirlemek için diğer belirti ve bulgulara güvenmek zorunda kalır. Rutin cerrahide değişik dokularda hasar oluşur. Cilt afferentleri aktive edilir, kas afferentleri insizyon veya traksiyonla aktive edilir ve inatçı (kalıcı) refleks spazm nedeniyle kas ağrıları oluşur. Visserlerde distansiyon oluşabilir ve visseral afferentler cerrahi (diatermi veya traksiyon) tarafından aktive edilebilir. Bu durumda, postoperatif ağrı somatik ve visseral ağrının bir kombinasyonu olarak görülebilir. Bu nedenle postoperatif devredeki ağrı tedavisi, her iki komponenti de etkileyen ve ağrıya karşı cevabı artıran (anksiyete veya depresyon) diğer nedenleri de tedavi eden teknikleri içermelidir.

Intramuskuler Yol

Postoperatif dönemde değişik derecelerde hipotermi veya değişim bozukluğu nedeniyle kan akımının yavaşlaması intramuskuler yolla uygulanan ilacın absorpsiyonunun azalmasına, dolayısıyla etkinin beklenenden farklı olmasına yol

açar. Bu nedenle pek tercih edilmemelidir. Buna rağmen ülkemizde en yaygın kullanılan yöntemdir. HKA (Hasta Kontrollü Analjezi) yöntemi bu yol ile de kullanılabilir. Deltoid kas içine yerleştirilen bir iğneye cihaz bağlanarak uygulanabilir. Enjeksiyonların rölatif olarak ağrısız olduğu, lokal ve enflamatuvar komplikasyonların olmadığı belirtilmektedir (47).

Bu yolla sıkça uygulanan ajanlardan biri de NSAİİ'dir.

NONSTEROİD ANTİ-İNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri farklı heterojen bir gruptan oluşur. Ağrının kaynaklandığı periferik bölgelere etki ile analjezi oluşturdıklarından bu gruptaki ilaçlara periferik etkili analjezikler adı da verilir. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bu ajanlar opioidlerden farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına ya da diğer analjezik adjuvanlarla beraber veya opioidlerle kombine edilerek kullanılırlar (58). NSAİİ'lerin bilinen en önemli etki mekanizması siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek prostoglandin sentezini baskılamasıdır. NSAİİ'lerin hepsi farklı mekanizmalarla da olsa COX-1 ve COX-2 enzimini değişik şiddetlerde baskılayarak değişen güçlerde analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar özellikler taşırlar (59).

Sınıflandırılması tablo 2.3'te görülmektedir:

Tablo 2.3 NSAİİ

Jenerik ismi	Piyasa isimleri
Salisilik asitler	
Aspirin (asetilsalisilik asid)	Aspirin, Bayer
Kolin magnesium trisalisilat	Trilisat
Diflunisal	Dolobid
Salsalat	Disalcid, Salflex
Propiyonik asidler	
Fenoprofen	Nalfon
Flurbiprofen	Ansaid
Ibuprofen	Advil, Motrin, Nuprin
Ketoprofen	Actron, Orudis, Oruvail
Naproksen	Aleve, Anaprox, Naprelan, Naprosyn
Oksaprozin	Daypro
Asetik asitler	
Diklofenak	Cataflam, Voltaren
Indometazin	Indocin
Sulindak	Clinoril
Tolmetin	Tolectin
Enolik asitler	
Meloksikam	Mobic
Pioksikam	Feldene, Fexicam
Fenamik asitler	
Meclofenamat	Meclomen
Mefenamik asit	Ponstel
Naftilalkanonlar	
Nabumeton	Relafen
Piranokarboksilik asitler	
Etodalak	Lodine
Piroller	
Ketorolak	Toradol
COX-2 inhibitörler	
Selekoksib	Celebrex
Valdekoksib	Bextra (2005 'te toplatılmıştır)
Rofekoksib	Vioxx (2004 'te toplatılmıştır)

Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek daha iyi tanımlanmıştır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinir. Prostoglandinler cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperaljezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi, enflamatuar mediatörler salınmadan önce preemptif olarak uygulanabilir. Bu amaçla; preoperatif uygulanan indometazin, meklofenamat, lornoksikam ve diklofenak cerrahiyi takiben oluşan değişik tipteki postoperatif ağrıyı azaltıcı etki gösterebilir (60). Ayrıca bu ajanlar diğer yöntemlerle beraber ek analjezik olarak da kullanılabilir.

Sonuç olarak NSAİ ilaçlar minör ve orta şiddetteki ağrıların semptomatik tedavisinde tek başına yeterli analjezik etki sağlamaktadırlar. Daha şiddetli ağrılı olaylardan sonra ise, opioidler ve bölgesel uygulanan lokal anesteziyelerle beraber kullanıldığında çok daha güçlü analjezi elde edilmektedir.

Diklofenak Sodyum

Voltaren etken maddesi diklofenak sodyum olan non-steroid anti-inflatuar bir ilaçtır. Voltaren öncelikle siklooksijenaz enzimini inhibe ederek ve böylece araziidonik asit türevi olan prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek etki eder. Prostaglandinler enflamasyon, ağrı ve ateş oluşumunda majör rol oynarlar.

Plazmadaki yarılanma ömrünün kısa olması, Voltaren'in olumlu farmakokinetik özelliklerindendir ve ilacın vücutta birikme riskini minimal düzeye indirir. Buna, sinoviya sıvısındaki diklofenak konsantrasyonlarının uzun süre yüksek kalması eşlik eder.

İlk kullanıma sunulmasından bu yana geçen 20 yılı aşkın süre içinde Voltaren, yüksek etkinlik ve iyi tolerabilite özelliklerine sahip olduğundan dünyanın her yanındaki sayısız doktor tarafından önden gelen non-steroid anti-inflatuar ilaç olarak kabul edilmiştir.

Endikasyonları:

- romatizmanın enflamatuvar ve dejeneratif şekilleri: romatoid artrit, ankilosan spondilit, osteoartrit ve spondil artrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları
- eklem dışı romatizma
- travma sonrası, post-operatif ağrı ve enflamasyon
- akut gut atakları
- jinekolojide ağrılı ve/veya enflamatuvar durumlar; örneğin primer dismenore ve adneksit
- böbrek ve safra koliği
- şiddetli kulak, burun ve boğaz enfeksiyonlarında yardımcı olarak

Hastaların dozaj ve form gereksinimleri, tıbbi durumlarına göre farklılıklar gösterir. Voltaren piyasada mevcut olan 7 değişik formu ile her türlü tedavi gereksinmesine cevap vermektedir.

İlk olarak 1974 yılında piyasaya verilen Voltaren günümüzde 120'den fazla ülkede milyonlarca hasta tarafından yıllardır güvenle kullanılmaktadır. Tıbbi literatürde Voltaren ile ilgili 1800'den fazla makale ve 1200'den fazla klinik çalışma mevcuttur. Piyasada mevcut olan veya yeni çıkan non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda Voltaren karşılaştırma yapılan altın standarttır (61, 62, 63, 64, 65).

İntravenöz Yol

Postoperatif erken dönemde opioidlerin bolus dozlar halinde intravenöz kullanımı geleneksel bir yöntemdir. Bu yöntemde opioidlerin plazma konsantrasyonlarında büyük dalgalanmalar meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Sabit ve etkin plazma konsantrasyonları sağlamak amacıyla HKA ve sürekli intravenöz infüzyon şeklinde de verilebilir. Sürekli infüzyon yönteminin en önemli komplikasyonu solunum depresyonudur (47,66).

Sistemik Opioid

Sistemik opioidler santral sinir sisteminde pek çok seviyede analjezik etkilidirler (67). Etkilerini periakvaduktal, periventriküler, gri madde ve spinal kordun dorsal boynuzu da dahil olmak üzere santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan endojen opioidlerin reseptörlerinde onların etkilerini taklit ederek gerçekleştirirler (68).

Opioidlerin sinaptik etkilerinin üçü şu şekilde sıralanabilir;

1. Presinaptik opioid reseptörlerine bağlanarak eksitator nörotransmitter salınımının inhibisyonu,
2. Ara nöronlarda aktivitede azalma,
3. Postsinaptik hiperpolarizasyon.

Opioidler beyindeki etkilerini hem direkt olarak hem de spinal korda sonlanan adrenerjik liflerin aktivasyonu ile gösterirler (68, 69). Doza bağlı olarak periferden santral sinir sistemine gelen nosiseptif uyarıları inhibe eder veya değiştirirler. Supraspinal etkileri arasında ise; inen inhibitör nöronlardan norepinefrin, serotonin, aminobütirik asit ve enkefalin gibi nörotransmitterlerin salgılanarak spinal kordda antinosiseptif etki oluşturmaları bulunmaktadır.

Opioidlerin spinal etkileri açısından yapılan incelemelerde ise morfinin intravenöz uygulamasının dorsal boynuzda norepinefrin konsantrasyonunda artmaya neden olduğu ve bunun kordun transvers kesilmesi ile önlenebildiği, norepinefrinin spinal korda direkt uygulamasının ise analjezi oluşturduğu gösterilmiştir (68). Asetilkolinin

dorsal boynuzdaki konsantrasyonu da inen yolların opioidlerle aktivasyonunu takiben artmaktadır ve kolinomimetik ajanların da spinal antinoseptif etki oluşturdıkları gösterilmiştir (68,70).

Torakotomi ağrılarının giderilmesinde sistemik opioidler oldukça sık kullanılmıştır. Opioidin postoperatif iyi analjezi sağlaması yanında aşırı sedasyon ve solunum depresyonu yapmaması istenir. Bu nedenlerden dolayı torakotomili hastalarda genellikle analjezik amaçla morfinin küçük miktarlardaki dozları (2-4 mg) intravenöz bolus tarzında uygulanmıştır. Opioidler öksürük refleksini de inhibe ederler. Solunum sayısı ve iç çekme frekansında da azalma yapabilmeleri alveolar kollaps sonucunda atelektazilere yol açarlar. Opioidler solunum merkezinde hiperkarbi ve hipoksinin yapmış olduğu stimülasyon etkisinin duyarlılığını azaltmaktadır. Gerçekten de arteriyal CO₂ basıncında % 20'lik bir artış olduğunda narkotik analjeziğin doz aşımı sınırına geldiği tahmin edilebilir. Yalnızca bir opioidin aralıklı olarak uygulanması tercih edilecekse bu ilacın terapötik aralığını aşmayacak küçük dozları seçilmeli ve hastanın da klinikte fiziksel durumu gözlem altında tutulmalıdır (71).

Ağrı gidermek için seçilen ilacın verilecek miktarı hastadan hastaya değişim gösterebilmektedir (71). Sistemik opioid tedavisi IM veya IV olarak uygulanabilir. Önemli bir sorun ise terapötik indekslerinin dar olmasıdır. Orta doz artırımında bulantı, kusma, somnolans ve solunum depresyonu gibi yan etkiler oluştururlar (72). Son zamanlarda HKA ile yapılan opioid analjezisi sırasında da solunum depresyonunun olduğu gözlemlenmiştir (73, 74).

Subkutan Yol

İntramuskuler yol için yukarıda sözü edilen sakıncalar subkutan yol için de geçerlidir. HKA basit bir kelebek iğne veya ince bir kanül ile subkutan yoldan da kullanılabilir (47,66).

Oral Yol

Küçük cerrahi girişimlerden sonra veya geç postoperatif dönemde hastalar ağızdan almaya başladıklarında kullanılabilir. Fakat opioid analjeziklerin oral kullanımının bazı dezavantajları vardır. Dezavantajlar:

- Absorbsiyon ince barsaklarda olur. Oysa postoperatif dönemde midenin motilitesinde ve boşalmasında gecikme vardır. Bu nedenle ağızdan alınan ilaç absorbe olmaz.
- Anestezi ve cerrahiye bağlı olarak ortaya çıkan bulantı ve kusma ilaçların oral kullanımını engelleyebilir.
- İlacın ilk geçişi esnasında hepatosplenik metabolizmasına bağlı olarak biyoyararlanımı önemli ölçüde azalır.

Rektal Yol

Özellikle bulantı, kusması olan, bilinci kapalı hastalar ve çocuklarda, oral veya parenteral yolla ilaçların uygulanmadığı durumlarda kullanılır. Rektumun alt kısmından absorbe olan ilaçlar ilk geçiş metabolizmasından etkilenmezken, üst kısmından absorbe olanlar ilk geçiş metabolizmasına uğrarlar. Genelde rektal yol ile ilaçların biyoyararlılığı oral yoldan daha yüksektir. Analjezi etkinliğindeki bireysel farklar ilacın rektum içinde bulunduğu bölgeye bağlıdır. Yöntemin en önemli dezavantajı analjezik etkinin yavaş başlaması ve estetik düşünceler nedeniyle tercih edilmemesidir.

Yeni Uygulama Yolları

Bunlar transmukozal, bukkal, sublingual, nazal, transdermal, inhalasyondur. Opioidlerin hepatosplenik ilk geçiş metabolizmasını ortadan kaldırıp biyoyararlılıklarını arttırırlar. Bu yöntemlerin en önemli avantajları noninvaziv olmalarıdır. Örneğin buprenorfin tabletleri (6 saatte bir 0,4 mg) sublingual olarak kullanılmaktadır (47, 66).

TENS (Transkutanöz Elektriksel Nöro Stimülasyon)

Bu teknik kronik ağrı tedavisinde iyi tanımlanmış olan kapı kontrol teorisine dayanır. TENS, noninvazif, nontoksik, sürekli ve kullanımı basit bir uygulamadır. Hiç bir yan etkisi yoktur. Postoperatif ağrı kontrolü için insizyonun iki yanına yerleştirilen elektrodlar ile TENS uygulanabilir.

Kriyoanaljezi

Periferik sinirlerin - 60 derecede sıvı nitrojenle dondurulması işlemidir. Perkütan uygulama için cihazlar geliştirilmiş olmasına karşın genellikle cerrah tarafından direkt görerek uygulanır. En sıklıkla torakotomi sonrası ağrıyı gidermek için kullanılır

Akupunktur

Postoperatif ağrı tedavisinde akupunktur ile ilgili çalışmalar henüz çok yetersizdir.

Hipnoz

Günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde yeri çok sınırlıdır.

Lokal ve Rejyonel Bloklar

Rejyonel bloklar postoperatif ağrının giderilmesinde en etkili yöntemlerdir. Postoperatif analjezide parenteral opioidlerin kullanılması sedasyon, solunum depresyonu, bulantı-kusma, gastrointestinal sistemin fonksiyonunun bozulması gibi birçok istenmeyen etkiye yol açar. Opioidlerin kullanılmadığı veya çok küçük dozlarda kullanıldığı rejyonel blok tekniklerinin kullanılması ile hem istenmeyen opioid etkilerinden kaçınılması mümkün olur, hem de üst düzeyde analjezi sağlanır (75).

Ayrıca günümüzde postoperatif ağrı tedavisinde lokal ve rejyonel blokların oldukça popüler olmasının diğer nedenleri;

- Nöral blokaj cerrahi sonrası nöroendokrin stres yanıtı azaltmaktadır (34).
- Nöral blokaj postoperatif dönemde gastrointestinal fonksiyonun düzelmesini hızlandırmaktadır (76).
- Nöral blokaj postoperatif dönemde pulmoner ve tromboembolik komplikasyonları azaltır (76).
- Nöral blokaj derlenme ve taburculuk süresini de kısaltmaktadır (76).

Postoperatif ağrı tedavisinde en sık kullanılan lokal ve rejyonel bloklar

- ◆ Epidural Blok (Lumbal, Torakal)
- ◆ Kaudal Blok
- ◆ Yara infiltrasyonu
- ◆ Peritonun lokal anestezi ile instilasyonu
- ◆ Torakal paravertebral blok (TPVB)
- ◆ Lumbal paravertebral blok (LPVB)
- ◆ İnterkostal blok
- ◆ İntraplevral blok
- ◆ Lumbal pleksus bloğu (LPB)
- ◆ 3 major sinirin tam bloğu (femoral, obturator, lateral femoral kutanöz)
- ◆ Brakial pleksus blokajı
- ◆ İlioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloğu
- ◆ Dorsal penis sinir bloğu

Epidural Analjezi / Anestezi

Epidural anestezi ve analjezi yöntemi postoperatif ağrı tedavisinde diğer tüm yöntemlerden üstün olması ve anesteziistlerin deneyiminin de artması ile son yıllarda popülaritesi giderek artan santral bloktur (77). Postoperatif analjezide ya lokal

anestezik, ya opioid ya da opioid-lokal anestezik kombinasyonu kullanılabilir. Epidural blok, anesteziklerin çeşitliliği, konsantrasyonları ve epidural kateterizasyonun lokalizasyonu ile minimal motor blok, tam motor blok, sempatik blok gibi farklı seçenekler sunmaktadır (diferansiyel blok) (78). Kateterle epidural blokta hem ameliyat sırasında anestezi, hem de ameliyat sonrası dönemde analjezi sağlanmaktadır (79).

Epidural Anestezi Tarihçesi

Epidural anestezi ilk kez 1895 yılında Cathelin ve Tuffier tarafından denenmiş ve belgelenmiştir. 1901 yılında Sicard da sakral epidural anestezi yöntemini denemiştir (80). 1949'da Touhy'nin subaraknoid iğneyi epidural blokta kullanılmak üzere geliştirmesi ile epidural anestezi yaygınlaşmıştır. İlk epidural kateterizasyon Curbello tarafından 1949 yılında gerçekleştirilmiştir. Özellikle kateter tekniklerinin ve bakteri filtrelerinin gelişmesi epidural anestezinin daha yaygın kullanımına neden olmuştur (81).

Postoperatif Ağrı Tedavisinde Epidural Anestezi

Epidural kateterden düşük doz lokal anestezik, opioid veya her ikisinin kombinasyonunun uygulanması ile normal ve özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezitesi olan, ileri yaştaki hastalar için postoperatif analjezi sağlanmaktadır. Etkin bir ağrı kontrolü, hastaların postoperatif dönemde erken mobilizasyonu ve hastanın çabuk derlenmesi ile solunum egzersizleri yapması sağlanarak komplikasyonlar azaltılabilir. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski azalır, gastrointestinal sistem hareketleri daha çabuk başlar, postoperatif myokard infarktüsü riski azalır (82, 83). Böylece erken iyileşme, dolayısıyla erken taburculuk ve hastane masraflarında azalma sağlanmış olur (82). Ayrıca hastanede kalış süresi kısaltılarak hastane kaynaklı komplikasyonların çıkması önlenmiş olur (84).

Epidural analjezi genellikle; T₁₀ seviyesinin altındaki vücut bölümlerinden kaynaklanan ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Ortopedik, ürolojik, jinekolojik,

üst abdominal ve torakal cerrahi girişimlerden sonra epidural analjezi özellikle tercih edilmektedir (82).

Epidural anestezi kontrendikasyonları

1. Kesin kontrendikasyonlar (77,79)

- Sistemik infeksiyon olması (sepsis, bakteriyemi)
- Enjeksiyon yerinde lokal cilt enfeksiyonu
- Hipovolemi
- Koagülopati
- Antikoagülan tedavi
- Demyelizan santral sinir sistemi hastalıkları
- İntrakranial basınç artışı
- Lokal anesteziye duyarlılık
- Hastanın istememesi

2. Rölatif kontrendikasyonlar (77,79)

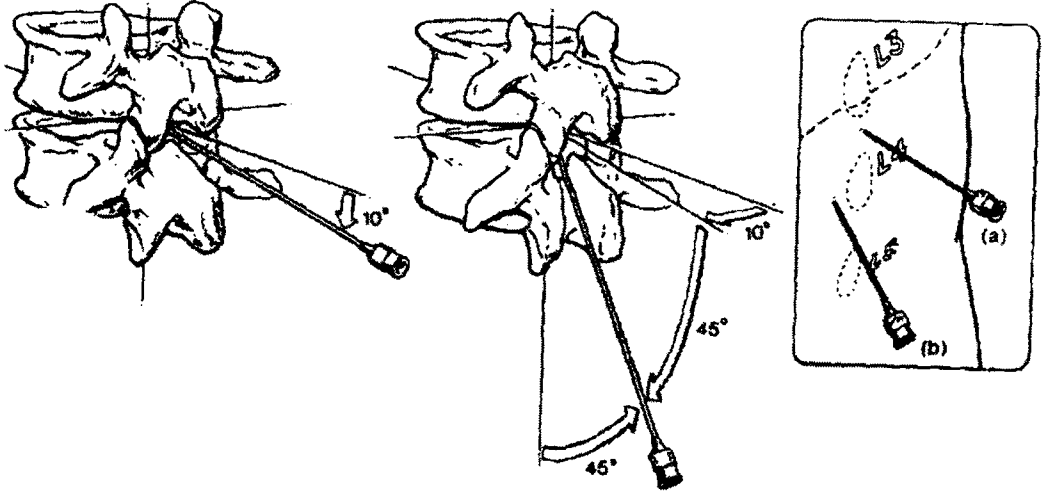
- Periferik nöropati
- Mini doz heparin, aspirin veya diğer antiplatelet ilaçların kullanımı
- Psikoz – demans - psikolojik veya emosyonel instabilite
- Hasta ile kooperasyon güçlüğü
- Kardiyovasküler hastalıklar; aort anevrizması, idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz, aort stenozu (özellikle kardiyak debi sınırlı ise hipotansiyon tolere edilemez)
- Cerrahin uyanık hasta istememesi
- Vertebral kanal deformitesi
- Daha önce geçirilmiş vertebra operasyonu
- Kronik bel ve baş ağrısı
- Artrit, osteoporoz
- Belirgin hipertansiyon veya hipotansiyon

Epidural aralık anatomisi

Epidural aralık; kafa tabanından sakrakoksigeal membrana kadar uzanan paravertebral boşluk ve merkezi sinir sistemi ile dolaylı ilişkisi olan bir boşluk olup subaraknoid aralık kadar geniş değildir. Yukarıda foramen magnum ve aşağıda sakral hiatus ile sınırlıdır. Epidural aralık, duramater ile vertebral kanalı döşeyen periost ve bunun ligamentlere verdiği fibröz uzantılar arasında yer alır. Epidural aralığın ön sınırını vertebra pedikülleri, çevrelerindeki periost ve intervertebral foramen oluşturur. Bu alanda önde dura yer alır. Arka sınırı lamina ve yanlarda artiküler proseslerle onları bağlayan ligamanlar, tabanda spinöz prosesler ve interlaminar alanda ligamentum flavum oluşturur. Epidural aralığın en geniş yeri posterior kısımdadır. Servikal bölgede çapı 1-2 mm, torakal bölgede 2,5-3 mm iken, en geniş yeri olan lumbal bölgede çapı 5-6 mm'dir (79).

Epidural aralıkta gevşek areolar doku, yağ, lenfatikler, vertebral venöz pleksus, spinal arterler ve spinal sinir kökleri bulunur. Pediatrik hastalarda ve genç erişkinlerde bağ ve yağ dokusu tam oluşmamıştır. Yaşlı hastalarda ise enjeksiyona belirgin rezistans olabilir (78).

Epidural uygulamalarda median, paramedian ve lateral olmak üzere üç yaklaşım vardır. Epidural venöz pleksus lateral ve ventral yüzde yoğun, orta hatta ise daha incedir. Bu nedenle epidural kateterizasyon işleminin mümkün olduğunca orta hattan yapılması kanamayı önleyecektir. Burada bulunan venlerin valvleri olmadığından yukarıda intrakranial venöz sinüsler, aşağıda sakral pleksus, önde ise torasik ve abdominal vena kava ve azygos sistemi ile bağlantılıdır. Venöz dönüşteki herhangi bir engel azygos sistemine yüklenmeye ve epidural venöz sistemde genişlemeye neden olur. Bu durum obez, gebe ve intraabdominal basıncı artmış hastalarda sık karşılaşılan durumdur (79).



Şekil 2.2: Lomber Vertebra

Epidural Anestezi Fizyolojisi

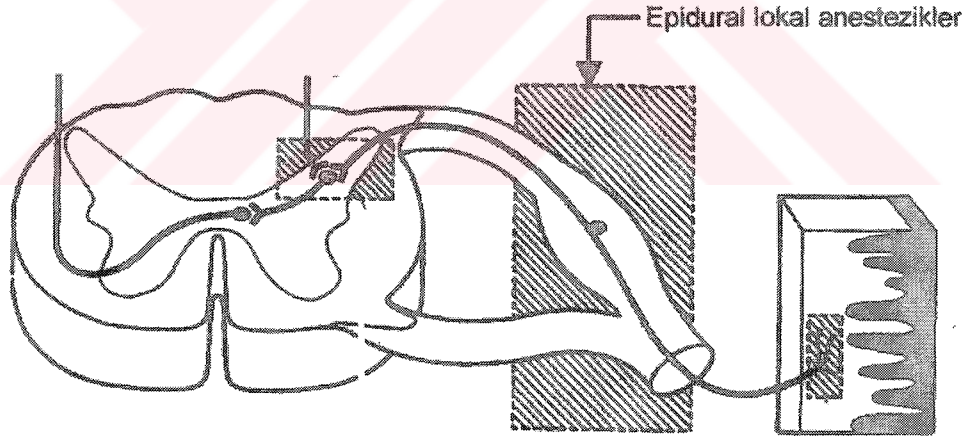
Lokal anestezikler sinir iletimini geçici olarak bloke eden ilaçlardır ve homojen yapıda olmayan yapıda her tip sinir lifini uygulandıkları konsantrasyonlarla orantılı olarak bloke ederler. A, B ve C olmak üzere 3 tip sinir lifi mevcuttur. A grubu da α , β , γ , ve δ alt birimlerinden oluşur. Bunların fonksiyonları Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Lokal anesteziğin sinir kökünde etkisini gösterdiği alanda, bu liflerin karışımı bulunduğundan bu ilaçların etkilerinin başlaması aynı olmaz. A γ ve B lifleri gibi küçük ve miyelinli lifler kolayca bloke olurken, kalın A α ve miyelinsiz C lifleri daha zor bloke olurlar. Bu özellikler nedeniyle her lif tipinin lokal anesteziklerden etkilenmesi için gerekli olan minimum konsantrasyon farklıdır. Lokal anestezikler etkilerini siniri kaplayan lipid membrana penetre olarak gösterirler ve aksoplazmadaki sodyum kanallarını bloke ederler.

Tablo 2.4:. Sinir liflerinin sınıflandırılması ve özellikleri

	A- α	A- β	A- γ	A- δ	B	C
	Motor					
Fonksiyon	Motor	Basınç	tonus	Ağrı, ısı	Sempatik	Ağrı, ısı
Miyelin	+++	+++	++	++	+	-
Çap	12-20	5-12	5-12	1-4	1-3	0,5-1
İleti hızı						
(m/dk)	70-120	30-70	30-70	12-30	14,8	1,2

Sinir liflerinin uniform olmayan bu yapısal özelliği nedeniyle lokal anestezi enjeksiyonunun ardından dirençli lifler tam olarak bloke olamaz. Sonuçta farklı segmentlerde sempatik ve motor blok oluşabilir. Lokal anestezinin konsantrasyonu titre edilerek istenilen bloke elde edilebilir(77, 78, 85, 86, 87).



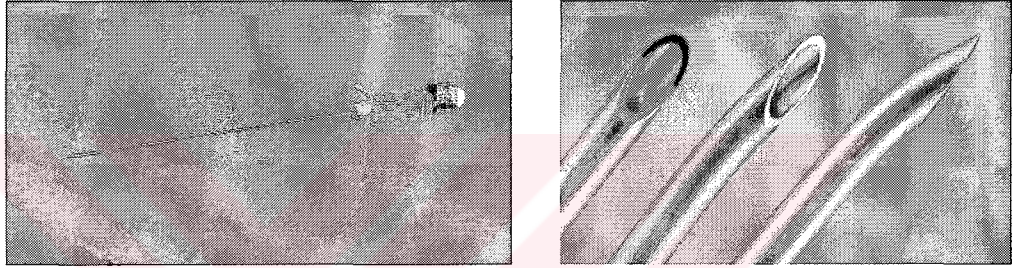
Şekil 2.3. Epidural lokal anesteziğin etki yeri

Epidural Anestezi Tekniği

Epidural anestezi uygulanmadan önce epidural boşluğun anatomisinin ayrıntılı olarak bilinmesi gerekir. Olası komplikasyonlara ve yan etkilere karşı bütün önlemlerin alınmış olduğu, alt yapısı yeterli gereğinde kardiyopulmoner resusitasyonun

gerçekleştirilebileceği donanımlı merkezlerde yapılmalıdır. Epidural blok öncesinde her blokta olduğu gibi, hastanın son derece ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ve hazırlanması gerekmektedir. Hastaya uygulanacak yöntem, avantajları ve dezavantajları anlatılıp onayı alınmalıdır. Başlangıç kan basıncı ve nabız sayısı belirlenip, bloktan önce yeterli intravenöz sıvı verilmeli, atropin ve vazopressörler hazır bulundurulmalıdır (78).

Epidural iğne 16-18 gauge, yaklaşık 8 cm uzunluğunda, künt uçlu ve ucu 15-30° eğimlidir. Çeşitli tipleri olmakla birlikte son yıllarda en çok Touhy/Huber tipi kanatlı ve kateter için intraduser içeren iğneler tercih edilmektedir (79).



Şekil 2.4 : Tuhoy iğnesi ve ucu (önden, oblik ve yan görüntüsü)

Hastaya oturur veya yan pozisyon verildikten sonra enjeksiyonun yapılacağı aralık belirlenir. Epidural uygulamanın yapılacağı alan asepsi kurallarına uyularak temizlenip örtüldükten sonra cilt ve cilt altına lokal anestezi infiltrasyonu yapılır. Daha sonra epidural aralık saptanır. Bunun için geliştirilen çeşitli teknikler mevcuttur. Bu teknikler:

Negatif Basınc Teknikleri

Asılı damla tekniği (Guitterez): İğne ile cilt, ciltaltı, ligamentum supraspinosum, ligamentum interspinosum geçilerek ligamentum flavuma ulaşıldığında iğnenin mandreni çekilir ve bir enjektör ile iğnenin ucuna serum fizyolojik ya da distle su ile bir damla asılır. İğne yavaşça ilerletildiğinde ligamentum flavum geçildiğinde epidural boşluktaki negatif basınç nedeni ile iğne ucunda asılı damlanın içeriye çekildiği gözlenir (81).

Kapiller tüp tekniği (Odom): Odom tarafından geliştirilen ve içinde steril sıvı bulunan bir kapiller tüp iğne ağzına yerleştirilir. Kapiller tüpün içerisindeki sıvı içinde bir hava kabarcığı vardır. İğne ilerletilip epidural boşluğa girildiğinde tüp içindeki hava kabarcığının iğne yönünde hareket ettiği görülür (81).

Manometre tekniği (Dogliotti): İğne ucuna U biçiminde bir su manometresi takılır. Epidural alana girildiğinde sıvı bir kolda yükselir (81).

Direnç Kaybı Teknikleri

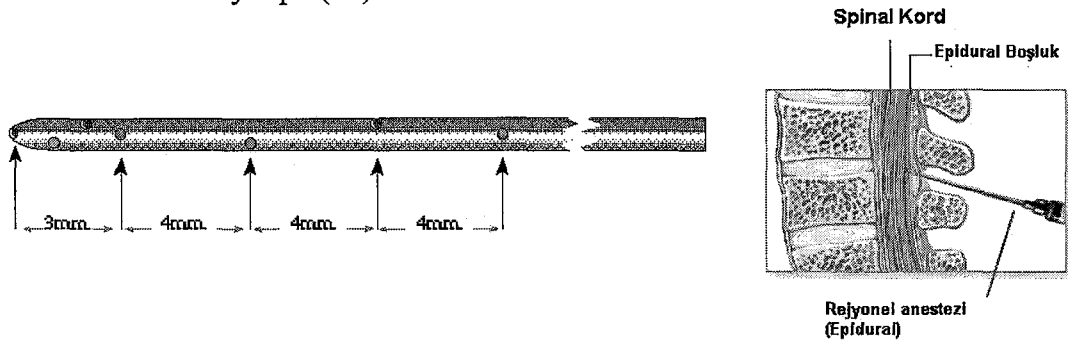
Enjektör tekniği (Dogliotti, Lund): İğnenin hava ya da serum fizyolojik doldurulmuş bir enjektörün pistonuna sürekli ve sabit basınç uygulayarak ilerletilmesi temeline dayanır. Epidural aralığa girildiğinde pistonda duyulan direnç aniden kaybolur ve piston kolaylıkla ilerler (81).

Balon tekniği (Macintosh): Epidural iğnenin arkasına takılan ve 2-3 ml hava ile şişirilen balon epidural aralığa girildiğinde söner (81).

-Yaylı şırınga tekniği (Brunner ve Ikle)

-Brooke tekniği

-Dawkins'in dikey tüpü (81)



Şekil 2.5: Epidural aralık ve epidural kateter

Epidural kateterizasyondan sonra yaklaşık 3-5 ml lokal anestetik ajan ile test dozu yapılır. Test dozu damar içine verilmişse 30-60 saniye içinde kalp hızında % 20-25

oranında artış görülür. Subaraknoid aralığa verilmesi ile üç dakika içinde spinal anestezi belirtileri ortaya çıkar (80).

Epidural Anesteziyi Etkileyen Faktörler

a) Doz: Anestezi edilmek istenilen her segment için 1-2 ml lokal anestezi verilmesi önerilir. Yüksek volüm, düşük konsantrasyon ilaçla daha yüksek sensoriyal düzey ve daha az motor blok elde edilirken, konsantrasyonu fazla volümü az ilaçla daha alçak ama daha etkin sensorial ve motor blok elde edilir. Bloğun etkinliği, cilt ısısının ölçülmesi (sempatik), iğne batırılması (sensorial blok) ve Bromage skalasına göre (motor blok) değerlendirilir (77).

b) Yaş: Geriatrik hastalarda dozun azaltılması gerekir.

c) Ağırlık ve Boy: Obezite olmadığı sürece doz ayarlaması gerekmez. Boy sefale doğru yayılmayı etkilediği için çok uzun boylularda segment başına 1 ml yerine 2 ml volüm verilebilir.

d) Pozisyon: Lomber 5, sakral 1 ve 2 köklerinin blokajı oturur durumda daha başarılı olur.

e) Vazokonstrüktör Ajanlar: Lokal anesteziyelere vazokonstrüktör eklenmesiyle daha uzun süreli ve daha kaliteli blokaj oluşur.

f) Lokal Anesteziğin pH'sı: Lokal anesteziyelere kimyasal stabilite ve bakteriostaz için 3.5-5.5 pH'da hazırlanırlar. Enjeksiyondan hemen önce solüsyona eklenen sodyum bikarbonat ile pH fizyolojik pH'a yaklaşır ve böylelikle bloğun başlaması ve etkinliği artar.

Epidural anestezi komplikasyonları

Kullanılan ilaca bağlı komplikasyonlar (baş dönmesi, kulak çınlaması, dilde uyuşukluk, görme bozuklukları, titreme, kas kasilması, konfüzyon, kaşıntı,

hipotansiyon, bradikardi, kardiyak aritmi, fibrilasyon, solunum depresyonu, methemoglobinemi) (78).

Anatomik ve teknik sorunlar (dura delinmesi ve total spinal blok, masif dural yayılım, epidural venlere girilmesi, epidural hematoma, epidural abse, anterior spinal arter sendromu, kateterin kopması) (79).

-Sırt ağrısı

-Postural ponksiyon başağrısı

-Mesane disfonksiyonu

-Menenjit (75)

Torasik Epidural Analjezi (TEA)

1950'lerde Crawford'un serisinden sonra, 1970'lerde torasik epidural blok özellikle yüksek riskli hastalarda postoperatif analjezi seçeneği olarak önerilmeye başlandı. Devamlı tekniklerle artan deneyim, HKA gelişimi, nöroaksiyal opioid kullanımı TEA'nin yaygınlaşmasına yol açmıştır ve günümüzde toraks anestezisinde altın standard olarak kabul edilmektedir. Nitekim Cook ve arkadaşları torakotomilerin %80'inde midtorasik epidural analjezi opioid/lokal anesteziik kombinasyonu kullandıklarından bahsetmektedir (88).

Torakotomilerde yüksek torasik epidural önerilmektedir, ancak daha sıklıkla midtorasik girişim uygulanmaktadır. T₂'den T₈ veya T₁₀'a kadar segmenter analjezi insizyon için yeterli dermatomları tutmaktadır. Girişim seviyesine göre lokal anesteziğin dağılımı değişmektedir. Yüksek torasik girişimde (T₃'ün üzerinde) yukarı yayılma oldukça sınırlı iken, daha aşağıda her iki yöne yayılım denktir. Klasik posterolateral torakotomi için T₃ -T₆ arasında herhangi bir seviye yeterli olacaktır (89, 90, 91, 92).

TEA ile lomber epidural analjezi karşılaştırmasında tam bir uzlaşmadan söz edilemez. Ballantyne meta-analiz çalışmasında TEA'nin olumlu ancak biraz daha üstün olduğundan bahsederken (93), Guinard hastane yatışı ve akciğer işlevinin

değerlendirmesiyle TEA lehinde fikir bildirmektedir (94). Bu karşılaştırmalarda girişim yeri dışında, ilaç seçeneğinin de şüphesiz yeri vardır. TEA için tekil ajan kullanımı seyrek. Bu kombinasyonla TEA'nin lomber epidurale göre, özellikle erken postoperatif dönemde ve hastanın öksürmesinde üstünlüğü belgindir (93, 94).

Lokal anestezipler konusunda volüm-konsantrasyon tartışması söz konusudur. Sıklıkla üst batin ve toraks cerrahisinde %0.1 bupivakain tercihi kullanılmaktadır. Ropivakain ve levobupivakain daha yüksek dozlarda daha az toksik etki ve daha az motor blok ile gelecek vaad etmektedir. Literatürde post-torakotomi ağrısında ropivakain ile tek yayına rastlanmıştır. Bupivakain-fentanil kombinasyonu ile ropivakain-fentanil kombinasyonu arasında analjezi kalitesi ve motor blok gibi istenmeyen etkiler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak yalnız ropivakain kullanılan grupta etkin bir ağrı kontrolü sağlanamamış ve sistemik opioid eklenmiştir. Levobupivakain ile toraks cerrahisi sonrası ağrı kontrolünde henüz bir yayın yoktur (95).

Opioid seçenekleri arasında ideal ajandan söz etmek güçtür. Sufentanil, fentanil gibi lipofilik olanlar başlangıcına karşı sistemik emilime uğrar, uzun süreli kullanımda taşiflaksi gelişebilir ve merkezi sinir sisteminde daha sık yan etkiye yol açar. Morfin, hidromorfon gibi hidrofilik olanlar daha geniş dermatomal analjezi bandı oluşturur, etki başlangıcı daha geçtir, bulantı-kusma gibi minör yan etkiler daha sıktır.

Mahon ve Curatolo 10 mikrogram/ml fentanil ile %0.1 bupivakain karışımını önermektedir (96).

TEA'nin lomber epidural analjeziye üstünlüğü lokal anestezi opioid kombinasyonunun sinerjik etkisiyle açıklanmaktadır. Sinerji kısmen lokal anesteziplerin BOS'ta opioid taşınmasına kolaylaştırmasına bağlanmaktadır. Ayrıca opioid reseptörlerinin opioidlere artmış ilgisine de ortamdaki lokal anesteziplerin yol açtığı düşünülmektedir. Bu sinerjik etkiler lokal anesteziplerin düşük dozlarında da görülmüştür. Böylece düşük dozda kullanılan lokal anesteziyle sempatik bloklarla oluşan yan etkidenden kaçınılmış olur (97).

Lokal anesteziyelerin istenmeyen yan etkileri motor blokaja veya sempatik blokaja bağlıdır. Sağlıklı gönüllülerde yüksek konsantrasyonda lokal anesteziyelerin etkisi diyaframın aŐaėıya itilmesi ve intratorasik sıvı hacminin azalması ile fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) artış Şeklinde görülmüştür. Solunum eforu azalmıŐtır. Düşük konsantrasyonda refleks spazmı engelleyip diyaframın aŐaėıya hareketine ve öksürmek için gerekli olan interkostal kasların gücünü azaltmadan akciğer hacminin açılmasına izin verir. Opioidlerin sedasyon, bulantı-kusma, gastrointestinal motilitede deėiŐiklik, pr ritis gibi yan etkileri sistemik emilime bağlı görülebilir. Solunum baskılanması opioid kullanımının en korkulan sonucudur. Morfin gibi hidrofilik ajanlarla 12-24 saatten sonra görülebilir. Meperidinin aktif metaboliti olduğu akılda tutulmalıdır (98).

TEA'nin özellikle torakotomi sonrası solunum mekaniklerini iyileŐtirdiėi bilinmektedir. Öncelikle bunu diyaframın inhibisyonunu ortadan kaldırarak yaptığı d Ő n lmekteydi. Bugün kabul edilen diyafram kasılmasına etki göstermeden bunu sağladığıdır. Sağlıklı gönüllülerde gösterildiği üzere torasik epidural blokaj FRC'yi artırmaktadır. Bu artış daha çok diyaframın istirahat seviyesinin aŐaėıya inmesi ile toraksta gaz hacminin artışına bağlı olduğu iddia edilmektedir. Diğer yandan, torasik epidural lokal anestezi kullanımı özellikle solunum fonksiyonları sınırda kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOAH) solunum mekaniklerini nasıl etkileyeceği dikkate değer bir konudur. Son olarak Gruber ciddi KOAH tanısı almıŐ (ortalama $FEV_1=27\%$) hasta grubunda 0.25 bupivakain ile tidal volümde anlamlı artış ile birlikte rezistansta azalma olduğunu göstermiştir. Bu etkiler etkin analjezi sağlamasına rağmen lomber epidural analjezi ile gözlenmemiştir (99).

Torasik cerrahi sonrası en ciddi kardiyovasküler mortalite ve morbidite nedeni disritmi, özellikle de atriyal fibrilasyondur. Ritm sorunu yaŐayan hastaların uzun dönem sağkalımı da düŐüktür. Etyolojik olarak iki faktör sorumlu tutulmaktadır: artmış sempatik aktivite ve sağ kalpte artmış gerilimdir. Diğer kardiyovasküler olay perioperatif iskemidir. TEA'nin miyokardın oksijen sunum-tüketim etkisine olumlu etkileri kanıtlanmıŐtır (89).

Klasik olarak kullanılan lokal anestezi-opioid kombinasyonuna ek olarak ketamin (NMDA reseptör antagonisti), klonidin (α_2 agonist), midazolam (GABA agonist), epidural uygulamaları denenmektedir. Yeni ajanlara dair en korkulan komplikasyonlar nörotoksisite ve ciddi hemodinamik instabilitedir. Bunların yanında adrenalini kullanımının lokal anestezi-opioid kombinasyonuna sinerjik etkisinin olduğu veya yan etkisini azalttığı kesinlik kazanmamıştır (100).

TEA uygulamasının artışı ile birlikte antikoagulan kullanımı tartışmalara neden olmaktadır. Nöroaksiyel blok sonrası nörolojik işlev bozukluğuna yol açan kanama sıklığı epidural girişim için 1/150000 olarak bildirilmektedir. Riski artıran hemostaz işlevinde bozulma, çoklu girişim denemesi, iğnenin zor yerleştirilmesi sayılmaktadır. Pıhtılaşma bozukluğu söz konusu ise, kateter çekilmesine de özen gösterilmelidir (90).

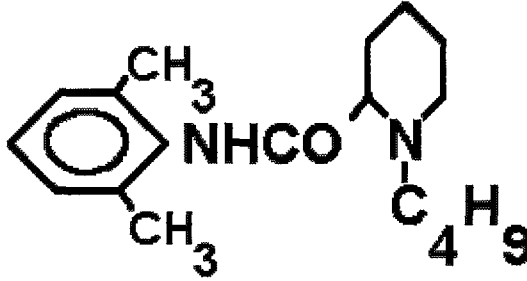
Epidural Analjezide İlaç Seçimi

Epidural analjezi için lokal anestezipler, opioidler ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır (101).

Lokal anestezipler: Lokal anesteziplerden en sık lidokain ve bupivakain kullanılmaktadır. Opioidlerde görülen solunum depresyonu problemi ortadan kaldırır. Ancak lokal anesteziplerin sabit hızlı infüzyonlarında taşıflaksi riski vardır. Taşıflaksi, analjezi bölgesinin giderek küçülmesi ile karakterizedir. Neden olarak, spinal kord düzeyinde ağrı alanının artması, lokal anesteziğin farmakolojik değişikliği veya epidural aralıkta kan akımının artması gösterilmektedir. Sadece lokal anesteziplerle görülen bir başka problem ise sistemik dolaşımda birikmedir. Hipotansiyon, kas güçsüzlüğü, sensoryal blok ve toksik düzeylere varabilecek sistemik birikim gibi yan etkileri önlemek için düşük konsantrasyonlar kullanıldığında da elde edilen analjezin kalitesi yetersiz olabilir. Bu nedenle epidural analjezi uygulamalarında lokal anestezipler opioidlerle kombine kullanılmaktadır (14).

Bupivakain

Bupivakain, 1957'de A. F. Ekenstein tarafından imal edilmiş, kimyasal adı 1-bütıl-2'.6'-pipecoloxylidide olan amid grubu bir lokal anestetiktir.



Şekil 2.6: Bupivakainin kimyasal yapısı

Etki süresi en uzun lokal anestetiklerden olan bupivakain yavaş sinir bloğu yapmasına karşılık mükemmel sensoriyal anestezi sağlaması nedeniyle bu gruptaki diğer lokal anestetik ajanlardan daha fazla tercih edilmiştir (77,102,103).

Lidokain ve mepivakainden 3-4 kez, prokainden 8 kez daha potenttir. Lokal anestezi süresi lidokain ve mepivakainden 2-3 kat, tetrakainden %20-25 daha uzundur.

Bupivakain %70-90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Proteine bağlanma oranlarının sırası bupivakain, mepivakain, lidokain şeklindedir. Plasental bariyeri çok düşük bir hızda pasif difüzyonla geçtiği için fetusa etkisi bulunmamaktadır (104).

Önerilen maksimum doz 200 miligramdır. Eğer epinefrin kullanılıyorsa 250 miligrama kadar kullanılabilir. Dozlar 3-4 saat arayla tekrarlanabilir. Uygulandıktan 5-7 dakika sonra etkisi başlar, maksimum anestezi 15-25 dakikada elde edilir. Anestezi süresi yapılan blok tipine göre değişir. Bu süre peridural blokta 3.5-5 saat, sinir bloğunda 5-6 saattir.

Bupivakainin lokal anestezi etkisi ve toksikolojik özellikleri tetrakaine benzer. Akut toksisite mepivakainden 3-4 kez daha fazladır. Maksimum plazma konsantrasyonları nadiren toksik seviyelere yaklaşır. Toksik plazma konsantrasyonu 4-5 mikrogram/mililitre'nin üzerindedir (105). Hayvan ve insanlarda sinir dokusuna nonspesifik lokal iritan etkisi gösterilmiştir. Klinik dozlarda kalıcı bir hasar tespit edilmemiştir. Amid türevidir olduğundan başlıca metabolizma yeri karaciğerdir. İntravenöz uygulamada yarılanma ömrü 7 dakika iken bu değer epidural uygulamada 7 saattir. Bu fark epidural emilimin yavaş olmasındandır. İntratekal veya epidural uygulandığında, lokal anestezi etkilerinde motor sinir iletimini ropivakainden sonra en az bozarak duyuşal iletimi bloke eden ilaçtır.

Toksik seviyelerde bupivakainin önemli kardiyovasküler ve diğer lokal anestezi etkiler gibi santral sinir sistemi etkileri görülür. Toksik dozlarda ve kazara yüksek dozların intravenöz uygulanmasıyla konvülsiyonlar görülebilir. Santral sinir sistemi etkileri kardiyovasküler etkiye oranla daha düşük seviyelerde de ortaya çıktığından daha önceden görülebilir. Kardiyovasküler sistemde kalp hızı ve ortalama arteriyel kan basıncı artarken, kalp debisi %20 oranında düşer. Kalp hızı artışı plazma epinefrin konsantrasyon artışına, ortalama arteriyel kan basıncı artışı bupivakainin vazokonstriksiyon etkisine ve kalp debisindeki düşme de direkt olarak miyokardiyal deprese edici etkisine bağlıdır. Bupivakain intravenöz uygulandığında kardiyak sempatik aktiviteyi deprese eder (81, 106, 107). %0.125-%0.25-%0.5-%0.75'lik solüsyonları vardır. Oda sıcaklığında saklanır.

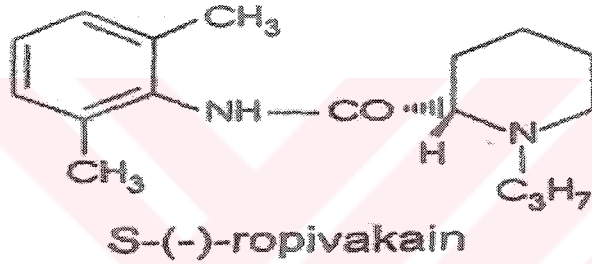
Tablo 2.5: Bupivakainin fizikokimyasal özellikleri

Molekül Ağırlığı	288
Pka	8,2
Partisyon katsayısı (N haptan/tampon)	2,9
Ortalama uptake oranı (rat siatik siniri)	1,3
Proteine bağlanma (%)	95.5

Ropivakain (Naropine[®], AstraZeneca)

Ropivakain, 1986'dan beri Avrupa'da kullanılmaya başlayıp giderek yaygınlaşan ve yan etkilerinin çok daha az, dolayısıyla güvenlik indeksinin geniş olduğu öne sürülen yeni bir lokal anesteziktir.

Uzun etkili amid tipi lokal anestezik olan ropivakain yapı olarak bupivakain ve mepivakaine benzer. Mepivakain ve bupivakain rasemik karışımdır. Ropivakain ise saf S enantiomerdir (S-(-)-1-propyl-2',6'-pipekoloksilid) (108). Saf S-(-) enantiomer olan ropivakainin toksik etkisi R-form enantiomerden daha azdır ve daha uzun etki süresi mevcuttur.



Şekil 2.7. Ropivakainin kimyasal yapısı

Hayvanlarda ve başlangıç faz-II klinik çalışmalarda ropivakainin farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin bupivakaine benzediği saptanmıştır. Ancak ropivakainin santral sinir sistemi ve kardiyovasküler toksisitesi sık kullanılan bupivakainden az bulunmuştur. Gönüllü insanlarda yapılan bir çalışmada, intravenöz yoldan uygulanan ropivakain ve bupivakainden sonra, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesinin ropivakainle daha az gözlendiği ortaya konulmuştur (108, 109). Koyunlarla yapılan bir çalışmada ise, ropivakainin intravenöz infüzyonunda gebe ve gebe olmayan koyunlar arasında toksik belirtiler açısından fark gözlenmemiştir (110). Gebe koyunlarla gebe olmayan koyunların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, bupivakain, gebe koyunlarda daha düşük dozlarda ve daha düşük plazma konsantrasyonlarında toksik etkilere yol açmıştır (111). Ropivakain ve bupivakainin karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, sensorial bloğun başlama süresi ve anestezik

etkileri benzer bulunmuştur. Saf amid lokal anestezik olan ropivakainin, invitro çalışmalarda, A δ ve C liflerine A β liflerinden daha sensitif olduğu gösterilmiştir (112). Bu nedenle ropivakainle motor blok oluşma potansiyeli daha az olduğundan ve hastanın mobilizasyonuna daha erken izin vereceği için ropivakain daha çok tercih edilmektedir.

Tablo 2.6:. Ropivakain fizikokimyasal özellikleri

Molekül Ağırlığı	374
Pka	8,1
Partisyon katsayısı (N hapten/tampon)	2,9
Ortalama uptake oranı (rat siatik siniri)	1,8
Proteine bağlanma (%)	94



Şekil 2.8: Ropivakainin polipropilen ampul veya infüzyon torbası içindeki preparatları

Opioidler: Epidural opioidlerle ağrı impulslarının iletimi spinal kordun arka boynuzu hizasında engellenir Epidural opioidlerin, medulla spinalisin arka boynuzundaki reseptörlere bağlanması ile segmental analjezi oluşur. Bu bölge opioid reseptörlerinden zengindir. Opioid analjezisinde periakvaduktal gri cevherden inen, nukleus raphe magnustan geçerek spinal kord arka boynuzuna ulaşan inhibitör yolak modülasyonu rol oynar (101, 113). Analjezi, ilacın dorsal boynuz üzerindeki etkisi sonucu, sistemik düzeyinin katkısı olmadan veya çok küçük bir katkısı ile oluşur. Opioidlerin segmental analjezi oluşturma etkisine molekül ağırlığı, büyüklüğü ve reseptöre bağlanma affinitesinin de katkıları olmasına rağmen bu etkiyi esas

belirleyen faktör lipid çözünürlüğüdür. Epidural uygulanan opioidlerin etki mekanizmasında çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Opioidler;

- a. Ekstradural yağ dokusuna bağlanabilirler,
- b. Epidural venöz sisteme ve dolayısıyla sistemik dolaşıma katılabilirler,
- c. Posterior radiküler spinal artere girerek doğrudan dorsal boynuza ulaşabilirler,
- d. Araknoid granülasyonlardan diffüzyon ile durayı geçerek BOS'a girebilirler.

Lipid çözünürlüğü fazla olan fentanil gibi ajanlar hızla epidural yağ dokusuna ve kan damarlarına diffüze olurlar. Dolayısıyla sistemik dolaşıma geçiş fazla olur ve klinik analjezi daha çok sistemik (supraspinal) etki sonucudur. Oysa morfin gibi hidrofilik ajanlar epidural yağ dokusu tarafından iyi absorbe olmadığı için dural geçişin daha etkin olduğu düşünülmektedir. Hidrofilik ajanların BOS'ta birikmeleri daha fazladır ve uzun süreli analjezi sağlarlar. En sık kullanılan opioidlerin epidural etkilerinin başlama hızı lipide çözünürlüklerine göre sırasıyla fentanil (5-10 dak), meperidin (10-15 dak) ve morfin (30-45 dak) 'dır. Çeşitli opioidlerin analjezi potansi ve süresini; ilacın lipofilitesi, reseptöre bağlanması, intrinsek agonistik aktivitesi, spinal korda dolaşım ile ortadan kaldırılması, dozu ve ağırlı stimulusun şiddeti belirler. Bu nedenle değişik opioidlerin analjezik etkilerini karşılaştırmak zordur. Solunum depresyonu riski en fazla olan morfinde olmasına rağmen, fentanil infuzyonu yapılanlarda da geç solunum depresyonu ve ölüm gözlenmiştir (114).

Epidural verilen opioidlerin sakral spinal korddaki opioid reseptörler ile etkileşimi sonucunda üriner retansiyon gelişir. Bu etkileşim sakral parasempatik sinir sistemini inhibe eder. Bu da detrussor kas relaksasyonuna ve mesane kapasitesinde artışa neden olarak üriner retansiyona neden olur. Oluşan üriner retansiyon naloksan ile geri döndürülebilir (101).

Epidural opioid analjezisinin avantajları (101):

Lokal anesteziyelere göre;

- ❖ Sensoryal ve motor blok yapmadan selektif segmental analjezi sağlama

- ❖ Otonom blok yapmaması
- ❖ SSS ve kardiyak toksisite görülmemesi
- ❖ Taşiflaksi olmaması
- ❖ Etkilerinin naloksan ile antagonize edilebilmesi

Sistemik opioidlere göre;

- ❖ Daha etkin analjezi sağlaması
- ❖ Doz gereksiniminde azalma olması
- ❖ Daha az SSS depresyonu yapması
- ❖ Daha az bağımlılık ve kötüye kullanım riski taşıması

Tablo 2.7: Opioid reseptörleri ve klinik etkileri

Reseptör	Klinik Etki	Agonistler
Mü	Supraspinal analjezi	Morfin Metenkefalin Beta-endorfin
Kapa	Sedasyon Spinal analjezi	Morfin Nalbufin Butarfanol Dynorfin
Delta	Analjezi Eliptojenik Davranışsal	Lev-enkefalin Beta-endorfin
Sigma	Disfori Halüsinasyonlar Disfori	Pentazosin Nalorfin

Tablo 2.8: Opioidlerin sınıflandırılması

Gücüne göre	Orijinine göre	Agonist ve antagonistler
Zayıf	Doğal	Agonistler
Kodein	Morfin	Kodein
Propoksifen	Kodein	Propoksifen
Güçlü	Yarısentetik	Morfin
Morfin	Diasetilmorfin	Meperidin
Meperidin	Dihidromorfin	Fentanil
Fentanil	Buprenorfin	Alfentanil
Alfentanil	Oksikodon	Metadon
Buprenorfin	Sentetik	Parsiyel agonist
Pentazosin	Meperidin	Buprenorfin
Methadon	Fentanil	Pentazosin
	Alfentanil	Antagonistler
	Methadon	Naloksan
	Naloksan	Naltrekson
	Naltrekson	
	Propoksifen	

Opioid ve lokal anestezi kombinasyonu: Epidural analjezide opioid ve lokal anestezi kombinasyonu ile sinerjik etki sağlanır. İki ajan da daha düşük doz ve konsantrasyonda kullanılarak olası yan etkilerden sakınılmış olunur.

Morfin

Morfin, akut ağrıda sıklıkla kullanılan bir opioid ajandır. Morfinin lipid çözünürlüğünün az olması, fizyolojik pH'da yüksek derecede iyonizasyonu ve glukuronik asit ile hızla konjugasyonu morfinin SSS'e çok az miktarda geçmesine neden olur (101). Morfin hepatik ve ekstrahepatik bölgelerde glukuronik asit ile birleşerek morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukuronid'i oluşturur. Morfin-3-glukuronid inaktif iken, morfin-6-glukuronid'in analjezik özelliği vardır ve solunum depresyonuna yol açar. MAO alanlarda morfinin konjugasyonu bozulur ve bu kişilerde morfinin artmış etkileri gözlenir.

Morfinin eliminasyon yarı ömrü 2-4 saattir ve analjezik etkisi 1- 6 saat arasında değişebilir. En sık kullanılan epidural opioid morfindir. Spinal ve epidural morfinin etkisi yavaş başlar (15-60 dk) ancak intramüsküler ve intravenöz yolla karşılaştırıldığında uzun bir etki süresine sahiptir (6-24 saat) (101, 113). Epidural morfin uygulanmasının düşük dozda yeterli analjezi sağlaması, daha az yan etki görülmesi ve daha uzun süreli analjezi oluşması gibi avantajları vardır. Postoperatif analjezide sıklıkla kullanılmaktadır. Postoperatif dönemde sağladığı analjezi kalitesi sistemik uygulamaya göre pek çok çalışmada daha üstün bulunmuştur. 2 mg epidural morfin ile uzun süre (ortalama 12 saat) analjezi sağlamak mümkündür (115).

Hasta Kontrollü Analjezi Yöntemi (HKA)

Hastanın hekim tarafından belirlenen protokol çerçevesi içinde kalmak koşulu ile ağrısı olduğunda kendi kendisine analjezik uygulayabilme imkanı veren, daha az ilaç ile etkin analjezi sağlayan bir yöntemdir. Hastanın kendi kendine sık aralıklarla küçük dozlarda analjezik uygulaması ile etkili olarak analjezi elde edilir. Daha da ötesinde ağrı internal ve subjektif bir duyum olduğuna göre analjezinin yeterli olup

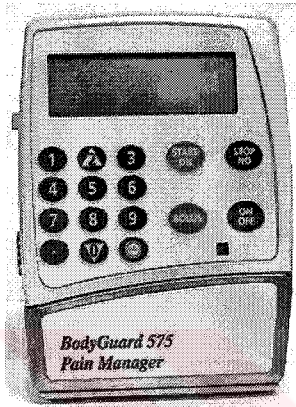
olmadığına en iyi kararı hastalar verir. Ağrının giderilmesi gerektiğinde hastalar hemşirelere haber vermeden ve gecikmeden ilave dozu yapabilmekte ve sık yapılan im. enjeksiyonlara maruz kalmamaktadır (116).

Klinik olarak HKA'nın başlangıcı; 1948 yılında Keele'nin ağrı çizelgesi önermesine kadar uzanmaktadır. HKA'nın tarihsel gelişimi üç farklı fazda incelenebilir. 1960'lı yıllarda Roe'nin (1963) küçük dozlarda opioidlerin konvansiyonel metodlara göre daha etkili olduğunu göstermesi ile ve Philip Sechzer'in (1965) analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir analjezik-gereksinim sistemini düşünmesi ve geliştirmesi ile HKA'ye karşı bir ilgi doğmuştur. Sechzer bu yöntemle total dozda azalma olurken daha etkin bir analjezi sağlandığını da bulmuştur. Fakat başka yöntemlerin tercih edilmesi nedeniyle yaygınlaşmamıştır. 1970-1980'lerin başında HKA bir araştırma gereci olarak kullanılmış, 1980'lerin ortasında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle bir Rönesans dönemine girmiş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir (14).

Postoperatif dönemde parenteral olarak en az 24-36 saat opioid gereksinimi olacak hastalara uygulanmaktadır. HKA hastanede kısa dönem kalacak ve oral analjezik alabilecek hastalara uygulanmamaktadır. HKA'nın efektif olması için hastaların bu cihazı kullanabilecek kadar entellektüel olması gerekmektedir. Yaş sınırı yaklaşık 10-70 yaş arasında olmalıdır. Hastalara bu işlemin ayrıntılı bir şekilde anlatılması gerekmektedir. Ayrıca hastalar, yanlış bir düşünce olmasına rağmen opioid bağımlılığı olmaktan genelde korktukları için bu cihazı efektif şekilde kullanmaktan çekinmektedir. Opioid bağımlılığının çok nadir olduğu ve önerilere uyulduğu takdirde hiçbir problem ile karşılaşılmayacağı anlatılmaktadır. Bunun yanında hastalara iyi bir analjezide sporadik ağrının duyulmaması gerektiği anlatılmakta ve kendisini rahat hissedebilecek düzeyde analjezi sağlamanın kendi elinde olduğu vurgulanmaktadır. Bu nedenle preoperatif vizitte bu cihaz ve işlevleri ayrıntılı bir şekilde hastaya anlatılmaktadır (117).

HKA Yönteminde bazı kavramlar

HKA uygulamalarının doğru yapılabilmesi HKA cihazlarında kullanılan kavramların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür. Bu nedenle HKA uygulamasında gerekli kavramlar: (21)



Resim 2.1: HKA Cihazı

***Yükleme dozu:** Hastada yeterli analjezi meydana getiren ve uygulamanın başında hastaya uygulanan ilaç miktarıdır. Bu doz analjezik düzeyde plazma opioid seviyesini sağlamak için gereklidir. HKA analjeziyi oturtmak değil, analjeziyi devam ettirmek amacıyla planlanmıştır. Bu nedenle HKA başlamadan önce hastanın ağrısı kontrol altına alınmadıysa öncelikle bu düzeltilmeli ve yükleme dozu uygulanmalıdır. Böylece hastalar hızla ağrısız döneme geçebilmektedirler. Yüklem dozu intraoperatif ve hatta preemptif amaçla preoperatif olarak da verilebilir.

***Bolus doz:** Bu doz hastanın ağrısı olduğunda kendisine uyguladığı dozdur. Bolus dozun amacı serum opioid konsantrasyonu MEAC (Minimum efektif analjezik konsantrasyonu)' nun hafifçe altına düştüğü zaman uygulanan ek dozla belirli bir sürede MEAC seviyesinin hafifçe üzerine çıkartarak analjeziyi yeniden sağlamaktır. Bu sürede hasta rahat etmektedir.

***Kilitli kalma süresi (Lock out interval):** Verilen her bolus dozdan sonra sistemin kilitli kalma süresidir. Bu süre içinde pompa hastaların isteklerine duyarsızdır; yani istek olsa bile ilacın uygulanmayacağı bir dönemdir. Kısaca HKA bolus dozlar arasındaki minimum süredir. HKA programlanırken seçilen ilacın etki başlama süresi sistemin kilitli kalma süresi olarak belirlenmelidir. Etki başlama süresi kısa olan ajanlarda kilitli kalma süresi de kısa olmaktadır. Kilitli kalma süresi genellikle 20 dakika iken sporadik ağrısı olanlarda bu süre 6-12 dakika arasında tutulmaktadır.

***Bazal infüzyon:** Daha çok opioid toleransı olanlara, yüksek doz opioid gereksinimi olanlara veya ciddi ağrı ile uyanan hastalara order edilmektedir. Bu şekilde bazal opioid seviyesi sağlanarak serum opioid seviyesinin fazla dalgalanması önlenmektedir. Bazal infüzyon mutlaka bolus dozun %50'sinin altında olması gerekir. Bazal infüzyon solunum depresyonu insidansını artırabilir.

***4 saatlik limit:** HKA pompası uygulayıcı doktora 4 saatlik süre içinde maksimum dozu belirleme olanağı vermektedir. Ancak bu sınırlamaların klinik avantajları gösterilebilmiş değildir, zira pek az hasta bu limitlere ulaşabilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu iv HKA ile ilgilidir.

Hasta Kontrollü Epidural Analjezi (HKEA)

Epidural HKA'da epidural opioidlerin üstün analjezisi ile HKA'nın kullanım kolaylığı kombine edilmiştir. HKEA epidural aralıklı bolus doz uygulaması ile karşılaştırıldığında analjeziyi güçlendirmiş, hasta memnuniyetini ve güvenliğini arttırmıştır (118).

Epidural HKA uygulaması ile, intravenöz HKA'ya göre daha az opioid dozuyla daha az opioid yan etkisinin gözleendiği, hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (119).

Postoperatif ağrının giderilmesinde HKEA'nın avantajları içinde;

- Etkinliğin artması (daha iyi analjezi), hasta memnuniyetinin artması,
- Sedasyonun azalması,

- Opioid kullanımının azalması,
- Yan etki insidansının azalması,

Hastalar tarafından kabul görme ve kontrolün hastada olması gibi psikolojik avantajlar yer alır (120,121).

TORAKOTOMİ SONRASI AĞRI ve TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Toraks cerrahisi sonrası hastaların yaklaşık %70'i şiddetli ağrı ile karşılaşmaktadırlar (122). Torakotomi sonrası ağrının şiddeti, renal kolik, akut kolesistit, interkostal herpes zoster, iskemik ağrı ve kanser ağrısı ile kıyaslanabilecek niteliktedir ve postoperatif dönem üzerindeki etkisi çok güçlüdür (57).

Torakotomi sonrası erken postoperatif dönemde yaşanan ağrı, hasta için bazı özel riskler oluşturur çünkü ağrı, hipoventilasyona, sekresyonların retansiyonuna, atelektazi, hipoksi ve hiperkapni gelişmesine ve intrapulmoner şantın artmasına yol açar (8,12,57)

Toraks cerrahisinden sonra meydana gelen bu pulmoner disfonksiyonda; ağrının yanı sıra, postoperatif azalmış akciğer fonksiyonu, bronkospazm ve sigara içme hikayesi, azalmış O₂ ve CO₂ cevabı, öksürememe, yüzeysel nefes alma, artmış sedasyon, azalmış alveolar kapasite, azalmış göğüs duvarı fonksiyonu, akciğerin travmatize olması, değişen anatomik yapı, lokal pulmoner ödem, artan hava yolu rezistansı, solunum kaslarındaki disfonksiyon, artmış pulmoner emboli riski, azalmış FEV1, FVC ve FRC'nin de katkısı vardır. Bu fizyopatolojik olaylar, ağrı ve stres yanıtı neden olarak katekolamin salınımı ile istenmeyen hemodinamik ve metabolik olaylara neden olurken, ağrının giderilmesindeki başarısızlık da psikolojik problemlere zemin hazırlar (57,123).

Toraks cerrahisinde posterolateral torakotomi için cilt insizyonu genellikle sırtta 2. ve 3. torasik dermatom seviyesinden başlar, öne doğru 7. dermatomu kapsayan bir kavis çizerek uzanır. Latissimus dorsi, serratus anterior, pektoralis major ve interkostal kaslar kesilir. İnterkostal aralıkta kullanılan metal ekartörler kostalara

dayanır. Kostalar kırılıp periostları ayrılabilir ve kosta-transvers ligamet kesilebilir. Operasyon sırasında omuz eklemi fazla gerilebilir. Ameliyatın sonunda bir veya daha fazla göğüs tüpü göğüs duvarındaki insizyonlardan yerleştirilmektedir. Böyle bir işleminden sonra ortaya çıkan şiddetli ağrı; yumuşak doku zedelenmesi, kemik ve eklem travması ve visseral hasardan kaynaklanmaktadır. Posterolateral torakotomi en ağrılı toraks girişimidir. Medyan sternotomide ise postoperatif ağrı çok daha azdır ancak bu girişimde bazı intratorasik yapılara ulaşmak daha zordur.

Torakotomi sonrası ağrı üç yolla iletilir. Göğüs duvarındaki yapılar ve plevranın büyük kısmından çıkan uyarılar interkostal sinirlerle, diyafragmatik plevradan kaynaklanan uyarılar frenik sinirle, akciğer, mediastinum ve mediastinal plevradan çıkan uyarılar ise nervus vagus yoluyla taşınır (57). Torakotomi sonrası ağrı tanımlanan en şiddetli ağrılardan biri olup ağrı kaynağının birden fazla olması nedeniyle tedavisi çok önemlidir (5,11,57).

Torakotomi sonrası solunum disfonksiyonu oluşmasının nedenleri (71).

1. Hastanın preoperatif durumunun sonuca etkileri;
 - *önceden sigara içmesi, bronkospazm
 - *operasyon öncesinde azalmış AC fonksiyonları
2. Rezidüel anestezi ajanlarının etkileri
 - *oksijen ve karbondioksite verilen cevapta azalma
 - *azalmış öksürük
3. Analjezik ajanların sonuca etki eden faktörleri
 - * oksijen ve karbondioksite verilen cevapta azalma
 - *azalmış öksürük
 - *iç çekmenin azalması
 - *artmış sedasyon
4. Cerrahinin etkileri
 - *ağrı
 - *alveollerin sayısında azalma
 - *azalmış göğüs duvarı fonksiyonları
 - *artmış pulmoner emboli riski

5. Multipl etyolojik faktörler

*azalmış FEV₁

*azalmış FVC

*azalmış FRC

*artmış CC/FRC oranı

*V/Q oranının bozulması

Torakotomi Sonrası Ağrı Tedavisinde

Sistemik, rejyonal ve preemptif analjezi uygulamaları kullanılabilir.

1. Sistemik analjezi;

a) Opioidler; * hasta kontrollü analjezi

*hasta kontrollü olmayan yöntemler

b) NSAİİ

c) Ketamin

2. Rejyonal analjezi

a) İnterkostal blok

b) İnterplevral blok

c) Paravertebral blok

d) Epidural (torasik veya lumbal) blok

e) Kriyoanaljezi

f) TENS

3. Preemptif analjezik uygulamaları (5,11,12,123).

İnterkostal blok: Toraks ve üst batin operasyonlarından sonra uygulanabilir. Perkütan yerleştirilecek bir kateterden lokal anestezi enjekte edilir. Üst paramediyan insizyonlar için T5'ten T11'e kadar bilateral blok gerektiğinden pnömotoraks gibi önemli bir komplikasyona yol açabileceğİ için bu yöntem önerilmemektedir. Ancak subkostal insizyonlarda tek taraflı blok yapılabilir (47).

Torakotomi sırasında interkostal sinirlere kolaylıkla ulaşılabilceğİ gibi göğüs cerrahları insizyonu kapamadan önce lokal anestezi ile interkostal blok yapabilir

veya bir kriyo cihazı ve probuyla interkostal siniri dondurabilirler. Bu yöntem erken postoperatif dönemde oral analjezik gereksinimini büyük ölçüde azaltır (124, 125).

İnterplevral blok: Bu yöntem visseral ve parietal plevra yaprakları arasına yerleştirilen bir katater aracılığı ile verilen lokal anestezi maddenin, plevral kaviteden, parietal plevra yoluyla interkostal nörovasküler demete ulaşarak, tek taraflı, çok seviyeli interkostal sinir bloğu meydana getirmesi esasına dayanır. Kolesistektomi, mastektomi, nefrektomi ve splenektomi operasyonlarından sonra başarıyla kullanılabilir (124).

Kateter torakotomi gibi toraksın açıldığı operasyonlarda görülerek yerleştirilebilir. Ancak toraks duvarının kapalı olduğu durumlarda perkütan, tuoghy iğnesiyle iki plevra yaprağı arasındaki negatif basınç tespit edilir ve kateter yerleştirilir. Bu teknikle, pnömotoraks, lokal anestezi toksisitesi, plevral effüzyon, Horner sendromu, frenik sinir bloğu gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (11, 124,126).

Torakotomilerden sonra, genellikle torakostomi tüp drenajından lokal anesteziklerin kaybı, biriken kan ve serum nedeniyle anesteziklerin hızla dolaşıma absorpsiyonu gibi çeşitli nedenler ile etkin analjezi sağlanamamaktadır. Bazı araştırmacılar torakostomi tüp drenajından lokal anestezinin geri kaçmasını önlemek için ilaç verilmesi sırasında ve sonrasında (bir süre için), drenaj tüpünün kapatılması gerektiğini öne sürmektedirler (11, 126, 127).

Paravertebral blok: İnterkostal sinirlerin blokajı amacıyla paravertebral alana lokal anestezi uygulanmasıdır. NSAİİ ve opioidlerle birlikte postoperatif multimodal analjezinin bir parçası olabilir. Ancak lokal anestezinin etkin yayılımı için daha fazla özen göstermek gerekmektedir. Perkütan veya açık olarak yapılabilir.

Tıpkı interkostal aralık gibi paravertebral alanın da damar içeriği zengindir. Lokal anestezi yayılımı düşük dirençli yere doğru olur ve hastadan hastaya değişmektedir. Çoğunlukla boşlukta yukarı ve aşağı doğru, interkostal aralığın yakın komşuluğunda, intervertebral foramene komşu bir yönelim çizer.

Paravertebral blok (PVB) cerrahiden önce uygulandığında, torakotomi kesisine bağlı nosisepsiyonu birkaç saat için baskılayabilir. Torakoskopik cerrahide de uygulama alanı vardır. Genel anestezi ile birlikte ideal bir rejyonel analjezi tekniğidir. Epidural uygulamaya göre uygulaması pediatrik hasta grubunda daha kolaydır. Operasyonun sonunda cerrahi olarak yerleştirildiğinde ciddi bir risk taşımaz.

PVB'ta yalnızca bupivakain (%0.5 veya %0.25) kullanılmaktadır. Adrenalin kullanımı da paravertebral alan damardan zengin olduğu için taraftar bulmaktadır. Kataterli uygulama için segment başına saatte 0.5-1 ml, %0.25 bupivakain önerilmektedir. Hipotansiyon gelişimi %4 civarında seyrederken, sürekli infüzyonda lokal anestezi toksisitesi riski özellikle çocuklarda unutulmamalıdır (128).

Preemptif tedavi: Doku hasarı, sinir sisteminin cevabında periferik ve santral sensitizasyonu içeren önemli değişikliklere neden olur. Nosiseptörlerde noksiyus uyarıya cevapta eşiğin azalması (periferik sensitizasyon) ve spinal kordun dorsal boynuz nöronlarının eksitabilitesinde uzun süreli artış (santral sensitizasyon), postoperatif dönemde hem hasar bölgesinde hem de bu bölgenin etrafındaki hasar görmemiş bölgede noksiyus uyarıya cevapta artma ve ağrı eşiğinde düşme ile normalde ağrı oluşturmeyen dokunma, temas gibi uyarılara karşı ağrı oluşmasına (allodini) yol açar. Cerrahi travma, periferik nosiseptif afferentlerde ateşlenmeye, dorsal boynuz nöronlarının alıcı sahalarında genişlemeye, dorsal boynuz nöronlarının cevaplarında artışa ve stimulus ortadan kalksa bile bu cevabın devam etmesine kısaca dorsal boynuz nöronlarında nöroplastik değişikliklere ve santral hipersensitizasyona (wind up) yol açmaktadır. Cerrahi girişimden yani ilk noksiyus uyarıdan önce preoperatif olarak rejyonel lokal anestezi ile periferde ağrı liflerinin blokajı veya premedikasyonda opioidlerin kullanılması ile santral sensitizasyon önlenip postoperatif ağrı giderilebilir. Cerrahi sırasında hasarlanan dokularda inflamasyon gelişmesi, inflamatuvar mediyatörler ve kompleks olayların santral sensitizasyona yol açması nedeni ile tedavinin sadece pre ve intraoperatif periyodla sınıflandırılması hastaların çoğunda yetersiz analjeziye neden olabilir. Bu nedenle postoperatif olarak da inflamatuvar nosiseptör transmisyon önlenmelidir (124).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi

Bu çalışmaya; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi ameliyathanelerinde Mart 2004 ve Mayıs 2004 tarihleri arasında elektif şartlarda torakotomi (lobektomi, pnömonektomi, wedge rezeksiyon) yapılacak olan ASA I-II grubu, 18-80 yaş arası 60 hasta dahil edildi. Hastalar kapalı zarf yöntemi ile rastgele dört gruba ayrıldı.

Tablo 3.1: ASA Fiziksel Durum

ASA	
I	Normal sağlıklı hasta
II	Hafif sistemik hastalığı olan ve fonksiyonel kısıtlaması olmayan hasta
III	Bazı fonksiyon kısıtlamasına neden olan ortadan ciddiye varan sistemik hastalığı olan hasta
IV	Fonksiyonel olarak güçsüz duruma getiren ve hayatı tehdit edici ciddi sistemik hastalığı olan hasta
V	24 saat içinde cerrahi olsa da olmasa da ölmesi beklenen hasta
VI	Beyin ölümü olmuş ve organları alınacak hasta

Kullanılan ilaçlardan herhangi birine bilinen allerjisi olan, böbrek yetmezliği olan, kanama diyatezi olan, aşırı obez olan, gebeler, herhangi bir nedenden kronik ağrısı olan ve/veya tedavi gören, son 24 saatte analjezik, opioid veya sedatif ilaç kullanımı olan, epidural analjezi için herhangi bir kontraendikasyonu olan, HKEA veya HKA butonunu kullanamayacak durumda olan (düşkün, zeka seviyesi düşük), yöntemi kabul etmeyen, ASA III-IV-V olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalara operasyondan birgün önce preoperatif değerlendirme sırasında uygulanacak anestezi yöntemi, epidural uygulaması ve hasta kontrollü analjezi yöntemi hakkında bilgi verilip, çalışmaya katılmayı kabul edenlere hasta bilgilendirme formu okutularak hastanın ve cerrahi ekibin onayı alındı.

Demografik Veriler

Operasyon öncesi hastanın adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, kilosu, boyu, mevcut diğer hastalıkları, daha önceden geçirdiği operasyonu, ilaç kullanımı, ASA'sı, allerji anamnezi, sigara ve alkol hikayesi, telefonu ve adresi kaydedildi. Operasyonun tipi (pnömonektomi, lobektomi), torakotomi tarafı (sağ-sol) kaydedildi. Epidural kateter takılan hasta gruplarında da katater seviyesi not edildi.

Anestezi Yöntemi

Preoperatif olarak tüm hastaların yaşı, kilosu, boyu, ASA fiziksel durumu, kronik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kayıt edildi.

Hastalar ameliyathaneye alındığında rutin olarak 25 mg dolantin ve ½ atropin ile IM premedikasyon uygulandı. Yine hepsine rutin olarak torakotomi yapılacak tarafın ters taraftaki koluna el sırtı veya antekubital fossadan 18-22 gauge intravenöz kanül ile damar yolu açıldı ve açlık ve idame sıvı ihtiyaçları hesabına göre % 0.9 NaCl infüzyonu başlandı. İndüksiyonda hastaların tümüne 3-6 mg/kg penthotal ve 0.5-1.1 mg/kg vekuronyum verildi. Gerektiğinde tercih edilen opioid ise kısa etkili olan remifentanil olmuştu. Hastalar uyuduktan sonra aynı kolda ikinci damar yolu 18-20 gauge kanül ile açıldı ve yine aynı koldan radial artere direkt arteriyel basınç takibi için 22 gauge kanül yerleştirildi. Hastaya torakotomi tarafı üste gelecek şekilde yan dekübit pozisyonu verildikten sonra operasyona başlandı.

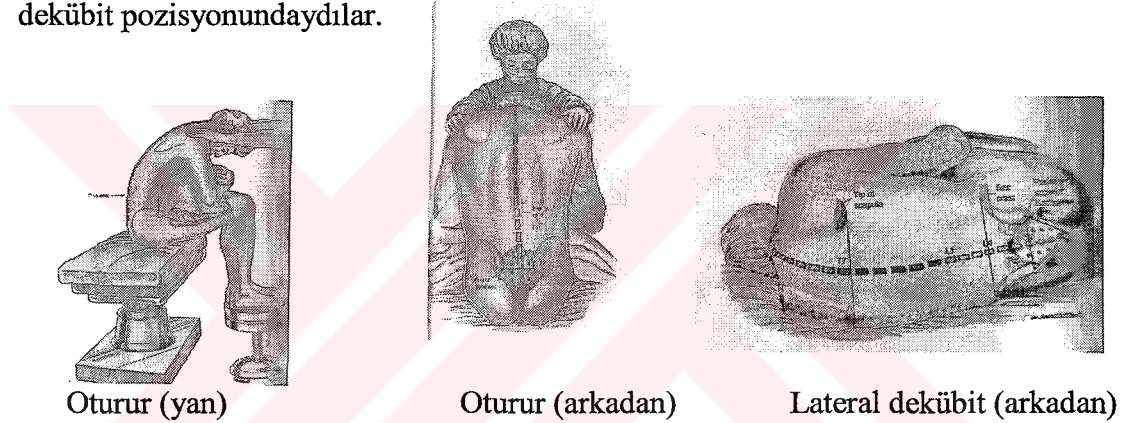
İntraoperatif Takip

Hastalar indüksiyon öncesi, indüksiyon zamanında, indüksiyon sonrası 5. dakika, 10. dakikadan 180. dakikaya kadar her 10 dakikada ve 210., 240., 270. ve 300. dakikalarda intraoperatif hemodinamik parametreleri (sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, oksijen saturasyonu) açısından takip edilip verileri kaydedildi.

Gruplar

Hastalar kapalı zarf yöntemi ile 4 gruba ayrıldı. İntavenöz morfin grubu Grup IVM, torasik epidural morfin grubu Grup EM, torasik epidural morfin+bupivakain grubu Grup EMB, torasik epidural morfin+ropivakain grubu Grup EMR olarak adlandırıldı. Torasik epidural grubundaki hasta gruplarına operasyon sonunda genel anestezi altında T₄₋₇ arasındaki tek seviyeden epidural kateter yerleştirildi. Epidural kateter (Epidural-set, Ruger Medical, Germany) 3-4 cm kadar epidural boşlukta sefale doğru ilerletildi.

Aşağıda epidural kateter yerleştirilme pozisyonları görülmekte. Bizim hastalar lateral dekübit pozisyonundaydılar.



Şekil 3.1: Oturur ve sol lateral dekübit pozisyonları

Hasta gruplarına hazırlanılan HKA'deki ilaç dozları ve kullanım şekilleri aşağıdaki gibidir:

GRUP IVM: IV morfin grubu

Konsantrasyon: 1-2 mg/ml

Hazırlama: 100-200 mg/100 ml

Yükleme: 2 mg

Bolus: 1 mg

İnfüzyon: 1 mg/saat

Kilit: 15 dakika

4 saatlik limit: 18 mg

GRUP EM: Epidural morfin grubu

Konsantrasyon: 0.2-0.4 mg/ml

Hazırlama: 20-40 mg/100 ml

Yükleme: 2 mg

Bolus: 1 mg

İnfüzyon: 1 mg/saat

Kilit: 15 dakika

4 saatlik limit: 18 mg

GRUP EMB: Epidural morfin+bupivakain grubu

Konsantrasyon: 0.1 % bupivakain + 0.05 mg/ml morfin

Hazırlama: 100 mg bupivakain + 5 mg morfin/100 ml

Yükleme: 10 ml (10 mg bupivakain + 0.5 mg morfin)

Bolus: 3 ml (3 mg bupivakain + 0.15 mg morfin)

İnfüzyon: 5 ml/saat (5 mg bupivakain + 0.25 mg morfin)

Kilit: 30 dakika

4 saatlik limit: 74 ml

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivakain grubu

Konsantrasyon: 0.1 % ropivakain + 0.05 mg/ml morfin

Hazırlama: 100 mg ropivakain + 5 mg morfin/100 ml

Yükleme: 10 ml (10 mg ropivakain + 0.5 mg)

Bolus: 3 ml (3 mg ropivakain + 0.15 mg morfin)

İnfüzyon: 5 ml/saat (5 mg ropivakain + 0.25 mg morfin)

Kilit: 30 dakika

4 saatlik limit: 74 ml

Postoperatif Takip

Postoperatif 30. dakikada modifiye aldrete ve Kroulik derlenme skorlamasına göre 10'un üzerinde tüm hastalar çalışmaya dahil edildiler.

Tablo 3.2: Modifiye Aldrete Derlenme Skorlaması

	0	1	2
Motor aktivite	Hareket yok	Zayıf hareketler	Aktif hareketli
Solunum	Yardımla kontrollü havayolu	Yardımsız iyi	Ağlıyor veya istemli öksürebiliyor
Sistolik kan basıncı	Bazal değerin<%50'si	% 25 - % 50	± %20
Bilinç	Koruyucu refleks yok	Uyarana yanıt veriyor	Kolayca uyandırılabilir/uyanık
Görünüm	Siyanotik	Soluk, lekeli	Pembe

Grup IVM'deki hastalara yukarıdaki HKA protokolüne göre ilaç başlandı.

Diğer gruplarda ise test dozu, %2'lik lidokainden 3 ml ve takibinde 1 ml %0,9 NaCl ile yapıldı. 5 dakika sonunda Modifiye Bromage motor skorlamasında motor bloğu olmayan (0 puanlanan) hastalar çalışmaya kabul edildiler.

Tablo 3.3:. Modifiye Bromaj Skalası (motor blok için)

Puan	Blok seviyesi
0	Motor blok yok
1	Sadece kalçada motor blok
2	Kalça ve dizde motor blok
3	Kalça, diz ve ayak bileğinde motor blok
4	Kalça, diz, ayak bileği ve parmaklarda motor blok

Ek olarak hastalar işlem sırasında hipotansiyon (sistolik arter basıncında %30'dan fazla düşme veya ortalama arter basıncının 60 mmHg altına inmesi) ve dura ponksiyonu açısından değerlendirildiler.

Tüm hasta gruplarında hipotansiyon olan hastalara ilk önce efedrin yapıldı. Hipotansiyon devam ettiyse ilaç infüzyonu stoplandı. Kan basıncı normale gelince infüzyona devam edildi. Daha sonra tekrar hipotansiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hasta gruplarında infüzyon sırasında histamin salınımını şüphelendiren semptomu olan hastalara antihistaminik yapıldı. Semptomu geçen hastalarda infüzyon hiç kesilmeden devam edildi. Semptomu devam eden hastalar ise çalışma dışı bırakıldı. Infüzyon sırasında motor blok oluşan ve sedatize olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. VAS> %50 olan hastalara ek analjezik olarak bir NSAİ olan diklofenak yapıldı.

Veri Toplama Zamanları

Postoperatif 30. dakika, 1., 2., 4., 6., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde kan basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu, dinlenim halindeyken VAS ve VRS, öksürürken VAS ve VRS, ek analjezik ihtiyacı, sedasyon derecesi, motor blok ve oluşan yan etkiler (bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, baş dönmesi, baş ağrısı, sırt ağrısı) kaydedildi. 72 saat sonunda toplam ek analjezi ihtiyacı ve HKA'de hastaların istekleri (demand=dem) ve hastaya verilen ilaç (delivery=del) kaydedildi.

Tablo 3.4: VAS (vizüel analog skalası)

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

Tablo 3.5: VRS (verbal ağrı skoru)

0	Ağrı yok
1	Hafif ağrı
2	Orta şiddette ağrı
3	şiddetli ağrı
4	çok şiddetli dayanılmaz ağrı

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analiz amacıyla kişisel kullanıma uygun IBM uyumlu bir bilgisayar ve Windows için SPSS 13.0 (Statistical Programme for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) istatistik programı kullanıldı. Gruplar arasındaki demografik veriler tek yönlü varyans analizi ve ki kare testi ile incelendi. Çalışma sırasında elde edilen hemodinamik veriler tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Bu veriler ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyreklikler arası dağılım olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan veriler ise gruplar arasında Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve Wilcoxon rank sum testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler gruplar arasında ki-kare testi ile değerlendirildi ve bu veriler sayı ya da yüzde olarak verildiler. Grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon İşaret testi kullanıldı. Postoperatif dönemdeki yan etkilerin VAS ile değerlendirilen ciddiyeti gruplar

arasında Kruskall Wallis tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi ve Mann Whitney *U* testi ile anlamlı farklılık bulunan parametrelerde farklılığa neden olan grup incelendi. Bu veriler ortanca ve çeyreklikler arası dağılım olarak sunuldu. Postoperatif dönemde ağrı skorları ile zaman eğrisi altında kalan alan her hasta için hesaplandı ve gruplar arasında Kruskall Wallis tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Diğer veriler ise ortalama ve standart sapma, sayı ya da yüzde olarak sunuldu. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde Şubat 2003-Nisan 2003 tarihleri arasında torakotomi operasyonu geçirecek her gruptan 15 hasta olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi.

Hastaların demografik verileri tablo 4.1'de görülmektedir. Çalışma grupları arasında yaş, boy, kilo, operasyon süresi, ASA, cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Gruplar başka hastalığa sahip olma, daha önceki operasyonları, ilaç kullanımı, sigara içimi ve allerji hikayesi açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında başka hastalığa sahip olma, daha önceki operasyonları, ilaç kullanımı, sigara içimi ve allerji hikayesi açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Veriler tablo 4.2'de sunulmuştur.

Gruplar alkol kullanımı, intraoperatif oluşan kot kırığı ve postoperatif takılan epidural kateter seviyesi açısından karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark bulunamadı. Veriler tablo 4.3'te sunulmuştur.

Hasta grupları sağ ve sol olmak üzere pnömonektomi, lobektomi, wedge rezeksiyon, eksplorasyon, kitle eksizyonu, kistektomi operasyonu geçirmişlerdir. Çalışma grupları operasyon tipleri açısından da karşılaştırıldı ve anlamlı bir fark bulunamadı. Veriler tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tüm çalışma gruplarının indüksiyon öncesi, indüksiyon, intraoperatif 5., 10., 20., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110., 120., 130., 140., 150., 180., 210., 240., 270 ve 300. dakikalarda hemodinamik veri takipleri yapılmıştır. Gruplar arasında intraoperatif sistolik, diyastolik, ortalama arteriyel basınç, kalp hızı, periferik oksijen saturasyon, end-tidal karbondioksit değerleri açısından anlamlı bir bulunamamıştır. Tüm veriler tablo 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10,'da sunulmuştur.

Tüm çalışma gruplarının postoperatif 30. dk, 1., 2., 4., 6., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde hemodinamik takipleri yapılmıştır. Gruplar arasında sistolik ve diyastolik arter basınç, kalp hızı, solunum sayısı, periferik oksijen saturasyon değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Tüm veriler tablo 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15'te sunulmuştur.

Tüm çalışma gruplarında postoperatif 30. dk, 1., 2., 4., 6., 12., 24., 36., 48. ve 72. saatlerde dinlenim ve öksürük durumunda VAS ve VRS değerlendirilmesi yapıldı. Grup IVM'de 30. dk ve 1. saatteki dinlenim VAS değerleri grup EMB'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Yine grup IVM'de 12., 24., 36., 48., 72. saatlerde dinlenim VAS değerleri grup EM'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Grup EM'de 30. dk ve 1. saatteki dinlenim VAS değerleri grup EMB'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bunların dışında gruplar arasında dinlenim VAS değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Gruplar arasında dinlenim VRS değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grup EM'de 30. dakikada öksürük sırasındaki VAS değeri grup EMB'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bunun haricinde gruplar arasında öksürük sırasındaki VAS değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Gruplar arasında öksürük sırasındaki VRS değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Genel olarak postoperatif ağrı değerlendirmesi göz önünde bulundurulduğunda, grup IVM ve grup EMR arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tüm veriler tablo 4.16, 4.17, 4.18, 4.19'da sunulmuştur. VAS x zaman eğrisi altındaki alan Grup EM'de 335 cm^2 (305-375), Grup IVM'ye 445 cm^2 (355-462) ($p= 0.028$) kıyasla düşük iken Grup EMB 447 cm^2 (290-520) ve Grup EMR'ye 395 cm^2 (270-512) benzer bulunmuştur. Veriler tablo 4.20'de sunulmuştur.

72 saat sonunda tüm hasta gruplarındaki hastaların HKA aletleri toplandığında toplam PCA DEM ve PCA DEL'leri kaydedildi. Gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Veriler tablo 4.21'de sunulmuştur.

Tüm gruplar postoperatif 72 saat boyunca ek analjezik ihtiyaçları açısından değerlendirildi. VAS>50 olan hastalara ek analjezik yapıldı ve yapılan dozları

kaydedildi. Gruplar bu açıdan karşılaştırıldığında ek analjezik ihtiyacının grup EM'de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Tüm veriler tablo 4.22'de sunulmuştur. Ek analjezik ihtiyacı x zaman eğrisi altında kalan alan Grup EM'de 75 mg (0-150), Grup IVM'ye 225 mg (75-225) ($p=0.039$), Grup EMB'ye 225 mg (75-300) ($p=0.006$) ve Grup EMR'ye 225 mg (150-375) ($p=0.02$) kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu.

Tüm gruplar görülen yan etkiler açısından postoperatif 72 saat boyunca takip edildi ve bu değerler açısından tüm grup hastaları karşılaştırıldı, anlamlı bir fark bulunamadı. Tüm veriler tablo 4.23'te sunulmuştur.



Tablo 4.1: Grupların Demografik Özellikleri

Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak ve hasta sayıları ve yüzdeleri olarak verilmiştir.

	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Ağırlık (kg)	Operasyon Süre (dk)	ASA		CİNSİYET	
					ASA I(%)	ASA II(%)	Erkek(%)	Kadın(%)
Grup								
IVM (n=15)	52 (35-63)	170 (170-180)	72 (60-80)	215 (180-300)	15 (%100)	0(%0)	11 (%73)	4 (%26)
Grup								
EM (n=15)	51 (35-58)	168 (163-170)	75 (70-78)	200 (160-240)	15 (%100)	0 (%0)	9 (%60)	6 (%40)
Grup								
EMB (n=15)	50 (40-62)	170 (160-175)	63 (60-75)	200 (160-260)	15 (%100)	0 (%0)	10 (%66)	5 (%33)
Grup								
EMR (n=15)	38 (27-50)	175 (165-178)	72 (65-80)	210 (160-255)	15 (%100)	0 (%0)	9 (%60)	6 (%40)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB:Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

Tablo 4.2: Grupların diğer hastalıkları, daha önceki operasyonları, ilaç kullanımları, sigara içimleri, alerji hikayeleri.
(Veriler hasta sayıları ve yüzdeleri olarak verilmiştir.)

HASTALIK		Başka operasyon			İlaç kullanımı			Sigara içimi			Alerji hikayesi	
VAR (%)		YOK (%)	VAR (%)	YOK (%)	VAR (%)	YOK (%)		VAR (%)	YOK (%)		VAR (%)	YOK (%)
Grup												
IVM	5 (%33)	10 (%66)	6 (%40)	9 (%60)	3 (%20)	11 (%73)		9 (%60)	6 (%40)		0 (%0)	15 (%100)
(n=15)												
Grup												
EM	6 (%40)	9 (%60)	7 (%46)	8 (%53)	4 (%26)	11 (%73)		3 (%20)	12 (%80)		1 (%6)	14 (%93)
(n=15)												
Grup												
EMB	6 (%40)	9 (%60)	7 (%46)	8 (%53)	5 (%33)	10 (%66)		5 (%33)	10 (%66)		0 (%0)	15 (%100)
(n=15)												
Grup												
EMR	2 (%13)	13 (%86)	2 (%13)	13 (%86)	2 (%13)	13 (%86)		6 (%40)	9 (%60)		1 (%6)	14 (%93)
(n=15)												

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

Tablo 4.3: Gruplar arası alkol kullanımı, kot kırığı ve epidural kateter seviyesinin karşılaştırılması

(Alkol kullanımı, kot kırığı ve epidural kateter seviyesi. Veriler hasta sayısı ve yüzdesi olarak verilmiştir.)

	Alkol kullanımı			Kot Kırığı		Epidural katater seviyesi		
	VAR (%)	YOK (%)	1 adet (%)	2 adet (%)	YOK (%)	T ₄₋₅ (%)	T ₅₋₆ (%)	T ₆₋₇ (%)
Grup								
IVM (n=15)	1 (%6)	14 (%93)	5 (%33)	2 (%13)	8 (%53)	0	0	0
Grup EM (n=15)	2 (%13)	13 (%86)	4 (%26)	1 (%6)	10 (%66)	7 (%46)	7 (%46)	1 (%6)
Grup								
EMB (n=15)	2 (%13)	13 (%86)	4 (%26)	0 (%0)	11 (%73)	7 (%46)	6 (%40)	2 (%13)
Grup								
EMR (n=15)	0 (%0)	15 (%100)	3 (%20)	0 (%0)	12 (%80)	7 (%46)	6 (%40)	2 (%13)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

Tablo 4.4: Grupların operasyon tipi özellikleri

(Sağ ve sol olmak üzere pnomonektomi, lobektomi, wedge rezeksiyon, eksplorasyon, kitle eksizyonu, kistektomi,. Veriler hasta sayıları ve yüzdesi olarak verilmiştir.)

OPERASYON TİPİ												
	Pnomonektomi		Lobektomi		Wedge rezeksiyon		Eksplorasyon		Kitle eksizyonu		Kistektomi	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Grup IVM (n=15)	1 (%6)	1 (%6)	4 (%26)	1 (%6)	0 (%0)	1 (%6)	2 (%13)	1 (%6)	2 (%13)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%13)
Grup EM (n=15)	2 (%13)	0 (%0)	6 (%40)	5 (%33)	1 (%6)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Grup EMB (n=15)	2 (%13)	1 (%6)	3 (%20)	6 (%40)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%13)	1 (%6)	0 (%0)
Grup EMR (n=15)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%13)	7 (%46)	1 (%6)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6)	1 (%6)	1 (%6)	2 (%13)

GRUP IV/M: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

Tablo 4.5: Grupların intraoperatif sistolik arter basınç takipleri..

(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	İndüksiyon öncesi	indüksiyon	5. dk	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk	70. dk	80. dk	90. dk	
Grup IVM (n=15)	139 (122-157)	117 (100-137)	118 (106-161)	135 (116-171)	110 (98-116)	128 (93-133)	130 (100-155)	140 (123-166)	140 (115-150)	119 (108-152)	133 (112-154)	124 (107-137)	
Grup EM (n=15)	124 (110-150)	105 (97-124)	135 (111-145)	130 (96-132)	110 (97-164)	112 (94-128)	108 (91-134)	118 (104-140)	120 (104-154)	118 (113-145)	111 (103-131)	118 (108-126)	
Grup EMB (n=15)	140 (114-159)	136 (103-158)	115 (91-134)	107 (101-140)	106 (96-126)	125 (100-129)	122 (108-138)	131 (98-140)	111 (103-132)	113 (108-122)	115 (108-122)	121 (106-135)	
Grup EMR (n=15)	139 (126-149)	111 (97-133)	123 (108-131)	115 (103-141)	101 (94-129)	113 (101-130)	123 (110-133)	117 (103-131)	116 (94-129)	112 (101-129)	113 (107-127)	111 (104-127)	
	100. dk	110. dk	120. dk	130. dk	140. dk	150. dk	160. dk	170. dk	180. dk	210. dk	240. dk	270. dk	300. dk
Grup IVM (n=15)	123 (119-147)	129 (110-137)	122 (100-137)	112 (102-126)	116 (110-128)	115 (105-125)	117 (108-132)	115 (107-140)	112 (104-131)	107 (102-127)	112 (103-130)	115 (85-130)	115 (82-129)
Grup EM (n=15)	122 (110-124)	122 (108-133)	108 (100-130)	110 (99-126)	107 (98-131)	110 (97-120)	109 (98-119)	111 (107-115)	107 (102-110)	109 (102-131)	107 (84-110)	95 (78-106)	115 (112-123)
Grup EMB (n=15)	118 8107-136)	118 (102-137)	121 (99-135)	115 (100-134)	110 (96-133)	111 (104-126)	105 (102-116)	101 (100-113)	101 (87-113)	112 (95-115)	106 (97-128)	102 (97-116)	95 (87-126)
Grup EMR (n=15)	111 (109-120)	119 (103-133)	111 (104-119)	111 (98-126)	107 (94-116)	109 (102-115)	109 (97-116)	105 (98-117)	99 (93-114)	105 (93-116)	116 (97-131)	109 (101-117)	104 (100-119)

GRUP IVM: IV morfin GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

Tablo 4.6: Grupların intraoperatif diyastolik arter basınç takipleri..

(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	İndüksiyon öncesi	indüksiyon	5. dk	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk	70. dk	80. dk	90. dk	
Grup IVM (n=15)	74 (84-67)	59 (49-79)	69 (59-77)	79 (66-98)	59 (57-73)	70 (60-83)	73 (68-90)	77 (68-86)	74 (64-82)	71 (60-75)	78 (62-81)	69 (57-80)	
Grup EM (n=15)	70 (55-81)	58 (52-71)	76 (56-87)	68 (45-82)	66 (47-85)	53 (47-73)	64 (51-79)	67 (61-70)	69 (55-81)	60 (55-78)	60 (51-73)	63 (46-67)	
Grup EMB (n=15)	76 (58-69)	74 (55-83)	71 (56-94)	59 (54-82)	63 (51-72)	68 (51-90)	74 (59-82)	69 (54-80)	61 (53-78)	62 (55-70)	56 (54-76)	63 (56-74)	
Grup EMR (n=15)	80 (70-83)	66 (55-91)	73 (61-94)	61 (53-81)	62 (49-80)	68 (55-73)	75 (60-83)	66 (57-70)	66 (50-71)	53 (50-69)	64 (57-72)	57 (53-64)	
	100. dk	110. dk	120. dk	130. dk	140. dk	150. dk	160. dk	170. dk	180. dk	210. dk	240. dk	270. dk	300. dk
Grup IVM (n=15)	72 (62-79)	69 (53-77)	68 (55-75)	69 (58-76)	64 (53-72)	60 (55-69)	67 (60-73)	67 (61-75)	66 (47-75)	58 (48-70)	60 (51-71)	63 (43-73)	59 (43-65)
Grup EM (n=15)	60 (49-67)	60 (47-70)	60 (56-65)	58 (55-68)	67 (44-75)	54 (41-74)	59 (48-68)	55 (52-74)	48 (43-59)	50 (46-66)	55 (39-59)	51 (40-53)	58 (58-61)
Grup EMB (n=15)	69 (55-80)	65 (57-87)	68 (59-81)	60 (53-81)	62 (56-74)	62 (51-75)	58 (52-69)	53 (50-68)	53 (46-63)	59 (54-66)	56 (49-76)	58 (39-74)	62 (41-76)
Grup EMR (n=15)	57 (53-70)	57 (55-68)	57 (50-79)	59 (53-65)	56 (52-66)	58 (49-64)	59 (53-62)	58 (50-66)	48 (42-66)	54 (44-71)	61 (52-65)	56 (47-61)	54 (52-61)

GRUP IVM: IV morfin**GRUP EM: Epidural morfin****GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain****GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain**

Tablo 4.7: Grupların intraoperatif ortalama arter basınç takipleri..
(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	İndüksiyon öncesi	indüksiyon	5. dk	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk	70. dk	80. dk	90. dk	
Grup IVM (n=15)	95 (87-106)	82 (71-97)	85 (79-100)	106 (81-120)	74 (72-88)	85 (72-104)	96 (83-112)	98 (87-104)	93 (87-105)	92 (78-105)	98 (80-106)	89 (79-98)	
Grup EM (n=15)	94 (75-99)	76 (70-85)	98 (77-108)	85 (65-97)	84 (65-109)	74 (64-82)	82 (69-98)	86 (77-93)	83 (78-104)	80 (72-99)	78 (68-93)	81 (67-84)	
Grup EMB (n=15)	102 (86-109)	95 (76-101)	86 (65-112)	75 (70-97)	77 (69-91)	93 (63-20)	91 (78-106)	86 (72-102)	79 (73-91)	79 (77-83)	81 (73-88)	84 (75-90)	
Grup EMR (n=15)	101 (88-105)	83 (72-115)	91 (86-108)	78 (73-101)	80 (67-89)	81 (73-94)	96 (80-101)	85 (73-90)	85 (67-88)	73 (70-88)	81 (76-94)	75 (72-85)	
	100. dk	110. dk	120. dk	130. dk	140. dk	150. dk	160. dk	170. dk	180. dk	210. dk	240. dk	270. dk	300. dk
Grup IVM (n=15)	89 (86-104)	93 (78-98)	89 (73-99)	86 (76-99)	89 (78-93)	82 (74-91)	83 (80-90)	84 (73-92)	89 (68-94)	76 (67-91)	78 (72-88)	83 (62-92)	79 (58-87)
Grup EM (n=15)	77 (70-87)	77 (70-91)	76 (72-88)	74 (70-89)	72 (65-90)	72 (62-80)	72 (62-83)	72 (69-81)	72 (68-77)	70 (65-89)	72 (58-76)	63 (58-72)	78 (76-84)
Grup EMB (n=15)	85 (75-98)	84 (74-93)	85 (78-96)	80 (73-97)	81 (71-88)	80 (71-91)	74 (70-84)	71 (68-83)	72 (64-85)	77 (70-85)	73 (67-87)	78 (60-79)	75 (59-95)
Grup EMR (n=15)	75 (74-85)	80 (72-86)	75 (69-86)	81 (70-85)	73 (66-86)	77 (67-83)	79 (69-83)	75 (66-85)	66 (61-84)	71 (63-86)	80 (70-87)	75 (68-83)	75 (70-83)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

Tablo 4.8: Grupların intraoperatif kalp hız takipleri..

(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	HRIO	indüksiyon	5. dk	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk	70. dk	80. dk	90. dk	
Grup IVM (n=15)	90 (78-106)	89 (77-105)	89 (82-110)	94 (88-98)	98 (87-108)	92 (84-97)	95 (74-109)	100 (89-108)	96 (84-104)	94 (86-102)	94 (86-103)	95 (88-102)	
Grup EM (n=15)	80 (74-87)	87 (67-100)	88 (73-100)	89 (79-97)	89 (71-95)	83 (68-90)	80 (69-92)	88 (67-90)	91 (79-98)	91 (78-97)	85 (68-95)	84 (80-99)	
Grup EMB (n=15)	89 (72-100)	91 (79-99)	90 (83-98)	95 (78-106)	87 (80-100)	86 (82-101)	85 (78-97)	91 (67-99)	88 (85-96)	85 (70-96)	92 (76-97)	87 (79-100)	
Grup EMR (n=15)	100 (88-109)	102 (87-110)	95 (85-108)	106 (87-114)	98 (77-107)	98 (83-110)	98 (83-112)	99 (81-105)	98 (80-110)	92 (83-105)	96 (83-103)	91 (82-104)	
	100. dk	110. dk	120. dk	130. dk	140. dk	150. dk	160. dk	170. dk	180. dk	210. dk	240. dk	270. dk	300. dk
Grup IVM (n=15)	96 (89-108)	98 (84-108)	93 (83-107)	90 (83-105)	99 (82-109)	84 (75-109)	90 (84-108)	91 (82-110)	88 (76-108)	92 (76-108)	96 (75-109)	99 (74-106)	88 (61-99)
Grup EM (n=15)	84 (73-96)	84 (73-86)	78 (73-99)	81 (76-97)	86 (70-108)	82 (73-101)	79 (62-86)	77 (70-97)	80 (63-94)	86 (79-107)	74 (62-102)	70 (64-93)	83 (70-97)
Grup EMB (n=15)	87 (75-99)	88 (76-97)	89 (83-102)	86 (73-96)	84 (69-98)	85 (78-92)	85 (76-96)	83 (64-88)	84 (71-90)	84 (69-90)	84 (73-97)	84 (71-91)	86 (72-94)
Grup EMR (n=15)	88 (77-102)	91 (77-111)	93 (77-105)	87 (80-99)	94 (73-96)	88 (79-102)	94 (78-103)	87 (77-95)	86 (72-91)	88 (84-101)	100 (89-117)	92 (71-110)	89 (74-111)

GRUP IVM: IV morfin**GRUP EM: Epidural morfin****GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain****GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain**

Tablo 4.9: Grupların intraoperatif periferik oksijen saturasyon takipleri..
(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	İndüksiyon öncesi	İndüksiyon	5. dk	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk	70. dk	80. dk	90. dk	
Grup IVM (n=15)	95 (94-96)	98 (95-99)	99 (98-100)	99 (99-100)	99(98-100)	99 (98-99)	99 (98-100)	99 (99-100)	99 (97-100)	99 (96-100)	99 (98-100)	99 (99-100)	
Grup EM (n=15)	97 (95-99)	99 (98-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	99 (99-100)	99 (97-100)	99 (98-100)	99 (97-100)	99 (96-100)	99 (96-100)	99 (96-100)	
Grup EMB (n=15)	96 (95-98)	99 (97-99)	99 (99-100)	99 (99-100)	99 (98-100)	99 (98-100)	99 (99-100)	99 (97-100)	98 (97-100)	99 (98-100)	100 (98-100)	100 (99-100)	
Grup EMR (n=15)	94 (93-97)	99 (97-100)	99 (99-100)	99 (98-100)	99 (96-99)	99 (97-99)	99 (98-99)	98 (96-99)	98 (94-99)	98 (95-99)	99 (97-100)	99 (97-100)	
	100. dk	110. dk	120. dk	130. dk	140. dk	150. dk	160. dk	170. dk	180. dk	210. dk	240. dk	270. dk	300. dk
Grup IVM (n=15)	99 (97-100)	99 (98-100)	99 (98-100)	99 (98-100)	99 (98-100)	99 (97-100)	98 (94-99)	98 (96-99)	98 (94-99)	97 (93-99)	94 (92-100)	97 (93-100)	98 (70-99)
Grup EM (n=15)	99 (95-100)	99 (96-100)	97 (95-100)	97 (95-99)	98 (96-100)	98 (96-100)	99 (96-100)	98 (95-100)	99 (97-100)	98 (96-100)	100 (92-100)	100 (99-100)	100 (98-100)
Grup EMB (n=15)	100 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	99 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)	100 (99-100)
Grup EMR (n=15)	98 (94-100)	97 (95-100)	99 (95-100)	100 (99-100)	100 (97-100)	100 (98-100)	100 (97-100)	100 (95-100)	100 (97-100)	100 (95-100)	99 (99-100)	99 (99-100)	100 (99-100)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

Tablo 4.10: Grupların intraoperatif end-tidal karbondioksit takipleri..

(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	etkarI	5. dk	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk	70. dk	80. dk	90. dk	100. dk
Grup IVM (n=15)	24 (19-29)	26 (18-34)	31 (26-37)	32 (25-38)	31 (28-38)	34 (27-39)	35 (29-39)	34 (28-37)	35 (27-40)	31 (27-34)	31 (26-16)	32 (27-35)
Grup EM (n=15)	30 (24-32)	29 (25-32)	28 (24-32)	29 (24-32)	30 (24-32)	28 (27-34)	29 (27-33)	29 (26-32)	29 (26-32)	28 (25-32)	27 (25-32)	29 (26-33)
Grup EMB (n=15)	27 (24-32)	29 (26-30)	30 (26-34)	32 (26-34)	31 (28-34)	34 (32-36)	33 (31-35)	31 (30-35)	30 (28-33)	30 (29-34)	30 (28-34)	30 (28-34)
Grup EMR (n=15)	30 (22-36)	34 (26-38)	32 (26-37)	32 (27-38)	33 (29-38)	35 (29-38)	32 (28-39)	33 (26-39)	32 (26-40)	32 (26-42)	32 (26-39)	33 (27-40)
	110. dk	120. dk	130. dk	140. dk	150. dk	160. dk	170. dk	180. dk	210. dk	240. dk	270. dk	300. dk
Grup IVM (n=15)	33 (28-35)	33 (28-35)	33 (25-35)	31 (30-36)	32 (28-35)	32 (28-33)	31 (27-35)	31 (25-35)	33 (20-35)	33 (21-41)	35 (27-39)	33 (19-37)
Grup EM (n=15)	29 (26-33)	29 (24-32)	31 (24-36)	28 (23-32)	27 (24-31)	29 (26-31)	29 (26-32)	30 (26-35)	30 (25-31)	32 (26-38)	31 (26-33)	35 (31-38)
Grup EMB (n=15)	31 (29-32)	31 (29-33)	30 (29-32)	30 (28-32)	31 (30-32)	30 (29-32)	31 (28-32)	30 (28-32)	30 (28-33)	29 (27-33)	30 (28-30)	30 (28-30)
Grup EMR (n=15)	34 (29-40)	30 (28-39)	31 (30-38)	31 (29-38)	32 (29-39)	32 (28-40)	32 (30-36)	30 (25-32)	33 (27-40)	32 (25-35)	35 (31-51)	36 (32-48)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

Tablo 4.11: Grupların post-operatif sistolik arter basınç takipleri.

(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

Grup	30. dakika	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	132 (126-147)	130 (120-144)	130 (120-147)	130 (120-140)	130 (113-146)	115 (110-130)	120 (100-140)	115 (100-130)	120 (100-130)	110 (100-120)
Grup EM (n=15)	122 (111-125)	123 (115-127)	118 (113-125)	120 (106-125)	110 (97-120)	110 (98-112)	110 (100-120)	110 (100-110)	110 (100-120)	110 (100-120)
Grup EMB (n=15)	128 (110-136)	129 (108-143)	120 (111-130)	121 (105-126)	115 (102-129)	113 (105-132)	120 (110-130)	114 (100-130)	110 (100-120)	115 (110-120)
Grup EMR (n=15)	127 (120-154)	129 (112-151)	124 (114-148)	120 (105-130)	120 (107-138)	116 (100-127)	120 (108-130)	117 (110-120)	113 (100-120)	110 (100-120)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB:Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

POSAP: Postoperatif sistolik arter basıncı.

Tablo 4.12: Postoperatif diyastolik arter basınç takipleri.

(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	30 dakika	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	84 (80-95)	80 (77-91)	80 (70-94)	80 (76-86)	77 (72-80)	70 (64-80)	76 (70-80)	70 (60-80)	70 (60-80)	70 (60-80)
Grup EM (n=15)	70 (63-80)	76 (65-80)	73 (67-80)	74 (60-80)	63 (57-78)	63 (60-70)	65 (60-74)	60 (60-70)	60 (60-70)	60 (60-70)
Grup EMB (n=15)	83 (73-88)	77 (71-87)	77 (66-85)	75 (70-87)	71 (65-83)	74 (64-82)	70 (60-80)	69 (60-80)	61 (60-70)	70 (60-70)
Grup EMR (n=15)	80 (71-91)	80 (63-91)	75 (67-86)	76 (69-80)	69 (60-70)	70 (60-73)	70 (60-80)	70 (60-70)	70 (60-80)	68 (60-75)

GRUP IVM: IV morfin**GRUP EM: Epidural morfin****GRUP EMB:Epidural morfin+bupivacain****GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain****Tablo 4.13: Grupların postoperatif kalp hızı takipleri.**

(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	30. dakika	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	78 (70-92)	87 (73-97)	84 (77-104)	85 (80-105)	88 (80-100)	88 (80-90)	84 (80-96)	80 (80-95)	80 (78-96)	84 (80-92)
Grup EM (n=15)	77 (69-93)	77 (70-97)	78 (66-87)	74 (60-89)	76 (65-90)	84 (70-90)	84 (80-92)	88 (84-92)	87 (80-90)	84 (80-88)
Grup EMB (n=15)	77 (69-93)	77 (70-97)	78 (66-87)	74 (60-89)	76 (65-90)	84 (70-90)	84 (80-92)	88 (84-92)	87 (80-90)	84 (80-88)
Grup EMR (n=15)	85 (74-101)	86 (74-104)	88 (82-104)	84 (77-101)	86 (78-96)	85 (76-94)	86 (76-96)	84 (80-96)	80 (76-95)	80 (76-94)

GRUP IVM: IV morfin**GRUP EM: Epidural morfin****GRUP EMB:Epidural morfin+bupivacain****GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain**

Tablo 4.14-4.15: Grupların postoperatif solunum sayısı ve periferik oksijen saturasyon takipleri
(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	SS30 DK	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	24 (20-32)	24 (20-30)	24 (20-28)	22 (17-25)	22 (18-26)	23 (18-26)	24 (20-24)	22 (22-24)	22 (20-24)	22 (20-23)
Grup EM (n=15)	24 (20-28)	24 (20-28)	23 (20-29)	23 (16-27)	22 (17-28)	23 (16-28)	20 (16-24)	20 (17-24)	22 (22-24)	20 (20-24)
Grup EMB (n=15)	27 (21-34)	29 (22-36)	25 (17-34)	29 (19-33)	29 (22-32)	24 (11-30)	24 (20-28)	23 (20-28)	22 (20-28)	21 (20-25)
Grup EMR (n=15)	20 (18-28)	23 (18-25)	23 (20-24)	22 (20-24)	20 (17-24)	20 (20-23)	20 (18-24)	22 (16-24)	20 (14-24)	20 (14-22)
	Posat30dk	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM(n=15)	95 (95-96)	95 (95-96)	96 (95-96)	95 (94-96)	96 (94-96)	96 (94-96)	95 (95-96)	96 (95-96)	96 (95-96)	96 (95-96)
GrupEM(n=15)	97 (96-99)	98 (96-99)	98 (96-98)	97 (96-98)	97 (95-98)	97 (94-98)	97 (95-98)	97 (95-98)	97 (95-98)	97 (94-98)
Grup EMB (n=15)	96 (95-98)	96 (94-97)	95 (93-97)	95 (94-97)	95 (94-98)	95 (94-97)	96 (95-97)	96 (95-96)	96 (95-96)	96 (95-96)
Grup EMR (n=15)	96 (95-99)	96 (95-99)	97 (95-99)	96 (94-97)	96 (95-98)	96 (95-97)	96 (95-97)	96 (95-97)	96 (96-97)	96 (96-97)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB:Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

SS: solunum sayısı POSAT: postoperatif saturasyon

Tablo 4.16: Grupların postoperatif dinlenim VRS değerlerinin karşılaştırılması
(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	30. Dakika	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	6 (5-6)	6 (5-6)	6 (5-6)	5 (3-5)	4 (2-5)	3 (2-4)	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)
Grup EM (n=15)	6 (6-7)	6 (5-6)	6 (5-6)	5 (4-6)	4 (3-5)	2 (1-4)	2 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)
Grup EMB (n=15)	6 (5-6)	5 (5-6)	5 (4-5)	4 (4-5)	4 (3-4)	3 (2-4)	3 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-2)
Grup EMR (n=15)	6 (5-7)	6 (5-7)	5 (4-6)	4 (4-5)	4 (3-4)	3 (1-4)	2 (2-3)	1 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)

Tablo 4.17: Grupların postoperatif dinlenim VAS değerlerinin karşılaştırılması
(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	30. dakika	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	90 (80-90)**	90 (80-90)**	80 (70-90)	70 (50-80)	60 (40-70)	40 (20-60)*	25 (20-40)*	25 (10-40)*	20 (0-30)*	0 (0-20)
Grup EM (n=15)	90 (90-100)+	90 (80-90)+	80 (60-85)	60 (50-85)	40 (10-60)	0 (0-20)	0 (0-20)	0 (0-20)	0 (0-15)	0 (0-10)
Grup EMB (n=15)	80 (70-90)	75 (70-80)	70 (65-80)	65 (50-70)	50 (30-70)	40 (0-60)	30 (0-50)	30 (0-40)	0 (0-30)	0 (0-22)
Grup EMR (n=15)	90 (80-100)	80 (70-95)	65 (60-90)	65 (40-70)	50 (30-70)	40 (0-60)	20 (0-40)	0 (0-30)	10 (0-20)	0 (0-10)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB:Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

* (grup EM'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur P<0.05)

** (grup EMB'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur P<0.05)

+ (grup EMB'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur P<0.05)

Tablo 4.18: Grupların postoperatif öksürükVAS değerlerinin karşılaştırılması

(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	30. Dakika	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	95 (83-100)	90 (80-100)	82 (62-90)	80 (60-90)	60 (50-75)	50 (25-65)	40 (25-50)	40 (20-50)	30 (20-40)	15 (0-30)
Grup EM (n=15)	90 (90-100)*	90 (82-96)	90 (80-97)	80 (48-98)	40 (3-95)	7 (0-65)	20 (0-30)	25 (10-40)	20 (0-35)	0 (0-20)
Grup EMB (n=15)	90 (78-91)	85 (80-91)	80 (70-87)	70 (52-80)	60 (47-76)	40 (20-65)	40 (10-60)	45 (0-60)	10 (0-45)	0 (0-30)
Grup EMR (n=15)	90 (72-97)	90 (72-97)	75 (66-90)	60 (40-80)	50 (30-75)	35 (3-58)	30 (10-50)	30 (0-40)	30 (0-40)	0 (0-21)

*(grup EMB'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur P<0.05)

Tablo 4.19: Grupların postoperatif öksürük VRS değerlerinin karşılaştırılması

(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	30. Dakika	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	6 (6-7)	6 (6-7)	6 (5-6)	5 (4-6)	5 (3-5)	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	2 (1-2)
Grup EM (n=15)	7 (7-7)	6 (5-7)	7 (5-7)	5 (4-7)	4 (2-6)	2 (2-6)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-2)
Grup EMB (n=15)	6 (5-6)	6 (5-7)	5 (5-6)	5 (4-6)	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (2-4)	3 (1-4)	2 (1-4)	1 (1-3)
Grup EMR (n=15)	6 (5-7)	6 (5-6)	6 (5-6)	5 (5-5)	4 (3-5)	3 (1-5)	3 (2-4)	3 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)

GRUP IVM: IV morfin**GRUP EM: Epidural morfin****GRUP EMB: Epidural morfin+bupivacain****GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain**

Tablo 4.20: Grupların ağrı parametreleri x zaman eğrisi altında kalan sayıları

	AUC VAS	AUC VRS	AUC VASO	AUC VRSO
Grup IVM (n=15)	*445 (355-462)	31 (27-36)	525 (437-586)	36 (31-42)
Grup EM (n=15)	335 (305-315)	31 (24-36)	625 (255-780)	43 (27-53)
Grup EMB (n=15)	447 (290-520)	30 (20-37)	562 (441-615)	40 (34-45)
Grup EMR (n=15)	395 (270-512)	31 (28-38)	460 (248-571)	36 (26-41)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB:Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

* (Grup EM'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur P<0.05)

Tablo 4.21: Grupların HKA'de bolus butonuna basma (DEM) ve ilaç dağılımı (DEL).
(Veriler medyan ve IQR (%25-75) olarak verilmiştir.)

	PCA DEM	PCA DEL
Grup IVM (n=15)	100 (80-200)	45 (32-48)
Grup EM(n=15)	130 (88-47)	49 (17-73)
Grup EMB (n=15)	100 (90-560)	42 (28-62)
Grup EMR(n=15)	125 (58-567)	27 (14-54)

GRUP IVM: IV morfin

GRUP EM: Epidural morfin

GRUP EMB:Epidural morfin+bupivacain

GRUP EMR: Epidural morfin+ropivacain

PCA DEM: HKA demand (ilaç istem için butona basma)

PCA DEL: HKA delivery (ilaç dağılım sayısı)

Tablo 4.22: Grupların postoperatif ek analjezik ihtiyacı değerleri

(Analjezik ihtiyacı. Veriler hasta sayıları ve yüzdeleri olarak verilmiştir.)

	30. Dakika	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	3 (%20)	5 (%33)	0	2 (%13)	1 (%6)	2 (%13)	6 (%40)	3 (%20)	3 (%20)	4 (%26)
Grup EM (n=15)	4 (%26)	2 (%13)	3 (%20)	3 (%20)	1 (%6)	1 (%6)	2 (%13)	1 (%6)	2 (%13)	1 (%6)
Grup EMB (n=15)	3 (%20)	2 (%13)	4 (%26)	3 (%20)	3 (%20)	3 (%20)	7 (%46)	2 (%13)	7 (%46)	3 (%20)
Grup EMR (n=15)	6 (%40)	4 (%26)	1 (%6)	0	3 (%20)	7 (%46)	7 (%46)	6 (%40)	5 (%33)	4 (%26)

Tablo 4.23: Grupların postoperatif görülen yan etkileri

(Yan etkiler. Veriler hasta sayıları ve yüzdeleri olarak verilmiştir.)

	30. Dakika	1. Saat	2. Saat	4. Saat	6. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	72. Saat
Grup IVM (n=15)	0	0	0	0	0	1 (%6)	4 (%27)	3 (%20)	3 (%20)	3 (%20)
Grup EM (n=15)	1 (%6)	2 (%13)	3 (%20)	6 (%40)	2 (%13)	6 (%40)	4 (%27)	3 (%20)	3 (%20)	2 (%13)
Grup EMB (n=15)	0	1 (%6)	1 (%6)	4 (%27)	3 (%20)	3 (%20)	3 (%20)	4 (%27)	1 (%6)	1 (%6)
Grup EMR (n=15)	1 (%6)	2 (%13)	1 (%6)	1 (%6)	3 (%20)	4 (%27)	3 (%20)	5 (%35)	2 (%13)	4 (%27)

TARTIŞMA

Torakotomi ağrısı bilinen en şiddetli ağrılardan biridir bu ağrıyı gidermeye yönelik birçok yöntem vardır ve ileri çalışmalar, araştırmalar devam etmektedir. Posttorakotomi ağrısını gidermede ve sistemik opioid dozunu düşürmede etkili görünen bu yöntemler; devamlı interkostal blokaj, paravertebral blokaj, epidural opioid ve/veya lokal anesteziiklerdir. İnterkostal veya paravertebral kateterler intraoperatif olarak görerek yerleştirilebilir böylece komplikasyonlar azaltılmış olur. İnteroperatif interkostal blokaj ilk 24 saat için etkili bir yöntem olmasına karşın uzun dönemde etkili değildir. İnterplevral tekniğin ise epidural ve diğer yöntemlere göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Torasik epidural kateterizasyon genellikle T5-6 seviyesinden yapılmasına karşın T10 da yüksek doz bupivakain ile yararlı olabilmektedir.. Biz çalışmamızda epidural kateterizasyonu sıklıkla T4-5 seviyesinden yaptık.

Birçok teknik göz önüne alındığında posttorakotomi ağrıya yaklaşım bazı faktörlere göre yapılabilir:1. hekimin deneyimi, yakın bulduğu teknik, özel tekniklerle yaşadığı kişisel komplikasyonlar, 2. lokal ve sistemik ağrı kontrolünün istenen süresi, 3. bazı analjezik teknik ve medikasyonların kontraendikasyonları, 4. hasta tercihi (129).

HKA yöntemi; hastaların arzu ettikleri düzeye kadar analjeziği titre etmelerini ve o düzeyde sürdürebilmelerini sağlar. Bu durum çeşitli ilaçlar ve uygulama yolları arasında eşdeğer analjezi yönünden karşılaştırmalar yapmaya olanak sağlar ve farmakokinetik, farmakodinamik ve psikolojik değişkenleri minimuma indirir (114). Biz çalışmamızda da HKA yöntemini kullandık ve hasta memnuniyetinin gayet iyi olduğunu gördük. HKA yönteminde hem yükleme dozu, hem infüzyon hem de bolus yöntemini tercih ettik ve bunu tüm gruplarda kullandık.

Postoperatif ağrı tedavisinde uzun süre kullanılan intermittan İM opioid uygulaması ile IV sürekli infüzyonları karşılaştıran klinik çalışmalar, kan düzeyindeki dalgalanmaları önleyebildiği için analjezinin sürekli infüzyon ile daha iyi olduğunu

göstermiştir. Kabul edilen görüş analjezinin kişiselleştirilmesi ve hastanın günlük ihtiyacına göre infüzyon rejimlerinin adapte edilmesidir (71, 114, 130). Bizim bolus dozlarımız ve infüzyon hızlarımız standardize edilmişti. Belli hızda infüzyon giderken hastalar ihtiyaçları oldukça ayarlanmış sabit bolus doz alıyorlardı.

HKA'dan farklı olarak sabit doz ile sürekli infüzyon yöntemi, geçici alevlenmeleri ve hızlı düşüşleri olan postoperatif ağrının dinamik özelliklerine adapte olacak şekilde esnek değildir. Yine kişilerin analjeziklere farklı yanıt vermeleri nedeni ile infüzyon dozunun sürekli ayarlanması gerekmektedir. Sabit infüzyon yöntemi ile aşırı sedasyon ve solunum depresyonu riski her zaman daha yüksektir (71). Bizim yaptığımız çalışmamızda sabit infüzyon olmasına rağmen büyük olasılıkla kullandığımız düşük doz nedeniyle solunum depresyonu ve infüzyonu kesmemizi gerektirecek düzeyde sedasyon görmedik.

HKA; IV, IM, epidural ve subkutan gibi birçok yoldan uygulanabilir. Bu uygulamalar sırasında sadece bolus doz, bolus doz+bazal infüzyon, yalnız bazal infüzyon, intermittan infüzyon gibi doz şemaları kullanılabilir (114, 131). Bizim çalışmamızda HKA IV ve epidural yoldan ve bazal infüzyon+bolus doz şeklinde uygulandı. Uygulamalardaki bu çeşitliliğe rağmen etkin analjezi elde etmek için kullanılacak ajan, doz, doz şemaları ve uygulama yolu ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır (114, 131). Bu nedenle halen yeni araştırmaların yapılma gerekliliği nedeni ile biz de bu çalışmayı yaptık. Bununla birlikte IV uygulama diğer uygulamalardan daha sıktır (114, 131). Elbette bunun nedeni de daha basit, pratik, ucuz ve hastalar için konforlu olmasıdır.

HKA ile subanaljezik konsantrasyon döneminin engellenmesi ve istenilen plazma konsantrasyonuna ulaşana kadar santral kompartmandaki dağılım volümünün hastaya başlangıçta tek doz halinde (yükleme doz) verilmesi ve bu analjezi düzeyinin sürdürülmesi önerilmektedir (132). Biz de önerildiği gibi çalışmamızda tüm grup hastalara yükleme dozu uyguladıktan sonra infüzyona başladık. Böylece ilaç seviyesini gereken seviyeye yükselttikten sonra infüzyona başlamış olduk.

HKA’de bazal infüzyonun eklenmesi konusunda çelişkili görüşler vardır. Bazı çalışmalar bazal infüzyon kullanılmasının HKA etkinliğini artırdığını savunurken (133), diğer bazı yayınlarda ise bazal infüzyon uygulamasının analjeziye katkısının olmadığı ve kullanılan ilaç miktarını artırdığını ileri sürmektedir (134). Ancak biz bütün gruplarda bazal infüzyon kullandık, intravenöz ve epidural yolla farklı ajanların kombinasyonlarını karşılaştırdık.

Postoperatif ağrı çalışmalarında torasik epidural kateter yoluyla uzun zamandır kullanılan lokal anestezikler, dermatomal band şeklinde ve etkin analjezi sağlamaktadırlar (11). Yöntemin üriner retansiyon, hipotansiyon ve üst ekstremité güçsüzlüğü ve paresteziye neden olması, torasik ve lumbal epidural kateter yoluyla, opioidlerin kullanıma girmesine neden olmuştur (94, 135, 136). Epidural kateterden opioid ve sistemik opioid kullanımları karşılaştırıldığında epidural kateter ile daha düşük dozlarda etkin analjezi sağlanmaktadır (136). Bizim çalışmamızda epidural ve sistemik yoldan verilen opioid dozları aynıydı. Rölatif olarak yüksek doz epidural opioidlerin yan etkiyi artırmadığını gözlemledik.. Epidural opioidlerin de sedasyon, respiratuar depresyon, üriner retansiyon, kaşıntı ve bulantı-kusmaya neden olduğunun gösterilmesi üzerine, lokal anestezik ve opioidlerin kombinasyonları, yan etkileri azaltıp, analjezik etkiyi artırmak için denenmeye başlanmıştır. Bizim 3. ve 4. gruplarımız da opioid ve lokal anestezik kombinasyonlarından oluşuyordu.. Ancak en iyi analjezik etkinlik düzeyini 2. grup olan epidural morfin grubunda bulduk. Epidural morfine bupivakain eklendiğinde (3. grubumuz) analjezik etkinlik 30. dakika ve 1. saatte daha yüksekti. Epidural morfin grubundaki ek analjezik ihtiyacı da AUC yöntemi ile en az bulundu .

Epidural kateter değişik seviyelerden yerleştirilebilir. Raj çalışmasında; ağrılı bölgeleri kapsayan dermatomlara komşu olan alanlara yerleştirilecek kateterin epidural analjeziyi bu bölgede sınırlandıracağını ve bunun da doz gereksinimini azaltacağını, daha spesifik spinal analjezi oluşturacağını, bundan dolayı torasik cerrahide kateterizasyon işleminin T2-8 arasındaki herhangi bir aralıktan yapılması gerektiğini savunmuştur (137). Biz çalışmamızda torasik epidural kateteri sıklıkla T4-5 olmak üzere T5-6 ve T6-7 aralıklarından yerleştirdik.

Geibler ve ark abdominal, torakoabdominal cerrahi yapılan ve torakal epidural kateter takılan 4185 hastada yaptıkları bir araştırmada, torakal epidural kateterizasyonun ciddi komplikasyonlar açısından lumbal bölgeye göre daha riskli bulmadıklarını; dural delinme sıklığı ve kateter ile ilgili komplikasyonları orta ve üst torasik bölgede, alt torasik bölgeye göre daha az izlediklerini; torakal epidural kateterizasyonun neden olduğu dirençli nörolojik komplikasyon ve kalıcı sekellerin sıklığını %0.07 olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir (138).

Scott ve ark lumbal ve alt torakal bölgeden yapılan epidural kateterizasyonda kazayla oluşan dural delinmenin en sık rastlanan komplikasyon olduğunu savunmuşlardır. Geibler ve ark çalışmalarında dural delinme sıklığının %0.1'den az olduğunu bildirmiştir (139).

Çalışmamızda T4-5, T5-6 ve T6-7 seviyelerinden torakal epidural kateter yerleştirdik ve kateterizasyonların hiçbirinde dural delinme olmadı. Orta torasik bölgenin dural delinme riski açısından güvenli olduğunu söyleyebiliriz.

Joshi ve ark IV HKA sistemi ile verilecek opioidin potent olması, etkisinin hızlı başlaması ve orta etkili olması gerektiğini belirterek morfinin HKA ile verilebilecek ideal bir opioid olduğunu savunmuşlardır (140). Biz de çalışmamızda opioid tercihini morfin yönünde yaptık ve epidural morfinin etkili bir analjezik olduğunu bulduk.

Wu ve ark. yaptıkları bir meta-analiz postoperatif ağrıda sistemik opioid, epidural opioid ve epidural opioid+lokal anestezi etkilerini karşılaştırmışlar, tüm ağrı çeşitlerinde epidural opioid etkisini sistemik opioid etkisine baskın bulmuşlardır. Fakat bu, hidrofilik olan opioidler için geçerli olmamış, çalışmalarında devamlı epidural infüzyonu HKA'ye kıyasla dinlenim ve hareket ağrısında daha etkili bulmuşlar fakat bulantı-kusma ve motor blok daha fazla görülmüş. Epidural analjezinin perioperatif mortalite ve morbiditeyi de azalttığı gösterilmiş. Epidural opioid ile birlikte lokal anestezi kullanımı en iyisi olduğunu belirtmişler (141). Bizim çalışmamızda da epidural morfin diğer gruplara göre en etkili bulunmuştur..

Concha ve ark. yaptıkları 31 posttorakotomi hastalarını dahil ettikleri bir çalışmada hastaları iki gruba ayırmışlar ve postoperatif analjeziyi karşılaştırmışlar. Birinci grupta intravenöz morfin ile interkostal blok yapmışlar, ikinci grupta ise fentanil-bupivakain ile torasik epidural analjezi yapmışlar.. Sonuçta dinlenim ve dinamik VAS değerleri ikinci grupta çok az oranda düşük bulunmuş, sadece dinlenim sonuçları anlamlı farklı imiş. Birinci saatten sonra her iki grupta da ortalama değerler dördün altında imiş. Yan etki veya solunum parametreleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamış. Bu çalışmadan, ağrı değerlendirme sonuçları arasındaki farkın klinik açısından anlamlı olmadığı ve de interkostal blok ile birlikte intravenöz morfin kullanımının posttorakotomi analjezide iyi bir alternatif olabileceği sonucuna varılmış (142, 143).

Akut ağrı orijini nosiseptif iken kronik ağrı orijini nöropatiktir. Kronik ağrı etkilerini ve sürecini ve analjezik yöntemlerin etkilerini araştırmak için daha ileri gözlem ve takiplere ihtiyaç vardır (144).

Bozkurt ve ark. 32 çocukta posttorakotomi ağrısı araştırmışlar ve bu hasta gruplarını ikiye ayırmışlar. Yaptıkları çalışmada morfinin epidural ve intravenöz uygulamalarının ağrıya ve stres yanıtı olan etkilerini araştırmışlar. İlk grupta 16 çocuk varmış ve bu gruptaki hastalara tek doz torasik epidural 0.1 mg/kg morfin 0.2 ml/kg izotonik içinde verilmiş. İkinci gruptaki 16 çocuğa da intravenöz 0.05 mg/kg bolus dozu takiben 0.02 mg/kg/h doz morfin infüzyonu verilmiş. Ağrı, sedasyon skorları ve komplikasyon insidansları 24 saat boyunca kaydedilmiş. Ayrıca başlangıç morfin indüksiyonundan sonra 1., 8., 12. ve 24. saatlerde kortizol, kan glukoz, insülin ve morfin seviyeleri ölçülmüş. Sonuç olarak tek doz epidural morfin grubundan 5 hasta, diğer gruptan da 1 hasta ek morfine ihtiyaç duymuş. Kan glukoz, kortizol ve insülin seviyeleri her iki grupta da benzer şekilde artmış ve 24. saatte normal seviyelerine ulaşmış. Her iki teknikte de bulantı ve kusma sık komplikasyonlar olmuş. Tek doz epidural morfinin, intravenöz morfin grubuna bir avantajı görülmemiş ve hiçbirisi de ilk 24 saatte stres hormonlarında supresyon

oluşturmamışlar (145). Biz çalışmamızda ek analjezik olarak diklofenak sodyum kullandık ve ek analjezik ihtiyacı epidural morfin grubunda en az bulduk.

Eti ve ark. yaptıkları 457 hastalık retrospektif bir çalışmada hasta kontrollü analjezi ile verilen epidural opioid ve lokal anestezi kombinasyonlarının etki ve yan etkilerini araştırmışlar. Hemodinamik parametreler, ağrı ve sedasyon skorları, motor ve duyu blokaj seviyesi, yan etki varlığı ve HKA parametreleri kaydedilmiş. İlk grupta 253 hastaya 0.1 % bupivakain+3 mikrog/ml fentanil, 2. grupta 80 hastaya 0.125 % bupivakain+3 mikrog/ml fentanil, 3. grupta 43 hastaya 0.125 % bupivakain+4 mikrog/ml fentanil, 4. grupta 46 hastaya ise 0.1 % bupivakain+0.1 mg/ml morfin ve 5. grupta 35 hastaya ise 0.125 bupivakain+0.1 mg/ml morfin verilmiş. Bulantı 4. grupta 2. gruba kıyasla ve 5. grupta 1. ve 2. gruba kıyasla belirgin fazla iken, kusma 4. ve 5. grupta 2. gruba kıyasla fazla, kaşıntı ise 3. grupta 1.ve 2. gruba kıyasla ve 4. grupta 1. ve 2. gruba kıyasla ayrıca 5. grupta 1. ve 2. gruba kıyasla belirgin fazla bulunmuş. Sonuç olarak fentanil+bupivakain kombinasyonu morfin+bupivakain kombinasyonundaki ile aynı etkili analjezi gösteriyor ve 3 mg/ml fentanil karışımı daha az bulantı, kusma ve kaşıntı yan etkisi ile daha çok tercih edilebilir olduğunu söylüyorlar (146). Biz çalışmamızda opioid analjezik olarak sadece morfin kullandık. Morfin ile de belirgin yan etki görmedik.

Gürkan ve ark. hasta kontrollü epidural analjezi yöntemiyle bupivakain-fentanil ve bupivakain-morfin kombinasyonlarının analjezik etkilerini ve olası yan etkilerini karşılaştırmışlar. Çalışmaya alt karın operasyonu geçirecek ASA I, 60 hasta dahil etmişler. Bir gruba bupivakain 0.1 %- fentanil 2 mikrog/ml, diğer gruba bupivakain 0.1 %-morfin 0.2 mikrog/ml verilmiş. Her iki grupta uygun analjezi sağlanmış. Postoperatif 12. saatte fentanil grubundaki VAS değeri daha yüksek bulunmuş. Fentanil grubunda bir hastada tek taraflı motor blok görülürken, morfin grubunda ise naloksona yanıt veren solunum depresyonu görülmüş. Kaşıntı insidansı morfin grubunda daha fazla bulunmuş. Her iki grubun analjezi açısından uygun olduğu fakat solunum depresyon riskinin opioid kullanımında gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna varılmış (147).

Devamlı epidural analjezi ve hasta kontrollü intravenöz analjezi postoperatif ağrı kontrollü için yaygın bir şekilde kullanılmakta ve çalışmalar da her iki tekniğin major cerrahi sonrası iyi birer seçenek olduğunu göstermektedir. Yine de bazı nedenlerden dolayı birbirlerine olan üstünlükleri tam açığa kavuşamamıştır. Bu nedenlerden birincisi epidural ve intravenöz yollarda opioid kullanımındaki karışıklıklar, ikincisi birçok çalışmada epidural opioid lokal anestezi ile birlikte kullanılmış olması, üçüncüsü ise epidural analjezinin daha iyi ağrı giderdiğini belirten çok az çalışmada azalmış morbiditeden söz edilmesidir. Bu karışıklıklara rağmen Almanya’da epidural analjezi sağlaması amacıyla lokal anestezi ve fentanil kombinasyonu ile hasta kontrollü analjezide güçlü bir mu reseptör agonisti olan piritramid kullanılmakta iken Azad ve ark. epidural ve intravenöz yoldan uygulanan ağrı tedavisinin etkinliklerini, pulmoner fonksiyonlarını, yan etki ve komplikasyon insidanslarını karşılaştırmak amacı ile torakotomi geçirecek olan 50 hasta ile bir çalışma yapmışlar. Hastaları 25’er olacak şekilde iki gruba ayırmışlar. Epidural grubuna torasik epidural yoldan lokal anestezi (bupivakain 0.125% veya ropivacaine 0,2%) ile fentanil 4.5 mikrog/ml, 4-10 ml/h hızda gidecek şekilde vermişler. İntravenöz grubuna ise hasta kontrollü analjezi ile intravenöz yoldan piritramid (bolus 2.5 mg, kilitli kalma süresi 15 dk, 4 saatlik limit 25 mg, infüzyon yok) vermişler. Sonuçta dinlenim ve öksürme sırasındaki analjezi epidural grubunda belirgin olarak daha iyi ölçülmüş. Epidural grubunda ayrıca solunum fonksiyon testleri daha iyi, sedasyon ve bulantı insidansı da daha düşük sonuçlanırken kaşıntı daha fazla gözlenmiş. Epidural grubunda hastanede kalış süresi daha az imiş ama istatistiksel bir fark yokmuş. Epidural grubunda ateletaziye rastlanmamış. Her iki grupta da büyük bir komplikasyona rastlanılmamış. Sonuç olarak bu çalışmada epidural grubunda daha iyi analjezi sağlanmış, sedasyon ve bulantıya daha az rastlanmış fakat pulmoner komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi açısından bir üstünlük kaydedilmemiş (148). Bizim çalışmamızda ise epidural ve intravenöz grubunda yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Analjezi genel olarak epidural grubunda daha tatmin ediciydi.

Ropivakain, bupivakainden daha az toksisiteye sahip olan uzun etkili bir lokal anestezi ve epidural yoldan düşük konsantrasyonda verildiği zaman daha az

motor bloğa neden olur. Postoperatif epidural analjezi için uygun yararlı bir ajan haline gelmiştir. Epidural infüzyonda ropivakainin 24-72 saat boyunca tek başına kullanılarak yapılan birçok çalışma sonucunda % 50 üzerinde hasta grubu ek analjeziye ihtiyaç duymuş veya yetersiz analjezi olduğu için çalışmadan çıkartılmıştır. Bu sonuçlar sürpriz olmamıştır ve bupivakain ile daha önceden yapılan deneyimlerle birbirini tutmaktadır çünkü klinik deneyimler segmental geri dönüşümü ropivakainde daha hızlı göstermiştir; bununla birlikte, fentanil (2-4 mikrog/ml) ve ropivakain 0.2 % kombinasyonu, bupivakain (0.1-0.2 %) ve fentanil (2-4 mikrog/ml) kombinasyonu ile benzer kalitede analjezi sağlamışlardır fakat çok az farklılıklar vardır. HKEA'de ropivakain ile opioid kombinasyonu ayrıca efektiftir. Levopubivakain ile yapılan önceki çalışmalar da etkili bir post-operatif analjezi için benzer şekilde opioid ihtiyacı olduğunu göstermişlerdir. Torasik epidural analjezide alt ekstremit motor blok insidansı düşük ve ropivakain ve bupivakain arasında bir fark yok. Lomber epidural analjezi sonrası ropivakain alan grupta bupivakaine göre benzer konsantrasyonlarda daha az motor blok gözlenmiş. Hem ropivakain hem de bupivakain 72 saate kadar uzamış kullanımda serbest plazma konsantrasyonlarında belirgin artış olmadığı görülmüş. Postoperatif analjezinin amacı az bir yan etki ile uygun ağrı giderimi ve fizyoterapi ve mobilizasyonu kolaylaştırmaktır. Lidokain, kısa dönem epidural infüzyonda kullanılmasına rağmen postoperatif analjezi için uygun bir ajan değildir. Daha uzun etkili ajanlarla karşılaştırıldığında lidokain daha az etkiye sahiptir ve taşiflaksi nedeniyle zamanla daha yüksek dozlara ihtiyaç duymaktadır. Bundan dolayı birçok durumda daha uzun etkili ajan kullanımı daha uygundur ki bunlar; bupivakain, onun S-enantiyomeri olan levobupivakain ve ropivakaindir.

Uzun dönem infüzyon çalışmaları sıklıkla ilk 24 saate sınırlanmaktadır. 21 gönüllü hasta ile yapılan çalışmada 21 saatlik sabit infüzyon (10 ml/h) ile bir gruba bupivakain 0.25% ve ropivakain 0.2% veya 0.3% verilmiş ve sonuçta bupivakain grubunda sakral dermatomlarda çok daha stabil bir blok gözlenmiş. Klinik pratikte abdominal veya ortopedik cerrahi sonrası her iki ajan arasında ağrı skorları ve ek morfin ihtiyacı arasında çok az bir fark olduğu gözlenmiştir.

Bupivakain ve ropivakain karşılaştırmalı çok az çalışma vardır. Total diz protezi operasyonlarında bupivakain 0.2% ve ropivakain %0.2 8 ml/saat hızda verildiğinde ropivakainin daha az etkili analjezi sağladığı görülmüş ve daha fazla ek analjeziğe gerek duyulmuştur.

Zaric ve ark'nın gönüllülerde yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır.. Bu çalışmada da aynı konsantrasyonlar ve infüzyon hızları abdominal histerektomili hastalara uygulanmış, analjezi kalitesi ve taburculuk zamanı ile ilgili anlamlı bir fark bulunmazken ropivakain grubunda daha fazla ek analjezik ihtiyacı olmuştur. Ropivakaindeki bupivakaine kıyasla daha hızlı olan segmental regresyon sayesinde istenmeyen yüksek bloklar ropivakainde daha hızlı geri döner ve daha çok titre edilebilir.

HKEA postoperatif analjezi için kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır çünkü hastalar kendi ihtiyaçları doğrultusunda hemen ilaç alabilmektedirler. Yapılan bir pilot çalışmada bir gruba HKEA ile yalnız ropivakain, diğer gruba HKEA ile ropivakain ile beraber fentanil verilmiş. Kombinasyon grubu ile diğer grup arasında ağrı kontrolü açısından sonuçlar benzermiş fakat bu grupta diğer infüzyon grubuna göre ilaç dozları % 10 azaltılmış.

Başka bir çalışmada jinekoloji operasyonu geçiren 40 kadın hastada HKEA infüzyon olmadan kullanılmış. Bir gruba düşük konsantrasyonda solüsyon (ropivakain 0.1%-fentanil 1 mikrog/ml), diğer gruba ise yüksek konsantrasyonda solüsyon (ropivakain 0.2 %-fentanil 2 mikrog/ml) hazırlanmış fakat her iki gruba da aynı bolus dozlar (8 mg ropivakain ve 4 mikrog fentanil) set edilmiş. Her iki grupta analjezi yeterli bulunurken, düşük konsantrasyon grubunda istek daha az bulunmuş. Genel olarak % 10 hastada yetersiz analjezi görülürken, motor blok da minimal olmuş.

Postoperatif epidural infüzyon için uzun etkili lokal anesteziik tercihi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar; uygulama şekli, infüzyonun spinal seviyesi ve diğer analjeziklerin beraber verilmesidir. Lokal anesteziikler devamlı epidural infüzyon ile verildiği

zaman en etkili postoperatif analjezik sağlamak amacıyla fentanil gibi adjuvanlar gerekli olmaktadır. Lumbar epidural uygulandığında, motor blok ropivakainde bupivakainden daha azdır. Kazara yüksek doz verildiğinde olabilecek olan sistemik toksisiteyi azaltmada levobupivakain veya ropivakain, bupivakainden daha üstündür (149). Biz de çalışmamızda bupivakain ve ropivakaini epidural yoldan morfin ile birlikte verdik ve yan etkiler açısından anlamlı bir farka rastlamadık. Ayrıca analjezik etkinlikleri de birbirine benzerdi.

Epidural yoldan verilen opioidlerin en çok korkulan komplikasyonlarından biri de gecikmiş solunum depresyonudur (150). Logas ve ark 1987 yılında posttorakotomi analjezi için yaptıkları çalışmada epidural morfin+bupivakain, epidural morfin veya bupivakain, intramüsküler morfin kullanmışlar. Hastaları 72 saat takip etmişler ve sadece bupivakain grubundaki bir hastada solunum depresyonuna rastlamışlar (151).

Ready ve ark parenteral yol ile epidural yolun aynı oranda solunum depresyonu oluşturduğunu belirtmişlerdir (152). Gourlay ve ark (153) epidural opioidlerin yan etkilerinden olan solunum depresyonunun; Thomas ve ark (154) ise somnolans ve kaşıntının BOS'a rostral yayılım ile gerçekleştiğini rapor etmişlerdir.

Epidural opioidlerin yan etkilerinden olan kaşıntı sıklığının %28- %100, bulantı sıklığının %30-100 ve üriner retansiyon sıklığının %15-90 olduğu rapor edilmiştir (155).

Postoperatif dönemde solunum depresyonunun nedeni olarak anestezi ilaçların artık etkisi, verilen opioidlerin solunum merkezini baskılaması ve artmış hava yolu rezistansı gösterilmektedir (156). Opioidlerin, solunum merkezini CO₂'e duyarlılığını azaltarak solunum hızı ve tidal volümü düşürmesi, alveolar CO₂ düzeyini artırması kullanımını sınırlayan en önemli nedenler olarak belirtilmektedir. (6, 157). Solunum hızında azalmanın solunum depresyonundan çok, yeterli analjezinin sağlanmasına bağlı olduğunu bildiren yayınlar da vardır (157).

George ve ark 1991 yılında posttorakotomi analjezi için yaptıkları çalışmada epidural fentanil+bupivakain, epidural fentanil kullanmışlar. Hastaları 48 saat takip etmişler ve fentanil+bupivakain grubunda analjezik etkileri ilk 24 saate fazlaymış bir ekstremitede motor bloğa rastlamışlar. (158).

Postoperatif morbiditede anahtar patolojik faktör cerrahinin multiorgan hasarı ile beraber stres yanıtıdır. Torasik ya da abdominal yaralanma veya torakotomi sonrası ağrı gideriminde TEA, stres yanıtı baskılayan altın standard olabilecek bir yöntemdir. Lomber epidural analjeziden farklı olarak, TEA kateter ağrılı dermatoma yerleştirilir, bu da düşük miktarda opioid ve konsantre lokal anestezi kullanımına izin verir. Böylece hem dinlenimde, hem de öksürük ve derin nefes halindeyken optimal bir analjezi sağlar. Kalp ve barsağın maksimal sempatik blokajını sağlar böylece koroner perfüzyon ve barsak motilitesi korunur. Ayrıca alt ekstremit motor blokaj ve opioid yan etkilerinden korunulmuş olur. Romer ve Russell İngiltere'deki 275 merkezi TEA rolünü ortaya çıkarmak amaçlı sorgulamışlar ve sonuçta yeterli rol olmadığını ortaya koymuşlar. O'higgins ve Tuckey benzer bir araştırma sonucu anesteziyologların yaygın olarak kullandıklarını bulmuşlar. Cook ve Riley Avusturalya'da yaptıkları çalışmada ise en sık epidural analjezinin kullanıldığını bulmuşlar.

Amerika'da yapılan araştırma sonucunda azalan sıralama ile en çok TEA kullanılan gruplar; torasik, abdominal ve major vasküler cerrahiler olarak bulunmuş. Diğer daha az sıklıkla kullanılan alanlar; ortopedik, kardiyak, akciğer transplantasyonu, böbrek vericileri ve karaciğer prosedürleridir. Göğüs travması (örn: Kosta kırığı) da TEA için endikasyonlar arasındadır.

ABD'de birçok anesteziyolog (%90) epidural kateteri genel anesteziye önce uygulamayı tercih etmektedirler. Bizim çalışmada epidural kateterizasyon operasyon sonrası hastalar genel anestezi altındayken yapıldı. Araştırmada % 79 yaklaşım orta hatta iken % 67 yaklaşım lateral yapılmış. Bizim çalışmamızda tüm yaklaşımlar orta hattan yapıldı. Anesteziyologların %88'i kateter yerleşimlerini cerrahi kesi yerine göre belirlerken %31'i cerrahi prosedüre göre davranmışlar. T₆₋₇ en sık kullanılan

seviye olarak bulunmuş. Biz çalışmamızda en çok T₄₋₅ seviyesini kullandık ve seviye tercihimizin nedeni optimal intervertebral aralık idi. % 83'ü test dozu kullandıklarını belirtirken %6'sı belirtmemişler. Biz bütün hastalarımıza ilaçları başlamadan önce test dozu uyguladık (159).

Liu ve ark 2001 yılında 49 torakotomi geçiren hastayı dört gruba ayırarak bu hastalara postoperatif analjezi uygulamışlar. İlk gruba epidural morfin, ikinci gruba epidural sufentanil, üçüncü gruba epidural morfin+sufentanil ve dördüncü gruba ise intravenöz morfin uygulamışlar. VAS skorları ve morfin ihtiyaçlarına bakılmış. Ek morfin ihtiyacı intravenöz grupta en fazla bulunmuş Bizim çalışmamızda ise ek analjezik ihtiyacı epidural morfin grubunda en az iken diğer gruplarda birbirine benzer bulunmuştu. Epidural morfin ve morfin+sufentanil grubundaki 0-11 saatlerdeki dinlenim VAS skorları ve 0-8 saatlerdeki öksürük sırasındaki VAS skorları intravenöz gruba kıyasla belirgin düşük bulunmuş. Üriner retansiyon dışındaki yan etki insidansı fazla değilmiş. Sonuç olarak epidural morfin ve/veya sufentanil hızlı analjezi sağlaması açısından etkili bulunmuşlar (160). Bizim çalışmamızda da epidural gruplar intravenöz grubuna kıyasla daha etkili bulunmuştu.

Macias ve ark 2002 yılında torakotomi geçiren 80 hasta ile randomize çift kör bir çalışma yapmışlar. İlk gruba 0.2% ropivakain, ikinci gruba 0.15% ropivakain/fentanil 5 µg/mL, üçüncü gruba ise 0.1% bupivakain/fentanil 0.1 ml/kg/h hızda devamlı epidural infüzyon şeklinde vermişler. 48 saat boyunca ağrı skorlarını, ek IV morfin ihtiyaçlarını, solunumlarını, kalp hızlarını, ve yan etkilerini (sedasyon, bulantı, kusma, kaşıntı) kayıt etmişler. İlk 48 saat boyunca ropivakain-fentanil grubu, bupivakain-fentanil grubuna benzer şekilde analjezik etkide bulunmuş. Tek başına ropivakain kullanımı spirometri sırasında daha kötü analjezi sağlamış, daha fazla IV morfine ihtiyaç duymuş ve bulantı-kusma insidansı da daha fazla imiş. Ek morfin ihtiyacı da diğer iki grupta birbirine benzer bulunmuş. Ropivakain grubu fentanil grubuna göre daha fazla ağrı hissetmiş ve spirometride daha kötü performans göstermiş. Motor blokta anlamlı bir fark bulunmamış. Sonuç olarak da epidural ropivakain-fentanil grubunun, epidural bupivakain-fentanil grubuna göre bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiş (95). Bizim çalışmamızda da ropivakain ve bupivakain

analjezileri arasında anlamlı bir fark bulunamadı, ropivakainin, bupivakaine kıyasla hem sağladığı analjezi hem de yan etkiler açısından bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Şentürk ve ark İÜTF’de torakotomi operasyonu geçiren 69 hastayı çalışmaya almışlar ve hastaları üç gruba ayırmışlar. İlk iki gruba epidural analjezi uygularken, üçüncü gruba intravenöz morfin vermişler. İlk grupta hastalar preoperatif ve intraoperatif olarak epidural morfin ve bupivakain almışlar. Daha sonrasında aynı solüsyondan postoperatif olarak devam etmişler. İkinci gruptaki hastalara sadece postoperatif analjezi sağlanmış ayrıca bolus doz da verilmiş. Üçüncü grup ise sadece postoperatif olarak intravenöz morfin uygulanmış. Ağrı 48 saat boyunca her 4 saatte bir dinlenim durumunda, öksürük ve hareket halindeyken ölçülmüş. İlk gruptaki ağrı skorları diğer gruplara göre daha düşük bulunurken intravenöz grubunda en yüksek bulunmuş. İkinci günde ağrıları olan hastaların % 83’ü kronik ağrı çekmişler. Sonuç olarak pre ve intraoperatif epidural analjezi uygulanması akut ve kronik ağrıya etkisinden dolayı tercih edilebilir bir metod olarak kullanılabilir (161). Biz çalışmamızda tüm hastalara ilaçları postoperatif olarak başladık. Bu çalışma da diğer çalışmalara ışık tutmakta ve preoperatif ilaç başlanabileceği konusunda araştırmacılara yol göstermektedir.

Mark ve ark 60 torakotomi operasyonu geçiren hastaları iki gruba ayırmışlar ve bir gruba intravenöz tramadol diğer gruba torasik epidural morfin vermişler. Yan etkileri ve ağrı skorlarını karşılaştırmışlar. Sonuç olarak her iki grubu da birbirine alternatif bulmuşlar ve bu durumda epidural katetere gerek olmadan ağrı tedavisinin yapılabileceğini vurgulamışlar. Halbu ki bizim çalışmamızda epidural morfin grubu en az ek analjeziğe ihtiyaç duyan ve en etkili grup olarak bulunmuştu fakat bizdeki intravenöz analjezik tramadol yerine morfin grubuydu. İleri çalışmalarda intravenöz morfin ve tramadol de karşılaştırılabilir.

Dr. Chua ve ark yaptığı bir araştırmada epidural morfin ve tramadolü karşılaştırmışlar. Diğer çalışmalar lokal anestezi ve morfin kombinasyonunu önerdikleri halde bu çalışmada oluşabilecek yan etkilerden dolayı lokal anestezi kullanmak istememişler. Postoperatif 16 saat boyunca ağrı skorları tramadol

grubunda epidural morfin grubu kadar iyiymiş ve ek analjezik miktarı tramadol grubunda belirgin miktarda düşükmüş. Bulantı kusma insidansı ise tramadol grubunda sıfır iken, epidural morfin grubunda iki imiş.. Sonuç olarak tramadolün etkin bir postoperatif analjezik olduğunu ve epidural morfine üstün olduğunu belirtmişler (162). Biz de epidural morfini en etkili analjezik yöntemi olarak gözlemledik.

Geurts ve ark 1995 yılında 60 hasta ile yaptıkları çalışmada epidural yoldan verilen bupivakain ve morfinin ideal dozunu bulmayı amaçlamışlar. Hastalar torakotomi geçiren hastalarmış ve bütün hepsine yüksek torasik epidural analjezi amaçlı epidural kateter takmışlar. Birinci gruba epidural yoldan 1 mg morfin yükleme dozu uyguladıktan sonra 0.75% bupivakain-0.2 mg/ml morfinden 0.8ml/h hızda infüzyon başlarken ikinci gruba 0.5 mg morfin yükleme dozu uyguladıktan sonra 0.75% bupivakain-0.1 mg/ml morfinden 0.8ml/h hızda infüzyon başlamışlar. Sonuçta dinlenim halindeki VAS skorlarında fark yok iken egzersiz durumundaki VAS değerleri ikinci grupta daha iyiymiş. Ek analjezik ihtiyacı duyan hastaların sayısı grup 2’de ilk gruba göre 6 kat daha fazlaymış. Yan etki insidansı açısından bir fark yokmuş ve her iki grupta da postoperatif birinci günde PaCO₂ değerleri yükselmiş. İlk grubun daha etkili bir analjezi sağladığı sonucuna varmışlar (163). Bizim çalışmamızda ilaç dozları aynıydı ve bu çalışma ile çok benzerdi. Farklı olan ilaç çeşidi, kombinasyonlar ve uygulama yollarıydı.

Biz çalışmamızda posttorakotomi ağrısında intravenöz morfin, epidural morfin, epidural morfin+bupivakain ve epidural morfin+ropivakainin analjezik etkilerini ve yan etkilerini karşılaştırdık. Dinlenim VAS skorları postoperatif 12., 24., 36. ve 48. saatlerde intravenöz morfin grubunda, epidural morfin grubuna göre daha yüksek bulundu.. Ayrıca postoperatif 30.dakika ve 1.saatte dinlenim VAS sonuçları grup İVM’de grup EMB’ye göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Postoperatif 30. dakika ve 1 saatte dinlenim VAS, 30.dakikada ise öksürük ile VAS sonuçları grup EM’de grup EMB’ye göre daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Postoperatif ağrı değerlendirilmesi açısından grup İVM ile grup EMR arasında fark bulunmadı. Yan etkileri açısından gruplar arasında fark yoktu.. Sonuçta genel olarak epidural

grupların daha etkin analjezi oluşturabildiği ve epidural morfin grubunda da ek analjezik ihtiyacının daha az olduğu gösterildi. Epidural morfin grubu geç dönemde daha etkili iken bu gruba bupivakain eklenmesiyle analjezik etkinlik erken postoperatif dönemde sağlanabilmektedir.

Biz bu çalışma ile posttorakotomi analjezi için torasik epidural 2 mg yükleme dozu sonrası 1 mg/saat morfin infüzyon ile yapılan HKEA'nın en etkin ve tercih edilebilir bir yöntem olduğu sonucuna vardık.

Uzun yıllardan beri yapılan birçok ağrı çalışması bir sonrakilerin yapılmasında ve bunların da klinik kullanıma geçmesinde ışık tutmaktadır. Umarız bu çalışma da bu anlamda bir katkıda bulunacaktır. Klinisyen ve araştırmacılar bu konudaki titizliklerini sürdürmektedirler.



SONUÇ

Torakotomi geçirmiş 60 hastada posttorakotomi analjezi yöntemlerini karşılaştırmak amaçlı yaptığımız çalışmada bir gruba intravenöz morfin, bir gruba epidural morfin, bir gruba epidural morfin-bupivakain, bir gruba da epidural morfin-ropivakain verdik ve bunların analjezik etkilerini, hemodinamiye olan etkilerini ve oluşabilecek yan etkilerini inceledik.

Hastalar arasında demografik özellikleri açısından fark yoktu. Hastaları intraoperatif hemodinamik açıdan takip ettiğimizde anlamlı bir fark bulamadık. Tüm grup hastalar postoperatif 72 saat boyunca da takip edildi. Hemodinamik veriler açısından anlamlı bir farka rastlanmadı.

Analjezik etkileri karşılaştırıldığında morfinin epidural yoldan uygulanması intravenöz yol ile uygulanmasından daha etkili bulunmuştur. Epidural morfin grubu intravenöz morfin grubu ile karşılaştırıldığında postoperatif geç dönemde anlamlı olarak daha etkili görülürken epidural morfin+bupivakain grubu intravenöz morfin ve epidural morfin gruplarına göre postoperatif erken dönemde anlamlı olarak daha etkili bulunmuştur. Epidural morfin+ropivakain grubunun diğer gruplara bir üstünlüğü saptanmamıştır.

Ek analjezik ihtiyacı en az olan grup epidural morfin olarak gözlenmiştir.

HKA gruplarındaki ilaç istek ve tüketimleri karşılaştığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tüm gruptaki hasta memnuniyetinin iyi olduğu ve birbirlerinden farklı olmadığı gözlemlendi.

Tüm gruplarda yan etkiler karşılaştırıldığında fark bulunmaması bütün yöntemlerin güvenli analjezi sağlayabileceğini bize göstermiştir.

Biz bu çalışma ile posttorakotomi analjezi için torasik epidural 2 mg yükleme dozu sonrası 1 mg/saat morfin infüzyon ile yapılan HKEA'nın en etkin ve tercih edilebilir bir yöntem olduğu sonucuna vardık.

ÖZET

Torakotomi Sonrası Ağrı Tedavisinde Hasta Kontrollü Analjezi Yöntemi İle İntravenöz Morfin, Epidural Morfin, Epidural Morfin+Bupivakain ve Epidural Morfin+Ropivakainin Etki ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması

Akut posttorakotomi ağrısı en ağırlı prosedürlerden birisidir ve bu ağrıyı gidermede birçok teknik kullanılmaktadır. Bu randomize, çift kör, prospektif çalışmanın amacı intravenöz veya epidural morfin, bupivakain veya ropivakainin posttorakotomi ağrısı üzerindeki etkilerini ve yan etkilerini değerlendirmek idi.

Torakotomi geçirecek 60 hasta kapalı zarf yöntemi ile dört gruba ayrıldı. Grup IVM (n=15) intravenöz morfin, grup EM (n=15) epidural morfin, grup EMB (n=15) epidural morfin+bupivakain ve grup EMR (n=15) epidural morfin+ropivakain aldı. Peroperatif hemodinamik değişkenler ile postoperatif dinlenim ve öksürük sırasındaki VAS ve VRS değerleri, yan etkiler ve ek analjezik ihtiyaçları 30 ve 60. dakikalarda ve 2, 4, 6, 12, 24, 36, 48, ve 72. saatlerde not edildi. VAS>50 olduğunda hastalara 75 mg diklofenak sodyum IM olarak uygulandı. İstatistiksel yöntemi olarak ANOVA, Kruskal Wallis tek yönlü ANOVA ve ki-kare testleri kullanıldı ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. Değerler medyan ve çeyreklik olarak gösterildi.

Hastaların karakteristik özellikleri ve demografik data verileri tüm gruplarda birbirine benzerdi. Ek analjezik ihtiyacı Grup EM'de 75mg (0-150) Grup IVM 225mg (75-225) ($p=0.039$), Grup EMB 225mg (75-300) ($p=0.006$) ve Grup EMR'ye 225 mg (150-375) ($p=0.02$) kıyasla daha düşüktü. VAS x zaman eğrisi altında kalan alan Grup EM'de 335 cm^2 (305-375) Grup IVM 'ye 445 cm^2 (355-462) ($p= 0.028$) kıyasla daha düşüktü ama Grup EMB 447 cm^2 (290-520) ve Grup EMR $395(270-512)$ ile benzerdi. Postoperatif dinlenim VAS skorları 12, 24, 36 ve 48. saatlerde grup IVM'de grup EM'ye kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Grup EM'de ve Grup IVM'de 30. dk ve 1. saatteki dinlenim VAS değerleri grup EMB'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Grup EM'de 30. dakikada öksürük sırasındaki VAS değeri grup EMB'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Postoperatif ağrı değerlendirilmesi açısından grup İVM ile grup EMR arasında fark bulunmamıştı

Sonuçta genel olarak morfinin epidural yoldan kullanımı daha etkili bulunmuştur. Epidural morfin grubunda ek analjezik ihtiyacının diğer gruplara kıyasla daha az olduğu bulundu. Epidural morfin grubu postoperatif geç dönemde daha etkili iken bu gruba bupivakain eklenmesiyle etki daha erken döneme kaymaktadır. Yan etkilerin benzer olması tüm grupların güvenilir olduğunu göstermiştir. Bu çalışma ile torasik epidural morfinin en etkin ve tercih edilebilir bir yöntem olduğu sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler: bupivakain, hasta kontrollü analjezi, morfin, ropivakain, torakotomi sonrası ağrı

SUMMARY

A Comparison The Effects and Side Effects of Intravenous Morphine, Epidural Morphine, Epidural Morphine+Bupivacaine, Epidural Morphine+Ropivacaine in Postthoracotomy Pain Management With Patient Controlled Analgesia Technique

Acute postthoracotomy pain is one of the most painful procedure and a variety of analgesic techniques are used for controlling it. The aim of this randomised, double-blind, prospective study was to determine the effectiveness and side effects of intravenous or epidural use of morphine, bupivacaine or ropivacaine on postthoracotomy pain.

60 patients undergoing thoracotomy were randomly allocated into 4 groups by sealed envelop technique. Group IVM (n=15), EM (n=15), Group EMB and Group EMR (n=15) received patient controlled intravenous morphine, epidural morphine, epidural morphine-bupivacaine and epidural morphine-ropivacaine respectively. Peroperatif haemodynamic variables, postoperative pain while at rest and coughing, side effects and rescue analgesic requirements were noted at 30 and 60th minutes and 2, 4, 6, 12, 24, 36, 48, and 72th hours. Diclophenac sodium 75 mg im was administered when VAS>50. ANOVA, Kruskal Wallis One-Way ANOVA and Chi-Square tests were used and $p<0.05$ was considered as significant. Values are expressed as median and interquartile range.

Patients' characteristics and demographic data were similar among groups. Diclophenac sodium requirement during the study was lower in Group EM 75mg (0-150) compared with Group IVM 225mg (75-225) ($p=0.039$), Group EMB 225mg (75-300) ($p=0.006$) and Group EMR 225 mg (150-375) ($p=0.02$). Area under VAS-time curve was lower in Group EM 335 cm² (305-375) compared to Group IVM 445 cm² (355-462) ($p=0.028$) but similar with Group EMB 447 cm² (290-520) and Group EMR cm² 395(270-512). Pain scores at rest were higher at the 12, 24, 36, and 48th hours in Group IVM compared to Group EM ($p<0.05$). Pain scores at rest were higher at the 30th and 60th minutes in Group EM and Group IVM compared to Group EMB ($p<0.05$). Pain scores while coughing at the 30th minute was higher in Group EM compared to Group EMB ($p<0.05$). In postoperative pain management there was no difference between Group IVM and Group EMR.

As a result morphine used at the epidural route was found more effective than the intravenous route. Rescue analgesic requirement was the least at the epidural morphine group among the other groups. While Group EM was more effective at the late period of postoperative, when added bupivacain to epidural morphine the effectiveness move to the early period of time. All side effects between four groups were similar so all techniques can be used safely. We concluded that epidural morphine was the most effective and preferred between four groups.

Key words: bupivacaine, patient controlled analgesia, morphine, ropivacaine, postthoracotomy pain

KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavileri. Nobel, İstanbul, 1987; p:18
2. İzmitli G. Postoperatif torakotomi ağrısının intraplevral kataterden lidokain uygulaması ile giderilmesi. Uzmanlık tezi, Ankara, 1990.
3. Jones SL: Anatomy of Pain. In Acute Pain Mechanisms and Management. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (ed). Mosby Year Book, Bostn, 1992; pp:8-28.
4. Karanikolas M., Swarm R.A. Current trends in perioperative pain management. Anesthesiology Clinics of North America, 2000;18: 575-599.
5. Lubenow TR, Faber LP. Post thoracotomy analgesia. Chest Surgery clinics of North America. V:2, No: 4, November 1992, pp:721-742.
6. Esener Z. Klinik anestezi. Lagos yayıncılık 1997.
7. Hall GM: Endocrine and metabolic responses to surgery and anaesthesia. In Anaesthesia. Nimmo and Smith (eds) London, Blackwell Scientific Publications, 1989; pp: 369-409.
8. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural Anesthesia and Analgesia: Their Role in postoperatif outcome. Anesthesiology, 1995, 82: 1474-1506.
9. Weisman C, The metabolic response to stres. An overview and update. Anesthesiology, 1990; 73:308-327.
10. Asantila R, Rosenberg PH, Scheinin B. Comparison of different methots of postoperative analgesia after thoracotomy. Acta Anesthesiol Scand 1986; 30: 421-25
11. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain control after thoracic surgery. Anesthesiology 1994; 81: 737-59

12. Benumof JL. Management of postoperative pain. In anesthesia for Thoracic Surgery. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1987; 467-76
13. Benumof J.L.: Anesthesia For Thoracic Surgery. Second Edition, W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1995.
14. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. 13-31 Ufuk Matbaacılık, İstanbul.
15. Mather LE. Pharmacokinetics and patient controlled analgesia. Acta Anaesth Belg. 1992; 43: 5-20.
16. Rawal N. Epidural and spinal agents for postoperative analgesia in Sander AN. The Surgical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 313-344.
17. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. In Ağrı ve Tedavisi, Yegül İ. (ed), Yapım Matbaacılık, İzmir, 1993; pp: 1-17.
18. Cambell C. Epidural Opioids-The Preferred Route of Administration. Anesth Analg, 1989; 68: 710-711.
19. Collins JV (ed). Mechanisms of Pain and Control. In Principles of Anesthesiology General and Regional Anesthesia. 3rd ed. Lea and Febiger. Philadelphia, 1993; V:2, pp: 1317-1349.
20. Gaeta RR, Brose GW. Pain Management. In Clinical Anesthesiology, Morgan EG, Mikhail SM (eds). Printice Hall International Inc. USA, 1992; pp: 269-284.
21. Ready LB. Acute Postoperative Pain. In Miller RD (ed). Anesthesia. New York, Churchill Livingstone Inc. 1994; pp: 2327-2344.
22. Sorkin L.S., Wallace M.S. Acute pain mechanisms. In Sandler AN. The Surgical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 213-229.

23. Katz N, Ferrante FM: Nociception. FM. Ferrante, T.R. VadeBoncouer (eds), postoperative pain Management, 1st edition Churchill Livingstone USA, pp. 17-67, 1993.
24. Heavner JE, Willis WD: Pain Pathways. P.P. Raj (ed), Practical Management of Pain Mosby USA, 107-116, 2000.
25. Byers MR, Bonica JJ: Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Plasticity, Loeser J.D., Butler S.H., Chapman C.R., Turk D.C. (Eds) Bonica's Management of Pain, Lea and Fabiger, USA, pp. 26-72, 2001.
26. Terman GW, Bonica JJ: Spinal Mechanisms and Their Modulation, Loeser J.D., Butler S.H., Chapman C.R., Turk D.C. (Eds) Bonica's Management of Pain, Lea and Fabiger, USA, pp. 73-152, 2001.
27. Chudler EH, Bonica JJ: Supraspinal Mechanisms of Pain and Nociception, Loeser J.D., Butler S.H., Chapman C.R., Turk D.C. (Eds) Bonica's Management of Pain, Lea and Fabiger, USA, pp. 153-179, 2001.
28. Wallace PGM, Norris W. The management of postoperative pain. Br. J. Anaesth, 1975; 47: 113-115.
29. Aimore LD Neurochemistry and modulation of pain, In Acute Pain Mechanisms and Management. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (eds). Mosby Year Book, Boston. 1992; pp; 29-43.
30. Sinatra RS. Pathophysiology of acute pain. In Acute Pain Mechanisms and Management. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (eds). Mosby Year Book, Boston, 1992; pp: 44-57.
31. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. In Ağrı ve tedavisi. Yegül İ (ed). Yapım mat. İzmir , 1993; pp: 19-23.
32. Bailey PL, Stanley TH, Pharmacology of intravenous narcotic anesthetics. In Anesthesia. Ronald D. Miller (ed). New York. Churchill Livingstone Inc. 1994; pp: 291-387.

33. Morgan EG, Mikhail SM (eds). Pain management. In: Clinical Anesthesiology. Appleton and Lange, Stamford, 1996; 274-316.
34. Kehlet H. Modifications of responses to surgery. In: Cousins M.J., Bridenbaugh P. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; 129-175.
35. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth. 1989; 63: 189-195.
36. Black P.H. Central nervous system-Immune system interactions: Psychoneuro-endocrinology of stress and its immune consequences. Antimicrobial agents and Chemotherapy, 1994; 38: 1-6.
37. Lang J.D. Perspectives in pain management; Pain: a prelude. Critical Care Clinics 1999; 15: 1-16.
38. The adrenocortical hormones. In: Guyton A.C. Textbook of medical physiology. Philadelphia: W.B Saunders, 1991; 842-854.
39. Sodeman W., Sodeman T. Endocrinology. In: Sodeman W., Sodeman T., eds. Sodeman's pathologic physiology mechanism of disease. Saunders company, 1985; 1093-1135.
40. The pituitary hormones and their control by the hypothalamus. In: Guyton A.C., ed. Textbook of medical physiology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991; 819-830.
41. Karanikolas M., Swann R.A. Current trends in perioperative pain management. Anesthesiology Clinics of North America, 2000;18: 575-599.
42. Downing R., Davis I., Black J., Windsor Wo. Effect of intrathecal morphine on the adrenocortical and hyperglycemic responses to upper abdominal surgery. Br J Anesth. 1986; 58: 858-861.

43. Salomaki TE, Leppaluota J, Lartinen JO, Vuolteenaho O, Nuutinen LS. Epidural versus intravenous fentanyl for reducing hormonal, metabolic and physiologic responses after thoracotomy. *Anesthesiology*, 1993; 79: 672-679.
44. Douglas RG, Shaw JH; Metabolic response to sepsis and trauma. *Br. J. Surg*, 1989; 76: 115-122.
45. Collins JG. Historical Overview of Pain Management: From Undermedication to State of Art. In *Acute Pain; Mechanisms and Management*. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (eds). Mosby Year Book. Boston, 1992; pp:1-7.
46. Bonica J.J. Postoperative pain. *The Management of Pain*. 1990; 461-480.
47. Yegül İ. Postoperatif Ağrı Tedavisi. *İstanbul*. 1993; 249-254.
48. Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. In Sandler A.N. *The Surgical Clinics of North America*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1999; 431-443.
49. Carpenter R.L., Abram S.E., Bromage P.R. Consensus statement on acute pain management. *Reg Anaesth Pain Med*. 1996; 21: 152-156.
50. Chapman RL, Syrjala KL. Measurement of Pain In: *The Management of Pain*. Bonica JJ (ed). Lea and Febiger, Philadelphia. 1990; pp: 580-593.
51. Craig KD; Emotional aspects of pain. In *Textbook of Pain*. Wall P, Melzack R (ed). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989; pp: 220-230.
52. Paige D, Cioffi AM. Pain Assessment and Measurement. In *Acute Pain Mechanisms and Management*. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (eds). Mosby Year Book, Boston, 1992; pp: 70-77.
53. Gracely RH. Methods of testing pain mechanisms in normal man. In *Textbook of Pain*. Wall P, Melzack R (eds) Churchill Livingstone, Edinburgh, 1989; pp: 269-288.
54. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*, 1974; 2: 1127.

55. Strömskag KE, Reistad F, Holmguist LO and Ogenstad S. Intrapleural administration of 0.25 %, 0.375 % and 0.5 % bupivacaine with epinephrine after cholecystectomy. *Anesth Analg*, 1988; 67: 430-434.
56. Torda TA, Pybus DA. Extradural administration of morphine ana bupivacaine. *Br. J. Anaesth*, 1984; 56: 141-146.
57. Conacher ID, Pain relief after thoracotomy. *Br. J. Anaesth*, 1990; 65: 806-812.
58. Cryer B., Feldman M.: Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 413-416.
59. Çelikler R. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar. Etki mekanizmaları ve yan etkileri. İstanbul. 1998; 2: 22-27.
60. Dahl J.B., Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434-439.
61. Voltaren ürün prospektüsü
62. Todds P, A et al. Diclofenac sodium, A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, *Drugs* 1988; 35: 244-285
63. Babic-Nagic D. Voltaren the gold standart. *Reumatizm* 2000; 47(2):29-31
64. Chang DJ et al. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: a randomised, placebo controlled clinical trial. *Clin Ther.* 2002 Apr; 24 (4): 490-503
65. McKenna F. et al. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol* 2002 Jan-Feb; 20 (1): 35-43
66. Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. Analjezik ve Antiinflatuar ilaçların akılcı kullanımı. Ankara. 1999; 13-31.

67. Duggan AW, North RA: Electrophysiology of opioids. *Pharmacol Rev* 1983; 35: 219-281.
68. Yeung JC, Rudy TA: Sites of antinociceptive action of systemically injected morphine: Involvement of supraspinal loci as revealed by intracerebroventricular injections of naloxone. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 15:626-632.
69. Rouaziz H, Tong C, Yoon Y et al: Intravenous opioids stimulate norepinephrine and acetylcholine release in spinal cord dorsal horn. *Anesthesiology* 1996; 84: 143-154.
70. Yaksh TL, Dirksen R, Harty GJ: Antinociceptive effects of intrathecally injected cholinomimetic drugs in the rat and cat. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 117: 81-88
71. Ferrante FM: Opioids and PCA, In "Postoperative Pain Management". Ed. Ferrante FM and Timothy RV, 107-277, Churchill Livingstone inc. 1993.
72. Jordan C, Lehane JR, Robson PJ, Jones JG: A comparison of the respiratory effects of meptazinol, pentazocine and morphine. *Br. J. Anaeth*; 51: 497-507, 1979.
73. Etches RC: Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia: A review of eight cases. *Can. J. Anaesth*; 1994; 41: 125-132.
74. Baxter AD: Respiratory depression associated with patient-controlled analgesia. *Can. J. Anaesth*. 1994; 4:87-90.
75. Erdine S., Postoperatif Analjezi. Rejyonel Anestezi. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; 231-234.
76. Peng P.W.H., Chan V.W.S. Local and Regional Block in Postoperative Pain Control. *The Surgical Clinics of North America*. Philadelphia. WB Saunders. 1999; 345-370.

77. Cousini M.J., Bernadette T.V. Epidural blockade. In: Neural blockade Cousini M.J., Bridenbaugh PO Lippincott-Raven. 1998; 243-322.
78. Kleinman W. Spinal, epidural and caudal blocks. In: Morgan G.E., Mikhail M.S., Murray M.J. Clinical Anesthesiology. North America. McGraw-Hill Companies. 2002; 253-282.
79. Brown D.L Spinal, epidural and caudal anesthesia. In: Miller E.D., Cucchiara R.F., Reves J.G., Roizen M.F., Savarese J.J. Anesthesia. Philadelphia. Churchill Livingstone. 2000; 1491-1519.
80. Erdine S. Epidural analjezi/anestezi. Rejyonel Anestezi. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; 135-157.
81. Tetzlaff J.E. Spinal, epidural, caudal blocks. In: Clinical Anesthesiology. Morgan G.E. Appleton & Lange. 1996; 211-245.
82. Spencer L., Carpenter L., Neal M. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. Anesthesiology. 1995; 82: 1474-1506.
83. Beattie W.S., Badner N.H., Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. Anesth Anal.g 2001; 93: 853-858.
84. Barash G.P., Cullen F.B., Stoelting K.R. Handbook of Clinical Anesthesia. JB Lippincott Company. 1991; 183-197.
85. Coppe E, Willaert J. Postoperative analgesia for major abdominal surgery with continous thoracic epidural infusion of bupivacaine with sufentanil versus bupivacaine with morphine. A randomized blind study. Acta Anaesthesiologica Belgica 1992; 43:131-137.
86. Wiebalck A, Brodner G, Aken HV. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. Anesthesia and Analgesia 1997; 85:124-129.

87. Brodsky BJ, Chaplan RS, Brose GW, mark BDJ. Continuous epidural hydromorphone for postthoracotomy pain relief. *Annals of Thoracic Surgery* 1990; 50:888-893.
88. Cook TM, Riley RH, Analgesia following thoracotomy: a survey of Australian practice. *Anaesth Int Care*, 1997, 25:520-524
89. Kaplan J, Slinger P. *Thoracic Anesthe* 3rd edition, Churchill Livingstone chp. 20 Pain Management 2003.
90. Rosenquist RW. Postoperative pain control in thoracic surgical patient. *Seminars in Anesthesia*, 2002,21:232-240.
91. Soto RG, Fu ES. Acute pain management for patients undergoing thoracotomy. *Ann Thoracic Surg* 2003,75:1349-1357.
92. Visser WA, Liem TH, van Egmond J. Extension of sensory blockade after thoracic epidural administration of a test dose of lidocaine at three different levels. *Anesth Analg*, 1998,86:332-335.
93. Ballantyne JC, Carr JB, de Ferranti S., The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome. *Anesth Analg*, 1998, 86:598-612.
94. Guinard JP, Mavrocordatos P, Chiolerio R. A randomised comparison of intravenous versus lumbar and thoracic epidural fentanyl for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*, 1992, 77:1108-1115.
95. Macias A, Monedero P, Adame P. A randomized, double-blinded comparison of thoracic epidural ropivacaine, ropivacain-fentanyl or bupivacaine-fentanyl for post-thoracotomy analgesia. *Anesth Analg*, 2002, 95: 1344-1350.
96. Mahon SV, Berry PD, Jackson M. Thoracic epidural infusion for post-thoracotomy pain. *Anesthesia*, 1999,54:641-646.

97. Hansdottir V, Woestenborghs R, Nordberg G. The pharmacokinetics of continuous epidural sufentanil and bupivacaine infusion after thoracotomy. *Anesth Analg*, 1999, 83:401-406.
98. Warner DO, Warner WA, Ritman EL. Human chest wall function during epidural anesthesia, *Anesthesiology*, 1996,85:761-773.
99. Gruber EM, Tschernko EM, Kritzing M. The effects of thoracic epidural analgesia with bupivacaine %0.25 on ventilatory mechanics in patients with severe COPD. *Anesth Analg*, 2001,92:1015-1019.
100. Curantolo M, Schneider TW, Peterson-Felix S. A direct search procedure to optimize combinations of epidural bupivacaine, fentanyl and clonidine for postoperative analgesia. *Anesthesiology*, 2000,92:325-337.
101. Murphy M. Opioids. In Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K. *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Lippincott, 1992; 413-438.
102. Marsh CR, Hardy PA. Ropivacaine new local anesthetic agent. *Br J Hospital Medicine*. 1991;45: 94-95.
103. Tucker GJ, Mather LE. Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents. In:Neural Blockade. Cousins MJ, Bridenbaugh P.O. TB Lippincott company, 1988.
104. Collins VJ. Epidural anesthesia. In:Principles of anesthesiology, general and regional anesthesia third edition LEA and Febiger Philadelphia 1993;pp:1571-1611.
105. AMA Department of Drugs Council on Pharmacy and Chemistry: Avaluation of a local anesthetic: Bupivacaine. *JAMA*. 1973;224:1035.
106. Collins VJ. Local anesthetics. In:Principles of anesthesiology, general and regional anesthesia third edition LEA. Febiger Philadelphia 1993; pp:1232-1281.

107. Williams WJ. Local anesthetics. In: Pain Medicine A Comprehensive Review. Mosby year Book St. Louis 1996; pp:162-175.
108. Brazelton TB. Neonatal behavioral assessment scale. Clinics in Developmental Medicine No. 50. Spastics International Medical Publications, London, William Heinemann Medical Books Ltd, 1973
109. Emanuelsson BMK, Pharm MS, Persson J, Alm C, Heller A, Gustafsson LL. Systemic absorption and block after epidural injection of ropivacaine in healthy volunteers. Anesthesiology 1997; 87:1309-1317.
110. Santos AC, Arthur R, Wlody D, Armas PD, Morishimo HO, Finster M. Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. Anesthesiology 1995; 82:734-740
111. Santos AC, Arthur R, Wlody D, Lehning EJ, Finster M. Comparative pharmacokinetics toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. Anesthesia & Analgesia 1997; 85:87-93.
112. Markham A. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. Drugs 1996; 52(3):429-449.
113. Stoelting R.K. Opioid agonists and antagonists. In Stoelting R.K. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia: Lippincott. 1991; 70-101.
114. Glass P.S.A., Estok P., Ginsberg B., Goldberg J.S., Sladen R.N. Use of patient – controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. Anesth Analg 1992; 74: 345-351.
115. Erdine S. Kombine Spinal Epidural Anestezi Uygulamaları. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; 185-189.
116. Golianu B., Krane E.J., Galloway K.S., Yaster M. Pediatric acute pain management. Pediatric Clin N Am. 2000; 47: 559-587.

117. Macintyre P.E., Jarvis D.A. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1996; 64: 357.
118. Dermont J.K., Mahmood A., Sorin J.B. Preemptive analgesia I: Physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth.* 2001; 48: 1000-1010.
119. Lebovits A.H., Zenetos P., O'Neill D.K. Satisfaction with epidural and intravenous patient-controlled analgesia, *Pain Medicine* 2001; 2: 280-286.
120. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi. *Mer Matbaacılık & Yayıncılık* 1997. S:40-60.
121. Goh JL, Evans SF, Pavy TJG. Patient-controlled epidural analgesia following caesarean delivery: a comparison of pethidine and fentanyl. *Anaesthesia and Intensive Care* 1996; 24:45-50.
122. Kalso E, Pertunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:96-100.
123. Body SC, Ferrante FM. Postoperative thoracic analgesia. In: *Postoperative Pain Management*. Ferrante FM, Vade Boncouer RT, (eds) Churchill Livingstone Inc. New York. 1993; 549-565.
124. Tulunay M. Postoperatif ağrı tedavisi. *MN Farmakoloji.* 1/1 Nisan, 1995; 37-42.
125. Cousins MJ, Chery OA, Gourlay GK. Acute and chronic pain: use of spinal opioids. In: *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of pain*. Cousins MJ, Brdenbaugh PO, (eds) 2nd edition, Philadelphia, JB. Lippincott, 1988; 955-1029.
126. Reistad F, Stromskag KE. İntrapleural catheter in the management of postoperative pain a preliminary report. *Regional Anesthesia* 1986; 2: 89-91.

127. Abraham ZA. Intrapleural analgesia. In: Acute pain mechanisms and management. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM, (eds) Mosby Year Book, Boston 1992; 326-339.
128. Özyalçın N.S. In: akut ağrı. Güneş kitabevi. 2005. (269-270).
129. Savage C, McQuitty C, Wang D, Zwischenberger JB. Postthoracotomy pain management. Chest Surg Clin N Am. 2002 May; 12(2): 251-263.
130. Boulanger A, Choiniere M, Roy D, Boure B, Chartrand D, Choquette R, Rousseau P. Comparison between patient-controlled analgesia and intramuscular meperidine after thoracotomy. Can J Anaesth 1993; 40: 409-415.
131. Peng PWH, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. Anesthesiology 1999; 90:576-599.
132. White PF. Use of patient-controlled analgesia. An update on its use in the treatment in the treatment of postoperative pain. Anesth Clin N Am 1989; 7: 63-78.
133. Silverman DG, Preble LM, Paige D. Basal infusion as supplement to PCA in orthopedic patients. Anaesth Analg 1990; 72: (supply) 256.
134. Parker RK, Haltman B, White PF. Patient-controlled analgesia; failure of opioid infusion to improve pain management after surgery. JAMA 1991; 266: 1947-1952
135. Benson HT, Wong HY, Belavic AM, Goodman I, Mitchell Dx, Lefheit T, Locicero J. A randomized double-blind comparisson of epidural fentanyl versus patient controlled analgesia with morphine for postthoracotomy pain. Anesth Analg, 1993; 76: 316-322.
136. Salomaki TE, Laitinen JO, Nuutrien LS. A randomized double blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infussion for analgesia after thoracotomy. Anesthesiology, 1991; 75: 790-795.

137. Raj P.P. continuous regional analgesia. The pain clinic 7th international symposium october 2-6, İstanbul-Turkey; Abstract Book; 194-197, 1996.
138. Giebler R.M., Scherer R.U. and Peters J.: Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology*; 86 (1): 55-56, 1997.
139. Scott D.A, Beilby D.S.N. and McClymont C.: Postoperative analgesia using epidural infusions of fentanyl with bupivacaine. *Anesthesiology*; 83: 727-37, 1995.
140. Joshi G. P., McCarroll S.M. and O'Rourke K: Postoperative Analgesia After Lumbar Laminectomy Epidural Fentanyl Infusion Versus Patient Controlled Intravenous Morphine *Anesth. Analg*; 80 (3): 511, 1995.
141. Wu CL, Cohen SR, Richman JM. Efficacy of Postoperative Patient-controlled and Continuous Infusion Epidural Analgesia versus Intravenous Patient-controlled Analgesia with Opioids: A Meta-analysis. *Anesth*; 103: 5: 2005.
142. Concha M; Dagnino J; Cariaga M; Aguilera J; Aparicio R; Guerrero M. Analgesia after thoracotomy: epidural fentanyl/bupivacaine compared with intercostal nerve block plus intravenous morphine. Concha M - *J Cardiothorac Vasc Anesth* - 18(3): 322-326: 2004.
143. Pasero C Improving postoperative outcomes with epidural analgesia. *J Perianesth Nurs* - 20(1): 51-55:2005.
144. Erdek MA; Staats PS. Chronic pain and thoracic surgery. - *Thorac Surg Clin* - 01-FEB-2005; 15(1): 123-30
145. Bozkurt P; Kaya G; Yeker Y; Altıntaş F; Bakan M; Hacibekiroglu M; Bahar M. Effectiveness of morphine via thoracic epidural vs intravenous infusion on postthoracotomy pain and stress response in children. *Paediatr Anaesth* - 01-SEP-2004; 14(9): 748-54

146. Eti Z; Umuroğlu T; Takil A; Göğüş Y. The comparison of the effects and side effects of local anesthetic and opioid combinations in epidural patient controlled analgesia. *Agri* - 01-APR-2005; 17(2):34-9
147. Gürkan Y; Canatay H; Baykara N; Solak M; Toker K. Comparison of bupivacaine-fentanyl versus bupivacaine-morphine for patient controlled epidural analgesia. *Agri* - 01-APR-2005;17(2):40-3
148. Azad SC; Groh J; Beyer A; Schneck D; Dreher E; Peter K. Continuous peridural analgesia vs patient-controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy. *Anaesthesist* - 01-Jan-2000; 49(1): 9-17.
149. David A. Scott MB, BS, FANZCA . *Can Ropivacaine Make a Difference in Clinical Practice?* Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management Volume 5 • Number 2 • April 2001
150. Logas WG, el-Baz N, el-Ganzouri A, et al. Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy randomized prospective study. *Anesthesiology* 1987;67:787-91.
151. Ready L.B., Loper K.A., Nessly M. And Wild L.: postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology*; 75: 452-456, 1991.
152. Chaney M.A.: Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can. J. Anaesth*; 42 (10): 891-904,1995.
153. Gourlay G.K., Cherry D.A., and Cousins M.J.: Cephalad migration of morphine in CSF following lumbar epidural administration in patients with cancer pain. *Pain*; 23: 317-326, 1985.
154. Thomas D.A., Williams G.M. and Iwata K.: the medullary dorsal horn: a site of action of morphine in producing facial scratching in monkeys. *Anesthesiology*; 79:548-554, 1993.

155. Bailey P.L., Rhondeau S., Schafer P.G., Lu J.K., Timmins B.S., Foster W., Pacw N.L. and Stanley T.H.: Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology*; 79: 49-59, 1993.
156. Houmes RM, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992; 74: 510-514.
157. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46(2): 313-340.
158. George KA, Wright PM, Chisakuta A. Continuous thoracic epidural fentanyl for post-thoracotomy pain relief: with or without bupivacaine? *Anaesthesia* 1991;46:732-6.
159. Beth H. Minzter, MD, Raymond F. Johnson, BS, Barbara J. Grimm, MSN. The Practice of Thoracic Epidural Analgesia: A Survey of Academic Medical Centers in the United States. *Anesthesia and Analgesia* Volume 95 • Number 2 • August 2002
160. Liu, Ngai MD; Kuhlman, Guy MD; Dalibon, Nicolas MD; Moutafis, Marc MD; Levron, Jean-Claude PhD†; Fischler, Marc MD. A Randomized, Double-Blinded Comparison of Intrathecal Morphine, Sufentanil and their Combination versus IV Morphine Patient-Controlled Analgesia for Postthoracotomy Pain. *Anesthesia & Analgesia* Volume 92(1), January 2001, pp 31-36
161. Şentürk M et al. Three effects of three different analgesia techniques on long term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*, 2002,94:11-15.
162. M. B. Bloch. Epidural Morphine Alone Is Inadequate for Postthoracotomy Pain Relief. *Anesthesia and Analgesia* Volume 95 • Number 6 • December 2002.
163. Geurts AM, Jessen HJ, Megens JH, Hasenbos MA, Gielen MJ. Continuous high thoracic epidural administration of morphine with bupivacaine after thoracotomy. *Reg Anesth*. 1995 Jan-Feb;20(1):27-32.