



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TORAKOTOMİ VE VATS CERRAHİLERİNDE POSTOPERATİF
ANALJEZİDE OPTİMAL İNTRATEKAL MORFİN DOZUNUN
BELİRLENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra TURUNÇ**

Samsun-2021



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**TORAKOTOMİ VE VATS CERRAHİLERİNDE
POSTOPERATİF ANALJEZİDE OPTİMAL
İNTRATEKAL MORFİN DOZUNUN BELİRLENMESİ**

Dr. Esra TURUNÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İ. Serhat KOCAMANOĞLU

SAMSUN-2021

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimime başladığım andan itibaren bana bu mesleği öğreten ve sevdiren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimde tecrübesi, bilgisi ve desteğini esirgemeyen, tezimin her aşamasında sabrı, bilgisi ve güleryüzü ile bana yol gösteren çok değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. İ. Serhat KOCAMANOĞLU' na,

Uzmanlık eğitimim boyunca dostluklarını ve arkadaşlıklarını benimle paylaşan, beraber sevinip beraber üzüldüğümüz, zor günlere birlikte göğüs gerdiğimiz tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve eğitimim boyunca yardımlarını unutmayacağım başta Murat KOCAOĞLU ve çalışmama katkılarından dolayı Vildan ATICI olmak üzere tüm anestezi teknisyeni ve teknikeri arkadaşlarıma,

Çalışmamın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında çalışan hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında nerede ve ne olursa olsun ilgi ve sevgileriyle bana hep destek veren, bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

En zor zamanlardan en güzel günlere sevgisini ve desteğini hep benimle hissettiğim yol arkadaşım, canım eşim Dr.Mustafa TURUNÇ'a ve varlığını öğrendiğim günden bugüne tezimin her aşamasında yanımda olan, varlığıyla hayatımıza bambaşka renk katan biricik oğlum Mehmet Ege'ye

bütün içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra TURUNÇ

BEYAN

‘Torakotomi ve VATS cerrahilerinde postoperatif analjezide üç farklı intratekal morfin dozunun karşılaştırılması’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici davranışımın olmadığını beyan ederim.

ÖZET

TORAKOTOMİ VE VATS CERRAHİLERİNDE POSTOPERATİF ANALJEZİDE OPTİMAL İNTRATEKAL MORFİN DOZUNUN BELİRLENMESİ

Bu çalışmada kliniğimizde torakotomi ya da video-yardımlı torakoskopi (VATS) operasyonlarında, postoperatif analjezi için uygulanmış üç farklı intratekal (İT) morfin dozlarının analjezik etkinliğini, ek analjezi ihtiyacını ve morfine bağlı yan etkileri retrospektif olarak kayıtlardan aldığımız veriler üzerinden karşılaştırdık. Çalışmamızda kliniğimizde yaygın kullanılan üç değişik dozdan postoperatif dönemde en etkin analjezi-en az yan etki profiline sahip optimal İT morfin dozunun saptanmasını amaçladık.

Çalışmamız gerekli etik kurul izni alınarak, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi bölümü ameliyathanesinde 01.01.2019 - 01.07.2020 tarihleri arası dönemde VATS ya da torakotomi operasyonu olan, postoperatif analjezi için İT morfin ve iv hasta kontrollü analjezi (HKA) uygulanmış ASAI-II olan 60 hastanın dosyaları incelendi.

Bu dosyalardan hastaların demografik verileri, intraoperatif ve postoperatif hemodinamik verileri kaydedildi. Uygulanan analjezi yöntemi, postoperatif istirahat, yürürken ve öksürürken 0.dk, 30.dk, 60.dk, 8.saat, 24.saat, 30.saat ve 48. saatlerdeki VAS değerleri, postoperatif iv HKA fentanil ve petidin tüketimi, gözlenen yan etkiler, ilk oral alım, ilk gaz çıkarma, ilk mobilizasyon ve taburculuk süreleri kaydedildi. Hastalar sadece iv HKA ile takip edilen (Grup 1, n=15), 3mcg/kg İT morfin uygulanan (Grup 2, n=15), 5mcg/kg İT morfin uygulanan (Grup 3, n=15), 8mcg/kg İT morfin uygulanan (Grup 4, n=15) olmak üzere 4 grup halinde incelendi. Tüm hastalara postoperatif fentanil ile hazırlanan iv HKA uygulanmıştı. Ağrı VAS skoru 4 ve üstünde olan hastalara petidin her seferinde 25 mg im (günlük doz maksimum 200mg) uygulanmıştı.

Postoperatif dönemde istirahatte, yürürken ve öksürürken ağrı VAS skorları açısından Grup 1 ve Grup 2’de benzer sonuçlar, Grup 3 ile de Grup 4 arasında benzer sonuçlar bulundu. Tüm zamanlarda istatistiksel olarak Grup 3’e benzer olmakla beraber en düşük ağrı VAS skorları Grup 4’te gözlemlendi. Postoperatif HKA’dan ilk talep zamanı Grup 1 ve 2 de benzer ve Grup 3 ve 4 e göre anlamlı kısaydı. Postoperatif HKA’dan fentanil tüketimi ve petidin kullanımı İT morfinin artan dozlarıyla beraber daha düşük bulundu. Bulantı-kusma, kaşıntı, ilk oral alımın ve gaz çıkarmanın gecikmesi gibi yan etkiler Grup 4’te daha fazla tespit edildi.

Postoperatif 48 saatte yeterli analjezi sağlanması ve düşük yan etki profili nedeniyle karşılaştırdığımız dozlar arasında torakotomide ve VATS operasyonlarında kullanılabilen optimal İT morfin dozunun 5mcg/kg olduğu sonucuna ulaştık.

Anahtar Sözcükler: Torakotomi, İntratekal morfin, Postoperatif analjezi.

ABSTRACT

DETERMINATION OF OPTIMAL INTRATECAL MORPHINE DOSE IN POSTOPERATIVE ANALGESIA IN THORACOTOMY AND VATS SURGERY

In this study, we compared the analgesic efficacy, need for additional analgesia and morphine-related side effects of three different intrathecal morphine doses applied for postoperative analgesia for video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) or thoracotomy surgeries in our clinic. We aimed to determine the morphine dose that provides the most effective analgesia with least side effects in postoperative period .

The required ethics committee permissions were taken for the study. Files of 60 patients with ASAII-II, who underwent thoracotomy or VATS surgeries between 01.01.2019-01.07.2020 in the Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital Thoracic Surgery operating room and took intrathecal morphine and iv patient controlled analgesia (PCA) for postoperative analgesia were reviewed retrospectively. Demographic data, intraoperative and postoperative hemodynamic data of the patients were recorded from these files. The applied analgesia method, postoperative resting, walking and coughing VAS values at 0 minutes, 30 minutes, 60 minutes, 8 hours, 24 hours, 30 hours and 48 hours, postoperative IV PCA fentanyl and pethidine consumption, side effects, first oral intake time, first flatulence time, initial mobilization time, and discharge lengths were recorded. Patients were divided into 4 groups (iv PCA only (Group 1, n = 15), 3mcg / kg IT morphine (Group 2, n = 15), 5mcg / kg IT morphine (Group 3, n = 15), 8mcg / kg IT morphine applied (Group 4, n = 15)). Postoperative iv PCA prepared with fentanyl was applied to all patients. Pethidine was administered 25 mg im (daily dose max. 200mg) to patients whose pain VAS score was 4 or above.

In the postoperative period, similar results were found in Group 1 and Group 2 in terms of pain based on VAS scores while resting, walking and coughing, and similar results were found between Group 3 and Group 4. At all times, the lowest pain VAS scores were observed in Group 4. The first request time from postoperative PCA was

similar in Groups 1 and 2, and was significantly shorter than Groups 3 and 4. Postoperative PCA consumption of fentanyl and use of pethidine was found as lower with increasing doses of IT morphine. Side effects such as nausea-vomiting, itching, delay in the first oral intake and burping were more in Group 4.

We concluded that among the doses we compared, the optimal IT morphine dose that can be used in thoracotomy and VATS is 5mcg / kg due to its adequate analgesic effect within 48 hours after surgery and low side effect profile.

Key Word: Thoracotomy, Intrathecal morphine, Postoperative analgesia.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.1.1. Ağrının Tanımı.....	3
2.1.2. Ağrının Nörofizyolojisi ve Nöroanatomisi	3
2.2. Postoperatif Ağrı	9
2.2.1. Postoperatif Ağrının Sistemik Etkileri	9
2.3. Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçüm Yöntemleri.....	10
2.3.1. Ağrı ölçümünde kullanılan tek boyutlu yöntemler	10
2.3.2. Ağrının ölçümünde kullanılan çok boyutlu yöntemler	12
2.4. Torakotomi Sonrası Ağrı.....	13
2.5. Ağrı Yönetimi	15
2.5.1. Sistemik Analjezi	15
2.5.2. Rejyonel Analjezi.....	17
2.6. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)	19
2.7. Morfin	20
2.7.1. Morfinin Nöroaksiyel Yolla Kullanımı.....	23
2.7.2. Morfinin Etkileri	24
2.7.3. Morfin Kullanım Alanları	27
2.7.4. Kontrendikasyonları.....	27
2.8. Fentanil.....	28
2.8.1. Fentanil Etkileri.....	29

3. HASTALAR VE YÖNTEM	30
3.1. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
4.1. Grupların Demografik Özelliklerinin Dağılımı	33
4.2. Grupların Cerrahi Özelliklerinin Dağılımı.....	33
4.3. İntraoperatif Hemodinamik Değerlerin Değerlendirilmesi.....	33
4.4. Postoperatif Hemodinamik Değerlerin Değerlendirilmesi	36
4.4.1. Postoperatif KAH Değerlerinin Değerlendirilmesi.....	36
4.4.2. Postoperatif OAB Değerlerinin Değerlendirilmesi.....	37
4.4.3. Postoperatif Spo2 Değerlerinin Değerlendirilmesi	39
4.4.4. Postoperatif Solunum Sayısı (SS) Değerlerinin Değerlendirilmesi ...	39
4.5. Postoperatif Ağrı Skorlarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	41
4.5.1. Postoperatif İstirahatte VAS (iVAS) Değerlerinin Değerlendirmesi. 41	
4.5.2. Postoperatif Yürürken VAS (yVAS) Değerlerinin Değerlendirmesi. 42	
4.5.3. Postoperatif Öksürürken VAS (öVAS) Değerlerinin Değerlendirmesi	43
4.6. Postoperatif Analjezik İlaç İhtiyacı ve Tüketim Değerlerin	
Değerlendirilmesi.....	44
4.7. Postoperatif Kaşıntı Değerlerin Değerlendirilmesi.....	45
4.8. Postoperatif Bulantı ve Kusma Değerlerin Değerlendirilmesi.....	45
4.9. Postoperatif İlk Gaz Çıkarma Zamanı Değerlerin Değerlendirilmesi.....	46
4.10. Postoperatif İlk Oral Alma Zamanı Değerlerin Değerlendirilmesi.....	47
4.11. Postoperatif İlk Mobilizasyon Zamanı Değerlerin Değerlendirilmesi ...	47
4.12. Taburculuk Sürelerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi.....	47
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER	69
8.1. Etik Kurul Raporu	69
8.2. Orjinallik Raporu	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA	: American Society of Anesthesiology
ADH	: Antidiüretik Hormon
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Cm	: Santimetre
COX	: Siklooksijenaz
Dk	: Dakika
DKS	: Dorsal Kord Stimülasyonu
EEG	: Elektroensefalografi
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
im	: İntramuskuler
İT	: İntratekal
iv	: İntravenöz
iVAS	: İstirahatte VAS
KAH	: Kalp Atım Hızı
kg	: Kilogram
KC	: Karaciğer
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LA	: Lokal Anestezik
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
NSAİİ	: Non Steroid Antiinflamavuar İlaç
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
NRS	: Numeric Rating Scale

OAB	: Ortalama Arter Basıncı
OSAS	: Obstructive Sleep Apnea Syndrome
öVAS	: Öksürürken VAS
PRL	: Prolaktin
sc	: Subkutan
SpO₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TENS	: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
VAS	: Vizüel Analog Skala
VATS	: Video Assisted Thoracic Surgery
VRS	: Verbal Rating Scale
yVAS	: Yürürken VAS

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 2. Cerrahi ile İlgili Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 3. İntraoperatif KAH Değerlerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 4. İntraoperatif OAB Değerlerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 5. İntraoperatif SpO2 Değerlerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 6. Postoperatif KAH Değerlerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 7. Postoperatif OAB Değerlerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 8. Postoperatif SpO2 Değerlerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 9. Postoperatif SS Değerlerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 10. iVAS Değerlerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 11. yVAS Değerlerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 12. öVAS Değerlerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 13. HKA'dan İlk Talep ve Tüketim Değerlerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 14. Petidin Tüketimlerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 15. Bulantı ve Kusma Değerlerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 16. İlk Gaz Çıkarma Sürelerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 17. İlk Oral Alım Sürelerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 18. İlk Mobilizasyon Sürelerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 19. Taburculuk Sürelerinin Karşılaştırılması.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ağrının Algılanma Süreci	4
Şekil 2. Morfinin Kimyasal Yapısı	21
Şekil 3. Fentanilin Kimyasal Yapısı	28
Şekil 4. İntraoperatif KAH Değerlerinin Grafiği	34
Şekil 5. İntraoperatif OAB Değerlerinin Grafiği	35
Şekil 6. Postoperatif KAH Değerlerinin Grafiği.....	37
Şekil 7. Postoperatif OAB Değerlerinin Grafiği	39
Şekil 8. Postoperatif SS Değerlerinin Grafiği	40
Şekil 9. iVAS Değerlerinin Grafiği.....	42
Şekil 10. yVAS Değerlerinin Grafiği.....	43
Şekil 11. öVAS Değerlerinin Grafiği.....	44
Şekil 12. Kaşıntı Durumunun Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	45

1. GİRİŞ

Ağrıyı kesmek tıbbın en çok uğraştığı konulardan ve anestezinin temel amaçlarından birisidir. Bu amaçlar doğrultusunda çeşitli girişimler işlemler ve analjezikler kullanılmaktadır (1).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sonlanan akut ağrı tipidir. Bu ağrının giderilmesi anestezistin önemli görevlerinden biridir (2). Postoperatif analjezi için çeşitli yöntemler kullanılmasına rağmen hasta memnuniyetini artırmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir (3).

Torakotomi yapılan hastalarda analjezi uygun şekilde yönetilmezse ciddi postoperatif ağrı çekebilirler. Postoperatif ağrıya ek olarak, torakotomi nedeniyle solunum fonksiyonu bozulur ve bu durum ağrının etkileri ile dahada kötüleşebilir. Yeterli analjezi ve fizik tedavi ile pulmoner komplikasyon riski azaltılabilir (4).

Posttorakotomi ağrısı en şiddetli ağrılardan biridir. Epidural lokal anestezi ve opioidlerin torakotomi sonrası kullanımı ağrı tedavisinde altın standart sayılmasına rağmen, opioidlerin intratekal (İT) uygulanması konusundaki tecrübeler sınırlıdır.

Spinal kordda opioid reseptörlerin keşfinden sonra, opioidlerin İT uygulanmasına olan ilgi artmış ve İT morfin uygulanması ile etkili postoperatif analjezi sağlandığı birçok çalışmacı tarafından gösterilmiştir (5). Son zamanlarda özellikle kardiyotorasik cerrahi olmak üzere major cerrahi girişimlerde İT opioid analjezi başarı ile uygulanmaktadır (6, 7). İT morfinin torakotomiler, VATS (Video Assisted Thoracic Surgery), kosta kırıkları için uygulanabildiği gibi literatürde kolesistektomi, nefrektomi gibi abdominal cerrahilerde, alt ekstremitte cerrahilerinde ve doğum analjezisinde kullanımının postoperatif ağrının önlenmesinde başarı sağladığı gösterilmiştir (8, 9).

Günümüzde etkin bölgesel ağrı tedavileri ile torakotomi ve VATS geçiren hastaların ameliyat sonrasında ihtiyaç duyduğu intravenöz (iv) analjezik miktarının(özellikle narkotik analjezikler), düşmesiyle istenmeyen ilaç etkilerinin azaltılması, ağrı

skorlarının düşmesiyle de solunumsal komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır.

Bizim de bu çalışmadaki amacımız; en yaygın kullanılan üç değişik dozda İT morfin uygulanmasının torakotomi ve VATS cerrahisi sonrası ağrı tedavisindeki etkinlik ve yan etkilerini değerlendirmek, böylece etkinlik ve yan etkiler açısından optimal İT morfin dozunu belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

2.1.1. Ağrının Tanımı

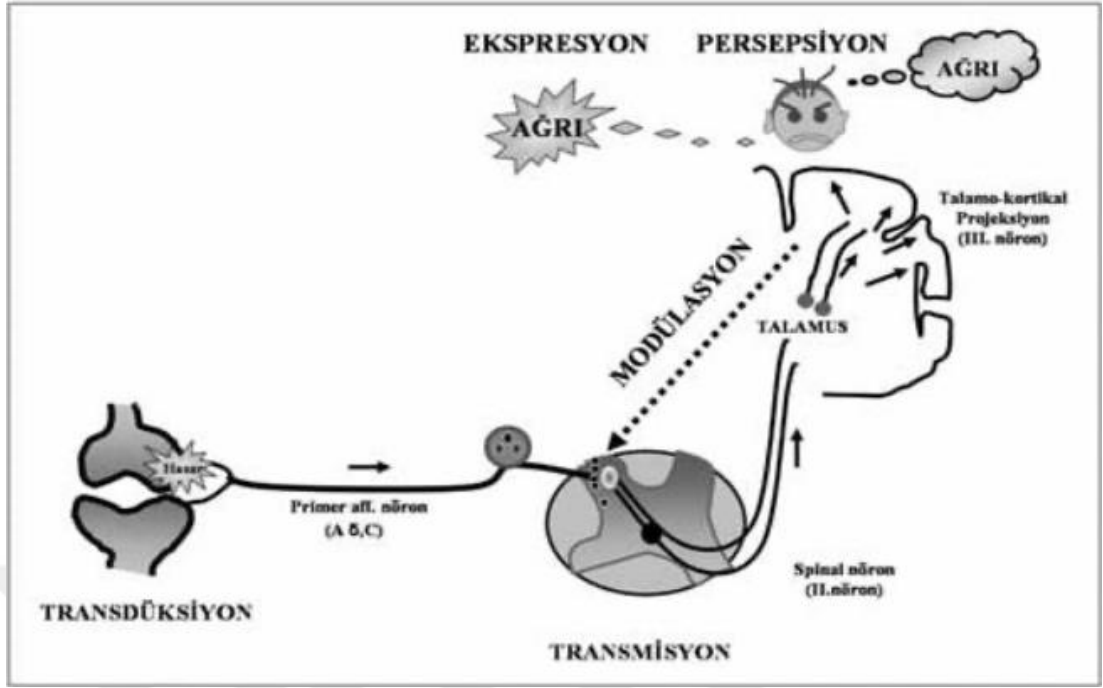
Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği ağrıyı ‘vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensöryel, emosyonel, hoş olmayan bir duygu’ şeklinde tanımlamıştır (10). Ağrı, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanmaktadır. Ağrı, vücudun doku hasarına karşı geliştirdiği savunma mekanizması olup organizmayı ağrı oluşturan durumun giderilmesine yönelik harekete sevk eder (11).

2.1.2. Ağrının Nörofizyolojisi ve Nöroanatomisi

Nosisepsiyon terimi nosi’den (Latince zarar veya yaralanma anlamında) gelir, travmatik ve noksiyöz uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Aktif doku hasarıyla başlayıp ağrının algılanmasıyla sonlanan kompleks fizyolojik olayların bütününe nosisepsiyon denir.

Nosisepsiyon dört bölümden meydana gelir;

- 1) Transdüksiyon (dönüşüm),
- 2) Transmisyon (iletim),
- 3) Modülasyon,
- 4) Persepsiyon (algılama).



Şekil 1. Ağrının Algılanma Süreci

Transdüksiyon; noxius stimulusun duyuşal sinir uçlarında elektrik sinyaline dönüştürülmesini ve spinal korda iletilmesini içerir. Noxius uyarıları algılayıp ileten reseptörlere nosiseptör (ağrı reseptörü) adı verilir (12).

Nosiseptörler sıklıkla serbest sinir uçları olarak adlandırılır ve kapsülsüz sinir uçlarıdır. Doku hasarını tehdit eden ya da buna yol açan bir sinyalle uyarılırlar. Tüm nosiseptörlerin innervasyonu miyelinli (A δ) veya miyelinsiz (C) sinir lifleriyle sağlanır. A δ lifler hızlı iletme sahiptir (12-30 m/s) ve esas olarak iyi lokalize, keskin, delici ağrıdan yani ilk ağrıdan sorumludur. C lifleri ise miyelinsiz lifler olup kimyasal, mekanik noxioz uyarıya daha düşük hızda (<2 m/s) cevap verir ve künt, yanıcı ve zor lokalize edilebilen ağrıdan sorumludur (10, 12).

Transmisyon; ağrı sinyalinin sensoryal sinir sistemi boyunca periferden santrale iletilmesini kapsar. Ağrı üç nöronlu sinir yolları ile periferden serebral kortekse iletilir. Primer afferent nöronlar, dorsal kök ganglionunda bulunur ve her spinal kord seviyesinde, vertebral foramenler içinde lokalizedir. Dorsal boynuzda primer afferent nöron ikinci sıradaki nöronla sinaps yapar ve bu ikinci nöronun aksonları orta hattı geçip kontralateral spinotalamik traktustan yukarı çıkarak talamusa ulaşırlar. İkinci

sıradaki nöronlar, talamik nukleusta üçüncü sıradaki nöronlarla sinaps yaparlar. Bu üçüncü nöronların projeksiyonları ise internal kapsülden ve korona radiatadan geçip, serebral korteksin postsentral girusuna ulaşır (13).

Modülasyon; nosiseptif bilginin endojen mekanizmalarla değiştirilmesini kapsar. Modülasyon özellikle spinal kordun dorsal boynuzunda gerçekleşir. Modülasyon internöronlarla ya da talamus ve beyin sapından kalkan desendan inhibitör yollarla gerçekleşir. Bu modülasyon başlangıçtaki sinyalin ortadan kaldırılması veya daha şiddetlendirilmesi şeklinde olabilir (10).

Persepsiyon; nosiseptif bilginin oluşacak psikolojik duruma etkisini yansıtır, başka bir deyişle ağrının duygusal ve fiziksel deneyimidir.

Ağrının anatomi ve fizyolojisini dört başlık altında incelemek mümkündür:

1- Nosiseptörler ve çevresi

2- Medulla spinalis dorsal boynuz nöronal sistemi

3- Nosiseptif impulsların afferentleri

4- Ağrılı uyarıları değiştiren, inhibe eden supraspinal ve spinal antinoseptif sistemler, serebral korteks.

1-Nosiseptörler ve Çevresi

Nosiseptörler, tüm cilt ve cilt altı dokularda yer alan serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörlerin hücre gövdeleri spinal ve trigeminal gangliyonlarda yer alırlar. Sinir uçları miyelinli A δ ve miyelinsiz C liflerinden oluşur (14). A δ lifleri mekanik ve termal uyarılarla aktive olurken, C lifleri kimyasal, mekanik, aşırı soğuk ve sıcak uyarılarla aktive olmaktadır (15). A δ lifleri boyunca iletim hızlı (5-30 m/sn hızla), keskin ve iyi lokalize edilmesine karşın C lifleri daha yavaş başlayan (iletim hızı 0.5-2 m/sn) iyi lokalize edilemeyen, künt bir ağrı oluştururlar (15, 16)

Viseral organlar, noksiyus etki oluşturan sinyallere (kesme, ezilme, yakma) karşı genelde duyarsız dokulardır. Bununla beraber gastrointestinal ve genitoüriner traktustaki nosiseptörler özellikle transmural basınç artışı ve distorsiyona karşı hassastır. Viseral dokular A δ ve C liflerine sahiptir. A δ liflerinin ortaya çıkardığı ağrı, kaçınma ve refleks aktiviteye (koruyucu refleks), C liflerinin oluşturduğu ağrı ise var olan doku hasarını belirlemeye ve immobilizasyonu sağlamaya yöneliktir (16). Nosiseptör ve çevresindeki düz kaslar, kapillerler, afferent sempatik sinir uçları, mekanik uyarıların haricinde endojen algojenik maddeler ile (histamin, serotonin, kinin, bradikinin vb.) uyarılırlar.

2-Medulla Spinalis Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi

Nosiseptör ve çevresinden impulsları ileten primer afferent nöron, medulla spinalis dorsal boynuzunda yer alan ikinci sıra nöronlarla sinaps yaparak sonlanırlar. Bu sinapsa gelen impulslar hem lokal spinal refleksler hem de ağrının üst merkezlere iletilmesi için aktivasyon başlatmaktadır. İmpulslar dorsal kök ganglionlarındaki bipolar nöronların periferik uzantılarıyla arka köke, oradan da santral uzantıları aracılığıyla medulla spinalise iletilirler (13).

Spinal kordun gri cevheri 1952 yılında Rexed tarafından on lamina olarak tanımlanmıştır. İlk altı lamina dorsal boynuzu, yedi, sekiz ve dokuzuncu laminalar ön (motor) boynuzu oluşturmaktadır. Onuncu lamina ise santral kanalda yer almaktadır. Nosiseptif sinir uçlarının santral terminalleri dorsal boynuz gri cevher Lamina I (marginal zon) ve Lamina II'de (substantia gelatinosa) yer alan nöronlarla sinaps yapmaktadır. Ağrı iletiminde “substantia gelatinosa” olarak adlandırılan laminalar önemli yer alırlar (13).

Medulla spinalis dorsal boynuzda bulunan nöronlar 3 grupta incelenirler:

1-Projeksiyon nöronları

2-Lokal eksitator ara nöronlar

3-İnhibitör ara nöronlar

Projeksiyon nöronları; oluşan sinyal ve impulsları anterolateral afferentten üst merkezlere iletimini sağlarlar. Lamina I ve V'te daha yoğun olarak bulunurlar (14).

Eksitator nöronlar; genellikle Lamina II'de yer alırlar ve ağırlı uyarınları A delta ve C liflerinden projeksiyon nöronlarına iletip eksite olmalarını sağlarlar (14).

İnhibitör nöronlar; substantia gelatinosada bulunurlar ve A beta afferentlerle uyarılırlar. Eksite olduklarında projeksiyon nöronlarında inhibisyon meydana gelir. GABA, enkefalin, adenozin ve dimorfin içerirler (14).

Dorsal kökte ağırı sinyallerinin iletilmesinde başlıca iki tip nörotransmitter aracılık eder; glutamat ve nöropeptitler. Glutamat, A δ terminal uçlarından salgılanmaktadır. Dorsal kök projeksiyon hücrelerinde çok kısa ve/veya çok uzun süreli depolarizasyon oluşturabilir. Kısa süreli etki voltaj bağımlı kanallar üzerinden gerçekleşirken, uzun süreli etki ise N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri üzerinden gerçekleşmektedir. Nöropeptidler ise C lifleri uyarılmasıyla ortaya çıkar, projeksiyon hücrelerinde yavaş ve uzun süreli depolarizasyon oluştururlar. Bu nöropeptidler P maddesi, nörokinin-A, kolesistokinin ve kalsitonin gen ilişkili peptiddir. Bu nöropeptidlerden biri ya da birden fazlası C liflerinden aynı anda salınabilirler (14-16).

Wall ve Melzack tarafından tanımlanan “Kapı Kontrol Teorisi”, ağırlı uyarının spinal kordda kontrolü ve buradan üst merkezlere iletimi konusunda hala geçerliliğini korumaktadır. Bu teoriye göre, periferden gelen yoğun afferent nosiseptif sinyallerle eksitator ara nöronlar aktive olurken, inhibitör ara nöronlar ise inhibe olurlar. Aynı zamanda geniş myelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronlar aktive olarak projeksiyon nöronlarını inhibe eder ve ağırlı sinyallerin geçişi engellenir. Bu durum Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve Dorsal kord stimülasyonu (DKS) gibi geniş çaplı lifleri uyarı tekniklerin temelini oluşturmaktadır.

3-Nosiseptif İmpulsların Afferentleri

Nosiseptif afferent sistemin üç ana bölümü bulunmaktadır. Bu yolların projeksiyon nöronları çaprazdır ve anterior komissürde yaptıkları çaprazdan sonra anterolateral fasikülüsü oluşturarak beyaz cevherde yer alırlar. Bu yollar spinotalamik, spinoretiküler ve spinomezensefalik bağlantılardır (13, 17).

Spinotalamik traktusu oluşturan nöronlar talamusun çeşitli nukleuslarında sonlanmaktadır. Lateral talamusa ulaşan nöronlar V. ve VI. laminalarda bulunurken, medial talamusa ulaşanlar ise I., VI. ve IX. laminalarda yer almaktadır. Traktus, talamus dışında, orta beyin, pons, medüller retiküler formasyon, periakuaduktal gri cevher ve hipotalamusa da kollateraller göndermektedir. Spinotalamik traktusun görevi ağrının şiddeti, yerleşimi ve süresi gibi özelliklerinin belirlenmesi, otonomik cevabın oluşturulmasıdır.

Spinoretiküler traktus, bulbus ve ponsdaki retiküler formasyon ünitelerinde sonlanırlar ve çoğunlukla V. ve VIII. laminalarda bulunurlar. Hem ipsilateral hem kontralateral komponentleri vardır. Mekanik cilt uyarılarını, ısıyı ve hafif dokunma uyarılarını iletirler. Ağrı reaksiyonu ile ilgili davranışlardan ve ağrının motivasyonel afektif etkinliğinden sorumludur (16).

Spinomezensefalik traktus nöronları daha çok Lamina I ve V'te yer almaktadır. Genelde ağrıya karşı yanıt mekanizmalarından sorumludurlar.

Bu bölgeler haricinde ağrıda limbik sistem ve hipotalamus (otonomik ve nöroendokrin yanıtta) rol oynamaktadır (16).

4-Antinosiseptif İnici Sistemler

Kapı kontrol teorisinin ardından dorsal kökün haricinde beyin sapında çeşitli merkezlerde de ağrılı uyarılara karşı antinosiseptif bir reaksiyonun meydana geldiği gösterilmiştir. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfiyle ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic bir inhibisyon durumu gösterilmiştir (16).

Korteksin ağrıdaki rolü hala aydınlatılamamıştır. Serebrumda yer alan I. ve II. duyusal alanlar, frontal lob, posterior parietal bölgeler, 9. ve 12. alanlar ve beyin çeşitli bölgelerini birbirine bağlayan assosiyasyon lifler ağrı ile ilgili bölümlerdir.

Bu karmaşık sistemle ağrı duyusu, nosiseptör uyarımı ile başlayıp, C ve Aδ lifleriyle spinal korda, oradan da beyin sapı ve üst beyin merkezlerine ileten, iletimi değerlendirip organizmanın buna cevap olarak verdiği aktivasyonlara yol açan bir dizi olaylardan meydana gelmektedir (15).

2.2. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp yara iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrıdır. Postoperatif dönemde hastaların konforunu ve iyileşme sürecini bozan orta ve şiddetli ağrı yakınmaları, ortalama tüm cerrahi müdahaleler için erken dönemde % 75, 1 hafta sonra % 27, 3 ay sonrasında % 3 kadar yüksek oranlarda olmaktadır (18).

Postoperatif ağrı kutanöz, derin somatik veya visseral yapılardan ortaya çıkan akut bir ağrı tipidir ve ağrının temel nedeni oluşan doku hasarıdır.

Postoperatif ağrının yol açtığı anksiyete, depresyon ve cerrahiye verilen stres yanıt sonucu oluşan endokrin fonksiyonlardaki değişiklikler, sempatik sistemin aktivasyonu; hipovolemi, iskemi, asidoz, hastanın vücut ısısı, uygulanan cerrahinin tipi, süresi gibi birçok faktörle beraber postoperatif dönemde sistemler üzerinde önemli değişiklikler olabilir. Etkin bir postoperatif analjezi sağlandığı takdirde bu etkiler minimize edilebilir (18).

2.2.1. Postoperatif Ağrının Sistemik Etkileri

1. Solunum sistemine etkileri: Özellikle torakal ve abdominal cerrahilerden sonra hastalarda vital kapasite, tidal volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde azalma görülür. Postoperatif ağrı nedeniyle derin soluk alamama ve öksürüğün kısıtlanmasından dolayı sekresyonların birikmesiyle hipoksemi, hiperkarbi, atelektazi, pnömoni gibi ciddi yan etkiler

görülebilmektedir. Diğer yandan analjezi için opioid kullanılmasıyla da ayrıca solunum yetmezliği meydana gelebilir (18).

2. Kardiyovasküler etkiler: Ağrı ve cerrahi travma ile dolaşımdaki katekolamin düzeyi normalin birkaç katına çıkar. Bunun sonucu olarak kalp hızının, sistemik vasküler rezistansın, kardiyak yükünün ve miyokardın oksijen tüketiminin artması özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda sorun oluşturabilir. Erken mobilizasyonu engelleyen şiddetli ağrı tromboembolik yan etki riskini artırır. İyi tedavi edilmeyen postoperatif ağrı kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine neden olabilir (18).

3. Gastrointestinal etkiler: Gastrointestinal bölge yakınındaki insizyonla oluşan kas ağrısı spazma yol açar. Bağırsak hareketlerinde azalma, staz ve dilatasyon oluşur. Splenik kan akımında azalma meydana gelir. Abdominal cerrahilerden sonra postoperatif epidural analjezi uygulamalarının barsak fonksiyonlarını hızlı bir şekilde geri döndürdüğü gösterilmiştir (18).

4. Nöroendokrin ve metabolik etkiler: Hipotalamo-pituiter, adrenokortikal ve sempatoadrenal etkileşimlerle oluşur. Katekolaminler ve katabolik hormonların sekresyonu artar (18).

2.3. Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçüm Yöntemleri

Hastanın ağrısının optimal tedavisi, ağrının ortak bir dille değerlendirilmesi ve ölçülmesine bağlıdır. Ne yazık ki kompleks bir algı olayı olduğundan ağrının somut bir ölçüm tekniği yoktur ve bu nedenle tek bir global skorlama sistemi ile değerlendirilmesi güçtür.

Hastanın ağrısı değerlendirilirken ağrının karakteri, yeri, şiddeti, ilgili semptomlar ve emosyonel durum dikkate alınmalıdır. Ağrı, hastanın kendisi ya da bir gözlemci ile gözlenebilir. Hastanın ağrısı değerlendirilirken yüz ifadesi, hareket durumu, davranış ve durum değişiklikleri dikkate alınmalıdır.

2.3.1. Ağrı ölçümünde kullanılan tek boyutlu yöntemler

Tek boyutlu yöntemler, geçmişte ağrının sadece şiddetinin ölçülmesinde kullanılmaktaydı. Günümüzde ise ağrı şiddetinin yanı sıra ağrının seyri, hasta memnuniyeti ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerin ölçümünde de kullanılmaktadır.

Vizüel Analog Skala (VAS)

Bu yöntem basit, etkili, tekrarlanabilen ve minimal teknik durum gerektiren bir yöntemdir. VAS, vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğundaki bir çizgiden oluşur ve bu çizginin bir ucunda ağrısızlık, diğer ucundaysa olabilecek en şiddetli ağrı yer alır. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret koyması istenir. VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliği taşımasıdır.

Postoperatif sedasyon durumundan dolayı kooperasyonu tam olmayan hastalarda güvenilir olmamaktadır. Değerlendirmelerin anlık olması da diğer bir dezavantajdır ancak bu durum aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir.

Kategori Derecelendirme Skalaları

Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar (VRS; Verbal Rating Scale), artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimelerden oluşur. Ağrıyı değerlendirirken hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi tanımlayıcı kelimeler kullanılabilir. Bunun haricinde ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş 4 birim ağrı şiddeti şeklinde kategori sözel skalaları kullanılmaktadır. Çocuklar için ise kategori skalaları yüz ifadelerinin kullanıldığı çeşitli resimlerden, yer değiştiren figürlerden oluşmaktadır.

Sayısal Derecelendirme Skalaları (Numeric Rating Scale-NRS)

Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en basit ve en sık kullanılan ölçüm yöntemidir. Hastalar 0'ın ağrısızlığı 100'ün ise olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği bir ölçekte veya 0-10 arasındaki bir skalada ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder. Bu tür skalaların anlaşılması ve uygulaması kolaydır. Yazılı ve sözlü olarak uygulanabilme imkanı sunar.

Otomatik Sistemler

Nayman, King ve Welchew'in farklı zamanlarda tarif ettikleri sistemlerde hastalar otomatik olarak ağrılarını değişik şekilde işaretlemekte ve kaydetmektedirler. Ancak bu sistemlerde postoperatif erken dönemde ağrıyı değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, hastanın algısını bütünüyle ağrıya odakladığından, ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olabilirler.

Ağrının, ağrı oluşturan harekete göre değerlendirildiği skalalara bir örnek de modifiye edilmiş Prince Henry Pain Skorudur (PHPS). Bu skalada öksürme ile ağrı yok (0), öksürürken var ama derin nefesle ağrı yok (1), derin nefesle var dinlenmede ağrı yok (2), dinlenmede hafif ağrı (3) ve dinlenmede şiddetli ağrı (4) şeklinde skorlanır.

2.3.2. Ağrının ölçümünde kullanılan çok boyutlu yöntemler

Genel olarak kronik ağrılı hastalarda kullanılan yöntemlerdir.

Mcgill Ağrı anketi (Mcgill Pain Questionnaire-MPQ)

En sık kullanılan yöntemdir. Ağrıyı sensoriyel, affektif ve değerlendirme yönünden inceleyen 20 takım soru içerir. Hastalardan ağrılarına uyan takımı seçmeleri ve her takımda ağrıyı en iyi ifade eden kelimeyi işaretlemeleri istenir. Verilen yanıtlara göre toplam puan hesaplanır.

MPQ'nun kısa formu (SF-MPQ)

Hastanın yaşam kalitesini sorgulayan bir yöntemdir. Bu sorguda fiziksel fonksiyon görme, bedensel ağrı, akıl sağlığı, duygusal durum, sosyal fonksiyon görme, yaşamsallık ölçeği ve genel sağlık ölçeği ayrı sorularla değerlendirilmektedir.

West Haven- Yale çok boyutlu ağrı envanteri

MPQ'ya göre daha kısa ve klasik sorulardan oluşan, psikometrik yaklaşımla ağrıyı ölçen bir yöntemdir.

Ağrı günlüğü

Kronik ağrılı hastalarda ağrı davranışının modeliyle ilgili bilgi sağlayan bir yöntemdir.

Bunlara ek olarak; ağrının daha objektif değerlendirilebilmesi için solunum fonksiyon değişiklikleri, biyokimyasal testler ve EEG gibi yardımcı testler kullanılabilir. Sonuçta ağrıyı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken nokta ağrının subjektif bir durum olduğu ve kişinin ifadesinin en önemli ve geçerli olduğudur.

2.4. Torakotomi Sonrası Ağrı

Torasik cerrahi prosedürler en ağrılı ameliyatlar arasındadır ve postoperatif sonuçları olumsuz etkiler. Torakotomi sonrası ağrı kontrolü erken mobilizasyon, taburculuk ve pulmoner terapiye izin vererek hasta memnuniyetini arttırır ve postoperatif morbiditeyi azaltır (19). Ağrı, transdüksiyon, iletim ve modülasyon gibi farklı süreçlere ayrılabilen karmaşık duyusal ve duygusal deneyimdir. Bu duyusal yol süreçler daha iyi anlaşılarak analjezik tedavi daha iyi hedeflenebilir. Hastalar ameliyattan hemen sonra optimal ağrı kontrolüne ulaşabilir ve uzun süreli torakotomi sonrası ağrı insidansı azaltılabilir (20).

Torakotomi Sonrası Ağrı Patofizyolojisi

Torakotomi ve VATS sonrası ağrıya, nosiseptif somatik ve viseral mekanizmalar, nöropatik mekanizmalar ve frenik sinirden meydana gelen ağrılar eşlik eder. Nosiseptif somatik afferentler hastalar için ana ağrı kaynağıdır ve göğüs duvarı ve plevra hasarı ile aktive edilen interkostal sinirlerden kaynaklanır. Deri insizyonu, trokarın yerleştirilmesi, kasların ayrılması, kaburga retraksiyonu ve göğüs tüpleri veya cerrahi drenler bu ağrıya katkıda bulunur. Sinyal interkostal sinirden omuriliğin ipsilateral dorsal boynuzuna, daha sonra kontralateral anterolateral sisteme iletilir, böylece limbik sisteme ve somatosensoriyel kortekslere yükselir (21,22). Prostaglandinler, bradikinin, histamin ve potasyum dahil olmak üzere enflamatuar aracılar, yaralanma bölgesinden salınır ve nosiseptif reseptörleri doğrudan aktive eder. Bu aktivasyon, birincil duyarlılaşma adı verilen nosiseptif reseptörlerin yanıtını

arttırır. Bu tekrarlanan aktivasyon devam ederse, dorsal boynuz nöronunun hipereksitabilitesi meydana gelir ve bu da omurilikte N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive eden glutamatin salınmasına neden olur. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu, omurilik nöronlarının girişlerine, daha önce kortekslere daha duyarlı hale gelmesine neden olur (22, 23). Merkezi duyarlılığa prostaglandinler dahil olmak üzere enflamatuar araçlar NMDA reseptör aktivasyonu sadece hücrenin ağrılı uyarılara tepkisini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda opioid reseptör agonistlerine karşı nöronal duyarlılığı azaltır (23).

Nosiseptif viseral afferentler, akciğer, mediasten ve mediastinal plevradan, nosiseptif impuls vagal sinirden kaynaklanırken, frenik sinir diyafragmatik plevradan impuls alır. Frenik sinirden kaynaklanan ağrı genellikle omuzda hissedilir ve servikal köklerde ortaya çıkması nedeniyle torasik epidurallar tarafından hafifletilmez (23, 24). Nöropatik ağrı, interkostal sinirlere doğrudan zarar vermesinden kaynaklanabilir ve dizestezi, allodini, hiperaljeziye yol açabilir (24).

Göğüs cerrahisi operasyonları tipik olarak klasik torakotomi, minitorakotomi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve en son robot destekli torakoskopik cerrahi (RATS) ile yapılır.

Klasik torakotomi, optimum cerrahi erişimi sağlayan posterolateral bir insizyondur. Bununla birlikte en acı verici olduğu da bilinir, çünkü latissimus dorsi, serratus anterior, rhomboidler ve trapezius kaslarını ayırmayı içerir. Torakotomi yaklaşımının torakal cerrahi hastalarında opioid kullanımının tolerans gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (24). Daha küçük kesiler, daha kısa hastanede kalma ve daha az postoperatif ağrı içeren avantajları nedeniyle VATS popüleritesi artırmıştır. Trokarların sokulması yine de interkostal sinirlere zarar verebilir (25).

Postoperatif ağrı yönetiminde hastaya bağımlı faktörler de önemlidir. Ameliyattan sonra ağrı şiddetini bağımsız olarak artırdığı düşünülen hasta faktörleri arasında kadın cinsiyet ve daha genç yaş bulunmaktadır. Ameliyat öncesi opioid alan hastalar daha toleranslıdır ve postoperatif opioidlerden aynı derecede faydalanmayacaktır (25).

2.5. Ağrı Yönetimi

Göğüs cerrahisi sonrası ağrıyı etkili bir şekilde yönetmek rejyonel anestezi ile birlikte multimodal analjezik ajanları içine alır. Torakotomi sonrası ağrının tedavisinde sistemik analjezi, rejyonel analjezi, TENS, HKA, yara yerine lokal anestezi infüzyonu uygulamaları gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir.

2.5.1. Sistemik Analjezi

Bu amaçla parasetamol, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar (NSAİİ), opioidler, ketamin ve tramadol kullanılmaktadır.

Parasetamol

Parasetamol, antiinflamatuvar aktivitesi zayıf olduğu için NSAİİ olarak değil, hafif analjezik olarak sınıflandırılır. Torasik epidural analjezi olan hastalarda parasetamolün postoperatif ilk 48 saat içinde preemptif ve düzenli olarak verildiğinde torakal cerrahi sonrası ağrıyı azaltabilirler (26).

NSAİİ

NSAİİ'lerin analjezik etkisi, hepsi ağrı oluşumunda rol oynayan prostaglandinlerin, prostasiklinlerin ve tromboksanların üretiminde rol alan enzim olan siklooksijenazın inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Postoperatif ağrı yönetimi için genellikle kullanılan NSAİİ'ler diklofenak, ketorolak, lizin asetil salisilat, indometazin, piroksikam ve tenoksikamdır.

NSAİİ'ler pıhtılaşmayı olumsuz etkiler, çünkü trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olurlar ve sistemik kanamayı arttırabilirler. Bu etki uygulama yolundan bağımsızdır. Diğer olumsuz etkileri arasında, böbrek fonksiyon bozukluğu ve gastrointestinal yer alır. Önceden var olan böbrek hastalığı, hipovolemi veya loop diüretik tedavisi alan hastalar akut böbrek yetmezliğine karşı daha savunmasızdır (27, 28).

Selektif COX-2 inhibitörlerinin gelişimi, gastrointestinal kanama gibi COX-1'e bağlı istenmeyen olayları azaltırken, analjezi ve opioid gereksinimlerini azalttığı, bulantı ve kusmayı azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, selektif COX-2 inhibitörleri, artmış ciddi miyokard iskemik olay endişeleri nedeniyle kullanımını yaygınlaşmamıştır (27).

Opioidler

Torasik cerrahi sonrası postoperatif analjezi için geleneksel opioidlerin kullanımı morfin, pethidin (meperidin), fentanil veya tramadolü içerir. Uygulama yolu iv, intramüsküler(im) veya subkutan(sc) olabilir. Genellikle, opioidlerin kullanımı diğer alternatif analjezik yaklaşımlara neredeyse her zaman tamamlayıcıdır. Uygulanan dozlar opioid seçimine, uygulama yoluna ve diğer analjezik tedavisine bağlıdır.

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılan opioidlerin en büyük dezavantajı, yüksek olmayan dozlarda bile bulantı, kusma, sedasyon veya solunum depresyonunun sonucu olduğu dar terapötik aralıktır. Ayrıca, kronik opioid tedavisi gören hastalar, bu ilaçlara tolerans geliştirebilir, bu da ağrı kontrolünü zorlaştırabilir. İv opioidler ve iv NSAİİ antikoagülasyon ve böbrek fonksiyonu ile ilgili tatmin edici güvenlik ile popüler hale gelmiştir. Ek olarak lokal anesteziğin kullanımı ile interkostal, intraplevral, intraspinal ve paravertebral blokaj gibi opioidlerin sistemik kullanımı ile etkili bir şekilde kombinasyon halinde kullanılabilen başka bölgesel alternatifler de vardır (29).

Ketamin

Ketamin, NMDA reseptörü ile ilişkili iyon kanalını bloke eden rekabetçi olmayan bir antagonisttir. Bu şekilde dorsal boynuz nöronlarının merkezi hipereksitabilitesi engellenir. NMDA reseptörünün aktivasyonu yaralanma sonrası merkezi duyarlılaşma ve hiperaljezide önemli bir rol oynar, bu da sistemik ketaminin postoperatif ağrının tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ketamin, torakotomiden sonra hemen ameliyat sonrası ağrıyla önemli ölçüde azaltabilir, ancak uzun süreli takipte (torakotomi sonrası ağrı sendromu) ölçülen kronik ağrıyı önlemede faydası yoktur (30).

2.5.2. Rejyonel Analjezi

Torakotomi sonrası postoperatif ağrının tedavisinde rejyonel teknikler çok önemlidir. İnterkostal, paravertebral, epidural ve İT ilaç uygulaması rejyonel teknikler arasında sayılabilir.

İnterkostal blok

İnterkostal blokaj ile, nöral impulsların interkostal sinirlerin duyu ve motor liflerinden omurilik ve üst merkezlere iletilmesini ipsilateral olarak keser. Bu teknik uzun yıllardır uygulanmaktadır. Bu şekilde, T1'den T 11'e kadar omurilik sinirleri etkili bir şekilde bloke edilebilir ve VAS ağrı skorları önemli ölçüde azalır. Lokal anestezipler, torakotominin kapanmasından hemen önce tek bir doz olarak, tek veya çoklu enjeksiyonlar şeklinde veya kalıcı bir kateter yoluyla uygulanabilir. İnterkostal blokaj opioid gereksinimlerini azaltabilir, ancak analjezi ihtiyacını tamamen ortadan kaldıramaz. Tamamlayıcı sistemik analjezi neredeyse her zaman gereklidir. Ağrının giderilmesiyle solunum mekaniği etkileyici bir şekilde düzelir (29).

Paravertebral blok

Paravertebral blok, intervertebral foramenlerden ortaya çıkan torasik spinal sinirlerin etrafına lokal anestezipler enjekte edilerek ipsilateral olarak sempatik ve somatik blokaja neden olabilir. Ortaya çıkan anestezi tek taraflı epidural anesteziye benzemektedir. Pıhtılaşma durumu hakkında endişeler olduğunda paravertebral blokaj epidural kateterlerden daha uygundur.

Torasik düzeylerin aralığını seçmek, anestezi veya analjezinin ortaya çıkan dermatomal dağılımının yeri, postoperatif ağrı ihtiyaçlarına göre ayarlanabilir.

Epidural Blok

Torakal epidural analjezi sıklıkla torakotomi veya VATS sonrası postoperatif ağrı kontrolü için kullanılır. Torakal epidural analjezinin akut ve kronik postoperatif ağrı insidansını önemli ölçüde azaltabileceği kabul edilmektedir. Bununla birlikte, epidural analjezinin yaptığı zamanlama ile ilgili ortak bir karar yoktur. Ameliyat

öncesi epidural analjezinin başlatılmasını destekleyen çalışmalar vardır, çünkü postoperatif ağrı sendromunun şiddetinde ve insidansında önemli bir azalmaya neden olur. Epidural analjezi, frenik sinirlerden geçen ağrı uyaranlarını engelleyemez ve başarılı bir epidural blokaj olmasına rağmen torakotomi sonrası omuz ağrısı ile sonuçlanır (29).

Epidural analjezi lomber veya torasik yaklaşımla yapılabilir. Giriş seviyesi midtorasik omurga ise (özellikle T3 ila T7), epidural yerleşim için paramedian yaklaşım tekniği daha uygundur, çünkü spinöz proseslerin açısı daha eğiktir.

Postoperatif ağrının epidural blok ile sağlanması için birkaç ilaç kullanılabilir. Lokal anestezipler tek başlarına veya opioidlerle kombinasyon halinde kullanılabilir. En sık kullanılan lokal anestezipler bupivakain ve ropivakaindir. Analjezi amacıyla seyreltik çözeltiler uygulanırken epidural anestezi için daha konsantrasyonlu çözeltiler kullanılır. Çözeltilere adrenalin eklenirse, etki süreleri uzar.

Spinal blok

Torakotomi analjezisini desteklemek için İT opioidler kullanılmıştır. Morfinin İT enjeksiyonu basit, güvenilir ve sistemik opioid emilimine kıyasla potansiyel olarak daha az yan etkiye sahiptir. Ayrıca İT opioidler segmental analjezi oluşturabilir, bu da nozisepsiyonun motor, duyuşsal veya otonomik yan etkiler olmadan iletim blokajına neden olabilir.

Fentanil en sık kullanılan İT lipofilik opioiddir. Fentanil İT olarak 10-30 µg tek dozlarda uygulandığında, analjezi başlangıcı hızlıdır (10- 20 dakika) ve etki süresi 4-6 saattir. Sefale yayılımı minimaldir, bu da daha az solunum depresyonu olasılığına neden olur.

Morfin, hidrofilik bir opioiddir, bu da epidural boşluğa yavaş difüzyona ve omurilik içinde yüksek bir dağılım hacmine neden olur ve bunu takiben BOS'ta yüksek konsantrasyon devam eder. Düşük doz intratekal morfin erken veya geç solunum depresyonuna neden olabilir (24 saate kadar). Analjezinin başlangıç zamanı yavaştır (30-60 dakika), etki süresi doza bağlıdır (13-33 saat) ve solunum depresyonunun

başlangıcı geç olabilir (pik enjeksiyondan sonra 3.5 ila 12 saat arasında herhangi bir zamanda ortaya çıkar genelde 6 saat sonra).

Solunum depresyonu dışında intratekal opioid enjeksiyonlarına bağlı diğer olumsuz etkiler bulantı-kusma, kaşıntı ve idrar retansiyonudur. Nadiren omurilik travması veya sinir hasarı, hematoma, enfeksiyon veya inflamatuvar reaksiyon vakaları kateter veya iğnenin sokulması ile ilişkili yan etkiler görülebilir (7).

2.6. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

HKA, önceden hazırlanan analjezik ilacın, belirlenen yoldan, hastanın bir düğmeye basmasıyla daha önce programlanan dozda verilmesini sağlayan, bir pompa yardımıyla kullanılan özel bir infüzyon yöntemidir (31, 32). Bir mayi içinde hazırlanan analjezik içerik infüzyon seti ile hastaya uygulanır. HKA, herhangi bir ilaç ya da uygulama yolu için spesifik değildir. Opioid veya nonopioid analjezikler, iv (en sık kullanılan yol), im, epidural, İT, rektal, sc gibi çeşitli yollarla uygulanabilirler. Bolus, infüzyon, bolus + sürekli infüzyon ve bolus + aralıklı infüzyon gibi çeşitli uygulama modları vardır. Hastanın ağrısı olduğunda, analjezik ilacı kendi kendisine uygulayabilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda major etken olan anksiyete ve stresi azaltmada oldukça etkili rol almaktadır (32, 33).

HKA günümüzde majör cerrahi girişim geçiren hastaların ameliyat sonrası ağrı tedavisinde, onkoloji hastalarında, yanık tedavisi gören hastalarda, 6-70 yaş arası hastalarda başarı ile kullanılmaktadır (34).

HKA'da Kullanılan Kavramlar

- **Yükleme Dozu (Loading Dose):** Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla bolus olarak verilen ilk analjezik miktarını göstermektedir.

- **Bolus Doz (Demand Dose):** Hastanın cihaz üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus doz verilmeye başlanır. Düşük dozda ve sık enjekte edilen bolus doz verilmesindeki amaç, sedatif etki olmadan analjezik ilacın plazma konsantrasyonunu

güvenli şekilde sürdürmektir. Belirlenen talep sayısına rağmen etkili bir analjezi sağlanamıyorsa; doz %10-20 oranında arttırılmalıdır. Aynı şekilde eğer aşırı sedasyon gibi fazla doz uygulanması bulguları varsa doz %10-21 oranında azaltılmalıdır (33).

- **Kilitli kalma süresi (Lockout Time):** Hastanın bolus doz uygulaması ve tekrarlayacağı bolus doz isteklerine cihazın yanıt vermeyeceği süreyi gösterir. Kısaca bolus dozlar arasındaki minimum süredir. Bu süre hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasına engel olan bir önlemdir.

- **Limitler:** Ayarlanan zaman aralığına göre bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç ortalamadan yüksek ilaç kullanımına engel olmaktır.

- **Bazal infüzyon:** HKA'nın sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Amaç bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonunun sabit kalması ve daha iyi bir analjezi sağlanmasıdır.

HKA Kontrendikasyonları

- Herhangi ilaç alerji öyküsü
- İlaç ya da madde bağımlılığı öyküsü
- Cihaz kullanmaya uygun olmayan, yetersiz kognitif durum varlığı
- Psikiyatrik bozukluğu olan hastalar
- HKA ilaç ve cihaz konusunda yeterli tecrübeye sahip olmayan sağlık çalışanı
- Hastanın tedaviyi reddetmesi
- İleri derecede sıvı elektrolit ve metabolik duru bozukluğu (sepsis)
- Şiddetli KOAH ve OSAS öyküsü
- Son dönem kalp, karaciğer, böbrek hastalıkları varlığı

Belirtilen bu durumların hiçbiri mutlak kontrendikasyon durumu oluşturmamaktadır (33, 35).

2.7. Morfin

Yüzyıllarca ağrı tedavisinin temelini oluşturan opioidler, günümüzde de hala bu özelliğini korumaktadır. Opioid, opium ile ilişkili tüm terimleri içine alır. Opium ise, papaver somniferum (haşhaş) bitkisinin tam olgunlaşmamış meyve kapsüllerinin çizilmesi sonucu sıızan sıvınının katılması ile oluşan doğal bir maddedir. Opium çeşitleri içinde 20'den fazla çeşit alkaloid bulunur (36). Bunların arasında en önemlileri:

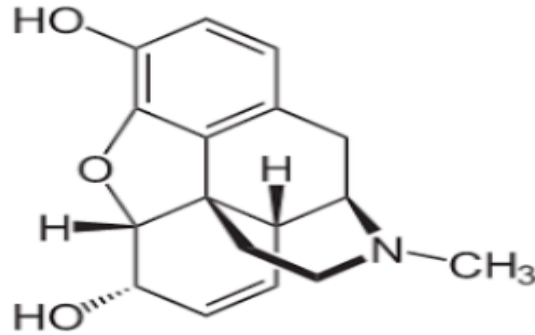
1) Fenantren türevi alkaloidler

- a.Morfin
- b.Kodein
- c.Tebain

2) Benzilizokinolin türevi alkaloidler

- a.Papaverin
- b.Noskapin
- c.Narkain

Morfin, opiumlar içinde en yüksek oranda bulunan alkaloiddir ve opioid agonistlerin ilk örneğidir. 1806'da Sertürner ile izole edilmiş, 19. y.y.'ın ortalarında klinik kullanımda yerini almıştır (36).



Şekil 2. Morfinin Kimyasal Yapısı

Morfin, güçlü doğal bir μ reseptör agonistidir; κ ve δ reseptörlerine de düşük afinite gösterir. Morfin hem μ hem de δ agonisti olması nedeni ile ağrı yollarını hem

spinal, hemde supraspinal düzeyde etkiler. μ_1 reseptörlerin aktivasyonu supraspinal analjezik etkiden sorumlu iken, μ_2 reseptörlerin aktivasyonu ise solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem aktivitesinin depresyonundan sorumludur. Spinal düzeyde morfinin etki yeri omuriliğin arka boynuzunda 1. ağrı (duysal) nöronu ile 2. nöron arasındaki sinaps olduğu varsayılmaktadır. Morfin, bu sinapsta presinaptik opioid reseptörlerini aktive etmek suretiyle presinaptik inhibisyon yapar. Reseptöre bağlandığında, membran özelliklerinde, iyon permeabilitesinde veya siklik nükleotid oluşumunda değişikliklere neden olur (37).

Morfinin ağrı reseptörleri üzerinde ki etkisi, lokal anestezikler (LA)'den farklıdır. LA, akson yüzeyindeki iletimi de azaltırken; opioidler nöronal iletimi az etkilerler (38).

Morfin uygulama yolları

Morfin sıklıkla peroral, sc, im, iv, İT, epidural ve rektal yollarla uygulanmaktadır.

Oral alındığında gastrointestinal sistemden tam olarak absorbe edilir ve morfinin önemli bir kısmı KC'de ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Bu nedenle kan düzeyi ve etki gücü düşük olur, biyoyararlanımı bireyler arasında da değişiklik gösterir (%15-64). Ağızdan morfin verilmesine devam edilirse, ilk geçiş eliminasyon oranı giderek azalır ve sistemik biyoyararlanımı artar (38).

Subkutan morfin uygulaması, yutma güçlüğü olan, oral ilaç alamayan, evde gezinip dolaşabilen hastalarda aylarca sürecek tedavi için tercih edilir (38).

İM, ağrılı olduğu için pek tercih edilmez (38).

Şiddetli ağrılı durumlarda (postoperatif ağrı, şiddetli koroner arter hastalığı) iv kullanılır. İv verildiğinde çok kısa sürede etki eder (38). Bu yolu kullanacak kişi apne ile baş edebilecek ekipmana (balon-valv-maske sistemi, oksijen, nalokson) ve deneyime sahip olmalıdır. Morfinin istenmeyen etkileri iv uygulamanın hızlı yapıldığı durumlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle etki ortaya çıkana kadar yavaş yavaş doz arttırımı yapılması daha iyidir (38).

İntranazal morfin; morfinin hidrofilik olması emilimi gerçekleşmeden buradaki etkili nazosilier temizleme mekanizması ile ortamdan uzaklaştırılması nedeniyle biyoyararlanımı azdır, kullanılmaz (38).

2.7.1. Morfinin Nöroaksiyel Yolla Kullanımı

Opioidler, epidural veya spinal aralığa uygulandığında spinal kanalın arka boynuzunda ağrının ilk oluştuğu sinapsı doğrudan etkileyerek uzun süren (12-24 saat) analjezi sağlar. Bu uygulama ile BOS'ta sistemik uygulamanın çok üzerinde bir ilaç düzeyi oluştururlar. Bu, uygulanacak dozun oral veya parenteral yoldan gerekli dozuna göre belirgin düşük olmasını sağlar (İntratekalde sistemik uygulamanın 1/100'ü, epiduralde ise 1/10'u). Böylece sistemik yan etkileri azalır. Burada en korkulan yan etki solunum depresyonudur. Santral uygulanan opioidler, sistemik emilim ile erken (1-2 saat), rostral yayılım ile geç (6-18 saat) dönemde solunum depresyonuna neden olabilir. O nedenle santral opioid uygulaması yapılan hastalar postoperatif ilk 24 saat yakın gözlem altında olmalıdır. Daha önce hiç opioid kullanmayanlarda solunum depresyonunun daha sık olduğu görülmüştür (38).

Epidural ve İT uygulama için morfinin koruyucu maddesiz injeksiyonluk solüsyonları kullanılmalıdır (38).

Morfin aralıklı ve batıcı tip ağrılara kıyasla künt ve devamlı ağrılarda daha etkilidir. Dozu ağrının şiddetine ve hastanın cevabına göre etkili en küçük dozdan başlayıp titre edilerek arttırılır (38). Ağrısı olan hasta daha yüksek morfin dozlarını tolere edebilir.

Morfin, tüm vücut dokularına hızla dağılır, dokular tarafından bolca tutulduğu için dağılım hacmi büyüktür (36).

Plasental yol ile fetal dolaşıma geçer. Bu nedenle annede kullanımı bebekte solunum depresyonuna neden olur. Süte çok düşük miktarda geçer, bu nedenle bebeği fazla etkilemez (36).

Hidrofilik özelliği nedeni ile çok az miktarı kan beyin bariyerini geçer. Fakat yenidoğanda kan beyin bariyeri henüz yeterli fonksiyonda olmadığından SSS etkileri kolaylıkla gelişir (36).

Morfinin büyük bir kısmı KC'de glukuronidlere metabolize olur ve inaktif bir metabolit olan morfin 3 glukuronata dönüşür. Bir miktarda morfin 6 glukuronata dönüşür ki, bu gravimetrik etki gücü morfinden daha fazla olan bir metabolittir ve SSS'ne girebilir. Morfinin az bir kısmı da KC'de sülfat konjugatlarına dönüştürülür (36).

Opioid analjeziklerin metabolitleri, esas olarak idrar ile az bir kısmı ise safra ile atılır. İdrarda morfin esas olarak glukuronat konjugatları şeklinde bulunur. Morfin KC'den safraya da az miktarda ve glukuronat konjugatları şeklinde atılır. Uygulanan dozun %10'u feçesle atılır (36).

Renal yetmezlikte morfinin metabolizması etkilenmez; morfin ve metabolitlerinin atılımı etkilenir, morfin 6 glukuronat birikir. Bu durum renal yetmezlikte morfinin eliminasyon yarı ömrünün ve analjezik etkisinin niye uzadığını açıklar. Morfin 6 glukuronid birikimi solunum depresyonuna neden olur. Bu nedenle hastanın ağrısına göre morfin dozu ayarlaması çok önemlidir. Renal fonksiyon normal ise plazma yarı ömrü 2-3 saattir. KC fonksiyonları ciddi bozulmadıkça metabolizma etkilenmez (36).

Hipotiroidide artmış duyarlılık vardır, hipotiroidilerde morfin dozu azaltılmalıdır. Yaşlı hastalarda dağılım hacimlerinin küçük olması ve böbrek fonksiyonunun giderek bozulması nedeni ile daha düşük doz morfin önerilir (39).

2.7.2. Morfinin Etkileri

1) Santral Sinir Sistemine (SSS) Etkileri

Morfinin en önemli etkisi SSS üzerine olup hem stimüle hem de deprese edici özellikleri vardır. Serebrum üzerindeki depresif etkileri mental bulanıklık, konsantrasyon kabiliyetinde azalma, uyuşukluk, hareketlerde azalma, çevreye karşı

ilgisizlik olarak sıralanabilir. Hastanın endişe, anksiyete ve ruhi gerginliğini azaltarak veya ortadan kaldırarak öfori yapabilir.

SSS üzerine en önemli etkisi ise analjezi ve sedasyondur. Morfin, ağrının algılanmasını hemen her zaman engellemediği halde, ağrıya bağlı reaksiyonları hemen hemen daima azaltıp kişinin dayanma kapasitesini arttırdığından morfin verilen hasta ağrıyı duysa bile kendini rahat ve huzur içinde hisseder. Sedasyon yaşlılarda gençlere göre daha belirgin olur.

Derin sedasyon ve depresyon yapmasına rağmen morfin konvülsiyon giderici değildir, aksine aşırı dozda konvülsan etkisi vardır, konvülsan ilaçlara karşı duyarlılığı artırır bu morfinin stimülan etkilerindedir.

SSS'ne olan diğer stimülan etkileri dördüncü ventrikül tabanında bulunan area postremadaki kemoreseptör trigger zonu etkileyerek, oradaki kemoreseptörleri stimüle eder, bulantı kusmaya neden olur. Ayakta duran, gezen hastalarda bulantı kusma daha fazla olur. Bu vestibüler sistemden gelen impulsların morfinin emetik etkisini arttırdığını gösterir. Okülomotor nükleusun parasempatik bölümünü stimüle ederek miyozis yapar. Konjonktivaya morfin damlatılması miyozise neden olmaz, bu da morfinin santral etki ile miyozis oluşturduğunun bir göstergesidir.

Morfinin en önemli yan etkisi solunum depresyonudur. Solunum merkezini deprese ederek hem solunum hızını hem de derinliğini azaltır. Morfinin solunum deprese edici etkisi, beyin sapındaki solunum merkezinin kandaki karbondioksit karşı duyarlılığın azaltılmasından dolayıdır. Bulbusta öksürük merkezini de deprese ederek antitussif etki gösterir. Solunum derinliği ve öksürüğü azaltarak postopertif pnömoni oluşumuna neden olabilir. Solunum depresyonu normal kişilerde ciddi problem yapmaz. Fakat solunum fonksiyonu bozulmuş (uyku apne sendromu, astım, amfizem, kifoskolyoz, obezite) hastalarda dikkat gerekir.

Morfin solunum depresyonu yaparak vücutta karbondioksit birikimine neden olur, bu beyin damarlarında vazodilatasyona ve serebrospinal sıvı basıncında artışa neden olur ve kafa içi basıncı artar.

Morfin hipotalamusu etkileyerek hipotermi yapar. ADH, PRL, Somatotrop hormon salgılanmasını stimüle eder. Santral etki ile adrenal medulladan katekolamin salgılanmasını artırır ve hiperglisemi yapabilir. ACTH, GnRH salgısını inhibe eder.

2)Periferik Etkileri

Periferik etkilerinden en önemlisi gastrointestinal sisteme olan etkileridir. Midenin hidroklorik asid salgısını ve motilitesini azaltır, boşalmasını geciktirir. Gastrik staz bulantı-kusmanın diğer bir nedenidir. Mide ve intestinal düz kas tonusunu artırır (spazmojenik etki). İtici peristaltik hareketleri inhibe eder ve itici olmayan ufak amplitüdü kasılmaları hızlandırır. Sonuçta barsak boyunca içeriğin geçiş süresi uzar ve barsak içeriğinden su absorpsiyonu artar, barsak lümeninde sıvı ve elektrolit birikimini baskılar. Anal sfinkter tonusunu artırır, defekasyon için gerekli stimulusu azaltır. Bu durum uzun süre morfin kullanımında konstipasyona neden olur (36).

Safra ve pankreas salgılarını azaltır. Safra yollarında spazma neden olarak bilier basıncı artırır, oddi sfinkterini kasar. Safra koliği yapabilir.

Mesane hem detrusör kası hem de sfinkteri kasarak idrar retansiyona neden olur. Üreter tonusunu artırır.

Solunum yollarındaki mukozalardaki bezlerin salgısını azaltır. Mukosilier transportu inhibe eder. Tükrük bezi salgısını inhibe eder ve ağız kuruluğu yapar.

Düşük dozlarda kardiyovasküler sistem üzerine etkileri fazla değildir. Doz yükseltince, ileti sistemini deprese ederek ve vagal tonusu artırarak kalp atım hızını düşürür. Santral vazomotor depresyon ve histamin salınımı da eklenince periferik kan damarlarında dilatasyon olur ve kan basıncı düşer. Özellikle hızlı iv injeksiyonlarda bu etki barizdir. Ayakta duran kişilerde hipotansiyon daha belirgindir (ortostatik hipotansiyon). Kanamalı durumlarda hipovolemi varsa, morfinin hipotansif etkisi daha da belirginleşir (36).

Histamin salınımı bronkokonstrüksiyona neden olur. Terapotik dozlarda bronş spazmı yapmamasına rağmen allerjik hastalarda ve astmatiklerde spazmı arttırabilir.

Histamin açığa çıkması nedeni ile ayrıca boyunda kızarma ile birlikte ciltte kaşıntı ve ürtiker olabilir. Kaşıntının histamin salınmasının yanı sıra duysal impuls modülasyonunun bozulmasına da bağlı olduğu sanılmaktadır (38).

Eylem halindeki uterusun kontraksiyonuna genellikle etkisizdir. Aspirin ve nonnarkotiklerin aksine opioidler antiinflamatuvar etki göstermez (38).

2.7.3. Morfin Kullanım Alanları

1. Ağrı kontrolü amacı ile akut ağrı (travma, doğum, miyokard infarktüsü, per-postoperatif) ve kronik ağrı (kas-iskelet sistemi ağrıları, kanser ağrıları gibi) da analjezi amacı ile kullanılır.

2. Preanestezik ajan olarak cerrahi öncesi analjezi, sedasyon, anksiyeteyi ve genel anestezik kullanımının azalması amacı ile, dengeli anestezi için kullanılır.

3. Morfin, akut sol kalp yetersizliğine bağlı pulmoner ödem (kardiak astım) tedavisinde sol ventrikülün işini azaltıp, periferik vazodilatasyon ile kanın periferde toplanmasını sağlayıp, venöz dönüşü azalarak kalbin yükünü azaltır, dispne duygusunu ortadan kaldırır. Ayrıca anksiyeteyi geçirir.

4. Opioid bağımlılarının yoksunluk tedavisinde kullanılır (39).

2.7.4. Kontrendikasyonları

1) Kafa travması: Travma sonucu kafa içi basıncında artma, solunum depresyonu gelişmesi muhtemeldir, kusma olabilir. Morfin bunları arttırır. Morfinin yapacağı mental bulanıklık, miyozis ve kusma travma sonucu meydana gelen lezyonun gelişimini izlemeyi zorlaştırır.

2) Biliyer kanal ameliyatları ve safra kolikleri

3) Bronşiyal astım

4) Solunum rezervi düşük olan hastalar (amfizem, kifoskolyoz, obezite vb.): morfin solunum rezervini daha da düşürür ve tehlikeli düzeye indirir. Aşırı hiperkapni ve hipoksi sonucu koma gelişebilir.

5) Konvulsif hastalıklar

6) Deliryum tremens

7) Hamilelerde

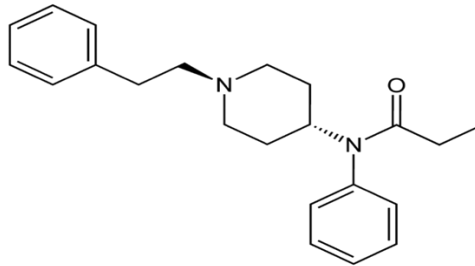
8) Hipovolemi (dolaşım kollapsı ve şok gelişebilir)

9) MAO inhibitörleri ile tedavi olan hastalar (Bu ilaçlar morfinin yıkılımını yavaşlatarak etkilerini potansiyelize etmesinden dolayı tedavi sırasında ve ilaç kesildikten 2 hafta sonraya kadar morfin kullanılmamalı)

10) Prostat hipertrofisi: Morfin mesane üzerine etkisi ile kolayca idrar retansiyonu yapar (39).

2.8. Fentanil

Sentetik, opioid agonisttir; potent narkotik analjeziktir ve diğer opioidler gibi analjezi, sedasyon, solunum depresyonu, vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılık gibi özelliklere sahiptir. Günümüzde dengeli anestezinin analjezi komponenti olarak en sık kullanılan ilaçlardan biridir (36).



Şekil 3. Fentanilin Kimyasal Yapısı

Fentanil oldukça lipofilik bir ajandır ve bu sayede dağılım hacimleri geniş olup dokulara daha hızlı geçerler. Dokulara hızlı geçmesi sayesinde kandan hızla ayrılarak vücut içinde dağılıma uğrarlar. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-5 saat arasındadır. Enjeksiyon sonrası analjezik etki çok kısa sürede başlamaktadır (3-6 dk).

Fentanil klinikte sedasyon altında analjezi sağlamak, genel anestezi esnasında entübasyon ve cerrahi uyarılara karşı meydana gelen hemodinamik cevabı baskılamak için çeşitli dozlarda kullanılmaktadır (36, 39).

2.8.1. Fentanil Etkileri

1)Solunum sistemi: Düşük dozlarda solunum hızı baskılanır, tidal volüm artar. Yüksek dozlarda ise solunum sayısında ve tidal volümde belirgin azalma görülür, öksürük refleksi baskılanır (39).

2)Kardiyovasküler sistem: Genel olarak etkisi azdır. İnhalasyon anesteziyle beraber kullanılırsa bradikardiye neden olabilir (oluşan vagal stimülasyona bağlı olarak). Sistemik vasküler rezistans düşebilir. Ek kardiyak hastalığı ya da hipovolemisi olanlarda hipotansiyona neden olabilir (39).

3)Santral sinir sistemi: Bilinç kaybı olmadan sedasyon, sersemlik gibi mental bulanıklık oluşturabilir. Kafa içi basıncı arttırabilir. Kan basıncındaki düşmeye bağlı serebral perfüzyonu düşürebilir (39).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu **B.30.2.ODM.0.20.08/520** numaralı izni ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi bölümü ameliyathanesinde 01.01.2019 - 01.07.2020 tarihleri arası dönemde VATS ya da torakotomi operasyonlarında, postoperatif analjezi için intratekal morfin ve iv hasta kontrollü analjezi uygulanmış 18-75 yaş arası ASA-I (Amerikan Anestezistler Birliği) ve ASA-II olan 60 hastanın dosyaları geçmişe yönelik incelenerek yapıldı.

Santral sinir sistemi hastalığı olan, ilaç-madde kötüye kullanımı öyküsü olan, pnömonektomiye karar verilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ait anestezi takip formları, servis takip kayıtları ve postoperatif ağrı durumunun kayıt altına alındığı ağrı takip formları tarandı. Hasta dosyalarından; cinsiyet, yaş, boy-kilo, ASA skoru, ameliyat süresi, bulantı kusma durumları, hastaya hangi dozda intratekal morfin uygulandığı ve ameliyat türü kaydedildi. Hastaların takiplerinde induksiyon öncesi, intraoperatif 1.dk, 5.dk, 20.dk, 60.dk, 2.saat ve 4. saat ortalama arter basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve oksijen saturasyonu (SpO2) takipleri kaydedildi. Postoperatif servis takiplerinde (0.dk, 30.dk, 60.dk, 8.saat, 24.saat, 30.saat ve 48.saatteki hemodinamik verileri (OAB, KAH, SpO2 ve solunum sayısı (SS)) dosyalarından alındı. Hastaların ağrı takip formlarındaki istirahat, yürürken ve öksürürken ağrı skorları (0.dk, 30.dk, 60.dk, 8.saat, 24.saat, 30.saat ve 48.saatteki VAS değerleri) kaydedildi.

Hastaların postoperatif analjezik tüketimleri, HKA'dan ilk opioid talep zamanları, 24 saatte tüketilen toplam fentanil miktarı ve ek opioid talepleri zaman ve dozları ağrı formlarından kaydedildi. Ayrıca, postoperatif solunum depresyonu, bulantı-kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu, baş ağrısı gibi opioid kullanımı ve spinal opioid uygulamalarına bağlı komplikasyonlar araştırıldı. Hastaların ilk oral alım süreleri, ilk mobilizasyon süresi, gaz çıkarma ve taburculuk süreleri kayıt altına alındı. Hastalar intratekal morfin uygulanmayan (Grup 1, n=15) ve 3mcg/kg intratekal morfin

uygulanan (Grup 2, n=15), 5mcg/kg intratekal morfin uygulanan (Grup 3, n=15) ve 8mcg/kg intratekal morfin uygulanan (Grup 4, n=15) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Anestezi Uygulaması:

Çalışmada incelenen tüm hastalara torakotomi ve VATS operasyonlarında rutin anestezi protokolleri uygulanmıştı. Hastalar ameliyata alınmadan önce 1 mg midazolam (Dormicum, Roche) ile premedike edilmişti. Tüm hastalara standart monitörizasyon yapıldıktan sonra anestezi indüksiyonunda 2mg/kg propofol (propofol, Fresenius KABİ), remifentanil 1-2mcg/kg (ultiva, GSK) ve rokuronyum bromür 0.6mg/kg (Esmeron, Organon) kullanılmıştı. Hastalara uygun boyuttaki çift lümenli tüp ile entübasyon yapıldıktan sonra propofol (5-10mg/kg/saat) infüzyonu açılarak anestezi idamesi sağlanmıştı. Her hastaya intraoperatif iv yoldan 4 mg dekort (deksametazon fosfat, Deva) + 4 mg ondansetron (ondaren, VEM), 20 mg tenoksikam (tilcotil, Deva) vaka bitimine 30 dk kala parasetamol 1000mg (Parol, Atabay) uygulanmıştı.

İntratekal Morfin Uygulaması:

İntratekal morfin için hasta anestezi indüksiyonu yapılmadan önce oturur pozisyona alınmakta ve steril koşullar sağlandıktan sonra L₃-L₄ veya L₄-L₅ aralığından, 25 G spinal iğne ile girişim yapılarak, 3mcg/kg, 5mcg/kg, 8mcg/kg morfin (Morphin HCl, Galen) (hastaya uygun doz seçilerek) 3 ml %0,9 NaCl içinde uygulanmıştı.

Torakotomi veya VATS operasyonu geçirecek hastalara, preoperatif vizit sırasında ağrı değerlendirilmesi için VAS skoru ve HKA kullanımı tarif edilmişti. Ekstübasyon sonrası postoperatif ağrı olması durumunda kullanmaları için hastalar HKA ile izlenmişti. HKA fentanil (Fentanyl, Janssen- Cilag) ile hazırlanmış, bolus doz:15mcg (3cc), kilitli kalma süresi:5dk, 1 saatlik maksimum 75mcg (5cc) olacak şekilde ayarlanmış, postoperatif 24 saat uygulanacak şekilde planlanmıştı. HKA'dan ilaç talebine karşın VAS skoru >4 olan hastalara kurtarıcı analjezik olarak 25 mg petidin order (Aldolan, LİBA)(günlük maksimum doz:200 mg) im edilmişti. Her hastaya postoperatif 20 mg tenoksikam (tilcotil, Deva), metoklopramid 2x10mg, parasetamol 4x1000mg rutin olarak devam edilmişti.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü ANOVA, normal dağılmayan veriler için de Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Zamana göre normal dağılmayan nicel verilerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Bu çalışma 01.01.2019 – 01.07.2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde torakotomi ya da VATS nedeniyle ameliyat olmuş %30 u kadın, %70 i erkek olmak üzere 60 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 18-75 yaşları arasında değişmekte olup ortalaması 54.87 ± 14.7 idi.

4.1. Grupların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Gruplara göre cinsiyet, ASA skorları ve yaş değişkenlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,050$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	p*
Cinsiyet						
Kadın	3 (20)	7 (46,7)	5 (33,3)	3 (20)	18 (30)	0,322
Erkek	12 (80)	8 (53,3)	10 (66,7)	12 (80)	42 (70)	
Asa						
I	5 (33,3)	11 (73,3)	7 (46,7)	8 (53,3)	31 (51,7)	0,171
II	10 (66,7)	4 (26,7)	8 (53,3)	7 (46,7)	29 (48,3)	
Yaş	$61,47 \pm 11,33$	$53,53 \pm 13,48$	$52,6 \pm 17,97$	$51,87 \pm 14,61$	$54,87 \pm 14,7$	0,154
	64 (33-75)	54 (25-74)	59 (18-74)	54 (23-74)	57 (18-75)	

* χ^2 : Ki-kare testi, ortalama \pm s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

4.2. Grupların Cerrahi Özelliklerinin Dağılımı

Gruplara göre cerrahi türleri ve süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Cerrahi ile İlgili Özelliklerin Değerlendirilmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Cerrahi türü					
Torakotomi	11 (73,3)	10 (66,7)	13 (86,7)	13 (86,7)	0,087
VATS	4 (26,7)	5 (33,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	
Cerrahi süre(dk)	$237,3 \pm 90,04$	$191 \pm 83,41$	$213,6 \pm 68,44$	$263,8 \pm 90,41$	0,112
	225 (100- 400)	150 (105- 360)	220 (130- 330)	270 (117- 400)	

χ^2 : Ki-kare testi, ortalama \pm s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

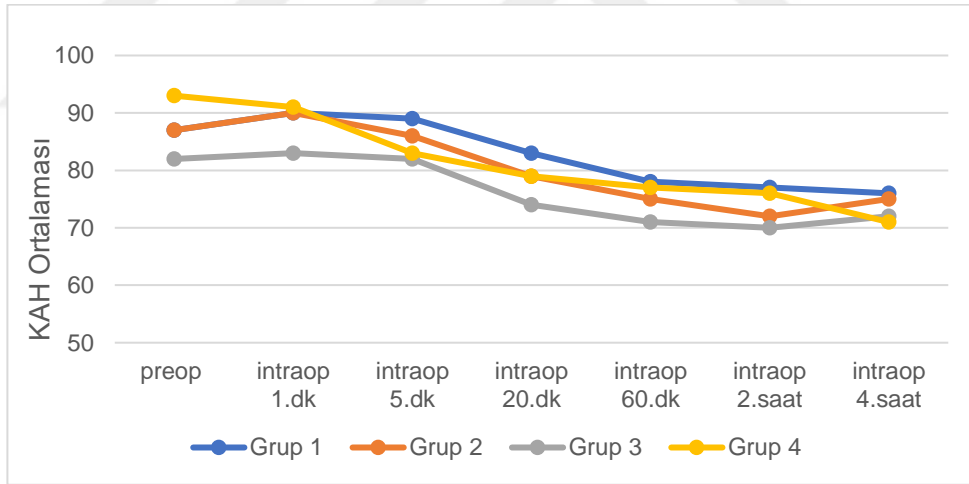
4.3. İntraoperatif Hemodinamik Değerlerin Değerlendirilmesi

Gruplara göre preoperatif, indüksiyon sonrası 1.dk, 5.dk, 20.dk, 60.dk, 2.saat ve 4.saat intraoperatif ölçülen KAH değerlerinde anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 3. İntraoperatif KAH Değerlerinin Karşılaştırılması

KAH	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
preOP	87,6 ± 11,0 89 (70 - 115) ^{CD}	87,6 ± 10,0 90 (72 - 102) ^D	82 ± 11,7 79 (65 - 112) ^C	93,4 ± 12,3 99 (69 - 110) ^C	0,056
İntraop 1.dk	90,1 ± 13,4 92 (61 - 108) ^C	90,6 ± 8,3 90 (75 - 105) ^C	84,6 ± 11,5 84 (60 - 109) ^{BC}	91,4 ± 10,2 92 (68 - 102) ^B	0,221
İntraop 5.dk	89,8 ± 13,6 88 (70 - 122) ^C	86,8 ± 7,4 87 (70 - 100) ^{CD}	82,4 ± 11,0 82 (65 - 102) ^{BC}	83,5 ± 10,5 86 (63 - 98) ^{AB}	0,532
İntraop 20.dk	83,6 ± 9,8 84 (69 - 96) ^{BD}	79,1 ± 7,3 80 (65 - 93) ^B	74,4 ± 15,1 71 (50 - 101) ^A	79,6 ± 12,0 79 (61 - 98) ^{AB}	0,219
İntraop 60.dk	78,7 ± 11,2 75 (65 - 104) ^A	75,5 ± 6,9 75 (61 - 85) ^A	71,4 ± 12,1 71 (48 - 89) ^A	77 ± 9,5 78 (60 - 94) ^{AC}	0,448
İntraop 2.Saat	77,7 ± 12,9 70 (65 - 110) ^A	72,5 ± 7,6 72 (60 - 86) ^A	70,8 ± 9,0 69 (56 - 85) ^A	76,6 ± 11,9 74 (58 - 98) ^A	0,382
İntraop 4.Saat	76,3 ± 17,3 69,5 (62-110) ^{ABC}	75,4 ± 7,8 71 (70 - 88) ^{ABD}	72,7 ± 8,3 75 (62 - 82) ^{AB}	72,5 ± 12,4 73 (54 - 90) ^A	0,942
p**	0,002	0,014	0,009	<0,001	

*Kruskal Wallis test istatistiği, **Friedman test istatistiği, a-c: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, A-D: aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)



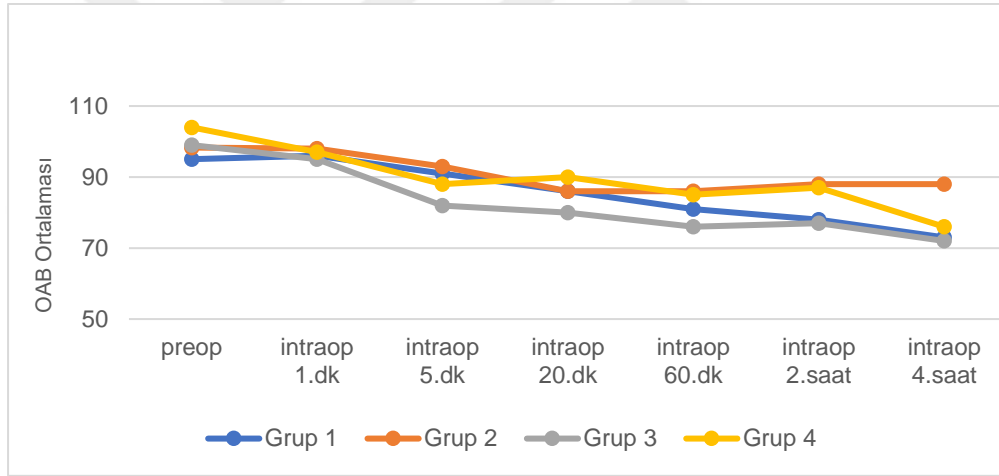
Şekil 4. İntraoperatif KAH Değerlerinin Grafiği

Gruplara göre preoperatif, indüksiyon sonrası 1.dk, 5.dk, 20.dk, 60.dk, 2.saat ve 4.saat intraoperatif ölçülen OAB değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 4. İntraoperatif OAB Değerlerinin Karşılaştırılması

OAB	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
Preop	95,9 ± 13,4 99 (64 - 117) ^{AB}	98,3 ± 8,0 101 (80 - 109) ^B	99,8 ± 16,1 96 (71 - 133) ^B	104,2 ± 11,3 100 (90 - 127) ^{BC}	0,591
1.dk	96,3 ± 12,5 100 (66 - 110) ^A	98,6 ± 11,9 99 (70 - 120) ^B	94,4 ± 9,9 95 (71 - 112) ^B	97,5 ± 14,7 98 (57 - 125) ^B	0,628
5.dk	91,3 ± 11,5 96 (63 - 106) ^{AB}	93,3 ± 8,4 94 (75 - 106) ^{AB}	82,7 ± 8,9 88 (67 - 92) ^{AB}	88,3 ± 11,1 90 (60 - 99) ^{AB}	0,051
20.dk	86,6 ± 9,5 88 (67 - 98) ^{AB}	86,5 ± 11,7 88 (59 - 100) ^{AB}	80,53 ± 10,8 81 (61 - 101) ^{AB}	90,6 ± 10,2 90 (75 - 111) ^{AB}	0,078
60.dk	81,6 ± 9,4 80 (65 - 97) ^B	86,2 ± 9,5 87 (63 - 99) ^A	76,3 ± 14,2 73 (62 - 105) ^{AB}	85,8 ± 9,8 86 (69 - 103) ^A	0,050
2.saat	78,0 ± 9,7 79 (60 - 95) ^{AB}	88,4 ± 13,0 91 (66 - 102) ^{AB}	77,4 ± 12,8 74 (61 - 112) ^{AB}	87,9 ± 13,8 90 (64 - 109) ^{AC}	0,050
4.saat	73,8 ± 6,2 73,5 (65 - 82) ^B	88,2 ± 15,1 90 (64 - 105) ^{AB}	72,1 ± 11,0 75,5 (60 - 90) ^A	76,3 ± 26,8 84 (0 - 99) ^A	0,083
p**	0,001	0,007	<0,001	<0,001	

*Kruskal Wallis test istatistiği, **Friedman test istatistiği, a-c: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, A-D: aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

**Şekil 5.** İntraoperatif OAB Değerlerinin Grafiği

Gruplara göre preoperatif, indüksiyon sonrası 1.dk, 5.dk, 20.dk, 60.dk, 2.saat ve 4.saat intraoperatif ölçülen oksijen saturasyonu (SpO₂) değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 5).

SpO ₂	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
preop	97,0 ± 1,1 97 (96 - 100) ^A	96,8 ± 1,3 97 (95 - 100) ^A	97,2 ± 1,6 97 (95 - 100) ^A	96,6 ± 1,4 97 (94 - 99) ^A	0,777
İntraop 1.dk	99,8 ± 0,5 100 (98 - 100) ^{AB}	99,4 ± 1,1 100 (97 - 100) ^B	99,4 ± 1,24 100 (96 - 100) ^{AB}	99 ± 1,8 100 (93- 100) ^{AB}	0,404
İntraop 5.dk	99,8 ± 0,3 100 (99 - 100) ^B	99,8 ± 0,5 100 (98 - 100) ^B	99,7 ± 0,5 100 (98 - 100) ^{AB}	99,4 ± 1,3 100 (95 - 100) ^B	0,703
İntraop 20.dk	99,4 ± 1,1 100 (96 - 100) ^{AB}	99,8 ± 0,4 100 (99 - 100) ^B	99,6 ± 0,9 100 (97 - 100) ^B	99,4 ± 1,1 100 (96 - 100) ^B	0,780
İntraop 60.dk	99,6 ± 0,8 100 (97 - 100) ^{AB}	99,7 ± 0,5 100 (98 - 100) ^B	99,4 ± 1,0 100 (97 - 100) ^{AB}	99,4 ± 1,06 100 (97 - 100) ^B	0,851
İntraop 2.saat	99,6 ± 0,6 100 (98 - 100) ^{AB}	99,6 ± 0,7 100 (98 - 100) ^B	99,4 ± 0,9 100 (97 - 100) ^{AB}	99,2 ± 1,2 100 (97 - 100) ^B	0,729
İntraop 4.saat	99,8 ± 0,3 100 (99 - 100) ^B	100 ± 0 100 (100 - 100) ^B	99,6 ± 0,5 100 (99 - 100) ^{AB}	99,8 ± 0,4 100 (99 - 100) ^B	0,387
p**	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Tablo 5. İntraoperatif SpO₂ Değerlerinin Karşılaştırılması

*Kruskal Wallis test istatistiği, **Friedman test istatistiği, a-c: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, A-D: aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

4.4. Postoperatif Hemodinamik Değerlerin Değerlendirilmesi

4.4.1. Postoperatif KAH Değerlerinin Değerlendirilmesi

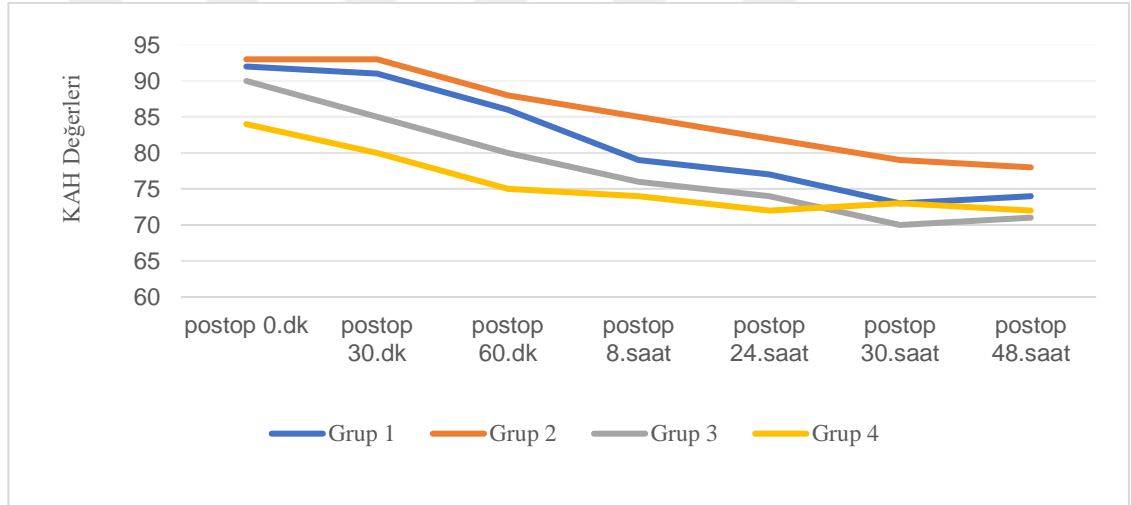
Gruplara göre postoperatif 30.dk ölçülen KAH değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,001). Grup 1'in ortancası 90, Grup 2'nin ortancası 91, Grup 3'ün ortancası 81 ve Grup 4'ün ortancası 80 olarak elde edildi. Gruplara göre postoperatif 60.dk ölçülen KAH değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,003). Grup 1'in ortancası 85, Grup 2'nin ortancası 87, Grup 3'ün ortancası 82 ve Grup 4'ün ortancası 70 olarak elde edildi. Gruplara göre postoperatif 8.saat ölçülen KAH değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,038). Grup 1'in ortancası 77, Grup 2'nin ortancası 85, Grup 3'ün ortancası 75 ve Grup 4'ün ortancası 70 olarak elde edildi. Farklılık Grup'4 ten kaynaklanmaktaydı ve Grup 1, Grup 2, Grup 3'e göre 30.dk, 60.dk ve 8.saatteki KAH değerleri Grup 4'te istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 9).

Tablo 6. Postoperatif KAH Değerlerinin Karşılaştırılması

*Kruskal Wallis test istatistiği, **Friedman test istatistiği, a-c: aynı harfe sahip gruplar arasında fark

KAH	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
Postop 0.dk	92,2±11,1 95 (73-110) ^C	93,4±9,5 91(78 - 110) ^C	90,4 ± 7,7 89(80 - 101) ^C	84,3 ± 8,8 82(75 - 103) ^A	0,051
Postop 30.dk	91,1 ± 9,7 90 (72 - 105) ^{aC}	93 ± 8,9 91(80-110) ^{aC}	85,0 ± 7,1 81 (77-98) ^{aBC}	80,4 ± 9,7 80(69-106) ^{bAB}	0,001
Postop 60.dk	86,9 ± 10,7 85(75 - 111) ^{aBC}	88,3 ± 9,2 87(74-110) ^{aBC}	80,8 ± 5,7 82(70-90) ^{abBC}	75,3 ± 10,6 70 (62 - 95) ^{bAB}	0,003
Postop 8.saat	79,0 ± 11,0 77(65-101) ^{abBC}	85,1 ± 8,5 85(70-102) ^{bBC}	76,4 ± 8,7 75(62-99) ^{abAB}	74,7 ± 12,9 70 (60 - 99) ^{aAB}	0,038
Postop 24.saat	77,8 ± 9,5 80 (62 - 92) ^{AB}	81,9 ± 9,3 82(69- 105) ^{AB}	73,4 ± 10,0 70 (59 - 99) ^{AB}	72,6 ± 12,6 65 (59 - 92) ^B	0,062
Postop 30.saat	73,3 ± 7,6 72 (62 - 88) ^A	79,4 ± 9,9 76(65 - 100) ^A	70,9 ± 7,7 70 (53 - 84) ^A	73,8 ± 13,4 70 (56 - 95) ^B	0,133
Postop 48.saat	74,2 ± 6,4 72 (65 - 88) ^A	78,4 ± 7 78 (67 - 90) ^A	71,4 ± 6,2 70 (61 - 83) ^A	72,2 ± 11,2 69 (60 - 90) ^B	0,050
p**	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

yoktur, A-D: aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)



Şekil 6. Postoperatif KAH Değerlerinin Grafiği

4.4.2. Postoperatif OAB Değerlerinin Değerlendirilmesi

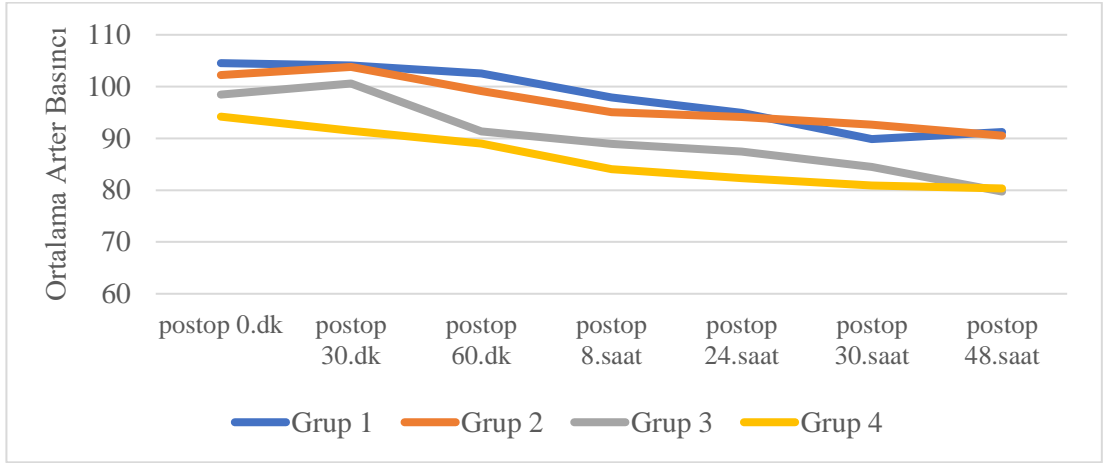
Gruplara göre postoperatif 0.dk OAB değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,028). Grup 1'in ortancası 105, Grup 2'nin ortancası 102, Grup 3'ün ortancası 101 ve Grup 4'ün ortancası 92 olarak elde edildi. Gruplara göre postoperatif 30.dk OAB değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,003). Grup 1'in ortancası 102, Grup 2'nin ortancası 104, Grup 3'ün ortancası 99 ve Grup 4'ün ortancası 91 olarak elde edildi. Gruplara göre postoperatif 60.dk OAB değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,001). Grup 1'in ortancası 102, Grup 2'nin ortancası 98, Grup 3'ün

ortancası 91 ve Grup 4'ün ortancası 88,5 olarak elde edildi. Gruplara göre postoperatif 8.saat OAB değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,002). Grup 1'in ortancası 98, Grup 2'nin ortancası 97, Grup 3'ün ortancası 90 ve Grup 4'ün ortancası 84 olarak elde edildi. Gruplara göre postoperatif 24.saat OAB değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,002). Grup 1'in ortancası 97, Grup 2'nin ortancası 96, Grup 3'ün ortancası 89 ve Grup 4'ün ortancası 80 olarak elde edildi. Gruplara göre postoperatif 30.saat OAB değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,001). Grup 1'in ortancası 90, Grup 2'nin ortancası 93, Grup 3'ün ortancası 87 ve Grup 4'ün ortancası 80 olarak elde edildi. Gruplara göre postoperatif 48.saat OAB değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,001). Grup 1'in ortancası 90, Grup 2'nin ortancası 90, Grup 3'ün ortancası 78 ve Grup 4'ün ortancası 80 olarak elde edildi (Tablo 10).

Tablo 7. Postoperatif OAB Değerlerinin Karşılaştırılması

OAB	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P*
Postop 0.dk	104,5 ± 7,6 105 (90 - 115) ^{aD}	102,2 ± 9,6 102 (81 - 115) ^{abB}	98,4 ± 12,0 101 (61 - 115) ^{abD}	94,2 ± 11,1 92 (75 - 113) ^{bC}	0,028
Postop 30.dk	104,0 ± 7,3 102 (95 - 120) ^{aCD}	103,8 ± 7,3 104 (90 - 112) ^{ab}	100,6 ± 11,3 99 (85 - 131) ^{abCD}	91,4 ± 9,3 91 (75 - 105) ^{bBC}	0,003
Postop 60.dk	102,5 ± 4,6 102 (97 - 110) ^{aBC}	99,1 ± 12,2 98 (71 - 114) ^{abAB}	91,3 ± 8,3 91 (74 - 105) ^{bBCD}	91,7 ± 12,8 88,5 (68 - 98) ^{bAB}	0,001
Postop 8.saat	97,9 ± 9,7 98 (78 - 120) ^{aABC}	95,0 ± 6,2 97 (80 - 105) ^{aAB}	88,9 ± 7,9 90 (72 - 100) ^{abABC}	84,0 ± 11,5 84 (65 - 100) ^{bAB}	0,002
Postop 24.saat	94,9 ± 8,9 97 (74 - 110) ^{aABC}	94,1 ± 5,7 96 (82 - 100) ^{aAB}	87,4 ± 8,9 89 (68 - 100) ^{abAB}	82,3 ± 10,5 80 (65 - 102) ^{bABC}	0,002
Postop 30.saat	89,8 ± 8,5 90 (72 - 101) ^{abA}	92,6 ± 5,1 93 (83 - 99) ^{aA}	84,4 ± 9,5 87 (70 - 110) ^{bAB}	80,9 ± 9,1 80 (68 - 100) ^{bAB}	0,001
Postop 48.saat	91,2 ± 9,1 90 (78 - 110) ^{bAB}	90,5 ± 6,4 90 (78 - 99) ^{bA}	79,7 ± 10,3 78 (65 - 100) ^{aA}	80,3 ± 10,8 80 (64 - 110) ^{aA}	<0,001
P**	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

*Kruskal Wallis test istatistiği, **Friedman test istatistiği, a-c: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, A-D: aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)



Şekil 7. Postoperatif OAB Değerlerinin Grafiği

4.4.3. Postoperatif SpO₂ Değerlerinin Değerlendirilmesi

SpO₂ ölçümlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir. Tüm ölçüm zamanlarında SpO₂ değerlerinin ortalama değerine göre gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 8. Postoperatif SpO₂ Değerlerinin Karşılaştırılması

SpO ₂	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P*
Postop 0.dk	99,6 ± 0,5 100 (99 - 100)	99,9 ± 0,2 100 (99 - 100)	99,4 ± 0,9 100 (97 - 100)	98,2 ± 5,1 100 (98 - 100)	0,172
Postop 30.dk	99,6 ± 0,4 100 (99 - 100)	99,7 ± 0,4 100 (99 - 100)	99,4 ± 0,9 100 (97 - 100)	99,6 ± 0,7 100 (98 - 100)	0,683
Postop 60.dk	99,6 ± 0,5 100 (99 - 100)	99,7 ± 0,4 100 (99 - 100)	99,4 ± 0,7 100 (98 - 100)	99,8 ± 0,3 100 (99 - 100)	0,169
Postop 8.saat	99,4 ± 0,6 100 (98 - 100)	99,8 ± 0,4 100 (99 - 100)	99,4 ± 0,8 100 (97 - 100)	99,6 ± 0,7 100 (98 - 100)	0,247
Postop 24.saat	99,4 ± 0,7 100 (98 - 100)	99,5 ± 0,7 100 (98 - 100)	99,4 ± 0,8 100 (97 - 100)	99,2 ± 1,2 100 (97 - 100)	0,930
Postop 30.saat	99,2 ± 0,8 99 (98 - 100)	99,4 ± 0,9 100 (97 - 100)	99,2 ± 1,0 99 (97 - 100)	99,1 ± 1,3 100 (96 - 100)	0,825
Postop 48.saat	97 ± 1,9 99 (92 - 100)	99,6 ± 0,8 100 (97 - 100)	98,9 ± 1,2 99 (97 - 100)	96,6 ± 2,1 100 (94 - 100)	0,367
p**	0,18	0,058	0,356	0,070	

*Kruskal Wallis test istatistiği, **Friedman test istatistiği, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

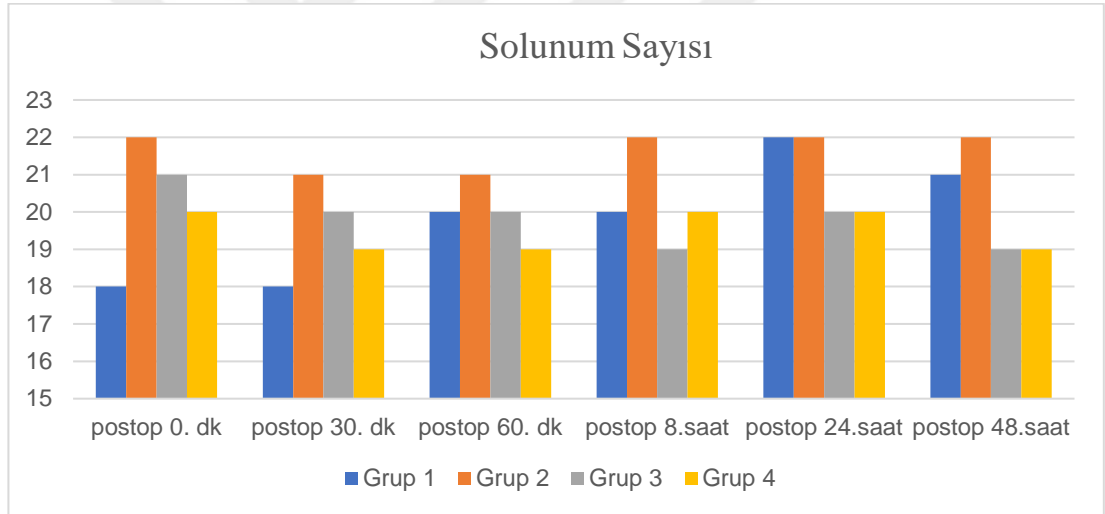
4.4.4. Postoperatif Solunum Sayısı (SS) Değerlerinin Değerlendirilmesi

SS ölçümlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir. Gruplar arasında 60.dk zaman dilimi dışında diğer zamanlarda SS değerlerinin ortalama değerine göre anlamlı fark vardı ($p<0,05$), fakat tüm değerlerin normal fizyolojik sınırlarda olması sebebiyle bu farkın klinik olarak bir önemi yoktu.

Tablo 9. Postoperatif SS Değerlerinin Karşılaştırılması

SS	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
Postop 0.dk	18,8 ± 1,9 18 (16 - 22) ^{ab}	21,2 ± 1,8 22 (15 - 22) ^b	20,3 ± 1,7 21 (16 - 23) ^{bAB}	18,8 ± 2,7 20(16 - 22) ^a	0,002
Postop 30.dk	19,4 ± 1,8 18 (18 - 22) ^{aAB}	21,2 ± 1,7 22 (15 - 22) ^b	19,6 ± 1,6 20 (16 - 22) ^{aA}	18,7 ± 4,1 19 (16 - 22) ^a	0,010
Postop 60.dk	20,0 ± 1,9 20 (17 - 22) ^A	21,2 ± 1,0 21 (18 - 22)	20,2 ± 1,6 20 (18 - 22) ^B	19,2 ± 2,1 19 (15 - 22)	0,091
Postop 8.saatt	20,1 ± 2, 21 (16 - 22) ^{abA}	21,2 ± 1,3 22 (17 - 22) ^b	19,2 ± 1,4 19 (16 - 22) ^{aA}	19,1 ± 2,6 20 (15 - 22) ^a	0,009
Postop 24.saatt	20,0 ± 2,3 22 (16 - 22) ^{abA}	21,4 ± 1,5 22 (16 - 22) ^a	19,4 ± 1,7 20 (15 - 22) ^{bAB}	19,2 ± 2,3 20 (15 - 22) ^b	0,005
Postop 48.saatt	20,4 ± 1,8 21 (17 - 22) ^{abA}	20,8 ± 1,1 22 (18 - 22) ^a	19,4 ± 1,7 19 (16 - 22) ^{bAB}	19 ± 2,6 19 (15 - 22) ^b	0,002
p**	0,013	0,588	0,021	0,292	

*Kruskal Wallis testi, **Friedman testi, a-b: preoperatif, 1.dk ve 48.saatt içerisinde aynı harfe sahip solunum sayıları arasında fark yoktur, A-C: Her bir grup içerisinde aynı harfe sahip zamanlar açısından hemodinamik değerleri arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

**Şekil 8.** Postoperatif SS Değerlerinin Grafiği

4.5. Postoperatif Ağrı Skorlarının Gruplara Göre Değerlendirilmesi

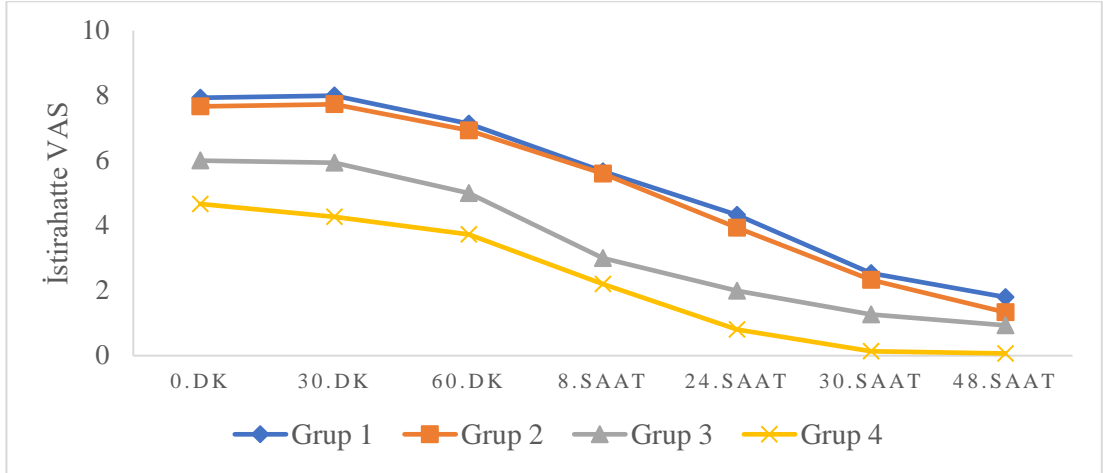
4.5.1. Postoperatif İstirahatte VAS (iVAS) Değerlerinin Değerlendirmesi

Gruplara göre postoperatif tüm zamanlarda iVAS değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). Gruplar arası değerlendirilmede Grup 1 iVAS değerleri 48.saat haricindeki diğer zamanlarda Grup 2 ile benzer, Grup 3 ve 4'ten yüksekti. Grup 2 iVAS değerleri; ilk 24 saatte Grup 3 ile benzer, Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksekti, 24-48. saatlerde ise hem Grup 3 hem de Grup 4'ten anlamlı olarak yüksekti. Grup 3 iVAS değerleri; tüm zamanlarda Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı düşük, ilk 24 saatte Grup 4'ten anlamlı olarak yüksek, 24. saatten sonra Grup 4 ile benzerdi. Tüm zaman dilimlerinde en düşük ağrı skorları Grup 4'te gözlemlendi (Tablo 6).

Tablo 10. iVAS Değerlerinin Karşılaştırılması

iVAS	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
Postop o.dk	7,9 ± 0,7 8 (7-9) ^{bc}	7,6 ± 0,7 8 (7-9) ^{bc}	6,0 ± 0,9 6 (4-7) ^{ac}	4,6 ± 1,6 5 (0-8) ^{ac}	<0,001
Postop 30.dk	8 ± 0,3 8 (7-9) ^{cc}	7,7 ± 0,8 8 (6-9) ^{bc}	5,9 ± 1,2 6 (3-8) ^{bc}	4,2 ± 1,4 4 (2-8) ^{abc}	<0,001
Postop 60.dk	7,1 ± 0,8 7 (6-9) ^{cc}	6,9 ± 0,5 7 (6-8) ^{bc}	5,6 ± 0,8 6 (4-7) ^{bc}	3,7 ± 1,3 4 (1-6) ^{abc}	<0,001
Postop 8.saat	5,6 ± 0,6 6 (4-6) ^{cBC}	5,6 ± 0,6 6 (4-6) ^{cBC}	3,8 ± 1,4 4 (2-7) ^{bc}	2,2 ± 1,3 2 (0-4) ^{aAB}	<0,001
Postop 24.saat	4,3 ± 0,9 4 (2-6) ^{cAB}	3,9 ± 0,9 4 (2-5) ^{bcAB}	2,6 ± 1,4 3 (0-5) ^{bAB}	0,8 ± 1,0 0 (0-3) ^{aA}	<0,001
Postop 30.saat	2,5 ± 1,4 2 (1-5) ^{bAB}	2,3 ± 1,1 2 (1-5) ^{bAB}	1,2 ± 1,2 1 (0-4) ^{aAB}	0,1 ± 0,3 0 (0-1) ^{aA}	<0,001
Postop 48.saat	1,8 ± 0,7 2 (1-3) ^{cA}	1,3 ± 0,7 1 (0-3) ^{bA}	0,9 ± 1,0 1 (0-3) ^{aA}	0,07 ± 0,2 0 (0-1) ^{aA}	<0,001
p**	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

*Kruskal Wallis test istatistiği, **Friedman test istatistiği, a-c: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, A-D: aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)



Şekil 9. iVAS Değerlerinin Grafiği

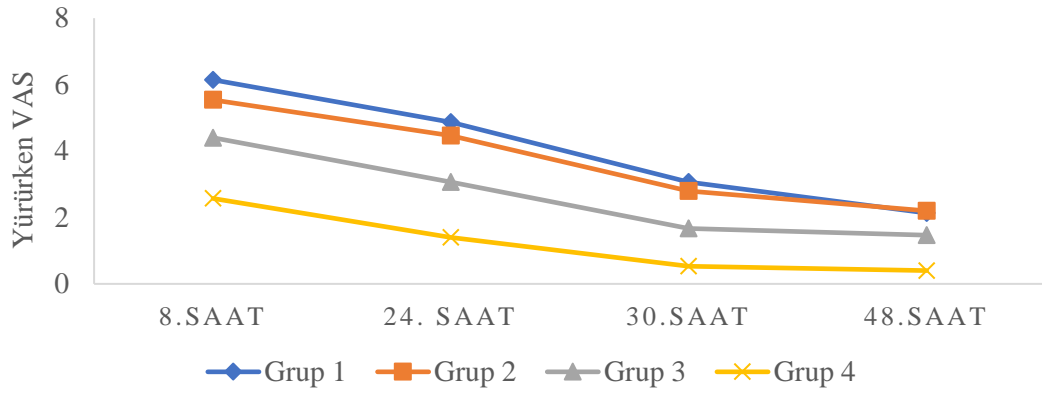
4.5.2. Postoperatif Yürürken VAS (yVAS) Değerlerinin Değerlendirmesi

Hastalar postoperatif ilk birkaç saat yürümedikleri için değerlendirme 8. saatten itibaren başlamıştır. Gruplara göre postoperatif 8.saat, 24. saat, 30. saat ve 48. saat yVAS değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). Grup 1 yVAS değerleri; tüm zamanlarda Grup 2 ile benzer, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grup 2 yVAS değerleri; 30. saatte Grup 3'ten de istatistiksel olarak anlamlı yüksek, diğer zamanlarda benzerdi, Grup 4'ten ise tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grup 3 yVAS değerleri; 48. saatte Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksek, diğer zamanlarda ise Grup 4'e benzerdi. Tüm zaman dilimlerinde en düşük ağrı skorları Grup 4'te gözlemlendi (Tablo 7).

Tablo 11. yVAS Değerlerinin Karşılaştırılması

yVAS	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
Postop 8.saat	6,1 ± 0,8 6 (4 - 7) ^{cC}	5,5 ± 0,7 6 (4 - 7) ^{bcB}	4,4 ± 1,3 4 (2 - 6) ^{abC}	2,5 ± 1,5 3 (0 - 5) ^{aA}	<0,001
Postop 24.saat	4,8 ± 1,1 5 (3 - 7) ^{cBC}	4,4 ± 1,3 4 (2 - 7) ^{bcB}	3,0 ± 1,5 3 (0 - 6) ^{abBC}	1,4 ± 0,9 1 (0 - 3) ^{aAB}	<0,001
Postop 30.saat	3,0 ± 1,7 3 (1 - 7) ^{cAB}	2,8 ± 1,2 3 (1 - 6) ^{cCA}	1,6 ± 1,3 1 (0 - 4) ^{abAB}	0,5 ± 0,6 0 (0 - 2) ^{aB}	<0,001
Postop 48.saat	2,1 ± 0,9 2 (1 - 4) ^{cC}	2,2 ± 1,8 2 (1 - 8) ^{bcA}	1,4 ± 0,9 1 (0 - 3) ^{bA}	0,4 ± 0,5 0 (0 - 1) ^{aB}	<0,001
p**	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

*Kruskal Wallis test istatistiği, **Friedman test istatistiği, a-c: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, A-D: aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)



Şekil 10. yVAS Değerlerinin Grafiği

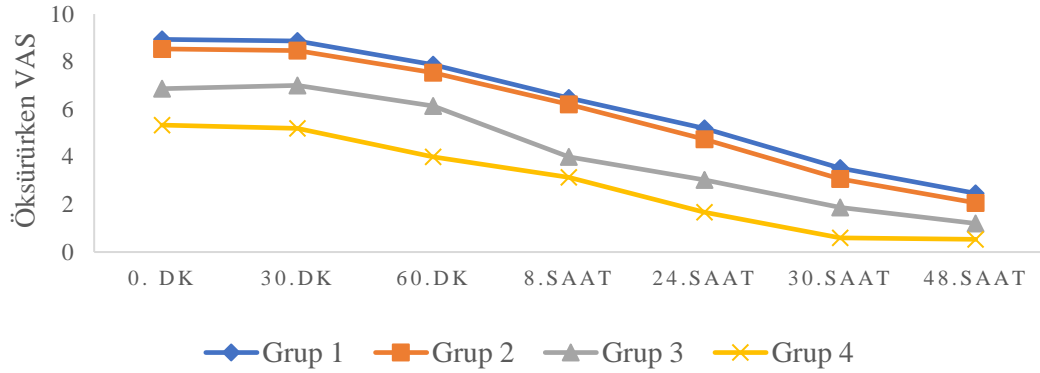
4.5.3. Postoperatif Öksürürken VAS (öVAS) Değerlerinin Değerlendirmesi

Gruplara göre postoperatif tüm zamanlarda öVAS değerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). Grup 1 öVAS değerleri; tüm zamanlarda Grup 2'ye benzer, Grup 3 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grup 2 öVAS değerleri; Grup 3'ten ilk 24 saatte istatistiksel olarak anlamlı yüksek, 24.-48. saatlerde ise Grup 3'e benzer, Grup 4'e göre ise tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Grup 3 öVAS değerleri; 24. saatte Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, diğer tüm zamanlarda ise Grup 4 ile benzerdi. İlk 24 saatte en düşük ağrı skorları Grup 4'te, 24.-48. saatte ise Grup 3 ve 4'te gözlendi (Tablo 8).

Tablo 12. öVAS Değerlerinin Karşılaştırılması

öVAS	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
Postop 0.dk	8,9 ± 0,7 9 (8 - 10) ^{bD}	8,5 ± 0,8 8 (8 - 10) ^{bD}	6,8 ± 1,2 7 (5 - 10) ^{aC}	5,3 ± 1,7 6 (0 - 8) ^{aB}	<0,001
Postop 30.dk	8,8 ± 0,6 9 (8 - 10) ^{bD}	8,4 ± 0,9 8 (6 - 10) ^{bD}	7,0 ± 1,2 7 (4 - 9) ^{aC}	5,2 ± 1,5 5 (2 - 8) ^{aB}	<0,001
Postop 60.dk	7,8 ± 1,0 8 (6 - 10) ^{bCD}	7,5 ± 0,6 8 (6 - 8) ^{bCD}	6,1 ± 0,9 6 (5 - 8) ^{aBC}	4,4 ± 1,1 4 (2 - 6) ^{aB}	<0,001
Postop 8.saat	6,4 ± 0,6 7 (5 - 7) ^{cBCD}	6,2 ± 0,9 6 (5 - 8) ^{cBCD}	4,8 ± 1,6 4 (2 - 7) ^{aBC}	3,1 ± 1,3 3 (1 - 6) ^{aAB}	<0,001
Postop 24.saat	5,2 ± 1,1 5 (3 - 7) ^{cABC}	4,7 ± 1,0 5 (3 - 7) ^{bcABC}	3,2 ± 1,6 4 (0 - 6) ^{bAB}	1,6 ± 1,1 2 (0 - 4) ^{aA}	<0,001
Postop 30.saat	3,5 ± 1,2 3 (2 - 6) ^{cAB}	3,0 ± 0,8 3 (2 - 5) ^{bcAB}	1,8 ± 1,1 2 (0 - 4) ^{abA}	0,6 ± 0,5 1 (0 - 1) ^{aA}	<0,001
Postop 48.saat	2,4 ± 0,6 3 (1 - 3) ^{cA}	2,0 ± 0,8 2 (0 - 4) ^{bcA}	1,5 ± 1,0 1 (0 - 4) ^{abA}	0,5 ± 0,5 1 (0 - 1) ^{aA}	<0,001
p**	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

*Kruskal Wallis test istatistiği, **Friedman test istatistiği, a-c: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, A-D: aynı harfe sahip zamanlar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)



Şekil 11. öVAS Değerlerinin Grafiği

4.6. Postoperatif Analjezik İlaç İhtiyacı ve Tüketim Değerlerinin Değerlendirilmesi

İT morfin uygulanan ve uygulanmayan hastalar postoperatif analjezik ilaç ihtiyaçları Petidin ve HKA ile karşılanmış olup ilk ilaç talep zamanı ve tüketim değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 13 ve Tablo 14’te gösterilmektedir. Gruplar arasında HKA’dan ilk ilaç talep etme zamanı ölçümleri dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). Gruplara göre HKA’dan total fentanil tüketimi değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). HKA’dan ilk ilaç talep süresi açısından Grup 3 ve Grup 4 karşılaştırıldığında birbirine benzer, Grup 1 ve Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulundu. Artan İT morfin dozları ile beraber HKA’dan fentanil tüketim miktarı anlamlı olarak düştü ($p < 0,001$).

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
HKA ilk ilaç talep etme zamanı(dk)	16,4 ± 14,2	33,0 ± 32,4	128,0 ± 59,5	178,3 ± 61,2	<0,001*
	15 (0 - 60) ^b	15 (5 - 120) ^b	120 (60 - 300) ^a	150 (0 - 250) ^a	
HKA total fentanil tüketimi(mcg)	518,6 ± 103,5 ^a	360,6 ± 103,6 ^b	192,0 ± 37,6 ^c	70,6 ± 29,9 ^d	<0,001**
	500 (300 - 700)	340 (250 - 600)	200 (135 - 300)	75 (0 - 100)	

Tablo 13. HKA’dan İlk Talep ve Tüketim Değerlerinin Karşılaştırılması

* χ^2 : Ki-kare testi,** F: Varyans analizi test istatistiği, a-d: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

Gruplara göre petidin tüketimi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,001$). Grup 1’in ortancası 125, grup 2’nin ortancası 100, grup 3’ün

ortancası 50, kontrol grubunun ortancası 25 olarak elde edilmiştir. Bu farklılık Grup 1'in ortancasının Grup 3'ün ve Grup 4'ün ortancalarından yüksek olarak elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. Grup 1'in postoperatif petidin tüketim değerleri; Grup 2'ye benzer, Grup 3 ve Grup 4'ten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Grup 2,3 ve 4'ün sonuçları benzerdi (Tablo 14).

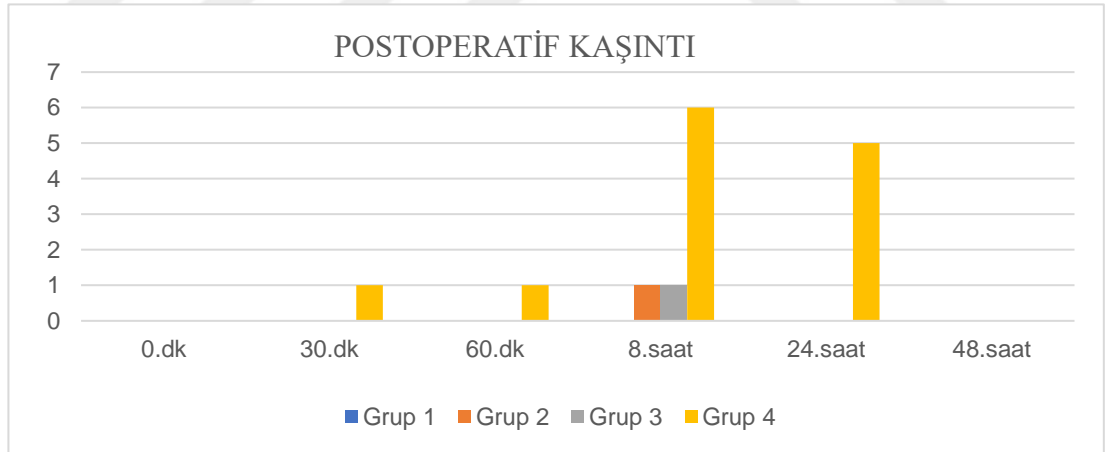
Tablo 14. Petidin Tüketimlerinin Karşılaştırılması

	Ortalama \pm s. sapma	Ortanca (min. – maks.)	p*
Grup 1	114,9 \pm 32,4	125 (50 - 150) ^a	0,001
Grup 2	92,8 \pm 46,4	100 (25 - 150) ^{ab}	
Grup 3	52,0 \pm 24,1	50 (25 - 100) ^b	
Grup 4	33,3 \pm 14,4	25 (25 - 50) ^b	

* χ^2 : Kruskal Wallis test istatistiği, a-b: aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

4.7. Postoperatif Kaşıntı Değerlerin Değerlendirilmesi

Gruplara göre postoperatif kaşıntı durumu karşılaştırıldığında tüm zaman dilimlerinde Grup1, Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Grup 4'te 8.saat ve 24.saat zaman diliminde kaşıntı gözlenen hasta sayısı yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Şekil 9).



Şekil 12. Kaşıntı Durumunun Gruplara Göre Değerlendirilmesi

4.8. Postoperatif Bulantı ve Kusma Değerlerin Değerlendirilmesi

Gruplara göre 8. Saatte hastalarda postoperatif bulantı-kusma sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). Grup 1'deki hastaların %20'sinde, Grup 2'de %6,7'sinde, Grup 3'te %32,3'ünde ve Grup 4'te %80'inde

bulantı-kusma gözlemlendi. Diğer tüm zamanlarda gruplarda bulantı-kusma sıklığı benzerdi ($p>0,050$).

Tablo 15. Bulantı ve Kusma Değerlerinin Karşılaştırılması

BULANTI	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	p*
Postop 0.dk						
Yok	15 (100)	15 (100)	15 (100)	15 (100)	60 (100)	---
Postop 30.dk						
Yok	13 (86,7)	14 (93,3)	13 (86,7)	13 (86,7)	53 (88,3)	0,714
Hafif	2 (13,3)	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,3)	6 (10)	
Orta	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)	1 (1,7)	
Postop 60.dk						
Yok	11 (73,3)	13 (86,7)	9 (60)	7 (46,7)	40 (66,7)	0,050
Hafif	4 (26,7)	1 (6,7)	6 (40)	3 (20)	14 (23,3)	
Orta	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)	4 (26,7)	5 (8,3)	
Kusma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	1 (1,7)	
Postop 8.saat						
Yok	12 (80) ^a	14 (93,3) ^a	10 (66,7) ^{ab}	3 (20) ^b	39 (65)	<0,001
Hafif	3 (20)	0 (0)	4 (26,7)	3 (20)	10 (16,7)	
Orta	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)	6 (40)	7 (11,7)	
Kusma	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	3 (20)	4 (6,7)	
Postop 24.saat						
Yok	13 (86,7)	13 (86,7)	12 (80)	5 (33,3)	43 (71,7)	0,051
Hafif	2 (13,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	5 (33,3)	11 (18,3)	
Orta	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	4 (26,7)	5 (8,3)	
Kusma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,7)	1 (1,7)	
Postop 48.saat						
Yok	15 (100)	14 (93,3)	14 (93,3)	15 (100)	58 (96,7)	0,558
Hafif	0 (0)	1 (6,7)	1 (6,7)	0 (0)	2 (3,3)	

* χ^2 : Ki-kare test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, ortalama \pm s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

4.9. Postoperatif İlk Gaz Çıkarma Zamanı Değerlerin Değerlendirilmesi

İlk gaz çıkarma zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Grup 4'te ilk gaz çıkarma süresi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundu ($p=0,006$). Diğer üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup 4'te beklenen sürede gaz-gaita çıkışı olmayan üç hastaya ameliyattan bir gün sonra lavman yapılarak gaz-gaita çıkışı sağlandığı kaydedildi (Tablo 16).

Tablo 16. İlk Gaz Çıkarma Sürelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
İlk gaz çıkarma Süresi(saat)	8 ± 3,0 8 (5 - 15) ^{ab}	6,6 ± 1,9 6 (4 - 10) ^a	9,0 ± 2,0 8 (7 - 15) ^{ab}	12,3 ± 6,6 12 (4 - 30) ^b	0,006

* χ^2 : Ki-kare test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

4.10. Postoperatif İlk Oral Alma Zamanı Değerlerin Değerlendirilmesi

Göğüs cerrahisi kliniğinde rutinde her hastaya majör bir komplikasyon olmadıkça postoperatif 6.saatte oral alım denenmekte olup tolere edenlerde beslenme devam edilmektedir. Tolere edemeyen hastalara ise 30-60 dk aralıklarla oral alım tekrar denenmektedir.

Gruplara göre postoperatif ilk oral alım zamanı parametresinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,018). Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark olmamasına karşın ilk oral alım zamanı Grup 4’te anlamlı olarak daha uzun bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. İlk Oral Alım Sürelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
İlk Oral Alım Süresi (saat)	7,2 ± 4,1 6 (4 - 20) ^b	5,8 ± 1,7 6 (3 - 8) ^b	7,6 ± 1,7 8 (5 - 12) ^{ab}	11,1 ± 7,0 8 (4 - 30) ^a	0,018

* χ^2 : Ki-kare test istatistiği, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum),

4.11. Postoperatif İlk Mobilizasyon Zamanı Değerlerin Değerlendirilmesi

Gruplar arasında ilk mobilizasyon süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. İlk Mobilizasyon Sürelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
İlk Mobilizasyon Zamanı(saat)	8,4 ± 4,3 8 (4 - 20)	6,8 ± 2,3 6 (3 - 10)	7,2 ± 2,6 7 (3 - 12)	7,4 ± 4,4 5 (3 - 16)	0,808

* χ^2 : Ki-kare test istatistiği, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

4.12. Taburculuk Sürelerinin Gruplar Arasında Değerlendirilmesi

Gruplar arasında taburculuk süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 19). Gruplar arası fark olmaması majör bir komplikasyon olmadıkça hastaların taburculuk sürelerinin standart olmasından kaynaklanmaktaydı.

Tablo 19. Taburculuk Sürelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p*
Taburculuk	6,4 ± 2,8	5,6 ± 2,7	5,4 ± 1,7	4,9 ± 1,6	0,385
Süresi(gün)	6 (3 - 12)	5 (2 - 10)	5 (3 - 9)	5 (3 - 8)	

*F: Varyans analizi test istatistiği, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)



5. TARTIŞMA

Torakal cerrahi sonrası ağrı yöntemleri; sadece ağrı tedavisi sağlamanın yanı sıra cerrahi sonrası akciğer fonksiyonlarının bozulması nedeniyle oluşabilecek ciddi pulmoner komplikasyonları ve stres yanıtını azaltarak, mortalite ve morbiditeyi diğer majör cerrahilere oranla daha fazla etkilemesi açısından oldukça önemlidir. Torakotomilerde diğer majör cerrahilerden farklı olarak postoperatif akciğer fonksiyonlarının iyileşmesindeki gecikme genellikle 24-72 saate kadar sürebilir hatta bu süreç bir haftaya kadar uzayabilir (40). Bundan dolayı derin solunumla FRC'nin sürdürülebilmesi, etkili öksürük ve erken mobilizasyon ile sekresyonların temizlenmesi, bunlara bağlı olarak daha hızlı iyileşme ve hastanede kalış süresinin daha kısa olması, etkin ağrı yönetiminin önemini daha da arttırmaktadır (40).

Akut ağrının yeterli tedavi edilmediği durumlarda %22-80 oranında postoperatif ağrı kronikleşmektedir (41). Kesi bölgesinde devam eden ağrı; hassasiyet, yanıcı, bıçak saplanır tarzda ya da dizestezi gibi nöropatik ağrı şeklinde görülebilmektedir (42). Posttorakotomi ağrı sendromu olarak bilinen bu durum, normal solunum aktivitesini kısıtlayan, hayat konforunu etkileyen, torakotominin en ciddi ve uzun süreli komplikasyonları arasında yer alır (43).

Klinik uygulamada opioidler postoperatif ağrı tedavisi için 'altın standart' olarak kabul edilir ve morfin bu konuda en sık kullanılan ilaçtır (44). Morfinin epidural uygulanmasının aksine İT uygulanması daha cazip bir rejyonel teknik olarak görülmektedir. Çünkü opioid, opioid μ reseptörlerinin etkili olduğu nöral dokuya yakın olacak şekilde beyin omurilik sıvısına verilir. Bu teknik epidural uygulamaya göre daha basit, hızlı olmakla beraber nispeten daha az teknik komplikasyon ve enfeksiyon riski taşımaktadır (45, 46).

Yapılan çalışmalar İT morfin uygulamasının torakotomi geçiren hastalarda etkili postoperatif analjezi sağladığı ve opioid tüketimini azalttığını göstermektedir (47-49).

Ögün ve ark. (50) torakotomide torakal epidural analjezi ile İT morfin uygulamasını karşılaştırdıkları bir çalışmada ilk 3 saatte torakal epidural grubu daha düşük VAS skorlarına sahip olsa bile her iki grubun VAS ortalamasının kurtarma analjezisi eşliğinin altında ($VAS < 4$) olduğunu, bu sebeple İT morfin uygulamasının torakal epidural analjeziye iyi bir alternatif olabileceğini bildirmişlerdir.

Yücel ve ark. (51) yaptığı bir çalışmada torakotomide İT morfinle (10mcg/kg) iv HKA morfin uygulamasını karşılaştırmışlar ve İT morfin uygulanan grubun ilk 48 saatte daha düşük ağrı VAS ve VRS skorlarına sahip olduğunu, akciğer fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu bildirmişlerdir.

İT morfinin posttorakotomi ağrı tedavisindeki etkinliğini araştıran başka bir çalışmada 200mcg İT morfin+20mcg fentanil ile kombine edilmiş ve kontrol grubuna göre dinlenme ve öksürme sırasındaki ağrı VAS skorlarının anlamlı düşük olduğu, HKA'dan ilk ilaç talep zamanı benzer olmasına karşın ilk 24 saatteki total ilaç tüketiminin morfin grubunda düşük olduğu belirtilmiştir (52).

Madi-Jebara ve ark. (53), torakotomi yapılan hastalarda sürekli torakal epidural analjezi (fentanil+bupivakain) uygulanan grup ile İT morfin (500mcg+5µg sufentanil) uygulanan grubu karşılaştırmışlar ve postoperatif 48 saat boyunca ağrı VAS skorlarını (< 4) benzer bulmuşlardır.

Literatüre bakıldığında İT morfinin torakal cerrahi sonrası ağrı üzerindeki etkisi çoğunlukla kontrol grubu ya da alternatif yöntemlerle karşılaştırılmıştır. Ancak İT morfin uygulamasında uygun doz aralığını karşılaştıran fazla çalışma bulunmamaktadır. Biz de etkinlik ve yan etki profili açısından optimum olabilecek dozu belirleyebilmek için klinik kayıtlarımızdan torakotomi ve VATS girişimleri sonrası ağrı kontrolünde yaygın uygulanan 3 farklı İT morfin dozunu (3mcg/kg, 5mcg/kg ve 8 mcg/kg), iv analjezi kullanılan kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Bu çalışmada, kliniğimizde uygulanan iv HKA'nın yanı sıra, 3 farklı dozda (3mcg/kg, 5mcg/kg ve 8 mcg/kg) İT morfin uygulamasının, intraoperatif hemodinamik değerlerine, postoperatif hemodinamik değerlerine, postoperatif ilk 48 saatte hastaların ağrı skorlarına, HKA'dan opioid tüketim dozları ve ilk talep

zamanına, ek analjezik ihtiyacına, postoperatif bulantı, kusma, kaşıntı ve diğer komplikasyonlara, ilk oral alım, mobilizasyon ve hastanede kalış sürelerine olan etkilerini anestezi kayıtlarından retrospektif olarak araştırdık.

Karaman ve ark.'nın (5) yaptığı bir çalışmada; histerektomilerde 5 µg/kg dozunda uyguladıkları İT morfinin perioperatif hemodinami ve stres yanıtı etkisini araştırmışlar, propofol-remifentanil indüksiyonundan sonra OAB'nin hem İT morfin hem de kontrol grubunda düştüğünü, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların intraoperatif hemodinamik verileri karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak 4 grupta da anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durumu intraoperatif propofol ve remifentanil infüzyon değişiklikleri ile hastanın hemodinamik verilerinin belli değerler arasında tutulmasına bağladık.

İT morfinin düşük dozları hemodinamiyi pek etkilemezken, yüksek dozları iletimi bozarak ve vagal tonusu arttırarak bradikardi ve hipotansiyon yapabilir. Elgendy ve ark.'nın (54) yaptığı bir çalışmada aort kapak replasmanı operasyonu olan hastalarda 7mcg/kg İT morfin uygulamasının kontrol grubuna göre postoperatif hemodinamik değerlerini karşılaştırmışlar, KAH ve OAB değerlerini İT morfin grubunda düşük bulduklarını, fakat her iki grup arasında santral venöz basınç ve kardiyak indeks açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Buna karşın İT morfinin iyi analjezi sağladığını ve postoperatif etkin analjezinin hemodinamik stabilite sağlayıp kardiyak komplikasyonları azaltacağını vurgulamışlardır.

Çalışmamızda hastaların postoperatif KAH ve OAB değerleri incelendiğinde değerler fizyolojik sınırlarda olmasına rağmen İT morfin uygulanan 3 grubun kontrol grubuna kıyasla daha düşük seyrettiği bulundu. Ayrıca erken postoperatif dönemden itibaren 48.saate kadar tüm zaman dilimlerinde 8mcg/kg İT morfin uygulanan grubun en düşük OAB ve KAH değerlerine sahip olduğunu bulduk, aynı zaman dilimlerindeki ağrı VAS skorlarında daha düşük olması nedeniyle bu değerleri morfinin direk vagal stimülüs gibi etkilerinin yanı sıra postoperatif ilk zamanlardan itibaren başlayan etkili analjeziye de bağladık.

İT opioidler kullanılarak hastaların postoperatif ağrı VAS skorlarının ve analjezik ihtiyaçlarının azaldığı yapılan tüm çalışmalarda ortak görüş olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmalardaki İT morfinin analjezik etkinliği ya ağrı skorları ya da postoperatif opioid tüketimi ile değerlendirilmiştir.

Askar ve ark. (1), torakotomide 10mcg/kg İT morfin ile kontrol grubunu karşılaştırdığı bir çalışmada İT morfinin etkisinin 1 saat içinde başlayıp 4.saatte yeterli analjezi düzeye ulaştığını (istirahatte VAS 1.1 ± 1.3), postoperatif 10.dk'ya göre 4.saat, 24.saat ve 48.saatte öksürürken ve yürürken ağrı skorlarının anlamlı olarak düşük bulduklarını bildirmişlerdir.

Torakotomide 200 mcg İT morfin ile 300 mcg İT morfinin karşılaştırıldığı çalışmada postoperatif ağrı NRS skorları; dinlenirken 10.dk'da ortalama 5, 2.saatte 3, öksürmede ise ortalama 1.saatte 5, 2.saatte 4 bulunmuştur. Her 2 grup arasında ağrı skoru ve meperidin tüketimi açısından fark bulunmamıştır (55). Bu çalışmada kullanılan İT morfin dozları yaklaşık olarak bizim çalışmamızda 3mcg/kg İT morfin uygulanan gruptaki toplam doza denk gelmektedir. Bizim çalışmamızda 3mcg/kg İT morfin uygulanan grupta öksürürken ağrı VAS skorları 30.dk'da 8, 24.saatte ise 5 idi. Bu ağrı skorları yukarıdaki çalışmada belirtilen değerlerden yüksekti. Bizim çalışmamızda toplam doz kiloya göre hesaplanırken, onların çalışmasında değişik kilolardaki hastalara sabit doz kullanılmış olup çalışmalar arasındaki benzer saatlerdeki ağrı skorlarındaki farklılık bundan kaynaklanıyor olabilir. Suksampong'un bu çalışmasında mevcut dozlar torakotomide postoperatif ağrı yönetimi için yeterli görülse bile bizim çalışmamızda 3mcg/kg İT morfinin kontrol grubuna benzer ağrı skorları ve tamamlayıcı analjezi miktarının diğer gruplara göre yüksek olması oluşturduğu analjezinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Liu ve ark. (6) torakotomilerde İT yoldan morfin (Grup M, 0,5 mg), sufentanil (Grup S, 0,05 mg) ve bunların kombinasyonlarını (Grup SM, 0,5 mg morfin+0,05 mg sufentanil) uyguladıkları çalışmada ilk 3 saatte sufentanil grubunda daha düşük ağrı VAS skorları olmasına karşın 8.saatten sonra morfin eklenen grupların ağrı VAS skorlarını (Grup M, 22.7 ± 1.6 ve Grup SM, 16.3 ± 5) daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir (etkili analjezik değerlendirme $VAS < 30/100$ olarak değerlendirilmiş).

Bizim çalışmamızda da 5mcg/kg ve 8mcg/kg İT morfin uygulanan gruptaki hastaların ağrı VAS skorları 8.saattten itibaren <4 olarak bulundu. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farklı olarak; sufentanilin etkisinin hızlı başlaması ve morfinin etkisinin uzun sürmesi özelliğinden faydalanmayı amaçlayarak morfin ve sufentanili kombine kullanmış olmaları ve erken postoperatif dönemde daha düşük ağrı skorlarına sahip olmalarıydı.

Postoperatif ağrı tedavisi amacıyla, İT opioid uygulamasında, hangi opioidin kullanılacağı ve hangi dozun kullanılması uygun olacağı konusunda ortak bir karara varılamamıştır (56). Yapılan bazı çalışmalarda İT morfin için uygun doz aralığının 0.1-0.6 mg arasında olduğundan bahsedilmiştir (57). Gwartz ve ark.'nın (58) yaptığı geniş çaplı bir araştırmada, düşük doz İT morfinin (0.1-0.25 mg) sezaryen ve laparoskopik kolesistektomide postoperatif ağrının yönetiminde etkili, uygun ve basit bir metot olduğu, daha büyük ve ağırlı ameliyatlarda örneğin abdominal, spinal, torasik cerrahilerde postoperatif etkili analjezi sağlamak için fazla dozda morfinin gerekli olduğu belirtilmiştir. Ratmell ve ark. (59) yaptıkları çalışmada 0.5 mg İT morfinin torakotomiler için yeterli analjezi sağladığını ve minimal yan etki oluşturduğunu tespit etmiştir. Kardiyak cerrahi gibi majör cerrahilerde ise postoperatif analjezi için 2 mg gibi çok yüksek dozlara ihtiyaç olmuştur (48).

Çalışmamızda etkin ağrı tedavisi değerlendirilirken VAS<4 eşik seviye olarak alındı. Postoperatif dönem ilk 8 saat istirahatte/öksürürken/yürürken ağrı VAS skorları 5mcg/kg İT morfin ve 8mcg/kg İT morfin gruplarında 4'ün altındaydı. Yapılan incelemelerde İT morfinin artan dozları ile daha düşük ağrı skorları saptandı. Çalışmamızdaki ağrı VAS skorları incelendiğinde ilk 8 saatte en düşük skorlar 8mcg/kg uygulanan grupta gözlenmesine karşın 8-48 saatteki ağrı skorları 5mcg/kg uygulanmasıyla benzer bulundu. Tüm zamanlarda yürürken ve öksürürken ölçülen ağrı VAS skorlarının 5mcg/kg ve 8 mcg/kg uygulanan grupta düşük olması sonucunda bu dozların torakotomi ve VATS girişimleri için etkin analjezi oluşturacağı kanaatindeyiz.

Postoperatif analjezi amacıyla morfinin sistemik kullanılmasında, etki süresi yaklaşık 3-4 saat olup tekrarlanan dozlara ihtiyaç duyulur. Spinal aralığa yapılan morfinin

analjezi süresinin sistemik uygulanmasına göre çok uzun (12-36 saat) olduğu bilinmektedir (60).

Bu konu ile ilgili olarak, Karaman ve ark.'nın (5) abdominal histerektomilerde yaptıkları çalışmalarında 5 µg/kg İT morfinin postoperatif 20 saat boyunca ağrı skorunu ve analjezik gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir. Manson ve ark. (7) ise İT morfin (0,2 mg) ve sufentanil (0,02 mg) kombinasyonunun etkin olduğu süreyi tespit etmek için çalışmalarını 72 saate yaymışlar ve postoperatif ağrı skoru ve analjezik gereksinimini erken postoperatif derlenme dönemi de dahil olmak üzere ilk 24 saat boyunca düşük bulmuşlardır. Genel olarak çalışmalarda İT morfinin etki süresi 12-24 saat sürdüğü gösterilse de, 24 saatin üstünde etki gösterdiğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (61).

Çalışmamızda kliniğimizde 5mcg/kg ve 8mcg/kg İT morfin kullandığımız hastalarda 48 saate kadar etkin analjezi sağladığımızı saptadık.

Kuczkowski ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada, ciddi ağrılı ameliyatlarda İT opioidin tek doz uygulama ile uzun süreli analjezi sağladığı ve postoperatif taşınması zor, ağır ve pahalı olan HKA cihazına gerek kalmadığı belirtilmiştir. Ekonomik nedenlerle HKA uygulanamaması durumunda, İT morfinin HKA'ya alternatif, ucuz postoperatif analjezi tekniği olabileceği ileri sürülmüştür.

İT morfin kullanımı ile postoperatif analjezik kullanımının azaldığı tüm çalışmalarda ortak sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Meylan ve ark.'nın (63) yaptığı İT morfin uygulanan 27 çalışmayı içeren bir meta-analizde, heterojeniteyi engellemek için torakal ve kardiyak cerrahi olan altı çalışma ve abdominal cerrahileri içeren 5 çalışma postoperatif analjezik tüketimi açısından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Torakal ve kardiyak cerrahi yapılan hastalarda; ortalama 500 mcg İT morfin kullanılmış, postoperatif morfin tüketimi ise 24 saatte İT morfin uygulanan grupta 24mg'ken, kontrol grubunda 34,5 mg olarak belirtilmiştir. 24.-48.saatte morfin tüketimi yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde İT morfin uygulanan grupta düşük olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızdaki grupları postoperatif ek analjezik talep ve tüketimi açısından karşılaştırdığımızda; Grup 3 ve Grup 4'teki hastaların HKA'dan ilk ilaç talep etme zamanları benzer olup Grup 1 ve 2'ye göre daha uzun süre olarak saptadık. HKA'dan 48 saatlik total fentanil tüketimi ise Grup 1'de en yüksek olup uygulanan İT morfin dozlarının artması ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştı. Kurtarıcı analjezik olarak kullanılan petidin tüketimi ise yine artan İT morfin dozları ile azaldığı bulundu. 3mcg/kg İT morfin kullanılan grupta kurtarıcı analjezinin ve HKA'dan fentanil tüketiminin kontrol grubuyla benzer miktarda ve yüksek olması, buna karşın öksürürken ve yürürken VAS değerlerinin ilk 24 saatte >4 olmasından dolayı bu dozun torakotomi ve VATS işlemleri için 5 ve 8mcg/kg İT morfin dozları gibi etkin analjezi sağlayamadığını düşünmekteyiz.

İT morfinin BOS'ta sefale göçü torasik ve kardiyak cerrahiler için faydalıdır çünkü bu sayede etki alanı enjekte edildiği lomber alanla sınırlı kalmayacaktır. Bununla beraber bu durum morfinin özellikle postoperatif solunum depresyonu gibi artan yan etki insidansı ile ilişkilidir (64). Solunum depresyonu İT morfin uygulanmasının en korkulan komplikasyonlarından birisidir. Geç solunum depresyonu en sık İT morfin enjeksiyonundan 6-11 saat sonra görülür (65). Literatürde İT opioidlere bağlı solunum depresyonu görülme sıklığı kullanılan ilacın tipi ve dozuna bağlı olmakla beraber insidans %0-33 arasında değişmektedir (6, 66, 67).

Gray ve ark. (64), 50 hasta ile yaptıkları çalışmada 10 mcg/kg İT morfin aldıktan 6,5 saat sonra solunum depresyonu yaşayan bir hasta bildirmişlerdir. Zackova ve ark. (67) 0.5 mg İT morfin ve 25 µg fentanil yapılan bir hastada ciddi solunum depresyonu bildirmişlerdir. Gehling ve ark. (68) tarafından yapılan 28 çalışmanın meta-analizinde, İT morfin >0,3 mg dozda uygulandığında daha düşük dozlara kıyasla daha fazla solunum depresyonu olduğu belirtilmiştir (morfin <0.3 mg olan çalışma gruplarında görülme sıklığı 2/247 (% 1) iken morfin ≥ 0.3 mg olanlarda 7/80 (% 9)). Obstetrik olmayan çeşitli cerrahi operasyonlarda İT morfin uygulanan 5.969 erişkin hastanın büyük bir prospektif değerlendirmesi yapılan bir çalışmada ise solunum depresyonu insidansını %3 olarak bildirmişlerdir (58). Mason ve ark. (52), 200 mcg İT morfin grubunu kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve postoperatif spirometrik ölçümlerde fark olmadığını bildirmişlerdir. Yine başka bir çalışmada

posttorakotomi ağrı tedavisi için 10 mcg/kg İT morfin uygulanan grup kontrol grubunun postoperatif respiratuar parametreleri arasında bir fark olmadığı bildirilmiştir (1). Chaney ve ark. (69) yaptığı bir çalışmada İT morfin uygulanan grupta morfinin solunum depresyonu ve sedatif etkilerinden dolayı ekstübasyonun geciktiğini bildirmişlerdir. Fakat bu çalışmada 4mg gibi çok yüksek doz İT morfin kullanılmıştır. Suksompong ve ark. (55), 0,3 mg İT morfin uyguladıkları bir hastada ekstübasyondan 44 dk sonra solunum depresyonu (SS<10 soluk/dk, PaCO₂:60.9 mmhg) gelişmiş ve nalokson uygulamak zorunda kaldıklarını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda solunum depresyonu SS<10/dk ve/veya SpO₂<90 olarak tanımlandı. İT morfin uygulanan ve uygulanmayan gruplarda hiçbir hastada solunum depresyonuna rastlanmadı.

İT opioid uygulamalarından sonra kaşıntı yaygındır ve sistemik ilaç uygulamalarına göre daha sık gözlenir (70). Kaşıntı insidansı doz bağımlı olup opioid dozuna göre artmaktadır (71, 72).

25 çalışmayı içeren bir meta-analizde İT morfin uygulanan hastaların %37sinde kaşıntı görüldüğü bildirilmiştir. (58). Szarvas ve ark.'nın (61) nöroaksiyel opioidlere bağlı kaşıntının patofizyolojisini ve tedavisini gözden geçirdiği bir çalışmada bildirilen insidans %30 ile %100 arasında değişmektedir. Nöroaksiyel opioidlere bağlı kaşıntının kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber kaşıntının nalokson ile geri döndürülebilir olması, opioid reseptör aracılı bir mekanizmanın varlığını desteklemektedir (73, 74).

Girgin ve ark.'nın (75) yaptığı bir çalışmada sezaryen vakalarında İT olarak 100-400 mcg aralığında değişen dozlarda morfin uygulamışlar, kaşıntının İT morfin dozu ile doğru orantılı olarak arttığını bulmuşlardır. Gehling ve ark.'nın (76) yaptığı bir meta-analizde 0,3 mg veya daha fazla İT morfinin daha yüksek dozlarının, 0.3 mg'dan daha düşük dozlara kıyasla kaşıntı insidansını artırdığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da postoperatif 8.saatte ve 24.saatte Grup 4'te istatistiksel olarak

anlamli düzeyde kaşintı fazlaydı. 8.saatte Grup 2'de bir hastada, Grup 3'de bir hastada ve Grup 4'te altı hastada kaşintı olduğu kaydedildi.

Çalışmamızda tüm zamanlarda İT morfin uygulanan 45 hastanın 9'unda kaşintı görüldüğu kaydedildi. Yüksek doz İT morfin uygulanan grupta sayıca kaşintı fazla olmasına rağmen kaşintı sıklığı (%20) literatüre göre daha az olduğu göze çarpıyordu. Bunun sebebi cerrahi esnasında kullanılan ve opioidlere bağlı kaşintının tedavisinde yeri olan deksametazon, ondansetron ve propofol infüzyonu olabilir. Spinal anestezi altında sezaryen operasyonu olan tüm hastalarda yapılan bir çalışmada İT morfin verilirken bir gruba ekstra 8 mg intratekal deksametazon verilmiş ve deksametazon alan grupta kaşintı daha az görülmüştür (77). Yine İT morfin uygulanan başka bir çalışmada ondansetron uygulanan grupta plasebo uygulanan gruba göre daha az kaşintı görüldüğu sonucuna varılmıştır (78). Bu çalışmalar bizim hastalarda daha az kaşintı olması sonucunu desteklemektedir.

İT morfin uygulanmasının bir diğer komplikasyonu olan bulantı kusma insidansı büyük ölçüde değişmektedir ve patogenezinde birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir (79). Yapılan araştırmalar sonucunda morfinin İT uygulanmasına bağlı BOS içinde sefale göçü ve area postremada bulunan opioid reseptörleri ile etkileşiminin bulantı kusmaya yol açtığı düşünölmektedir (80). Ayrıca vestibuler sistemin harekete duyarlı hale gelmesi ve mide boşalmasının gecikmesine yol açması bu duruma katkıda bulunur (81).

Gwartz KH ve ark.'nın (82) yaptıkları çalışmada 5969 hasta incelenmiş,bulantı-kusma oranı %25 olarak rapor edilmiştir. Dahl ve ark. (83), bir meta-analizde, 0.05 ve 0.25 mg arasında değişen dozlarda İT morfin alan hastalarda bulantı ve kusma insidansını sırasıyla %41 ve % 19 olarak bildirmiştir. Yine aynı çalışma morfin dozunun artırılmasının, postoperatif bulantı ve kusma riskini artırdığını göstermiştir (83).

Bizim çalışmamızda hastalar postoperatif derlenmeden 48.saate kadar bulantı-kusma açısından değerlendirildi. Özellikle postoperatif 8.saatte bulantı oranları İT morfin uygulanan Grup 2,3 ve 4'te sırasıyla %6,7, %32,3 ve %80'di. 8mcg/kg İT morfin

uygulanan grupta bulantı istatistiksel olarak anlamlı fazlaydı. Ayrıca Grup 4'teki hastaların %20'si kusmuştu. Bu bulgular İT morfinin bulantı-kusma yan etkisinin doz bağımlı olduğunu ve doz arttıkça risk arttığını desteklemektedir.

Tüm zaman dilimleri incelendiğinde en çok bulantı kusma 8.saatte görüldü. Kaşıntı oranını da yine 8.saatte en yüksek tespit etmiştik. Slappendel ve ark. (84) spinal anestezi altında total kalça cerrahisi geçiren hastalara 25-200 mcg İT morfin uygulamışlar ve bizim sonuçlarımıza benzer şekilde en yüksek kaşıntı insidansını postoperatif 6-9. saatler arasında gördüklerini görmüşlerdir. Bunun sebebini İT uygulanan morfinin pik etkisinin bu saatlere denk gelmesi olabilir.

İT opioid uygulamalarından sonra idrar retansiyonu sık olarak gözlenmektedir (85). Bu yan etki İT morfin uygulandıktan hemen sonra görülebilir ve 14-16 saat sürebilir. İT morfin uygulanmasına bağlı üriner retansiyon muhtemelen sakral omurilikte bulunan opioid reseptörlerle ilişkilidir. Bu etkileşim belirgin detrusor kası gevşemesine ve maksimal mesane kapasitesinde artışa neden olan sakral parasempatik inhibisyona bağlıdır (86).

Spinal anestezi altında ortopedik cerrahi geçiren hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 0.2 mg İT morfin uygulaması 25 mcg İT fentanil ile karşılaştırılmış, morfin grubunda üstün analjezik etkisine karşın idrar retansiyonu riskinin arttığı ve kateterizasyon süresinin uzadığı bildirilmiştir (87). Çalışmamıza dahil olan tüm hastalar 24 saat üriner kateterizasyon ile izlendiğinden bu yan etki değerlendirilememiş olup sonraki saatlerde de gözlendiğine dair bir kayda rastlanmadı.

Opioidler bağırsak tonusunu artırır ve intestinal motiliteyi azaltırlar. Bunun sonucunda mide boşalması gecikir, konstipasyon, gastrik distansiyon veya paralitik ileus gelişebilir (88). Mide boşalmasında gecikme, enteral beslemeye yeniden başlamayı geciktirebilir, oral yoldan uygulanan ilaçların biyoyararlanımını değiştirebilir ve daha büyük kalan mide hacimleri ile sonuçlanarak bulantı ve kusma riskini artırabilir (89).

Elektif kalça artroplastisi geçiren hastalarda İT bupivakain (17,5 mg) ve İT morfin (0,6 mg)+İT bupivakain (17,5 mg) kombinasyonunun mide boşalması üzerine etkilerini karşılaştıran çalışmada 0,6 mg İT morfin kullanılan grupta postoperatif mide boşalmasının geciktiği bildirilmiştir (90).

Çalışmamızda İT morfinin gastrointestinal motilite üzerindeki etkilerini araştırmak için postoperatif ilk gaz çıkarma süreleri incelenmiş olup 8mcg/kg İT morfin uygulanan grup diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu. Bu doz mevcut çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde 8mcg/kg İT morfin uygulanan hastaların operasyon sonrası ilk oral alım zamanları diğer gruplara göre daha uzun süre olduğu görüldü. Aksi bir durum olmadıkça kliniğin rutininde hastanın postoperatif 6. saatte beslenmeye başlanmasına rağmen oral alımın gecikmesinin bu grupta bulantı kusma oranının yüksek olmasına bağlı hastanın beslenmeyi tolere edememesi ve gaz çıkarma süresinin uzun olması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda torakotomi ve VATS operasyonlarında kliniğimizde kullanılan dozlardan en etkin analjezi sağlayan İT morfin dozunu belirlemek amacıyla kayıtlarımız incelendi. 3mcg/kg, 5mcg/kg ve 8mcg/kg İT morfin uygulanan hasta grupları hem kendi aralarında hem de İT morfin uygulanmayan iv analjezi kullanılan hasta grubu ile; ağrı skorları, ek analjezik ihtiyaçları ve yan etkiler açısından karşılaştırıldı.

3mcg/kg İT morfin kullanımında postoperatif analjezi, diğer gruplara göre daha fazla ek analjezik uygulaması gerektirecek düzeyde yetersiz bulundu. 5mcg/kg ve 8mcg/kg İT morfin uygulanan hastalarda ise erken postoperatif dönemden itibaren benzer ve çok iyi derecede ağrı kontrolünün sağlandığı saptandı. Bununla beraber 8mcg/kg İT morfin grubunda bulantı-kusma, kaşıntı, ilk oral alımın ve gaz çıkarmanın gecikmesi yan etkilerin insidansı diğer gruplara göre oldukça yüksekti.

Postoperatif 48 saatte yeterli analjezi sağlanması ve düşük yan etki profili nedeniyle karşılaştığımız dozlar arasında torakotomide ve VATS girişimlerinde postoperatif analjezi için kullanılacak optimal İT morfin dozunun 5mcg/kg olduğu sonucuna ulaştık.

7. KAYNAKLAR

1. Askar FZ, Kocabas S, Yucel S, et al. The efficacy of intrathecal morphine in post-thoracotomy pain management. *J Int Med Res* 2007;35(3):314-22.
2. Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin North Am* 2000;18(3):575-99.
3. Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin North Am* 2000;18(3):575-99.
4. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2008;107(3):1026-40.
5. Karaman S, Kocabas S, Uyar M et al. Intrathecal morphine: effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy. *Adv Ther* 2006;23(2):295-306.
6. Liu N, Kuhlman G, Dalibon N et al. A randomized, double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus IV morphine patient-controlled analgesia for postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2001;92(1):31-6.
7. Mason N, Gondret R, Junca A, Bonnet F. Intrathecal sufentanil and morphine for post-thoracotomy pain relief. *Br J Anaesth* 2001;86(2):236-40.
8. Murphy PM, Stack D, Kinirons B, Laffey JG. Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2003;97(6):1709-15.
9. Niewiński G, Figiel W, Grąt M et al. A Comparison of Intrathecal and Intravenous Morphine for Analgesia After Hepatectomy: A Randomized Controlled Trial. *World J Surg* 2020:1-10.
10. Erdine S. Ağrı Toksonomisi. Raj PP. İstanbul Alemdar Ofset; 2000. 47-8 p.
11. Honorio Benzon JR. Practical Management of Pain. Philadelphia, Elsevier ed. England: Mosby; 2008. 618-29 p.
12. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77(2):362-79.

13. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul: Alemdar Ofset; 2003. 216-24 p.
14. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. İstanbul: Alemdar ofset; 2000. 20-9 p.
15. Tüzüner F. Ağrının nörofizyolojisi. İ.Aşık, editor. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. 1513-22 p.
16. Erdine S. Ağrı Toksonomisi. İstanbul: Alemdar Ofset; 2000. S. 12-9 p.
17. L.B.R. Acute postoperative pain: Churchill Livingstone; 2009. 274-316 p.
18. Koltka AK. Postoperatif Ağrı Nörofizyolojisi ve Stres Yanıt. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd.Şti.; 2000. 7-18 p.
19. Kruger M, McRae K. Pain management in cardiothoracic practice. *Surg Clin North Am* 1999;79(2):387-400.
20. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain*. 1996;12(1):50-5.
21. Kolettas A, Lazaridis G, Baka S, et al. Postoperative pain management. *J Thorac Dis* 2015:S62-S72.
22. Pennefather SH, Quarterman CP-J, Klinger RY, et al. Pain management after thoracic surgery. Principles and practice of anesthesia for thoracic surgery: Springer 2019. p. 981-1027.
23. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(1 Suppl):S2-6.
24. Brescia AA, Harrington CA, Mazurek AA, et al. Factors associated with new persistent opioid usage after lung resection. *Ann Thorac Surg* 2019;107(2):363-8.
25. Gottschalk A, Cohen SP, Yang S, et al. Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology* 2006;104(3):594-600.
26. Mac TB, Girard F, Chouinard P, et al. Acetaminophen decreases early post-thoracotomy ipsilateral shoulder pain in patients with thoracic epidural analgesia: a double-blind placebo-controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19(4):475-8.

27. Johnson A, Seidemann P, Day R. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 1994;32(10):509-32.
28. Rhodes M, Conacher I, Morrith G, et al Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postthoracotomy pain: a prospective controlled trial after lateral thoracotomy. *The J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;103(1):17-20.
29. Kolettas A, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V, Kioumis I, et al. Postoperative pain management. *J Thorac Dis* 2015;7(Suppl 1):S62.
30. Chow TK, Penberthy AJ, Goodchild CS. Ketamine as an adjunct to morphine in postthoracotomy analgesia: an unintended N-of-1 study. *Anesth Analg* 1998;87(6):1372-4.
31. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi (PCA) ;Ağrı. istanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2000. 150-60 p.
32. Macintyre P. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87(1):36-46.
33. Uğur D. Postoperatif PCA; Anestezi Güncel Konular. Özatamer O AN, Batislam Y, Yörükoğlu D. ,İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. 110-11 p.
34. Hudcova J, McNicol ED, Quah CS, et al. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(4).
35. Hug CC. Pain management; in *Clinical Anesthesiology* third edition. Morgan GE MS, Murray MJ, Larson CP. Editors, editor. New York: McGraw-Hill; 2002. 309-58 p.
36. Kayaalp OS. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt. istanbul: Pelikan Kitabevi; 2000. 796-815 p.
37. Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Pain* 2002;16(4):5-18.
38. Barash PG. Klinik Anestezi. 8, editor. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2020. 507-12 p.
39. Barash PG. Klinik Anestezi. 8, editor. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2020. 1248-54 p.

40. Khelemsky Y, Noto CJ. Preventing Post-Thoracotomy Pain Syndrome. *J Med Assoc Thai* 2012;79(1):133-9.
41. Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, et al. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(5):800-5.
42. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The lancet*. 2006;367(9522):1618-25.
43. Karmakar MK, Ho AM. Postthoracotomy pain syndrome. *Thorac Surg Clin*. 2004;14(3):345-52.
44. Cohen E. Intrathecal morphine: The forgotten child. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(3):413-6.
45. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, et al. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000;92(3):739-53.
46. Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Anesthesiology* 2004;17(5):441-7.
47. Neustein SM, Cohen E. Intrathecal morphine during thoracotomy, Part II: Effect on postoperative meperidine requirements and pulmonary function tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7(2):157-9.
48. Cohen E, Neustein SM. Intrathecal morphine during thoracotomy, part 1: Effect on intraoperative enflurane requirements. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7(2):154-6.
49. Richardson J, Sabanathan S, Shah R. Post-thoracotomy spirometric lung function: the effect of analgesia: a review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;40(3):445.
50. Ögün Ö, Duman A, Ökesli S. Pulmonary function following spinal morphine vs. thoracic epidural analgesia in thoracic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:85.
51. Yucel S, Cetin HY, Onal A, Askar FZ. Effectiveness of intrathecal morphine for post-thoracotomy pain. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:26.
52. Mason N, Gondret R, Junca A, Bonnet F. Intrathecal sufentanil and morphine for post-thoracotomy pain relief. *Br J Anaesth* 2001;86(2):236-40.

53. Madi-Jebara S, Adaimé C, Yazigi A, Haddad F, Hayek G, Sleilaty G, et al. Thoracic epidural and intrathecal analgesia have similar effects on pain relief and respiratory function after thoracic surgery. *Canadian J Anesth* 2005;52(7):710-6.
54. Elgendy H, Helmy HAR. Intrathecal Morphine Improves Hemodynamic Parameters and Analgesia in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement Surgery: A Prospective, Double-Blind, Randomized Trial. *Pain Physician*. 2017;20(5):405-12.
55. Suksompong S, Pongpayuha P, Lertpaitoonpan W, et al.. Low-dose spinal morphine for post-thoracotomy pain: a prospective randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(3):417-22.
56. Giovannelli M, Bedford N, Aitkenhead A. Survey of intrathecal opioid usage in the UK. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(2):118-22.
57. Palmer CM, Emerson S, Volgoropolous D, et al. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology* 1999;90(2):437-44.
58. Gwartz KH, Young JV, Byers RS, et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg* 1999;88(3):599-604.
59. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005;101(5S):S30-S43.
60. Morgan M. The rational use of intrathecal and extradural opioids. *Br J Anesth* 1989;63(2):165-88.
61. Wetmore R, Kalt M, Sybert J, et al. Intrathecal administration of morphine followed by patient-controlled intravenous administration for postoperative analgesia. *Clin pharmacy* 1992;11(11):958-61.
62. Kuczkowski KM, Chandra S. Maternal satisfaction with single-dose spinal analgesia for labor pain in Indonesia: a landmark study. *J Clin Anesth* 2008;22(1):55-8.
63. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2009;102(2):156-67.

64. Gray JR, Fromme GA, Nauss LA, Wang JK, Ilstrup DM. Intrathecal morphine for post-thoracotomy pain. *Anesth Analg* 1986;65(8):873-6.
65. Yucel S, Cetin H, Onal A, Askar F. Effectiveness of intrathecal morphine for post-thoracotomy pain. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:26.
66. Sudarshan G, Browne B, Matthews J, Conacher I. Intrathecal fentanyl for post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 1995;75(1):19-22.
67. Zackova M, Pieretti P, Mazzanti F, Zanello M. Thoracic epidural opioids infusion versus spinal analgesia for thoracotomy pain: A-754. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:185.
68. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2009;64(6):643-51.
69. Chaney MA, Furry PA, Fluder EM, Slogoff S. Intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting and early extubation. *Anesth Analg* 1997;84(2):241-8.
70. Chinachoti T, Nilrat P, Samarnpiboonphol P. Nausea, vomiting and pruritus induced by intrathecal morphine. *J Med Assoc Thai* 2013;96(5):589-94.
71. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth* 2003;15(3):234-9.
72. Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *J Clin Anesth* 2003;15(3):234-9.
73. Kjellberg F, Tramer M. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18(6):346-57.
74. Wang J-J, Ho S-T, Tzeng J-I. Comparison of intravenous nalbuphine infusion versus naloxone in the prevention of epidural morphine-related side effects. *Reg Anesth* 1998;23(5):479-84.
75. Girgin NK, Gurbet A, Turker G, et al. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. *J Clin Anesth* 2008;20(3):180-5.
76. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia* 2009;64(6):643-51.

77. Abdel-Aleem M, Osman A, Morsy K. Effect of coadministration of dexamethasone with intrathecal morphine on postoperative outcomes after cesarean delivery. *J Gyneco & Obst* 2012;116(2):158-61.
78. Akhan A, Subasi FD, Bosna G, et al. Comparison of mirtazapine, gabapentin and ondansetron to prevent intrathecal morphine-induced pruritus. *Northern clinics of Istanbul*. 2016;3(1):53.
79. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG et al. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anaesthesiol* 1993;79(1):49-59.
80. Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA. Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Surg Clin North Am* 2003;98(2):530-47.
81. Ho S-T, Wang J-J, Tzeng J-I, Liu H-S, Ger L-P, Liaw W-J. Dexamethasone for preventing nausea and vomiting associated with epidural morphine: a dose-ranging study. *Anesth Analg* 2001;92(3):745-8.
82. Gwartz KH, Young JV, Byers RS et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg* 1999;88(3):599-604.
83. Dahl JB, Jeppesen IS, Wetterslev J et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anaesthesiol* 1999;91(6):1919-.
84. Slappendel R, Weber EW, Benraad B, et al. Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment. *Eur J Anaesthesiol*. 2000;17(10):616-21.
85. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, et al. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *APS Journal*. 2002;3(3):159-80.
86. Rawal N, Möllefors K, Axelsson K, et al. An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth Analg* 1983;62(7):641-7.
87. Fernandez M, Karthikeyan S, Wyse M et al. The incidence of postoperative urinary retention in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2014;96(6):462-5.

88. Panchal S, Müller-Schwefe P, Wurzelmann J. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *J Clin Anesth* 2007;61(7):1181-7.
89. Nimmo W. Effect of anaesthesia on gastric motility and emptying. *Br J Anaesth* 1984;56(1):29-36.
90. Lydon AM, Cooke T, Duggan F et al. Delayed postoperative gastric emptying following intrathecal morphine and intrathecal bupivacaine. *Canadian J Anesth* 1999;46(6):544.



8. EKLER

8.1. Etik Kurul Raporu

 T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.302.ODM.0.20.08.520 24.07.2020

Sayın Prof.Dr.İsmail Serhat KOCAMANÖĞLU

Etik Kurulumuza sunmuş olduğumuz **Torakotomi ve VATS cerrahilerinde postoperatif analjezide optimal intratekal morfin dozunun belirlenmesi- retrospektif** bir çalışma başlıklı ODM-KA-ETK-2020-508 Karar nolu Doçya İsmail Serhat Kocamanoğlu tarafından hazırlanmış araştırma projenize amaç, gerekecek yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönetmesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca çıkmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerini yapılmasına, çalışmaya başlamadan önce sonuçların tamamlanma en geç 3(3) ay içerisinde bildirilmesine 23.07.2020 tarihli Etik kurulamızda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr. Ramiz ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu | Tel: 0362211219187392-4578057 | Omniklinik@onm.edu.tr
Etilik Dny Etiketligi | Tarih: 23.07.2020 | Sayı: B.302.ODM.0.20.08.520

8.2. Orjinallik Raporu

<input type="checkbox"/>	Yazar	Başlık	Benzerlik	web	yayın	student papers	Puanla	cevap	Dosya	Ödev Numarası	Tarih
<input type="checkbox"/>	Esra Turunç	Esra Turunç Tez	%18 <input type="text" value="%18"/>	17%	6%	6%	--	--	ödev indir	1480049924	21-Ara-2020

