

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**TORAKOTOMİ VAKALARINDA
POSTOPERATİF AĞRI KONTROLÜ İÇİN
EREKTÖR SPİNA PLAN BLOK İLE
PERİOPERATİF IV LİDOKAİN
İNFÜZYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tuğberk KÜÇÜN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Elif Oral AHISKALIOĞLU

ERZURUM-2021

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Tuğberk KÜÇÜN'e ait **“Torakotomi vakalarında postoperatif ağrı kontrolü için erektrör spina plan blok ile perioperatif intravenöz lidokain infüzyonunun karşılaştırılması”** isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 13.06.2019 tarihinde 9 nolu toplantı ve 30 nolu kararı ile kabulüne ve tez yöneticiliğini, Doç. Dr. Elif Oral AHISKALIOĞLU'nun; yapma kararı onaylanmıştır.



İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	i
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Toraks Anatomisi	3
2.1.1. Anterolateral Bölge.....	3
2.1.2. Anteromedial Bölge.....	5
2.1.3. Posterior Bölge	5
2.2. Toraks Cerrahisinde Torakotomi.....	7
2.2.1. Tarihçesi	7
2.2.2. Torakotomi İnsizyon Çeşitleri	8
2.3. Torasik duvar blokları	8
2.3.1. Anterolateral Duvar Blokları	9
2.3.1.1. Serratus Anterior Plan Bloğu	9
2.3.1.2. Pektoralis Plan Bloğu-I (Pecs I).....	9
2.3.1.3. Pektoralis Plan Bloğu-II (Pecs II)	9
2.3.2. Anterolateral Duvar Blokları	9
2.3.2.1. Parasternal-İnterkostal Plan Bloğu.....	10
2.3.3. Posterolateral Duvar Blokları	10
2.3.3.1. Paraspinal-İnterkostal Plan Bloğu.....	10
2.3.3.2. Retrolaminer Plan Bloğu.....	10
2.3.3.3. Mid-Point Transvers Proçes Plevra Bloğu (MTP).....	10
2.3.3.4. Erektör Spina Plan Bloğu.....	11

2.3.3.4.1. Anatomisi ve Lokal Anestezik Yayılım Mekanizması.....	11
2.3.3.4.2. Erektör Spina Plan Bloğu Uygulama Teknikleri.....	12
2.3.3.4.3. Erektör Spina Plan Bloğunda Lokal Anestezik Dozu ve Hacmi.	14
2.3.3.4.4. Erektör Spina Plan Blokğu Endikasyonları.....	15
2.4. Ağrının Tanımı ve Tarihçesi	15
2.5. Ağrının Sınıflandırılması.....	17
2.5.1. Nörosensitif Ağrı.....	17
2.5.1.1. Visceral Ağrı	18
2.5.1.2. Somatik Ağrı	18
2.5.2. Nörosensitif Olmayan Ağrı.....	18
2.5.2.1. Nöropatik Ağrı	18
2.5.2.2. Nöropatik Olmayan Ağrı (Psikojenik Ağrı).....	19
2.5.3. Ağrı ile İlişkili Süreye Bağlı Sınıflandırma.....	20
2.5.3.1. Akut Ağrı	20
2.5.3.2. Kronik Ağrı	21
2.6. Ağrının Patofizyolojisi	22
2.6.1. Nörosensitörler ve Özellikleri.....	22
2.7. Ağrının İletimi	24
2.8. Ağrının Değerlendirilmesi	25
2.8.1. Duyusal ve Afektif Niteliklerin Değerlendirilmesi	25
2.8.1.1. Görsel Analog Ölçeği (VAS) ve Sayısal Değerlendirme Ölçeği (NRS)	25
2.8.1.2. McGill Ağrı Anketi (MPQ).....	26
2.8.2. Ağrının Zamansal Özelliklerinin Değerlendirilmesi	26
2.8.3. Ağrının Lokasyonu ve Dağılımı	27
2.8.4. Ağrı Mekanizmalarının Değerlendirilmesi.....	28
2.9. Ağrı ve Nöroendokrin Sistem İlişkisi.....	29
2.10. Ağrı ve Diğer Sistemlerin İlişkisi.....	30
2.11. Lokal Anestezikler.....	31
2.11.1. Lidokain	32
2.11.2. Bupivakain	34
2.12. Opioidler.....	37

2.12.1. Morfin	40
2.12.2. Tramadol Hidroklorür	41
2.13. Hasta Kontrollü Analjezi (PCA)	42
2.13.1. PCA Modları ve Tanımları	43
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	44
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	58
KAYNAKLAR	59



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Demografik veriler ve operasyon özellikleri.....	48
Tablo 4.2. Opioid tüketim miktarları karşılaştırması	49
Tablo 4.3. İntraoperatif remifentanil tüketimi, kurtarıcı analjezi gereksinimi	51
Tablo 4.4. Gruplar arası VAS istirahat değerlendirilmesi.....	52
Tablo 4.5. Gruplar arası VAS dinamik değerlendirilmesi.....	53



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Anterolateral bölge kas grupları	4
Şekil 2.2. Anterolateral bölge innervasyonu.....	5
Şekil 2.3. Posterior bölge yüzesel kas grubu	6
Şekil 2.4. Posterior derin kas grubu	7
Şekil 2.5. Erektör spina kas komponentleri	12
Şekil 2.6. Erektör spina kasının sonoanatomik görüntüsü.....	13
Şekil 2.7. Erektör spina kasının sonoanatomik görüntüsü.....	14
Şekil 2.8. Nosiseptör yapısı	23
Şekil 2.9. Sayısal değerlendirme ölçeği (NRS)- Vizüel Analog Skala (VAS).....	26
Şekil 2.10. Wong Baker Ağrı Skalası	26
Şekil 2.11. Ağrı alan çizimi	27

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Gruplar arası opioid tüketim karşılaştırılması	50
Grafik 4.2. Gruplar arası VAS istirahat karşılaştırması	52
Grafik 4.3. Gruplar arası VAS dinamik karşılaştırması.....	53



KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: American Society of Anesthesiologist
ASIC	: Asit salgılayıcı iyon kanalı
ASRA	: Amerikan Bölgesel Anestezi Derneği
ATP	: Adenozin trifosfat
cAMP	: siklik adenozin monofosfat
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptit
COMT	: Katekol o-metil transferaz
CRH	: Kortikotropin stimüle hormon
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DOR	: delta opioid reseptörü
DRM	: Gün yeniden yapılandırma
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ES	: Erektör spina plan blok grubu
ESPB	: Erektör spina plan bloğu
FRK	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
GH	: Büyüme hormonu
GnRH	: Gonadotropin hormon
HHA	: Hipotalamo-hipofizer-adrenal medulla
i.v.	: İntravenöz
IASP	: The International Association for the Study of Pain
IGF-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
KCSA	: Kronik cerrahi sonrası ağrı
kg	: kilogram
KOR	: kappa opioid reseptörü
L	: Lidokain grubu
LA	: Lokal anestezi
LH	: Lüteinleştirici hormon
mcg	: mikrogram
MEAC	: Minimum etkili analjezik konsantrasyon
mg	: miligram

MÖ	: milattan önce
MOR	: mü opioid reseptörü
MPQ	: McGill ağrı anketi
MTP	: Mid-point transvers proçes plevra plan bloğu
NGF	: Nöron büyüme faktörü
NMDA	: N-metil D-aspartat
NOP	: Nosisseptin opioid reseptörü
NRS	: Sayısal derecelendirme ölçeği
P	: Kontrol grubu
PACU	: Postanestezi bakım ünitesi
PAG	: Periaduktal gri cevher
PCA	: Hasta kontrollü analjezi
Pecs I-II	: Pektoralis plan bloğu I-II
PRL	: Prolaktin
QST	: Nicel duyuşal test
RAS	: Retiküler aktif edici sistem
RISS	: Rhomboid interkostal subserratus plan bloğu
RVM	: Rostral ventral medulla
s	: Saniye
SAP	: Serratus anterior plan bloğu
TLR	: Tall like reseptör
TRPA	: Geçici reseptör potansiyeli ankrin
TSH	: Trioid stimüle hormon
TTP	: Torasik düzlem plan bloğu
TV	: Tidal volüm
TVPB	: Torasik vertebra paravertebral plan bloğu
UGT	: Üridin difosfat glukuronosiltransferaz
VAS	: Vizüel analog skalası
VATS	: Video yardımcı torasik ameliyat
VC	: Vital kapasite

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık eğitimimde sevgi, hoŐgörü, sabır ve samimiyetlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan saygıdeğer hocalarım; tez hocam sayın Doç. Dr. Elif Oral AHISKALIOĞLU'na, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Nazım DOĞAN ve değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüsnu KÜRŐAD, Prof. Dr. Canan ATALAY, Prof. Dr. Mine ÇELİK, Prof. Dr. AyŐenur DOSTBİL, Doç. Dr. İlker İNCE, Doç. Dr. Mehmet AKSOY, Doç. Dr. Ali AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Erkan Cem ÇELİK, Doç. Dr. İrem ATEŐ, Doç. Dr. Muhammed Enes AYDIN, Dr. Öğretim Üyesi Murat YAYIK'a; tez çalıŐmamda yardımını esirgemeyen, birlikte çalıŐtıđımız asistan arkadaşlarım, ameliyathane ve yoğun bakımda beraber görev yaptığımız tüm teknisyen, hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarım; eğitimim boyunca bana sonsuz destek olan aileme ve sevgili eŐim Neslihan'a sonsuz teŐekkürler sunuyorum.

Dr. Tuğerberk KÜÇÜN

ÖZET

Torakotomi Vakalarında Postoperatif Ağrı Kontrolü için Erektör Spina Plan Blok ile Perioperatif İ.V. Lidokain İnfüzyonunun Karşılaştırılması

Amaç: Biz bu çalışmada torakotomi cerrahisi uygulanan hastalarda torakal erektör spina plan bloğu uygulaması ile perioperatif intravasküler lidokain infüzyonunun postoperatif dönemde ağrı skorlarına olan etkisini ve postoperatif opioid tüketimine olan etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde torakotomi cerrahisi uygulanacak ASA (American Society of Anesthesiologist) sınıflaması I-III olan, yaşları 18-65 arasında değişen ve çalışmayı kabul eden gönüllü 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar randomize olarak üç farklı gruba ayrıldı. Birinci grup sadece Erektör spina plan bloğu uygulanan ES grup (n=20), ikinci grup sadece intravenöz lidokain infüzyonu uygulanan L grubu (n=20) ve üçüncü grup ise kontrol P grubu (n=20) olacak şekilde oluşturuldu. Anestezi indüksiyonu üç grupta da aynı olacak şekilde verildi. Postoperatif dönemde operasyon bitiminden 30 dakika önce 0.1 mg/kg morfin, 1000 mg parasetamol ve deksketoprofen uygulandı. Postoperatif dönemde parasetamol eşit aralıklarla dört kez tekrarlandı. VAS (vizüel analog skalası) skoru 4 ve üzeri olan hastalara 100 mg tramadol yapıldı. Her grupta da hastalara PCA (Hasta kontrollü analjezi) cihazı yükleme dozu 50 mcg, boluz dozu 20 mcg, bazal infüzyon dozu 20 mcg ve kilitli kalma süresi 20 dakika olacak şekilde ayarlandı ve takıldı.

Post-anestezik uyanma ünitesinde (PACU) postoperatif dönemde 1-2-4-8-12-24 ve saatlerde istirahatte ve öksürüklü VAS skorları not edildi. Postoperatif dönemde 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 saat aralıklarında tüketilen toplam opioid miktarı not edildi. 24. saat sonunda tüketilen toplam opioid miktarı hesaplandı. Perioperatif dönemde remifentanil tüketim miktarları not edildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, kilo, boy ve BMI, cinsiyet, operasyon tipi ve süresi, anestezi süresi, ASA sınıflaması, torakotomi prosedürü, cilt insizyon uzunluğu,

kot retraksiyon süresi ve uzunluğu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında postoperatif opioid tüketimi açısından istatistiksel olarak 4-8 saat ve 8-12 saat dilimleri arasında anlamlı fark gözlenmezken; 0-4 saat diliminde Grup ES ve Grup L gruplarının Grup P' ye üstün olduğu görülmüştür; 12-24 saat diliminde Grup ES ve Grup L, Grup P ile karşılaştırıldığında opioid tüketimi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). 24 saatlik opioid tüketimlerine bakıldığında Kontrol grubuna göre hem ES hem de lidokain grubunda istatistiksel olarak daha az tüketim olmuştur ($p=0.024$). (ES vs. Kontrol $p=0.043$, Lidokain vs. Kontrol $p=0.009$).

İntraoperatif dönemde her üç grupta remifentanil tüketimleri bakımından anlamlı fark bulunmamasına rağmen lidokain grubunda bu tüketimin daha az, ESP blok uygulanan grupta ise daha fazla olduğu görüldü ($p>0,05$). Ek analjezi gereksinimi açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı ($p<0,05$). Ek analjezi gereksinimi Grup ES ve Grup L' de kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu görüldü. İstirahat VAS skorları kıyaslandığında; PACU, 1.saat, 2.saat ve 4. Saat VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p<0.05$). 8.saat, 12.saat ve 24.saat VAS istirahat değerlendirmeleri açısından ise her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0.05$). Ancak tüm zaman dilimlerindeki istirahat VAS skorları kıyaslandığında hem Grup ES hem de Grup L' deki skorlar Grup P'ye kıyasla daha düşük bulunmuştur. Dinamik VAS verileri karşılaştırıldığında; PACU'da, 1.saat ve 2.saat değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Hem Grup ES, hem Grup L; Grup P ile kıyaslanadığından üstün bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak hem torasik ESP bloğu yöntemi hem de i.v. lidokain infüzyon yöntemi torakotomi uygulanacak hastalarda etkili analjezik yöntem olabileceğini, postoperative dönemde ek analjezik ihtiyacını ve opioid tüketim miktarını azalttığını, bunlarla birlikte erken postoperatif dönemde istirahatte ve aktivitede VAS skorlarını tolere edilebilir düzeylere getirebildiğini gördük. Bu veriler ışığında i.v. lidokain infüzyonu ve ESP bloğunun torakotomi cerrahilerinde

intraoperatif ve postoperatif analjezi amacıyla kullanılabileceğini düşünmekteyiz ancak bu iki tekniğin analjezik açıdan birbirine herhangi bir üstünlüğü olduğunu gösteremedik.

Anahtar Kelimeler: ESP blok, i.v. lidokain infüzyonu, torasik cerrahi, torakotomi, VAS, postoperatif opioid tüketimi, rescue analjezi



ABSTRACT

Comparison of Erector Spina Plan Block and Perioperative I.V. Lidocaine Infusion for Postoperative Pain Control in Thoracotomy Surgery

Objective: In this study, we aimed to compare the effect of thoracic erector spina plan block and perioperative intravascular lidocaine infusion on postoperative pain scores and postoperative opioid consumption in patients undergoing thoracotomy surgery.

Materials and Methods: After the approval of the local ethics committee, 60 patients with ASA (American Society of Anesthesiologist) classification I-III, aged between 18-65, who were going to undergo thoracotomy surgery at Erzurum Atatürk University Medical Faculty Research Hospital, and accepted the study, were included in the study.

The patients were randomly divided into three different groups. The first group was formed as the ES group (n=20) in which only Erector spina plane block was applied, the second group was the L group (n=20) in which only intravenous lidocaine infusion was applied, and the third group was the control group P group (n=20). Anesthesia induction was given in the same way in all three groups. In the postoperative period, 0.1 mg/kg morphine, 1000 mg paracetamol and dexketoprofen were administered 30 minutes before the end of the operation. Paracetamol was repeated four times at equal intervals in the postoperative period. 100 mg tramadol was administered to patients with a VAS (visual analog scale) score of 4 and above. In each group, the PCA device was adjusted and inserted as 50 mcg loading dose, 20 mcg bolus dose, 20 mcg basal infusion dose, and 20 minutes lock-in time.

Resting and coughing VAS scores were noted at 1-2-4-8-12 and 24 hours postoperatively in the post-anesthesia care unit (PACU). The total amount of opioid consumed at intervals of 0-4, 4-8, 8-12, and 12-24 hours in the postoperative period was noted. The total amount of opioid consumed at 24 hours was calculated. Remifentanil consumption amount were noted in the peroperative period.

Results: According to the data we obtained, there was no significant difference between the groups in terms of age, weight, height and BMI, gender, type and duration of operation, duration of anesthesia, ASA classification, thoracotomy procedure, skin incision length, rib retraction time and length ($p>0,05$).

While there was no statistically significant difference between the groups in terms of postoperative opioid consumption between 4-8 hours and 8-12 hours; Group ES and Group L groups were found to be superior to Group P in the 0-4 time zone; opioid consumption was found to be statistically significantly lower in Group ES and Group L compared to Group P in the 12-24 hour period ($p<0.05$). Considering the 24 hour opioid consumption, there was statistically less consumption in both ES and lidocaine groups compared to the control group ($p=0.024$). (ES vs. Control $p=0.043$, Lidocaine vs. Control $p=0.009$).

Although there was no significant difference in remifentanyl consumption in all three groups in the intraoperative period, it was observed that this consumption was lower in the lidocaine group and higher in the ESP block group ($p>0,05$). There was a statistically significant difference between the groups in the comparison made between the groups in terms of rescue analgesia requirement ($p<0.05$). Rescue analgesia requirement was found to be less in Group ES and Group L compared to the control group. When resting VAS data are compared; there was a statistically significant difference between PACU, 1st hour, 2nd hour and 4th hour VAS data ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the three groups in terms of 8th hour, 12th hour and 24th hour VAS resting evaluations ($p<0.05$). However, when the resting VAS values in all time periods were compared, the scores in both Group ES and Group L were found to be lower compared to Group P. When dynamic VAS data is compared; a statistically significant difference was found in PACU, 1st hour and 2nd hour evaluations ($p<0.05$). Both Group ES and Group L; It was found to be superior when compared to Group P.

Conclusion: As a result, we have seen that both thoracic ESP block and IV lidocaine infusion method can be effective analgesic methods in patients undergoing thoracotomy, reduce the need for additional analgesics and the amount of opioid consumption in the postoperative period and bring VAS scores at rest and activity to

tolerable levels in the early postoperative period. In the light of these data, we think that IV lidocaine infusion and ESP block can be used for intraoperative and postoperative analgesia in thoracotomy surgeries, but we could not show that these two techniques are superior to each other in terms of analgesics.

Keywords: ESP block, i.v. lidocaine infusion, thoracic surgery, thoracotomy, VAS, postoperative opioid consumption, rescue analgesia



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Torakotomi cerrahisi tüm cerrahi işlemler içinde en ağırlı olanıdır, nosiseptif ve nöropatik mekanizmalar birlikte devreye girer. Cilt insizyonu, kot retraksiyonu, kas yırtılması, parietal plevra hasarını takiben interkostal sinirler nosiseptif somatik afferent uyarıları, limbik sistem ve somatosensoryal kortekse uyarıları gönderen ipsilateral dorsal köklere iletir. Visseral plevra, bronş ve perikardiyumdaki hasar, frenik ve vagal sinirlerle taşınan nosiseptif visseral afferentleri uyarır. İnflamatuar mediatörler salınarak primer sensitizasyona ve santral sensitizasyona sebep olurlar. Torasik cerrahideki interkostal sinir hasarı değişik mekanizmalarla nöropatik ağrıya sebep olur. Postoperatif ağrı pulmoner, kardiyovasküler ve emosyonel sistem ile ilgili ciddi morbiditeye sebep olabilmektedir.

Torasik epidural analjezi torakotomi sonrası postoperatif analjezi için altın standart olarak görülmektedir(1, 2). Ancak dezavantajları, %32'ye yaklaşan önemli bir başarısızlık oranıdır(3).

Erector spinae plane (ESP) bloğu 2016 yılında Forero tarafından ilk kez torasik nöropatik ağrıda kullanım için tanımlanmış yeni bir interfasiyal bloktur. Muskulofasiyal düzlemde erektor spina kası ile torasik transvers proçes arasına lokal anestezi enjeksiyonu içerir. Torasik ve abdominal sinirlerin dorsal ve ventral dalları bloke edilir. Pek çok farklı endikasyonda etkin şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir. ESP bloğundan sonra yapılan bilgisayarlı tomografik görüntüleme lomber pleksus boyunca T12'den S1 omuruna kadar kontrast madde yayılımı gösterilmiştir(4).

Literatür, torakotomi cerrahisinde postoperatif analjezi ve kronik ağrının tedavisinde etkili kullanımını bildirmektedir(5).

7 hastadan oluşan bir vaka serisi çalışmasında post-torakotomi ağrı sendromu tedavisi için ESP bloğu yapılan tüm hastalarda bloğu takiben ani bir rahatlama gözlenmiş. Ayrıca bu 7 hastadan 4'ünde 2 hafta ve daha uzun süren analjezik etkinlik bildirilmiş(6).

Lomber spinal cerrahi geçiren hastalarda postoperatif analjezi amacıyla bilateral ESP bloğu uygulanan bir başka randomize kontrollü çalışmada da ESP blok uygulanan hastalarda postoperatif morfin tüketimi daha düşük ve memnuniyet skorları daha yüksek bulunmuş(7).

USG eşliğinde lomber ESPB'de komplikasyonların olasılığı göreceli olarak düşük ve doğrudan temas olmadığından mekanik sinir hasarı riski yoktur (8).

Lidokain esas olarak voltaj kapılı açık ve inaktive edilmiş sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterir(9). İntravenöz lidokain (IVL), perioperatif kullanıldığında faydalı olabilecek birçok özelliğe sahiptir. Hem periferik hem de merkezi sinir sistemini etkileyen sistemik lidokain ile analjezik bir etki gösterilmiştir(10). IVL' nin klinik etkinliği, özellikle ağrı yoğunluğunu azaltabildiği ve postoperatif iyileşmeyi hızlandırabildiği abdominal cerrahide gösterilmiştir(11).

Ortopedik cerrahi sonrası akut ağrı yönetiminde perioperatif sistemik lidokain ve sistemik ketaminin karşılaştırıldığı bir çalışmada postoperatif 1. saatte ağrı ve total morfin tüketimi lidokain grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş(12).

Açık kolorektal cerrahi operasyonu yapılan ve 48 saat boyunca i.v. lidokain infüzyonu uygulanan bir başka çalışmada da postoperatif opiat kullanımı lidokain grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(13).

Biz bu çalışmada torakotomi cerrahisi uygulanan hastalarda torakal Erector Spina Plan Blok uygulaması ile perioperatif i.v. lidokain infüzyonunun postoperatif dönemde ağrı skorlarına olan etkisini ve postoperatif opioid tüketimi üzerine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Toraks Anatomisi

Toraks anatomisi; hem cerrahi prosedürü gerçekleştirecek göğüs cerrahisi kliniği için hem de peroperatif dönemde hastaların hemodinamik takiplerini ve postoperatif dönemde hastaların akut ağrılarının tedavisini gerçekleştirecek anestezi uzmanları için önemlidir. Toraks anatomisini iyi bilmek sinirlerin seyri ve innerve ettiği kasları detaylıca anlamamız için gereklidir(14). Toraks anatomisi üç kategoride incelenebilir.

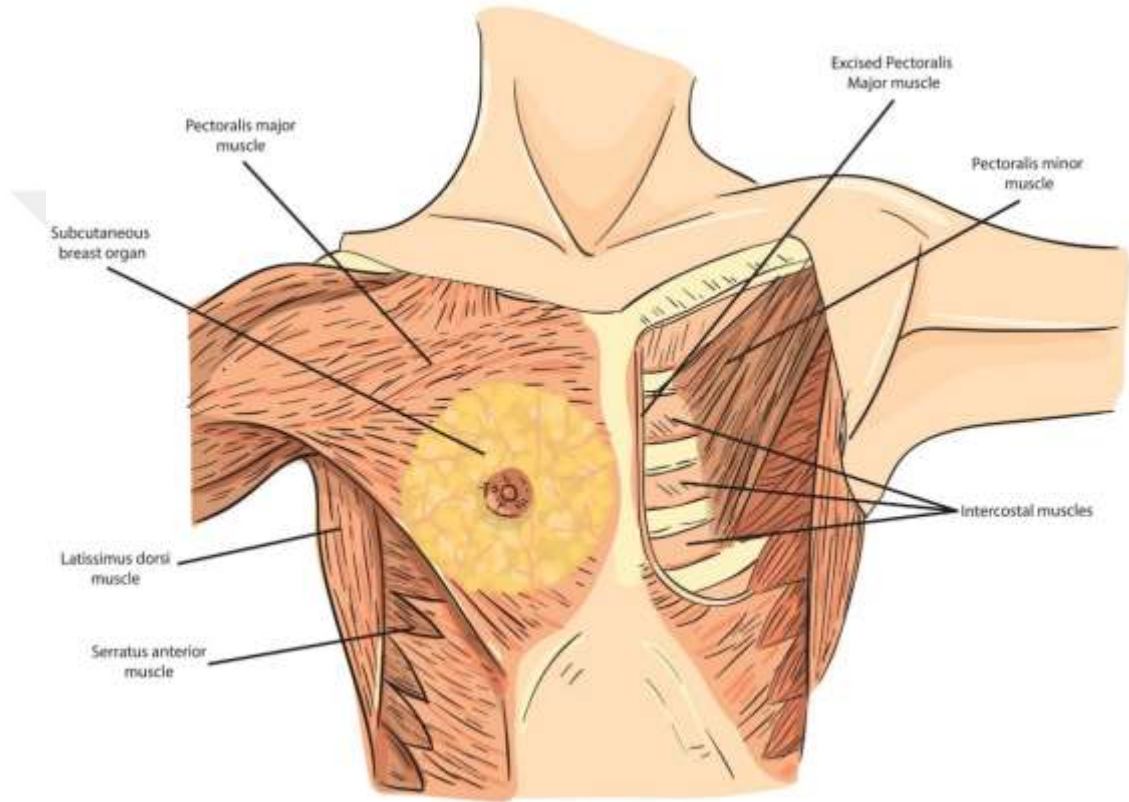
2.1.1. Anterolateral Bölge

Bu bölge cilt, cilt altı yağ dokusu, kas tabakası ve kaburga kemiklerinden oluşmaktadır. Kaburga kemiklerini birbirine bağlayan interkostal kas grubu en iç tarafta yer almaktadır. Hemen üstünde serratus anterior kası bulunur. Serratus anterior kası 1. ve 8. kaburga kemiklerinin ve aralarındaki interkostal kaslarının lateral yüzeyini kaplayarak posteriora scapula kemiğine kadar uzanır. Latissimus dorsi kası posterior tarafta serratus anterior kasının üstünde yer alırken, anterior tarafta üstlerini pektoral kas grubu kaplamaktadır(14).

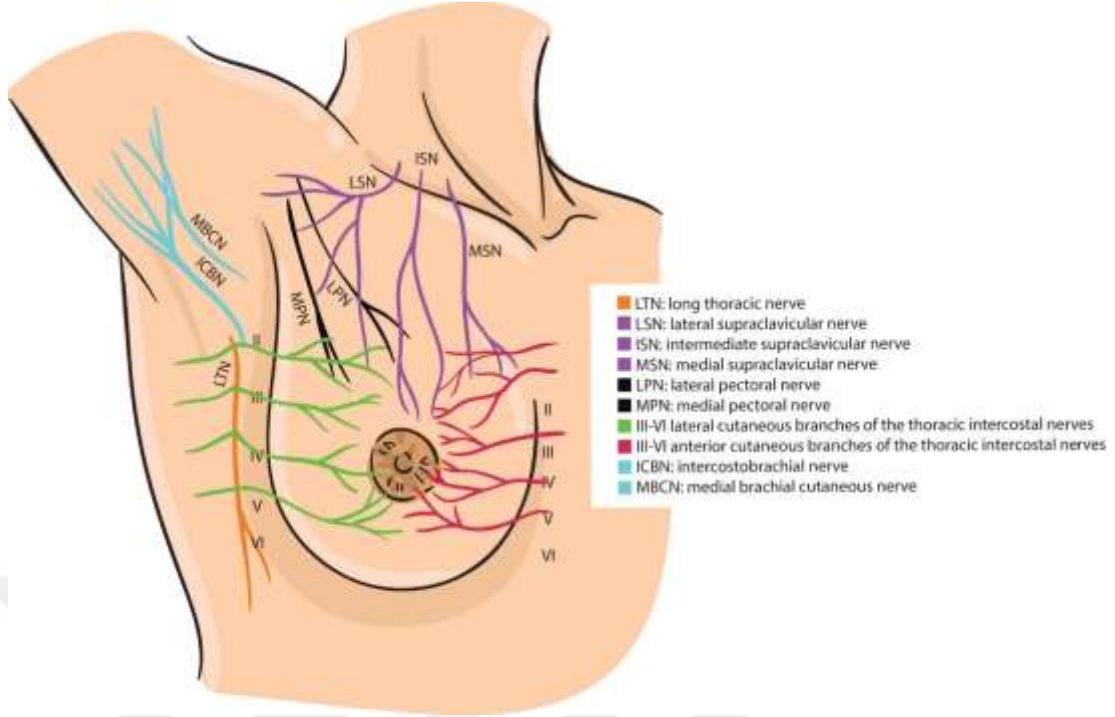
Bu bölgenin innervasyonunu beş grup sinir yapmaktadır. Bunlar T2-T6 interkostal sinirlerin iki dalı (anterior kutanöz dal ve lateral kutanöz dal), pectoral sinir, torasicus longus siniri ve supraklavikular sinirlerdir. Bu sinirler ise nöroaksis brakial pleksus ve servikal pleksustan köken alırlar. Torasik interkostal sinirler, bulunduğu seviyenin spinal sinirlerinin ventral dallarının anterior tarafındaki uzantılarıdır(14).

T2-T6 spinal sinirlerin ventral ramuslarından çıkan sinirlerden terminal anterior kutanöz dalı memenin medialini, T3-T6'nın lateral dalları ise kalan yarısını innerve eder. T3-T6'nın lateral kutanöz dalları terminal dallara ayrılarak toraksın anterolateral ve anteromedial kısmının duysunu taşır. T2'nin lateral kutanöz dalı ise interkostobrakial dalı oluşturur ve bu sinir üst kol ile aksiller bölgenin duysunu taşır(15, 16). Pektoral sinirlerin ve thorasicus longus sinirlerin kökeni brakial

pleksustur. Brakial pleksusu oluşturan servikal sinirlerden C5-C7'nin birleşimi ile meydana gelen lateral pektoral sinir pektoralis majoru uyarırken, C7-T1'den meydana gelen mediyal pectoral sinir pektoralis majörün kaudal kısmı ile pektoralis minor kasının duyusunu taşır. C5-C7'den oluşan diğer bir sinir thorasicus longus ise serratus anterior kasının duyusunu taşır. Supraklavikular sinirler ise memenin üst kısmının duyusunu taşır(17, 18).



Şekil 0.1. Anterolateral bölge kas grupları



Şekil 0.2. Anterolateral bölge innervasyonu

2.1.2. Anteromedial Bölge

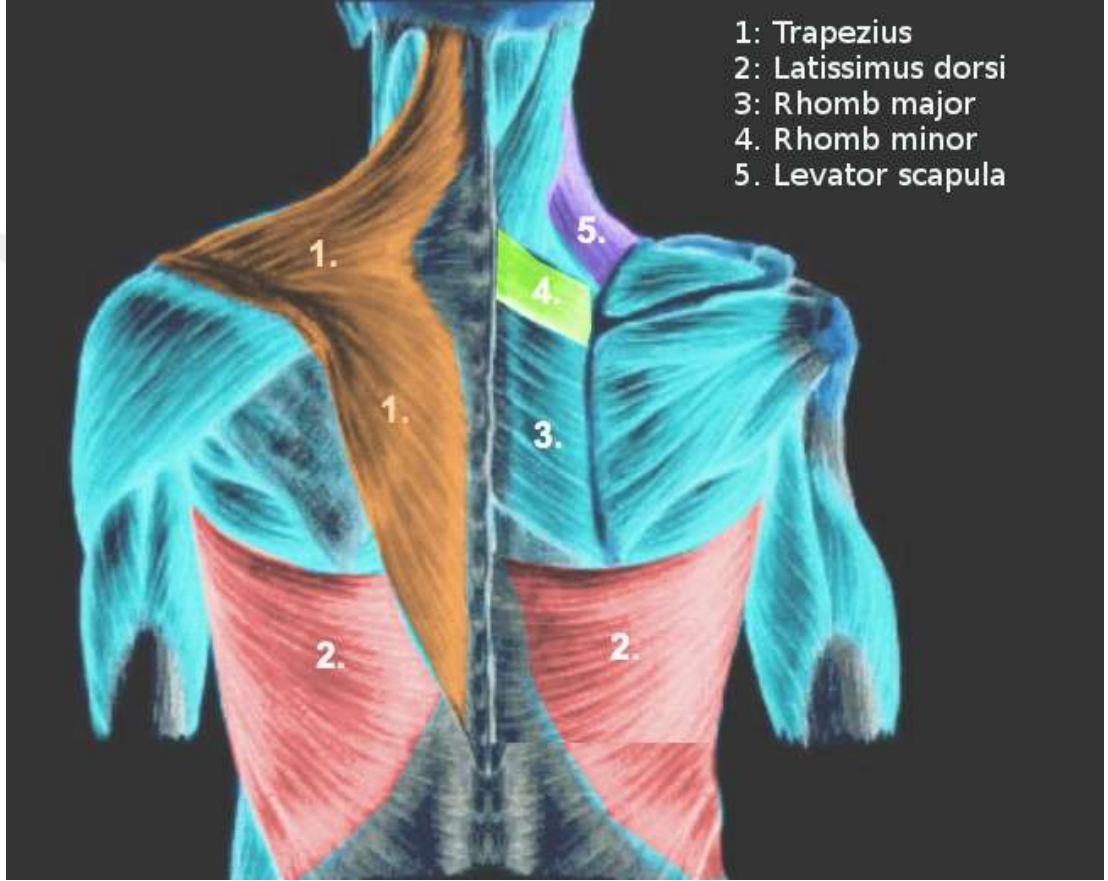
Bu bölgenin sınırları orta-klavikular hat ile sternum arasında kalan kısımdır. Cilt, cilt altı yağ dokusunu geçtikten sonra bu bölgenin kas grupları pektoralis major, interkostal kas grubunun iç bölgesi, torasikus transversalis kasları bulunmaktadır. Innervasyonunu T2-T6 dan çıkan torakal spinal sinirlerin terminal dalları (interkostal sinirler) sağlar(19).

2.1.3. Posterior Bölge

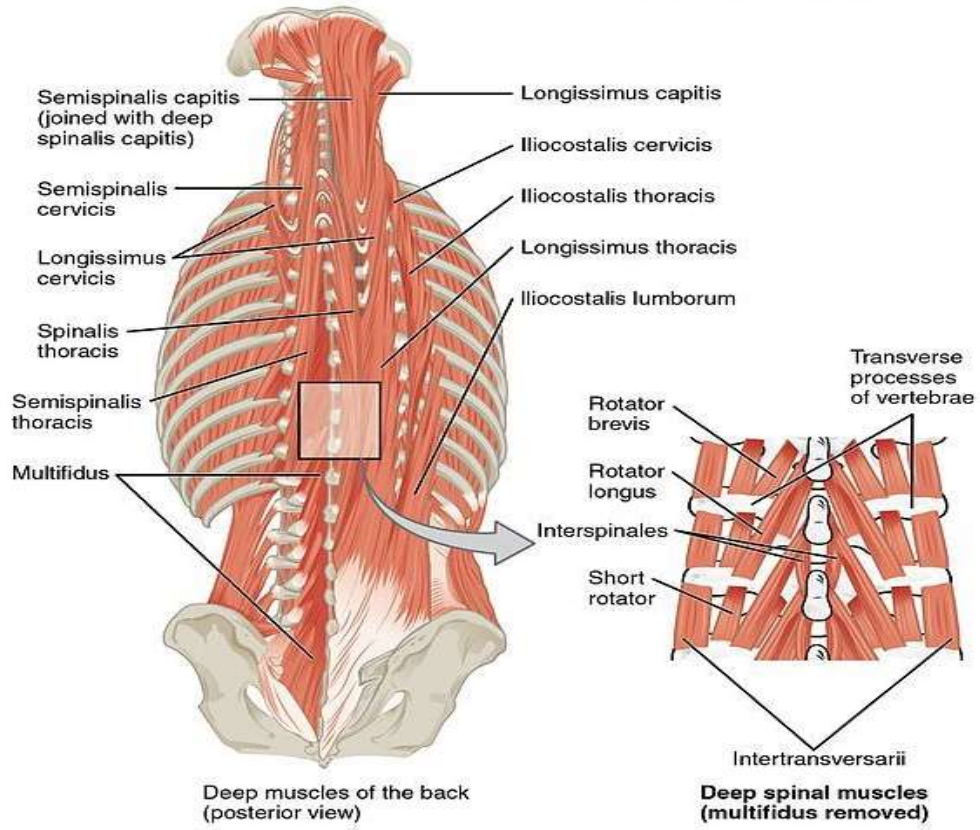
Bu bölgenin sınırları posterior aksiller hat ile torasik vertebraların spinal proçesleri arasında kalan kısımdır(14).Sirt olarak da adlandırılan bu bölgenin kasları üç grupta sıralanmıştır. Yüzeysel (dış) kas grubu, orta kas grubu, derin (içsel) kas grubu şeklinde ayrılmıştır.

Yüzeysel kas grubu içerisinde trapezius, latissimus dorsi, levator scapula ve rhomboid kas grubu bulunmaktadır. Bu kas grubu ekstremitelerin hareketine yardımcı kas grubudur. Orta kas grubunda serratus posterior inferior ve serratus posterior

superior kasları bulunmaktadır. Bu kas grubu ise solunum sırasında görevlidir. Derin kas grubu gövde hareketlerinden sorumludur. Ekstensiyon-felksiyon-rotasyon gibi hareketlerde görevlidir. Derin kas grubu kendi içerisinde iki gruba daha ayrılır. Erector spina kas grubu (iliocostalis, longissimus, spinalis) ve transversospinalis kas grubu (semispinalis, multifidus, rotator) diye ayrılır(20).



Şekil 0.3. Posterior bölge yüzesel kas grubu



Şekil 0.4. Posterior derin kas grubu

Posterior bölge kas grubunun innervasyonu torakal spinal sinirlerin dorsal ramuslarıyla olur. Dorsal ramilerden çıkan terminal dallar hem sırtın yüzeysel dokusunu hem de intrinsik kas gruplarının innervasyonunu sağlar(21).

2.2. Toraks Cerrahisinde Torakotomi

2.2.1. Tarihçesi

Göğüs cerrahisinde minimal invaziv girişimler yaklaşık 50 yıl öncesine kadar yapılamamaktaydı. Kanserin erken tanı ve tedavi seçeneklerinin gelişmesi sayesinde torakoskopik girişimler uygulanmaya başlanılmıştır. 20 yüzyılın sonlarına doğru tüm dünyada minimal invaziv girişleri yapabilecek sağlık kuruluşları gelişmiştir ve torakoskopik cerrahilerde hızlı bir ilerleyiş gerçekleşmiştir. İlk torakoskopik cerrahi işlem sadece ampiyem için yapılmış olsa da günümüzde hemen hemen her tür cerrahi operasyon için bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır(22).

2.2.2. Torakotomi İnsizyon Çeşitleri

Toraks cerrahisinde günümüze kadar en popüler ve sıklıkla kullanılan cerrahi prosedür lateral ve aksiller torakotomiler olmuştur. Anesteziye kullanılan çift lümenli tüplerin gelişmesi ile açılması zor ve komplike bir cerrahi insizyon şekli olan posterolateral yaklaşım kullanılmıştır. Teknoloji ile birlikte video yardımcı torakoskopi (VATS) gelişmesiyle birlikte kozmetik yönden sakınca doğurmayacak kadar küçük insizyonlar açılmaya başlamıştır(23). Geçmişten günümüze kadar yapılan insizyonlar şunlardır;

- Standart posterolateral insizyon
- Aksiller torakotomi: Üst torasik sinir sistemi lezyonları için kullanılmıştır.
- Mediyen sternotomi: Kardiyak ve anterior mediasten lezyonları için kullanılmıştır.
- Anterior torakotomi: Akciğer kanserleri biyopsisi, bronş biyopsisi için kullanılmıştır.
- Trapdoor torakotomi: Üst ekstremitte yaralanmalarında veya tümör metastazlarında kullanılmıştır.
- Torakoabdominal insizyon: Üst abdomen alt toraks patolojilerinde kullanılmıştır.
- Anterior mediastinotomi (Chamberlain prosedürü): Bronş karsinomu, mediastinal lenf nodu metastazında kullanılmıştır.
- Dartevelle insizyonu: Süperiyör sulkus tümörleri için kullanılmıştır.
- Transvers torakosternotomi (Clamshell insizyonu): Akciğer transplantasyonu için kullanılmıştır.
- Kas koruyucu torakotomi: Pediatrik vakalarda tercih edilen insizyon şeklidir.

2.3. Torasik duvar blokları

Torasik vertebra paravertebral ve epidural yöntemlere alternative olarak ortaya çıkan torasik duvar blokları, tamamiyle lokal anesteziğin pasif difüzyon

mekanizmasına dayalı fasiyal düzlem bloklarıdır. Bu bloklar ile hastaların opioid gereksinimlerini azaltmak hedeflenmiştir. Torasik duvar yapılarını içeren cerrahi girişimlerde peroperatif ve postoperatif dönemde gelişebilecek akut ağrının önlenmesi için geliştirilen yöntemlerdir(24).

2.3.1. Anterolateral Duvar Blokları

Anterolateral duvar blokları içerisinde serratus anterior plan (SAP) bloğu, pektoralis plan bloğu-I (Pecs I) ve pektoralis plan bloğu-II (Pecs II) yer almaktadır. Bu bloklar aslında paravertebral bloklara alternative olarak geliştirilmiş plan bloklarıdır.

2.3.1.1. Serratus Anterior Plan Bloğu

Uygulama yeri ön aksiller çizgi, arka aksiller çizgi, 2-7 kaburga arasında herhangi bir yerden yapılabilen; serratus anterior-pektoralis minor veya latissimus dorsi kaslarının arasına veya serratus anterior-interkostal kaslarla kaburga kemikleri arasına uygulanan plan bloğudur. İnterkostal sinirlerin lateral kütanöz dallarının bloklanması hedeflenmiştir(25, 26).

2.3.1.2. Pektoralis Plan Bloğu-I (Pecs I)

Pektoralis minor ve major kasları arasına enjekte edilir. Ultrasonografide torakoakromial arterin pektoral dalı belirteç olarak kullanılmıştır. Pektoral sinirler sadece pektoral kasları innerve ettiğinden cilt duyusuna bağlı ağrıyı gidermediği belirtilmiştir(27, 28).

2.3.1.3. Pektoralis Plan Bloğu-II (Pecs II)

Pektoralis minor ile major arasına ya da anterior aksiller hatta 3. veya 4. kaburga seviyesinde yüzeysel serratus kası arasına yapılan plan bloğudur(29).

2.3.2. Anterolateral Duvar Blokları

Bu grup içerisinde parasternal-interkostal bloklar tanımlanmıştır.

2.3.2.1. Parasternal-İnterkostal Plan Bloğu

Anteriolateral bölgede sternum ve parasternal bölgeyi innerve eden interkostal sinirlerin anterior dalları hedef alınmıştır. Bu grup içerisinde transversus torasik düzlem plan bloğu (TTP), pekto-interkostal blok, subpektoral interfasiyal plan bloğu, parasternal interfasiyal sinir bloğu ve anterior torasik medial plan bloğu tanımlanmıştır(30-34).

2.3.3. Posterolateral Duvar Blokları

Bu grup içerisinde paraspinal-interkostal blok grubu, retrolaminar blok, erector spina plan bloğu ve mid-point transvers proçes plevra bloğu (MTP) tanımlanmıştır.

2.3.3.1. Paraspinal-İnterkostal Plan Bloğu

Continue interkostal blokaj ve posterior paramedian subrhomboidal analjezi bu grup içerisinde tanımlanmıştır. Rhomboid interkostal subserratus (RISS) bloğu da bu grup içerisine eklenerek derin SAP ile paraspian-interkostal düzlemi birleştiren tünelize katater yöntemiyle lokal anestezi verilmesi denenmiştir. Kadavra çalışmalarında interkostal sinirlerin boyanmadan direct olarak spinal sinirlerin ventral ramusundan çıkan lateral kutanöz dallarının boyandığı görülmüştür(35-38).

2.3.3.2. Retrolaminer Plan Bloğu

Superior kostotransvers ligament delmeden vertebral laminaya değerek lokal anestezi verilmesi amaçlanmıştır. Bu sayede transversospinal kasları arasında yayılım sağlandığı görülmüştür. Bu blokla yapılan kadavra çalışmalarında epidural aralığa bile yayılım olduğu görülmüştür(39, 40).

2.3.3.3. Mid-Point Transvers Proçes Plevra Bloğu (MTP)

Transvers proğeslerin posterioruna lokal anestezi verilerek uygulanmıştır. TVPB'ye alternative olarak kullanılmak istenmiştir.Plevral ponksiyon riskinin daha

düşük olduğu gösterilmiştir(41, 42).

2.3.3.4. Erektör Spina Plan Bloğu

Torasik girişimler ya da torasik bölgeyi de içine alan akut durumlardan dolayı ortaya çıkan nöropatik ağrı farmakoterapiye yeterli düzeyde yanıt vermemesi nedeniyle yeni fasiyal bloklar tanımlanmıştır. Yakın zamanlarda sıklıkla kullanılan ve yeni bir blok çeşidi olan erektör spina plan bloğu (ESP) ilk olarak 2016 yılında Forero ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(5). Bu tanımlanan yeni blok torasik cerrahide torasik nöropatik ağrı ve postoperatif akut ağrı tedavisi için kullanılmıştır(43).

2.3.3.4.1. Anatomisi ve Lokal Anestezik Yayılım Mekanizması

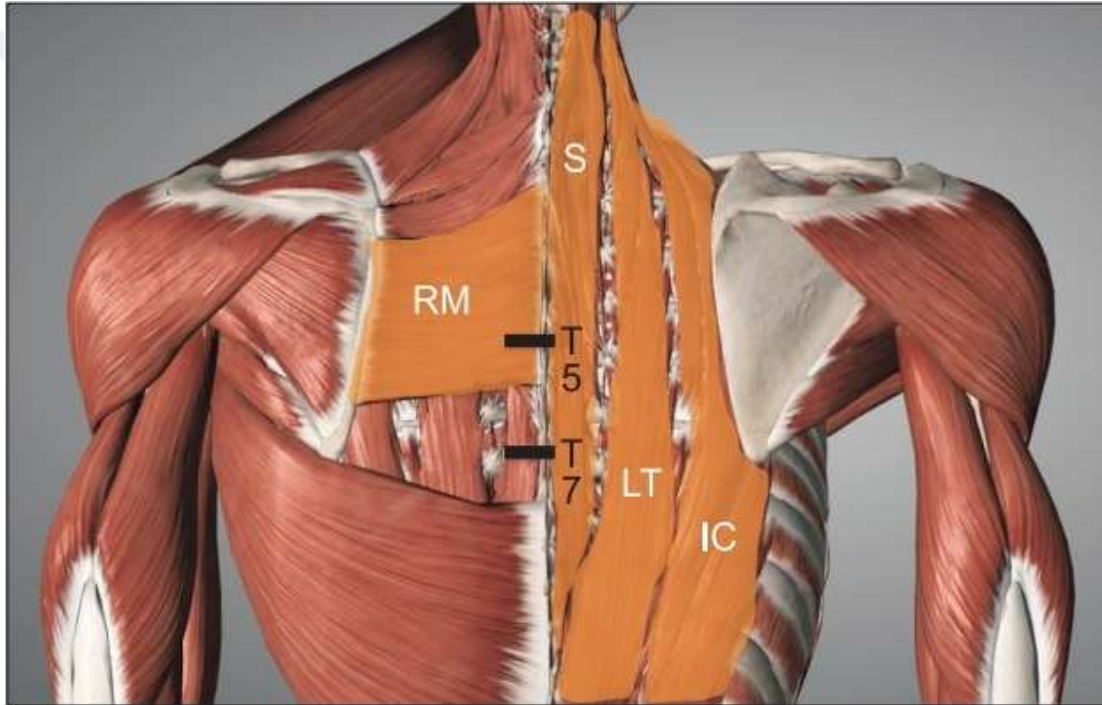
Sırt kasları yüzeysel orta ve derin olmak üzere üç kısımdan oluşur. İlk iki kas grubu dış katman kas grubu olarak adlandırılırken, derin kas grubu embiyonik dönemde sırttan geliştiği için iç katman kas grubu olarak isimlendirilmiştir(44). Yüzeysel tabaka kas grubuna spinotransversal kaslar denilir. Bu kas grubu splenus kapitis ve splenus servisis kaslarından oluşur. Temel görevleri baş ve boyun hareketlerini sağlamaktır.

Erektör spina kas grubu olarak tanımlanan orta tabaka kas grubu, lomber spinözler, iliak krest, sakrumun posterior kısmı ve kaudeli kapsar. Erektör spina kası üç komponenti olan bir kastır. Spinalis kası, longissimus torasicus kası ve iliocostalis kaslarından oluşmaktadır(45).

Derin kas grubu olarak adlandırılan kaslar ise erektör spina kas grubunun devamı niteliğindedir. Bu kaslar semispinalis, multifidus ve transversospinalis kasları oluşturur(46).

Cilt ve cilt altı yağ dokusu geçildikten sonra karşılaşılan ilk kas tabakası trapezius kası, hemen onun altında rhamboid majör kası bulunmaktadır. Erektör spina kas komponentleri ise trapezius ve rhamboid majör kas tabakalarından sonra gelir. ESP bloğu sırasında uygulanacak lokal anestezik madde erektör spina kasının vertebraya

yakın tarafına en arkaya doğru uygulanması önerilmektedir. Bunun sonucunda kraniokaudal düzlemde fasya boyunca yayıldığı görülmüştür(47). Bununla birlikte anterior kısma yayılarak paravertebral ve epidural aralığa, lateral kısma yayılarak da interkostal boşluklarla dağıldığı görülmüştür(48). Uygulanan lokal anestezi madde etkisini spinal sinirlerin ventral ve dorsal ramusları üzerinden gösterir. Ventral ramus ile tüm anterolateral karın duvarının duysal innervasyonu taşıyan terminal dallar bloklanır. Dorsal ramus ile posterior karın duvar innervasyonunu sağlayan iki terminal dalları etkilenmiş olur. Bununla birlikte kostotransvers foraminaller ile paravertebral boşluğa yayılarak visseral ve somatik analjezi sağlanmış olur(43).



Şekil 0.5. Erektör spina kas komponentleri

(S: spinal kas komponenti, LT:longissimus torasicus kas komponenti, IC: iliocostalis kas komponenti)
RM: rhomboid major kası, T5: torakal 5. vertebra, T7: torakal 7. Vertebra

2.3.3.4.2. Erektör Spina Plan Bloğu Uygulama Teknikleri

ESP bloğu için uyanık hastalarda ve genel anestezi uygulanan hastalarda birkaç farklı uygulama yöntemi belirtilmiştir. Bu yöntemler oturur pozisyon, yan yatar pozisyon veya yüzüstü pozisyon şeklinde tanımlanmıştır. Bu yöntemler arasında erişkin hasta için hangisinin en etkili olduğu konusunda net bir fikir birliği

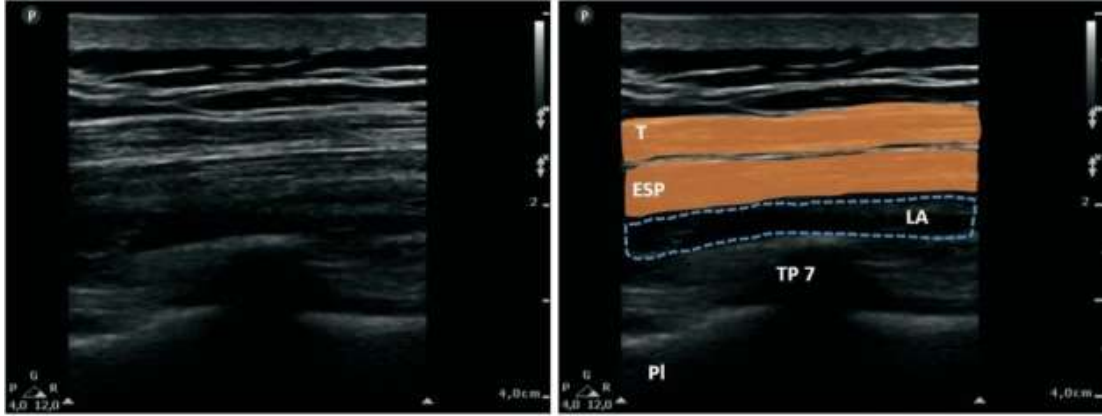
bulunamamıştır. Çocuk hasta grubunda ise ESP blok için anestezi indüksiyonundan sonra yapılması önerilmektedir(49).

Kör ponksiyon veya floroskopi ile de uygulanmış olsa da genellikle ultrasonografik görüntüleme ile yapılması önerilmektedir. Yüksek frekanslı lineer bir prob aracılığıyla torasik seviyeden ESP blok uygulanabileceği önerilirken; lomber bölge için konveks problemlerin kullanılmasının daha etkili olabileceği savunulmuştur.

Ultrasonografik düzlemde spinöz süreçlerin tanınması amacıyla ilk olarak enine düzlem kullanılmalıdır. Spinöz süreç tanımlaması doğru bir şekilde yapıldıktan sonra 3 cm laterale kaydırılarak parasagittal düzleme gelinir. Bu seviyede prob 90 derece kadar döndürülür ve bu düzlem içerisinde sırasıyla trapezius kası, rhomboid major kası, erector spina kası ve denk gelen vertebranın transvers süreci görülmelidir. Bu üç kas yedinci torakal seviyeye kadar görülebilirken, rhomboid major kası bu vertebra seviyesinden sonra kaybolur. Blok iğnesi uygun koşullarda yerleştirilir ve kraniokaudal düzlemde veya ters yönde uygulanmaya başlanılır.



Şekil 0.6. Erektör spina kasının sonoanatomik görüntüsü
(T: trapezius kası, RM: rhomboid major kası, ESP: erector spina kası, TP4: 4. torakal vertebra transvers süreci, TP5: 5. torakal vertebra transvers süreci, PL: plevra)



Şekil 0.7. Erektör spina kasının sonoanatomik görüntüsü
(T: trapezius kası, ESP: erector spina kası, TP7: 7. torakal vertebra transvers proçes, PL: Plevra)

2.3.3.4.3. Erektör Spina Plan Bloğunda Lokal Anestezik Dozu ve Hacmi

ESP blok ile analjezik etki için en uygun optimal doz ve mayi henüz tam olarak bulunamamıştır. ESP blok için verilecek olan lokal anestezik hacmi uygulama şekline göre değişiklikler göstermektedir. Chin KJ ve arkadaşlarının ventral herni operasyonu olan hastalara bilateral ESP blok uygulamışlardır. Yeterli analjezik etki oluşturması için blok mayisini 20-30 ml arasında %0.5'lik ropivakain ile sağlamışlardır(50). Ahıskalıoğlu ve arkadaşlarının acil servise gelen bilateral lomber transvers proçes kırığı olan hasta için bilateral ESP blok uygulamışlardır ve blok mayisi olarak toplamda 30 ml (%0.5 bupivakainden 10ml, %2 lidokainden 10 ml ve 10 ml serum fizyolojik) kullanarak yeterli düzeyde analjezi sağlamışlardır(51). Malign pelvral mezotelyoma tanılı bir hastanın kronik ağrıları için torakal 3. vertebra seviyesinden tek taraflı ESP blok ile 20 ml %0.5 bupivakain uygulanmış ve intravenöz opioid gereksinimi azaltmak için girişim yerinin bir seviye üst tarafından 20 G blok katateri konulmuştur. Blok kateterinden 10 ml %0.25 bupivakain aralıklı bolus uygulanmasıyla etkili analjezik etki oluşturulmuştur(52). Kalça operasyonu sonrası postoperatif analjezi sağlamak amacıyla Bugada ve arkadaşlarının torakal 4. vertebra seviyesinden uyguladığı ESP blok kateteri uygulamasında 25 ml %0.75 mayi kullandığı belirmişlerdir(53). Posterior göğüs cerrahi operasyonu geçiren pediatrik bir vakada ESP blok 10 ml %0.25 ropivakain uygulanmış ve sonrasında blok katateri koyularak %0.2 ropivakain 4ml/sa hızıyla 24 saat boyunca devam edilmiştir. Bu şekilde Bhoi ve arkadaşları pediatrik vakalarda etkili analjeziyi sağlamıştır(54).

Tüm literatür çalışmalarına bakıldığında erişkin ve pediatrik hasta grubunun da dahil olduğu geniş vaka çeşitliliğinde etkili volum ve doz günümüzde hala net belirlenememiştir.

2.3.3.4.4. Erektör Spina Plan Blokğu Endikasyonları

Son zamanların popüler plan bloğu olan ESP blok için bir çok cerrahi girişimde kullanıldığından dolayı endikasyonları gün geçtikçe genişletilmektedir(55-60). Bilinen endikasyonlar ise şu şekildedir;

- Meme kanser cerrahisi
- Aksiller lenf nodu diseksiyonu
- Laparoskopik kolesistektomi
- Açık epigastrik fitik onarımı
- Pediatrik açık splenektomi
- Modifiye radikal mastektomi
- Video yardımcı toraks cerrahisi (VATS)
- Torakotomi
- Kardiyak cerrahiler
- Perkütan nefrolitotomi
- Kalça cerrahisi

2.4. Ağrının Tanımı ve Tarihçesi

Ağrı ile ilgili yüzyıllar boyunca tanımlamalar ve teoriler ortaya konulmuştur. Özellikle 17. yüzyıldan sonra ağrı ile ilişkilendirilmiş teoriler üzerine çok araştırılma yapılmıştır. Belli başlı 4 teori üzerinde durulmuştur. Bunlar ağrının özgüllük teorisi, ağrının yoğunluk teorisi, ağrının örüntü modeli ve ağrının kapı kontrol teorisi olarak değerlendirilmiştir(61).

Ağrının özgüllük teorisinde somatosensöryel her uyarı için özel yolların olduğu savunulmuştur. Her uyarının belirli alıcısı olduğu ve belirli uyarıları algılayarak o uyarı için özelleşmiş duyuşal liflerin (birinci afferent sinir) üzerinde durulmuştur(62).

1664 yıllarında bu uyarıları algılayan alıcılara Descartes tarafından özel túbül adı konulmuştur(63). Daha sonra ise Charles Bell tarafından túbül sistemine açıklık getirilerek bu sistem heterojen nöron demetleri olarak tanımlanmıştır(64). François Magendie motor ve duyuusal sinirlerin varlığından ve bu sinirlerin omurilikte farklı yollara sahip olduğundan bahsederek Bell'in fikirlerini desteklemiş ve Bell-Magendie yasası çıkmasına neden olmuştur(65). Johannes Müller ise 1840'da yayınladığı el kitabında bir çok farklı duyuyu net ve birbirine karıştırmadan algılayan beynin fonksiyonu konusunda açıklamalar yapmıştır(66). Schiff ve Woroschiloff ise omuriliğin farklı bölgelerinde yapılan insizyonlarla duyuusal liflerin taşınmasındaki farklılıkları ortaya koymuştur. Bununla birlikte ağrı ve sıcaklık duyusu için omuriliğin anterolateral yoldan; dokunma duyusunun ise posterior yoldan iletildiğini tanımlamıştır(67).

Ağrının örüntü modelinde ise niceliksel duygu teorisi öne sürülmüştür. Türüne bakılmaksızın herhangi somatosensöryal duyumun özel nöronlar tarafından ortaya çıktığı ve bunun; tipi ve yoğunluğunun şifrelenmesi ile ağrı duyusunun ortaya çıktığı savunulmuştur(68).

Ağrının yoğunluğu teorisinde farklı zamanlarda farklı yorumlarda bulunulmuştur. M.Ö. dördüncü yüzyılda Platon'a göre ağrı normalden daha fazla ve güçlü olan duygu şeklinde tanımlarken, Wilhelm Erb ise ağrının tek başına yeterli olmadığı ama yoğunluğu arttıkça herhangi bir duygu sisteminin algıladığı durum olarak tanımlamışlardır(67, 69). Dokunsal ağrı ve eşik değerleri üzerinde çalışmalar yapan Goldscheider tekrarlayan uyarıların ya da eşik üstü yoğun uyarıların ağrıya sebep olduğunu savunmuştur(67).

Ağrının kapı kontrol teorisi ise birbirinin tersi ve eksiklikleri doğrultusunda farklı görüşler olan ağrının örüntü modeli ile özgünlük teorilerini destekleyerek bu iki zıt görüşün eksikliklerini betimlemiş, birbirini tamamlamasını sağlamıştır. Nosiseptör ve dokunma duyusunun varlığının kabul edildiği bu teori ile omuriliğin dorsal boynuzuna iletilen uyarıların substantia jelatinoza ve transmisyon hücreleri gibi iki farklı bölgede sinaps yaptığı ifade edilmiştir. Melzack ve Wall bu teoriyi destekleyen çalışmalarda deriye gelen uyarı ile birinci aferent sinirlerde üretilen uyarıların

omurilikte üç bölgeye taşındığını belirtmişleridir. Bunlar substantia jelatinosa, omurilik dorsal boynuzu ve bazı transmiyon hücreleri olduğu ifade edilmiştir. Bu fizyolojik yolun büyük ve küçük liflerle kontrol edildiği savunulmuştur. Büyük liflerin kapıyı kapattığı ve küçük liflerin kapıyı açtığı, dorsal boynuzdan inen efferent liflerin ise bu olayı katalize ettiği gösterilmiştir. Bunun sonucunda eşiği aşan uyarılar ağrıya sebep olacağı ve buna bağlı olarak davranışlarda değişiklikler olacağı ifade edilmiştir(70).

Ağrının güncel tanımı 1979 yılında ilk olarak Uluslararası ağrı çalışmaları birliği (The International Association for the Study of Pain-IASP) tarafından yapılmıştır ve bu tanım Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de dahil pek çok bilimsel ve sivil toplum kuruluşları tarafından kabul edilmiştir. IASP'a göre ağrı " Gerçek veya olması muhtemel doku hasarı ile ilişkili veya bu problemle ortaya çıkan hoş olmayan duyuşal ve duygusal deneyimdir. " şeklinde tanımlanmıştır(71).

2.5. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrının nörofizyolojik olarak sınıflandırılması nosiseptif ağrı ve nosiseptif olmayan ağrı olmak üzere iki başlıkta incelenmektedir. Nosiseptif ağrı; somatik ve visseral ağrı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Nosiseptif olmayan ağrılar ise kendi içerisinde nöropatik ve idiopatik ağrı şeklinde gruplandırılmıştır. Ağrı ile geçen süre bakımında ise akut ve kronik ağrı olarak iki farklı tanımlama da yapılmıştır(72).

2.5.1. Nosiseptif Ağrı

Nosisepsiyon zararlı uyarıların alınması, işlenmesi ve şifrenmesi ile ilişkili nöronal süreci tanımlarken, nosiseptif ağrı periferik dokularda bulunan nosiseptif reseptörler tarafından algılanan zararlı uyarıların algılayarak ortaya çıkan ağrı modeli şeklinde tanımlanmıştır(73). Nosiseptif ağrı sürekli doku hasarı ile devam eden zararlı uyarının elektrokimyasal dönüşümünü sağlayarak periferde bulunan nosiseptif reseptörlerin aktivasyonuna ve duyarlılığının artmasına neden olur. Daha sonra bu uyarılar merkezi sinir sistemine taşınması ile ağrı oluşur. Nosiseptif ağrılar visseral ve somatik ağrılar olmak üzere iki alt başlığa ayrılmıştır(74).

2.5.1.1. Visseral Ağrı

İç organlar tarafından algılanan ağrı çeşididir. Normalde iç organlar ağrıya duyarlı değildir. Oluşan visseral ağrı hemen her zaman iç organ yaralanması ile oluşması koşulu barındırmaz. İç organların yaralanmadan sadece gerilmesi bile ağrıya neden olabilir. Bu tür oluşan ağrı kötü karakterlidir ve lokalize değildir. Ağrının oluştuğu organın dışında farklı bir yerde bulgu verebilir. Ağrının neden olduğu bulantı kusma gibi otonomik reflekslere neden olabilir.(72)

2.5.1.2. Somatik Ağrı

Kemik, kas, yumuşak doku, eklem gibi yerlerde oluşan ağrı çeşididir. Lokalize bir ağrıdır ve sürekli veya aralıklı olabilir. Genellikle bıçaklanma, kemirme, zonklama şeklinde tarif edilir. Somatik ağrı oluşumunda zararlı uyarının periferik nosiseptif reseptör tarafından algılanarak elektrokimyasal dönüşüme uğramasıyla sinir ucunda bir aksiyon potansiyeline neden olur. Bu sayede sinir impulsu oluşur. Oluşan bu impuls birinci sıra nöronlar üzerinden ikinci sıra nöronlara doğru hareket eder. Uyarının aktarımı omuriliğin dorsal boynuzunda birinci ve ikinci nöronların sinaptik birleşmesi ile sağlanır. Daha sonra beyine gelen uyarı ile birlikte ağrının algılanması sağlanır(72).

Yüzeysel somatik ağrı daha çok sınırları belirgin keskin ağrıyı işaret ederken, derin somatik ağrı sınırları belirsiz visseral ağrı gibi donuk ağrıyı gösterebilir. Bazı durumlarda derin somatik ağrı ve visseral ağrı; yansıyan ya da yayılan ağrı özelliklerine sahip olabilir(75).

2.5.2. Nosiseptif Olmayan Ağrı

Bu kategoriye girmiş ağrılar nöropatik ve idiyopatik ağrı olarak sınıflandırılmıştır.

2.5.2.1. Nöropatik Ağrı

Sinir hasarı sonrası, zarar görmüş nöronlarda ve merkezi sinir sisteminde

azalan iletim yolları nedeniyle zararlı değişikliklerin oluşması şeklinde tarif edilmiştir (76). Nöropatik ağrı tanımlamasında kullanılan terminoloji ile birlikte nöropatik ağrı pozitif semptomlara sahip veya negatif semptomlara sahip nöropatik ağrı şeklinde tanımlanabilir(77).

Ağrı tanımlayıcı terminoloji içerisinde nöropatik ağrıyı tariflerken kullanılan terimler vardır(78, 79).

- Hiperalezi: Normalde ağrılı olan bir uyarana verilen fazla tepki
- Hipoalezi: Normalde ağrılı uyarana verilen tepkinin azalması
- Analjezi: Normalde ağrılı olan uyarana yanıtız kalınması
- Hiperestezi: Uyarana karşı artan hassasiyet
- Hipestezi: Uyarana karşı azalan duyarlılık
- Disestezi: Spontan ya da uyarılmış uyarıyla oluşan hoş olmayan his
- Parestezi: Spontan ya da uyarılmış anormal his
- Allodini: Normalde ağrıya neden olmayacak bir uyarı ile ağrı oluşması

Nöropatik ağrı tanımlayıcı terminoloji kullanılarak pozitif ve negatif semptomlu nöropatik ağrı şeklinde sınıflandırılmış ve bu sınıflandırma ile verilecek etkili tedavide grubun özelliğine göre farklılık göstermiştir. Pozitif semptomlu nöropatik ağrıda spontan ağrı parestezi, disestezi, paroksizmler, yüzeysel yanma ağrısı ve derin ağrıyı içermektedir. Negatif semptomlu nöropatik ağrıda ise azalmış dokunma, azalmış titreşim, azalmış iğne batma duyusu ve azalmış soğuk-sıcak duyusu bulunmaktadır. Bu tanımlama ile birlikte pozitif semptomlu nöropatik ağrıları antikonvülzan ilaçlara olumlu yanıt verirken, negatif semptomlu nöropatik ağrıları anti-depresanlara olumlu cevap verirler(77, 80).

2.5.2.2. Nöropatik Olmayan Ağrı (Psikojenik Ağrı)

Organik bir nedene bağlanamayan, herhangi bir tıbbi durumla açıklanamayan ve genellikle en az bir organda ortaya çıkan ağrı çeşididir. Psikolojik sorunları olan hastaların nörofizyolojik duyarlılığının artması sonucu herhangi bir doku veya organda ortaya çıkan ağrı durumudur. Bu tür hastalarda mevcut problem ağrı olsa bile asıl

çözülmesi gereken hastanın psikolojik problemleridir(81).

2.5.3. Ağrı ile İlişkili Süreye Bağlı Sınıflandırma

Hastanın ağrı ile geçirdiği süre bakımından yapılan bir başka sınıflandırma türünde akut ağrı ve kronik ağrı olmak üzere iki farklı tanımlama yapılmıştır(72).

2.5.3.1. Akut Ağrı

Akut ağrı; ameliyat sonrasında cerrahi işlemle ilişkili doku yaralanmasını takiben ortaya çıkar. Bu ağrı yaklaşık 3 ay kadar bir süre içerisinde tedavi ile sonlanır. 3 ayı geçmesine rağmen devam eden ağrılar ise kronik ağrı olarak tarif edilir(82).

Günlük yaşam aktivitesini ve konforunu önemli derecede etkileyebilecek düzeyde olan ağrı sıklıkla depresyon, anksiyete gibi psikolojik problemlere yol açabileceğinden dolayı, tedavi edilmezse hastaların yaşam kalitesi üzerinde dengesizliklere yol açabilir(83).

Akut ağrının özellikle postoperatif dönemde ilk 24 saatte gelişen ağrının etyolojisi multifaktöryeldir. Cerrahi işlemlerden sonra dokularda hasar meydana gelir. Operasyona sekonder doku yaralanması, ağrının izlediği nörofizyolojik yolda periferik ve merkezi ağrı yollarında aşırı hassasiyet gelişmesi ve bunların sonucunda hastalarda korku, kaygı gibi psikolojik sorunların ortaya çıkması gibi birçok semptom görülebilir(84).

Akut ağrı daima nosiseptif niteliktedir ve vücuda zarar veren mekanik, termal ya da kimyasal bir olayın varlığını işaret eder. Bu nedenle akut ağrı hem koruyucu niteliktedir hem de inflamasyonun temel özelliğidir(85).

Akut ağrının patofizyolojisi ve mekanizması ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Cerrahi işleme sekonder ortaya çıkan zararlı uyaranlar inflamatuvar molekülleri (prostaglandin, histamin vb) serbestleştirerek periferik nosiseptif reseptörleri aktif eder. Bu sayede omurilikteki ikinci sıra nöronlar uyarılır ve

spinotalamik yoldan serebral kortekse doğru bu uyarılar taşınır. Bunun yanında medial talamus, retiküler aktif edici sistem (RAS) ve hipotalamusa gelen uyarılarla ağrı ile ilişkili semptomlar ortaya çıkar(86).

Akut ağrının oluşumunda voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarının etkisi üzerine de birçok araştırma yapılmıştır. Bu iki kanal nosiseptör sinyallerinin sinaps yaptığı dorsal boynuz hücrelerinde aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli uyarıyı sağlayan önemli kanallardır(87).

Ameliyat sonrası gelişen akut ağrı durumunda hastaların semptomları giderilmeye çalışılmalıdır. Mevcut ağrının süresi ve şiddeti fazla olduğu takdirde buna maruz kalan hastalarda tedavi edilmemiş akut ağrı yerini kronik veya kalıcı ağrıya bırakabilir. Bu tür hastaların tedavilerinin yapılması hem hasta konforunu artırmak amacıyla insani bir görev hem de sağlık sektöründe etkin hizmet sunmanın yollarından biridir(88, 89).

2.5.3.2. Kronik Ağrı

Nedeni ne olursa olsun süresi üç ayı geçen veya tekrarlayıcı vasıfta olan ağrılar kronik ağrı olarak adlandırılır(90). DSÖ tarafından Mayıs 2019 yılında kronik ağrı; birincil ve ikincil ağrı sendromu olarak iki sınıfa ayırmıştır(91).

Kronik birincil ağrı sendromları; ağrıya neden olabilecek başka bir kronik patolojiyle açıklanamayan ciddi psikolojik problemlere ve işlevsellikte azalmalara neden olabilen tablo şeklinde tanımlanmıştır. Orofasial ağrı, fibromyalji, temporomandibular bozukluklar gibi hastalıklara bu grup içerisinde yer verilmiştir. Kronik sekonder ağrı sendromları ise altta yatan başka bir hastalıkla ilişkilidir. Bu grup içerisinde ise kansere bağlı gelişen kronik ağrılar, cerrahi operasyona ya da travmaya sekonder gelişen ağrılar gibi hastalıklar yer almaktadır(92).

Ameliyat sonrası dönemde genel durumunda önemli derecede bozulmaya neden olunması kronik cerrahi sonrası ağrı (KCSA) olarak tanımlanmıştır ve bu tür kronik ağrıya sebep olan durumların yaygınlığı tüm ameliyatların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır(93).

Kronik ağruların tanı ve tedavisi etkin sağlık hizmeti vermeyi amaçlayan sistemlerde halk sağlığı önceliğidir(94). Kronik ağrının değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler; sayısal derecelendirme ölçekleri (NRS), görsel analog ölçeği (VAS) gibi subjektif olmasına rağmen hala günümüzde en çok tercih edilen ve kullanılan yöntemlerdir(95). Bu ölçekleri değerlendirmek için sözel iletişime ihtiyaç vardır ve sözel iletişim problemi olan yetişkin hastalarda veya doğru iletişim kuramayan çocuk hasta popülasyonunda yüz ağrı ölçeği, ağrı termometresi gibi ölçeklerden faydalanılmaktadır(96, 97).

2.6. Ağrının Patofizyolojisi

2.6.1. Nöroseptörler ve Özellikleri

Deri, kas, eklemler ve iç organlar da dahil olmak üzere vücudumuzun her yerinde bulunan nöroseptörler, zararlı veya dokuya potansiyel olarak zarar verebilecek uyarıları dokulardan omuriliğe veya beyine taşıyan birinci afferent nöronlardır(98) (99). Nöroseptörler uyarının yoğunluğundaki birikime bağlı olarak zararlı olabilecek eşiği aştıkları zamanda uyarılırlar. Sonuç olarak ağrı duyusu, nöroseptif bilgilerin merkezi sinir sistemine taşınmasında görevli, somatik veya visseral yapıdaki nöroseptörlerin aktivasyonu ile başlar(100).

Nöroseptörler zararlı uyarılarla karşılaştıklarında bir dizi elektrokimyasal değişime uğrayarak ağrı duyusunu yavaş ileten miyelinsiz C liflerinin veya hızlı ileten ince miyelinli A δ liflerinin aksonları ile temas halindedir(100).

Nöroseptörler içerisinde buldukları moleküller nedeniyle peptiderjik olan ve olmayan diye alt gruplara ayrılmıştır. Peptiderjik yapıları nöroseptörlerin içerisinde nöropeptit P, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) ve sinir büyüme faktörü (NGF) reseptörü trkA barındırırken; peptiderjik olmayan nöroseptör içerisinde ise izolektin B4ü bağlayan ve purinerjik P2X3 reseptörleri ve nötrofilik faktörler için bulunan Ret reseptörlerini barındırır(101). Yakın tarihli bazı çalışmalarda nöroseptörlerin içerisinde voltaj kapılı sodyum kanalları Nav 1.7, Nav 1.8 ve geçici reseptör potansiyel kanalları (TRP-A1, TRP-V1) bulunduğunu görülmüştür(102).

- **B grubu sinir lifleri:** Orta derecede miyelinli sinir lifleri olup iletim hızları 3-14m/s'dir. Otonom sinir sisteminin preganglionik sinir lifleri ve genel visseral aferent lifler bu gurup içerisindeydir.
- **C grubu sinir lifleri:** Miyelinsiz ve çapı 2 µm'den küçük liflerdir. Yavaş iletim ile ilişkilidir. Otonom sinir sisteminin dorsal kök lifleri ve postganglionik sinir lifleri bu gurup içerisindeydir. Gelen uyarılar dorsal boynuzu geçerek spinal kordun lamina I ve II'sinde sonlanır.

2.7. Ağrının İletimi

Duyusal nosiseptörler merkezi sinir sisteminin periferik duyusal ganglionlarında yer alırlar ve cilde kadar uzanarak zararlı uyanları algılayan heterojen nöron gruplarıdır(105). Nosiseptörler zararlı uyan olmadığı zamanlarda sessiz kalırlar ve ağrıya neden olmazlar. Zararlı uyan varlığında ya hep ya hiç kuralı ile oluşturdukları elektrokimyasal değışikliklerle ağrının algılanması ve daha sonra dorsal boynuz hücrelerine iletilmesinde sorumlu nöronlardır(106).

Dorsal boynuz hücreleri birinci aferent nöron grupları ve internöronlarında içinde bulunduğu bir çok uyanıyı tek bir yerde toplamakla ve hatta supraspinal yolaktan gelen eferent uyanları da iletmekle görevlidirler. Dorsal kök hücrelerinden çıkan uyanlar duyusal bilgiyi talamusa ve oradan da spinotalamik yol vasıtasıyla somatosensöryel kortekse ulaştırılır. Spinotalamik yol ise iki bölümden oluşur. Lateral spinotalamik yol ve anterior spinotalmik yol olmak üzere ayrılarak farklı duyuları taşımakla görevlidir. Lateral spinotalamik yol ağrı-ısı duyusunu taşıırken anterior spinotalamik yol basınç-temas duyusunu taşır(107). Bu şekilde nosiseptif duyular omurilikte supraspinal bölgeye, beyin sapında orta beyin, medulla oblongata ve ponsa ve beyinde serebral kortexe iletimi sağlanmış olur.

Orta beyinde bulunan periakuduktal gri cevher (PAG) ve rostral ventral medulla (RVM) merkezleri beynin hipotalamus, amigdala, ön lop gibi daha yukarıdan gelen eferent uyanları toplayarak entegre etmeye çalışırlar. Nosiseptif reseptörlerle beyinin yukarı seviyelerine gelen aferent uyanlar düzenlenerek PAG ve RVM ile tekrar dorsal boynuz hücreleri aracılığıyla eferent uyan olarak geri yansıtılır(98).

2.8. Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrının değerlendirilmesinde yapılan kapsamlı araştırmada; ağrının duyuşal nitelikleri, ağrının zamansal ilişkisi, ağrının yeri ve bedensel dağılımı dahil olacak şekilde birçok alanı içermelidir. Yapılan bu araştırmada ağrıya sebep olan patofizyolojik nedenlerin tanınmasını da içermelidir. Bu şekilde altta yatan sebebin nedeni anlaşılırsa etkili tedavi planı uygulanabilir(108).

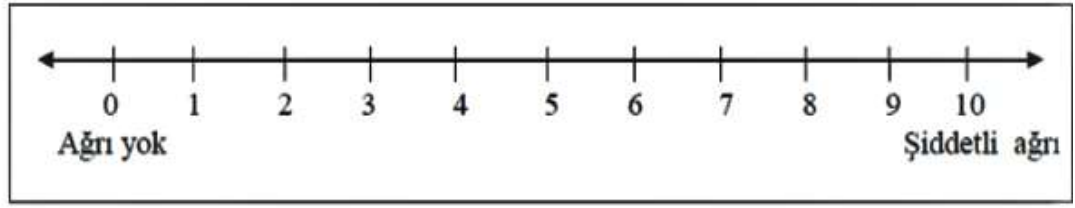
2.8.1. Duyusal ve Afektif Niteliklerin Değerlendirilmesi

Ağrı kişiden kişiye farklılıklar gösterdiği için yapılan değerlendirmeler subjektif olsa da kişinin belirttiği şikayetler öz bildirim niteliği taşımaktadır. Ağrı yoğunluğunu değerlendirmek için çoklu yaklaşımlar bulunmaktadır.

2.8.1.1. Görsel Analog Ölçeği (VAS) ve Sayısal Değerlendirme Ölçeği (NRS)

VAS ve NRS'nin her ikisi de sözel iletişimle ağrısı olan hastalara uygulanan ağrı yoğunluğunu ölçme ve değerlendirmeyi amaçlayan testlerdir. NRS hastalara uygulama kolaylığı ve basit puanlama avantajları ile kliniklerce en çok kullanılan testtir(109). 2011 yılında Marianne Jensen Hjernstady ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NRS'nin VAS'a göre hastalarla daha fazla uyum sağladığı ve klinisyenlerin daha kolay uygulayabildiği sonuçları ortaya çıkmıştır(110).

VAS ve NRS değerlendirirken en yüksek puanı belirtmek üzere "Hayal edilebilir en kötü ağrı, katlanılmaz en kötü ağrı" ifadeleri kullanılırken, en düşük puan için "Hiç ağrı yok" ifadesi kullanılmıştır. Sözel iletişim kurulamayan küçük çocuklarda ya da iletişim problemi olan erişkin hastalarda mevcut ağrıyı değerlendirmek için Wong Baker Ağrı Skalasının kullanılması önerilmiştir(111).



Şekil 0.9. Sayısal değerlendirme ölçeği (NRS)- Vizüel Analog Skala (VAS)



Şekil 0.10. Wong Baker Ağrı Skalası

2.8.1.2. McGill Ağrı Anketi (MPQ)

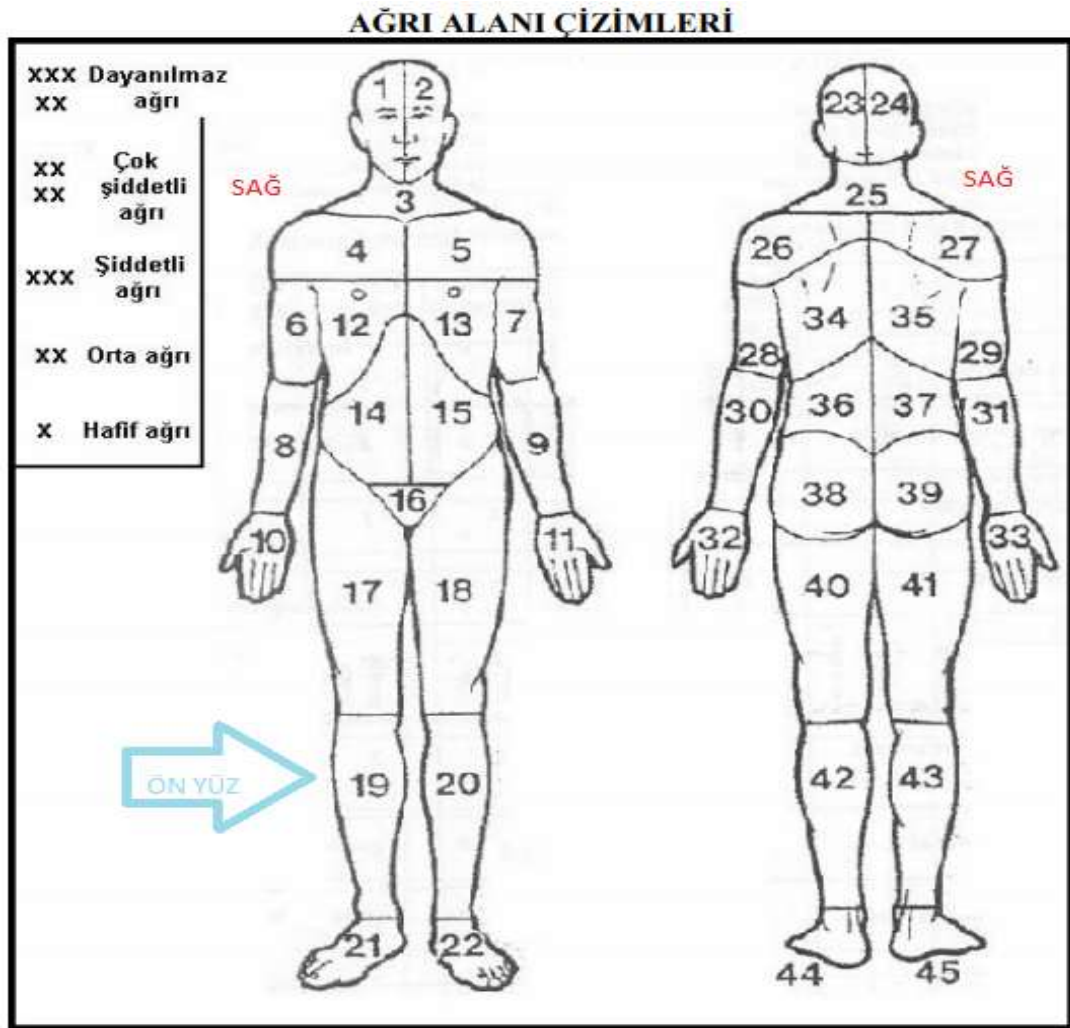
Ağrının yoğunluğu ve etkisini değerlendirmede VAS, NRS gibi tek madde ölçekleri kullanılsa da nitelik olarak farklı olan ağrıların değerlendirmesinde yetersiz olduğu görülmüştür. Ağrıya sebep olan yanma veya ateşli silah yaralanması gibi iki farklı durumun hastada oluşturduğu ağrı niteliğini değerlendirmek için McGill ağrı anketi kullanılmıştır. Bu ölçek sayesinde farklı tip ağrı modellerinin değerlendirmesi hem güvenilir hem de geçerli olmuştur(112).

2.8.2. Ağrının Zamansal Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Ağrının zamansal özelliklerinin değerlendirilmesi hem ağrının kornikliği hakkında hem de ağrının zamansal olarak sıklığını belirlememiz açısından fayda göstermektedir. Bu değerlendirme ile birlikte ağrı duyan hastaların gün içerisinde ne kadar sıklıkla ağrı duyduğunu ya da gün içinde şikayetçi olduğu ağrının herhangi bir fizyolojik hareketle geçip geçmediği hakkında bilgi de edinilmektedir(108). Bu değerlendirmenin dezavantajı hastanın ağrı hafızasının yaşadığı en kötü ağrıyı sıklıkla tariflemesi nedeniyle yanlış yönlendirmelerde bulunmasıdır(113). Bu tür durumların önüne geçmek ve hastaların hatırlamalarını derinleştirmek için “Gün yeniden yapılandırma (DRM)” yöntemi geliştirilmiştir(114). Bu yöntem sayesinde gün içerisinde ağrıyı şiddetlendiren ya da hafifleten etkenler de bulunmaktadır.

2.8.3. Ağrının Lokasyonu ve Dağılımı

Ağrının olduğu bölgelerin çizimi ile ağrının yeri ve bedensel dağılımı net bir şekilde ifade edilmektedir(95). Hastalara verilen ön ve arka çizim formları ile ağrının yeri hakkında ve oluşuyorsa dağılımı hakkında yeterli bilgi edinilmiş olur. Bu çizim ile hastaların tedavi yöntemleri de çeşitlilik göstermektedir. Örneğin fibromyaljiye bağlı bel ağrısı olan hasta ile izole bel ağrısı olan hastanın tedavisi bu çizim sayesinde farklılık göstermektedir(115).



Şekil 0.11. Ağrı alan çizimi

2.8.4. Ağrı Mekanizmalarının Değerlendirilmesi

Ağrı probleminin en etkili tedavisi ağrıya neden olan patolojik olayın analizini yapmak ve etkili tedaviyi uygulamaktan geçmektedir. Mekanizmaya dayalı ağrı sınıflandırması yapıldıktan sonra hastaların mevcut ağrı problemlerinin giderilmeye çalışılmasında günümüzde hala kısıtlılıklar bulunmaktadır(108).

Ağrı mekanizmasının değerlendirme yöntemlerinden biri olan nicel duyasal test (QST) somatosensöryel işlev bozukluklarının anlaşılması için kullanılmaktadır(116). Elektrikli, kimyasal yöntemler nadir olarak kullanılsa da daha çok termal (sıcak-soğuk) veya mekanik (dokunma-basınç) yöntemleri sıklıkla tercih edilmektedir. Analizde kullanılan yöntemle uygulanan yerde işlev kaybı (hipoaljezi, disestezi gibi) ve işlev kazanımı (hiperaljezi, allodini gibi) birlikte değerlendiren 13 farklı ölçüm yapılmaktadır. Testin tutarlılığı ve güvenilirliği nöropatik ağrı araştırma ağı tarafından belirtilmiştir(117).

Kutanöz dokuların innervasyonunu değerlendirmede nadir olarak kullanılan deri biyopsileri epidermal sinir lif yoğunluğunu ölçerek ağrı mekanizmasının anlaşılmasında kullanılmıştır. Yapılan son çalışmalarda HIV ile ilişkili nöropatide etkili olduğu gösterilmiş olsa da periferik nöropati mekanizmasının anlaşılmasında yetersiz olduğu görülmüştür(118-120).

Beyin görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi sayesinde kronik ağrısı olan hastalarda beyin fonksiyonlarında değişiklikler olduğu görülmüştür(121). Beyindeki gri cevher hacminin azalmasının ağrı ile korelasyonunun olduğunu gösteren birkaç çalışma sayesinde ağrının etkin tedavisi yapılarak gri cevherdeki değişiklikler izlenmeye çalışılmıştır(122, 123).

Farmakolojik müdahale ile ağrı mekanizmasının anlaşılmaya çalışılması ve tedavi edilmesi amaçlanmıştır. Bazı hasta gruplarında serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri kullanılarak, bazı hasta gruplarında ise kalsiyum kanal agonistleri kullanılarak ağrı mekanizması çözülmüştür(108).

Mikronörografi yöntemleri ile fibromiyalji gibi hastalıklarda C nosiseptörlerin anormal fonksiyonu ile nöropatik ağrı arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir(124).

Son yıllarda hastaların biyolojik örnekleri kullanılarak genotip araştırmaları yapılmaktadır. Bu araştırmalar doğrultusunda katekol-o-metil transferaz genleri, mu-opioid reseptör genleri, G-siklohidrolaz genleri ve sodyum kanalları ile ilişkili genlerin ağrı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(125-127).

2.9. Ağrı ve Nöroendokrin Sistem İlişkisi

Zararlı ya da potansiyel olarak zararlı olabilecek uyarıları algılayan nosiseptörlerden nörojenik inflamasyon sürecini başlatmak için reseptör terminallerinden P maddesi ve CGRP salınması gerçekteşir. Bu sayede kan damarlarında vazodilatasyon ile postkapiller geçirgenlik artışı yaparak dokuya olası zararı olabilecek etkenlerin dilüe edilmesi ve dokudan uzaklaştırılmaya çalışılması amaçlanmaktadır(128). Nörojenik inflamasyon ile ayrıca mast hücreleri etkilenerek prostaglandin, sitokin ve histamin salınmasına yol açar. Ek olarak makrofajlardan ise bradikinin, sitokin ve büyüme faktörleri salınarak zararlı uyarıyı algılayan nosiseptörleri duyarlaştırılması artırılmaya çalışılmaktadır.

Ağrıya sekonder gelişen stres durumunda hipotalmo-hipfiz-adrenal (HHA) yolakta bozukluğa yol açarak kortikotropin stimüle hormon (CRH) ve vazopresin salınımına neden olarak adrenokortikotropin hormon (ACTH) üretilmesine, adrenal bezlerden katekolamin ve kortikoidlerin salınmasına ve plazma düzeylerinin artmasına neden olur. Oluşan aşırı kortikoidlerin etkisinden dolayı antiinflamatuvar ve katabolik dönem başlar(129).

Ağrıyla seks steroidleri arasında ilişkide araştırılmaktadır. Hayvan deneylerinde östrojen hormon reseptörlerinin beyin sapı, dorsal boynuz hücrelerine dorsal kök ganglionlarında bulunduğu gösterilmiştir(130). Östrojen hormon seviyesinin arttığı durumlarda ağrı duyarlılığında pozitif korelasyon olduğu görüşü savunulmuştur(131).

Büyüme hormonu (GH) salınımındaki bozuklukların ağrıyla ilişkisinin araştırıldığı bazı çalışmalarda GH eksikliğine bağlı olarak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in azaldığı ve anabolik hormon olan insülinin de korele şekilde azaldığı gösterilmiştir. Romatoid artrit, fibromiyalji gibi hastalarda kas ağrılarının GH sekresyonundaki bozukluklara bağlanmıştır(132, 133).

Melatonin hormonunun derin analjezik etkilerinin olduğunu araştıran hayvansal çalışmalar mevcuttur(134). Bu hormondaki eksikliğin idiyopatik ağrıya ya da nörojenik ağrıya neden olabileceği düşünülmektedir. 5-hidroksitriptan (5-HT) reseptör agonistlerinin dolaşımdaki melatonin düzeylerini dolaylı yollardan artığı gösterilmiş ve kronik ağrıda tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür(135).

2.10. Ağrı ve Diğer Sistemlerin İlişkisi

Üst torakal ve abdominal cerrahiye sekonder gelişen akut ağrı ile birlikte hastaların vital kapasiteleri (VC), tidal volümleri (TV), fonksiyonel rezidüel kapasitelerinde (FRK) azalma olur. Buna bağlı olarak total vücut oksijen tüketimi artar ve karbondioksit yükselerek hiperkarbi gelişir. Toraks ve üst abdominal cerrahiden sonra diyafragmada fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Bunlarla birlikte hastalarda refleks spazm, öksürük, sekrosyonların birikmesi, pnömoni ve hatta atelettazi gelişebilir(136).

Hipertansiyon, taşikardi, artmış myokardial irritabilite ve artmış sistemik vasküler rezistans gelişir. Sağlıklı kişilerde kalp debisi artar bunun aksine ventriküler fonksiyon bozukluğu olanlarda azalabilir. Myokardın oksijen gereksinimi artması sonucu ağır myokard iskemisini gelişebilir.

Gastrointestinal sistemde sempatik tonus artmasına bağlı olarak sfinkter tonusu artar, intestinal ve üriner motilite azalır. İleus, idrar retansiyonu ve miksiyon güçlüğü gelişir. Gastrik asit miktarı artarak stres ülser oluşumunu tetikleyebilir. Bulantı, kusma ve konstipasyon sıktır.

Başıklık sisteminin baskılanması sonucu tümör gelişimini ve metastazı arttırabilir. İnfeksiyonlara yatkınlık artabilir. Ağrıya sekonder gelişen strese bağlı olarak trombosit adezyonunda bozukluk gelişir ve koagülasyonda artış, fibrinoliziste azalma bildirilmiştir.

Akut ağrıya birlikte hastalarda anksiyete ve buna bağlı olarak uyku bozukluğu gelişebilir.

2.11. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler (LA) akut ağrıyı önlemek için sıkça kullanılan ve kronik ağrının tedavi protokolünde yer alan analjezik ilaçlardır. Etkilerini periferik sinirlere uygulanması ile voltaja duyarlı sodyum kanallarının inhibisyonu ve aksiyon potansiyelinin oluşumunu engellemek üzerinedir. Voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının inhibisyonuyla da nörojenik inflamasyonu ve sinir uçlarından nörotransmitter salınımı engellemeye çalışmaktadır. Omurilikte glutamat gibi moleküllerin eksizyonunu engelleyerek nöronal iletimi engellemektedir(137).

Lokal anestezikler, uygun yoğunlukta verildiği zaman uygulama alanından başlayarak sinir iletimini geçici bir süre bloke eden maddelerdir(138). Lokal anestezikler sodyum kanallarındaki kendilerine özgü reseptörlere bağlanırlar ve sinir iletimini keserler. Böylece ağrıyı azaltırlar ya da tamamen ortadan kaldırırlar. Lokal anesteziklerin etkileri hem lokal ve hem de sistemik olup, lokal etkileri sadece etkiledikleri sinirlerin yayılım alanında, sistemik etkileri ise ilacın uygulandığı yerden emilimi veya sistemik olarak verilmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bu durum doz bağımlıdır(139).

Lokal anestezikler hidrofilik parçasının ester ya da amid bağlarıyla lipofilik parçasına bağlanmasına göre aminoester yapılı lokal anestezikler veya aminoamid yapılı lokal anestezikler olmak üzere iki guruba ayrılmıştır. Aminoester yapılı lokal anesteziklerin yıkım yerleri plazmada pseudokolinesterazlar tarafından olurken, aminoamid yapılı lokal anesteziklerin yıkım yeri karaciğerdedir(140).

Aminoester yapılı LA'ler; kokain, prokain, kloroprokain, benzokain, tetrakain, proparakain'dir. Aminoamid yapılı LA'ler; artikain, dibukain, etidokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, ropivakain'dir(141).

Anestezik gücünün belirleyicisi lipitte eriyebilirlikken, etki süresinin ölçüsü ise proteine bağlanma durumudur. Proteine bağlananların etki süresi daha uzundur. Ayrıca lipofilik grup ile hidrofilik formun eşit olduğu hidrojen iyon konsantrasyonuna pKa denir. pKa fizyolojik pH'ya ne kadar yakınsa etki o kadar çabuk başlar(142).

2.11.1. Lidokain

Lidokain, lokal anestezi maddelerden amid yapılı ilk amino amid türevidir ve uzunca yıllar kullanılmaktadır. Hızlı etki başlangıcı ve orta etkili süresi ile sinir bloklarında ve infiltrasyonlarda ilk tercih olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Yetişkin hastalar için uygun toksik olmayan dozları adrenalini adjuvanı kullanılarak 7 mg/kg şeklinde iken, adrenalini adjuvanı kullanılmayan durumlarda 4 mg/kg olarak belirlenmiştir. Erişkin hastalarda kullanılacak maksimum dozları ise adrenalini enjeksiyonlarda toplamda 500 mg'ı, adrenalinsiz enjeksiyonlarda ise toplamda 300 mg'ı geçmemesi önerilmektedir. Lidokain karaciğerde metabolize olarak metabolitleri böbrek yoluyla atılır.(143)

Lidokain sodyum kanal blokeri olarak tanımlanan ilk medikal ilaçtır. Etki mekanizması Na ve K kanal inhibisyonu yaparak nöronun uyarılabilirliğini azaltmak ve hücre içi-dışı kalsiyum dengesini sağlamaktır(144). Ayrıca lidokain ligand bağımlı kanalları da bloke ederek glutamat salınımını engellediği ve buna bağlı eksitator uyarıların inhibe olduğunu gösteren hayvansal çalışmalar mevcuttur(145).

Antiaritmik ajan olarak başlarda kullanılan amid türevi lidokainin intravenöz uygulamasıyla perioperatif dönemde analjezik etki göstermesiyle faydalı olduğu görülmüştür(146). Bu etki ilk olarak 1951 yıllarında Weinberg ve arkadaşları tarafından bulunmuştur(147). Üzerinde uzunca yıllar araştırma yapıldıktan sonra intravenöz lidokain kullanımının solunum depresyonu yapmadığı, operasyon sonrasında sık görülen bulantı-kusma insidansını azalttığı ve hatta erken taburculukta

fayda gösterdiği bulunmuştur(148). Kawamata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intravenöz lidokain kullanımının cerrahi insizyondan önce başlanmasının periferik ve merkezi sinir sisteminde ağrı algılanmasını ve cerrahiye seconder gelişebilecek hiperaljzik durumu bile ortadan kaldırdığını göstermişlerdir(149).İntravenöz lidokain kullanımı 1980’li yıllarda periferik nöropatik ağrı, hiperaljezi ve bölgesel ağrı sendromlarında fayda gösterdiği belirtilmiştir(150). Antihiperalezi tablosu sadece voltaja duyarlı sodyum kanallarının inhibisyonuyla olmadığına inanılmasına rağmen etki ettiği diğer mekanizmalar hala net bir şekilde bulunamamıştır. Yapılan araştırmalarda dar terapotik penceresi ve toksisite endişesi bulunduran intravenöz lidokain infuzyonunun muskarinik reseptörleri (M1-M3), N -metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini, Nav 1.7/1.8 reseptörlerini, purinoreseptör 7 (P2X7), Tall like respötör-4 (TLR-4), 5-hidroksitriptamin-3 (5HT-3) reseptörü, nikotinik kolinerjik reseptörler, voltaj kapılı kalsiyum kanalları, geçici reseptör potansiyeli ankrin-1 (TRPA-1), asit salgılayıcı iyon kanalı (ASIC) etkilediği bildirilmiştir (151). Günümüzde kullanılan periopertif intravenöz lidokain infuzyonu ile hastaların intraoperatif dönemden başlayıp postoperatif döneme kadar süren akut ağrıyı engellediği ve hasta prognozunu olumlu yönde etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur(152).

İntravenöz lidokain kullanımına bağlı olarak görülen advers olaylar yapılan çalışmalarda çoğunlukla mental durum değişikliği, konuşma bozukluğu gibi nörolojik semptomlar oluşturmuştur. Bunun sebebi araştırıldığında dozlamadaki tecrübesizlik ve tutarsızlık, uygulama süresinde ve verilecek olan infüzyonun eksik ve hatalı takibi gösterilmiştir(153).

Lidokain toksisitesi sadece uygulayıcıya bağlı hatalı tedavi yöntemi veya eksik hasta takibine bağlı değildir. Hasta kaynaklı faktörler de bulunmaktadır. Kalp yetmezliği olan hastalarda dağılım hacmi ve plazma konsantrasyonun etkilenmesi, karaciğerde metabolize olarak inaktif metabolitlerine dönüşen lidokainin karaciğer yetmezliğinde dolaşım hacmindeki miktarının artması, böbrek yetmezliğinde metabolitlerinin birikmesi(154), hastanın mevcut durumunda asit-baz bozukluğunun olması veya hipoksiye maruz kalması(147), hipoalbünemi veya plazma proteinlerinin kaybına neden olan ek hastalıklarının olmasıyla serbest ilaç miktarının artması,

amiadoron gibi lidokain metabolizmasını veya klirensini bozan ilaçlarla birlikte kullanımı veya düşük vücut ağırlığı nedeniyle rezerv görevi gören iskelet kas kütlesinde azalma olması(155) toksisiteye sebep olabilecek faktörlerden sayılabilir .

2.11.2. Bupivakain

Bupivakain ilk olarak 1957 yılında üretilmiş ve özellikle dental cerrahilerde kullanılmış aminoester türevi lokal anesteziiktir. Diğer lokal anesteziik medikal ilaçlar gibi zararlı uyarıcı geldiğinde elektriksel uyarıcının eşliğini yükselterek sinir hücrelerinde elektrokimyasal dönüşümü bozar ve aksiyon potansiyeli oluşumunu engeller(156).

Diğer lokal anesteziik medikal ilaçlar gibi etki mekanizması voltaja duyarlı Na kanallarının geçici inhibisyonu sağlayarak aksiyon potansiyeli oluşması için gerekli olan Na iyonlarının hücre içine girişini engelleyerek yapar. Bu kanalların inhibisyonu ile damar düz kaslarındaki iletimin bozulmasına neden olarak gevşemeye neden olur. Bu etki ile ventriküler depolarizasyonun bozulmasıyla ve aritmilerin gelişmesiyle sonuçlanır. Bupivakaine özgü olan bu klinik durumun sebebinin sodyum kanallarından ayrılma hızının yavaş olmasına bağlıdır. Bupivakain ayrıca beta adrenerjik reseptörlere bağlanarak epinefrin etkisi ile siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu da engeller. Bu durum ise bupivakainin kardiyovasküler toksisitesi ile ilişkilidir(157).

Bupivakaini diğer lokal anesteziik maddelerden ayıran önemli başka bir özellik ise etki süresinin uzun olmasıdır. Bu sebeple bupivakain cerrahi sırasında analjezi sağlamak amacıyla lokal infiltrasyonda, periferik sinir bloklarında analjezi veya anestezi etki oluşturmak amacıyla, ortopedik-abdominal cerrahilerde anesteziik etki oluşturması için spinal anestezi yöntemiyle, ağrısız doğum için analjezi ve hatta anestezi oluşturması için epidural yöntemlerle ve pediatrik vakalarda kaudal blok oluşturmak amacıyla kullanılmıştır(158).

Bupivakain aminoester grubu lokal anesteziik maddeler gibi karaciğerde metabolize olur. Piyasada bupivainin %0.25, %0.5 ve %0.75 lik solüsyonları bulunmaktadır. Uygulanması önerilen total doz 150-200 mg olarak belirlenmiştir ve

2.5-3 mg/kg geçmemesi önerilmiştir.(159)

Bupivakainin dozu; yapılacak olan işleme, uygulanacak bölgeye ve o bölgenin damarlanma durumuna, bloke edilmesi istenilen seviyenin sayısına, anestezi derinliği veya süresine, hastanın tıbbi öyküsüne ve hastanın genel durumuna göre değişiklik göstermektedir. Kan sulandırıcı ilaçlarla, antidepresan ilaçlarla veya ergot türevi ilaçlarla etkileşime girebileceğinden dikkatli öykü alınmalıdır. Aminoester türevi bir lokal anestezi olduğu için allerjik reaksiyonlar hemen hemen hiç bildirilmemiştir. Methemoglobin gelişmesi genellikle prilokain ve benzokain ilaçlarına bağlı olduğu gösterilmiş olsa da bupivakain kullanılan bazı vakalarda düşük riskli de olsa olduğu bildirilmiştir. Bu sebeplerden ötürü amid türevlerine aşırı duyarlılığı olan, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon bulunan, karaciğer yetmeliği ya da böbrek yetmezliği olan, bilinen ciddi kalp yetmezliği, kalp fonksiyon bozukluğu, aritmisi olan, hipovolemi veya hipotansiyonu olan yaşlı hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir(160).

Lokal anestezi diğer ilaçlarda olduğu gibi toksisite durumları benzerlik göstermesine rağmen en kardiyotoksik lokal anestezi ilaç bupivakain olması nedeniyle nörotoksite kardiyotoksiteye oranı diğer lokal anesteziklerden farklı çıkmaktadır.

Lokal anestezi ilaçların uygulanma yerleri toksisite gelişmesi açısından çok önemlidir. Yanlışlıkla doğrudan intravenöz enjeksiyon, dolaylı yoldan hızlıca vasküler alımı ya da önerilen maksimum dozun (2.5-3 mg/kg) geçecek şekilde ilaç uygulanması toksisite gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Vasküler girişime bağlı riski en fazla olan bölgeden en az olan bölgeye göre sıralama yapıldığında intravenöz > interkostal > kaudal > epidural bölge > karın bölgesi interfasyal alan > psoas bölgesi > siyatik blok seviyesi > servikal pleksus blok bölgesi > brakial pleksus blok bölgesi şeklinde sıralayabiliriz. Kilogram başına önerilen maksimum dozun altında bupivakain uygulanmasında bile lokal anestezi toksisitesinin geliştiği ve sebebi tam açıklanamasa bile bu tür vakalarda L-karnitin eksikliğinin olmasının bir risk faktörü olabileceğini gösteren vaka çalışmaları da mevcuttur(161). Bir başka çalışmada ise bupivakainin L-karnitin oluşum döngüsünde görevli enzimlerden karnitin-açilkarnitin translokazı inhibe ettiği gösterilmiştir(162).

Lokal anestezi toksisitesi gelişmesi durumunda erken ve ilk bulgular nörolojik semptomlar olmuştur. Erken dönemde perioral uyuşukluk, tinnitus, diplopi veya bulanık görme, dilde pareteziler görülürken geç dönem nörolojik bulgular ise ajitasyon, delirium, solunum depresyonu ve koma şeklinde görüldüğü bildirilmiştir. Kardiyovasküler toksisitesi geliştiği zaman erken dönemde hiertansiyon, taşikardi görülürken son dönemde ciddi hipotansiyon, aritmiler, kardiyak bloklar ve asistolinin geliştiği gösterilmiştir.

Asidozun gelişmesi ve hipoksiye sekonder gelişen hiperkarbi durumu lokal anestezi toksisitesine yatkınlığı artırır. Asidozun derinleşmesi ile lokal anestezi protein bağlanması azalır ve plazmada serbest ilaç konsantrasyonu artmış olur. Hiperkarbi gelişmesi durumunda ise beyindeki vasküler yapılar genişler ve beyin kan akımı artmış olur. Bu duruma bağlı beyine ulaşan lokal anestezi miktarı da artmış olur.

Bupivakaine bağlı gelişen toksisitenin tedavisi kardiyovasküler etkilerinden ve ilacın kendisinin uzun etkili lokal anestezi olması nedeniyle zor olmuştur. Nöbet geçirme ihtimali olan bu tür durumlarda hava yolunun kontrolü, kardiyopulmoner resüsitasyon için hazırlık ve midazolam gibi hızlı etkili GABAerjik ilaçlarla nöbet kontrolü sağlanması önerilmiştir. Bupivakainin etkisinin uzun olması ve bilinen en kardiyotoksik lokal anestezi ilaç olması nedeniyle kardiyopulmoner bypassa hazırlanması ve ilaç metabolize olana kadar ya da etkisi kaybolana kadar kardiyak fonksiyonları desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Guy Weinberg tarafından 2000’li yıllarda bulunan ve lokal anestezi toksisitesi tedavisinde dönem noktası olan total parenteral beslenme solüsyonlarının kullanılması ile serbest dolaşan lokal anestezi ilaçları solüsyonun lipit kısımlarınca bağlandığını gösterilmiştir. Bu durumun görülmesi nedeniyle Amerikan Bölgesel Anestezi Derneği (ASRA) tarafından intravenöz lipit tedavi seçeneği lokal anestezi toksisitesi için altın standart olarak kabul edilmiştir(163).

İntravenöz lipit tedavisi ASRA ve Büyük Britanya-İrlanda Anestezistler Birliği tarafından ortak görüşle önerilmekte ve klavuzlarda yer almaktadır. Bu klavuza göre intralipit %20 solüsyonunun bolus doz olarak yağsız vücut kütleğine göre

1.5mg/kg'dan bir dakika boyunca uygulanması, sonrasında hemodinami stabil olunca yağsız vücut kütlelerine göre 0.25 mg/kg/dk'dan 10 dakika boyunca uygulanması önerilmektedir. Hemodinami stabil edilemezse bolus dozu (1.5 mg/kg) iki sefer tekrarlanması ve sürekli artan dozlarla 0.5 mg/kg/dk'dan infüzyonun başlanması önerilmektedir(164).

2.12. Opioidler

Opioidler başka bir adlandırmayla opioid agonisler, normalde insan vücudunda bulunan endorfin olarak bilinen endojen opioid peptitlerine benzer şekilde opioid reseptörlerine bağlanan ilaç grubudur(165). Sıklıkla cerrahi öncesi sedasyon, travma ya da cerrahi işlemler için analjezik etki, doğum eylemi için analjezik etki, renal kolik gibi akut ağrının tedavisi için kullanılmaktadır. Ayrıca kansere bağlı ya da kansere sekonder gelişen paraneoplastik sendromların oluşturduğu kronik ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır(166).

Opioid agonistleri saf agonistler (morfin, oksikodon, fentanil gibi), parsiyel agonistler (buprenorfin gibi) ve mikst agonist-antagonisler (butorfanol, pentazosin, nalbufin gibi) olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Bunun yanında opioid agonistleri yapıları bakımından doğal (kodein, hidrokodon, morfin), yarı sentetik (hidromorfin, oksimorfon) ve sentetik (fentanil, sufentanil, meperidin, metadon, nalbufin, oksikodon, pentazosin, tramadol) olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır(167).

Genetik çalışmalarda beyinde pre-proenkefalin, pre-proopiomelanokortin ve pre-prodininorfin adında üç opioid peptit sistemi ve bununla birlikte farklı görevleri olan ve opioidler için seçici reseptör görevi gören μ (MOR), κ (KOR) ve δ (DOR) opioid reseptörleri bulunmuştur(168-170). MOR agonistleri öfori, strese yanıtı azaltma gibi etkileri mevcuttur. KOR agonistleri disfori, stres benzeri negatif duygudurum halleri oluştururken, DOR agonistleri ise anksiyolitik, antidepresif ve kaygıyı azaltıcı pozitif etkileri mevcuttur. MOR opioid analjezikler için yüksek afinite sağlasa da ağrı ve analjeziyi düzenleme açısından her üç reseptörde etkilidir. Ödüllendirici etki MOR'a bağlıyken, hedonizm, ruh hali ve stres düzenleme etkileri daha çok KOR ve DOR'a bağlı olduğu görülmüştür(171-173).

Dördüncü reseptör çeşidi olarak nosiseptin opioid reseptörü (NOP) tanımlanmıştır. Bu reseptör MOR, KOR, DOR ile filogenetik benzerlik olmasına rağmen aynı ligandlara bağlanmazlar(174). NOP diğerlerinden farklı olarak naloksana duyarlı değildir(175).

Tüm opioid reseptörleri G protein ilişkili ligandlara bağlanarak etki gösterirler. G protein ilişkili ligandlardan Gi ve Go alt tiplerine bağlanır. Adenozin trifosfatı (ATP) cAMP'ye çeviren adenilat siklaz enzim aktivasyonu opioid reseptörlerinin uyarılması ile Gi ve Go ligandlara bağlanarak inhibe ederler. Böylece cAMP oluşumu azaltılmış olur(176). Bu şekilde kalsiyum kanalları inaktive , potasyum kanalları ise aktifleşere hücrenin uyarılabilirliğinin azaldığı görülmüştür(177). Opioid türevi ilaçların istenilen etkileri G protein ilişkili ligandlar sayesinde olurken, istenmeyen bazı etkileri ise diferansiye sinyalleşmeden dolayı β -arrestin etkisiyle olduğu savunulmuştur. Örneğin KOR'un analjezik ve antipiritik etkisi Gi proteinlerle olurken disforik etkilerinin sebebinin β -arrestin ile etkileşmesiyle olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde MOR etkilerini Gi proteinlerle etkileşerek analjezi etki gösterirken, β -arrestin etkileşimi sonucu solunum arresti veya kabızlık gibi istenmeyen etkiler ortaya çıktığı görülmüştür(178-180).

Opioidlerin metabolizması kendi içerisinde farklılıklar gösterebilir. Opioidlerin büyük bir çoğunlu vücuda alındıktan sonra karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar. Buradaki amaç lipofilik yapıdaki opioid ilaçlarının karaciğerde Faz I, Faz II veya hem Faz I hem de Faz II reaksiyonlarına girerek hidrofilik yapıya dönüşmesi ve idrarla atılımını kolaylaştırılmasıdır. Faz I reaksiyonlarda oksidasyon, hidroksilasyon, deaminasyon gerçekleşirken faz II reaksiyonlarda glukronik asit, glisin, glutamat sülfat gibi hidrofilik bileşiklerle konjugasyon bulunmaktadır. Faz I reaksiyonlarında karaciğerin sitokrom P450 (CYP) enzimleri kullanılırken, Faz II reaksiyonlarının en önemli enzimi ise üridin difosfat glukuronosiltransferaz (UGT) enzimi olduğu gösterilmiştir. Bazı opioid türevlerinin metabolitleri inaktif olurken bazılarının ise metabolitleri kendisinden daha aktif olabildiği gösterilmiştir(181).

Opioid kullanımına bağılı solunum sistemindeki etkileri opioid reseptörlerinin olduğu merkezi sinir sistemi, beyin sapı, karotis body, Bötzinger kompleksi, parabrakial nükleus ve dorsal rotsal nükleus etkilenmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Buralarda bulunan opioid reseptörlerinin β -arrestin parçasının solunum ile ilgili bradipne ve solunum depresyonu ile ilişkili olduğu düşünölmektedir(182).

Opioid kullanımına bağılı gelişebilecek kardiyovasköler sistem yan etkileri bakımından yapılan çalışmalarda çok az bulgulara rastlanılmıştır. Opioid kullanımı benzodiazepinlerle birlikte olduğu durumlarda kalp fonksiyonlarında azalmanın olduğu gösterilmiştir. Analjezik etki için kullanılan opioidlerin bradikardi ve vazodilatasyona neden olduğu belirtilmiştir. Hipotansiyon morfin, hidromorfin, meperidin gibi opioid ilaçların histamin salınımına bağılı olduğu düşünölmektedir. Buna bağılı olarak nadiren ödem, ortostatik hipotansiyon ve senkopa neden olduğu ifade edilmiştir. Kardiyak iletim üzerine etkilerinin olmadığı belirtilse de metadon ve buprenorfin kullanımına bağılı QTc süresinde uzama olduğu belirtilmiştir. QTc uzama riski bulunan hastalarda opioid tedavi rejim değışikliklerinde muhakkak EKG ile takip edilmesi gerektiğı önerilmiştir(183).

Gastrointestinal sistemde bulunan motor aktiviteyi kontrol eden myenterik pleksuslarda ve sekretuar içerikleri kontrol eden submukozal pleksuslarda opioid reseptörleri bulunmaktadır. Akut ya da kronik ağrıyı tedavi etmek için kullanılan opioidler gastrointestinal sistemde bu reseptörle de etkileşime girerek ağız kuruluğu, gastroözefagial reflü, kusma, şişkinlik, karın ağrısı, kabızlık, anoreksi gibi semptomlara neden olduğu gösterilmiştir(184).

Opioid kullamına bağılı nöroendokrin sistemin de etkilendiğı belirtilmiştir. Bu sistem içerisinde etkilenenler hipotalamo-hipofiz-adrenal medulla (HHA) ve hipotalamo-hipofiz-gonadal sistemler etkilenmiştir. Bunun sonucunda testosteron, östrojen, progesteron, lüteinleştirici hormon (LH), gonadotropin salgıyıcı hormon (GnRH), dehidroepiandesteron (DHEA), adrenokortikotropin hormon (ACTH) seviyeleri azalırken; kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), kortizol ve büyüme hormonu (GH), tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve prolaktin (PRL) serum seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(184).

Opioidlerin farmakodinamik etkileri içerisinde analjezik etki ilk istenen cevap olsa bile opioid kullanımına bağlı bulantı-kusma, öfori, disfori, sedasyon, hipotansiyon, gastrointestinal dismobilité ve hatta solunum depresyonuna kadar geniş pencerede yan etkilerinin de olabileceği belirtilmiştir(185). Akut ya da kronik ağrıda opioid dışı medikal ilaçlarla başarı sağlanamadığı durumlarda opioid kullanıma bağlı gelişebilecek bu komplikasyonlar gözetilerek hastaya özđü uygun doz ve rejimde opioid tedavisine başlanması önerilmektedir(186).

2.12.1. Morfin

Morfin, papaver somniferumdan elde edilen doğal alkaloid opioiddir. Sıklıkla orta ve şiddetli ağrılarda kullanılmıştır. Zayıf bir baz olduğu için fizyolojik pH'da su içerisinde çözünür. Tam agonist olarak etki eder ve MOR reseptörlerine afinitesi yüksektir. Morfinin analjezik etkisinin yanında MOR reseptörlerine tutunarak solunum depresyonu, bulantı-kusma, gastrointestinal motilitéde azalma ve sedasyon etkileri de bulunmaktadır(187, 188).

Morfin yüksek perfüzyonu olan dokularda (akciğer, karaciğer, böbrek vb) hızlıca yayılır. %15-30 kadarı plazma proteinlerinden albumin ve alfa1 asit glikoprotein tarafından taşınmaktadır. Bunların yanında morfin P-glikoproteinler için substrat görevi görmektedir. Bu proteinler kann-beyin mebranında bulunurlar ve mebran akış proteinidir(189, 190). Morfin oral uygulandıktan sonra karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğradığından dolayı biyoyaralanımı düşüktür. Karaciğerde metabolizmasında birinci olarak glukuronik asitle konjugasyona uğrayarak morfin-3-glukronide (%45-55-ana metabolit) ve morfin-6-glukronide (%10-15) dönüşür. Bu metabolitler aktiflerdir. Bu konjugasyonunda görevli önemli bir başka enzim ise üridin difosfo glukuronosil transferaz (UGT) enzimidir(191, 192). Yaklaşık %5 kadarı sitokrom enzimlerince N-demetilasyon yoluyla normorfine dönüştürülür(167).

Morfinin atılımı %10 kadarı değişmemiş halde, %45-55 kadarı morfin-3-glukronide şeklinde, %10-15 kadarı morfin-6-glukuronid şeklinde ve %5 kadarı ise diğer küçük metabolitleri şeklinde atılır(191).

Morfinin dağılımı ve klirensi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Morfin uygulamasından sonra BOS örneklemesinin yapıldığı çalışmada BOS sıvısında morfin, morfin-3-glukronid ve morfin-6-glukronidin bulunduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada morfinin metabolitlerinin morfine kıyasla BOS içerisinde daha fazla bulunduğunu belirtmişlerdir(193).

Transkütanöz elektrik uygulamasıyla morfinin farmokodinamik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, morfin kullanımının ağrı oluşumunu engellediğini göstermiştir. Bunun yanında kas mekanik uyarımı, özefagus elektrik ve mekanik uyarımı ve dermisin termal uyarımları da kullanılmıştır. Hepsinde ağrı oluşumunu engellediğine dair kanıtlar bulunmuştur. Etki süresi bakımından ise sadece özefagusun elektriksel uyarımında morfin kullanımı sonrası morfinin etki süresinin diğer ağrı modellerine kıyasla uzadığı gösterilmiştir(194, 195).

Morfinin gastrointestinal dismobilité, bulantı-kusma ve solunum depresyonu gibi ciddi yan etkileri nedeniyle analjezik etkili morfin kadar güçlü birçok medikal ilaç için araştırma yapılmıştır. Fakat günümüzde hala morfinin bu yan etkileri olmasına karşın analjezik etki konusunda morfin kadar etkili medikal ilaç bulunamamıştır(196, 197).

2.12.2. Tramadol Hidroklorür

Tramadol orta ve şiddetli ağrılarda kullanılan opioid türevi analjezik ilaçtır. Genellikle postoperatif dönemde akut ağrı , kanser hastalığına sekonder gelişen kronik ağrı, kas-iskelet ağrısı için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara ek olarak kullanılan medikal ilaçtır(198). Etki mekanizması MOR reseptörleri ve seratonin-nöradrenalin geri alım inhibitörü olarak gösterir. Morfinden farklı olarak sentetik bir opioiddir. Tramadolle birlikte metaboliti olan O-desmetiltramadol da MOR agonistidir. O-desmetiltramadolün afinitesi tramodole göre 300 kat daha fazladır. Seratonin-nöradrenalin geri alımını da inhibe ederek merkezi sinir sisteminde ağrı iletimini engelleyici ikinci bir yolu da kullandığı gösterilmiştir(198). Bazı çalışmalarda NMDA reseptör antagonisti olduğu da gösterilmiştir(199).

Oral, rektal ve paranteral IM/IV formları olan tramadolün biyoyararlanımı yaklaşık olarak %75 kadardır. Esas olarak tramadol ve metaboliti böbreklerle atılır. Ortalama yarı ömrü ise yaklaşık 6 saattir. Kann-beyin bariyerini geçtiği gibi plasental bariyerini de geçtiğini gösteren kanıtlar mevcuttur.

Tramadolün en sık görülen yan etkileri bulantı-kusma, baş dönmesi, ağız kuruluğu kabızlık ve sedasyondur(200). İyi tolere edilebilen bir ilaç olduğu için genellikle doz ayarlaması gerektirmez. Diğer opioidlere göre bağımlılık riski düşük olduğu için güvenli bir ilaçtır.

Tramadol kullanımına bağlı olarak kaslar hiperaktivite, otonom hiperaktivite ve zihinsel durum değişikliği ile giden serotonin sendromuna neden olabilir. Özellikle antidepresan ilaçlarla birlikte kullanımı bu durumun gelişimini artırabilir.

2.13. Hasta Kontrollü Analjezi (PCA)

Akut ağrının; yetersiz ve etkisiz şekilde tedavi edilmesi son zamanlarda bu konu üzerinde daha çok araştırma yapılmasına sebep olmuştur. 1973 yılında Marks ve Sachar'ın yapmış olduğu çalışmada postoperatif dönemde hastaların ağrılarını giderme konusundaki eksiklikleri ve hem doktorun hem de hemşirenin opioid analjezikler hakkında eksik ve yanlış bilgilerinin olduğunu göstermiştir(201). 1963 yılında intravenöz analjezik kullanımının intramüsküler analjezik kullanıma üstünlüğünü gösterilmiş ve daha sonra hasta isteği üzerine Sechzer tarafından ilk başta 1968 yılında hemşire takibi ile daha sonra ise 1971 yılında bir makina aracılığıyla küçük intravasküler dozlarla opioid kullanarak PCA'nın gelişmesinde öncülük etmiştir(202).

Austin ve arkadaşları intavenöz PCA'nın farmakolojik etkilerini araştırmak üzere opioid analjeziklerin konsantrasyon-etki grafiklerini inceleyerek şiddetli ağrı sırasında kullanılan maksimum konsantrasyonlardaki minimal artışların ağrıyı önemli ölçüde azalttığını bulmuştur. Bunun sonucunda ağrının giderildiği en küçük konsantrasyona minimum etkili analjezik konsantrasyon (MEAC) tanımlaması yapıldı.(203)

2.13.1. PCA Modları ve Tanımları

PCA modlarından en sık kullanılan iki yöntem bulunmaktadır. Bunlardan birincisi sabit doz aralıklarla kendi kendine uygulanan şekli olan isteğe bağlı dozlama, ikincisi ise sabit hızla arka plan infüzyonu ve hasta tarafından sabit dozla kendi kendine uygulanan şekli sürekli infüzyon artı isteğe bağlı dozlamadır. Gelişen teknoloji ile birlikte her iki modu da kontrol eden mikroişlemcili PCA cihazlarıyla bunları ayarlamak günümüzde daha kolay olmaktadır.

Tüm modlar için belirli tanımlamalar vardır. İlk yükleme dozu, bolus dozu, kilitleme aralığı, arka plan infüzyon hızı ve saat dilimleri (1 saat/4saat) terimleri kullanılmaktadır. İlk yükleme dozu; PCA cihaz ayarlamasını yapan programlayıcı (hasta değil) tarafından belirlenen dozun titrasyonuna izin verir. Bu ayar PACU'da hemşireler tarafından ya da servislerde sorumlu hemşire tarafından ayarlanır. Bolus dozu başka bir adlandırmayla PCA dozu, talep butonunun etkinleştirilmesi sonucu hastaya verilen analjezi miktarıdır. Opioidlerin etkileri ve hastaların sık talep etme ihtimalleri düşünülerek aşırı dozu önlemek amacıyla kilitleme aralığı belirlenir. Kilitleme süresi ile hasta talebi olsa bile süre içerisinde ek başka bolus yapılmasına imkan vermez. İnfüzyon hızı, hastanın bolus dozlarını uygulayıp uygulamayacağına bakılmaksızın belirlenen sabit dozda infüzyon şeklinde ilacın gönderilmesidir(204).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı göğüs cerrahisi ameliyathanesinde torakotomi cerrahisi uygulanacak hastalarda Atatürk Üniversitesi Etik Kurul Komitesi onayı alındıktan sonra, 08/2019-08/2021 tarihleri arasında randomize kontrollü, prospektif ve üç grupta çift-kör çalışma olacak şekilde yapıldı.

Çalışmaya elektif şartlarda göğüs cerrahisi kliniğince torakotomi cerrahisi uygulanacak hastalar seçildi. Yaş aralığı 18-65 olan, ASA sınıflamasına göre I-III olarak belirlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 60 hasta randomize olarak üç gruba ayrıldı.

Santral veya periferik nörolojik hastalığı olan, koagülopatisi olan veya antikoagülan ilaç kullanım öyküsü olan, aritmisi, ciddi kalp, böbrek veya kalp yetmezliği öyküsü olan, çalışmada kullanılacak ilaçlardan birine bilinen allerjisi olan, yaş aralığı 18-65 dışında kalan, kooperasyon kurulamayan, BMI \geq 35 olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Cerrahiden bir gün önce hastaların uygunluğunu değerlendirmek ve temel verileri kaydetmek için grup atamasına kör olan bir araştırmacı tarafından hasta ile anestezi öncesi bir görüşme yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmaya dahil edilecek hastalar bilgisayar programı ile rastgele randomize edildi. Bu çalışma üçlü-kör olarak planlandı; hastanın kendisi, hastayı değerlendirip verilerini kayıt eden araştırmacı ve istatistiksel analizi yapan araştırmacı hastanın hangi gruba dahil olduğu bilgisine sahip değildi. Randomizasyon dizisi, bilgisayarlı bir rastgele sayı üretici ile oluşturuldu ve hastalar rastgele olarak Grup 1, Grup 2 veya Grup 3' e atandı. Hastanın hangi gruba dahil edildiği, seri olarak numaralandırılmış kapalı opak zarflarda yer aldı. Başka bir araştırmacı (bu araştırmada yer almayan ve grup atamasına kör olmayan), anestezinin blok uygulaması ve induksiyonundan önce, hastanın hangi gruba dahil edildiğini görmek için zarfları açtı. Grup tahsisine kör olan üçüncü bir anestezi uzmanı, intraoperatif verileri toplamaktan

sorumluydu. Ameliyat sonrası veriler hastaları ziyaret eden aynı araştırmacı tarafından toplandı ve kaydedildi. Tüm ameliyatlar aynı cerrahi ekip ve aynı anestezi ekibi tarafından yapıldı.

Hastalar randomize olarak Grup ES, Grup L ve Grup P olarak üç gruba ayrıldı:

Grup ES (n=20): İndüksiyondan hemen sonra USG eşliğinde 20 ml volümde 0,25% bupivakain ile ESP blok yapılan hastalardı. İndüksiyonda 1,5mg/kg dozunda i.v. salin bolus yapıldı ve ardından 1,5 mg/kg/saat dozunda i.v. salin infüzyonuna devam edildi.

Grup L (n=20): İndüksiyonda 1,5 mg/kg dozunda i.v. lidokain bolus uygulanan hastalardı. İntravenöz lidokain bolus uygulamasının ardından 1,5 mg/kg/saat dozunda i.v. lidokain infüzyonuna operasyon süresince devam edildi. Bu grupta ES grubundakine benzer şekilde aynı volümde salin ile ESP blok uygulandı.

Grup P (n=20): Grup L ile benzer şekilde lidokainin infüzyon dozunu salin ile alan ve Grup ES ile aynı volümde salin ile ESP blok uygulanan hastalardı.

Çalışma süresi boyunca Grup ES ve Grup P deki hastalardan birer hasta, intraoperatif dönemde operasyon tipi değiştiği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 58 hasta üzerinden yapılmaya devam edildi.

Anestezi indüksiyonu her üç grupta da benzerdi. Postoperatif analjezi tüm hastalarda operasyon bitiminden 30 dakika önce 0,1 mg/kg i.v. morfin, 1000 mg i.v. parasetamol ve i.v. deksketoprofen ile yapıldı. Postoperatif dönemde i.v parasetamol 4x1 şeklinde yapılmaya devam edildi.

Postoperatif dönemde tüm hastalara yükleme dozu 50mcg, bolus dozu 20 mcg, bazal infüzyon dozu 20 mcg ve kilitli kalma süresi 20 dk olacak şekilde fentanyl ile hazırlanan PCA takıldı.

PACU ünitesinde postoperatif 1,2,4,8,12 ve 24. Saatlerde istirahatte ve öksürükle vizüel analog skala skorları değerlendirildi. Ayrıca postoperatif dönemde 0-4, 4-8, 8-12, 12-24 saat aralıklarında opioid tüketim miktarları dökümanete edildi. 24. saat sonunda toplam opioid tüketimleri hesaplandı. Tüm hastaların peroperatif dönemde remifentanil tüketim miktarları not edildi.

Bu çalışmanın primer amacı torakotomi cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif ağrı kontrolü için ESP blok ile perioperatif i.v. lidokain infüzyonunun etkinliğinin karşılaştırılmasıydı. Sekonder amacı ise postoperatif ağrı kontrolü amacıyla yapılan işlemlerin hasta memnuniyeti açısından etkisini ve peroperatif remifentanil tüketimini araştırmaktı.

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve PAST 3(Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk fransia testi ile değerlendirilirken varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. İki'den fazla grubun nicel verilere göre birbiriyle karşılaştırılmasında parametrik testlerden One-Way Anova (Robust Test: Brown-Forsythe) parametrik olmayan testlerden ise Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo simülasyon sonuçları kullanılarak test edildi ve Post Hoc analizler için Dunn's Testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm SS. (standart sapma) ve Medyan (Minimum / Maximum) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

Örnek boyutunu belirlemek için G*Power (sürüm 3.1.9.2) programı kullanıldı. Bu çalışmadaki birincil amacımız postoperatif 24 saatlik opioid tüketimini değerlendirmektir. Beşer hasta ile yapılan pilot çalışmada 24 saatlik fentanil tüketimi Grup L' de 697 ± 110 mcg ve Grup ESP' de 605 ± 75 mcg' idi. Gruplar arasında 24 saatlik 90 mcg fentanil tüketim farkı olması anlamlı kabul edildiğinde her grup için 18' er hastayla örneklem büyüklüğünün 0.05'lik bir α hatasıyla % 80 güç sağlayacağı tahmin edilmiştir. Çalışma dışı kalabilecek hastalar da hesaba katılarak gerekli örneklem büyüklüğü her grup için 20 hasta olacak şekilde ayarlandı.

4. BULGULAR

Çalışma süresince takip edilen 58 hastanın demografik verileri, operasyon türü ve özellikleri ve anestezi süresi ile ilişkili verileri Tablo 4.1' de gösterildi. Tablo 4.1' de verilen özelliklere göre gruplar arasında cinsiyet, yaş, kilo, boy ve BMI açısından karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların ASA sınıflandırılması açısından gruplardaki dağılımına bakıldığında ASA I sınıflamanın her üç grupta da büyük çoğunluğu oluşturduğu görüldü. Fakat gruplar arasındaki karşılaştırmada ASA sınıflamasının derecesinin anlamlı fark oluşturmadığı görüldü ($p>0,05$). Bununla birlikte gruplar arasında anestezi ve operasyon süresi bakımından da anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Operasyon esnasında hastalara wedge, pnömonektomi, lobektomi, nonrezeksiyon ve sleeve yöntemleri uygulandı. Grup P'deki hastalara çoğunlukla rezeksiyon yönteminin uygulanmadığı cerrahi türü uygulanırken; Grup ES ve Grup L'deki hastalara uygulanan cerrahi türü çoğunlukla wedge yöntemi uygulanmıştır. Bununla birlikte hem ES grubunda hem de L grubunda sleeve yöntemi tercih edilmedi. Yapılan torakotomi yönteminde ise lateral, posterolateral ve anterolateral yaklaşımlarında bulunuldu. Anterolateral yaklaşım sadece grup L'deki hastalardan bir tanesine uygulandı. Lateral yaklaşımlı torakotomi her üç grupta da çoğunluğu oluşturdu. Hem operasyon türü bakımından hem de torakotomi yaklaşımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

İntraoperatif dönemde torakotomi uygulanan hastalar arasında cilt insizyon uzunluğu ile toraks duvar insizyon uzunlukları karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda gruplar arasında cilt veya toraks duvar insizyon uzunluğuna bağlı anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında kot retraksiyon süresi ve genişliği karşılaştırıldı. Her üç grupta bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Gruplar arasında göğüs tüpü sayısı ve göğüs tüpü kalış süresi karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Operasyon sırasında operasyona sekonder gelişen kot fraktürü çalışmaya katılan 58 hastanın 7'sinde görülmüştür. Bunlardan 2 tanesi Grup P'de, 2 tanesi Grup ES'de ve 3 tanesi ise Grup L' de idi. Bunların karşılaştırılması yapıldığında diğer bulgularla aynı şekilde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Toraks duvar rezeksiyonu ise çalışmaya katılan tüm hastaların sadece Grup ES'de tek hastada görüldü. Bu durum da anlamlı fark ortaya çıkarmadı ($p>0,05$).

Tablo 0.1. Demografik veriler ve operasyon özellikleri

	Grup Kontrol (n=19)	Grup ES (n=19)	Grup Lidokain (n=20)	<i>p</i>
Yaş	42.53 ± 16.71	40.79 ± 17.61	46.05 ± 16.53	0.693 ^a
Ağırlık (kg)	74.74 ± 14.88	73.79 ± 14.22	72.40 ± 12.89	0.841 ^a
Boy (cm)	173.11 ± 11.79	169.68 ± 7.87	167.85 ± 7.31	0.190 ^a
BKI	24.94 ± 4.36	25.56 ± 4.22	25.69 ± 4.27	0.859 ^a
Cinsiyet (E/K)	13/6	13/6	16/4	0.548 ^b
ASA sınıflaması (I/II/III)	17/2/0	14/4/1	12/8/0	0.166 ^b
Anestezi süresi (min)	181.42 ± 82.60	184.74 ± 57.17	166.25 ± 72.87	0.658 ^a
Cerrahi süresi (min)	130 (90-210)	150 (115-195)	112.50 (85-171)	0.288 ^c
Operasyon Tipi				
Wedge	6	15	9	
Pnömonektomi	1	1	1	
Lobektomi	3	1	2	0.277 ^b
Nonrezeksiyon	8	2	8	
Sleeve	1	0	0	
Torakotomi Tipi				
Lateral	14	12	16	
Posterolateral	5	7	3	0.303 ^b
Anterolateral	0	0	1	
Cilt insizyon uzunluğu (cm)	11 (8-12)	12 (10-14)	10 (7.5-12)	0.058 ^c

Tablo 4.1. (Devamı)

Toraks duvar insizyon uzunluğu (cm)	12 (14-15)	15 (12-17)	13 (6.5-14.5)	0.168 ^c
Kot retraksiyon süresi (min)	85 (60-120)	90 (60-150)	67.50(35-112.50)	0.444 ^c
Kot retraksiyon genişliği (cm)	7 (5-8)	9 (6-10)	6 (4.5-8)	0.057 ^c
Göğüs tüpü sayısı (I/II)	14/5	12/7	17/3	0.205 ^b
Göğüs tüpü kalış süresi (gün)	5(5-5)	5(5-5)	5 (4.5-5)	0.944 ^c

Kot fraktürü (evet/hayır)	2/17	2/17	3/17	0.896 ^b
Göğüs duvarı rezeksiyonu (evet/hayır)	0/20	1/18	0/20	0.371 ^b

Değerler numara(n), ortalama \pm SS ya da median (%25-75) olarak verildi. Grup P: kontrol grubu, Grup ES: ESP blok uygulanan grup, Grup L: Lidokain uygulanan grup.

ASA: American Society of Anesthesiologists;

^aOne Way ANOVA gruplar arası

^b Pearson Chi-square test

^c Kruskal-Wallis test (Monte Carlo),

Çalışmaya dahil edilen 58 hastanın postoperatif dönemde opioid tüketim miktarları 0-4 saat, 4-8 saat, 8-12 saat, 12-24 saat ve toplam 0-24 saatlik dilimler olarak kaydedildi ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.2 ve Şekil 4.1’de gösterildi. Gruplar arasında postoperatif opioid tüketimi açısından istatistiksel olarak 4-8 saat ve 8-12 saat dilimleri arasında anlamlı fark gözlenmezken; 0-4 saat diliminde Grup ES ve Grup L gruplarının Grup P’ ye üstün olduğu görülmüştür; 12-24 saat diliminde Grup ES ve Grup L, Grup P ile karşılaştırıldığında opioid tüketimi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$).

24 saatlik opioid tüketimlerine bakıldığında Kontrol grubuna göre hem ES hem de lidokain grubunda istatistiksel olarak daha az tüketim olmuştur ($p = 0.024$).

Tablo 4.2. Opioid tüketim miktarları karşılaştırması

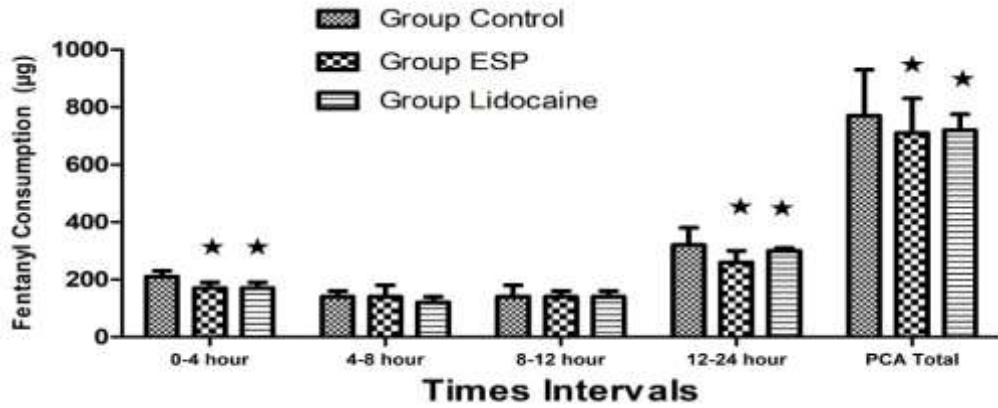
	Grup P (n=19)	Grup ES (n=19)	Grup L (n=20)	P (gruplar arasında)
PCA 0-4 saat (mcg)	210 (170-230)	170 (150-190)*	170 (150-190)*	0.001 ^a
PCA 4-8 saat (mcg)	140 (120-160)	140 (120-180)	120 (100-140)	0.079 ^a
PCA 8-12 saat (mcg)	140 (120-180)	140 (120-160)	140 (110-160)	0.271 ^a
PCA 12-24 saat (mcg)	320 (300-380)	260 (250-300)*	300 (270-310)*	<0.001 ^a
PCA Total 24 saat (mcg)	770 (730-930)	710 (660-830)*	720 (650-770)*	0.024 ^a

Değerler ortalama \pm SS veya median (%25-75) olarak verildi. PCA: hasta kontrollü analjezi, mcg: microgram

^a Kruskal-Wallis test (Monte Carlo)

* $p < 0.05$ Kruskal-Wallis (Monte Carlo), Post Hoc Test: Dunn’s test, Grup ES ve Grup L, Grup P ile karşılaştırıldığında

(24 saatlik opioid tüketimi için ES vs. Kontrol $p = 0.043$, Lidokain vs. Kontrol $p = 0.009$)



Grafik 0.1. Gruplar arası opioid tüketim karşılaştırılması

* $p < 0.05$ Kruskal-Wallis (Monte Carlo), Post Hoc Test: Dunn's test, Group ES ve L, Grup P ile karşılaştırıldığında

İntraoperatif dönemde çalışmaya dahil edilen hastaların remifentanil tüketimleri kaydedildi. İntraoperatif dönemde her üç grupta remifentanil tüketimleri bakımından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Ek analjezi gereksinimi açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıktı ($p < 0,05$). Bu sonuçlar doğrultusunda Grup P'deki 19 hastanın 18'inde, Grup ES'deki 19 hastanın ise 9'unda ek analjezi ihtiyacı olduğu görüldü. Bununla birlikte Grup L'deki hastaların ise yarısında ağrı gidermek için ek ilaç gereksinimi olduğu bulundu. Sonuç olarak ek analjezi gereksinimi Grup ES ve Grup L'de kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 0.3. İntraoperatif remifentanil tüketimi, kurtarıcı analjezi gereksinimi

	Grup P (n=19)	Grup ES (n=19)	Grup L (n=20)	<i>P (gruplar arasında)</i>
İntraoperatif Remifentanil Tüketimi (mcg)	1000 (400-1500)	1100 (800-1500)	800 (550- 1000)	0.285 ^a
Kurtarıcı Analjezi (E/H)	18/1	9/10 ^c	10/10 ^c	0.005 ^b

Değerler ortalama \pm SS veya median (%25-75) olarak verildi. mcg: mikrogram, E/H: Evet/Hayır (rescue analjezi gereksinimi olan hasta sayısı), $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

^a $p < 0.05$ Kruskal-Wallis (Monte Carlo), Post Hoc Test: Dunn's test, Grup L ; Grup P ve Grup ES ile karşılaştırıldığında

^b *Pearson Chi-square test*

^c $p < 0.05$ Pearson Chi-square test Group ES ve Grup L; Grup P ile karşılaştırıldığında

Hastaların postoperatif ağrı skorları VAS skalası kullanılarak, postoperatif dönemde ilk olarak PACU'da, daha sonra ise ameliyattan 1, 2, 4, 8, 12 ve 24 saat sonrasında istirahat halinde (VAS istirahat) ve aktif hareketle (VAS dinamik) olmak üzere değerlendirildi.

İstirahat döneminde bakılan VAS istirahat cetvelinde her üç grupta da 8. saat, 12. saat ve 24. saat istirahat VAS skalasında anlamlı fark bulunmazken, istirahat VAS skorları kıyaslandığında; PACU, 1.saat, 2.saat ve 4. Saat VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür ($p < 0.05$). 8.saat, 12.saat ve 24.saat VAS istirahat değerlendirmeleri açısından ise her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0.05$). Ancak tüm zaman dilimlerindeki istirahat VAS skorları kıyaslandığında hem Grup ES, hem de Grup L'deki skorlar Grup P'ye kıyasla daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.4. ve Şekil 4.2).

Tablo 0.4. Gruplar arası VAS istirahat değerlendirilmesi

	Grup P (n=19)	Grup ES (n=19)	Grup L (n=20)	P*(gruplar arasında)
VAS istirahat				
PACU	5 (4-6)	2 (0-3) ^a	2 (1-3) ^β	<0.001
1 saat	5 (3-6)	2 (2-4) ^a	2 (1-3) ^β	<0.001
2 saat	4 (2-5)	2 (2-4) ^a	2 (2-3) ^β	0.013
4 saat	4 (3-5)	3 (2-4) ^a	2 (1-4) ^β	0.047
8 saat	4 (2-5)	3 (2-4)	2(1-4)	0.112
12 saat	3 (2-4)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.074
24 saat	2 (1-3)	2 (1-3)	1.5 (0.5-3)	0.475

Değerler median (%25-75) olarak verildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

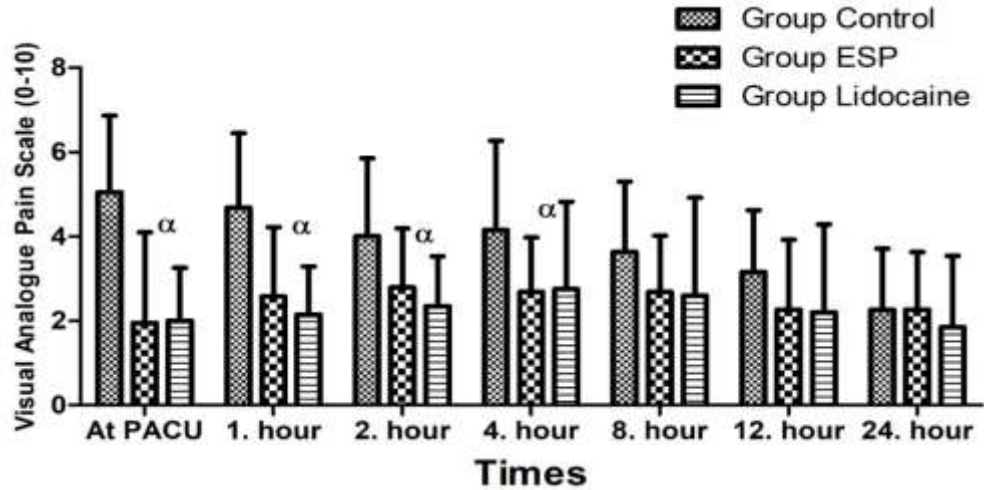
PACU: Post-anesthetic care unit

*Kruskal-Wallis test (Monte Carlo)

^a p<0.05 Kruskal Wallis Test (Monte Carlo), Post Hoc Test : Dunn's Test Grup P ile karşılaştırıldığında

^β p<0.05 Kruskal Wallis Test (Monte Carlo), Post Hoc Test : Dunn's Test Grup P ile karşılaştırıldığında

Çalışmaya katılan hastaların VAS dinamik durumları Tablo 4.5 ve Şekil 4.3'de istatistiksel olarak gösterildi. Bu verilere göre her üç grupta da 4, 8, 12 ve 24.saat dilimlerinde dinamik VAS arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Buna rağmen dinamik VAS verileri PACU'da, 1.saat ve 2.saat değerlendirmelerinde istatistiksel olarak arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.05). Hem Grup ES, hem Grup L; Grup P ile kıyaslanmadığından üstün bulunmuştur. Dinamik VAS değerlerinde ise tüm zamanlarda Grup ES ve Grup L için ≤ 4 iken kontrol gurubu istirahat VAS değerleri gibi PACU'da yüksek başlayıp 24. saatin sonunda 3 değerine ulaşmıştı.



Grafik 0.2. Gruplar arası VAS istirahat karşılaştırması

^ap<0.05 Kruskal Wallis Test (Monte Carlo), Post Hoc Test : Dunn's Test Grup P ile karşılaştırıldığında

Tablo 0.5. Gruplar arası VAS dinamik değerlendirilmesi

	Grup P (n=19)	Grup ES (n=19)	Grup L (n=20)	P*(gruplar arasında)
Dinamik VAS				
PACU	6 (5-8)	2 (0-4) ^α	2.5 (1-3.5) ^α	<0.001
1 saat	5 (5-7)	3 (2-5) ^α	3 (2-4) ^α	<0.001
2 saat	5 (4-6)	4 (3-4) ^α	3 (2.5-4) ^α	0.010
4 saat	4 (3-6)	4 (3-4)	3 (1.5-5)	0.078
8 saat	5 (3-6)	4 (2-5)	3 (1.5-5)	0.108
12 saat	4 (2-5)	3 (2-4)	2.5 (1-4)	0.099
24 saat	3 (2-4)	3 (1-4)	2 (1-3)	0.186

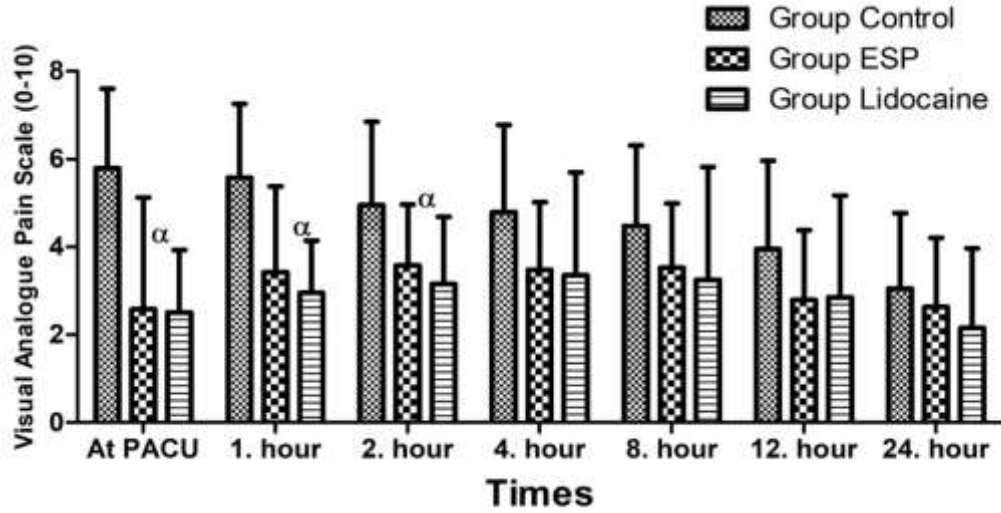
Değerler median (%25-75) olarak verildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

PACU: Post-anesthetic care unit

*Kruskal-Wallis test (Monte Carlo)

^α p<0.05 Kruskal Wallis Test (Monte Carlo), Post Hoc Test : Dunn's Test Grup P ile karşılaştırıldığında

^β p<0.05 Kruskal Wallis Test (Monte Carlo), Post Hoc Test : Dunn's Test Grup P ile karşılaştırıldığında



Grafik 0.3. Gruplar arası VAS dinamik karşılaştırması

^α p<0.05 Kruskal Wallis Test (Monte Carlo), Post Hoc Test : Dunn's Test Grup P ile karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Torakotomi tüm cerrahi prosedürler içerisinde en ağırlı olan cerrahi tipidir; nosiseptif ve nöropatik mekanizmalar birlikte devreye girer. Cilt insizyonu, kot retraksiyonu, kas yırtılması, parietal plevra hasarını takiben interkostal sinirler nosiseptif somatik afferent uyarıları, limbik sistem ve somatosensoryel kortekse uyarıları gönderen ipsilateral dorsal köklere iletir. Vissereal plevra, bronş ve perikardiyumdaki hasar, frenik ve vagal sinirlerle taşınan nosiseptif visseral aferentleri uyarır. İnflamatuar mediatörler salınarak primer sensitizasyona ve santral sensitizasyona sebep olur. Postoperatif dönemde gelişen ağrı pulmoner, kardiovasküler ve emosyonel sistemle ilgili ciddi morbiditeye sebep olabilmektedir. Bu nedenler anestezi uzmanları için torakotomi cerrahisi uygulanacak hastalarda hem intraoperatif dönemde hem de postoperatif dönemde önemli bir problem olmuştur ve birçok farklı yöntem denenmiştir(205).

İlk kez 2016 yılında Forero tarafından torasik nöropatik ağrının tedavisinde etkili bir analjezik yöntem olarak tanımlanan ESP bloğu bir interfasiyal plan bloğudur. Tanımlandığı tarihten bu yana birçok cerrahi işlemde perioperatif ve/veya postoperatif analjezi amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir.

Lidokain amid yapılı bir lokal anestezi ajanı ve antiaritmik bir ajan olmasının yanı sıra anti-inflamatuar, analjezik ve antihiperaljezik etkinliği de olan bir ilaçtır. Lidokain bu etkilerini; Na kanal blokajı, G protein inhibisyonu ve NMDA reseptör inhibisyonu gibi çeşitli mekanizmalarla gerçekleştirir. Daha önce kronik ağrı, kanser ağrısı ve adipozis dolorosaya bağlı ağrı da dahil olmak üzere birçok hadisede analjezik etkinliği gösterilmiştir(152).

Biz de bu çalışmada torakotomi cerrahisinde i.v. lidokain infüzyonu ile ESP bloğunun postoperatif analjezik etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Literatür taraması yapıldığında postoperatif ağrı yönetiminde ESP blok ve i.v. lidokain birlikte kullanımının karşılaştırılması ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Bunun yanında ESP blok ile karşılaştırılan diğer yöntemler arasında opioid tüketimleri

veya intravenöz lidokain kullanılan vakalarda opioid tüketimi üzerine pek çok araştırma yapılmıştır.

ESP blok ile torasik PVB karşılaştırılmasının yapıldığı 88 vakalık bir çalışmada ESP blok uygulanan grubun postoperatif dönemde opioid tüketim miktarlarında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir(206). B.Çiftçi ve arkadaşlarının VATS için ESP blok uygulanan ve kontrol grubunda ESP blok uygulanmayan hastalar üzerinde yaptığı 60 vakalık bir çalışmada opioid tüketiminin ESP blok uygulanan hastalarda tüm zaman dilimlerinde daha az olduğunu göstermiştir(207). Y.Gürkan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada meme cerrahisi geçiren hastalara uygulanan ESP blok ile postoperatif opioid tüketiminin azaldığı gösterilmiştir(208).

Intravenöz lidokain kullanılan abdominal ve torasik cerrahi operasyonlarında opioid tüketiminin de istatistiksel olarak araştırıldığı 45 merkezli 2805 vakalık randomize kontrollü çalışmada intravenöz lidokain kullanılan grup ile lidokain kullanılmayan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu çok merkezli randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarında i.v lidokain kullanılan gruplarda PACU'da, intraoperatif ve postoperatif tüm dönemlerde opioid gereksinimin azaldığı istatistiksel olarak gösterilmiştir(209). Meme cerrahisi geçiren 84 vakalık i.v lidokain uygulanan grup ile kontrol grubu arasında postoperatif opioid tüketiminin değerlendirildiği bir meta-analizde lidokain grubunun opioid tüketiminin ilk 72 saat boyunca anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu göstermiştir(210). 590 hastanın katıldığı 12 randomize kontrollü çalışmada ESP blok uygulanmasıyla operasyondan 24 saat sonra opioid kullanımında önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir(211).

Bizim çalışmamızda ise ESP blok uygulanan, i.v lidokain uygulanan ve kontrol grubu olarak üç farklı grubun istatistiksel analizinde 0-4 saat, 12-24 saat ve total 24 saatlik dilim içerisinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede opioid tüketiminin azaldığı bulundu. 0-4 saat dilimindeki opioid tüketim değerleri Grup ES ile Grup L için benzer oranlarda azaldığı görülürken, 12-24 saat diliminde ve total 24 saatlik değerlendirmede ESP blok uygulanan grupta i.v. lidokain uygulanan gruba göre daha az opioid tüketildiği görüldü. Bununla birlikte ESP blok ile i.v. lidokain grubunun opioid tüketiminin birlikte karşılaştırıldığı bir çalışma literatürde bulunamadı.

Literatür taraması yapıldığında ek kurtarma analjezi açısından ESP blok ve i.v. lidokain birlikte kullanıldığı çalışma bulunamamıştır. Fakat M. İbrahim ve arkadaşlarının perkütan nefrolitotomi uygulanan hastalara yaptığı randomize kontrollü çalışmayı, ESP blok uygulanan grup ve uygulanmayan grup olmak üzere iki gruba ayırmış ve ESP blok uygulanan grupta ek analjezi ihtiyacının daha düşük olduğunu ve hasta memnuniyetinin daha fazla olduğunu bulmuştur(212). Macaire P. ve arkadaşlarının kardiyopulmoner bypas olacak hastalarda yaptığı çalışmada ESP blok uyguladıkları grupta ek analjezi ihtiyacı olmazken, kontrol grubunda ilk 48 saat içinde ek analjezi ihtiyacının olduğunu bildirmiştir(213).

Koroner arter bypas hastalarında İnsler SR ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük doz sürekli i.v. lidokain infüzyonu verilmesiyle postoperatif dönemde ek analjezik ilaç gereksinimini azaltmadığını bulmuştur(214). Cassuto ve arkadaşlarının kolesistektomi olacak 20 hastaya i.v. lidokain operasyondan yarım saat önce başlayıp postoperatif 24. Saate kadar devam ettirmesi sonucu taburculuğa kadar geçen kısa süre zarfında lidokain verilen grupta plasebo gruba göre ek analjezi ihtiyacının olmadığını göstermiştir. Düşük doz intravenöz lidokain ile postoperatif ağrının inhibe edilebileceğini bulmuştur (215).

Bizim çalışmamızda ise ek analjezi ihtiyacı olan hasta sayısının Grup ES ve Grup L'de kontrol grubuna göre daha az olduğu ve bunun istatikselsel olarak anlamlı çıktığı bulundu. Kontrol grubunda ise çalışmaya dahil edilen hastaların bir tanesi dışında tümünde ihtiyaç olduğu görüldü.

Literatür taraması yapıldığında intraoperatif dönemde remifentanil tüketiminin, ESP blok ve i.v. lidokain ile birlikte kullanımının karşılaştırılması ile ilgili çalışma bulunamamıştır. 2020 yılında P. Kevser ve arkadaşlarının ESP blok uygulanan laparoskopik kolesistektomi cerrahisi geçiren 81 hastalık çalışmasında, intraoperatif dönemde remifentanil ve sevofluran tüketiminin ESP blok uygulanmayan gruba göre istatikselsel olarak anlamlı derecede azaldığını göstermiştir(216).

Bizim çalışmamızda gruplar arası intraoperatif remifentanil tüketimi açısından istatikselsel bir fark bulunmamasına rağmen lidokain grubunda tüketimin en az, ESP blok

uygulanan grupta ise tüketimin en fazla olduğu görüldü.

Literatür taraması yapıldığında istirahat ve dinamik VAS değerlerinin ESP blok ve i.v. lidokain ile birlikte kullanımının karşılaştırılması ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Fakat Macaire P. ve arkadaşlarının kardiopulmoner bypas cerrahisi geçirecek 67 hastaya yaptığı randomize kontrollü çalışmada ESP blok uygulanan ve ESP blok uygulanmayan iki grubun VAS istirahat ve VAS dinamik değerlerini karşılaştırmıştır. Elde ettiği verilere göre gruplar arasında ekstübasyon sonrası VAS, mobilizasyon sonrası VAS ve göğüs tüpü çıkarılması sonrasındaki VAS arasında anlamlı bir fark elde etmemişlerdir(213).

Kang H. ve arkadaşları kasık fitiği ameliyatı olacak 64 hasta için intravenöz lidokain infzyonu kullanılan grup ile lidokain kullanılmayan grup olacak şekilde iki grup oluşturmuş ve lidokain infzyonu kullanılan hasta grubunda ameliyattan sonra ilk 12 saat boyunca VAS değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bulmuştur(217).

Bizim çalışmamızda ise 8, 12 ve 24. saat dilimlerinde istirahat VAS değerlerinde anlamlı fark yokken; PACU'da, 1 ve 2. saat dilimlerinde hem Grup ES lehine hem de Grup L lehine; 4.saat diliminde ise Grup L lehine anlamlı azalma mevcuttu. Tüm zamanlar değerlendirildiğinde istirahat VAS değerleri Grup ES ve Grup L için ≤ 3 olmasına rağmen kontrol gurubunda ise yüksek başlayan istarahat VAS değerleri progresif olarak azalarak 24. saatte 2 değerine ulaşmıştı. Dinamik VAS açısından ise 4,8,12 ve 24 saat dilimleri içerisinde gruplar içinde istatistiksel anlamlı fark yokken; PACU'da, postoperatif 1.saat ve 2.saatteki dinamik VAS skorları kıyaslandığında hem Grup L hem de ESP blok grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu. Dinamik VAS değerlerinde tüm zamanlarda Grup ES ve Grup L için ≤ 4 iken kontrol gurubu istirahat VAS değerleri gibi PACU'da yüksek başlayıp 24. saatin sonunda 3 değerine ulaşmıştı.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda torakotomi yapılan hastalarda ESP blok ile i.v. lidokain infüzyonu alan hastaların postoperatif dönem içerisinde ağrı kontrolünü değerlendirmeyi amaçladık. Bununla birlikte intraoperatif remifentanil tüketim değerlerini, postoperatif dönemde opioid gereksinimlerini, ek analjezi ihtiyaçlarını, istirahat ve aktiviteyle VAS değerlerini araştırdık.

Çalışmamıza göre torakotomi cerrahisi sonrası intraoperatif ve postoperatif dönemde etkili analjeziyi torasik ESP blok ve i.v. lidokain infüzyonu ile sağladık. Kontrol grubuna kıyasla hem lidokain grubunda hem de ESP blok uygulanan hastalarda ek analjezi gereksinimin daha az olduğunu gördük. ESP yapılan ve lidokain infüzyonu verilen hastalarda istirahat PACU, postoperatif 1, 2 ve 4. saatlerdeki VAS skorlarının ve dinamik PACU, 1 ve 2. saatlerdeki VAS skorlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulduk. Bu iki grup arasında ise aşık bir fark olmadığını gördük.

Çalışmamızda intraoperatif remifentanil tüketiminin lidokain uygulanan grupta daha az olduğunu görsek de istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı.

Sonuç olarak hem torasik ESP bloğu hem de i.v. lidokain infüzyon yönteminin torakotomi uygulanacak hastalarda etkili analjezik yöntem olabileceğini, postoperatif dönemde ek analjezik ihtiyacını ve opioid tüketim miktarını azalttığını, bunlarla birlikte erken postoperatif dönemde istirahat ve aktivitede VAS skorlarını tolere edilebilir düzeylere getirebildiğini gördük. Bu veriler ışığında i.v. lidokain infüzyonu ve ESP bloğunun torakotomi cerrahilerinde intraoperatif ve postoperatif analjezi amacıyla kullanılabileceğini düşünmekteyiz ancak bu iki tekniğin analjezik açıdan birbirine herhangi bir üstünlüğü olduğunu gösteremedik. Rejyonel anestezinin herhangi bir nedenden dolayı uygulanamadığı hastalarda; i.v. lidokain infüzyonunun torakotomi operasyonlarında alternatif analjezik yöntem olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz. Bu verilere rağmen torakotomi cerrahisinde ESP blok ile i.v. lidokain infüzyonu uygulamasının etkilerinin karşılaştırılması için daha fazla araştırmanın gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology*. 1994;81(3):737-59.
2. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2006;96(4):418-26.
3. Ready LB. Acute pain: lessons learned from 25,000 patients. *Reg Anesth Pain Med*. 1999;24(6):499-505.
4. Elkoundi A, Bentalha A, Kettani SEE, Mosadik A, Koraichi AE. Erector spinae plane block for pediatric hip surgery -a case report. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(1):68-71.
5. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(5):621-7.
6. Forero M, Rajarathinam M, Adhikary S, Chin KJ. Erector spinae plane (ESP) block in the management of post thoracotomy pain syndrome: A case series. *Scand J Pain*. 2017;17:325-9.
7. Singh S, Choudhary NK, Lalin D, Verma VK. Bilateral Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block for Postoperative Analgesia in Lumbar Spine Surgery: A Randomized Control Trial. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2020;32(4):330-4.
8. Tulgar S, Kose HC, Selvi O, Senturk O, Thomas DT, Ermis MN, et al. Comparison of Ultrasound-Guided Lumbar Erector Spinae Plane Block and Transmuscular Quadratus Lumborum Block for Postoperative Analgesia in Hip and Proximal Femur Surgery: A Prospective Randomized Feasibility Study. *Anesth Essays Res*. 2018;12(4):825-31.
9. Butterworth JFt, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*. 1990;72(4):711-34.
10. Devor M, Wall PD, Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain*. 1992;48(2):261-8.

11. Moeen SM, Moeen AM. Usage of Intravenous Lidocaine Infusion with Enhanced Recovery Pathway in Patients Scheduled for Open Radical Cystectomy: A Randomized Trial. *Pain Physician*. 2019;22(2):E71-e80.
 12. Sahmeddini MA, Khosravi MB, Farbood A. Comparison of Perioperative Systemic Lidocaine or Systemic Ketamine in Acute Pain Management of Patients With Opioid Use Disorder After Orthopedic Surgery. *J Addict Med*. 2019;13(3):220-6.
 13. Ho MLJ, Kerr SJ, Stevens J. Intravenous lidocaine infusions for 48 hours in open colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2018;71(1):57-65.
 14. Chin KJ, Versyck B, Pawa A. Ultrasound-guided fascial plane blocks of the chest wall: a state-of-the-art review. *Anaesthesia*. 2021;76 Suppl 1:110-26.
 15. Sakamoto H, Akita K, Sato T. An anatomical analysis of the relationships between the intercostal nerves and the thoracic and abdominal muscles in man. I. Ramification of the intercostal nerves. *Acta Anat (Basel)*. 1996;156(2):132-42.
 16. Bijkerk E, Cornelissen AJM, Sommer M, Van Der Hulst R, Lataster A, Tuinder SMH. Intercostal nerve block of the anterior cutaneous branches and the sensibility of the female breast. *Clin Anat*. 2020;33(7):1025-32.
 17. Franco CD, Inozemtsev K. Refining a great idea: the consolidation of PecS I, PecS II and serratus blocks into a single thoracic fascial plane block, the sap block. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2020;45(2):151-4.
 18. Cros J, Sengès P, Kaprelian S, Desroches J, Gagnon C, Labrunie A, et al. Pectoral I Block Does Not Improve Postoperative Analgesia After Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Dual-Centered Controlled Trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(6):596-604.
 19. Chin KJ. An Anatomical Basis for Naming Plane Blocks of the Anteromedial Chest Wall. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(3):414-5.
 20. Henson B, Kadiyala B, Edens MA. *Anatomy, Back, Muscles*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
21. Bogduk N, Wilson AS, Tynan W. The human lumbar dorsal rami. *J Anat*.

- 1982;134(Pt 2):383-97.
22. Koizumi K. The revolution of thoracotomy for lung cancer surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;13(4):228-35.
 23. Ginsberg RJ. Alternative (muscle-sparing) incisions in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(3):752-4.
 24. Chin KJ. Thoracic wall blocks: From paravertebral to retrolaminar to serratus to erector spinae and back again - A review of evidence. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2019;33(1):67-77.
 25. Blanco R, Parras T, McDonnell J, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia.* 2013;68(11):1107-13.
 26. Mayes J, Davison E, Panahi P, Patten D, Eljelani F, Womack J, et al. An anatomical evaluation of the serratus anterior plane block. *Anaesthesia.* 2016;71(9):1064-9.
 27. Carstensen LF, Jenstrup M, Lund J, Trandum-Jensen J. Pectoral block failure may be due to incomplete coverage of anatomical targets: a dissection study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine.* 2018;43(8):844-8.
 28. Desroches J, Belliveau M, Bilodeau C, Landry M, Roy M, Beaulieu P. Pectoral nerves I block is associated with a significant motor blockade with no dermatomal sensory changes: a prospective volunteer randomized-controlled double-blind study. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* 2018;65(7):806-12.
 29. Pérez MF, Duany O, de la Torre PA. Redefining PECS blocks for postmastectomy analgesia. *Regional anesthesia and pain medicine.* 2015;40(6):729-30.
 30. Ueshima H, Kitamura A. Blocking of multiple anterior branches of intercostal nerves (Th2-6) using a transversus thoracic muscle plane block. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(4):388.
 31. de la Torre PA, García PD, Álvarez SL, Miguel FJG, Pérez MF. A novel ultrasound-guided block: a promising alternative for breast analgesia. *Aesthetic surgery journal.* 2014;34(1):198-200.
 32. Raza I, Narayanan M, Venkataraju A, Ciocarlan A. Bilateral subpectoral

- interfascial plane catheters for analgesia for sternal fractures: a case report. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2016;41(5):607-9.
33. Ohgoshi Y, Ino K, Matsukawa M. Ultrasound-guided parasternal intercostal nerve block. *Journal of anesthesia*. 2016;30(5):916-.
 34. Takahashi H, Suzuki T. Anterior thoracic medial block for administering postoperative analgesia in the internal mammary area. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2016;41(5):660-1.
 35. Bryskin RB, Robie DK, Mansfield FM, Freid EB, Sukumvanich S. Introduction of a novel ultrasound-guided extrathoracic sub-paraspinal block for control of perioperative pain in Nuss procedure patients. *Journal of pediatric surgery*. 2017;52(3):484-91.
 36. Truitt MS, Mooty RC, Amos J, Lorenzo M, Mangram A, Dunn E. Out with the old, in with the new: a novel approach to treating pain associated with rib fractures. *World journal of surgery*. 2010;34(10):2359-62.
 37. Shelley CL, Berry S, Howard J, De Ruyter M, Thepthepha M, Nazir N, et al. Posterior paramedian subrhomboidal analgesia versus thoracic epidural analgesia for pain control in patients with multiple rib fractures. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2016;81(3):463-7.
 38. Elsharkawy H, Maniker R, Bolash R, Kalasbail P, Drake RL, Elkassabany N. Rhomboid intercostal and subserratus plane block: a cadaveric and clinical evaluation. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2018;43(7):745-51.
 39. Zeballos J, Voscopoulos C, Kapottos M, Janfaza D, Vlassakov K. Ultrasound-guided retrolaminar paravertebral block. *Anaesthesia*. 2013;68(6):649-51.
 40. Yang HM, Choi Y, Kwon HJ, O J, Cho T, Kim S. Comparison of injectate spread and nerve involvement between retrolaminar and erector spinae plane blocks in the thoracic region: a cadaveric study. *Anaesthesia*. 2018;73(10):1244-50.
 41. Costache I, De Neumann L, Ramnanan C, Goodwin S, Pawa A, Abdallah F, et al. The mid-point transverse process to pleura (MTP) block: a new end-point for thoracic paravertebral block. *Anaesthesia*. 2017;72(10):1230-6.
 42. Costache I, Abdallah F, Pawa A. MTP block anatomy and paravertebral spread—a reply. *Anaesthesia*. 2017;72(12):1561-2.
 43. Kot P, Rodriguez P, Granell M, Cano B, Rovira L, Morales J, et al. The erector

- spinae plane block: a narrative review. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(3):209-20.
44. Drake R, Vogl AW, Mitchell AW. *Gray's anatomy for students E-book: Elsevier Health Sciences*; 2009.
 45. Ishizuka K, Sakai H, Tsuzuki N, Nagashima M. Topographic anatomy of the posterior ramus of thoracic spinal nerve and surrounding structures. *Spine.* 2012;37(14):E817-E22.
 46. Willard F, Vleeming A, Schuenke M, Danneels L, Schleip R. The thoracolumbar fascia: anatomy, function and clinical considerations. *Journal of anatomy.* 2012;221(6):507-36.
 47. De Cassai A, Tonetti T. Local anesthetic spread during erector spinae plane block. *J Clin Anesth.* 2018;48:60-1.
 48. Adhikary SD, Bernard S, Lopez H, Chin KJ. Erector Spinae Plane Block Versus Retrolaminar Block: A Magnetic Resonance Imaging and Anatomical Study. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(7):756-62.
 49. Muñoz-Leyva F, Mendiola WE, Bonilla AJ, Cubillos J, Moreno DA, Chin KJ. In Reply to "Continuous Erector Spinae Plane (ESP) Block: Optimizing the Analgesia Technique". *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(5):e3-e4.
 50. Chin KJ, Adhikary S, Sarwani N, Forero M. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair. *Anaesthesia.* 2017;72(4):452-60.
 51. Ahiskalioglu A, Kocak AO, Doymus O, Sengun E, Celik M, Alici HA. Erector spinae plane block for bilateral lumbar transverse process fracture in emergency department: A new indication. *Am J Emerg Med.* 2018;36(10):1927.e3-e4.
 52. Ramos J, Peng P, Forero M. Long-term continuous erector spinae plane block for palliative pain control in a patient with pleural mesothelioma. *Can J Anaesth.* 2018;65(7):852-3.
 53. Bugada D, Zarccone AG, Manini M, Lorini LF. Continuous Erector Spinae Block at lumbar level (L4) for prolonged postoperative analgesia after hip surgery. *J Clin Anesth.* 2019;52:24-5.
 54. Bhoi D, Acharya P, Talawar P, Malviya A. Continuous erector spinae plane local anesthetic infusion for perioperative analgesia in pediatric thoracic surgery.

- Saudi J Anaesth. 2018;12(3):502-3.
55. Aksu C, Kuş A, Yörükoğlu HU, Kılıç CT, Gürkan Y. Analgesic effect of the bi-level injection erector spinae plane block after breast surgery: a randomized controlled trial. *Agri*. 2019;31(3):132-7.
 56. AKSU C, KUŞ A, YÖRÜKOĞLU HU, TOR KILIÇ C, GÜRKAN Y. The effect of erector spinae plane block on postoperative pain following laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *Anestezi Dergisi*. 2019;27(1):9-14.
 57. Elyazed MMA, Mostafa SF, Abdelghany MS, Eid GM. Ultrasound-guided erector spinae plane block in patients undergoing open epigastric hernia repair: a prospective randomized controlled study. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;129(1):235-40.
 58. Mostafa SF, Abdelghany MS, Abdelraheem TM, Abu Elyazed MM. Ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia in pediatric patients undergoing splenectomy: a prospective randomized controlled trial. *Pediatric Anesthesia*. 2019;29(12):1201-7.
 59. Singh S, Gunjan Kumar A. Ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia in modified radical mastectomy: a randomised control study. *Indian journal of anaesthesia*. 2019;63(3):200.
 60. Yao Y, Fu S, Dai S, Yun J, Zeng M, Li H, et al. Impact of ultrasound-guided erector spinae plane block on postoperative quality of recovery in video-assisted thoracic surgery: A prospective, randomized, controlled trial. *Journal of clinical anaesthesia*. 2020;63:109783.
 61. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*. 2013;109(1):5-12.
 62. Dubner R. Sessle, BJ and Storey, AT. *The Neural Basis of Oral and Facial Function* New York: Plenum. 1978.
 63. Descartes R, Clerselier C, de La Forge L, Schuyl F. *L'homme... et un traité de la formation du fœtus*. Du mesme auteur: Charles Angot.
 64. Bell C, Shaw A. Reprint of the "Idea of a New Anatomy of the Brain," with Letters, &c. *Journal of anatomy and physiology*. 1868;3(Pt 1):147.
 65. Stahnisch FW. François Magendie (1783–1855). *Journal of neurology*.

- 2009;256(11):1950-2.
66. Rey R. The history of pain: Harvard University Press; 1998.
 67. Dallenbach KM. Pain: history and present status. *The American Journal of Psychology*. 1939;52(3):331-47.
 68. Lele P, Sinclair D, Weddell G. The reaction time to touch. *The Journal of physiology*. 1954;123(1):187.
 69. Thomas S, Beebe NH. *A Bibliography of Project Gutenberg*. 2014.
 70. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
 71. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
 72. Anwar K. Pathophysiology of pain. *Dis Mon*. 2016;62(9):324-9.
 73. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-7.
 74. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, et al. *Towards a mechanism-based classification of pain? : LWW; 1998.*
 75. Kim KH, Seo HJ, Abdi S, Huh B. All about pain pharmacology: what pain physicians should know. *Korean J Pain*. 2020;33(2):108-20.
 76. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *Bmj*. 2014;348:f7656.
 77. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*. 2003;102(1-2):1-8.
 78. Merskey HE. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986.
 79. Okifuji A, Turk D, Loeser J, Butler S, Chapman C. Pain Terms and taxonomies of pain. *Bonica's Management of Pain*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
 80. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108(3):248-57.
 81. Russu G, Russu R. [Psychogenic pain in children]. *Rev Med Chir Soc Med Nat*

- Iasi. 2008;112(2):327-30.
82. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg.* 2020;107(2):e70-e80.
 83. Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med.* 2019;131(7):438-44.
 84. McMahon S, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's Textbook of Pain* E-dition: Churchill Livingstone (Elsevier Health Sciences); 2005.
 85. Ji RR, Chamesian A, Zhang YQ. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science.* 2016;354(6312):572-7.
 86. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth.* 2010;105 Suppl 1:i69-85.
 87. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell.* 2009;139(2):267-84.
 88. Cousins MJ, Brennan F, Carr DB. *Pain relief: a universal human right.* LWW; 2004.
 89. Atchabahian A, Andreae M. Long-term functional outcomes after regional anesthesia: a summary of the published evidence and a recent Cochrane review. *Refresher courses in anesthesiology.* 2015;43(1):15.
 90. Yu K, Niu X, He B. Neuromodulation Management of Chronic Neuropathic Pain in The Central Nervous system. *Adv Funct Mater.* 2020;30(37).
 91. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27.
 92. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain.* 2019;160(1):28-37.
 93. Macrae W. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *British journal of anaesthesia.* 2008;101(1):77-86.
 94. Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):19-25.
 95. Jensen M, Karoly P, Turk D, Melzack R. *Handbook of pain assessment.* Londres: Guilford. 2001.

96. Bieri D, Reeve RA, Champion DG, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain*. 1990;41(2):139-50.
97. Herr K, Spratt KF, Garand L, Li L. Evaluation of the Iowa pain thermometer and other selected pain intensity scales in younger and older adult cohorts using controlled clinical pain: a preliminary study. *Pain Med*. 2007;8(7):585-600.
98. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84.
99. Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol*. 1969;32(6):1025-43.
100. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248-57.
101. Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron*. 1998;20(4):629-32.
102. Elitt CM, McIlwrath SL, Lawson JJ, Malin SA, Molliver DC, Cornuet PK, et al. Artemin overexpression in skin enhances expression of TRPV1 and TRPA1 in cutaneous sensory neurons and leads to behavioral sensitivity to heat and cold. *J Neurosci*. 2006;26(33):8578-87.
103. Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*: Elsevier Health Sciences; 2020.
104. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 2010;120(11):3760-72.
105. Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology*. 1988;68(4):571-90.
106. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007;55(3):353-64.
107. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
108. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain*. 2016;17(9 Suppl):T10-20.

109. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24.
110. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(6):1073-93.
111. McGrath PJ, Walco GA, Turk DC, Dworkin RH, Brown MT, Davidson K, et al. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9(9):771-83.
112. Katz J, Melzack R. *Handbook of pain assessment*. New York: Guilford Press; 2011.
113. Redelmeier DA, Kahneman D. Patients' memories of painful medical treatments: real-time and retrospective evaluations of two minimally invasive procedures. *Pain*. 1996;66(1):3-8.
114. Kahneman D, Krueger AB, Schkade DA, Schwarz N, Stone AA. A survey method for characterizing daily life experience: the day reconstruction method. *Science*. 2004;306(5702):1776-80.
115. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1113-22.
116. Cruz-Almeida Y, Fillingim RB. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? *Pain Med*. 2014;15(1):61-72.
117. Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmühlen J, Hüge V, et al. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*. 2011;152(3):548-56.
118. Zhou L, Kitch DW, Evans SR, Hauer P, Raman S, Ebenezer GJ, et al. Correlates of epidermal nerve fiber densities in HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*. 2007;68(24):2113-9.
119. Schley M, Bayram A, Rukwied R, Dusch M, Konrad C, Benrath J, et al. Skin innervation at different depths correlates with small fibre function but not with

- pain in neuropathic pain patients. *Eur J Pain*. 2012;16(10):1414-25.
120. Truini A, Biasiotta A, Di Stefano G, Leone C, La Cesa S, Galosi E, et al. Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? *Pain*. 2014;155(4):828-32.
 121. Davis KD, Moayedi M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013;8(3):518-34.
 122. Borsook D, Erpelding N, Becerra L. Losses and gains: chronic pain and altered brain morphology. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(11):1221-34.
 123. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, Parkinson AL, Lewis J, Clauw DJ, et al. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain*. 2013;14(7):663-75.
 124. Serra J, Solà R, Aleu J, Quiles C, Navarro X, Bostock H. Double and triple spikes in C-nociceptors in neuropathic pain states: an additional peripheral mechanism of hyperalgesia. *Pain*. 2011;152(2):343-53.
 125. Costigan M, Latremoliere A, Woolf CJ. Analgesia by inhibiting tetrahydrobiopterin synthesis. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(1):92-9.
 126. Waxman SG, Merkies ISJ, Gerrits MM, Dib-Hajj SD, Lauria G, Cox JJ, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1152-60.
 127. Mogil JS. Pain genetics: past, present and future. *Trends Genet*. 2012;28(6):258-66.
 128. Basbaum AI, Levine JD. The contribution of the nervous system to inflammation and inflammatory disease. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 1991;69(5):647-51.
 129. Chrousos GP. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000;106(5):S275-S91.
 130. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor- α and- β mRNA in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*. 1997;388(4):507-25.

131. Fillingim RB, Ness T. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2000;24(4):485-501.
132. Neeck G. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2000;29(113):8-12.
133. López-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone–insulin-like growth factor axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2000;11(2):39-49.
134. Yu C-X, Zhu C-B, Xu S-F, Cao X-D, Wu G-C. The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. *European journal of pharmacology*. 2000;403(1-2):49-53.
135. Huether G, Poeggeler B, Adler L, Rütther E. Effects of indirectly acting 5-HT receptor agonists on circulating melatonin levels in rats. *European journal of pharmacology*. 1993;238(2-3):249-54.
136. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
137. Yanagitate F, Strichartz GR. Local anesthetics. *Handb Exp Pharmacol*. 2007(177):95-127.
138. Kayhan Z. *Klinik anestezi*: Logos; 2004.
139. Rafi AN. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle. *Anaesthesia*. 2001;56(10):1024-6.
140. Dullenkopf A, Borgeat A. [Local anesthetics. Differences and similarities in the "-cains"]. *Anaesthesist*. 2003;52(4):329-40.
141. Gürkan Y. TM. *ULTRASONOGRAFİ REHBERLİĞİNDE REJYONAL ANESTEZİ*: Morpa Ofset; 2011.
142. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. 2012;59(2):90-101; quiz 2-3.
143. Ogle OE, Mahjoubi G. Local anesthesia: agents, techniques, and complications. *Dent Clin North Am*. 2012;56(1):133-48, ix.
144. Lenkey N, Karoly R, Epresi N, Vizi E, Mike A. Binding of sodium channel inhibitors to hyperpolarized and depolarized conformations of the channel. *Neuropharmacology*. 2011;60(1):191-200.

145. Lin TY, Chung CY, Lu CW, Huang SK, Shieh JS, Wang SJ. Local anesthetics inhibit glutamate release from rat cerebral cortex synaptosomes. *Synapse*. 2013;67(9):568-79.
146. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Drugs*. 2018;78(12):1229-46.
147. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World Journal of Anesthesiology*. 2015;4(2):17-29.
148. De Clive-Lowe SG, Desmond J, North J. Intravenous lignocaine anaesthesia. *Anaesthesia*. 1958;13(2):138-46.
149. Kawamata M, Takahashi T, Kozuka Y, Nawa Y, Nishikawa K, Narimatsu E, et al. Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia. *Pain*. 2002;100(1-2):77-89.
150. Gozalo-Marcilla M, Gasthuys F, Schauvliege S. Partial intravenous anaesthesia in the horse: a review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia. Part 1: lidocaine and ketamine. *Vet Anaesth Analg*. 2014;41(4):335-45.
151. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2021;76(2):238-50.
152. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010;70(9):1149-63.
153. Masic D, Liang E, Long C, Sterk EJ, Barbas B, Rech MA. Intravenous Lidocaine for Acute Pain: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*. 2018;38(12):1250-9.
154. Oliveira CMBd, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative intravenous lidocaine. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2010;60:325-32.
155. Pfeifer HJ, Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Clinical use and toxicity of intravenous lidocaine: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *American heart journal*. 1976;92(2):168-73.
156. Shah J, Votta-Velis EG, Borgeat A. New local anesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018;32(2):179-85.

157. Li J, Duan R, Zhang Y, Zhao X, Cheng Y, Chen Y, et al. Beta-adrenergic activation induces cardiac collapse by aggravating cardiomyocyte contractile dysfunction in bupivacaine intoxication. *PLoS One*. 2018;13(10):e0203602.
158. Iskander A, Gan TJ. Novel analgesics in ambulatory surgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(6):685-92.
159. Shafiei FT, McAllister RK, Lopez J. Bupivacaine. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
160. Petrikas A, Ol'khovskaia EB, Medvedev DV, Diubaïlo MV. [Disputable issues of Malamed's "Handbook of local anesthesia" (2004)]. *Stomatologiia (Mosk)*. 2013;92(2):71-6.
161. Wong GK, Pehora C, Crawford MW. L-carnitine reduces susceptibility to bupivacaine-induced cardiotoxicity: an experimental study in rats. *Can J Anaesth*. 2017;64(3):270-9.
162. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology*. 2000;92(2):523-8.
163. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity: 2017 Version. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(2):150-3.
164. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JFt, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(2):152-61.
165. Gutstein H, Akil H. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds). New York: McGraw-Hill; 2006.
166. Yaksh T, Wallace M. Opioid analgesia and pain management In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Mc-Graw Hill; 2011.
167. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain physician*. 2008;11(2 Suppl):S133-53.
168. Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. Molecular cloning and functional

- expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol.* 1993;44(1):8-12.
169. Minami M, Toya T, Katao Y, Maekawa K, Nakamura S, Onogi T, et al. Cloning and expression of a cDNA for the rat kappa-opioid receptor. *FEBS Lett.* 1993;329(3):291-5.
 170. Zakarian S, Smyth D. Distribution of active and inactive forms of endorphins in rat pituitary and brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979;76(11):5972-6.
 171. Peciña M, Karp JF, Mathew S, Todtenkopf MS, Ehrich EW, Zubieta JK. Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches. *Mol Psychiatry.* 2019;24(4):576-87.
 172. Darcq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(8):499-514.
 173. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(13):2514-20.
 174. Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol.* 2015;763(Pt B):206-13.
 175. Lambert DG. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential. *Nature reviews Drug discovery.* 2008;7(8):694-710.
 176. Klee WA, Sharma SK, Nirenberg M. Opiate receptors as regulators of adenylate cyclase. *Life Sci.* 1975;16(12):1869-74.
 177. Dietis N, Rowbotham D, Lambert D. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? *British journal of anaesthesia.* 2011;107(1):8-18.
 178. Brust TF, Morgenweck J, Kim SA, Rose JH, Locke JL, Schmid CL, et al. Biased agonists of the kappa opioid receptor suppress pain and itch without causing sedation or dysphoria. *Sci Signal.* 2016;9(456):ra117.
 179. Spetea M, Eans SO, Ganno ML, Lantero A, Mairegger M, Toll L, et al. Selective κ receptor partial agonist HS666 produces potent antinociception without inducing aversion after i.c.v. administration in mice. *Br J Pharmacol.* 2017;174(15):2444-56.
 180. Raehal KM, Walker JK, Bohn LM. Morphine side effects in beta-arrestin 2 knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;314(3):1195-201.
 181. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(7):613-24.

182. Algera MH, Kamp J, van der Schrier R, van Velzen M, Niesters M, Aarts L, et al. Opioid-induced respiratory depression in humans: a review of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of reversal. *Br J Anaesth.* 2019;122(6):e168-e79.
183. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. *Pain Med.* 2015;16 Suppl 1:S27-31.
184. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid Therapy and its Side Effects: A Review. *Arch Iran Med.* 2016;19(12):870-6.
185. Lam LH, Pirrello RD, Ma JD. A Case-Based Approach to Integrating Opioid Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Concepts in Cancer Pain Management. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2016;56(7):785-93.
186. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(9):1111-22.
187. Gutstein H, Akil H. Opioid analgesics in the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill, New York; 2001.
188. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A, et al. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *New England Journal of Medicine.* 1991;325(16):1123-6.
189. Spector S, Vesell ES. Disposition of morphine in man. *Science.* 1971;174(4007):421-2.
190. Tunblad K, Jonsson EN, Hammarlund-Udenaes M. Morphine blood-brain barrier transport is influenced by probenecid co-administration. *Pharmaceutical research.* 2003;20(4):618-23.
191. Hasselström J, Säwe J. Morphine pharmacokinetics and metabolism in humans. *Clinical pharmacokinetics.* 1993;24(4):344-54.
192. Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1990;47(1):12-9.
193. Meineke I, Freudenthaler S, Hofmann U, Schaeffeler E, Mikus G, Schwab M, et al. Pharmacokinetic modelling of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid of neurosurgical

- patients after short-term infusion of morphine. *British journal of clinical pharmacology*. 2002;54(6):592-603.
194. Staahl C, Upton R, Foster DJ, Christrup LL, Kristensen K, Hansen SH, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine and oxycodone concentrations and analgesic effect in a multimodal experimental pain model. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(5):619-31.
 195. Dahan A, Romberg R, Teppema L, Sarton E, Bijl H, Olofsen E. Simultaneous measurement and integrated analysis of analgesia and respiration after an intravenous morphine infusion. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2004;101(5):1201-9.
 196. Vanegas G, Ripamonti C, Sbanotto A, De Conno F. Side effects of morphine administration in cancer patients. *Cancer nursing*. 1998;21(4):289-97.
 197. Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(4):895-909.
 198. Vadivelu N, Chang D, Helander EM, Bordelon GJ, Kai A, Kaye AD, et al. Ketorolac, Oxymorphone, Tapentadol, and Tramadol: A Comprehensive Review. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):e1-e20.
 199. Hara K, Minami K, Sata T. The effects of tramadol and its metabolite on glycine, gamma-aminobutyric acidA, and N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesth Analg*. 2005;100(5):1400-5.
 200. Lewis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1997;54(6):643-52.
 201. Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann Intern Med*. 1973;78(2):173-81.
 202. Sechzer PH. Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesth Analg*. 1971;50(1):1-10.
 203. Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: a preliminary report. *Anesthesiology*. 1980;53(6):460-6.
 204. Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg*. 2005;101(5 Suppl):S44-61.

205. Kelsheimer B, Williams C, Kelsheimer C. New Emerging Modalities to Treat Post-Thoracotomy Pain Syndrome: A Review. *Mo Med*. 2019;116(1):41-4.
206. Taketa Y, Irisawa Y, Fujitani T. Comparison of ultrasound-guided erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after video-assisted thoracic surgery: a randomized controlled non-inferiority clinical trial. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2020;45(1):10-5.
207. Ciftci B, Ekinçi M, Celik EC, Tukac IC, Bayrak Y, Atalay YO. Efficacy of an ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia management after video-assisted thoracic surgery: A prospective randomized study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2020;34(2):444-9.
208. Gurkan Y, Aksu C, Kus A. Yor uko glu UH, Kılıç CT. Ultrasound guided erector spinae plane block reduces postoperative opioid consumption following breast surgery: a randomized controlled study. *J Clin Anesth*. 2018;50:65-8.
209. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016;116(6):770-83.
210. Chang YC, Liu CL, Liu TP, Yang PS, Chen MJ, Cheng SP. Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion on Acute and Chronic Pain after Breast Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Pract*. 2017;17(3):336-43.
211. Huang J, Liu JC. Ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):83.
212. Ibrahim M, Elnabtity AM. Analgesic efficacy of erector spinae plane block in percutaneous nephrolithotomy : A randomized controlled trial. *Anaesthesist*. 2019;68(11):755-61.
213. Macaire P, Ho N, Nguyen T, Nguyen B, Vu V, Quach C, et al. Ultrasound-Guided Continuous Thoracic Erector Spinae Plane Block Within an Enhanced Recovery Program Is Associated with Decreased Opioid Consumption and Improved Patient Postoperative Rehabilitation After Open Cardiac Surgery-A Patient-Matched, Controlled Before-and-After Study. *J Cardiothorac Vasc*

- Anesth. 2019;33(6):1659-67.
214. Insler SR, O'Connor M, Samonte AF, Bazaral MG. Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9(5):541-6.
 215. Cassuto J, Wallin G, Högström S, Faxén A, Rimbäck G. Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Anesth Analg.* 1985;64(10):971-4.
 216. Peker K, Akçaboy ZN, Aydın G, Gençay I, Şahin AT, Koçak YF, et al. The Effect of Erector Spinae Plane Block on Laparoscopic Cholecystectomy Anesthesia: Analysis of Opioid Consumption, Sevoflurane Consumption, and Cost. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020;30(7):725-9.
 217. Kang H, Kim BG. Intravenous lidocaine for effective pain relief after inguinal herniorrhaphy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Int Med Res.* 2011;39(2):435-45.