

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANA BİLİM DALI

**PREEMPTİF İNTRAVENÖZ DEKSKETOPROFEN + TORAKAL
EPİDURAL ANALJEZİNİN KRONİK POSTTORAKOTOMİ AĞRISI
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mehmet ÇÖMEZ

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Mine ÇELİK

Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2012

İÇİNDEKİLER

ONAY	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrının Tanımı	3
2.2. Ağrı Sınıflaması	3
2.2.1. Akut ağrı.....	3
2.2.2. Kronik ağrı.....	4
2.3. Ağrının Anatomi ve Fizyolojisi	4
2.3.1. Ağrı ve uyarılma aşamaları.....	4
2.3.2. Ağrı yolları.....	8
2.3.3. Kapı kontrol teorisi.....	10
2.3.4. Periferik ve santral sensitizasyon	12
2.4. Postoperatif Ağrı.....	14
2.5. Postoperatif Ağrıya Sistemik Yanıtlar	15
2.6. Kronik Posttorakotomi Sendromu	16
2.7. Postoperatif Analjezi Yöntemleri	17
2.8. Preemptif Analjezi	19
2.8.1. Preemptif analjezi uygulamalarında yöntem ve ilaçlar	20
2.8.2. Preemptif analjezinin başarısını artıracak faktörler	26
2.8.3. NSAİİ'lerin preemptif etkinliği	27
2.8.4. Torasik epidural analjezi	28
3. MATERYAL VE METOD.....	29
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

ONAY

“Preemptif İntravenöz Deksketoprofen ve Torakal Epidural Analjezinin Kronik Posttorakotomi Ağrısı Üzerine Etkisi” isimli çalışmamız Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Kurulu’nun 08.11.2010 tarih ve 1 nolu kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 10.11.2010 tarih ve 5 sayılı oturumunun 24 nolu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 18.8.2011 tarih ve 7 sayılı oturumunun 4 nolu kararı ile tez olarak uygun bulunmuştur.

III

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD'a, Prof. Dr. Nazım DOĞAN'a, Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA'ya, Prof. Dr. H. Ahmet ALICI'ya, Yrd. Doç. Dr. Canan ATALAY'a, tez yöneticim Yrd. Doç. Dr. Mine ÇELİK'e, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur DOSTBİL'e, Yrd. Doç. Dr. Mehmet AKSOY'a; aramızdan ayrılan rahmetli hocamız Prof. Dr. M. Şahin YÜKSEK'e, Prof. Dr. Mehmet CESUR'a, ve Doç. Dr. Ali Fuat ERDEM'e; tez çalışmama verdikleri destekten dolayı Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Atila EROĞLU'na, Doç. Dr. Atila TÜRKYILMAZ'a Yrd. Doç. Dr. Yener AYDIN'a; halen beraber çalıştığımız Dr. Ahmet F. GİREN'e, Dr. Muhammet E. NALDAN'a, Dr. İrem ATEŞ'e, Dr. Ali AHISKALIOĞLU'na, Dr. Salime AVCI'ya, Dr. Muhammet Ahmet KARAKAYA'ya, Dr. Muhammet KARACA'ya, Dr. Celalettin SOYALP'e, Dr. Erkan Cem ÇELİK'e, Dr. İbrahim H. TÖR'e, Dr. Zehra BEDİR'e, Dr. Emine Zülal BOSTANCI CAN'a, Dr. Bahadır ÇİFTÇİ'ye, Dr. Emine KÜTÜK UZUNOĞLU'na, Dr. Osman Özgür KILINÇ'a, Dr. Mürsel EKİNCİ'ye, Dr. Ahmet KACIROĞLU'na, Dr. Sinan ÇELİK'e, Dr. Murat AKTAŞ'a; beraber çalıştığımız aramızdan ayrılan Uz. Dr. Şeyda AYKAN'a, Uz. Dr. Fikret BAYAR'a, Uz. Dr. Selma S. ÜNAL'a, Uz. Dr. Özgür ÖZMEN'e, Uz. Dr. Pelin AYDIN'a, Uz. Dr. Ayşenur SÜMER COŞKUN'a, Uz. Dr. Abdullah CAN'a, Uz. Dr. Elif ORAL'a, Uz. Dr. Fesih KARA'ya, Uz. Dr. İlker İNCE'ye; ameliyathane ve yoğun bakımda beraber çalıştığımız tüm anestezi teknisyeni, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma; eğitimim boyunca bana sonsuz destek olan aileme ve sevgili eşim Fadıma ÇÖMEZ'e sonsuz teşekkürler...

Ayrıca kliniğimizin kurucusu Prof. Dr. Sebahattin USLU hocamızı da rahmetle anıyorum...

Dr. Mehmet ÇÖMEZ

ÖZET

Amaç: Postoperatif kronik ağrı %50 oranında olmak üzere en fazla major torakotomilerde olmaktadır. Torakotomi sonrası ağrının iki haftanın üzerinde devam etmesi "kronik posttorakotomi ağrı sendromu" olarak değerlendirilir. Çeşitli yayınlarda kronik posttorakotomi ağrısının iki ile beş yıl arasında sürebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada amacımız; preemptif olarak oluşturacağımız torakal epidural levobupivakain ve intravenöz deksketoprofen analjezisinin major torakotomi operasyonlarından sonra uzun dönem yara yeri ağrısına etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya elektif şartlarda Göğüs Cerrahisi kliniğince torakotomi planlanan, 18-75 yaş arası, preanestezi muayenelerinde ASA I, II olarak değerlendirilen 60 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara preoperatif dönemde T6-T7 veya T7-T8 aralıklardan epidural kateter takıldı. Randomize, prospektif ve çift kör olarak planlanan çalışmada olgular rastgele zarf yöntemiyle, her grupta 20 olgu olacak şekilde Kontrol Grubu (Grup K, n=20), Preemptif Epidural Grubu (Grup PE, n=20) ve Preemptif Deksketoprofen + Epidural Grubu (Grup PED, n=20) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grup K'daki olgulara i.v. Deksketoprofen ve epidural analjezik ilaç uygulanmadı, peroperatif analjezi 50-100 µgr/saat fentanil infüzyonu ve O₂ / N₂O %40-60 ile sağlandı. Grup PE'deki olgulara anestezi indüksiyonundan önce insizyon dermatomunun 2 dermatom üst ve alt seviyelerinde (T4-T10 arasında) analjezi sağlanacak şekilde 10-15 ml %0.125 levobupivakain preemptif olarak epidural kateterden yapıldı ve analjezinin yeterliliği sıcak-soğuk testi uygulanarak tespit edildi. Her 60 dakikada bir tekrarlanan 10 ml %0.125 levobupivakain enjeksiyonu ile intraoperatif analjezi sağlandı. Grup PED'deki olgulara Grup PE'deki olgulardan farklı olarak cerrahi insizyondan 15 dakika önce bitecek şekilde 50mg Deksketoprofen 100ml %0,9 NaCl içerisinde i.v. infüzyonla verildi. Ayrıca, ilk Deksketoprofen uygulamasından 12 saat sonra ikinci doz uygulandı. Tüm gruplardaki olgulara operasyon bitiminden hemen önce, 3 mg morfin + 50 µgr fentanil içeren 15 ml mayi epidural yoldan postoperatif analjezi amacıyla yapıldı. Postoperatif 48 saat boyunca aynı dozda analjezik mayi epidural yoldan 12 saat aralıklarla yapıldı ve VAS skoru ≥ 3 olan olgularda ek doz uygulandı.

Olguların ağrısı postoperatif 0., 1., 4., 24. ve 48. saatte, taburcu olmadan önce ve 1., 3. ve 6. aylarda “Vizüel Analog Skala (VAS)” kullanılarak değerlendirildi. Olguların memnuniyetleri “Hasta Memnuniyet Skalası” (HMS) kullanılarak taburcu olduklarında ve postoperatif 6. ayda değerlendirildi.

Bulgular: Erken postoperatif dönemde (0., 1. ve 4. saatlerde) tüm gruplarda VAS skoru benzerdi ($p>0.05$). Postoperatif 24., 48. saat ve taburcu olmadan önce Grup PED’de Grup K ve Grup PE’ye göre VAS skoru düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Birinci ve üçüncü ayda tüm gruplarda VAS skoru benzerdi ($p>0.05$). Altıncı ayda Grup PED’de diğer gruplara göre VAS skoru istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($P<0.05$).

Olguların Hasta Memnuniyeti Skorları (HMS) karşılaştırıldığında taburcu olduğu dönemde Grup PED’de diğer gruplara göre HMS istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Postoperatif 6. ayda Grup PED’de HMS istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.008$).

Sonuç: Kronik posttorakotomi ağrısının önlenmesi yada azaltılmasında multimodal yaklaşımla intravenöz deksketoprofen ve torakal epidural analjezinin birlikte uygulanmasının preemptif epidural analjezi ve postoperatif epidural analjeziye üstün olduğunu, fakat torakal epidural analjezinin preemptif veya postoperatif olarak uygulanmasının birbirine üstünlüğünün olmadığı kanaatine vardık. Bu nedenle kronik posttorakotomi ağrısının azaltılması veya önlenmesi için preoperatif, intraoperatif yada postoperatif epidural analjezi uygulanmasından ziyade multimodal yaklaşımla i.v. NSAİİ’e ilave olarak epidural yoldan lokal anestezi ve opioid gibi kombine analjeziklerin kullanımının daha etkin olabileceğini, ilaçlardan maksimum etki elde ederken yan etkilerinin minimal olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Preemptif Epidural Analjezi, Torakotomi, Kronik Ağrı.

ABSTRACT**The Effect of Preemptive Intravenous Dexketoprofen + Thoracic Epidural Analgesia on Chronic Postthoracotomy Pain**

Objective: Postoperative chronic pain is mostly experienced in major thoracotomies with a rate of 50%. A post thoracotomy pain lasting for more than two weeks is described as a “chronic postthoracotomy pain syndrome”. Various publications report that chronic postthoracotomy pain may last between two to five years. In this study our objective was to evaluate the effect of preemptive thoracic epidural levobupivacaine and intravenous dexketoprofen analgesia on long term wound site pain after major thoracotomy operations.

Material and Method: 60 patients aged 18 through 75 years, classified as ASA I,II during their preanesthetic examinations, who were planned to undergo thoracotomy in a Thoracic Surgery clinic were included in the study on an elective basis. All patients were inserted epidural catheters through T6-T7 or T7-T8 spaces during preoperative period. In this randomized, prospective and double-blind study, patients were randomized into 3 groups each including 20 patients to form a Control Group (Group K, n=20), a Preemptive Epidural Group (Group PE, n=20), and Preemptive Dexketoprofen + Epidural Group (Group PED, n=20). The patients in Group K were not administered i.v. Dexketoprofen and an epidural analgesic; peroperative analgesia was achieved via 50-100 µgr/hr phentaniol infusion and O₂ / N₂O 40-60%. The patients in Group PE were administered 10-15 ml 0.125% levobupivacaine preemptively through the epidural catheter so that analgesia would be achieved in upper and lower levels of the incision dermatome up to 2 dermatomes (between T4 - T10) prior to induction of anesthesia, and sufficiency of analgesia was established by applying hot-cold test. Intraoperative analgesia was achieved via 10 ml 0.125% levobupivacaine injection repeated once every 60 minutes. Unlike the patients in Group PE, the patients in Group PED were given 50mg Dexketoprofen in 100ml 0.9% NaCl by i.v. infusion in such a way that it ends in 15 minutes before surgical incision. Furthermore, the second dose of Dexketoprofen was administered 12 hours after the first dose. The patients in all groups were administered 15 ml epidural fluid containing 3 mg morphine + 50 µgr fentanyl for postoperative analgesia shortly before the end of the surgery. Same dose of epidural

analgesic fluid was given at intervals of 12 hours throughout the post-operative 48-hour period, and additional dose was administered to patients with VAS score ≥ 3 .

The pains of the patients were evaluated using "Visual Analog Scale (VAS)" at postoperative hour 0, 1, 4, 24, and 48, prior to discharge and at month 1, 3 and 6. The satisfaction of the patients was evaluated at the time of discharge and at postoperative month 6 using "Patient Satisfaction Scale"(PSS).

Results: During early postoperative period (at hour 0, 1 and 4), VAS scores in all groups were similar ($p>0.05$). At postoperative hour 24, 48 and before discharge, VAS score in Group PED was found to be lower than that in Group K and Group PE($p<0.05$). At month one and three, VAS scores in all groups were similar ($p>0.05$). At month 6, VAS score in Group PED was found to be statistically significantly lower than that in the other groups ($P<0.05$). When Patient Satisfaction Scores(PSS) of the patients were compared, PSS in Group PED was found to be statistically significantly higher than that in other groups ($p<0.001$). At postoperative month 6, PSS in Group PED was found to be statistically significantly high ($p=0.008$).

Conclusion: We have reached to the conclusion that co-administration of intravenous dexketoprofen and thoracic epidural analgesia by multimodal approach surpass preemptive epidural analgesia and postoperative epidural analgesia; however, that the administration of thoracic epidural analgesia either by preemptive or postoperative means are not superior to each other, in terms of prevention or relief of chronic postthoracotomy pain. Therefore, we think that epidural use of local anaesthetics and combined analgesics such as opioid in addition to i.v. NSAIDs by multimodal approach, rather than administration of preoperative, intraoperative or postoperative epidural analgesia can be more effective for prevention or relief of chronic postthoracotomy pain, and that the side effects of medications will be at a minimum level while obtaining maximum strength from them.

Keywords: Preemptive Epidural Analgesia, Thoracotomy, Chronic Pain.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneğinin tanımına göre ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan veya böyle bir hasar gibi tanımlanan, nahoş bir duyuşsal ve emosyonel deneyimdir (1). Akut ağrı; hasarlanma, bir hastalık prosesi veya kas yada organların anormal fonksiyonu sonucunda oluşan noxious uyarı olarak tanımlanabilir (2). Kronik ağrı; akut hastalığın genel seyrinden daha uzun süren veya iyileşme için makul bir zaman geçtikten sonra da devam eden ağrı olarak tanımlanır; bu süre 1 ile 6 ay arasında değişir (2).

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesiyle sona eren bir süreçtir. Nöroendokrin işlevler, solunum ve renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir sistemi gibi birçok sistem bu süreçte yer alır. Bu durum torakal ve abdominal ameliyatlara gibi büyük cerrahi girişim uygulanan hastalarda ciddi sorunlara yol açmaktadır. Özellikle torakotomilerde şiddetli ağrı yakınması oluşur (3). Postoperatif kronik ağrı %50 oranında olmak üzere en fazla major torakotomi sonrasında olmaktadır (4). Toraks cerrahisini takiben, ortaya çıkan ağrının etkili bir analjeziyle giderilmesi, iyileşmeyi hızlandırarak, komplikasyon oranını azaltır. Hastanın erken mobilizasyonuna katkıda bulunur ve hastanede kalış süresini kısaltır.

Torakotomi sonrası ağrının en az iki hafta üzerinde devam etmesi "kronik posttorakotomi ağrı sendromu" olarak değerlendirilir. Çeşitli yayınlarda kronik posttorakotomi ağrısının iki ayla beş yıl arasında sürebileceği bildirilmiştir (5, 6). Bu ağrı mekanizması noisepatif ve nöropatik ağrının kombinasyonu olarak değerlendirilmektedir. Yeterli ağrı kontrolü sağlanmayan hastalarda mobilizasyon gecikmekte, düzenli solunum yerine takipneik ve yüzeysel solunum ortaya çıkmaktadır. Bu olumsuzluklar doku oksijenasyonunda bozulma, atelektazi, derin ven trombozu gibi ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır (8, 9). Şiddetli ağrı nedeniyle plazmada artan katekolamin düzeyleri, sistemik vasküler direncin, kalp yükünün, miyokardın oksijen tüketiminin artmasına neden olarak, özellikle koroner arter hastalığı olanlarda ciddi morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde, ağrı nedeniyle öksürmenin ve derin solunumun engellenmesi sonucu, küçük hava yollarının kapandığı ve bunun da intrapulmoner şantların oluşmasına ve hipoksiye neden olduğu bilinmektedir (10). Toraks cerrahisini takiben, ortaya çıkan ağrının etkili bir analjeziyle

giderilmesi, iyileşmeyi hızlandırarak, komplikasyon oranını azaltmaktadır. Böylece, ağrının yaratacağı olumsuz etkiler önlenerek, hastanın erken mobilizasyonu ile hastanede kalış süresinde kısalma ve iş gücü kaybında azalma sağlanabilir (10).

Preemptif analjezi, ağrılı uyarandan önce analjezik uygulanarak nosisepsiyonun blokajıdır. Eğer analjezik tedaviye ağrılı uyarandan sonra başlanırsa, periferik hipersensitivite ve santral sinir sistemi hipereksitabilitesi gelişmiş olabileceğinden böyle olgularda postoperatif ağrı tedavisinde güçlükler yaşanabilmektedir (11, 12). Dorsal boynuzdaki nosiseptif transmisyon nöronlarının çevresindeki pre ve postsnaptik olarak bulunan reseptör tiplerinin açıklığa kavuşturulması santral blok uygulamasının bir ağrı tedavi tekniği olarak kullanılmasına yol açmıştır (13). Erken postoperatif ağrının uzun dönemli ağrının da önemli bir habercisi olduğu gösterilmiştir (14). Birçok çalışma preemptif analjezinin postoperatif ağrısı, hastanede kalış süresini, analjezik ihtiyacını azalttığını, morbiditeyi düzelttiğini göstermiştir (15, 16).

Torakotomi operasyonu geçiren hastalarda bir çok ağrı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bunlar arasında NSAİİ'ler, parenteral opioidler, interkostal sinir bloğu, interkostal kriyonekroлизis, intraplevral lokal anestezi uygulanması, epidural kateter aracılığıyla lokal anestezi ve/veya opioid kombinasyonu uygulanması sayılabilir. Tüm bu yöntemler arasında postoperatif epidural analjezi diğer yöntemlerden daha üstün gibi görünmektedir (17, 18).

Bu çalışmadaki primer amacımız; preemptif olarak oluşturacağımız torakal epidural yoldan verilen lokal anestezi levobupivakain ve NSAİİ olan intravenöz deksketoprofen analjezisinin major torakotomi operasyonlarından sonra uzun dönem yara yeri ağrısına etkisini değerlendirmektir. Olguların ilk 48 saat içindeki akut ağrı düzeyleri, taburcu olduğu dönem ve 6. aydaki hasta memnuniyet düzeyleri ise sekonder amaç olarak belirlendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı (*pain*), Latince “poena” (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmektedir.

Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı (The International Association for the Study of Pain-IASP) Taksonomi Komitesi tarafından “Vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir durum ve davranış şekli” olarak tanımlanmıştır. Objektif komponentleri olmasına rağmen her zaman subjektif bir tanımlamadır (19,20).

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

2.2. Ağrı Sınıflaması

2.2.1. Akut ağrı

Ani olarak başlayan, noisepatif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur (22). Nedeni; hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılardır. Şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık izlenen şekilleri, posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrılardır (23,24).

Akut Ağrının Çeşitleri

➤ **Yüzeysel Ağrı:** Cilt, ciltaltı ve mukozalardaki nosiseptif uyaranlara bağlıdır. Lokalizasyonu tamdır. Keskin, batıcı, zonklayıcı, yanıcı bir ağrı şeklinde ifade edilir (24).

➤ **Derin Somatik Ağrı:** Orjini; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genellikle künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır.

➤ **Visseral Ağrı:** İç organların veya onları örten oluşumların (paryetal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört subtipi tanımlanır:

I. Tam lokalize visseral ağrı, II. Lokalize paryetal ağrı, III. Yansıyan visseral ağrı, IV. Yansıyan paryetal ağrı.

Çoğu kere sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birliktedir.

Paryetal ağrı; tipik olarak keskin ve çoğu kez batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya paryetal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonunun nedeniyle visseral veya somatik algıların santral sinir sisteminden yansmasıyla ilgilidir (25).

2.2.2. Kronik ağrı

Akut hastalığın seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam eden ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar (25).

2.3. Ağrının Anatomi ve Fizyolojisi

2.3.1. Ağrı ve uyarılma aşamaları

Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler, bu aşamalar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- | | |
|------------------|----------------|
| a. Transdüksiyon | b. Transmisyon |
| c. Modülasyon | d. Persepsiyon |

a. Transdüksiyon

Ağrı reseptörleri olan nosiseptörler, ağırlı uyarana özelleşmiş olup uyarının olduğu yerde kimyasal, mekanik veya termal enerjiyi nöral impulslara yani elektiriksel aktiviteye çevirirler. Bu olay transdüksiyon olarak tanımlanır.

A delta ve C sinir lifleri kısa, şiddetli ve aynı zamanda hafif bir doku yaralanması ile uyarıldıklarında fizyolojik kısa süreli bir ağrı oluşur. Bununla birlikte, nosiseptörler doku yaralanması veya enfeksiyonla birlikte olan bir ağırlı uyarın ile uyarılırsa periferde bölgesel bir hasar cevabı oluşur. Hasara uğramış bölgeden kimyasal madde ve enzimler salgılanarak ağırlı uyarının transdüksiyonunu artırır. Prostanoidler (prostaglandinler, lökotrienler ve hidroksiasidler) araşidonik asit yolak ürünleri olup inflamasyon sırasında görülen hiperaljezinin temel mediatörleridir. Prostaglandinler (PG) ve lökotrienler (LT) periferel reseptörlerin sensitize olmasını sağlarlar, aktivasyon eşiğini düşürürler ve diğel uyarınlara artmış yanıtı neden olurlar (26,27). Bradikinin ve kallidin gibi kininlerin birçok proinflamatuvar özellikleri vardır; bazı hücrelerden PG, sitokin ve serbest radikallerin, mast hücrelerinden histaminin salgılanması, sempatik nöronları uyararak kan damarlarının çapının değıştirilmesi bunlardan bazılarıdır (28). Kininler aynı zamanda vasküler endotelial hücrelerinin kontraksiyonunu sağlayarak plazma ekstrasvazyonuna neden olurlar (29). Bradikinin ve prostoglandinlerden de özellikle PGE₂ nöronları direkt uyararak nosiseptif yolaklarda ağrı transmisyonunu başlatır. Hasara uğramış sinirin akson refleksine bağılı olarak salgılanan substans P, periferel vasküler dilatasyonu ve vasküler permeabiliteyi artırmaktadır (30). Vasküler geçirgenliğin artmasına mast hücrelerinden salınan vazoaktif mediatörler de katılır ve inflamatuvar yanıt, sonuç olarak nörojenik ödem gelişir. Artmış geçirgenlik diğel ağrı yapıcı örneğın histamin ve serotonin gibi mediatörlerin de salgılanmasına neden olur. Histamin, aynı zamanda substans P, kinin, interlökin -1 ve sinir büyüme faktörünün de tetiklediğı mast hücrelerinin degranülasyonu sırasında da salınmaktadır. Histamin duyu nöronlarını etkileyerek ağrı ve kaşıntı oluşumuna neden olur. Duyu nöronlarını histaminin etkilemesiyle PG'ler ve nöropeptidlerin salgılanması artar ve daha ileri inflamasyon ve hiperaljeziye neden olur. Serotonin (5-HT) başlıca inflamasyon medyatörü olup özellikle inflamasyon yanıtının başlangıçaşamasında rol alır (31).

İnflamasyon veya hasar sırasında salgılanan 5-HT, 5-HT tip 3 reseptör aktivasyonu ile duyu sinirlerini doğrudan uyarır. Nositseptif uyarılar sempatik sinir sistemini uyarırlar ve norepinefrin salınımına neden olurlar, bu durum nosiseptörlerin sensitizasyonunu aktive ederek bir başka kısır döngü oluşmasına yol açar. İnflamasyon sırasında dokularda hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil ürünleri gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur (32). Bu maddeler diğer ağrı yapıcı substratlar olan, PG'ler, bradikinin ve 5-HT gibi; bradikinin, PGE₂ ve diğer inflamasyon mediatörlerinin etkilerini artırmaktadır (33).

Kısaca, doku hasarı veya inflamasyonu sonrasında salınan bir çok mediatör duyu nöronlarının aktive olmasına neden olur. Hasarlı dokunun etrafındaki dokuda gelişen nosiseptör duyarlılığını, nörojenik ödemi ve hiperaljeziyi bu inflamasyon mediatörleri artırır. Bu karmaşık değişiklikler ağrı duyusunun karakteristiğini, süresini ve santral ağrı yollarını etkileyerek kronik ağrı oluşumuna neden olur.

Mendell nosiseptif sinir lifleri için fonksiyonel bir sınıflama yapmıştır (34).

Geniş dinamik alanlılar (WDR): Hem ağırlı hem de ağrısız uyarıyı alır ve artmış bir yanıt verir. Örneğin uyarının artan düzeyine uygun şekilde tetikleme hızını artırır.

Yüksek eşikli nöronlar (HT): Yalnızca ağırlı uyarı karşısında aktive olurlar.

Düşük eşikli nöronlar (LT): Ağırlı olmayan uyarı ile aktive olabilenler.

Primer afferent nosiseptörler A delta ve C sinir liflerinin son dallarıdır ve transdüksiyon tamamlandıktan sonra impulslar spinal kordun dorsal boynuzuna A delta ve C sinir lifleri ile taşınır.

b. Transmisyon

Nositseptör uyarının ardından birçok farklı nörotransmitter salınımı olur. (32).Substans P salınımını takiben EAA'lerin salgılanması, sinaptik transmisyonu artırır ve glutamat veya NMDA dorsal boynuzdaki uzamış ve artmış cevabı indüklerler. Artmış depolarizasyon, postsinaptik nöronlara kalsiyum girişine neden olur ve hücrelerin uyarılabilirliğinde kalıcı değişiklikleri artırır.

Yukarıdaki mekanizmalarla dorsal boynuz nöron hücrelerinin uyarılabilirliği ve sensitizasyonunun artırılması sona erme(wind up)yi tanımlar. Aynı zamanda sona erme

(wind up) sırasında, dorsal boynuza olan tekrarlayıcı ağrılı uyarıların gelmesi lamina I ve II'deki nöronların sayılarının artmasına neden olur ki, bu hücrelerin çekirdeklerinden ağrının hafızası olarak nitelendirilen C- fos proteinlerinin salgılanmasını sağlamaktadır (35). Tedavi öncesi morfin verilmesi, C-fos proteinlerinin salgılanmasından sorumlu olan hücrelerde sayıca azalmaya neden olur ve tetikleyici sinyalin SSS'e gidişini engeller. Böylece ağrılı uyarana artmış yanıt azaltılabilir veya doku hasarı ile birlikte görülen hiperaleji veya ağrısız uyarana cevabın gelişmesi anlamında kullanılan allodini'nin gelişmesi önlenir (35).

c. Modülasyon

Başlıca omurilik düzeyinde gerçekleşen bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi, ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen Kapı Kontrol Teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.

d. Persepsiyon

Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığı ile üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır.

İkincil sıradaki sinir liflerinin hücre aksonları spinal korddaki dorsal boynuzda bulunmaktadır ve SSS'deki nosiseptif bilgi sürecinden sorumlu olan yüksek merkezlere aksonlarını uzatmaktadır.

Daha öncede sözedildiği gibi, birçok çıkan sinir lifleri spinotalamik yolla yüksek merkezlere ulaşmadan önce çaprazlaşır. Spinotalamik yolda bulunan nöronların büyük kısmını WDR ve HT nöronları oluşturmaktadır. Bu nöronlar pons, medulla ve orta-beyine uzanarak talamustaki belli bölgelerde sonlanırlar. Talamustan sonra da afferent bilgiler somatosensorial kortekse taşınır.

Ayrıca spinotalamik yol retiküler formasyona da bazı dallar gönderir. Bu yolla gönderilen bilgiler de ağrının duyuşal ayırımından ve yarattıkları emosyonel yanıtın sorumludurlar. Retiküler formasyonun, ağrının duyuşal komponentinden ve aynı zamanda somatik ve motor reflekslerin artmış duyuşal yanıtından sorumlu olduğu düşünülmektedir (36).

Genel anestetikler ve opioid analjezikler nükleus retikularis gigantosellularis gibi nosiseptif ikincil nöronların sonlandığı bölgeyi baskılamaktadır. Analjezik tedavi geleneksel olarak ağrı yolağının persepsiyon kısmını hedeflemektedir (37). Ağrı yolaklarının daha iyi anlaşılması ile ağrı tedavisi birçok farklı ajanın değişik yolakların belli bölgelerini bloke etme özelliklerini kullanılarak yapılmaktadır.

2.3.2. Ağrı yolları

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (I. nöron) arka kök gangliyonunda yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantiya jelatinozada arka boynuz hücreleri ile (II. nöron) sinaps yaparlar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek, karşı tarafta spinotalamik yolu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır (1).

a. Birinci Sıra Nöronlar

Bunların çoğu aksonlarının proksimal uçların medulla spinalise dorsal (duyusal) kök aracılığıyla her segmente (servikal, torasik, sakral) gönderir. Dorsal boynuza girdikten sonra birinci sıra nöronların aksonları internöronlar, sempatik nöronlar ve ventral boynuz nöronlarıyla da sinaps yapabilir.

b. İkinci Sıra Nöronlar

Afferent lifler medulla spinalise girdikten sonra kalınlıklarına göre demetler oluşturur. Ağrı lifleri karşı taraf gri maddesindeki ikinci nöronlarla sinapslarını yapmadan önce bir segment aşağı inebilir veya yukarı çıkabilir.

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır(Şekil 2-1). İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur bütün afferent nöral aktiviteyi algılar ve prensip olarak asendan ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonunu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic range=WDR) (22, 25).Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronlar ise noksiyöz ve nonnoksiyöz afferent impulsları alırlar. I. lamina primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyanlara cevap verir. II. laminaya substantia jelatinosa da denir ve çok sayıda inter nöronları içerir, cilt reseptörlerinden gelen uyanların modülasyonunda rol alır. III. ve IV. laminalar primer olarak nosiseptif

olmayan uyanları kabul ederler. VIII-IX. laminalar ön motor boynuzu oluştururlar (38,39).

Morfin spesifik bir laminar etkiye sahiptir. Lamina I ve lamina V hücreleri arasındaki iletim üzerinde ve bunların spontan aktivitesinde supresyon oluşturur (bu iki etki ağrıya cevap olarak bilinir) (39).

c. Spinotalamik Yol

Spinotalamik yol klasik olarak ağrıyı ileten en önemli yol olarak kabul edilir ve medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateral bölümünü oluşturur. Lateral spinotalamik yol talamusun ventral posterolateral nukleusuna gider ve ağrının diskriminatif özelliklerini (lokalizasyon, yoğunluk, süre) iletir. Medial spinotalamik yol ise medial talamusa gider ve ağrının otonomik ve tatsız emosyonel persepsiyonlarından sorumludur (25).

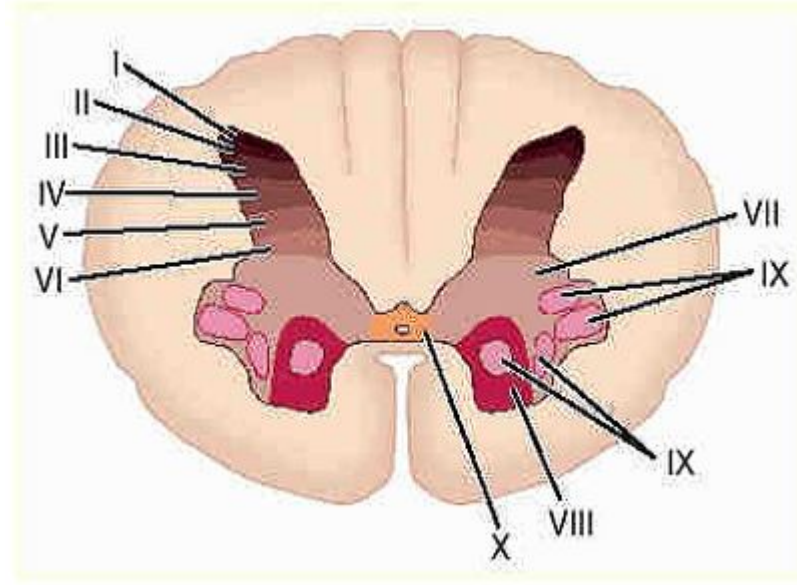
d. Alternatif Ağrı Yolları

Spinoretiküler yolun ağrıya karşı otonom reaksiyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Spinomezensefalik yol anti-nosiseptif desendan yolların aktivasyonunda önemli rol oynar. Spinohipotalamik ve spinotelensefalik yollar hipotalamusu aktive ederek duyuşsal davranışlar oluştururlar. Spinoservikal yol çapraz yapmadan lateral servikal nukleusa çıkar ve kontrolateral talamusa lifler gönderir.

Somatik ve visseral afferentler medulla spinaliste, beyin sapında ve daha yüksek merkezlerde iskelet, motor ve sempatik sistemlerle entegredir. Afferent dorsal boynuz hücreleri direkt ve indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağrı ile ilgili normal veya anormal kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla sempatik nöronların inter-mediolateral kolonda yer alan sinapslarında sempatikler tarafından sağlanan refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı, lokal ve adrenal katekolamin deşarjından sorumludur (22,25).

e. Üçüncü Sıra Nöronlar

Talamusta yer alır ve aksonların parietal korteksin posterolateral girus'unun I. ve II. somatosensöriyel alanlarına ve fissura silvi'nin üst duvarına gönderirler. Bu kortikal alanlar ağrının persepsiyonundan ve tam lokalizasyonundan sorumludur.



Şekil 2.1. Laminalar

2.3.3. Kapı kontrol teorisi

1965 de Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen ve günümüzde de bu süreçlere en anlaşılır şekilde açıklık getiren kapı-kontrol teorisi en çok kabul gören teori işlevini sürdürmektedir.

Bu teoriye göre ağırlı uyarılar algılanmadan önce bir kapı kontrol mekanizması ile düzenlenmektedir (Şekil2-2).

Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları II, III, ve V. laminalardır (Şekil 2-1). II. ve III. laminalardaki küçük hücreler SG (Substantia Gelatinosa)’yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler V. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedir. Bunu da V. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan Transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi arttırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır. Bu bilgilere dayanarak kapı kontrol teorisi şu aşamalarda toplanabilir (Şekil 2-2). (Şekilde siyah-beyaz yanyana bulunan

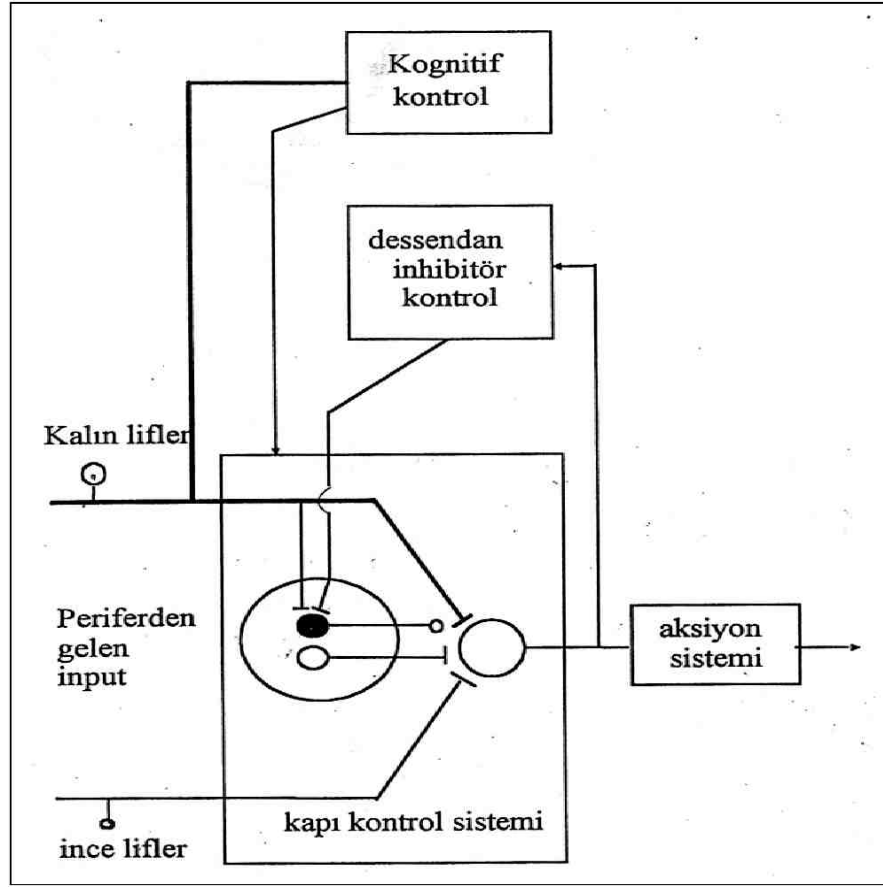
yuvarlakların bulunduğu yer “SG”, aksiyon sisteminin başlangıcındaki yuvarlak ise “T” hücreleridir)

1. Afferent sinirlerle taşınan uyanların V. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerine frenleyici etki yapmaktadır.

2. Kapı, kalın ve ince liflerin göreceli aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmakta (kapıyı açmakta) dır.

3. T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler, hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri, T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağırlı uyanları taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır ve bu uyanlar daha şiddetli olup uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi, bu teorinin direkt sonucu olup, amaç ağrının yukarı iletilmesini önleyici etkisi olan kalın lifler boyunca uyanları artırmaktır.

4. Kalın liflerce iletilen uyanların bir kısmı da, dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri, uyanın şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar (40).



Şekil 2.2. Kapı Kontrol Teorisi- (Güzeldemir E. Ağrı teorileri 'Ağrı ve tedavisi' sayı: 9 Türkiye ARALIK 2000)

2.3.4. Periferik ve santral sensitizasyon

Doku hasarına bağlı gelişen uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; primer duyuşal nöronlardaki sensitivite artışı (peripheral sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir.

Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde hem de sağlam çevre dokuda hiperaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür.

Dokulardaki hasar sonrası ortaya çıkan hiperaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar preemptif analjezi konusunda önemli bir gelişme görülmemektedir. Wolf ve Wall'un deneysel

çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin, m. spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır (41,42). Bu çalışmalara dayanarak Wall, cerrahi öncesi uygulanan antinosiseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunun engellenebileceğini savunmuştur (42).

Santral hipersensitizasyon ve preemptif analjezi konusuna girmeden fizyolojik ve klinik ağrı kavramlarına değinmek gerekir.

Fizyolojik ağrı: Ağrılı uyarılarla ortaya çıkar, iyi lokalize edilir ve geçicidir. İnce Adelta ve C lifleri ile iletilirler.

Klinik ağrı: Periferik doku hasarı sonrasında ortaya çıkan inflamatuvar ağrı ve sinir sisteminde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır.

Klinik ağrısı, fizyolojik ağrıdan ayıran fark; patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani, klinik ağrıda sensitivite değişikliği vardır. Sensitivite değişikliğinden iki mekanizma sorumlu tutulur:

- a. Periferik sensitizasyon (primer duyuşal nöronlardaki duyarlılık artışı),
- b. Santral sensitizasyon (tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulslarının m. spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değişikliği).

Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu nedenle klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin giderilmesi, perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir. Bu amaçla değişik preemptif analjezi modelleri denenmektedir.

Santral sensitizasyonun hücresel boyutuna, kısaca değinecek olursak: Adelta ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkininler (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyanlar mevcutsa bu yavaş potansiyellerin sumasyonu ile olur. Dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progressif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkar. Sonuçta, birkaç saniyelik C lifleri uyarısının dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açması söz konusudur. Bu durum

glutamat'ın NMDA reseptörlerini, Taşikinin'lerin ise taşikinin reseptörlerini uyarmaları sonucu ortaya çıkar (43,44).

N-metil D-aspartat reseptör antagonistlerinden bazıları (MK801, LY274614, CGS19755) belirgin psikomimetik ve potansiyel nörotoksik etkileri nedeniyle klinikte kullanılmamaktadır. Ketamin ve dekstrometorfan gibi non-kompetitif antagonistlerinin klinikte opioidlere ek olarak ağrı tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (44,45).

Deneyisel çalışmalarda, uyarının türü, uyarının verildiği yer ya da uyarının süresi gibi pek çok faktörün, santral sensitizasyon süresinin farklı çıkması üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Hele cerrahi uyarıların, santral sensitizasyon üzerindeki etkisi düşünülecek olursa bu faktörleri çok daha fazla çeşitlendirmemiz gerekecektir. Bu yüzden santral sensitizasyonu başlatabilecek uyarının gücü, ne kadar süreceği, daha yoğun uyarılardaki etkinin nasıl olacağı konuları aydınlatılamamıştır.

Santral sensitizasyon oluşuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırması beklenmemelidir. Preemptif analjezi kavramından ise postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin oluşmasını önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli anlaşılmalıdır (42,44, 46).

2.4. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve doku iyileşmesiyle azalan akut bir ağrıdır. Eksojen ve endojen ağrılı uyarının sinir sisteminde işlenmesiyle oluşan ve hoş olmayan bu his organizmanın bu impulsa verdiği biyolojik aktif bir cevaptır, kişiye özgüdür, subjektiftir.

Ağrının dört komponenti vardır (47):

1. **Sensoriyal diskriminatif komponent;** ağrılı uyarının nosiseptif sistemde, impuls olarak iletilmesi sonucu, uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesini sağlar.

2. **Kognitif komponent;** süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyarının, hastanın düşünsel düzeyi, geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek bilişsel olarak algılanmasını sağlar.

3. **Ağrının affektif komponenti;** bilişsel olarak değerlendirilen ağrılı uyarana

verilen emosyonel yanıttır. Ağrının hoşnutsuzluk, korku, tedirginlik, ızdırap gibi kişiler arasında değişiklik gösteren özellikleri vardır.

4. **Vejetatif somatomotor komponent;** ağırlı impulsun oluşturduğu segmental, spinal ve supraspinal refleks cevaptır. Terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri gibi vejetatif refleks cevaplar, mimikler, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon gibi motor refleksleri kapsar.

Postoperatif ağrı üç komponentten oluşur:

1. **Kütanöz komponent;** kütanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanmasıyla ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır.

2. **Derin somatik komponent;** algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasya, plevra veya peritondaki hasar görmüş sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir.

3. **Visseral komponent;** uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı künt sızı ve yaygın karakterdedir. Visseral ağrının; içi boş organların aşırı gerilmesi ve düz kas kontraksiyonu, solid organlarda kapsül gerilmesi, visseral organlarda anoksi, aljezik maddelerin birikimi, mide-özefagus mukoza inflamasyonu gibi kimyasal etkilerle oluştuğu düşünülmektedir (48).

2.5. Postoperatif Ağrıya Sistemik Yanıtlar

a. Solunum sistemi üzerine etkileri

Vücut O_2 tüketimi ve CO_2 üretimi artar. Bu değişikliklere bağlı olarak solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Ağırlı uyarılarınla birlikte özellikle göğüs ve karın bölgesindeki ameliyatlar sonucunda spinal reflekse cevap olarak kas spazmı gelişir.

Göğüs duvarının hareketinin sınırlanması tidal volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır, atelettazi oluşumuna, hipoksemiye bazen hipoventilasyona ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Vital kapasitenin azalması öksürmeyi ve sekresyonların atılmasını zorlaştırır, atelettazi oluşumuna neden olur (23).

b. Kalp damar sistemi üzerine etkileri

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışıyla hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler dirençte artma görülür. Kardiyak debi normal kardiyak fonksiyonları

olan hastada artarken, ventriküler fonksiyonları yetersiz olanlarda azalır. Ağrı miyokardın O₂ gereksinimini ve dolayısıyla var olan iskemisini de arttırır.

c. Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkileri

Artmış sempatik tonus ve sfinkter tonusun yanı sıra barsak ve mesane motilitesinin de azalması sonucu sırayla ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Mide asidi sekresyonunun artması nedeniyle stres ülseri oluşabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir. Batındaki gerginlik solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler (38).

d. Endokrin sistem üzerine etkileri

Hormonal stres cevabı; kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonların artması insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron gibi hormonların artışı nedeniyle sodyum ve su tutulumu artar.

e. Hematolojik etkileri

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir. Stres lökositlerde artış, lenfositlerde azalmaya yol açar. Retiküloendotelyal sistemde depresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır (22,24,25).

2.6. Kronik Posttorakotomi Sendromu

Torakotomi sonrası kronik ağrı cerrahi girişimden iki haftadan daha uzun bir süre devam etmesiyle “Posttorakotomi Ağrı Sendromu” olarak değerlendirilir. İnsizyon bölgesinde yanıcı, bıçak saplanır tarzda ağrı ve dizestezi görülmektedir ve nöropatik ağrının birçok özelliğini göstermektedir (14,49).

Torakotomi sonrası kronik ağrıya ilişkin ilk yayın 1944 yılında Birleşik Devletler Ordusu’nda çalışan cerrahlar tarafından II. Dünya Savaşı sonrasında göğüs travması nedeniyle torakotomi geçiren askerlerde gelişen “kronik interkostal ağrı” şeklinde bildirilmiştir (50). Nörolojik incelemelerde interkostal sinir hasarının bu tablodan sorumlu olduğu, hasarlanan interkostal sinirlerin etkin tedavisinin olmadığı ve bundan dolayı kronik interkostal ağrı geliştiği düşünülmüştür (50).

Yakın zamana kadar torakotomi sonrası kronik ağrı fazla ilgi çekmemiş, torakotomiden sonra haftalar veya aylar süren geçici göğüste rahatsızlık olarak değerlendirilmiş, yakınmaların uzaması veya yenilemesinin malign seyreden bir hastalığın tekrarlamasına bağlı olduğu düşünülmüştür (51,52).

Torakotomi sonrası kronik ağrı insidansında görülen bu farklılığın nedenlerinin başında ağrı tanımı konusundaki farklılıklar gelmektedir. Ayrıca torakotomi sonrası kronik ağrının cerrahiden ne kadar süre sonra değerlendirildiği, verilerin nasıl toplandığı ve kullanılan analjezi metodu gibi faktörler de bu farklılıktan sorumludur (55). Genel olarak torakotomi sonrası kronik ağrı insidansının %50 oranında görüldüğü, hafif ve orta şiddette olduğu, hastaların %5 kadarında ise şiddetli ağrının görülebildiği bildirilmektedir (6,54).

Torakotomiden sonra kronik ağrı gelişimindeki mekanizma konusunda tam bir görüş birliği yoktur (56). Cerrahi sırasında interkostal sinir, özellikle kostaanın kaudalindeki kısmı hasara uğramaktadır. Sinirin total hasarı ve bir sütürle dikilmesi de olasıdır. İnterkostal sinirin bir retraktörle kompresyonu ve kosta rezeksiyonu sırasındaki sinirin mekanik hasarı en başta gelen nedenler arasındadır. Normalde ağrısız uyarana karşı ağrı duyulması (allodini) veya hafif ağrılı uyarana artmış yanıt (hiperaljezi) özellikle uyuşuklukla birlikte sinir hasarı için diyagnostik kabul edilmektedir. Bu semptomlar sıklıkla interkostal sinirlerin innervasyon, dağılım alanı boyunca meydana gelir ve torakotomi sonrası kronik ağrının en önemli özelliğidir (57). İnterkostal sinir sıkışması ile torakotomi sonrası kronik ağrı görülmesi arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür (58).

Ayrıca ağrının tümör nüksünün erken bir belirtisi olabileceğini düşünülmüştür (59,60). Cerrahi tekniğin, kasları koruyan insizyonların dahi torakotomi sonrası kronik ağrıyı azaltabileceği düşünülmüş olsa da bir farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir (61,62). Kötü yara bakımı ve torakotomi cerrahi insizyon yerinde kronik enfeksiyon oluşmasında kronik ağrı oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

2.7. Postoperatif Analjezi Yöntemleri

Postoperatif ağrının önlenmesi cerrahi öncesi başlar, cerrahi süresince ve postoperatif dönemde devam eder. Günümüzde uygun yöntem, ajan, doz ve doz aralığı ile başarılı bir postoperatif analjezi sağlamak mümkündür. Bu amaçla çeşitli ajan ve teknikler geliştirilmektedir.

a.Opiyoid uygulaması

- İntramusküler enjeksiyon
- Subkütan
- Oral
- Rektal
- İntravenöz
- Epidural
- İntratekal
- Sublingual
- Oral transmukozal
- Transdermal
- İntranazal

b.Nonopiyoid analjezik uygulaması (parasetamol, NSAİİ)

- Oral
- Rektal
- İntravenöz
- İntramusküler
- Topikal
- Yara yerine infiltrasyon
- İntraartiküler

c. Bölgesel yöntemler (lokal anestezikler, opiyoidler, klonidin)

- Epidural
- Spinal
- Paravertebral
- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- İntraplevral
- İntraartiküler

d.Nonfarmakolojik yöntemler

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur

e. Psikolojik yöntemler

f. Preemptif analjezi

Çeşitli yöntem ve ajanların ağrı oluşmadan önce uygulanması (63).

2.8. Preemptif Analjezi

Crile (64), genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde yol açacağı değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkacak intraoperatif noisepsiyon ve skar ağrısını önleyebileceği ve bunun da postoperatif mortaliteyi, ağrının yoğunluğunu, süresini azaltacağını ileri sürmüştür. Crile'nin bu görüşü ancak 70 yıl sonra Woolf tarafından yapılan hayvan araştırmaları sonunda desteklenmiştir (16). Woolf yaptığı deneysel çalışmalarda C liflerine elektiriksel uyarı ile uyarılmasının öncesinde ve sonrasında verilen opioidlerin medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerinde farklı etkiler yaptıklarını saptamıştır. Stresten önce uygulanan antinosiseptif tedavi afferent iletide meydana gelen değişiklikleri engelleyerek “preemptif analjezi” adı verilen kavramın doğmasına yol açmıştır (16).

Periferik doku hasarı sinir sisteminin uyarıya yanıtını iki alanda değişikliğe uğratabilir (65).

1. Periferik sensitizasyon: Periferik afferent noisiseptif terminallerin eşğinde düşmeye yol açar.

2. Santral sensitizasyon: Spinal nöronların eksitabilitesinde aktiviteye bağımlı bir artış meydana gelir. Doku hasarı sonrasında normal afferent uyarıya artmış ve uzamış yanıt ise, santral hipereksitabilite olarakta adlandırılmaktadır.

Cerrahi insizyon alanında oluşan değişiklikler, primer hiperaljezi olarak adlandırılır. Bu alan komşu bölgelerde ise sekonder hiperaljezi ve allodini gözlenir.

Allodini; normalşartlarda ağrısız olan bir uyaran ile ortaya çıkan ağrı duyusunu ifade eder.

İnflamatuvar ağrı; periferik dokuda insizyon, yanık gibi travmalar sonucu ortaya çıkar.

Nöropatik ağrıda; sinir kesisi gibi sinir dokusunun direkt hasarlanması sözkonusudur.

Preemptif analjezi bir yandan periferik sensitizasyon ve santral sensitizasyonu engellerken, diğer taraftan da inflamatuvar ve nöropatik ağrı tiplerini de önlemelidir (66).

Preemptif analjezi için çeşitli tanımlar yapılabilir:

1. Cerrahiden önce başlatılan analjezi
2. İnsizyona bağlı olarak ortaya çıkan santral sensitizasyonu önleyen analjezi
3. İnsizyon ve inflamatuvar hasara bağlı oluşan santral sensitizasyonu önleyen analjezi

Bu farklı tanımlar preemptif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda ortaya çıkan çelişkili sonuçlar nedeniyledir. Cerrahiden önce başlatılan preemptif analjezinin etkili bir yöntem olduğunu savunanlar, bu strateji temel alınarak yapılan birçok çalışmayı örnek göstermektedir (67,68).

Preemptif analjezinin klinikte etkin bir yöntem olduğunu savunanlar postoperatif analjeziye yaklaşımın hem insizyonel hemde inflamatuvar hasarı kapsamayı gerektiğini savunmaktadır (68).

2.8.1. Preemptif analjezi uygulamalarında yöntem ve ilaçlar

Kullanılacak yöntem ve ilaç seçilirken ağrı patofizyolojisi ve ağrı yollarının her aşamasında etkili olmasına dikkat edilmelidir (72).

Lokal Anestezikler: Tüm impulsların afferent bloğu preemptif analjezi konseptine uygun bir uygulama olarak görülmektedir. Burada önemli olan bloğun santral sensitizasyon öncesi oturması ve postoperatif periyoda kadar etkisini sürdürebilmesidir (66).

Levobupivakain, bupivakain hidrokloridin S(-) enantiomeri olan uzun etkili, amid tipinde bir lokal anestetiktir (87).

Kimyasal adı S-1 butil, 2-piperidil, farmo 2'.6' xy lipid hidroklorid. Molekül formülü; C₁₈H₂₈N₂O. Solüsyonun pH'sı 4,0 - 6,5 olup molekül ağırlığı 324,9 Dalton'dur. Levobupivakain yüksek oranda (%97) proteine bağlanır (88,90). Bütün lokal anestetik ajanlarda olduğu gibi, levobupivakain nöron membranlarında voltaja duyarlı iyon kanallarının blokajıyla etki göstererek sinir impulslarının iletilmesine engel olmaktadır.

Levobupivakain ile duyu ve motor blok ayırımı belirgindir ve epinefrin ile etkinin uzatılmasına ihtiyaç göstermez (90).Klinik çalışmalar levobupivakain anestetik ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozda bupivakaine büyük ölçüde benzer olduğunu göstermiştir. Ancak, mevcut prelinik güvenilirlik ve toksisite verileri bupivakain karşısında levobupivakain için bir avantajın olduğunu göstermektedir (87,89).

Levobupivakain kardiovasküler ve MSS toksisitesi riski hayvan çalışmalarında bupivakainden daha düşüktür. İnsan gönüllülerinde, levobupivakainin negatif inotropik etkisi daha azdır ve >75mg intravenöz dozlarda bupivakaine göre QTc aralığında daha az uzamaya neden olmaktadır. Levobupivakainle EEG'de MSS depresyonunu gösteren daha az değişim vardır. Levobupivakain, doza bağımlı bir anestezi süresiyle daha uzun etkilidir (87).

Genel olarak mevcut veriler levobupivakainin erişkinlerde çeşitli cerrahi anestezi tiplerinde ve ağrı tedavisinde benzer dozlarda bupivakain yerine kullanılabileceğini göstermektedir (87).

Levobupivakain erişkinlerde endikasyonları cerrahi anestezi için epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulber uygulama ve lokal infiltrasyon şeklindedir. Ayrıca doğum ve erişkinlerde postoperatif ağrıda epidural kullanım için endikedir. Çocuklarda levobupivakain ilioinguinal/iliohipogastrik sinir bloğu için endikedir.

Erişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen bir defalık maksimum doz (intratekal uygulama dışında) genel olarak 150 mg'dır. Uzamış bir prosedür için ilave dozlar gerekebilir. intratekal uygulama için önerilen bir defalık maksimum doz 15 mg'dır. Sezeryan için kullanılan konsantrasyon % 0,5'i (150 mg) geçmemelidir. Erişkinlerde

postoperatif ağrı tedavisi için doz 18.75 mg/saati geçmemelidir. Çocuklarda ilioinguinal/iliohipogastrik blok için maksimum doz her bir yan için 1.25 mg/kg'dır.

Levobupivakain sitokrom P450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, hepatik disfonksiyonun ilacın eliminasyonu üzerinde anlamlı bir etkisinin olması mümkündür. Levobupivakainin majör metaboliti (3-hidroksi-levobupivakain) idrarla atılan glukuronik asit ve sulfat ester konjugatlarına dönüşmektedir. Renal hastalığı olanlarda idrarla atılan metabolitler birikebilir (90,91).

Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ): NSAİİ'ların primer etkileri periferik sensitizasyonu önleme veya azaltmaktır. Bu etkilerini nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını önlemesi ile sağlamaktadırlar. NSAİİ'larla yapılan çalışmalarda genelde olumsuz sonuçlar ile karşılaşmıştır. Burada NSAİİ'ların preoperatif dönemde uygulanmasını kısıtlayan yan etkilerinin önemli rol aldığı düşünülmektedir (72).

COX-2; ateş, inflamasyon, ağrı gibi semptomların en önemli mediatörlerindendir. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden ilaçlar siklooksijenaz-1 ve 2'yi nonselektif olarak inhibe eden NSAİİ'ların istenmeyen sistematik etkilerini göstermedikleri için preoperatif dönemde çekincesiz olarak kullanılabilir. Periferik sensitizasyon üzerine beklenen olumlu etkilerinin ötesinde "coxib"lerin dorsal boynuz düzeyinde de etkili olduğu ve santral sensitizasyonu da en aza indirebildikleri gösterilmiştir (73). COX-2 inhibitörleri, preemtif analjezi ile ilgili olarak gelecekte en çok umut vadeden ilaçlar olarak görülmekte iken 2004 yılında kardiyak yan etkiler nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır (74).

Deksketoprofen trometamol'ün farmasötik grubu propiyonik asit türevidir. S-(+)-2-(3-benzoil fenil) propiyonik asidin trometamin tuzu, NSAİİ grubuna dahil analjezik, antienflatuar ve antipiretik ilaçtır. Etki mekanizması, Siklooksijenaz yolu inhibisyonuyla prostaglandin sentezinin blokajıyla ilgilidir. Deneysel çalışmalarda COX-1 ve COX-2 aktivitelerinin inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Özellikle PG'ler PGE1, PGE2, PGF2 α ve PGD2 ve aynı zamanda PGI2 ve tromboksanlar (TXA2 ve TXB2) oluşturan araşidonik asidin siklik endoperoksitlere, PGG2 ve PGH2, transformasyonunun inhibisyonu ile gerçekleşir. Ayrıca, PG sentezinin inhibisyonu kinin

gibi diğer inflamasyon medyatörlerinin de etkileyerek, direkt etkiye ek olarak indirekt bir etkiyle neden olur.

Hafif ve orta şiddetli ağrılarda oral form, orta ve şiddetli ağrılarda ise i.m. ve i.v. formu tercih edilir. Analjezik etkinliği kas iskelet sistemi ağrılarında ve renal kolikte olduğu kadar cerrahi ağrı modellerinde de incelenmiştir. Analjezik etki hızlı başlar 10-45 dk da en yüksek seviyeye ulaşır. Etki süresi genellikle 8 saattir. Postoperatif ağrıyla ilgili klinik çalışmalar opioidlerle birlikte kullanıldığında opioid ihtiyacını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Plasebo grubunda bulunan hastalara göre anlamlı şekilde daha az morfine (%30-45) ihtiyaç duymuşlardır. Orta ve ağır şiddetteki postoperative ağrıların olduğu durumlarda endike ise, opioid analjeziklerle bir arada kullanılabilir. Eliminasyon yolu ise glukronid konjugasyonunu izleyen renal atılımıdır.

Opioidler: Opioidler supraspinal, spinal ve periferik düzeylerde etki göstererek hem santral hem de periferik sensitizasyonu azaltıcı etki göstermektedir. Bilimsel verilere uygun olarak yapılan çalışmalarda opioidlerin gerek intravenöz veya intramüsküler, gerekse epidural uygulamalarında preemptif uygulama ile daha başarılı sonuçlar sağlandığı gösterilmiştir (75,76). Ancak santral sensitizasyonun başlangıç, devam ve yeniden başlangıç dönemlerinde terapötik düzeyin sağlanıp korunması gerekliliği, opioidlerin istenmeyen etkileri göz önüne alındığında uygulama alanını sınırlamaktadır (76).

Fentanyl, 4- anilopiperidin serisine ait sentetik bir fenilpiperidindir. Lipid çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan, kan beyin bariyerini hızla geçebilir (Morfinden 156 kat fazla), dolayısıyla etki başlangıç süresi kısadır. Ancak adipoz dokuda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Yine aynı özellik plasenta bariyerini de hızla geçmesini sağlar. Fentanil büyük oranda karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşür. Solunum depresyonuna yol açan en düşük plazma konsantrasyonu 1 ng/ml iken 1,5-2 ng/ml konsantrasyonda iyi bir postoperatif analjezi sağlar. Klinik olarak kardiyovasküler depresyon yapmaması sebebiyle 1978 yılından beri kardiyak anestezide oldukça yoğun bir şekilde kullanılmasına olanak tanımıştır. Minimal KVS etkisi vardır. Esas etki 0.005 mg/kg (5 mikrogram/kg)'dan hızlı infüzyon verildiğinde göğüs duvarı rijiditesine neden olur. Bu durum ventilasyon zorluğuna yol açabilir. Herhangi bir sedatif ilaçla beraber alınırsa solunum depresyonu etkisi artar, bu

nedenle doz azaltılmalıdır. Kardiyovasküler sistem üzerine majör bir etkisi yoktur. Bazı hastalarda ortostatik hipotansiyon yapabilir. %1'den daha az oranında bradikardi yapabilir. Fentanil respiratuar merkezi deprese eder, öksürük refleksini baskılar ve pupillerde konstriksiyon yapar. Dispne, göğüs duvarı kaslarında rijidite yapabilir. Gastrointestinal düz kaslarda propulsif kasılmalarda azalma ve tonusta artış yapar. Bulantı, kusma yapabilir. Bu fentanilin konstipasyon etkisine neden olur. Opioidler genel olarak üriner sistem düz kaslarında da tonus artışı yapar. Ancak net etki değişkendir, bazı hastalarda üriner inkontinans yaparken, bazılarında miksiyon güçlüğü yapar. Kaşıntı, eritem gibi alerjik reaksiyonlar yapabilse de bunlar nadirdir.

Morfin, yeni üretilen analjeziklerin özelliklerinin karşılaştırıldığı standart bir analjeziktir. Sentezi zor olduğundan, opiumdan elde edilmektedir. Prototipik mü agonistidir (92,93). Morfin ve benzeri mü agonistleri santral sinir sisteminde ve diğer dokularda etkilerini özellikle mü reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Ancak, delta ve kappa reseptörlerine de önemli affiniteleri vardır. Ağrıyı modüle eden sistemlere etkileri ile analjezi, uykuya meyil, solunum depresyonu, ruh hali değişiklikleri, gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, bulantı, kusmaya ve endokrin ve otonom sinir sisteminde değişikliklere yol açabilir. Opioid analjezisinin önemli özelliği bilinç kaybı olmaksızın analjezi oluşmasıdır.

Analjezi selektifdir, propriosepsiyon ya da dokunma gibi diğer duyuşal fonksiyonlar etkilenmez. Ağrı vardır ancak ağrı olarak algılanmaz. Keskin, aralıklı ağrıdan çok, sürekli ve künt ağrıda daha etkin ise de yeterli dozlarda kolik tipi ağrıda da kullanılabilir. Nositif reseptörlerin uyarılması ve nöral yollar ile iletimi sonucu oluşan nositif ağrı morfine yanıt verirken, nöral yapılara hasar veren ve nöral aşırı duyarlılığı içeren nöropatik ağrı opioid analjeziklere zayıf yanıt verir. Opioide bağlı analjezi, santral sinir sisteminde opioidlerin çeşitli bölgelerdeki etkilerine bağlıdır. Hem spinal hem de çeşitli supraspinal bölgeler belirlenmiştir. Morfin ve benzeri mü agonistleri selektif olarak çeşitli nositif refleksleri engelleyerek intratekal ya da dorsal boynuza doğrudan uygulandıklarında derin analjezi oluştururlar. Diğer duyular (dokunma ve propriosepsiyon) etkilenmez.

Morfinin mü reseptörüne bağlanması ile adenilat siklaz aktivitesi engellenir, nöron hiperpolarize olarak nositif uyarının algılanma eşiği yükselir. Bunun sonucu

olarak spontan deşarj ve nosiseptif uyarana karşı oluşan yanıtlar baskılanır. Ağrı vardır ancak algılanması modüle edilmiştir. Ayrıca, kalsiyum iyonlarının transportu ile ilişkisi vardır. Presinaptik olarak asetilkolin, dopamin, norepinefrin ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını engeller. Morfin ayrıca eksojen uygulanan P maddesi etkilerini de engellemektedir. Bunu spinotalamik yolun nöronlarındaki ve internöronlardaki postsinaptik inhibitör etkileri ile yapar. Delta ve kappa agonistleri de aynı şekilde etkilidirler. Ancak kappa agonistleri termal uyarıları az baskırlar ve visseral ağrı üzerindeki etkileri zayıftır (92,93). Analjezi, özellikle ağrılı uyarı verilmeden önce morfin uygulandığında belirgindir (94).

Diğer santral sinir sistemi etkileri ise şöyledir;yüksek opioid dozları kas rijiditesi yapabilir. Sıçanlarda, katalepsi, kıvrınma gibi etkiler bildirilmiştir. Bu etkilerin, substansiya nigra ve striatum'daki opioid reseptörleri ile dopaminerjik ve GABA-erjik nöronlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Öfori, disfori, vücut sıcaklığı değişiklikleri diğer santral sinir sistemi etkileridir. Beyin sapındaki solunum merkezine doğrudan etkisi ile solunumu deprese eder. Kemoreseptör trigger zonun(CTZ) doğrudan uyarılması ile bulantı, kusma oluşur. Terapötik dozların, yatan hastalarda kan basıncı, kalp atım hızı ya da ritmine bir etkileri yoktur. Periferik vazodilatasyon yapar, periferik direnci düşürür ve baroreseptör refleksleri inhibe eder. Ortostatik hipotansiyon oluşabilir.

Histamin salınımına neden olur. Gastrik motiliteyi azaltır, gastrik boşlama süresini uzatır, bu nedenle, özefageal reflü olasılığı artar. Biliyer, pankreatik ve intestinal sekresyonları azaltır. Tonus artar, periyodik spazmlar gözlenebilir. Nonpropulsif, ritmik, segmental kontraksiyonlar olabilir. Hipertonisiteyi relatif atoni izleyebilir. Propulsif peristaltik dalgalar yok olur ve tonus spazma neden olacak düzeyde artar. Konstipasyon oluşur. Oddi sfinkter kontraksiyonu ve safra yollarında basınç artışı izlenir. Kaşıntı, kutanöz vazodilatasyon, histamin salınımı, eksternal mesane sfinkter tonusu ve mesane hacmi artışı da izlenir (92,93).

Farmakokinetik etkileri; Genellikle gastrointestinal sistemden emilir. Rektal mukoza, nazal ya da bukkal mukozadan da emilimi vardır. Subkutan, im, epidural ya da intratekal yolla da uygulanabilir (92).Terapötik konsantrasyonlarda morfinin 1/3'ü proteine bağlıdır. Dokularda uzun süre kalmaz, 24 saat sonra doku konsantrasyonu ileri

derecede azalır. Ana etki yeri SSS olmasına karşın, çok az bir kısmı kan beyin bariyerini geçer (92,93). Glukronik asit ile konjugasyon sonucu inaktif morfin -3-glukronid ve aktif morfin -6-glukronide dönüşür (92,93). Glomeruler filtrasyonla, daha çok morfin -3- glukronid olarak idrarla atılır. Enterohepatik dolaşımı da vardır ve feçesle de atılır (92, 93).

NMDA Reseptör Antagonistleri: Spinal kordda çok sayıda NMDA reseptör varlığı gösterilmiştir. Bu reseptörlerin uyarılabilmesi tekrarlayan C lifleri aktivasyonu ile olmaktadır. Oluşan aktivasyon santral hiperaleziyi doğuran en önemli nedenlerden biridir. NMDA reseptör antagonistleri akut ağrıdan daha çok uzamış inflamatuvar ağrıda ve patolojik ağrıda etkilidir. Ketamin ve dekstrometorfan ile uygulanan preemtif analjezinin postoperatif dönemde başlangıca göre daha iyi bir analjezi oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (66,72).

2.8.2. Preemtif analjezinin başarısını artıracak faktörler

a. Patofizyolojiye uygun yöntem seçimi

b. Multimodal yaklaşım; ağrı oluşumundaki her aşamada (transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon ve persepsiyon) farklı süreçlerin meydana geldiği görülür. Farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi sinerjik etkileşimle analjezik gereksinimini azaltacağı gibi, başarılı bir analjezi de sağlayacaktır.

c. Yapılacak ameliyatın değerlendirilmesi; ameliyatta ağırlı uyaranın beklenen yoğunluğu, doku hasarı, sinir kesisi, insizyon yeri ve boyutu, nosiseptif uyarının ne kadar süreceği gibi faktörler de değerlendirilmelidir.

d. Hastanın özellikleri

e. Farmakolojik özellikler; hangi ilacın verileceği, hangi yolla verileceği, yarılanma ömrü, oluşabilecek yan etkiler iyice değerlendirilmelidir.

Preemtif analjezi sadece bir zamanlama özelliği olmayıp, uygun doz, şekil ve sürede verilmesi gereklidir. Preemtif analjezide amaç ağırlı uyarana karşı oluşan periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek primer ve sekonder hiperaleziyi, allodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır (77).

2.8.3. NSAİİ ların preemptif etkinliği

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisinin amacı periferel nosiseptörlerin duyarlılığını arttıran birçok nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltmak veya engellemektir. Siklooksijenaz inhibitörleri etkilerini prostaglandin sentezini azaltıp en fazla hasar veya travmaya maruz kalmış dokuda ki inflamasyonun endojen mediatörlerinin yanıtını bloke ederek göstermektedir (78). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar analjezik etkilerini iki ayrı mekanizma ile gösterirler;

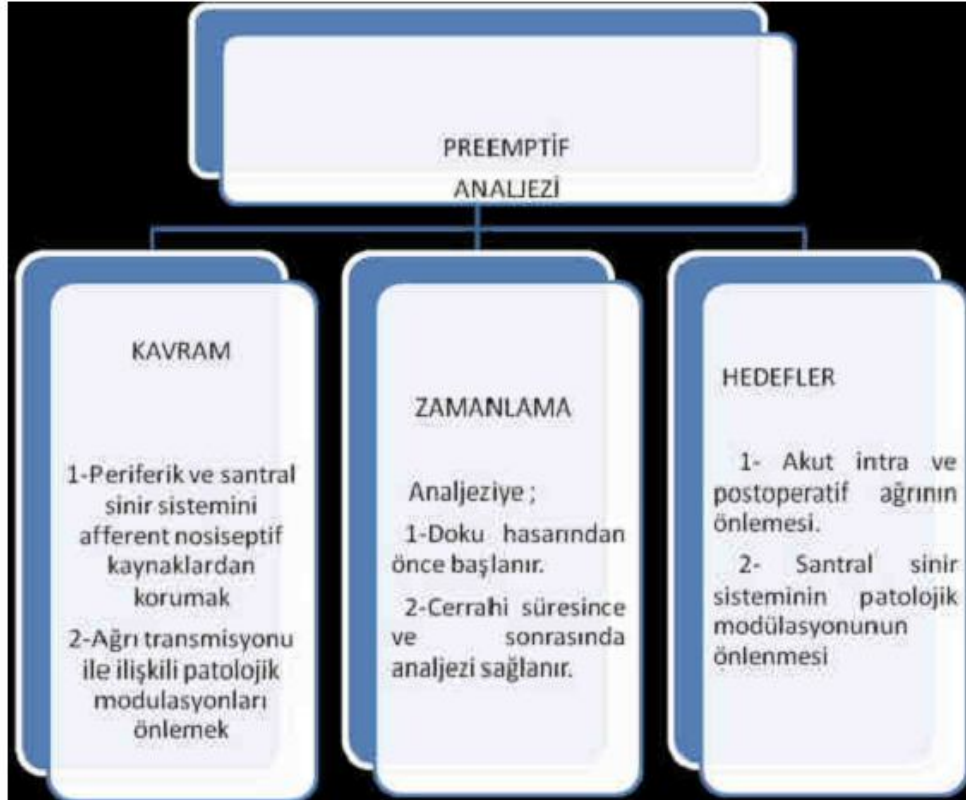
Periferik Etki: Prostaglandin oluşumunu azaltarak periferel nosiseptörlerin sensitizasyonunu engeller, ayrıca nötrofil ve makrofajlardan inflamatuvar mediatör salınımını azaltır (79).

Santral Etki: Substans P ve NMDA'nın spinal etkisi ile ortaya çıkan hiperaljezinin deneysel modellerde NSAİİ'lar tarafından azaltıldığı gösterilmiştir (80). NSAİİ'lar ağrı inhibisyonunda rol oynayan inen opioid ilişkili noradrenerjik yolun inhibisyonunu da engeller (81). Ayrıca erken diklofenak analjezisinin naloksanla inhibe olduğu ve eroin bağımlılığının çekilme semptomlarının diklofenakla etkisizleştirilebileceği gösterilmiştir. Nitrik oksit ve serotonin de analjezide önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (82).

Santral nöronal dokularda da PG sentezi olur ve spinal yolla verilen NSAİİ' lar hiperaljeziyi azaltırlar. PG sentezine olan etkileri dışında diğer nöroaktif substansların da (5-HT, kiynürenik asit ve polyamınler gibi) sentez ve aktivasyonuna etkili olurlar. Bu nöroaktif substratlar dorsal boynuzda ağrı impulslarının iletiminde çok önemli bir rol oynamaktadırlar (83).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların klinikte kullanımında bazı avantajları bulunmaktadır. NSAİİ'lar, periferik düzeyde ağrı iletimini durdururlar ve inflamatuvar yanıtı azaltırlar. Tolerans, bağımlılık oluşturmazlar. Sedasyon ve solunum depresyonuna neden olmazlar, uyku düzenini bozmazlar. Psikolojik aktiviteyi baskılamazlar. gastrik motiliteyi azaltmazlar, üriner retansiyon yapmazlar. Başka grup analjeziklerle sinerjik etki gösterirler. Bu avantajlara rağmen NSAİİ'ların analjezik etkilerinin tavanı vardır, yani doz arttıkça analjezik etki artmadığı gibi istenmeyen etkilerinin şiddeti fazlalaşır (84).

Nonsteroid antiinflatuar ilaçların analjezik etkinlikleri iv. verilmelerinin ardından hemen gelişmez çünkü arasıdonik asit yolağının baskılanması için zamana gereksinim vardır. Bu yüzden iki saatten daha kısa süren ameliyatlarda preoperatif verilmeleri postoperatif dönemde etkin analjezi sağlayabilmektedir (85).



Şekil 2.3. Preemptif Analjezi

2.8.4. Torasik epidural analjezi

Epidural analjezi için, tek başına veya lokal anesteziklerle kombine olarak kullanılan opioidler, medulla spinalis arka boynuzunda opioid reseptörlerine bağlanarak sempatik ve motor blokaja neden olmadan ağrılı uyarının geçişini engelleyerek derin analjezi sağlarlar. Epidural yoldan verilen opioidler; ekstradural yağ dokusuna bağlanarak (hızlı ve kısa etki), epidural venöz sisteme (sistemik etki), arka kök spinal artere (arka boynuzla direkt etki), durayı geçip araknoid granüllere girerek (beyin omurilik sıvısı ve santral etki) etkilerini gösterirler ve sempatik sinir sistemi üzerine etkilerinin olmaması, kardiyovasküler durumu stabil olmayan hastalarda ağrı tedavisinde ideal olmalarını sağlamaktadır (21,86).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinin izni, Cerrahi Kurul kararı ile randomize, çift kör ve prospektif olarak belirlenmiştir. Nisan 2010-Ağustos 2011 tarihleri arasında elektif şartlarda Göğüs Cerrahisi kliniğinde torakotomi planlanan, 18-75 yaş arası, fonksiyonel sınırlaması olan yandaş sistemik hastalığı olmayan, preanestezik muayenelerinde ASA I,II olarak değerlendirilen 60 olgu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

Cerrahi öncesi preanestezik muayenesinde aşağıdaki özellikleri taşıyan olgular çalışma dışı bırakıldı.

1. Psikotik hastalığı olanlar
2. Kullanılacak ilaçlara allerji öyküsü olanlar
3. Operasyondan önceki 24 saat içinde narkotik ve non-narkotik analjezik ilaç kullanım öyküsü olanlar
4. Uyuşturucu madde ve alkol bağımlısı olanlar
5. Koagülasyon bozukluğu olan hastalar
6. GİS ülseri olanlar
7. Bronşiyal astımı olanlar
8. Kalp yetmezliği olanlar
9. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar
10. Gebeler
11. Hipovolemik hastalar
12. Sistemik ve lokal enfeksiyonu olanlar
13. SSS hastalığı olanlar
14. Hastanın çalışmaya katılmak istememesi

Operasyondan bir gün önce tüm olguların preanestezik muayeneleri yapıldı. Çalışmamız için uygun şartlara sahip olgulara çalışma hakkında bilgi verildi, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındı. Olgulara VAS skoru ve hasta memnuniyet skalası hakkında eğitim verilerek postoperatif dönemde ağrı düzeylerini ve hasta memnuniyet derecelerini nasıl değerlendirecekleri ayrıntılı olarak anlatıldı. Olguların yaş, cinsiyet, kilo, protokol no, telefon numaraları ve ikamet ettikleri adresleri operasyon öncesi kaydedildi.

Operasyon öncesi tüm olgular 8 saat aç bırakıldı. Operasyondan 30 dakika önce i.v. 2mg midazolam (Dormicum® 1mg/ml amp. Roche, Zürih, İsviçre) yapıldı. Olgular operasyon odasına alınca EKG, SpO2 ve NIBP'ı monitörize edildi (Nihon Kohden, Hong Kong, Çin). El dorsumundan ve antekübital bölgeden venöz damar yolu açıldı.

Tüm olgulara preoperatif dönemde Torakal 6-7 veya Torakal 7-8 aralıklarından negatif basınç asılı damla yöntemiyle 18 Gauge Touhy iğnesiyle (Egemen epidural set, İzmir, Türkiye) epidural kateter takıldı. Olgulara epidural kateter tespit edildikten sonra 2ml %2 lidokain (Jetmonal® %2, 5ml amp. Adeka, İstanbul, Türkiye) test dozu olarak yapıldı.

Hangi çalışma grubuna dahil edildikleri bildirilmeyen olgular rastgele zarf yöntemiyle 20'şer kişilik 3 gruba ayrıldı.

Kontrol Grubu (Grup K, n=20); Olgulara i.v. deksketoprofen (Arveles® 50mg/2ml amp. Menarini Group, Floransa, İtalya) ve preemptif epidural analjezik ilaç uygulanmadı. İntraoperatif analjezi 50-100mcg/h Fentanyl sitrat (Fentanyl Citrate Ampül®, Antigen Pharmaceuticals, Münih, Almanya) ve O2/N2O %40-60 ile sağlandı..

Preemptif Epidural Grubu (Grup PE, n=20); Olgulara anestezi indüksiyonuna başlamadan önce cerrahi insizyon dermatomunun iki dermatom üst ve alt seviyelerinde (T4-10) analjezi sağlanacak şekilde 10-15ml %0,125 Levobupivakain (Chirocain® 5mg/ml, 10ml flakon, Abbott, Norveç) 5'er dakika aralıklarla 5'er ml preemptif olarak epidural kateterden yapıldı. Analjezi yeterliliği sıcak-soğuk testi uygulanarak tespit edildi. Ardından anestezi indüksiyonuna başlandı. Epidural kateterden her 60 dakikada bir tekrarlanan 10ml %0,125 Levobupivakain enjeksiyonu ile intraoperatif analjezi sağlandı.

Preemptif Deksketoprofen + Epidural Grubu (Grup PED, n=20); Olgulara anestezi indüksiyonuna başlamadan önce cerrahi insizyon dermatomunun iki dermatom üst ve alt seviyelerinde (T4-10) analjezi sağlanacak şekilde 10-15ml %0,125 Levobupivakain (Chirocain® 5mg/ml, 10ml flakon, Abbott, Norveç) 5'er dakika aralıklarla 5'er ml preemptif olarak epidural kateterden yapıldı. Analjezi yeterliliği sıcak-soğuk testi uygulanarak tespit edildi. Ayrıca cerrahi insizyondan 15 dakika önce bitecek şekilde 50mg Deksketoprofen trometamol (Arveles® 50mg/2ml amp. Menarini Group, Floransa, İtalya) 100ml %0,9 NaCl içerisinde 15 dakikada i.v. infüzyonla

verildi. İntraoperatif analjezi epidural kateterden her 60 dakikada bir tekrarlanan 10ml %0,125 Levobupivakain enjeksiyonu ile sağlandı.

Anestezi indüksiyonunda tüm olgulara 6-8L/dk %100 O₂ ile 3-5dk preoksijenasyon sağlandı. 2mg/kg propofol (Propofol® Flakon %2 50 ml®, Fresenius Kabi, Münih, Almanya) indüksiyonunu takiben, 0.6-1mg/kg rokuronyum bromür (Esmeron® Flakon 50 mg/5ml®, Organon, Hollanda) ile yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra olgular çift lümenli endobronşial tüple entübe edildi. Endobronşial tüpün yeri fiberoptik bronkoskopi ile doğrulandı.

Anestezi idamesi %45 O₂ içinde MAC 1-1,5 arası olacak şekilde %6-8 oranında Desfluran (Suprane® Likid 240 ml®, Baxter, İstanbul, Türkiye) ile sağlandı. Tek akciğer ventilasyonu sırasında olgunun satürasyonuna göre verilen oksijen miktarı artırıldı. İntraoperatif dönemde analjezi için Grup K' daki olgulara 50mcg/h Fentanyl ve O₂ + % 50-60 N₂O verildi. TAV sırasında Fentanyl dozu 100mcg/h'e çıkarıldı. Grup PE' de intraoperatif analjezi için epidural kateterden her 60 dakikada bir tekrarlanan 10ml %0,125 Levobupivakain enjeksiyonu yapıldı. Arteriyel tansiyon ve nabızda %20 üzerindeki artış olan olgular yetersiz epidural analjezi olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı. Grup PED' de ise yine epidural kateterden her 60 dakikada bir tekrarlanan 10ml %0,125 Levobupivakain enjeksiyonu yapıldı.

Operasyon bitiminde kas gevşeticinin antagonizması için 1.5 mg neostigmin (Neostigmin® Ampül 0.5mg/ml, Adeka, Samsun, Türkiye) ve 0.5 mg atropin (Atropin Sülfat® Ampül 0.5 mg/ml, Galen, İstanbul, Türkiye) yapıldı. Olgular ekstübasyon sonrası 30 dakika derlenme odasında takip edildikten sonra göğüs cerrahisi kliniği yoğun bakım ünitesine transfer edildi.

Her üç gruptaki olguların postoperatif analjezisi; operasyon bitiminden hemen önce, cilt süturlarının atıldığı esnada 3 mg morfin (Morfin HCl® Ampül 10 mg, Galen, İstanbul, Türkiye) + 50 mcg fentanil (Fentanyl Citrate® Ampül, Antigen Pharmaceuticals, Münih, Almanya) 15 ml %0,9 NaCl içinde epidural kateterden yapılarak sağlandı. Olguların analjezisi 48 saat takip edildi ve 12 saat aralıklarla postoperatif epidural analjezik mayi yapıldı. Operasyon öncesinde VAS konusunda eğitilmiş olan olgular VAS skoru ≥ 3 olduğunda klinik asistanına uyarıda bulundu ve ek doz postoperatif epidural analjezik mayi enjeksiyonu yapıldı. Ayrıca, Grup PED'e ilk

deksketoprofen dozundan 12 saat sonra postoperatif 50mg Deksketoprofen trometamol 100ml %0,9 NaCl içerisinde 15 dakikada i.v. infüzyonla verildi.

Olguların grubundan habersiz en az iki yılını bitirmiş Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı asistanı tarafından bütün olguların postoperatif 1., 4., 24. ve 48. saatlerde VAS skoru, arteriyel kan basıncı ve kalp hızı kaydedildi. Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda kontrole gelebilen olgular yüzyüze, kontrole gelemeyen olgulara ise telefonla ulaşılarak, yine olgu grubundan habersiz olarak VAS skoru sorgulanıp, kaydedildi. Postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda VAS skoru ≥ 3 olan olgularda kronik posttorakotomi ağrısının varlığı kabul edildi. Hasta memnuniyeti de olgular taburcu olduğunda ve postoperatif 6. ayda sorgulanıp kaydedildi.

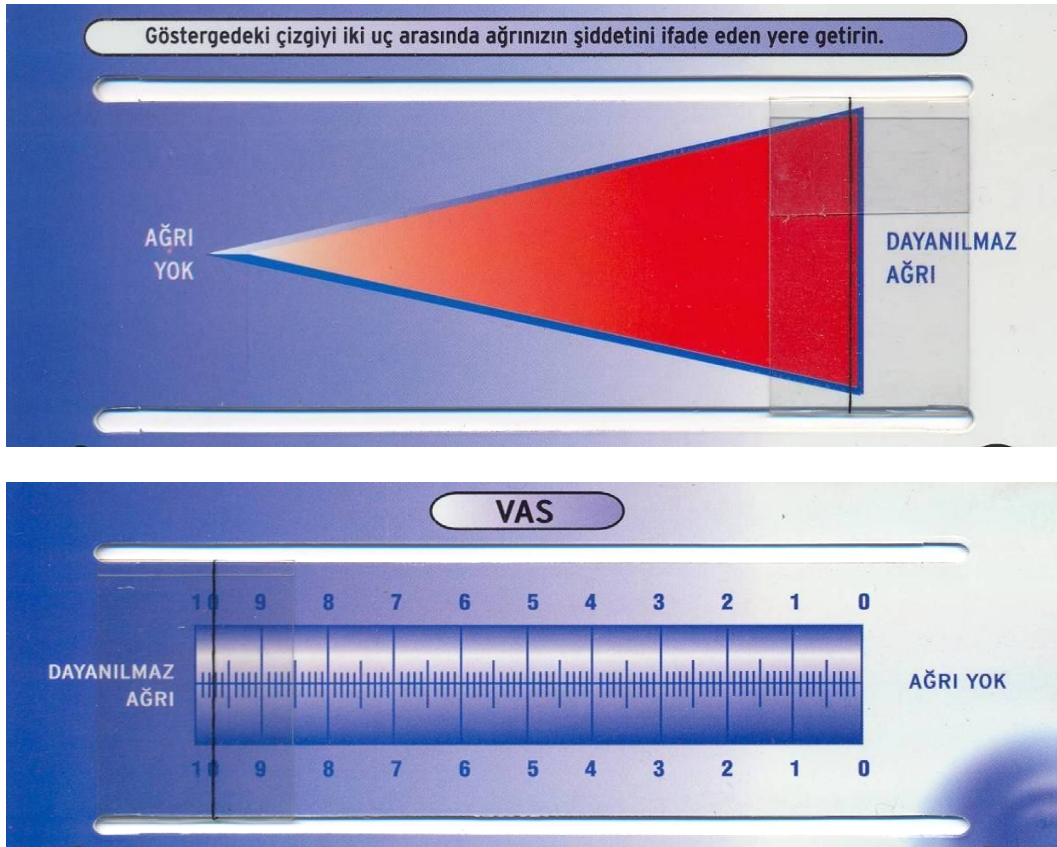
Olguların ağrısının değerlendirilmesi 10 cm uzunluğunda derecelendirilmemiş horizontal bir çizgi üzerinde, sol ucunda “ağrı yok” ve sağ ucunda ise “düşünülebilen en kötü ağrı” yazılı VAS ile değerlendirildi (Şekil 3-1). VAS skoru değerlendirmesinde; 0 = Ağrı yok, 10 = Düşünülebilen en kötü ağrı kabul edilip, 0-10 arasındaki skalada ağrı şiddeti değerlendirildi. Hasta memnuniyeti 4 noktalı skala ile değerlendirildi. 1=Hiç memnun değil, 2=Orta derecede memnun, 3=Önemli derecede memnun ve 4=Tamamıyla memnun.

Takipleri sırasında reoperasyon geçiren iki hasta ve takibi sırasında postoperatif birinci günü eksitus olan bir hasta çalışma dışı bırakıldı. Bunların yerine randomize olarak çalışma şartlarına uygun yeni olgular eklendi.

Bu çalışmamızda multimodal yaklaşımla preemptif olarak oluşturduğumuz i.v. deksketoprofen ve torakal epidural analjezi ile major torakotomi operasyonlarından sonra kronik posttorakotomi ağrısının azaltılması primer amaç olarak kabul edildi. Primer amaç için gerekli olan olgu sayısı power analiz yapılarak belirlendi. Referans aldığımız çalışmada Perttunen ve ark. 84 olguyu içeren prospektif çalışmalarında torakotomi sonrası kronik ağrı insidansını sırasıyla 3. ayda %80, 6. ayda %75 ve 1. yılda %61 bulmuştur (97). Major torakotomi operasyonlarından sonra kronik posttorakotomi ağrısını, multimodal yaklaşımla preemptif i.v. deksketoprofen ve torakal epidural analjezi yaparak %30’a azaltabileceğimizi düşündük. Yaptığımız power analizinde kronik posttorakotomi ağrısını 6. ayda %75’den %30’a indirebilmek için

gerekli olan olgu sayısı her grup için 16 olarak tespit edildi ($\alpha=0.05$ ve $\beta=0.2$). Biz çalışmamızda her grup için olgu sayısını 20 olarak belirledik.

Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (Statistik Package for Social Sciences) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası yaş, kilo, anestezi süresi, cerrahi süresi, arteriyel tansiyon(TA), nabız(Nb), parmak ucu oksijen satürasyon(SpO2) gibi demografik bulgular, VAS skoru ve HMS skorlarının karşılaştırılmasında Oneway ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.



Şekil 3.1. Vizüel Analog Skalası'nın (VAS) 2 yüzü

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği tarafından elektif şartlarda torakotomi planlanan 18-75 yaş arası, ASA I-II olan 60 olgu çalışmaya dahil edildi. Takipleri esnasında reoperasyon geçiren iki hasta ve postoperatif birinci günü eksitus olan bir hasta çalışma dışı bırakıldı. Bunların yerine randomize olarak çalışma şartlarına uygun yeni olgular eklendi.

Demografik Bulgular: Olguların demografik özellikleri Tablo 4-1’de ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. Bu açıdan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Olguların Demografik Özellikleri.*

	Grup KG (n=20)	Grup PE (n=20)	Grup PED (n=20)	P Değeri
Yaş (yıl)	45.95 $\pm$ 18.248	51.05 $\pm$ 19.324	44.35 $\pm$ 19.712	0.515
Ağırlık (kg)	63.90 $\pm$ 7.867	72.20 $\pm$ 15.787	68.55 $\pm$ 11.596	0.106
Cinsiyet (E/K)	10/10	15/5	11/9	0.233

Grup KG: Kontrol Grubu, Grup PE: Preemptif Epidural Grup, Grup PED: Preemptif Epidural + Deksketoprofen Grup.

*Olgular arasında $p>0.05$

Olguların anestezi ve cerrahi süreleri Tablo 4-2’de ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. Bu açıdan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Olguların Anestezi ve Cerrahi Süreleri.*

Süre	Grup KG (n=20)	Grup PE (n=20)	Grup PED (n=20)	P Değeri
Anestezi Süresi (dk.)	161.75 $\pm$ 58.720	148.50 $\pm$ 45.771	178.00 $\pm$ 51.026	0.209
Cerrahi Süresi (dk.)	142.25 $\pm$ 56.510	122.75 $\pm$ 47.834	155.25 $\pm$ 51.388	0.148

Grup KG: Kontrol Grubu, Grup PE: Preemptif Epidural Grup, Grup PED: Preemptif Epidural + Deksketoprofen Grup.

* Olgular arasında $p>0.05$

Postoperatif VAS Skoru Bulguları:

1. Erken postoperatif dönemde (0,1 ve 4. saatlerde) tüm gruplarda VAS skor ortalamaları benzerdi ($p>0.05$, Tablo 4-3).

2. Postoperatif 24., 48. saat ve taburcu ölçüm noktalarında Grup PED’de Grup K ve Grup PE’ye göre VAS skor ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$, Tablo 4-3).

3. Birinci ve üçüncü ayda tüm gruplarda VAS skor ortalamaları benzerdi ($p>0.05$, Tablo 4-3).

4. Altıncı ay sonunda Grup PED’de diğer gruplara göre VAS skor ortalaması Mauchly’nin sferite testine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($P=0.003$, Şekil 4-1).

5. Altıncı ayda Grup PED’de diğer gruplara göre VAS skor ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0.017$, Tablo 4-3).

6. Birinci ayda Grup K’da %25, Grup PE’de %15, Grup PED’de %20 oranında $VAS\geq 3$ bulundu. Üçüncü ayda Grup K’da %20, Grup PE’de %20, Grup PED’de %20 oranında $VAS\geq 3$ bulundu. Altıncı ayda ise GrupK’da %30, Grup PE’de %20, Grup PED’de %10 oranında $VAS\geq 3$ bulundu.

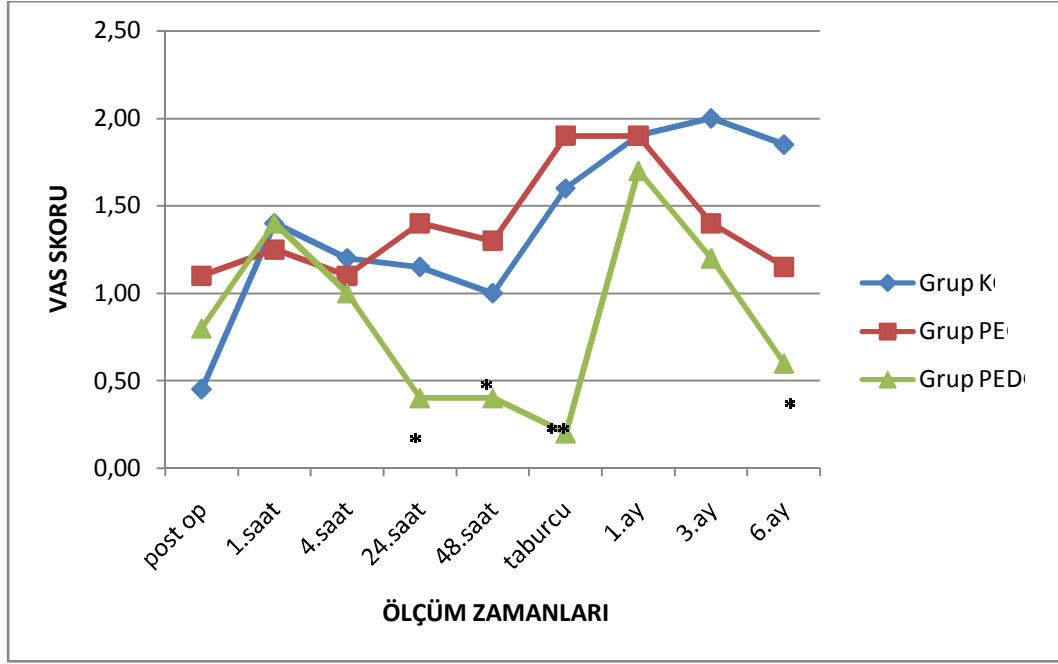
Tablo 4.3. Postoperatif VAS Skoru Değerleri.*

Süre	Grup K (n=20)	Grup PE (n=20)	Grup PED (n=20)	P Değeri
Postop	0.45±0.826	1.10±0.968	0.80±0.894	0.081
1. Saat	1.40±0.883	1.25±0.910	1.40±1.314	0.874
4. Saat	1.20±1.105	1.10±1.021	1.00±1.298	0.859
24. Saat	1.15±0.875	1.40±0.940	0.40±0.681	0.001**
48. Saat	1.00±0.858	1.30±1.031	0.40±0.754	0.008**
Taburcu	1.60±0.883	1.90±0.308	0.20±0.616	0.000***
1. Ay	1.90±0.852	1.90±0.968	1.70±1.490	0.814
3. Ay	2.00±1.026	1.40±1.142	1.20±1.322	0.088
6. Ay	1.85±1.496	1.15±1.348	0.60±1.142	0.017**

Grup K: Kontrol Grubu, Grup PE: Preemptif Epidural Grup, Grup PED: Preemptif Epidural + Deksketoprofen Grup. *Tüm değerler ortalama ± Standart Sapma olarak verilmiştir.

** $p<0.05$.

*** $p<0.001$



Şekil 4.1. Grupların postoperatif 0., 1., 4., 24., 48. saatlerde, taburcu olmadan önce ve 1., 3., 6. Aylardaki VAS skor ortalamaları

* $p < 0,05$ 24.,48. ve 6. aydaki ölçüm noktalarında VAS skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

** $p < 0,001$ Taburcu ölçüm noktasında ise VAS skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu

Hasta Memnuniyeti Skoru Bulguları:

1. Taburcu ölçüm noktasında HMS skoru Grup PED’de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$, Tablo 4-5).

2. Altıncı ay ölçüm noktasında HMS skoru Grup PED’de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0.008$, Tablo 4-5).

Tablo 4.5. Gruplar Arasında Hasta Memnuniyeti Skoru Dağılımı.*

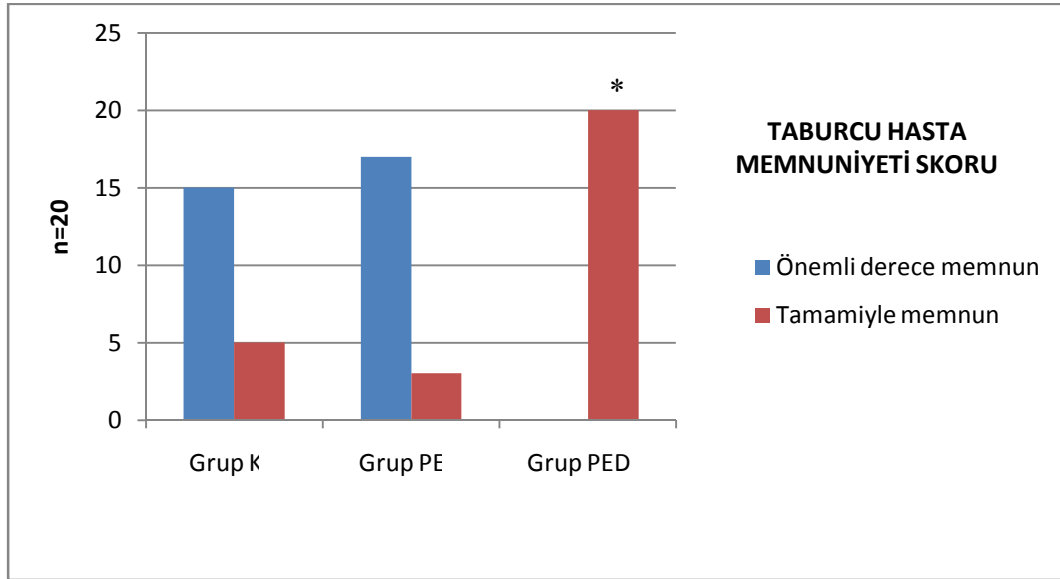
Süre	HMS	Grup K (n=20)		Grup PE (n=20)		Grup PED (n=20)		P Değeri
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Taburcu	3	15	75	17	85	0	0	<0.001**
	4	5	25	3	15	20	100	
6. Ay	3	11	55	9	45	2	10	=0.008***
	4	9	45	11	55	18	90	

Grup K: Kontrol Grubu, Grup PE: Preemptif Epidural Grup, Grup PED: Preemptif Epidural ve Deksketoprofen Grup.

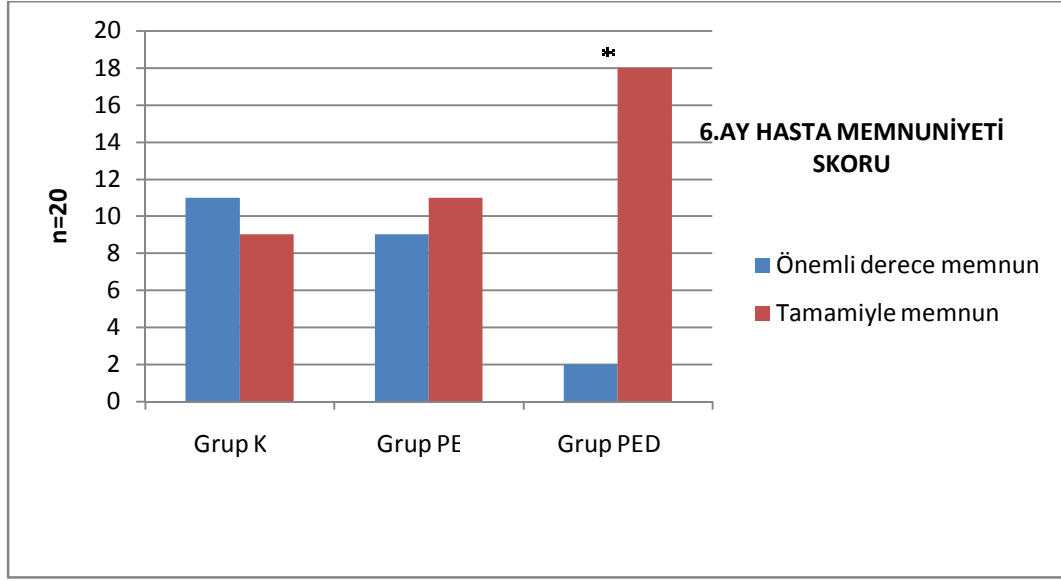
* Veriler sayı ve % olarak verilmiştir.

** Taburcu ölçüm noktasında HMS skoru Grup PED’de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu $p<0.001$

*** Altıncı ay ölçüm noktasında HMS skoru Grup PED’de diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu $p<0,05$

**Şekil 4.2.** Grupların taburcu döneminde HMS skorları

* Grup PED’de diğer gruplara göre taburcu ölçüm noktasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. $p<0.001$



Şekil 4.3. 6. Ayda grupların HMS skorları

* Grup PED 'de diğer gruplara göre 6.ay ölçüm noktasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. $p<0.05$

5. TARTIŞMA

Kronik ağrılar, akut ağrılardan daha farklı bir biçimde endüstri toplumlarının sağlık sistemlerinde tedavi maliyetlerini yükselten bir ekonomik boyut içerir hale gelmektedir. Her yıl kronik ağrıya bağlı olarak 700 milyon işgünü ve 60 milyar dolar zarar meydana geldiği tahmin edilmektedir (63).

Torakotomi sonrası kronik ağrı, olguların önemli bir bölümünü etkileyen ve olgularda yaşam kalitesini düşüren ciddi bir problemdir. Ağrının, ameliyat sonrası erken dönemde etkin bir analjeziyle olguların yaklaşık %50'sinde bir haftada geçmesi beklenir. Ağrının iki haftanın üzerinde devam etmesi "Kronik Posttorakotomi Ağrı Sendromu" olarak değerlendirilir. Torakotomi sonrası kronik ağrının iki ay ile beş yıl arasında sürebileceği bildirilmiştir (5, 6).

Landreneau ve ark. travma sonrası kronik posttorakotomi ağrı sendromu gelişmesine neden olan sebepler arasında interkostal nörinom, kot fraktürleri, lokal enfeksiyon ya da plörezi, kostokondrit veya kostokondral dislokasyon ve lokal tümör rekürrensi gibi nedenler bildirmişlerdir (7). Torakotomi sonrası kronik ağrı gelişmesine neden olan etyolojik faktörler arasında interkostal sinir yaralanması en önde gelen faktör olarak görülmektedir.

Maguire ve ark. torakotomi yapılan 948 olguyu inceledikleri çalışmalarında, postoperatif kronik ağrıyı 7-12 ay arası %57, 4-5 yıllar arası %36 ve 6-7 yıllar arasında %21 olarak saptamışlardır (55). Gotoda ve ark. torakotomi yapılan 85 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada postoperatif 1. günde 50 olguda, cerrahiden 1 ay sonra 60 olguda ve cerrahiden 1 yıl sonra 35 olguda kronik posttorakotomi ağrısı olduğunu saptamışlardır (57). Keller ve ark. torakotomi yapılan 238 olguyu inceledikleri çalışmalarında, olguların %11'inde (25 olgu) kronik posttorakotomi ağrısı gözlemlemişler ve bu ağrının göğüs duvarı rezeksiyonu yapılanların %50'sinde, pleurektomi yapılanların %20'sinde ve pulmoner rezeksiyon yapılanların %5'inde görüldüğünü bildirmişlerdir (59). Steegers ve ark. 144 torakotomi, 60 Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) operasyonu olan toplam 204 olguyu içeren çalışmalarında 6-42 ay arası torakotomi sonrası kronik ağrı insidansını torakotomi için %40, VATS için %47 olarak bildirmişlerdir (95).

Pluijims ve ark. ise 149 torakotomi olgusunu incelediklerini çalışmalarında, kronik ağrı insidansını %52 olarak saptamışlardır. Ayrıca, akut postoperatif ağrı gelişen olgularda kronik ağrı gelişme sıklığının daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir[96]. Perttunen ve ark. 67 olguyu içeren prospektif çalışmalarında torakotomi sonrası kronik ağrı insidansını sırasıyla 3. ayda %80, 6. ayda %75, 1 yılda %61 bulmuşlardır. Ciddi ağrı insidansının da %3-5 olduğunu belirtmişlerdir (97). Biz yaptığımız çalışmada posttorakotomi kronik ağrı insidansını sırasıyla postoperatif 1., 3. ve 6. aylarda Grup K için %25, %20, %30; Grup PE için %15, %20, %20; Grup PED için ise %20, %20, %10 bulduk.

Torakotomi sonrası kronik ağrı insidansında görülen bu farklılığın nedenlerinin başında ağrı tanımı konusundaki farklılıklar gelmektedir. Ayrıca torakotomi sonrası kronik ağrının cerrahiden ne kadar süre sonra değerlendirildiği, verilerin nasıl toplandığı ve kullanılan analjezi metodu gibi faktörler de bu farklılıktan sorumludur (55).

Crile (64), genel anesteziye ek olarak uygulanan rejyonel anestezinin, cerrahinin merkezi sinir sisteminde yol açacağı değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkacak intraoperatif nosisepsiyon ve skar ağrısını önleyebileceği ve bunun da postoperatif mortaliteyi, ağrının yoğunluğunu, süresini azaltacağını ileri sürmüştür. Crile'nin bu görüşü ancak 70 yıl sonra Woolf tarafından yapılan hayvan araştırmaları sonunda desteklenmiştir (16). Woolf yaptığı deneysel çalışmalarda C liflerine elektiriksel uyarı ile uyarılmasının öncesinde ve sonrasında verilen opioidlerin medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerinde farklı etkiler yaptıklarını saptamıştır. Stresten önce uygulanan antinosiseptif tedavi afferent iletide meydana gelen değişiklikleri engelleyerek "preemptif analjezi" adı verilen kavramın doğmasına yol açmıştır (16).

Preemptif analjezi bir yandan periferik sensitizasyon ve santral sensitizasyonu engellerken, diğer taraftan da inflamatuvar ve nöropatik ağrı tiplerini de önlemelidir[66].

Preemptif analjezinin klinikte etkin bir yöntem olduğunu savunanlar postoperatif analjeziye yaklaşımın hem insizyonel hemde inflamatuvar hasarı kapsamayı gerektiğini savunmaktadır (68).

Kissin'e göre (67); preemptif analjezi, sadece fizyolojik ağrıya yönelik olan konvansiyonel perioperatif analjezi stratejisinin aksine patolojik ağrıya yönelik bir

yöntem olarak kabul edilmelidir. Kissin; fizyolojik ağrı tedavisinde yeri olmayan, ancak santral sensitizasyon sürecini değiştirerek patolojik ağrıya etkili olabilen ajanlara dikkat çekmektedir. Sonuç olarak santral sensitizasyon iki yolla önlenabilir; direkt etki glutamat reseptör agonistleri ile veya afferent yolun blokajı ile indirekt etki yaparak. Kissin bu iki yolun kombine edilmesinin klinik sonuçlardaki iyileşmeyi belirgin olarak arttırabileceğini ileri sürmüştür.

Pasqualicci'ye göre ise (69); preemptif analjezi ile ilgili çalışmalardaki farklı sonuçların en önemli nedeni konunun sadece cerrahi öncesi başlanan analjezi olarak algılanarak yeterli analjezik düzey ve yoğunluğa erişilmemesi ve analjezinin preoperatif dönemden başlayarak postoperatif döneme kadar sürdürülmemesidir.

Moiniche (70), preemptif analjezi ile ilgili klinik çalışmalarda sadece preinsizyonel ve post insizyonel yöntemlerin karşılaştırıldığı 80 çalışmayı ele alarak bunları uygulama metodu ve uygulanan ajana göre sınıflamıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, intravenöz opioidler, intramusküler veya intravenöz NMDA reseptör agonistleri, çeşitli kaudal, epidural, spinal uygulamaları, periferik lokal anestezi uygulamaları ayrı ayrı değerlendirmiştir. Sonuçta hiçbir uygulamada preinsizyonel analjezi uygulanmasının postinsizyonel analjezi uygulamasına göre bir üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Ancak preemptif analjezi yararsızdır çıkarımının aksine Moiniche'in bu derlemedeki çıkarımı iki yönlüdür. Özellikle tek dozlu bir analjezi yönteminin zamanlanması ile ilgili (preinsizyonel-postinsizyonel) yeni çalışmalara artık ihtiyaç yoktur. Bununla birlikte preemptif analjezi ile ilgili yeni çalışmaların analjezi zamanlaması yerine protektif analjeziye, yani ağrı hipersensitivitesinin önlenmesine yönelik olması gerekir demıştır.

Kullanılacak yöntem ve ilaç seçilirken ağrı patofizyolojisi ve ağrı yollarının her aşamasında etkili olmasına dikkat edilmelidir (72). Ağrı oluşumundaki her aşamada (transdüksiyon, transmisyon, spinal modülasyon ve persepsiyon) farklı süreçlerin meydana geldiği görülür. Multimodal yaklaşımla farklı aşamalara etki edecek farklı ilaçların seçilmesi ve kombine edilmesi sinerjik etkileşimle analjezik gereksinimini azaltacağı gibi, başarılı bir analjezi de sağlayacaktır. Preemptif analjezi sadece bir zamanlama özelliği olmayıp, uygun doz, şekil ve sürede verilmesi gereklidir. Preemptif analjezide amaç ağrılı uyarana karşı oluşan periferik ve santral sensitizasyonu önleyerek

primer ve sekonder hiperaljeziyi, allodiniyi ve dorsal boynuz hücrelerindeki reseptif alan değişikliklerini azaltmaktır (77).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisinin amacı periferik nosiseptörlerin duyarlılığını arttıran birçok nörotransmitter ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltmak veya engellemektir. Siklooksijenaz inhibitörleri etkilerini prostaglandin sentezini azaltıp en fazla hasar veya travmaya maruz kalmış dokudaki inflamasyonun endojen mediatörlerinin yanıtını bloke ederek göstermektedir (78). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar analjezik etkilerini iki ayrı mekanizma ile gösterirler. Periferik etki ile prostaglandin oluşumunu azaltarak periferik nosiseptörlerin sensitizasyonunu engeller, ayrıca nötrofil ve makrofajlardan inflamatuvar mediatör salınımını azaltır (79).

Santral olarak da, Substans P ve NMDA'nın spinal etkisi ile ortaya çıkan hiperaljezinin deneysel modellerde NSAİİ'lar tarafından azaltıldığı gösterilmiştir[80]. NSAİİ'lar ağrı inhibisyonunda rol oynayan inen opioid ilişkili noradrenerjik yolun inhibisyonunu da engeller (81). Ayrıca erken diklofenak analjezisinin naloksanla inhibe olduğu ve eroin bağımlılığının çekilme semptomlarının diklofenakla etkisizleştirilebileceği gösterilmiştir. Nitrik oksit ve serotonin de analjezide önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır (82).

Santral nöronal dokularda da PG sentezi olur ve spinal yolla verilen NSAİİ' lar hiperaljeziyi azaltırlar. PG sentezine olan etkileri dışında diğer nöroaktif substansların da (5-HT, kiynürenik asit ve polyaminler gibi) sentez ve aktivasyonuna etkili olurlar. Bu nöroaktif substratlar dorsal boynuzda ağrı impulslarının iletiminde çok önemli bir rol oynamaktadırlar (83).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların klinikte kullanımında bazı avantajları bulunmaktadır. NSAİİ'lar, periferik düzeyde ağrı iletimini durdururlar ve inflamatuvar yanıtı azaltırlar. Tolerans, bağımlılık oluşturmazlar. Sedasyon ve solunum depresyonuna neden olmazlar, uyku düzenini bozmazlar. Psikolojik aktiviteyi baskılamazlar. gastrik motiliteyi azaltmazlar, üriner retansiyon yapmazlar. Başka grup analjeziklerle sinerjik etki gösterirler. Bu avantajlara rağmen NSAİİ'ların analjezik etkilerinin tavanı vardır, yani doz arttıkça analjezik etki artmadığı gibi istenmeyen etkilerinin şiddeti fazlalaşır (84).

Reuben ve ark. (104), artroskopik diz cerrahisi geçirecek 60 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; COX-2 inhibitörü NSAİİ olan 50 mg rofekoksibi preoperatif ve postoperatif verip plaseboyla kıyaslamışlardır. Çalışmacılar preemptif grupta diğer iki gruba oranla postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanını daha uzun, 24 saatlik toplam opioid tüketimini ve ağrı skorlarını anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. O'Hanlon ve ark. (105) da iki gruba ayırdıkları, meme biyopsisi yapılacak 73 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında birinci gruba preemptif 20 mg tenoksikam, ikinci gruba operasyon bitiminde 20 mg tenoksikam uygulamışlar, preemptif grubun postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanının daha uzun, ağrı skorlarının diğer gruba göre daha düşük ve postoperatif analjezi kalitesinin daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Akın ve ark. (103); total kalça protezi takılacak 60 olguyu içeren çalışmalarında; olguları üç gruba ayırmışlar; piroksikamı i.m. olarak operasyondan önce ve operasyon bitiminde uygulayıp plaseboyla karşılaştırmışlar ve postoperatif 24 saat boyunca ağrı ve sedasyon skorlarını takip etmişler, sonuçta 24 saatlik morfin tüketimini preemptif grupta plaseboya göre anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır.

Bong ve ark. toplam 458 olguyu içeren 6 çalışmayı inceledikleri meta-analiz çalışmalarında, preempitif epidural analjezi uygulanıp major torakotomi geçiren olguların postoperatif 24 ve 48. saatlerde preemptif torakal epidural analjezi uygulanan grupta ağrının kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığını, ancak 6. ayda etkin ve anlamlı bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Bu sonuçla, preemptif analjezinin akut ağrı üzerine etkili olurken kronik ağrı üzerinde anlamlı bir değişime neden olmadığını tespit etmişlerdir (102). Can ve ark. (99) 60 olguyu içeren çalışmalarında preemptif epidural analjezinin, torakotomi yapılan olgularda hem postoperatif akut dönemde hem de kronik dönemde ağrıyı azaltmada intraoperatif ve postoperatif epidural grubuna üstünlüğünün olmadığını tespit etmişlerdir. Bizim multimodal yaklaşımla yaptığımız çalışmada ise erken postoperatif dönemde (0.,1., 4. saatlerde) gruplar arasında VAS skorları benzerdi. Postoperatif 24., 48. saat ve taburcu ölçüm noktalarında Grup PED'de Grup K ve Grup PE grubuna göre VAS puan ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Birinci ve üçüncü ayda tüm gruplarda VAS puan ortalaması benzerdi ($p>0.05$). 6.ay sonunda ise PED grubunda VAS puan ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı üstünlük tespit ettik. Ancak preemptif epidural analjezi sağladığımız PE grubu ile postoperatif epidural analjezi uyguladığımız K grubunun

VAS skorları ve hasta memnuniyet skorları arasında istatistiksel olarak fark gözlemlenmedi.

Tiippana ve ark.(101) da torakotomi yapılan 111 olguyu inceledikleri çalışmalarında 89 olguya torakal epidural analjezi, 18 olguya iv-HKA ve 4 olguya da intramusküler opioid tedavisi uygulamışlardır. Olguların taburcu sonrası 3. ve 6. ayda VAS skorlarını değerlendirmişlerdir. 3. ayda torakal epidural analjezi yapılanların %11'inde, iv-HKA yapılanların %29'unda kronik ağrı saptamışlardır. 6. ayda ise, torakal epidural analjezi yapılanların %12'sinde, iv-HKA yapılanların %23'ünde kronik ağrı olduğunu bildirmişlerdir.

Şentürk ve ark. posttorakotomi ağrısı üzerine 3 farklı analjezi tekniğinin etkisini inceledikleri çalışmalarında, 69 torakotomili olguyu 3 gruba ayırmışlardır. 1. gruba anestezi indüksiyonundan 30 dakika önce %0.1 bupivakain ve 0.1 mg morfin 10 ml mayi içerisinde bolus tarzda verilmiş ve operasyon sırasında aynı solusyona 7 ml/h hızında devam edilmiştir. 2. gruba ise preoperatif ve intraoperatif dönemde herhangi bir medikasyon verilmemiş ve birinci gruba verilen solusyonun aynısı postoperatif olarak bolus tarzında verilmiştir. 3. gruba ise HKA ile morfin verilmiştir. Sonuçta, preoperatif torakal epidural analjezi uygulanan grupta ağrının diğer gruplara oranla daha az olduğu izlenmiştir. 6 ay sonraki ağrı sorgulamasında, en fazla ağrının %78 ile iv-HKA uygulanan grupta, en az ağrının ise %45 ile preoperatif torakal epidural analjezi uygulanan grupta olduğunu tespit etmişlerdir. Preemptif torakal epidural analjezi verilen grup iv-HKA uygulanan gruba karşılaştırıldığında Preemptif torakal epidural analjezi verilen grubun istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğünün olduğu, ancak postoperatif epidural analjezi verilen grupla karşılaştırıldığında istatistiksel bir farkın olmadığı görülmüştür. Bu nedenle preoperatif uygulanan torakal epidural analjezinin akut ve uzun dönem torakotomi ağrısını önlemede seçilebilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (100). Can ve ark. (99) 60 olguyu içeren çift kör, randomize ve prospektif çalışmalarında major torakotomi operasyonu geçirecek torakal epidural analjezi uygulanan tüm olgularda epidural analjezi preemptif, intraoperatif ya da postoperatif başlanmış olsa da postoperatif akut ağrının giderilmesinde birinin diğerlerine üstünlüğü olmadan etkin bir analjezi oluştuğunu bildirmişlerdir. Ancak olguların ağrı yönüyle postoperatif 6 ay takibi sonunda elde ettikleri sonuçlara göre; kronik posttorakotomi ağrısının önlenmesinde ya da azaltılmasında torakal epidural

analjezinin preemptif olarak insizyondan önce uygulanmasının intraoperatif veya postoperatif başlanan torakal epidural analjeziye etkin bir üstünlüğünün olmadığını belirtmişlerdir.

Preemptif analjezik etkinlik birçok faktöre bağlıdır. Cerrahinin tipi ve süresi, doku hasarının yapısı ve genişliği, uygulamanın zamanı ve metodu, kullanılan ajanların türü ve intraoperatif kullanılan diğer maddelerle etkileşimi, oluşturulan nöronal blok ve santral sensitizasyonun zamanı, bireyin emosyonel, fizyolojik ve psikolojik durumu bunlardan bazılarıdır (70, 71). Hastanın nosiseptif uyarı öncesi durumu ve nosiseptif uyarının yoğunluk ve kalitesi ağrının son algısında önemli değişiklikler oluşturabilir. Bu faktörlerin birçoğunu, klinik çalışmalarda kontrol etmek zordur. Bu durum preemptif analjezi üzerine çalışmalar arasındaki bazı görüş farklılıklarını açıklayabilir (51). Biz çalışmamızda; preemptif analjeziyi etkileyen yukarıda sayılan ve bizim kontrol edebileceğimiz birçok faktörü (örn; cerrahi tipi, preemptif analjezi uygulama zamanı ve metodu, kullanılan ajanların türü, hastalarının ASA değerleri vb.) standardize etmeye çalıştık.

Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir. Bu amaçla değişik preemptif analjezi modelleri denenmektedir. Torakal epidural analjeziyle nosiseptif uyarının yeterli bloke edilmediğine, torakotomi sonrası kronik ağrıyı önlemede humoral nosiseptif uyarıların da blokajının gerekliliğine dikkat çekilmiştir (96). Ağrının gelişmesinde ve kronikleşmesinde humoral faktörler aracılığıyla ortaya çıkan glial aktivasyon gittikçe daha fazla tanınmaktadır. Yeni çalışmalar interlökinler, sitokinler gibi birçok humoral faktörün nöroaksiyel gliayı (mikroglia ve astrositler) aktive edebildiğini bildirmektedir. Aktive olduklarında bu glialar pro-inflamatuar sitokinler, prostanooidler, eksitator amino asitler ve diğer nöromodulatorleri içeren birçok mediyator açığa çıkarmaktadır. Bu mediyatorler de santral sinir sistemini sensitize etmektedir (102). Bizde çalışmamızda santral ve periferik sensitizasyonu daha etkin azaltmak amacıyla multimodal yaklaşım sergiledik. Çalışmamızda her üç grubun postoperative analjezisini torakal epidural analjezi ile sağladık. Ayrıca Grup PED’de 12 saat arayla preoperatif ve postoperatif i.v. deksketoprofen verdik. 6.ay sonunda VAS

skoru ve HMS skorun deęerlendirilmesinde Grup PED’de, Grup K ve Grup PE’ye göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlük tespit ettik.

Kronik posttorakotomi ağrı tedavisinde opioid, lokal anestejik ajan ve NSAII'dan oluşan bir protokol, etkin ağrı tedavisi için gereklidir. Kullanılacak ilaç dozlarının ve ilaç uygulama zamanlarının seçimi üzerine daha farklı çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.Kronik Posttorakotomi ağrı tedavisinde; opioid, lokal anestejik ajan ve NSAII'ların tek başına kullanımındansa, bu üç grup ilacın bir arada kullanılması ağrı yoğunluğunda maksimum azalma sağlamak için gereklidir ve unutmamalıdır ki; preemptif analjezi uygulaması ile ağrı tedavisi sınırlandırılmayıp, peroperatif ve postoperatif analjezi uygulamalarına devam edilerek hasta memnuniyeti en yüksek düzeye çıkarılmaya çalışılmalıdır.

6. SONUÇ

Biz bu çalışmamızda multimodal yaklaşımla preemptif olarak oluşturduğumuz intravenöz deksketoprofen ve torakal epidural analjezinin major torakotomi operasyonlarından sonra oluşan kronik posttorakotomi ağrısı üzerine etkisini inceledik. Postoperatif erken dönem (0.,1., 4. saat) akut ağrıda preemptif intravenöz deksketoprofen ve torakal epidural analjezinin preemptif epidural analjezi ve postoperatif epidural analjeziye üstünlüğü olmadığını tespit ettik. Postoperatif geç dönem (24., 48. saat ve taburcu) akut ağrıda ve altı aylık takip sonunda elde ettiğimiz sonuçlara göre ise; kronik posttorakotomi ağrısının önlenmesi yada azaltılmasında multimodal yaklaşımla intravenöz deksketoprofen ve torakal epidural analjezinin birlikte uygulanmasının preemptif epidural analjezi ve postoperatif epidural analjeziye üstün olduğunu, fakat torakal epidural analjezinin preoperatif veya postoperatif olarak verilmesinin birbirine üstünlüğünün olmadığı kanaatine vardık. Bu nedenle kronik posttorakotomi ağrısının azaltılması veya önlenmesi için preoperatif, intraoperatif yada postoperatif uygulanmasından ziyade multimodal yaklaşımla i.v. NSAİİ, epidural yoldan lokal anestezi ve opiyoid gibi kombine analjeziklerin daha etkin olabileceğini, ilaçlardan maksimum etki elde ederken yan etkilerinin minimal olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z, Klinik Anestezi-2004, Logos yayıncılık, 3.baskı, s. 922-926
2. G.Edward Morgan, Jr. Maged S. Mikhail, Michael J. Murray Lange 2008 4. baskı Güneş Kitabevi, s. 361-362
3. Neumann M, Raj PP. Thoracoabdominal pain. In: Raj PP, editor. Practical management of pain. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2000; p. 618-629.
4. Raymond S. Sinetra, Oscar A. De Leon-Casasola, Brian Ginsberg, Eugene R. Viscusi Acute Pain Management,2009 Cambridge University Press, p. 110
5. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Filosso PL, Molinatti M, Oliaro A, et al. Postoperative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. Ann Thorac Surg 1997;64:207-210.
6. Rogers ML, Duffy JP. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. Eur J Cardiothorac Surg 2000;18(6):711-716.
7. Landreneau RJ, Mack MJ, Hazelrigg SR, Naunheim K, Dowling RD, Ritter P, et al. Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1079-1085.
8. Babacan A, Günaydın B, Akçabay M, Günaydın S, Kaya K, Karadenizli Y. Torakotomi sonrası analjezide intramüsküler sürekli ketorolak infüzyonu. GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg 1995;1:66-70.
9. Dağlı G, Süer HA, Coşar A, Ergin A, Kurt E. Torakotomi uygulanan olgularda intraplevral bupivakain ile bupivakain+ morfin uygulamalarının analjezi kalitesinin değerlendirilmesi. Türk Anest Cem Mecmuası 1995;23:491-496.
10. Aşık İ, Demiralp S. Akut ağrı tedavisi. In: Ökten İ, editör. Göğüs cerrahisi. Cilt 1. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003, s. 261-276.
11. Ejlersen E, Andersen HB, et all. A comparison between preincisional and postincisional lidocain infiltration and postoperative pain. Anesth Analg 1992;74(4):495-498.
12. Tok D, Turhanoğlu S, et all. Kolesistektomilerde pre ve postinsizyonel bupivakain infiltrasyonunun postoperatif ağrı üzerine etkileri. Ağrı dergisi 1994;6:27-31.
13. Serdar Erdine. Ağrı Tedavisi El Kitabı. Güneş Kitapevi Ltd Şirketi. Churchill Livingstone. s. 18.

14. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term postthoracotomy pain. *Clin J Pain*. 1996; 12(1): 50-55.
15. Dahl JB, Kehlet H. The value of preemptif analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anesth*. 1993; 70: 434-439.
16. Woolf CJ, Chong MS. Preemptif analgesi-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993; 77: 262-279.
17. Aldemir T. Postoperatif Analjezi. *Rejyonal Anestezi'de*. Erdine S (ed). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2005, s. 231-234.
18. Miguel R, Hubbell D. Pain management and spirometry following thoracotomy: a prospective, randomized study of four techniques. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 529-534.
19. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi. *Ağrı Tedavisi'nde*. Yeğül İ (ed). İzmir, Yapım Matbaacılık, 1993;s. 19-27.
20. Jones SL. Anatomy of Pain. In: Sinatra RS, Hard AH, Ginsberg B, Preble LM editors. *Acute Pain Mechanisms and Management*. Mosby Year Book, Boston, 1992; p. 8-28.
21. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. In: *Ağrı ve Tedavisi*, Yeğül L (ed), Yapım Matbaacılık, İzmir, 1993; s. 1-17.
22. Ferrante F M, Vadebonconer T R. *Postoperative Pain Management*. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., 1993;p. 485-518.
23. Lubenow T R, Ivankovich A D, McCarthy R J. Management of acute postoperative pain. in:Barash P G, Culler B F, Stoelting R K. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philedelphia: JB Lippincott Company, 1995; p. 1547-1577
24. Cousins M. Acute and postoperative pain. in:Wall P.D.,Melzack R. *Textbook of Pain*. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. 1994; p. 357-385.
25. Morgan G E, Mikhail M S. *Clinical Anesthesiology*. 3th Ed., London: Appleton and Lange Publishing, 1998.
26. Birrell GJ, McQueen DS, Iggo A, Coleman RA, Grubb BD. PGI₂-induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. *Neurosci Lett*1991; 124. 5-8
27. Cohen RH, Perl ER. Contributions of arachidonic acid derivatives and substance P to sensitization of cutaneous nociceptors. *J Neurophysiol*1990; 64: 457-464

28. Walker K, Perkins M, Dray A. Kinins and kinin receptors in the nervous system. *Neurochem Int* 1995; 26: 17-26
29. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75: 125-131
30. Suzuki H. Recent topics in the management of pain: development concept of the preemptive analgesia. *Cell Transplant* 1995; 4 (Suppl. 1): p. 3-6
31. Garcia-Leme J, Hamamura Leite MP, Rocha E Silva M. Pharmacological analysis of the acute inflammatory process induced in the rat's paw by local injection of carrageenin and by heating. *Br J Pharmacol* 1973; 48: 88-96
32. Schneider SP, Perl ER. Selective excitation of neurons in the mammalian spinal dorsal horn by aspartate and glutamate in vitro: correlation with location and excitatory input. *Brain Res* 1985; p. 360-443
33. Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined microinjection and topical application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain* 1991; 47: 85-93
34. Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966; 16: 316-332
- 35.Coderre TR, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
36. Bowsher D. Role of reticular formation in responses to noxious stimulation. *Pain* 1976; 2: 361-378
37. Yuge O, Kitahata LM, Collins JG, et al. Fentanyl and alfentanil suppress brainstem pain transmission. *Anesth Analg* 1985; 64: 597-600
38. Mitchell R W D, Smith G. The Control of acute post-operative pain. *British Journal Anaesthesia* 1988; 63:58-62.
39. Wall P D, Melzack R. *Acute and Postoperative Pain*. 3rd Ed., London: Churchill Livingstone Inc., 1994; p. 361-385.
40. Güzeldemir E. Ağrı teorileri 'Ağrı ve tedavisi' sayı: 9 Türkiye ARALIK 2000.
41. Woolf CJ: Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature*, 1983;306: 686-688.
42. Wall CJ: The prevention of postoperative pain. *Pain*, 1988;33: 289-290.

43. Kissin I: Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology*, 1996; 84: 1015-1019.
44. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. *Sendrom*, 2000;12 (2): 69-75.
45. Özyalçın S: Preemtif analjezi. *Ağrı Dergisi*, 1995;7 (2): 5-10.
46. Sungurtekin H, Serin S, Gürsel E, Gönüllü M: Preemtif piroksikam analjezisinin laporoskopik batın cerrahisindeki etkinliği. *Türk Anest Rean Cen Mecmuası*, 1999;27: 38-41.
47. Uyar M. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü. In: Yücel A ed. *Postoperatif analjezi*. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti. 2004: s. 27-36.
48. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi. 2.basım. İstanbul. *Ufuk reklamcılık ve Matbacılık*, 1998: s. 5-30.
49. d'Amours RH, Riegler FX, Little AG. Pathogenesis and management of persistent postthoracotomy pain. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8(3):703- 722.
50. Blades B, Dugan DJ. War wounds of the chest observed at the Thoracic Surgery Centre, Walter Reed General Hospital. *J Thorac Surg* 1944; 13: 294-306.
51. Klein SM, Greengraas RA, Steele SM, et al. A comparision of 0, 5% ropivacaine, and 0, 75% ropivacaine for interscalene brachial plexus block *Anesth Analg* 1998; 87: 1316-9.
52. Delfaque RJ. Long-term postthoracotomy pain. *Chest* 1992;101(3):884.
53. Kalso E, Perttunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36(1):96-100.
54. Yeşildağ C. Toraks Cerrahisinden Sonra Kronik Post-Torakotomi Ağrı İnsidansı: Retrospektif Bir Çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Bornova, 2010.
55. Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy JP. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(5): 800-805.
56. Gerner P. Post-thoracotomy Pain Management Problems *Anesthesiol Clin*.2008; 6(2): 355.

57. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *Eur J Pain* 2001; 5(1):89-96.
58. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Amanzio M, Bergamasco L, Casadio C, Cianci R, Giobbe R, Oliaro A, Bergamasco B, Maggi G. Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(4):841-847.
59. Keller SM, Carp NZ, Levy MN, Rosen SM. Chronic post thoracotomy pain. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994; 35(6 Suppl. 1):161-164.
60. Kanner R. Diagnosis and management of neuropathic pain in patients with cancer. *Cancer Invest* 2001; 19(3):324–33.
61. Ochroch EA, Gottschalk A, Augoustides JG, Aukburg SJ, Kaiser LR, Shrager JB. Pain and physical function are similar following axillary, musclesparing versus posterolateral thoracotomy. *Chest* 2005; 128(4):2664-2670.
62. Khan IH, McManus KG, McCraith A, McGuigan JA. Muscle sparing thoracotomy: a biomechanical analysis confirms preservation of muscle strength but no improvement in wound discomfort. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(6):656-661.
63. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. Genişletilmiş. 2. baskı. İstanbul: Gizben Matbaacılık; 2003
64. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association. *Lancet* 1913; 185: 7-16.
65. Jorgen B. Dahl, Steen Moiniche. Protective premedication: an option with gabapentin and related drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1130-1136.
66. Craig TH. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 4-10.
67. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1138 –1143.
68. Katz J. Preemptive analgesia: Evidence, current status and future direction. *Eur J Anaesth* 1995; 12: 8-13.
69. Pasquallicci A. Experimental and clinical studies about the preemptive analgesia with local anesthetics. Possible reasons of the failure. *Minerva Anesthesiol* 1998; 64: 445-457.

70. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-741.
71. Horton CW Jr, Reichl LE, Szebehely VG. Long-time Prediction in Dynamics. New York: John Wiley & Sons, 1983.
72. Kelly JD, Ahmed M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: Recent advances and current trends. *Can J Anesth* 2001; 48: 1091-1101.
73. Kam PCA, Power I. New selective COX-2 inhibitors. *Pain Reviews* 2000; 7: 3-13.
74. Gilron I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell AC. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005; 113: 191-200.
75. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-446.
76. Ateş. Y. Opioidler. In: Yücel A. ed. Postoperatif Analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti 2004; s. 39-54.
77. Şentürk NM, Şentürk E. Preemptif analjezi. In: Yücel A. ed. Postoperatif Analjezi. 1. basım. İstanbul: Mavimer Matbacılık Yayıncılık Ltd. Şti 2004; s. 19-26.
78. Dahl JB, Kehlet H. Non – steroidal anti – inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66: 703-12
79. Abramson S. Therapy with and mechanisms of nonsteroid antiinflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 336-340
80. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276-1279.
81. Taiwo Y, Levine J. Prostaglandins inhibit endogenous pain control mechanisms by blocking transmission at spinal nonadrenergic synapses. *Neurosci* 1988; 8: 1346-1349.
82. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068-2073

83. Malmberg AB, Yaksh TL. Anti nociceptive actions of spinal nonsteroidal antiinflammatory agents on the formalin test in the rat. *J. Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 136-146
84. Cherny NI. The management of cancer pain. *CA CancerJ Clin* 2000; 50: 70-116
85. Moote C. Efficacy of non steroidal antiinflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992; 44: Suppl. 5: 38-41
86. Z.S. Ülke M. Şentürk Non- analgesic effects of thoracic epidural anesthesia *Ago* 2007; 19:2
87. Ivani G, Borghi B, Oven Van H. Levobupivacaine. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67:20-23.
88. McCellan K J, Spencer C M. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56:355-362.
89. McLeod O A, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56:331-41
90. Gristwood R W, Greaves J L. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8:861-76.
91. Smith R H, Sanders J C. Safe dose of levobupivacaine (Chirocaine®) in caudal analgesia in children. *British Journal of Anaesthesia* 2003; Vol. 90(3):400-401
92. Goodman and Gilman Jaffe JH, Martin WR. In Opioid analgesics and antagonists. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8.ed. New York, Mac Millan. 1990; p. 489-504.
93. Stoelting RK In Opioid agonists and antagonists. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice* 2.ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1991; p. 70-101.
94. Woolf CJ, Wall PD. Morphine sensitive and morphine insensitive actions of c-fibers input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986; 64:221-225.
95. Steegers MA, Snik DM, Verhagen AF, van der Drift MA, Wilder-Smith OH. Only half of the chronic pain after thoracic surgery shows a neuropathic component. *J Pain* 2008; 9(10):955-961.
96. Pluijms WA, Steegers MA, Verhagen AF, Scheffer GJ, Wilder-Smith OH. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(7): 804-808.
97. Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(5):563-567.

98. Bong CL, Samuel M, Ng JM, Ip-Yam C. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005 Dec; 19(6):786-793.
99. Can A. Preemptif Torakal Epidural Analjezinin Major Torakotomi Sonrasi Uzun Dönemde Yara Yeri Ağrısına Etkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2011
100. Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyan E, Camci E, Ozyalcin S, Dilege S, Pembeci K. The effects of three different analgesia techniques on longterm postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002; 94(1):11-15.
101. Tiippana E, Nilsson E, Kalso E. Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia: a prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(4):433-8.
102. Wieseler Frank J, Maier SF, Watkins LR. Glial activation and pathological pain. *Neurochem Int* 2004; 45: 265-273.
103. Akin A, Esmaoğlu A, Boyacı A. Total kalça protezi uygulanan hastalarda, piroksikamın preemptif analjezi etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002;30:161-5.
104. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002;94:55-9.
105. O'Hanlon DM, Thambipillai T, Colbert ST, Keane PW, Given HF. Timing of preemptive tenoxicam is important for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 2001;48:162-6.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**PREEMPTİF İNTRAVENÖZ DEKSKETOPROFEN+TORAKAL EPİDURAL
ANALJEZİNİN KRONİK POSTTORAKOTOMİ AĞRISI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mehmet ÇÖMEZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 24.12.2007

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 19.10.2012

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 19.10.2012

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Mine ÇELİK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA

Jüri üyesi : Prof.Dr. Halis SÜLEYMAN

Jüri üyesi : Yrd.Doç.Dr. Canan ATALAY

Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr. Mine ÇELİK

Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Ekim-2012
ERZURUM