

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

**TORAKOTOMİLERDE İNTRATEKAL
MORFİNİN PEROPERATİF ANESTEZİK
GEREKSİNİMİNE ETKİSİ**

Dr. Aise MOUSTAFA

(Tez Danışmanı: Doç. Dr. Lale YÜCEYAR)

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Mois Bahar ve tezimin her aşamasında bilgi ve düşünceleriyle bana yol gösteren, tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Lale Yüceyar olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda, her aşamada yardım aldığım, Sn. Prof. Dr. Hülya Erolçay'a ve Sn. Uzm. Dr. Cem Sayılğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca bana destek olan Sn. Prof. Dr. Kamil Kaynak, Sn. Uzm. Dr. Ahmet Demirkaya'ya ve Göğüs Cerrahisi bölümündeki asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi yaparken yardımlarını esirgemeyen Anestezi Hemşiresi Huriye Doğan' a ve Anestezi Personeli İsmail Şen' e teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Onur Bayraktar'a teşekkürlerimi sunarım.

İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi' ne katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

I. ÖZET	iv
II. ABSTRACT	v
III. GİRİŞ.....	1
IV. GENEL BİLGİLER.....	2
IV.I. OPIOİDLER.....	2
IV.I.I. OPIOİD RESEPTÖRLERİ	2
IV.I.II. MORFİN	4
IV.I.III. OPIOİD ANTAGONİSTLER	9
IV.II. NÖRAKSİYAL ANESTEZİ	10
IV.III. OPIOİDLERİN İNTRATEKAL KULLANIMI	12
IV.IV. BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS).....	13
V. MATERYAL METOD	14
VI. BULGULAR.....	17
VII. TARTIŞMA	25
VIII. SONUÇ	29
IX. KAYNAKLAR	30

I. ÖZET

Giriş: Peroperatif ve postoperatif analjezi için yıllardır pek çok yöntem denenmiştir. Bu yöntemlerden en önemlisi ve etkilisi son yıllarda yaygın olarak kullanılan intratekal opioid uygulamasıdır. Yapılan birçok çalışmada da görüldüğü gibi intratekal (İT) opioid uygulaması etkili bir analjezi sağlamanın yanı sıra kolay uygulanabilir ve güvenli bir yöntem olmasından dolayı birçok merkezde tercih edilmektedir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı major cerrahi girişimlerden biri sayılan torakotomilerde genel anestezide eklenen İT morfin uygulamasının peroperatif anestezik, analjezik gereksinimi ve hemodinami üzerine olan etkilerini araştırırken erken postoperatif derlenme sürecinde de hasta konforunu değerlendirmektir.

Yöntem-Gereç: Çalışma, etik komitenin izni ve hasta onamları alındıktan sonra, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi ameliyathanesi'nde torakotomi uygulanan 30-60 yaş arası, ASA I-II sınıfı 30 hastada yapıldı. Olgular İT Morfin grubu (n=15) ve Kontrol grubu (n=15) olmak üzere rasgele 2 gruba ayrıldı. İT Morfin grubuna preop İT 0,5 mg morfin yapıldı. Kontrol grubuna ise sadece cilde lokal anestezik infiltrasyonu yapıldı. Her iki gruba genel anestezide uygulandı. Anestezide idamesi BIS monitörizasyonu kontrolünde propofol ve remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Peroperatif hemodinamik veriler ve propofol- remifentanil tüketimi ile derlenme sürecindeki VAS, kullanılan analjezik miktarı ve derlenme süreleri kaydedildi.

Bulgular: İT Morfin grubunda peroperatif remifentanil tüketimi, postoperatif erken dönemde VAS değerleri ve analjezik gereksinimi azalmış, olguların derlenme süreleri kısalmıştır; ancak peroperatif propofol tüketimi her iki grupta da değişmemiştir. Her iki grupta kalp atım hızları değişmezken, İT Morfin grubunda indüksiyon sonrasında ortalama arter basıncı düşük bulunmuştur. Her iki grup göz önüne alındığında yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: İT morfin uygulamasının torakotomilerde etkili, güvenilir, kolay uygulanabilir bir analjezi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

II. ABSTRACT

Introduction: Many methods have been used for perioperative and postoperative analgesia for years. Intrathecal opioid administration, used generally in these years, is the most considerable and effective of these methods. As seen in many studies intrathecal opioid administration is used in many centers because it is safe and provides effective analgesia.

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the effects of intrathecal morphin, added general anaesthesia, on perioperative anaesthetic, analgesic requirements, hemodynamics and also evaluate the comfort in early postoperative period in patients undergoing thoracotomy.

Material – method: This study was performed in Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty the department of Thoracic Surgery operation room after approval ethic committee and all patients gave informed consent. This study was performed 30, ASA I-II class, between 30-60 years old patients undergoing thorocotomy operation. Patients were randomly allocated to two groups, IT Morphin group (n=15) , Control group (n=15). IT morphin group is applied 0.5mg morphin and Control group is only applied local anaesthetic infiltration on skin. Both groups were applied general anaesthesia. Anaesthesia was provided by propofol and remifentanyl infusion under bispectral index (BIS) monitorization. Perioperative hemodynamic data, propofol and remifentanyl consumption, VAS in recovery, analgesic proportion, recovery time were recorded.

Results: In IT morphin group, perioperative remifentanyl consumption, postoperative early period VAS rate and analgesic requirements reduced, recovery periods of the patients shortened, but perioperative propofol requirements were found to be similar in both groups. In both groups the heart rates were similar, but after induction mean arterial blood pressure was significantly lower in IT morphin group. There were no significant differances in side effects in both groups.

Conclusions: We thought that preoperative IT morphin administration is an effective, safe and easily applicable analgesic method.

III. GİRİŞ

Son yıllarda genel anestezi ve rejyonel anestezinin kombine kullanımına olan ilgi giderek artmaktadır. Genel anestezi komponentlerinden hipnoz, analjezi ve kas gevşemesinin rejyonel anesteziden etkilendiği, gerek postopertif analjeziye katkısı gerekse peroperatif anestezi ajan kullanımında belirgin azalma oluşturması yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (1,2,3).

Bier 1898'de kokaini intratekal yoldan vererek anestezi sağlamıştır (4). Behar ve arkadaşları ilk kez 1979'da insanlarda epidural opioidleri, Wang ve arkadaşları da intratekal opioidleri akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanmışlardır (5). Epidural opioidlerin yaygın ve popüler olarak kullanımına rağmen, intratekal opioidlerin solunum depresyonu, derin sedasyon gibi yan etki insidansının yüksek olabileceği iddiaları nedeniyle kullanımları o yıllarda popülerite kazanmamıştır (3).

Torakotomi ile yapılan operasyonlar, anestezi ve analjezik gereksinimi fazla olan operasyonlardandır. Ayrıca post-torakotomi ağrısı en şiddetli ağrılardan biridir. Epidural lokal anestezi ve opioidlerin torakotomi sonrası kullanımı ağrı tedavisinde köşe taşı sayılmasına rağmen, opioidlerin intratekal uygulanması konusundaki tecrübeler sınırlıdır.

Opioidlerin intratekal kullanımı geçen yüzyılda rapor edilmiş ancak bu tekniğin postoperatif dönemde uzun süre etkili analjezi sağladığının gösterilmesi gecikmiştir.

Son zamanlarda özellikle kardiyo-torasik cerrahi olmak üzere major cerrahi girişimlerde intratekal opioid analjezisi başarı ile uygulanmaktadır (1,6-9).

IV. GENEL BİLGİLER

IV.I. OPIOİDLER

Opium bitkisi (*Papaver somniferum*) Asya'da ve Güneydoğu Avrupa'da 2000 yıldan fazla zamandır bilinmekte ve kullanılmaktadır. Bu bitkinin özsuynunun uyku oluşturduğu, ağrıyı azalttığı ve düşük dozlarda alındığında mutluluk ve öfori oluşturduğu bilinmektedir. Morfin Satürner tarafından 1805'te izole edilmiştir. Sonraki yıllarda benzer şekilde diğer opium alkaloidleri de izole edilerek 19. y.y'n ortalarında medikal kullanımda yerlerini almışlardır (10).

Opium, *Papaver somniferum* bitkisinin olgunlaşmamış meyve kapsüllerinin çizilmesi sonucu sızan sıvının katılaşması ile oluşan doğal bir maddedir. Opium içinde 20'den fazla türde alkaloid bulunur. İki ana tip opium alkaloidi bilinmektedir (11). Bunlar; benzilzokinolin türevi alkaloidler (örn : papaverin) ve fenantren türevi alkaloidler (örn : morfin, codein, tebain) dir. Morfin ismini Yunan uyku tanrısı Morpheus'tan almaktadır. Ayrıca 'narke' sözcüğü Yunanca derin uyku anlamında kullanılmakta bu yüzden opiatların diğer adı da narkotikler olarak bilinmektedir (10).

Narkotik analjezikler, Santral Sinir Sistemi (SSS)'ndeki nöronlarda nöromediyatör olarak görev yapan endojen opioid peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederler. Böylece endojen opioid peptidlerin etkilerini taklit ederek farmakolojik etkilerini oluştururlar; bu arada tıbbi bakımdan en önemli etkileri olan analjezik etkilerini belirli opioid reseptörler aracılığı ile endojen ağrı modülatörü sistemleri aktive etmek ve ağrılı impuls iletimini bloke etmek suretiyle yaparlar (11). B-endorfin, lökenkefalin, met-enkefalin ve dinorfin vücutta sentezlenip etki gösteren doğal opioidlerdir.

IV.I.I. OPIOİD RESEPTÖRLERİ

Opioidler stereospesifik olarak SSS'nin belirli hücreleri, periferdeki sinir uçları ve gastrointestinal sistem hücrelerinde bulunan membran reseptörlerine bağlanırlar. Opioidlerin temel etkileri μ , κ , δ gibi Yunan harfleriyle belirtilen ve bağlandıkları ilaçlara karşı spesifite gösteren farklı reseptör grupları tarafından oluşturulur.

Opioid reseptörler özellikle SSS'nde yoğun olmak üzere vücudun çeşitli yerlerinde bulunurlar. En sık bulunduğu yerler;

1. **Beyin sapı** : Buradaki opioid reseptörler solunum, öksürük, bulantı ve kusma, kan basıncı regülasyonu, pupillerin çapı ve mide sekresyonlarının kontrolü ile ilgili etkilere aracılık ederler.
2. **Medial talamus** : Bu bölge iyi lokalize edilemeyen ve hislerden etkilenen künt ağrının iletisini sağlar.
3. **Medulla spinalis**: Substantia jelatinosadaki reseptörle, duyuusal uyarıların algılanması ve integrasyonunu sağlarlar ve ağırlı aferent uyarıyı zayıflatırlar.
4. **Hipotalamus** : Buradaki reseptörler nöroendokrin salgıları etkilerler.
5. **Limbik sistem** : Limbik sistemde opiat reseptörlerinin en yoğun bulunduğu bölge Amigdala'dadır. Bu reseptörlerin muhtemelen analjezik etkileri yoktur ancak duygusal davranışları etkileyebilirler.
6. **Periferik yerleşim** : Opioidler aynı zamanda periferdeki duysal sinir liflerine ve sinir uçlarına da bağlanırlar. SSS'de olduğu gibi uyarıcı proinflatuar maddelerin (örneğin Substance P) Ca^{+2} 'a bağımlı salınımını engellerler. Bu etkinin opioidlerin antiinflatuar etkilerine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.
7. **İmmün hücreler** : İmmün sistem hücrelerinde de opioid reseptörlerin bulunduğu saptanmıştır. Bu reseptörlerin nosisepsiyondaki (ağırlı uyarılara yanıt veya duyarlılık) rolleri bilinmemektedir (12).

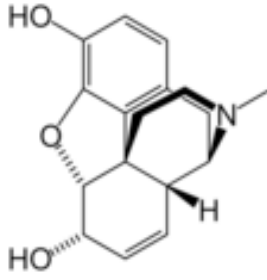
Tablo-1 Opioid reseptör tipleri ve en önemli fizyolojik etkileri (10)

Mü μ_1 μ_2	Supraspinal analjezi Öfori Prolaktin sekresyonu Miyozis Spinal analjezi Barsak hareketlerini baskılar Solunum depresyonu Kaşıntı
Kappa κ_1 κ_2	Hipotermi Miyozis(zayıf) Sedasyon Spinal analjezi Supraspinal analjezi Disfori Hallusinasyon
Delta δ_1 δ_2	Spinal analjezi Düz kas inhibisyonu Supraspinal analjezi

IV.I.II. MORFİN

Fiziko-Kimyasal Özellikler:

Fenantren türevi alkaloidlerdendir. Doğal opium %8-15 oranında morfin ihtiva eder. Ticari ampüllerinde hidroklorür veya sülfat tuzu şeklinde bulunur.



Şekil 1 : Morfinin kimyasal yapısı

Farmakokinetik Özellikleri:

I. Uygulama yolları: Morfin ağız yolundan alındığında gastrointestinal sistemden tam olarak absorbe edilir; fakat bu yoldan alınan morfinin önemli bir kısmı karaciğerden ilk geçişte eliminasyona uğradığı için kan düzeyi ve etki gücü düşük olur; ayrıca sistemik biyoyararlanımı bireyler arasında fazla değişiklik gösterir. İlk geçişte eliminasyon oranının yüksekliği nedeniyle, parenteral dozunun yaptığına eşit bir analjezi oluşturmak için, morfinin ağız yolundan 3-10 kez daha yüksek dozda verilmesi gerekir. Bu katsayı morfinin tek doz olarak verilmesi halinde geçerlidir. Ağızdan morfin uygulamasına bir süre devam edilirse, ilk geçiş eliminasyon oranı giderek azalır ve sistemik biyoyararlanımı artar. Bunun sonucu katsayı 2-3'e düşer yani bu durumda oral 20-30 mg morfin dozu, parenteral (intramuskuler) 10 mg morfin dozuna eşdeğer olur. Burun mukozasına solüsyon olarak uygulandığında buradan nispeten çabuk bir şekilde absorbe edilir. Morfin genellikle intravenöz, intramuskuler ve subkutan olarak uygulanır. İntramusküler ve subkutan uygulandığında doku içinden çabuk ve tam olarak absorbe edilir. Parenteral yoldan uygulanan morfin, iyon tuzağı mekanizması nedeniyle mide suyuna geçebilir (11).

II. Dağılım: Morfin fetüs de dahil olmak üzere tüm vücut dokularına hızla dağılır. Morfin en az lipofilik özelliği olan opiatdır. Çok az bir miktarı kan beyin bariyerini geçer. Fakat yeni doğanlarda kan beyin bariyeri henüz yeterli fonksiyonda olmadığından opiatların SSS etkileri kolaylıkla gelişir. Morfin plasenta aracılığıyla fetal dolaşıma geçer. Fetüste

ilaç metabolizmasında rol oynayan enzim etkinliği çok düşük olduğundan, fetal sirkülasyona giren opioidler plasenta aracılığıyla maternal dolaşıma geri dönerek metabolize edilirler (10).

III. Yıkılım : Morfinin büyük kısmı karaciğerde glukuronidlere metabolize edilerek morfin-3-glukuronat'a dönüşür; bu inaktif bir metabolittir. Az bir kısmı da morfin-6-glukuronat'a dönüşür; bu, gravimetrik etki gücü morfininkinden daha fazla olan bir metabolittir ve SSS'ne girebilir. İnsanda plazma morfininin 2/3'ü morfin-3-glukuronat halinde, daha az bir kısmı morfin-6-glukuronat halindedir. Morfinin insanda az bir kısmı da karaciğerde sülfat konjugatlarına dönüştürülür; morfin-3-sülfat'ın analjezik etkinliğinin olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir. Adı geçen metabolitler böbrekten itrah edilirler ve idrarda morfin esas olarak glukuronat konjugatları şeklinde bulunur. Morfin karaciğerden safra içine de az miktarda ve glukuronat konjugatları şeklinde itrah edilir. Verilen morfin dozunun % 90'ı 24 saat içinde elimine edilir. Morfinin eliminasyon yarılanma ömrü 2-3,5 saat kadardır (11).

Farmakodinamik Etkileri:

I. Santral Sinir Sistemine etkileri : Morfinin santral sinir sistemi üzerinde terapötik bakımdan en önemli etkisi analjezidir. Opioidler derin sedasyon veya hipnoza neden olmalarına rağmen amnezi oluşturmazlar. Morfin hem spinal kord düzeyinde ağrı eşiğini yükselterek, hem de beyinde ağrının algılanmasını değiştirerek analjezi sağlar. Morfin alan hastalar ağrıyı duysa bile kendini rahat ve huzur içinde hisseder. Morfin hastanın endişe, anksiyete ve ruhi gerginliğini azaltmak suretiyle öfori yapabilir. Ağrısı olmayan bazı kimselerde anksiyete, endişe ve korku ile birlikte bir disfori hali meydana gelebilir. Bazı kimselerde ise başlangıçta öfori sonra disfori olur. Morfin verilen kimselerin %90 kadarında uyuşukluk, uykuya meyil ve sedasyon meydana gelir. Morfinin antikonvülsan etkisi yoktur; aksine, aşırı dozlarda konvülsiyon yapıcı etkisi vardır (11).

II. Solunum sistemine etkileri: Morfin ve diğer μ reseptör agonisti opioidler belirgin solunum baskılayıcı özelliğe sahiptir (10). Solunumun hem hızını hem de derinliğini azaltırlar. Hızdaki azalma daha belirgindir, fakat ventilasyon hacmindeki (derinlik) azalmadan sonra başlar. Narkotik analjezikler doza bağımlı olarak artan solunum depresyonu yaparlar (11). Morfin solunum merkezinin karbondioksite duyarlılığını

azaltarak solunumu baskılar (10). Ancak solunum merkezinin, karotis ve kemoreseptörlerden kalkan uyarılara karşı duyarlılığı azalmamıştır. Solunumun ileri derecede deprese edildiği hallerde, solunum merkezi, hipoksi sonucu stimüle edilen kemoreseptörlerden gelen impulslarla çalıştırılır. Böyle bir durumda doğrudan oksijen inhalasyonu yaptırılması hipoksiyi azaltmak suretiyle solunum durmasına neden olabilir (11).

III. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri : Morfin yüksek dozlarda verilmedikçe kan basıncı ve kalp üzerine önemli etkileri yoktur. Yüksek dozlarda baroreseptör refleksleri inhibe ederek periferik vazodilatasyona ve hipotansiyona neden olabilir. Birlikte bradikardi gelişebilir. Normal dozlarda serebral dolaşım direkt olarak morfinden etkilenmez. Fakat doz aşımında solunum sistemini baskıladığından karbondioksit retansiyonu olur ve serebral damarları genişleterek kafa içi basıncını artırır (13).

IV. Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: Morfin ağızda kuruluk yapar. Midenin hidroklorik asid salgısını ve motilitesini azaltır; boşalmasını geciktirir. Mide tonusunu artırır. İnce barsakta tonusu artırır (spazmojenik etki), itici peristaltik hareketleri inhibe eder ve itici olmayan ufak amplitüdü kasılmaları hızlandırır. Sonuçta ince barsak boyunca içeriğin geçiş süresi uzar ve barsak içeriğinden su absorpsiyonu artar; bu durum morfinin yaptığı konstipasyonda rol oynar. Morfin kalın barsakta da aynı etkileri oluşturur. İlave olarak anal sfinkterin tonusunu artırır. Atropin morfinin spazmojenik etkisini kısmen antagonize eder. Morfin Oddi sfinkteri ve safra kanallarında da spazm yapar safra basıncını artırır ve safra koliği yapabilir. Morfin safra ve pankreas salgılarını azaltır (11).

V. Hormonal etkileri: Hipotalamus'a olan etkisiyle hipotermi yapar. Hipotalamus'u etkileyerek hipofizden antidiüretik hormon (ADH), prolaktin ve somatotrop hormon salgılanmasını stimüle eder; ACTH salgılanmasını inhibe eder. Santral etkisiyle adrenal medulladan katekolamin salıverilmesini artırır, plazma katekolamin düzeyini yükseltir ve hiperglisemi yapabilir.

VI. Diğer etkileri: Morfin kullanımının bir özelliği olan topluğne başı pupiller μ ve κ reseptörlerinin uyarılması sonucu ortaya çıkarlar. Miyozis, Mezensefalon'da bulunan ve gözle ilgili parasempatik merkez olan Okülomotor sinirin Edinger–Westphall

çekirdeği üzerinden supranükleer inhibisyonun morfin tarafından kaldırılmasına bağlıdır.

Area postrema'daki (4.ventrikül tabanı) kemoreseptör trigger zon'u doğrudan uyararak bulantı ve kusmaya neden olur. Morfin bulbustaki öksürük merkezini de deprese eder. Güçlü antitüssif etkiye sahiptir. Ancak bağımlılık yapması ve solunum depresyonu gibi ciddi yan etkilerinden dolayı antitüssif olarak pek kullanılmaz.

Mesanede hem sfinkter kasını hem de detrusor kaslarını büzer, işeme güçlüğü ve idrar retansiyonu yapar.

Mast hücrelerinden histamin salınımına neden olduğundan ürtiker, terleme vazodilatasyon ve bronkokonstriksiyona neden olur.

Kullanım Alanları:

- Ağrı kontrolü ; Akut ağrı (travma, doğum, miyokard infarktüsü, per-postoperatif) ve kronik ağrı (çeşitli kas-iskelet sistemi ağrıları, kanser ağrıları gibi) da opioidler özellikle morfin analjezi amacıyla oral, intravenöz, intratekal ve epidural yoldan günümüzde yaygın olarak kullanılırlar.
- Preoperatif ve postoperatif sedasyon, nöroleptanaljezi ve dengeli anestezide,
- Öksürük refleksini baskılamada ,
- Diyare tedavisinde ; düz kasların motilitesini azaltıp tonuslarını arttırarak,
- Akut sol ventrikül yetersizliğine bağlı dispne; morfin vazodilatasyona ve kanın periferde göllenmesine neden olarak kalbin yükünü azaltır ve ayrıca hastadaki anksiyeteyi geçirir.
- Akut miyokart infarktüsünde,
- Opioid bağımlılarının yoksunluk sendromu tedavisinde kullanılırlar

Kullanım Şekilleri:

- ✓ **Ağız yolundan (oral):** Analjezik olarak morfinin oral kullanımı çok sık değildir; ancak ağrılı terminal kanser durumlarında hastanın hastane dışında

kendi başına oral morfin uygulaması bazı ülkelerde son yıllarda teşvik edilen bir yaklaşımdır.

- ✓ **İntramusküler veya subkutan:**
- ✓ **İntravenöz uygulama:** Bolus veya titre edilerek infüzyon şeklinde uygulanır.
- ✓ **İntratekal uygulama :** Morfinin lomber bölgeden 0.5-1 mg gibi çok ufak dozda intratekal verilmesi, omurilik arka boynuzundaki opiat reseptörleri aktive ederek uzun süren (12-24 saat) analjezi sağlar.
- ✓ **Epidural uygulama:** Epidural olarak verilen morfin difüzyonla omurilik arka boynuzuna kadar yayılır ve oradaki sinapslarda ağrı impulslarını bloke eder. Opioidlerin intraartiküler ve intraplevral uygulanmasının yararları da gösterilmiştir. İntravenöz, intratekal ve epidural uygulamalar için morfinin preservatif maddesiz injeksiyonluk solüsyonları kullanılmaktadır.

Yan Etkileri:

Opioidlerle tedavi edilen hastalarda sık görülen yan etkiler; sedasyon, konstipasyon, bulantı / kusma, hipotermi, idrar retansiyonu solunum depresyonu ve kaşıntıdır. Tekrarlanan kullanımı sonucunda morfinin solunum depresyonu, analjezik, öforik ve sedatif etkilerine tolerans gelişir. Ancak ilacın miyozis ve konstipasyon yapıcı etkilerine karşı tolerans gelişmez. Fiziksel ve psikolojik bağımlılık ilacın uzun süreli kullanımı sonucunda ortaya çıkar. Yoksunluk, kişinin aktivitesini kısıtlayan bir dizi otonomik, motor ve fizyolojik yanıtı neden olur ve hastanın dayanamayacağı kadar ağır olabilir. Ancak ölüme neden olacak kadar ağır belirtiler nadiren ortaya çıkar.

Kontrendikasyonları :

- Kafa travması: Travma sonucu kafa içi basıncında artma, solunum depresyonu ve midriyazis gelişmesi muhtemeldir, kusma olabilir; morfin bunları (midriyazis hariç) arttırır. Ayrıca morfinin yapacağı mental bulanıklık, miyozis ve kusma travma sonucu meydana gelen lezyonun gelişimini izlemeyi zorlaştırır.
- Bilyer kanal ameliyatları ve safra kolikleri.
- Bronşiyal astım.

- Solunum rezervi düşük olan hastalar (amfizem, kifoskolyoz, obezite vb.); morfin solunum rezervini daha da düşürür ve tehlikeli düzeye indirir. Aşırı hiperkapni ve hipoksi sonucu koma gelişebilir.
- Konvülsif hastalıklar: Morfin omurilik üzerindeki stimulan etkisiyle konvülsiyonları şiddetlendirebilir.
- Deliryum tremens.
- Hamilelerde, emzirenlerde.
- Hipovolemi; morfin bu durumda kolayca dolaşım kollapsı ve şok oluşturabilir.
- MAO inhibitörleriyle tedavi olan hastalarda tedavi sırasında ve ilaç kesildikten 2 hafta sonraya kadar morfin kullanılmamalıdır. Bu ilaçlar morfinin yıkımını yavaşlatarak etkilerini potansiyelize ederler.
- Prostat hipertrofisi: morfin mesane üzerindeki etkisiyle bu hastalarda kolayca idrar retansiyonu yapabilir.

Yaşlı kimselerde morfin dozu azaltılmalıdır. Miksödemlilerde ve karaciğer yetersizliğinde de morfini azaltılmış dozda vermek gerekir. Böbrek yetersizliğinde morfinin eliminasyonu bozulmaz; fakat karaciğerde oluşan etkin morfin-6-glukuronat metabolitinin renal itrahi azalır ve bunun birikmesi sonucu aşırı doz belirtileri ortaya çıkabilir. Bu nedenle böbrek yetersizliğinde doz azaltılması tavsiye edilir. Hipotiroidi halinde morfinin etkilerine duyarlılık artmıştır (11).

IV.I.III. OPIOİD ANTAGONİSTLER

- A- Nalokson:** Saf opioid antagonistidir. Opioid analjezik agonistlerin etkilerini engeller veya geri çevirir. Naloksonun μ reseptörlerine affinitesi çok yüksek olmasına rağmen δ ve κ reseptörlerine affinitesi düşüktür.
- B- Naltrekson :** Etkileri naloksonun etkilerine benzer. Etki süresi naloksondan daha uzundur ve oral verildiğinde GİS absorpsiyonu iyidir.

Bu ilaçlar morfin ile birlikte verildiğinde, analjezi, öfori, miyozis, ince barsak spazmı, solunum depresyonu, hipotansiyon ve serebrospinal sıvı basıncı artması gibi çok önemli etkilerini antagonize ederler (10).

IV.II. NÖRAKSİYAL ANESTEZİ (14)

Spinal, caudal ve epidural bloklar ilk kez son yüzyılın başlarında cerrahi girişimler için kullanılmıştır. Bu santral bloklar kalıcı nörolojik hasarla ilgili giderek artan sayıda bildirimlerden önce, 1940'lara kadar, yaygın olarak kullanılmakta idi. Ancak 1950'lerde yapılan kapsamlı bir epidemiyolojik çalışma; bu blokların asepsiye dikkat edilerek deneyimli kişilerce yapıldığında ve yeni, daha güvenilir lokal anestezi kullanıldığında, komplikasyonların nadir olduğunu göstermiştir. Santral nöral blokların kullanımı tekrar başlamıştır ve günümüzde klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Spinal, kaudal ve epidural anestezi aynı zamanda nöraksiyel anestezi olarak da bilinir. Bu blokların hepsi tek seferlik enjeksiyon şeklinde veya bir kateterle aralıklı bolus veya devamlı infüzyon şeklinde uygulanabilir. Nöraksiyel anestezi anesteziistin yaklaşım seçeneklerini genişletir ve uygun durumlarda genel anesteziye alternatifler sağlar. Genel anesteziyle eş zamanlı olarak veya sonrasında postoperatif analjezi, akut ve kronik ağrı tedavisinde de kullanılabilirler.

Spinal kord :

Spinal kanal, etrafını saran yapılarla (menenksler) birlikte spinal kordu, yağ dokusu ve venöz pleksusu içerir. Menenksler üç kattan oluşur: Pia mater, araknoid mater ve dura mater; bunların hepsi kranyal bölgede de devamlılık gösterirler. Pia mater spinal korda sıkıca yapışmıştır, araknoid mater ise daha kalın ve yoğun yapıdaki dura matere yapışıktır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) subaraknoid aralıkta pia ve araknoid materler arasındadır. Spinal subdural aralık genellikle dura ve araknoid membranlar arasındaki sınırları iyi belirlenemeyen potansiyel bir boşluktur. Epidural aralık ise spinal kanal içinde dura ve ligamentum flavum arasında daha belirgin sınırlanmış bir boşluktur.

Spinal kord normalde erişkinlerde foramen magnumdan L1 seviyesine uzanır. Çocuklarda L3'de sonlanır ve yaş arttıkça yukarı çıkar. Her spinal seviyede anterior ve posterior sinir kökleri birleşirler ve C1'den S5'e kadar spinal sinirleri oluşturmak üzere intervertebral foramenlerden dışarı çıkarlar.

Nöraksiyal blokajın esas etki yeri sinir köküdür. Uygulanacak ilaç BOS içine (spinal anestezi) veya epidural aralığa (epidural ve kaudal anestezi) enjekte edilir ve sırasıyla subaraknoid veya epidural aralıktaki sinir köklerini etkiler. Posterior sinir köklerinin liflerinde nöral iletinin bloke edilmesi somatik ve visseral duyuyu engellerken, anterior sinir kök liflerinin blokajı efferent motor ve otonomik akışı engeller.

Endikasyonlar:

Boyun seviyesinin altındaki her türlü girişim için tek başına veya genel anestezi ile kombine nöraksiyal bloklar kullanılabilir. Nöraksiyal bloklar anestezi yöntemi olarak tek başlarına sıklıkla alt abdominal, inguinal, ürogenital, rektal ve alt ekstremitelerde uygulanmaktadır. Tüm göğüs, batin, pelvis ve alt ekstremitelerde cerrahilerinde genel anestezi ile kombine edilerek uygulanmaktadır.

Konrendikasyonlar:

Nöraksiyal anestezinin major konrendikasyonları; hastanın istememesi, koagülopati / kanama diyatezi, ciddi hipovolemi, kafa içi basınç artışı, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon ve ciddi stenotik valvüler kalp hastalığı veya ventrikül çıkışında tıkanıklıktır.

Komplikasyonlar :

A- Aşırı veya ters fizyolojik yanıtlar

- İdrar retansiyonu
- Yüksek blok
- Total spinal anestezi
- Kardiyak arrest
- Anterior spinal arter sendromu
- Horner sendromu

B- İğne/ kateter yerleşimine bağlı komplikasyonlar

- Travma

- Nöral hasar
- Kanama
- Yanlış yerleşim
- İnflamasyon
- Enfeksiyon

IV.III. OPIOİDLERİN İNTRATEKAL KULLANIMI

Wang ve arkadaşları 1979'da morfini intratekal bolus olarak, Onofrio ve arkadaşları ise ilerleyici kanserlere bağlı ağrılarda morfini intratekal infüzyon olarak kullanmışlardır. Opioidlerin yaygın ve uzamış ağrı kontrolünde intratekal kullanımına ait ilk kayıtlar bu çalışmalardır (5).

Opioid analjeziklerle ilgili birbirine yakın birçok çalışma göstermiştir ki intratekal verilen ilaçların akıbeti ilacın yağda çözünürlüğüne bağlı olarak değişmektedir. Ummenhofer WC ve arkadaşları (15) anestezize domuzlarda serebrospinal sıvı içine verilen morfin, fentanil, sufentanil, ve alfentanilin spinal aralık, epidural yağ dokusu ve plazmadaki konsantrasyonlarını ölçen bir dizi çalışma yapmışlardır. Sonuçlar intratekal analjezi için kullanılan opioidlere ait klinik özellikleri açıklayan farmakokinetik açıdan çoklu kompartman modelini ortaya koymuştur.

İntratekal uygulanan opioidlerin dağılımı :

İntratekal verilen opioidlerin hareketleri çok kompartmanlı ve komplekstir. Opioidler intratekal verildikten sonra 3 farklı yol izlerler.

1. Serebrospinal sıvı içinde kranyale doğru ilerlerler,
2. Spinal kord içine girerek beyaz maddede bulunan nonspesifik reseptörlerine veya arka boynuzdaki spesifik opioid reseptörlerine bağlanırlar.
3. Dura materi geçerek epidural alana girerler ve epidural yağ dokusunda birikirler. Epidural aralık ve spinal kordda bulunan opioidler venöz emilim yoluyla plazmaya karışırlar.

Lipofilik opioidler (fentanil ve sufentanil gibi) durayı hızla geçerler, epidural yağ dokusu tarafından tutulurlar ve hızla plazmaya alınırlar. Spinal korda girdiklerinde beyaz

maddedeki nonspesifik reseptörlere daha fazla olmak üzere arka boynuzdaki spesifik reseptörlere bağlanırlar, sonrasında plazmaya alınırlar. Bu dağılım şekli etki başlama süresinin kısa olmasına, daha dar bir alanda analjezi oluşmasına ve erken solunum depresyonuna yol açabilen rostral dağılımın az olmasına neden olur. Bunun aksine hidrofilik bir opioid olan morfin durayı daha yavaş geçer, epidural aralıkta epidural yağ dokusuna daha az bağlanır ve plazmaya daha yavaş geçer. Morfin aynı zamanda spinal korda girer ve nonspesifik reseptörlere daha az bağlanırken arka boynuzdaki spesifik reseptörlere büyük bir oranda bağlanır. Dolayısıyla plazmaya geçiş çok daha yavaş olur. BOS'dan sınırlı ve yavaş uzaklaşma morfinin BOS içinde daha uzun süre yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına neden olur. Bu da yavaş etki başlama süresi, fazla ve uzamış rostral dağılım (gecikmiş solunum depresyonu nedeni), geniş bir alanda analjezi oluşmasına ve etki süresinin uzun olmasına neden olur.

IV.IV. BİSPEKTRAL İNDEKS (BİS)

Elektroensefalogram (EEG) serebral korteks hücrelerinin oluşturduğu elektriksel potansiyellerin bir kayıdır. Elektroensefalografik bispektral indeks(BİS) anestezi ilaçlarının santral sinir sistemine hipnotik etkilerini kantitatif olarak gösteren bir cihazdır. Bispektral analiz EEG tarafından oluşturulan verileri toplar, bir dizi basamaklardan geçirir ve anestezi derinliği / hipnoz ile uyumlu tek bir sayı hesaplar. BIS skalası 0 (tam elektroensefalografik supresyon)'dan 100'e (uyanıklık) kadar olan boyutsuz bir skaladır.65-85 arasındaki değerlerin bir sedasyon ölçüsü olduğu savunulmakta ve genel anestezi için de 40-60 arası değerler önerilmektedir. Bundan dolayı BİS anestezi esnasında farkında olma veya yüksek doz ilaca ve buna bağlı yan etkilere maruz kalma riskini azaltırken anestezi için yeterli hipnoz seviyesini idame ettirmede daha az ilaç kullanımı ve dolayısıyla çabuk uyanma ve kısa derlenme süresini de sağlamaktadır. Kısacası BİS operasyon esnasında anesteziye kılavuzluk yapmakta ve tüm bu özelliklerinden dolayı dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (2,16,17).

BİS kendine özel elektrodların frontal bölgeye yapıştırılması ile monitörize edilerek kullanılan noninvaziv bir ölçüm yöntemidir.

V. MATERYAL METOD

Çalışma fakülte etik kurul izni alındıktan sonra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Ameliyathanesinde yapıldı. Çalışmaya ASA I-II sınıfı, 30-60 yaşları arasında, posterolateral torakotomi planlanan 30 olgu dahil edildi. Nörolojik hastalığı, kanama ve koagülasyon bozukluğu, lokal anesteziyelere ve narkotiklere bilinen alerjisi olanlar ve kombine vertebra anomalileri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olguların serviste ameliyattan bir gün önce ölçülen arter kan basıncı [sistolik(SAB), diyastolik(DAB), ortalama arter basıncı (OAB)] ve kalp atım hızı (KAH) kaydedildi ve bu değerler başlangıç değerleri olarak alındı.

Hastalar rasgele 15'şer kişilik iki gruba ayrıldı ve intratekal (İT) morfin grubundaki (n=15) hastalara lateral dekübitis pozisyonunda L3-4 aralığından intratekal 0.5 mg preservatifsiz morfin (5ml %0.9 NaCl içinde) verildi (1,9). II.grup (n=15) hastalara ise L3-4 aralığına tekabül eden cilt bölgesine lokal anesteziyel infiltrasyonu yapılarak bu olgular kontrol grubu olarak kullanıldı.

Ameliyathaneye alınan olgular elektrokardiyografi (EKG) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ile monitorize edildikten sonra, el sırtına 20 gauge İV kanül yerleştirilerek, 0.03 mg/kg midazolam ile premedike edildi. Tüm olgulara intratekal enjeksiyon öncesi 10mL/kg İV kristalloid verildi. İT morfin grubuna lateral dekübit pozisyonu verilip L3-4 aralığından 24 gauge spinal iğne ile intratekal mesafeye girilerek 0.5 mg preservatifsiz morfin 5ml %0.9 NaCl içinde 5-10 saniyede enjekte edildi. Kontrol grubunda ise aynı pozisyonda aynı hazırlıktan sonra sadece cilde lokal anesteziyel infiltrasyonu yapıldı.

İtratekal enjeksiyondan sonra her iki grubun anestezi indüksiyonu 2mg/kg propofol, 2µg/kg fentanil ile sağlanarak, 0.1mg/kg veküronyum verildikten sonra hastalar çift lümenli endobronşiyal tüp ile entübe edildi. Olgulara FiO₂ %50 olacak şekilde O₂-hava karışımı solutuldu. Anestezi idamesine ise 10mg/kg/dk propofol ve 0.25µg/kg/dk remifentanil infüzyon dozları ile başlandı. İndüksiyon sonrasında tüm olgulara arter kanülü takılıp invaziv arter kan basıncı (IAKB) takibi yapıldı. Ayrıca tüm olguların hipnoz seviyesi BIS (BIS Quatro, Aspect Medical Systems, USA) ile monitorize edilip propofol infüzyonu BIS 40-50 düzeyinde olacak şekilde titre edildi.

Peroperatif herhangi bir zamanda, BİS 40-50 düzeyinde iken KAH ve OAB'de başlangıç değerlerine göre %20'lik artış yetersiz analjezi bulguları olarak değerlendirildi ve bu durum remifentanil dozunun 0.1µg/kg/dk arttırılmasıyla düzenlendi. OAB başlangıç değerlerine göre % 20 düştüğünde öncelikle sıvı replasmanı yapıldı. Yeterli sıvı replasmanına cevap vermeyen hipotansiyon durumunda remifentanil infüzyon dozu azaltıldı.

Remifentanil infüzyonu kesilmesine karşın devam eden hipotansiyon durumunda vazopressör ajan desteği yapıldı. Çalışma boyunca hastaların KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO₂ değerleri preoperatif, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 5. dk ve ameliyat boyunca 10 dakikalık aralıklarla ölçülüp kaydedildi.

Ameliyat bitiminde propofol tüketimi mg/kg/saat, remifentanil tüketimi µg/kg/saat olarak hesaplanıp kaydedildi. Olguların postoperatif derlenme süreci "Modifiye Aldrete derlenme skoru" (MADS) ile değerlendirildi (Tablo 2). Bu süre içinde erken postoperatif komplikasyonlar, ağrı seviyesi "Verbal Analog Skala" (VAS) ("0-10") ve analjezik gereksinimi kaydedildi. Olguların uyanma VAS>3 ise 100 mg tramadol iv yapıldı. VAS ≤3 olana dek 20 mg meperidine iv dozları 10' ar dk ara ile verildi. Postoperatif analjezi, hasta kontrollü intravenöz morfin analjezisi ile sağlandı.

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verildi, gruplararası bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesinde student's t-test, iki grup arasındaki zaman içinde değişen parametrelerin istatistiksel değerlendirilmesinde ANNOVA (varyans analizi) testi, nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde ki- kare testi kullanıldı. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Tablo 2: Modifiye Aldrete Derlenme Skoru (18,19)

Aktivite (emirle veya serbest hareketle)	4 ekstremitte	2 puan
	2 ekstremitte	1 puan
	0 ekstremitte	0 puan
Solunum	Derin soluk alabilme ve rahat öksürebilme	2 puan
	Dispne, yüzeysel, sınırlı soluk alıp verme	1 puan
	Apneik	0 puan
Dolaşım	Kan basıncı \pm 20 mmHg preanesteziik dönem	2 puan
	Kan basıncı \pm 20 – 50 mmHg preanesteziik dönem	1 puan
	Kan basıncı \pm 50 mmHg preanesteziik dönem	0 puan
Şuur	Tam uyanık	2 puan
	Seslenerek uyandırılıyor	1 puan
	Yanıt yok	0 puan
O₂ saturasyonu	Oda havasında > % 92	2 puan
	% 90 SpO ₂ için O ₂ inhalasyonu gerekli	1 puan
	O ₂ desteği ile < % 90	0 puan

Aldrete skoru 9 puana ulaştığında hastalar derlenme odasından servise gönderilebilir.
(Aldrete skorlamasında ağrı ve bulantı- kusma değerlendirmesi yoktur.)

VI. BULGULAR

1. Demografik veriler

İT Morfin grubu ve Kontrol grubu olarak iki gruba ayrılan hastaların; yaş ve boy ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 3). Her iki grubun kilo dağılımlarına bakıldığında istatistiksel farklılık olduğu görüldü ($P < 0,05$).

Tablo 3: Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

	İT Morfin (n=15)	Kontrol (n=15)	P
	Ort ±SS	Ort ±SS	
Yaş (yıl)	46±14,34	42,26±14,11	P> 0,05
Boy (cm)	166,93±7,89	168,66±8,03	P>0,05
Kilo (kg)	68,06±12,57	78,60±12,86	P=0,03
Kadın	8	6	P>0.05
Erkek	7	9	
ASA	I	13	P<0.05
	II	2	

Her iki grubun operasyon süreleri ve uygulanan ameliyatla ilgili veriler Tablo 4' te sunulmuştur.

Tablo 4: İT Morfin grubu ve Kontrol grubunun Ameliyat süreleri ve uygulanan ameliyat özellikleri

	İT Morfin grubu	Kontrol grubu
Ameliyat süresi (dk)	156±52.48	163±48.84
Ameliyat	Lobektomi 9 Segmentektomi 5 Metastazektomi 1	Lobektomi 7 Segmentektomi 4 Metastazektomi 2 Wedge rezeksiyon 2

2. Perioperatif anestezi ve analjezik ajan tüketimi:

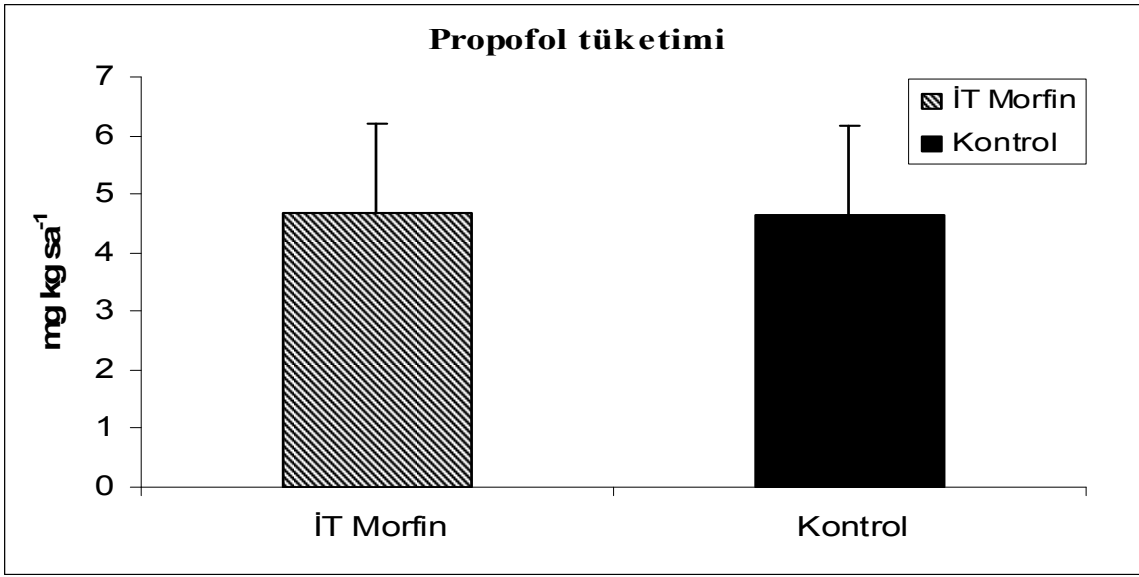
Çalışmada her iki grubun anestezi idamesi propofol infüzyonu, analjezik gereksinimi ise remifentanil infüzyon ile sağlanmıştı. Operasyon sonunda propofol tüketimi mg/kg/saat, remifentanil tüketimi ise µg/kg/saat olarak hesaplanıp kaydedildi.

İT Morfin grubunda propofol tüketimi en fazla 7,318 mg/kg/saat, en az 2,78 mg/kg/saat, ortalama $4,68 \pm 1,52$ mg/kg/saat idi. Kontrol grubunda ise en fazla 8,52 mg/kg/saat, en az 2,14 mg/kg/saat, ortalama $4,66 \pm 1,49$ mg/kg/saat idi. Her iki grup propofol tüketimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P > 0,05$) (Tablo 5) (Grafik 1).

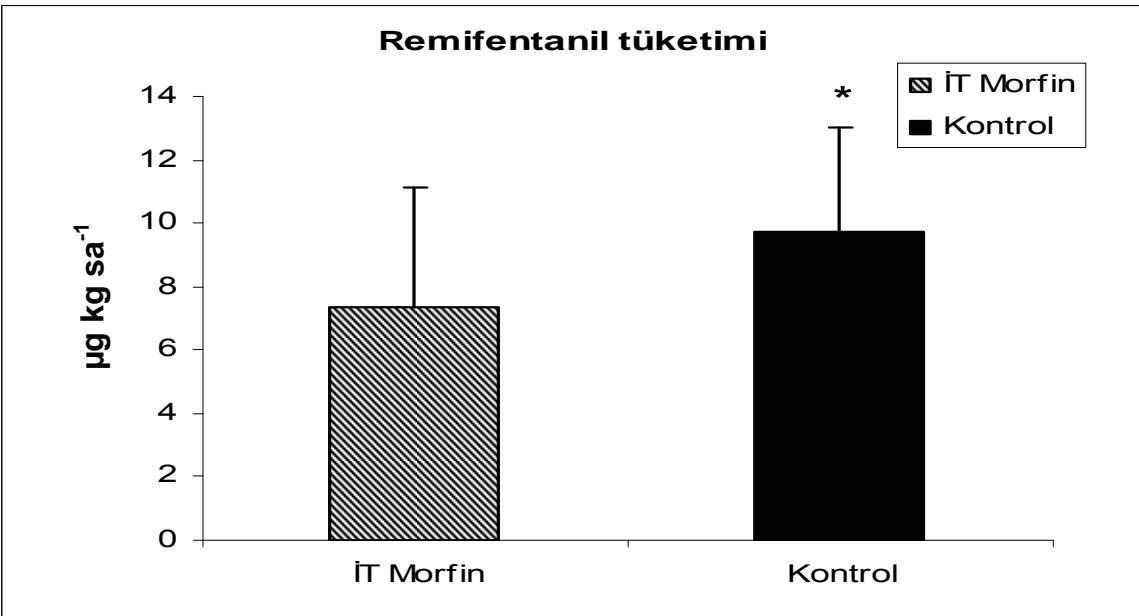
Remifentanil tüketimi İT Morfin grubunda en fazla 15,267 µg/kg/saat, en az 2,760 µg/kg/saat, ortalama 7,33 µg/kg/saat, kontrol grubunda ise en fazla 16,141 µg/kg/saat, en az 3,59 µg/kg/saat ortalama 9,73 µg/kg/saat idi. Her iki grup göz önüne alınarak remifentanil tüketimi açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunun remifentanil tüketiminin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($P < 0,05$) (Tablo 5) (Grafik 2).

Tablo 5: Propofol ve remifentanil tüketimi açısından her iki grubun karşılaştırılması

	İT Morfin	Kontrol	P
	Ort ±SS	Ort ±SS	
Propofol (mg/kg/saat)	4,68±1,52	4,66±1,49	P>0,05
Remifentanil (µg/kg/saat)	7,33±3,80	9,73±3,25	P= 0,03



Grafik 1: Propofol tüketimi açısından her iki grubun karşılaştırılması



*P < 0.05

Grafik2: Remifentanil tüketimi açısından her iki grubun karşılaştırılması

3- Derlenme süreci:

Tüm olguların postoperatif derlenme süreci Modifiye Alderete Derlenme Skoru (MADS) ile değerlendirildi. Her iki grupta da MADS ≥ 9 'a ulaşana kadar geçen süreler kaydedildi. Her iki grubun MADS ≥ 9 'a ulaşma süreleri karşılaştırıldığında İT Morfin grubunda bu sürenin daha kısa olduğu tespit edildi ($P < 0,05$)(Tablo-6)

Aynı zamanda derlenme süresi boyunca grupların erken postoperatif VAS değerleri ve analjezik gereksinimleri de takip edilerek kaydedildi. VAS değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında İT Morfin grubunda erken postoperatif VAS değerleri anlamlı olarak düşük bulundu ($P < 0,0001$) (Tablo 6).

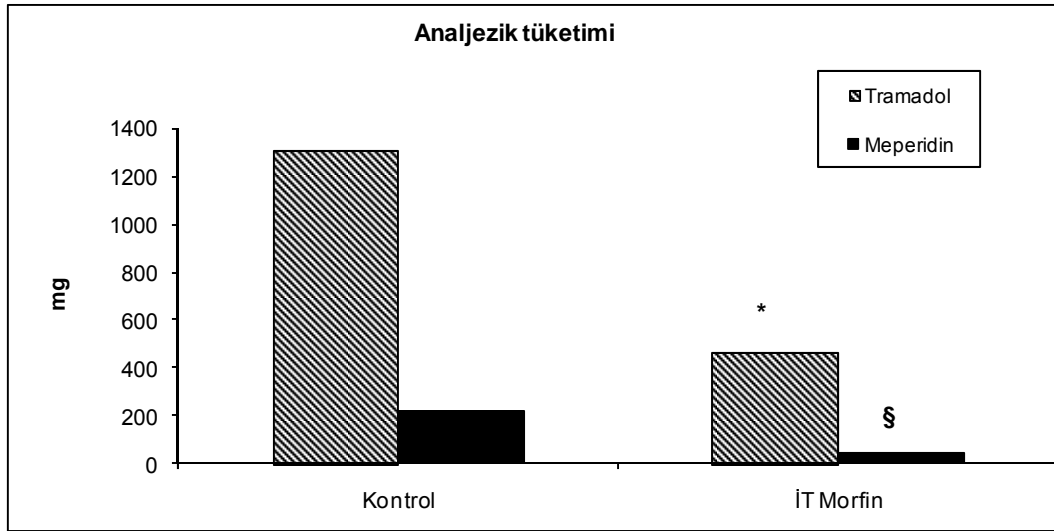
Derlenme sürecindeki analjezik tüketimi İT morfin grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Hem tramadol ($P=0.004$), hem de meperidin ($P = 0.02$) tüketimleri İT Morfin grubunda daha düşüktü (Tablo 7) (Grafik 3).

Tablo 6: Olguların postoperatif derlenme sürecinde VAS ve MADS ≥ 9 'a ulaşma süreleri

	İT Morfin	Kontrol	P
	Ort \pm SS	Ort \pm SS	
MADS ≥ 9' a ulaşma süresi (dk)	10,06 \pm 7,43	15,33 \pm 7,89	P=0,002
VAS (0-10)	3,93 \pm 1,83	8,13 \pm 1,40	P<0,0001

Tablo 7: Derlenme sürecindeki analjezik tüketimi

	Tramadol (mg)	Meperidine (mg)
İT morfin	400	40
Kontrol	1300	220
P	0.0004	0.02



Grafik 3: Postop erken derlenme süresince her iki grubun analjezik tüketimi

*P = 0.0004 Gruplar arası tramadol tüketimi karşılaştırılması

§P = 0.02 Gruplar arası meperidin tüketimi karşılaştırılması

4. Kalp atım hızı (KAH) değerleri (vuru/dk)

Peroperatif KAH ve OAB' ları çalışma protokolü gereğince remifentanil infüzyonu ile sabit bir aralıkta tutulduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

Preoperatif, induksiyon sonrası ve entübasyon sonrasında kaydedilen KAH değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($P > 0,05$).

Grup içi karşılaştırmada da her iki grupta dönemlere göre anlamlı fark saptanmadı ($P > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: KAH değerleri (vuru/ dk)

	İT morfin	Kontrol	Gruplararası karşılaştırma
	Ort ±SS	Ort ±SS	
Preoperatif	81,53±14,20	82,00±8,54	P>0,05
İndüksiyon sonrası	82,06±12,07	83,80±14,83	P>0,05
Entübasyon sonrası	86,80±18,64	84,00±18,98	P>0,05
Grup içi karşılaştırma	P>0,05	P>0,05	P>0,05

5. Ortalama arter basıncı (OAB) değerleri (mmHg)

Olguların preoperatif dönemde ve entübasyon sonrası 5. dakikada ölçülen OAB' ları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P>0,05).

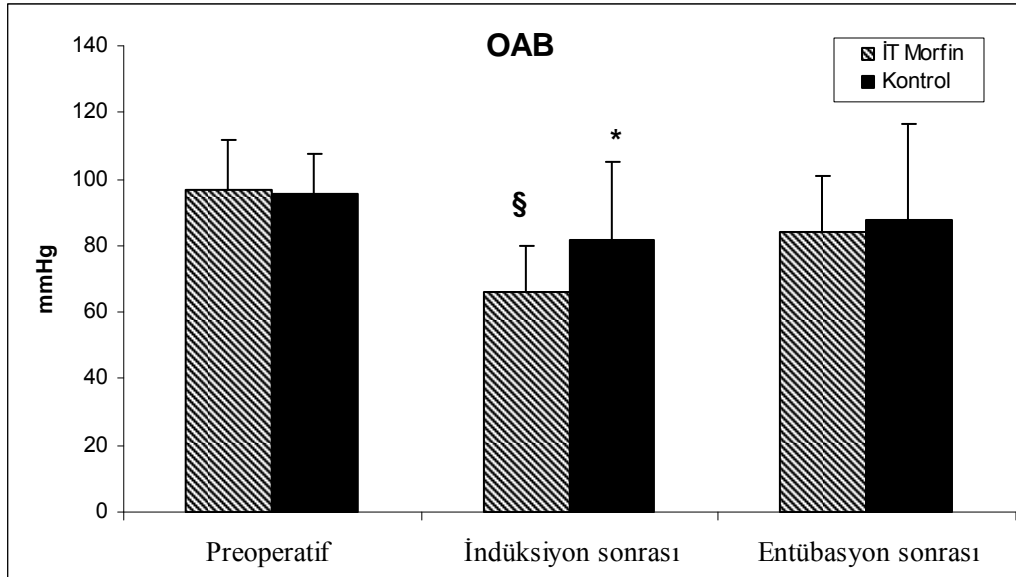
İndüksiyon sonrası dönemde ise İT Morfin grubunda Kontrol grubuna göre OAB'nın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (P=0.011) (Tablo 9) (Grafik 4).

Grup içi karşılaştırmada İT Morfin grubunda indüksiyon sonrası ölçülen OAB'ı preoperatif dönem (P< 0.001) ve entübasyon sonrası döneme (P< 0.05) göre düşük bulundu (P<0.05). Preoperatif dönem ile entübasyon sonrası dönem arasında anlamlı fark bulunmadı (P>0.05). Kontrol grubunda yapılan grup içi karşılaştırmada dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P>0,05) (Tablo 9).

Heriki gruptan birer hastaya 5mg efedrin verildi.

Tablo 9: OAB değerleri (mmHg)

	İT morfin	Kontrol	Gruplar arası karşılaştırma P
	Ort ±SS	Ort ±SS	
Preoperatif	96,93±14,68	95,33±12,02	0.74
İndüksiyon sonrası	68,067±11,865*§	82,13±23,41	0.011
Entübasyon sonrası	84,33±16,33	87,73±29,02	0.69



Grafik 4: Her iki grubun preoperatif, indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası OAB değerlerinin karşılaştırılması.

*P< 0,001. Grup içi preoperatif dönem ile karşılaştırma

§P<0,01. Grup içi entübasyon sonrası dönem ile karşılaştırma

6. Yan etkiler

Çalışmamızda tüm olguları yan etkiler açısından derlenme süreci ve postoperatif 24 saatlik süreç olmak üzere iki dönemde değerlendirdik. Her iki grubun derlenme döneminde görülen yan etki verileri tablo 10'da sunulmuştur.

İki grup arasında erken dönem yan etkiler açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Tüm olgulara idrar sondası takılı olduğu için idrar retansiyonu açısından hastalar değerlendirilmeye alınmamıştır.

Tablo 10: Derlenme sürecinde görülen yan etkiler

	İT Morfin	Kontrol
Bulantı / Kusma (n)	1	0
Kaşıntı (n)	1	0
Solunum depresyonu (n)	0	0

Postoperatif 24 saatlik süreçte kaydedilen yan etkiler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Postoperatif 24 saatte görülen yan etkiler

	İT Morfin	Kontrol
Bulantı/Kusma (n)	3	4
Kaşıntı (n)	2	0
Solunum depresyonu (n)	1	0

VII. TARTIŞMA

Bu çalışmada posterolateral torakotomi ile akciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda preoperatif intratekal 0.5 mg morfin uygulaması ile; peroperatif kalp atım hızının değişmediği, anestezi induksiyonu sonrasında arter kan basıncının düştüğü, operasyon boyunca kullanılan propofol miktarı değişmezken remifentanil tüketiminin azaldığı ve derlenmenin daha hızlı olduğu bulunmuştur.

İT opioidlerle ilgili yapılan çalışmaların çoğunda intratekal opioidlerin postoperatif analjezi üzerine etkileri ve yan etkileri araştırılmış, diğer az bir kısmında ise postoperatif analjezi yanında, stres yanıt ve peroperatif hemodinamik değişiklikler değerlendirilmiştir (20).

N. Manson ve arkadaşları (6) torakotomilerde intratekal morfin (0.2mg) ve sufentanil (0.02 mg) kombinasyonunun postoperatif ağrıya etkisini araştırdıkları çalışmalarında hem peroperatif hem de postoperatif ilk 24 saat analjezik ihtiyacının anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. Yine benzer bir çalışmada N. Liu ve arkadaşları (1) torakotomilerde intratekal yoldan morfin (0.5 mg), sufentanil (0.05 mg) ve bunların kombinasyonlarını (0.5 mg morfin+ 0.05 mg sufentanil) uyguladıkları 3 grup olguda benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

İT opioidlerin postoperatif analjezi sağlaması yanında peroperatif anestezi ajan gereksinimini de azalttığı yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (21,22). Swenson ve arkadaşları (22) alt batin cerrahisinde intratekal sufentanilin isofluran gereksinimini azalttığını gösterirken, Cohen ve arkadaşları (21) da torakotomilerde induksiyon sonrası uyguladıkları İT morfinin (12 µg/ kg) intraoperatif enfluran gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Cohen ve arkadaşları enfluran titrasyonunu klinik verilere (OAB ndaki değişiklikler) göre ayarlamışlardır. Agarwal ve arkadaşları (2) ise epidural bupivacainin intraoperatif propofol tüketimine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, epidural + genel anestezi kombinasyonu uyguladıkları olgularında propofol infüzyonunu BIS münitörizasyonu ile ayarlamışlar ve epidural bupivacainin, yeterli anestezi derinliğini sağlamak için gerekli propofol ve fentanil gereksinimini azalttığı sonucuna varmışlardır. Nöroaksial anestezide duyuşal ve motor afferent impulşların nöronal iletisi inhibe edildiği için algılanan ağrılı uyaran miktarının az olması ve dolayısıyla anestezi ajan gereksiniminde azalmaya yol açmasının kaçınılmaz olduğunu vurgulamışlardır.

Biz bu çalışmada İT yoldan uyguladığımız morfinin etkinliğini belirlemek için hastaların peroperatif propofol ve remifentanil tüketimlerini kaydettik. Epidural bupivakain uygulayan Agarwal ve arkadaşları'ndan (2) farklı olarak İT Morfin uyguladığımız çalışma grubu ile kontrol grubunun peroperatif propofol tüketimlerini farksız bulduk.

Çalışmamızda remifentanil tüketimi ise İT morfin grubunda anlamlı düzeyde azalmış bulundu. Bu sonuç hem N.Manson ve arkadaşlarının (6) hem de N. Liu ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışma ile uyumlu idi. Her iki çalışmada da bizim çalışmamızdan farklı olarak sufentanilin etkisinin hızlı başlamasından ve morfinin de uzun süren etkisinden yararlanmayı amaçlayarak İT morfin ve sufentanili kombine ederek kullanmışlardır.

İT morfin dozu ameliyatın tipine göre değişmektedir. Örneğin laparoskopik ameliyatlarda 0,1 mg morfin ile etkili analjezi sağlanmakta iken batın cerrahisi ve torasik cerrahi gibi ameliyatlarda ise daha yüksek doza ihtiyaç duyulmaktadır (3). Kardiyak cerrahide ise 2mg gibi çok daha yüksek dozlar kullanılmaktadır (20). Yapılan birçok çalışma ile 0,5 mg intratekal morfinin torakotomiler için yeterli analjezi sağladığı ve en az yan etkiyi oluşturduğu tespit edilmiştir (5).

İT opioidler postoperatif analjezi ve hemodinamik stabilite sağlamanın yanında peroperatif nöroendokrin yanıtı da baskılamaktadır(20). S. Karaman ve arkadaşlarının (20) abdominal histerektomilerde 5 µg/kg dozunda uyguladıkları İT morfinin perioperatif hemodinami, postop analjezi ve stres yanıtı etkisini araştırdıkları çalışmalarında propofol-remifentanil indüksiyonundan sonra ortalama arter basıncını hem İT morfin hem de kontrol grubunda düşürdüğü, ancak iki grup arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını bildirmişlerdir.

Conway ve arkadaşları (23) işlem öncesi volüm replasmanı yapmadan İT meperidin, meperidin-bupivakain ve hiperbarik bupivakain uyguladıkları 3 grup olgu üzerinde yaptıkları çalışmalarında OAB'nın sırasıyla 5dk, 3dk ve 1dk içinde belirgin olarak düştüğünü gözlemlemişlerdir.

Çalışmamızda preoperatif, indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrasında kaydedilen KAH değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. OAB' larında ise İT morfin uyguladığımız grubun indüksiyon sonrası OAB değerleri düşük bulundu. Preoperatif dönem ve entübasyon sonrası dönemlerde ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Bu çalışmada anestezi indüksiyonu için uygulanan propofol ve fentanil dozu her iki gruptaki olgularda sabit olup BiS değerlerinden bağımsız olarak verilmiştir. Agarwal ve arkadaşlarının (2) epidural bupivakainin, indüksiyonda (BİS monitorizasyonu eşliğinde) propofol miktarını belirgin olarak düşürdüğünü gösterdikleri çalışmaları göz önüne alındığında İT morfin grubunda indüksiyonda gereğinden fazla propofol kullanmış olabileceğimiz yada morfinin hipotansif etkisinin İT verildiğinde propofolün hipotansif etkisiyle potansiyelize olabileceği ve bu nedenle indüksiyonda kontrol grubuna göre arter kan basıncında daha belirgin bir düşüşe neden olmuş olabileceğimizi düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ekstübasyon sonrasında olgular derlenme ünitesine alındı. Olguları derlenme ünitesinden çıkarma kriteri olarak Modifiye Aldrete Derlenme Skoru ≥ 9 (MADS ≥ 9) kullanıldı. MADS ≥ 9 olan hastalar derlenme odasından servise çıkarıldı. Yapıcı ve arkadaşları (24) koroner arter cerrahisinde (CABG) İT morfin uygulamasının, etkili postoperatif analjezi sağlaması yanında ekstübasyon ve yoğun bakımda kalış süresini kısalttığını bildirmişlerdir. Yine CABG' lerede yapılan bir çalışmada Bowler ve arkadaşları (25) İT morfin uygulamasının ekstübasyon zamanını kısalttığını fakat yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini değiştirmedini tespit etmişlerdir. Biz çalışmamızda farklı olarak hastaların erken postoperatif dönemde derlenme süreçlerini takip ettik ve MADS ≥ 9 puana ulaşma sürelerini kaydettik. İT morfin grubunda bu süreler kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Kısa derlenme süresini İT morfinin yeterli analjezi sağlamasına ve peroperatif analjezik ihtiyacını azaltmasına bağlamaktayız.

Hastaların postoperatif VAS değerlerinin ve analjezik gereksinimlerinin azaldığı İT opioidlerle yapılan tüm çalışmalarda ortak sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır Karaman ve arkadaşları (20) da çalışmalarında 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ İT morfinin postop 20 saat boyunca VAS skorunu ve analjezik ihtiyacını azalttığını bildirmişlerdir. Manson ve arkadaşları (6) ise İT sufentanil-morfin kombinasyonunun etkin olduğu süreyi tespit etmek için çalışmalarını 72 saate yaymışlar ve postop VAS değerleri ve analjezik gereksinimini erken postoperatif derlenme dönemi de dahil olmak üzere ilk 24 saat boyunca düşük bulmuşlardır.

Bu çalışmada da derlenme süresi boyunca grupların erken postoperatif VAS değerleri ve analjezik gereksinimleri takip edilerek kaydedildi. Diğer çalışmalarla benzer olarak İT morfin grubunda erken postoperatif VAS değerleri ve analjezik gereksinimi anlamlı olarak düşük bulundu.

Tek doz İT opioid uygulaması, yan etkilerinin olabileceği iddiaları nedeniyle, geçen yüzyılda postoperatif ağrı kontrolünde epidural opioidler kadar popülerite kazanmayı başaramamıştır (3). Son zamanlarda ise özellikle kardiyo-torasik cerrahi olmak üzere major cerrahi girişimlerde intratekal opioid analjezisi başarı ile uygulanmaktadır (1). 7 yıl süren ve yaklaşık 6000 hastayı kapsayan geniş çaplı araştırmada Gwartz ve arkadaşları (3) çeşitli cerrahi operasyonlarda hastalara preop farklı dozlarda İT morfin uygulamışlardır. Sonuçta postop ilk 24 saat akut ağrıda etkili bir yöntem olduğu görülmüş ve % 85 in üzerinde hasta memnuniyeti sağlanmıştır. Ayrıca oluşan yan etkilerin kabul edilebilir, kolay kontrol edilebilir olduklarını, ciddi ve hayatı tehdit edici boyuta ulaşmadıklarını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada görülen yan etkileri, derlenme süreci ve postoperatif 24 saatlik süreç olmak üzere iki dönemde değerlendirdik. Derlenme süresince İT morfin grubunda bir hastada tedavi gerektirecek bulantı ve kusma, bir hastada da kaşıntı tespit ettik. Postop 24 saatlik dönemde İT morfin grubunda 3 hastada, kontrol grubunda 4 hastada bulantı-kusma, kaşıntı ise sadece İT Morfin grubunda iki hastada görüldü. İT Morfin grubundaki bir olguda postop 8. saatte naloksan infüzyonuna yanıt veren solunum depresyonu gözlenmiştir.

VIII. SONUÇ

Çalışmamızda 0,5 mg tek doz İT Morfin uyguladığımız olgularda, peroperatif remifentanil tüketimi, postoperatif erken dönemde VAS değerleri ve analjezik gereksinimi azalmış, olguların derlenme süreleri kısalmıştır; ancak peroperatif propofol tüketimi her iki grupta da değişmemiştir. İT Morfin grubunda induksiyon sonrasında arter kan basıncı belirgin olarak düşerken kontrol grubunda değişmemiştir. Her iki grup göz önüne alındığında yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

İT Morfin uygulamasının torakotomilerde etkili, güvenilir, kolay uygulanabilir bir analjezi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

IX. KAYNAKLAR

- 1) Liu N, Kuhlman G, Dalibon N, Moutafis M, Levron JC, Fischer M. A randomized, double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus I.V morphine patient-controlled analgesia for postthoracotomy pain. *Anest Analg* (2001) 92:31-6
- 2) Agarwal A, Pandey R, Dhiraaj S, et al. The effect of epidural bupivacaine on induction and maintenance doses of propofol (Evaluated by bispectral index) and maintenance doses of fentanyl and vecuronium. *Anesth Analg* 2004;99:1684-8
- 3) Gwartz HK, Young JV, Byers RS, Alley C, et al. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: Seven years experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg* 1999;88:599-604
- 4) Brill S, Gurman GM, Fisher A. A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. *Eur J Anaesthesiol* 2003 Sep;20(9):682-9
- 5) Ratmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005;101:30-43
- 6) Mason N, Gondret R, Junca A, Bonnet F. Intrathecal sufentanil and morphine for post-thoracotomy pain relief. *Br J Anesth* 2001;86:236-40
- 7) Ssudarshan G, Browne B.L, Matthews JNS, Conacher ID. Intrathecal fentanyl for post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 1995;75:19-22
- 8) McCorry C, Diviney D, Moriarty J, Luke D, Fitzgerald D. Comparison between repeat bolus intrathecal morphine and an epidurally delivered bupivacaine and fentanyl combination in the management of post-thoracotomy pain with or without cyclooxygenase inhibition. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;607-611
- 9) Madi-Jebara S, Adaime C, Yazigi A, Hayek FHG, et al. Thoracic epidural and intrathecal analgesia have similar effects on pain relief and respiratory function after thoracic surgery. *Canadian J Anesth* 2005;52:7, 710-716

- 10) Kalant H, Grant DM, Mitchell J. (2007) Principles of Medical Pharmacology. Seventh edition. Canada, Part III / 19:236-251
- 11) Kayaalp S.O.(2000) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. II. Cilt, s. 981-1002
- 12) Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. (1997) Pharmacology,p. 133-142
- 13) Goodman and Gilman'sThe pharmacological Basis of Therapeutics. Eleventh edition. Mc Graw-Hill Medical Publishing Division (2006). Chapter 21
- 14) Morgan G.E, Mikhail S.M, Murray JM Clinical Anesthesiology.Third edition.(2002) p. 253-82
- 15) Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. Anesthesiology 2000;92:739-53
- 16) Park H, Kim YL, Kim CS, Kim SD, Kim HS. Changes of bispectral index during recovery from general anesthesia with %2 propofol and remifentanil in children. Pediatric Anesthesia 2007;17:353-357
- 17) Iselin-Chaves AI, Flaishon R, Sebel PS, Howell S, et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness and the bispectral index Anesth Analg 1998;87:949-955.
- 18) Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, Thiel V, Fries M. Emergence and early cognitive function in the elderly after xenon or desflurane anaesthesia: a double-blinded randomized controlled trial. Br J Anaesth 2007;98:756-62
- 19) Jensen K, Kehlet H, Lund CM. Post-operative recovery profile after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, observational study of a multimodal anaesthetic regime. Acta Anaesthesiol Scand 2007;51: 464-471
- 20) Karaman S, Kocabas S, Uyar M, Zincircioglu C, Firat V. Intrathecal morfin: Effects on perioperative hemodinamics, postoperative analgesia and stres response for total abdominal hysterectomy. Advances in Therapy 2006;23:295-306

- 21) Cohen E, Neustein SM. Intrathecal morfin during thoracotomy, Part I : effect on intraoperative enflurane requirements. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993;7:154
- 22) Swenson JD, Hullander RM, Leivers D. Effect of intrathecal sufentanyl on isoflurane requirements during lower abdominal surgery. J. Clin Anesth 1995 sep;7(6):477-80
- 23) Conway F, Critchley LAH. A comparison of the hemodynamic effects of intrathecal meperidine-bupivacaine mixture and hyperbaric bupivacaine. Can J Anaesth 1996/43-1p.23-9
- 24) Yapici D, Altunkan ZO, Atici S, Bilgin E, Doruk N, Cinel İ. Postoperative effects of low-dose intrathecal morfin in coronary artery bypass surgery. J Card Surg 2008;23:140-145
- 25) Bowler I, Djaiani G, Abel R, Pugh S, Dunne J. A combination of intrathecal morfin and remifentanil anesthesia for fast-track cardiac anesthesia and surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002;16:709-714