



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

**AKCİĞER REZEKSİYONU UYGULANAN HASTALARA
FARKLI DOZLARDA UYGULANAN SPİNAL MORFİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Volkan OKBAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mediha TÜRKTAN

ADANA - 2022



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**AKCİĞER REZEKSİYONU UYGULANAN HASTALARA
FARKLI DOZLARDA UYGULANAN SPİNAL MORFİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Volkan OKBAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mediha TÜRKTAN

ADANA - 2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda her zaman yanımda olan ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgisi, becerisi, deneyimi, iş ahlakı ve azmi ile bana örnek olan Doç. Dr. Mediha TÜRKTAN'a,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca bana olan katkıları nedeniyle başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Abdulkadir Geylan IŞIK'a, Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ'e, Prof. Dr. Hayri Tevfik ÖZBEK'e, Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ'e, Prof. Dr. Mehmet ÖZALEVLİ'ye, Prof. Dr. Hasan Murat GÜNDÜZ'e, Doç. Dr. Ersel GÜLEÇ'e, Doç. Dr. Zehra HATİPOĞLU'na, Doç. Dr. Ebru BİRİCİK'e, Doç. Dr. Feride KARACAER'e, Dr. Öğr. Üyesi Murat Türkeün ILGINEL'e ve Dr. Öğr. Üyesi Demet LAFLI TUNAY'a,

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı çatısı altında birlikte çalıştığım, değerli araştırma görevlisi dostlarıma, birlikte görev aldığım tüm hemşire, anesteziyoloji teknisyeni ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında her konuda beni sonsuz destekleyen, karşılıksız seven, güvenen, hem ailem hem en yakın arkadaşlarım olan annem Ayşe OKBAZ'a, babam Mehmet OKBAZ'a, abim Abdulkerim OKBAZ'a,

Tez hazırlama sürecinde sevgisi ve desteğiyle tüm zorlukları aşmamda yardımcı olan, her zaman yanımda olan sevgili eşim Gökçe Sultan YÜCEL OKBAZ'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Volkan OKBAZ

ADANA, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Video Yardımlı Toraks Cerrahisi (VATS)	2
2.1.1 Video Yardımlı Toraks Cerrahisi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.....	2
2.1.2 Video Yardımlı Toraks Cerrahisinde Anestezi Yönetimi.....	4
2.1.3 Video Yardımlı Toraks Cerrahisinde Postoperatif Analjezi.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Araştırmanın Özellikleri	25
3.2 İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	28
4.1 Ameliyat Verileri	29
4.2 Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	30
4.3 Ameliyat Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	31
4.4 İntraoperatif Hemodinamik Değerlerin İncelenmesi	31
4.4.1 Sistolik Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	31
4.4.2 Diyastolik Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi ..	33
4.4.3 Ortalama Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi	34
4.4.4 Kalp Hızı Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi	36
4.5 Postoperatif Hemodinamik Değerlerin İncelenmesi.....	37
4.5.1 Sistolik Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	37
4.5.2 Diyastolik Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi ..	38
4.5.3 Kalp Atım Hızı Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi	39

4.5.4	FiO ₂ Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	40
4.5.5	SpO ₂ Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	41
4.5.6	Solunum Sayısı Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	42
4.5.7	VAS (Dinlenme) Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	43
4.5.8	VAS (efor) Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi.....	44
4.5.9	PCA Morfin Dozu Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi	45
4.5.10	Yan Etki Değişkeninin Gruplara Göre İncelenmesi	46
4.5.11	Sedasyon Skoru Değişkenlerinin Gruplara Göre İncelenmesi	48
4.5.12	Ek Analjezi İhtiyacının Gruplara Göre İncelenmesi.....	49
5.	TARTIşMA.....	51
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	60
7.	KAYNAKLAR.....	63

TABLÖLAR

Tablo No		Sayfa No
Tablo 1.	Hastaların demografik özellikleri	28
Tablo 2.	Ameliyat verilerine ait istatistikler	29
Tablo 3.	Ameliyat türü ve ek hastalığa ilişkin istatistikler	29
Tablo 4.	Cinsiyet, ASA skoru, yaş ve boy değişkenlerinin gruplara göre dağılımı ...	30
Tablo 5.	Ameliyat verilerinin gruplara göre dağılımı	31
Tablo 6.	Grupların intraoperatif sistolik arter basınç değerleri.....	32
Tablo 7.	Grupların intraoperatif diyastolik arter basınç değerleri	33
Tablo 8.	Grupların intraoperatif ortalama arter basınç değerleri	35
Tablo 9.	Grupların intraoperatif kalp atım hızı değerleri.....	36
Tablo 10.	Postoperatif sistolik arter basınç değerlerinin incelenmesi	37
Tablo 11.	Postoperatif diyastolik arter basınç değerlerinin incelenmesi	38
Tablo 12.	Postoperatif kalp atım hızı değerlerinin incelenmesi	39
Tablo 13.	Postoperatif FiO ₂ değerlerinin incelenmesi	40
Tablo 14.	Postoperatif SpO ₂ değerlerinin incelenmesi	41
Tablo 15.	Postoperatif solunum sayısı değerlerinin incelenmesi.....	42
Tablo 16.	Postoperatif VAS (dinlenme) değerlerinin incelenmesi.....	43
Tablo 17.	Postoperatif VAS (efor) değerlerinin incelenmesi	44
Tablo 18.	Postoperatif PCA değerlerinin incelenmesi.....	46
Tablo 19.	Yan etki sıklığının gruplara göre dağılımı.....	47
Tablo 20.	Bulantı skorunun gruplara göre dağılımı.....	48
Tablo 21.	Sedasyon skorunun gruplara göre dağılımı	49
Tablo 22.	Meperidin kullanımının gruplara göre dağılımı	49
Tablo 23.	Toplam Spinal Morfin Dozunun Gruplara Göre Dağılımı	50

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	28
Şekil 2. Hastaların yapılan ameliyata göre dağılımı	30
Şekil 3. Grupların intraoperatif SAB değerlerinin zamanla değişimi.....	32
Şekil 4. Grupların intraoperatif DAB değerlerinin zamanla değişimi	34
Şekil 5. Grupların intraoperatif OAB değerlerinin zamanla değişimi.....	35
Şekil 6. Grupların intraoperatif KAH değerlerinin zamanla değişimi.....	37
Şekil 7. Grupların postoperatif SAB değerlerinin zamanla değişimi	38
Şekil 8. Grupların postoperatif DAB değerlerinin zamanla değişimi.....	39
Şekil 9. Grupların postoperatif kalp hızı değerlerinin zamanla değişimi	40
Şekil 10. Grupların postoperatif FiO ₂ değerlerinin zamanla değişimi	41
Şekil 11. Grupların Postoperatif SpO ₂ Değerlerinin zamanla değişimi	42
Şekil 12. Grupların solunum sayısı değerlerinin zamanla değişimi	43
Şekil 13. Grupların VAS (Dinlenme) değişkeninin zamanla değişimi.....	44
Şekil 14. VAS (efor) değişkeninin zamanla değişimi	45
Şekil 15. Grupların PCA morfin tüketiminin zamanla değişimi	46

KISALTMALAR

BIS	: Bispektral indeks
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DAB	: Diyastolik arteryel basınç
EBUS-TBNA	: Endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu
ERAS	: Cerrahi sonrası iyileşmenin hızlandırılması
EUS-FNA	: Endobronşiyal ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu
IT	: İntratekal
IV	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
KSE	: Kombine spinal epidural
LMA	: Laringeal maske havayolu
NMDA	: N-metil-d-aspartat
OAB	: Ortalama arteryel basınç
PCA	: Hasta kontrollü analjezi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PEEP	: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı
PID	: Ağrı şiddet farkı
PVB	: Paravertebral blok
RM	: Recruitment manevraları
SAB	: Sistolik arteryel basınç
TEA	: Torasik epidural anestezi
TCI	: Hedef kontrollü infüzyon
TOF	: Dörtlü uyarıya yanıt
VAS	: Vizüel analog skala
VATS	: Video yardımcı toraks cerrahisi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VRS	: Sözlü derecelendirme ölçeği

ÖZET

Akciğer Rezeksiyonu Uygulanan Hastalara Farklı Dozlarda Uygulanan Spinal Morfinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Amaç: Toraks cerrahisi postoperatif ağrının yoğun olduğu cerrahilerden biridir. Çalışmamızda ideal vücut ağırlığına göre postoperatif analjezi amacıyla uygulanan iki farklı intratekal morfin dozunun etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Randomize ve prospektif olarak planlanan çalışmamızda, video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) uygulanan hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba ideal vücut ağırlığına göre 10 mcg/kg intratekal morfin (Grup 1), diğer gruba ise yine ideal vücut ağırlığına göre 7 mcg/kg intratekal morfin (Grup 2) postoperatif analjezi amacıyla uygulandı. Hastaların intraoperatif ve postoperatif hemodinamik değişkenleri, postoperatif morfin tüketimi, postoperatif VAS (efor) ve VAS (dinlenme) skorları, yan etki sıklıkları, ek analjezik ihtiyaçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 46 hasta dahil edildi. Hastaların % 63'ü erkek ve % 37'si kadın cinsiyetteydi. Hastaların demografik, antropometrik ve operasyon verilerinin gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı ($p > 0,05$). İntraoperatif ve postoperatif dönemde; sistolik ve diyastolik arter basıncı ve kap hızı takiplerinde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Hastaların solunumsal fonksiyonları açısından takibi yapılan FiO₂ ve SpO₂ değerlerinin postoperatif dönemde farklılık göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$). VAS (dinlenme) ve VAS (efor) skorları ilk 12 saatte iki grup arasında farklılık göstermez iken, 18. ve 24. saatlerde Grup 1'de daha düşük olarak saptandı (VAS dinlenme için sırasıyla $p=0,024$ ve $p=0,017$ ve VAS efor için sırasıyla $p=0,025$ ve $p=0,002$). Postoperatif morfin tüketimi tüm zaman dilimlerinde Grup 1'de istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük idi ($p < 0,05$). Yan etki insidansı her iki grup için de benzer bulundu ($p > 0,05$).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda VATS cerrahisi geçirecek hastalarda postoperatif analjezi amacıyla ideal kiloya göre 10 mcg/kg intratekal morfin uygulanmasının 7 mcg/kg intratekal morfin uygulanmasına göre yan etki sıklığını arttırmadan daha etkin analjezi sağlayacağı kanaatindeyiz. Ancak, bu konuda geniş doz aralıklarının kullanıldığı çok merkezli, prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İntratekal morfin, postoperatif analjezi, VAS, VATS, yan etki

ABSTRACT

Comparison of the Efficacy of Spinal Morphine Administered at Different Doses to Patients Undergoing Lung Resection.

Objective: Thoracic surgery is one of the surgeries where postoperative pain is intense. In our study, we aimed to compare the efficacy of two different intrathecal morphine doses administered for postoperative analgesia according to ideal body weight.

Material and Method: In our randomized and prospective study, patients who underwent video-assisted thoracic surgery (VATS) were divided into two groups and 10 mcg/kg intrathecal morphine (Group 1) was administered to one group according to ideal body weight and 7 mcg/kg intrathecal morphine (Group 2) according to ideal body weight was applied to the other group for postoperative analgesia. Intraoperative and postoperative hemodynamic variables, postoperative morphine consumption, postoperative VAS (exertion) and VAS (rest) scores, frequency of side effects, and additional analgesic needs were recorded.

Results: A total of 46 patients were included in the study. 63% of the patients were male and 37% were female. It was found that the demographic, anthropometric and operative data of the patients did not differ between the groups ($p > 0.05$). In the intraoperative and postoperative period; There was no significant difference between the two groups in systolic and diastolic arterial pressure and cup velocity follow-up ($p > 0.05$). It was determined that the FiO₂ and SpO₂ values of the patients did not differ in the postoperative period in terms of respiratory functions ($p > 0.05$). While VAS (rest) and VAS (exertion) scores did not differ between the two groups in the first 12 hours, they were lower in Group 1 at 18 and 24 hours (VAS was $p=0.024$ and $p=0.017$ for rest, respectively, and $p=0.025$ and $p=0.002$ for VAS exertion, respectively). Postoperative morphine consumption was statistically significantly lower in Group 1 at all time periods ($p < 0.05$). The incidence of side effects was similar for both groups ($p > 0.05$).

Conclusion: As a result of our study, we believe that the application of 10 mcg/kg intrathecal morphine according to the ideal weight for postoperative analgesia in patients who will undergo VATS surgery will provide more effective analgesia without increasing the frequency of side effects compared to 7 mcg/kg intrathecal morphine administration. However, we think that multicenter, prospective studies using wide dose ranges should be carried out in this regard.

Key Words: Intratekal morphine, Postoperative analgesia, VAS, VATS, Side effect

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile bağlantılı olarak, rahatsız edici bir duygunun duyusal veya duygusal olarak algılanması olarak tanımlanır. Ameliyat sonrası ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır.¹

Medulla spinalisin dorsal boynuzunda opioid reseptörlerinin keşfi, ağrı yönetiminde spinal ve epidural opioidlerin kullanımına yol açmıştır.² Post-operatif analjezi için spinal morfin uygulaması son yıllarda artan bir popülerlik kazanmıştır.³ Spinal morfin analjezisi uygun, güvenli ve düşük opioid dozu nedeniyle minimum yan etkilere sahip olduğu için diğer opioid uygulama yöntemlerine göre tercih edilebilir. Morfinin spinal uygulaması, omuriliğin arka boynuzundaki nosiseptif opioid reseptörlerini herhangi bir sempatik etkiye neden olmadan seçici olarak bloke ettiği için etkili bir analjezi oluşturur. Düşük lipid çözünürlüğü ve uzun süreli analjezik aktivitesi nedeniyle morfin, spinal opioid uygulaması için iyi bir seçenek olarak kabul edilir.³

Morfin ilk olarak 1979 yılında spinal olarak uygulanmıştır.⁴ Literatürde spinal morfin uygulamalarıyla ilgili çalışmalarda uygulanan doz ve volümle ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır.^{1,4-7} Düşük doz spinal morfinin diğer analjezik tekniklerle kombinasyonu klinik pratikte multimodal analjezi amacıyla da uygulanabilmektedir.^{5,6} Aşkar ve ark torakotomi yapılan hastalara uygulanan 10 mcg/kg spinal morfin ile etkin analjezi sağladıklarını belirtmişlerdir. Epidural ve spinal morfin uygulaması etkin analjezi sağlamakla beraber en önemli komplikasyon solunum depresyonu gelişme olasılığıdır.⁷

Literatürdeki çalışmalarda morfin dozları hastaların gerçek vücut ağırlığına göre uygulanmıştır. Çalışmamızda ise toraks cerrahisi geçirecek hastalarda morfinin gerçek vücut ağırlığı yerine ideal vücut ağırlığına göre [kadınlarda; $45,5 + 0,91 \cdot (\text{boy} - 152,4)$] erkeklerde $50 + 0,91 \cdot (\text{boy} - 152,4)$] iki farklı dozda intratekal yolla uygulanması ile oluşan analjezik etki ve olası yan etkilerin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Video Yardımlı Toraks Cerrahisi (VATS)

Torakoskopi kavramı ilk olarak 1910 yılında dahiliye uzmanı Jacobaeus tarafından plevral efüzyonun ürolojik sistoskop ile tedavisi için tanımlanmıştır.⁸ Video desteği ile minik kesiler kullanılarak gerçekleştirilen ilk göğüs cerrahisi işlemi pnömotoraks tedavisinde 1990 yılında kullanılmıştır.⁹ Devam eden yıllarda başka vaka raporlarında bu tekniğin pnömotoraks¹⁰, plörektomi, torasik sempatektomi¹¹ ve pulmoner nodüller için wedge rezeksiyon^{12,13} için kullanıldığı gösterilmiştir. Bu vaka raporlarından kısa bir süre sonra ise video desteği ile pulmoner lobektomi ve pnömonektomilerin ilk uygulamaları gerçekleştirilmiştir.¹⁴⁻¹⁷ Bu teknik daha sonra hızla yayılarak 1995'te "video yardımlı toraks cerrahisi" (VATS) terimi ortaya atılmıştır.¹⁸ Günümüzde VATS birçok pulmoner, plevral, özofagus ve mediastinal cerrahilerde uygulanmaktadır. Akciğer kanseri cerrahisinde, segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomilerin yapılmasında, metastazların çıkarılmasında veya amfizem için akciğer hacminin azaltılması cerrahisinde günümüzde standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir ancak yine de bu işlemler sadece seçilmiş merkezlerde yapılmaktadır.

Video yardımlı toraks cerrahisinin evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur. Genel olarak, çeşitli VATS teknikleri kullanılmaktadır. Kanser hastalarında akciğer rezeksiyonu işlemine VATS lobektomi denmektedir. Temel olarak VATS lobektomide 2 ya da 4 torakoskopik port için 1,5-2 cm'lik giriş insizyonları ve mini-torakotomi (faydalı insizyon) için toraksın ön kısmında 2-6 cm'lik giriş insizyonları yapılmaktadır. Cerrahi aletlerin yerleştirildiği (1, 2 veya 3'lü) port sayısı ve cerrahin deneyimine bağlı olarak değişebilir. VATS yaklaşımı, herhangi bir kaburga esnetilmesini gerektirmez, bu da interkostal boşlukta daha az invaziv bir hasarlanma ile sonuçlanmaktadır.

2.1.1 Video Yardımlı Toraks Cerrahisi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Video yardımlı toraks cerrahisi ile lobektomi endikasyonları, geleneksel açık göğüs cerrahisinin geniş çapta kabul görmüş bir yaklaşım olması nedeniyle

tartışmalıdır. VATS genellikle, lenf nodu invazyonu belirtisi olmaksızın erken evre kanserin (evre I ve II) tedavisinde standart bir modalite olarak kabul edilmektedir.¹⁹ Solunum fonksiyon değerleri önemli bir uygunluk kriteridir; çünkü tek akciğer ventilasyonu VATS lobektomi için zorunlu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, tahmin edilen postoperatif FEV1 < %30 olan hastalarda VATS lobektomi prosedürlerinin uygulandığı da bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda bu hasta grubunda VATS-segmentektominin daha uygun olduğu öne sürülse de. Zhong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, VATS-segmentektominin güvenli bir seçenek olduğu ve özellikle evre IA küçük hücreli dışı akciğer kanserinde VATS-lobektomi ile karşılaştırılabilir onkolojik sonuçlar sağladığı gösterilmiştir.²⁰ Temel koşul, görüntüleme prosedürlerinin ve invaziv tanı testlerinin [bronkoskopi, endobronşiyal ultrason eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu (EBUS-TBNA), endobronşiyal ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-FNA) ve mediastinoskopi] bulgularına dayalı olarak hastaları dikkatli bir şekilde nitelendirmektir. Tanısal görüntüleme tekniklerinin dinamik gelişimi, klinik uygulamada VATS'ın giderek yaygınlaşan uygulamasıyla ayrılmaz bir şekilde bağlantılı olmuştur. Örneğin, tümör ilerlemesinin lokal aşaması artık pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi (PET/BT) taraması ile incelenebilir. Ancak bazı araştırmacılar da bu teşhis prosedürlerinin önemli sınırlamaları olduğunu öne sürmektedirler. Herth ve arkadaşlarının çalışmasında, bilgisayarlı tomografide (BT) <10 mm lenf nodu olan ve PET-BT'de metabolik olarak aktif lezyonların olmadığı 100 hastadan oluşan bir grupta EBUS-TBNA'nın %19'a varan oranda lenf nodu tutulumunu tespit ettiği bildirmiştir.²¹ Lenf nodu tutulumu VATS kontrendikasyonlarından biri olarak kabul edildiğinden, bu özellikle VATS lobektomi bağlamında önemlidir. Yine de, artan deneyim ve teknik ilerlemeyle birlikte, VATS lobektomi için uygunluk kriterleri, kanserin daha ileri evrelerini içerecek şekilde aşamalı olarak genişletilmiştir. Uygunluk kriterlerindeki önceki güncellemelere göre, >6 cm veya T3 tümörü olan hastalar VATS lobektomi için uygun görülmemektedir.²² Göreceli VATS kontrendikasyonları şu şekildedir;²³

- Yoğun plevral yapışıklıklar (özellikle daha az deneyimli cerrahlar için),
- Bronkoskopi ile görülebilen tümörler (lezyonun doğrudan lobun orijinine bitişik olduğu ve olası bir kol rezeksiyonu gerekebileceği durumlarda),

- Lenfadenopati (iyi huylu bir tümör veya altta yatan durumla ilgili),
- Ameliyat öncesi radyasyon tedavisi veya kemoterapi,
- Toraks duvarına tümör infiltrasyonu.

2.1.2 Video Yardımlı Toraks Cerrahisinde Anestezi Yönetimi

Geleneksel VATS uygulamalarında, ventilasyon kontrolü ve akciğer ayırma/izolasyonunun, prosedürün güvenliği ve fizibilitesi için hayati olduğu düşünülmektedir.²⁴ Bu hastalarda standart yöntem olarak genel anestezi prosedürleri uygulanmakla beraber modern görüntüleme ve izleme teknolojisinin ortaya çıkışıyla birlikte seçilmiş hasta gruplarında entübe edilmemiş VATS uygulamaları da uygulanabilmektedir. Son 15 yılda, cerrahi ve anestezi fizibilite, güvenlik,²⁵⁻²⁷ perioperatif immünoloji^{28,29} ve sonuç analizleri³⁰⁻³² gibi çeşitli açılardan genel anestezi altında ve entübe edilmemiş VATS uygulamaları karşılaştırılmış ve entübe edilmemiş VATS'ın genel anesteziye bir alternatif oluşturabildiği görülmüştür. Günümüzde VATS uygulamalarında genel anestezi daha sık olmakla beraber entübe edilmemiş VATS yöntemleri de tercih edilmektedir.

2.1.1.1 Genel Anestezi Yönetimi

Video yardımcı toraks cerrahisinde ana amaçlar cerrahinin hızlı bir şekilde sonlandırılması ile minimum yan etki ve komplikasyon görülmesidir. Aynı şekilde intraoperatif farmakolojik yönetimin hedefinin de cerrahide olduğu gibi, hızlı iyileşme süreleri ve minimum yan etkiler olması ve yönetimin buna göre ayarlanması gerekmektedir. Göğüs cerrahisinde hem inhalasyon ajanları hem de total intravenöz anestezi başarıyla kullanılmaktadır. Postoperatif bulantı ve kusmayı en aza indirmek için, propofol sıklıkla tercih edilmektedir.³³⁻³⁵ Ancak son zamanlarda akciğer cerrahisi sırasındaki güvenlik profili sorgulanmaktadır. Tek akciğer ventilasyonunun, alveolar mekanik stres açısından potansiyel olarak zararlı olduğu ve proinflamatuvar sitokin salınımına neden olduğu bilinmektedir.³⁶ Anestezi ilaçların böyle bir yanıt üzerinde bir etkisi olabileceği düşünülmüş ve karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Hem

propofol³⁷ hem de halojenli ajanlar³⁸ immünomodülatör özellikler göstermiştir, ancak yakın tarihli bir meta-analize göre, inhalasyon anestezisi inflamatuvar mediatörlerde azalma ile ilişkilidir ve bu nedenle tercih edilmelidir.³⁹ Ne yazık ki, bu fark mortalite üzerine etkili bulunmamıştır ve klinik önemi halen belirsizliğini korumaktadır.⁴⁰

İntraoperatif opioid seçimi hem etki süresi hem de olası yan etkiler açısından değerlendirilmelidir. Sürekli remifentanil infüzyonu; etkili intraoperatif analjezi ve hızlı ekstübasyon süresi sağlayabilmektedir.^{41,42} Bazı klinisyenler, tolerans ve hiperaljezinin olası etkileri için bu ajanı kullanmaktan kaçınılmaktadırlar, ancak hedef kontrollü infüzyon kullanıldığı takdirde bu etkiler görülmemektedir.⁴³

Nöromusküler bloke edici ajanlar anestezisi sırasında entübasyon koşullarını, mekanik ventilasyonu ve cerrahi alanın genel kalitesini optimize etmek için kullanılır. Derin blokajın yararları göğüs cerrahisinde gösterilememiştir, ancak hastanın ventilatöre uyumunu artırmak ve öksürük veya hıçkırıklardan kaçınmak için makul ölçüde arzu edilir.

Rezidüel postoperatif paralizi iyileşmeyi geciktirebileceği ve komplikasyon oranını artırabileceğinden, tüm ameliyat türleri için önlenmesi zorunludur. Dörtlü uyarıya yanıt (TOF) gibi yöntemlerle nöromusküler izlemenin uygulanması faydalıdır. Kanıtlar, TOF oranı 0,9'un altında olup ekstübe edilen hastaların daha yüksek desatürasyon, hava yolu obstrüksiyonu,⁴⁴ kas zayıflığı,⁴⁵ solunum komplikasyonları⁴⁶ ve postoperatif bakım ünitesinden daha uzun taburculuk süreleri⁴⁷ açısından yüksek riske sahip olduğunu göstermektedir. Rezidüel paralizi, orta etki süreli ilaçlarla ve etkiyi tersine çeviren bir ilaç kullanıldığında daha az görülür.⁴⁸ Ekstübasyon öncesi TOF oranı 0,9'un altında olan hastalarda geri dönüş ilacı uygulanmalıdır. Bu noktada; asetilkolinesteraz inhibitörleri ve sugammadex olmak üzere iki seçenek mevcuttur. İlki daha ucuzdur, ancak başlangıç süresi daha yavaştır, bir tavan etkisi vardır⁴⁹ ve atropin ile uygulandığında derin bir vagal stimülasyona veya taşikardiye neden olabilmektedir. Ayrıca, neostigminin nöromusküler izleme olmaksızın uygulanması, solunum nedenlerine bağlı ölümlerde artış ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁰ Öte yandan sugammadex, kesinlikle daha pahalı olmasına ve yalnızca aminosteroid ailesinin nöromusküler bloke edici ajanlar için kullanılabilmesine rağmen blokajın tersine çevrilmesinde daha hızlıdır, daha güvenlidir ve tavan etkisi yoktur.

Tek akciğer ventilasyonu: VATS uygulamasında genel anestezi yönetimi sırasında iki ana sorunun çözülmesi gerekmektedir. Ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu nedeniyle intraoperatif hipoksemi her zaman olası bir komplikasyon olarak kabul edilmiştir. Postoperatif akut akciğer hasarı, akciğer rezeksiyonlarının %4-15'inden sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, her iki akciğeri de etkiler ve muhtemelen mekanik ventilasyon, cerrahi manipülasyon, oksidatif stres ve ameliyat öncesi uygulanan kemoterapi ve radyoterapi gibi birçok faktörün sonucudur.⁵¹ Akut akciğer hasarını önleme stratejilerinin kesinlikle rutin anestezi yönetimin bir parçası olması gerekmektedir.

Sık görülen bir hipoksemi nedeni, tek akciğer ventilasyonu için kullanılan cihazın malpozisyonudur.⁵² Bu nedenle desatürasyon görüldüğünde, yapılması gereken ilk şey, doğru yerleşiminin fiberoptik olarak doğrulanmasıdır.⁵³ Geleneksel yöntem olarak, hipoksemimin önlenmesi ve tedavisi için çözümler, yüksek oranda solunan oksijen (FiO₂) ve büyük tidal hacimlerin kullanılması, ancak pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) veya recruitment manevralarının (RM) uygulanmamasını içermektedir. Bu yaklaşımın, daha yüksek oranda akut akciğer hasarına neden olduğu kanıtlanmıştır. Ne yazık ki, çift akciğer ventilasyonu sırasında en iyi ventilasyon stratejisini araştıran çoğu çalışma tek akciğer ventilasyonuna rehberlik edecek kanıt sunmamaktadır. Birincil amaç, volüt travma, barotravma ve bunlar sonucunda ortaya çıkan biyotravmanın önlenmesidir.

2.1.1.2 Entübe Edilmemiş Video Yardımlı Toraks Cerrahisi

Entübe olmayan VATS için kimler ve hangi işlemlerin uygun olduğu günümüzde halen tartışmalı bir konudur. Başlıca araştırma gruplarının deneyimine göre, genel hasta dışlama kriterleri arasında,^{31,54}

- ASA 4 ve üzeri hastalar,
- Prosedüre uyumsuzluk veya hasta reddi,
- Aşırı vücut kitle indeksi (VKİ),
- Kanama bozuklukları,

- Uyku apnesi,
- Uygun olmayan hava yolu (Zor hava yolu)
- Nöroaksiyel anestezi için uygun olmayan spinal anatomi,
- Karşı taraf akciğer izolasyonu ihtiyacı,
- Klinik olarak anlamlı balgam üretimi,
- Preoperatif dekompanse kalp hastalığı,
- Bronşektazi ve astım yer almaktadır.

Tekniğin olgunlaşması ile Wu ve arkadaşları, lobektomi geçiren geriatric hastaların (65 ile 87 yaş arası) fizibilitesini değerlendirmiş ve yaşlı hasta grubunda entübe olmayan VATS uygulanma olasılığını ortaya çıkarmışlardır.⁵⁵

Başlangıçta, entübe edilmemiş VATS, daha basit tanı prosedürü veya soliter ve periferik akciğer lezyonunun yönetimi üzerinde test edilmiştir.^{25,56-58} Artan kanıt ve deneyim birikimiyle birlikte, entübe edilmemiş VATS, plevral/perikardiyal efüzyon, ampiyem, büllöz amfizem, rezeksiyonel olmayan akciğer hacmi azaltma cerrahisi, spontan pnömotoraks, interstisyel akciğer hastalığı biyopsisi, wedge rezeksiyon, akciğer nodül rezeksiyonu, akciğer kanseri için segmentektomi ve lobektomi, mediastinal biyopsi ve tümör eksizyonu için kapsamlı bir şekilde desteklenmiş ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır.^{54,55,57,59-62}

Entübe edilmemiş VATS'ın konvansiyonel genel anesteziye göre temel farkı, iyatrojenik bir pnömotoraks oluşturulması ile aynı anda hastaların spontan ventilasyonu yeterince sürdürmesidir. Duygusal stres veya girişimle ilgili uzun süreli rahatsızlık nedeniyle bazen bilinçli sedasyon gerekmektedir.

Takip: Fizyolojik düzensizliği ve cerrahi/anestezik karmaşıklığı takip edebilmek adına, nabız oksimetresi, elektrokardiyogram, tansiyon aleti ve end-tidal CO₂ ile standart izleme her zaman uygulanmalıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda arteriyel kan gazı, gerçek zamanlı hemodinamik durum ve sıvı durumunun izlenebilmesi adına invaziv arter basıncı takibinin yapılması gerektiği önerilmektedir.⁶³ Sedasyonun planlamanın bir parçası olduğu durumlarda, sedasyon seviyesinin değerlendirilmesi ve anestezi

derinliğinin ileri düzeyde değerlendirilmesi için bispektral indeks (BIS) kullanımı da tavsiye edilmektedir.⁶³

Ventilasyon: Genel anestezi altındaki ventilasyonda temel amaç; yeterli derecede kollaps akciğeri ile tatmin edici bir cerrahi alan elde etmek için solunum hızını dakikada 12 ila 20 arasında hedefleyen pürüzsüz, eforsuz, spontan bir solunum paternini sürdürmektir.⁵⁴

Uyanık hastalarda, hastalara güven vermek için ameliyat öncesi iletişim, ameliyat sırasında koçluk, zihinsel destek, tıbbi personelle sözlü iletişim ve düşük sesli müzik eşliğinde rahat bir ortam, hastaları kabul edilebilir solunumla sakinleştirmeye katkıda bulunabilmektedir.^{64,65}

Sedasyonlu hastalarda, opioid ajanla premedikasyonun ardından titrasyonun sağlanması ile solunum hızının etkili bir şekilde kontrol edildiği gösterilmiştir.⁶³ Üst solunum yolu obstrüksiyonu klinik endişeler doğuruyorsa, nazal hava yolunun titiz kullanımı büyük fayda sağlayabilmektedir. Belirgin hipoventilasyon meydana gelirse, cerrahi ekibin bilgilendirilmesinden sonra maske ile orta düzeyde destekli ventilasyon gerekebilmektedir.

Nazal kanül veya venturi maskesi ile O₂ takviyesi oksijenlenmeyi kolaylaştırılabilmektedir. Aşırı hiperkapniden kaçınılmalıdır, iyatrojenik açık pnömotoraks öncesi/sonrası iyi kalitede bir end-tidal CO₂ trasesi ve seri arteriyel kan örnekleme yakın izleme için çoğunlukla yeterli olmaktadır.

Analjezi: Analjezinin hedefi, cerrahi manipülasyon boyunca hoş olmayan hissi engellemektir. Temporal sıralama ile ilk olarak, deriden parietal plevraya ağrı hissi veren VATS portları ayarlanır; portlar yerleştirildikten sonra, akciğerin manipülasyonu ve intratorasik yapıların traksiyonu visseral plevra üzerinde tahrişe neden olur.

Göğüs kafesini ve parietal plevrayı kaplayan analjezi için bölgesel anestezinin etkili olduğu bildirilmiştir.⁶⁶ Mevcut durumda torasik epidural anestezi (TEA), paravertebral sinir bloğu ve interkostal sinir bloğu, intraplevral analjezi dahil olmak üzere çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiş ve uygulanabilirliği kanıtlanmıştır. Ayrıca bunlara ek olarak, visseral duyuyu en aza indirmek için vagus sinir bloğu ve intravenöz narkotik kullanımı da önerilmektedir.⁶³

Geniş insizyonlu travmatik bir prosedür olması nedeniyle torakotomilerde torakal epidural blok daha iyi analjezi kalitesi sağlaması, solunum ve kardiyak komplikasyonları azaltması nedeniyle tercih edilmektedir.⁶⁶ Ancak VATS endikasyonlarında görülen genişleme ile birlikte epidural analjezinin narkotik bazlı intravenöz hasta kontrollü analjeziye (IVPCA) göre üstün postoperatif analjezik faydaları olmadığı bildirilmiştir.⁶⁷ Optimal postoperatif analjezi tartışmaya açık bir konu olmaya devam etmekle birlikte sürekli interkostal-intraplevral analjezi veya sürekli paravertebral blok gibi postoperatif analjezi yöntemleri de bu konuda dikkat çekmektedir.^{68,69}

Amnezi: Cerrahi, hastalarda zihinsel stres yaratabilir, bu da sonuç olarak hastanın fizyolojisi üzerinde zararlı etkilere neden olabilmektedir⁷⁰ ve hatta panik atak ile ameliyatın güvenliğini tehlikeye atabilmektedir. Amnezi ile sedasyon, özellikle lobektomi gibi uzun süreli prosedürlerde, nispeten savunmasız gruplar için bile stressiz bir ortam sunabilir, bu da saatlerce aynı pozisyonda kalmayı dayanılabilir hale getirmektedir.

Sedasyon seviyesini izlemek için BIS kullanımı önerilmektedir.⁶³ Ampirik olarak, 50 ila 100 mcg fentanil ile premedikasyon, ardından hedef kontrollü infüzyonlu (TCI) propofol kullanarak BIS'nin 40 ila 60 arasında hedeflenmesi ile önemli ventilasyon veya hemodinamik bozukluk olmaksızın çoğunlukla dengeli bir sedasyon sağlanabilmektedir.

Arefleksiya: Santral intratorasik lezyona yaklaşıldığında, öksürük refleksi, refleksin etkili ancak geçici olarak baskılanmasını gerektiren kaçınılmaz bir problemdir. Öte yandan, içsel bir koruyucu mekanizma olarak öksürük refleksinin geri kazanılması, postoperatif solunum komplikasyonlarının azaltılmasında faydalıdır.

Ameliyat öncesi uygulanan aerosol haline getirilmiş lidokain⁷¹ veya ipsilateral stellat ganglion bloğu⁷² öksürük refleksi kontrolü için önerilmiştir. Chen ve arkadaşları, hemodinamik instabiliteye neden olmadan öksürük refleksinin baskılanmasında etkili olduğu kanıtlanmış intraoperatif torakoskopik vagal blokajı rutin olarak uygulamışlardır.⁵⁴ Daha hızlı işlemler için öksürük baskılama süresini kısaltmak adına vagal blok yerine aşamalı intravenöz fentanil de uygulanmaktadır.

Genel anesteziye geçiş: Ekstra dikkat ve önceden hazırlığa rağmen, ciddi kanama, plevral yapışıklık ve yetersiz analjezi nedeniyle intraoperatif entübasyon ile genel anesteziye geçiş bazen kaçınılmazdır.^{54,73} B planı her zaman el altında olmalıdır. VATS aletleri yerindeyken lateral dekübit pozisyonunda entübasyon, anesteziistler için teknik bir zorluk olarak kendini göstermektedir. Doğrudan laringoskopi bir şans olabilir, ancak fiberoptik bronkoskopik entübasyon, video yardımlı sistem ve laringeal maske hava yolu (LMA) güvenilir yedek planlardandır.

2.1.3 Video Yardımlı Toraks Cerrahisinde Postoperatif Analjezi

Cerrahi sonrası iyileşmenin hızlandırılması (ERAS), ameliyat sonrası iyileşme kalitesini artırmayı amaçlayan multimodal, multidisipliner bir yaklaşımdır.^{74,75} Bu strateji, daha hızlı bir şekilde ameliyat sonrası iyileşme ve sonuçların iyileştirilmesi anlamına gelmektedir. Tüm ERAS Derneği kılavuzları analjezinin perioperatif yönetimini önemsemektedir. Cerrahi stresi kontrol altına almanın, ağrıya bağlı komplikasyonları azaltmanın ve iyileşmeyi hızlandırmanın önemi düşünüldüğünde, ERAS yolaklarında ağrı yönetiminin rolü çok önemlidir.⁷⁵⁻⁷⁸

ERAS ilkeleri göğüs cerrahisine makul ölçüde uygulanabilir görünse de, bu bağlamda böyle bir stratejinin uygulanmasına ilişkin çok az literatür verisi mevcuttur. Geleneksel toraks cerrahisi yerine minimal invaziv göğüs cerrahisinin yaygınlaşması, ERAS programlarının hazırlanması ve uygulanabilmesi için daha uygun bir ereve oluşturmuştur.

Ağrı yönetimi ile ilgili olarak, hastalara göre uyarlanmış çok modlu bir stratejinin benimsenmesi önerilmektedir. Yine de şu anda VATS sonrası ağrıyı tedavi etmek için en iyi strateji konusunda bir fikir birliği yoktur.⁷⁹ Torakotomik yaklaşımla karşılaştırıldığında invazivliği azaltılmış olmasına rağmen, VATS sonrası postoperatif ağrı yine de orta-şiddetli ağrı olarak kabul edilmelidir.^{80,81}

Sınırdaki solunum fonksiyonu olan hastalarda torakotomi sonrası ağrının yönetimi gerçek bir zorluktur ve postoperatif morbiditeyi sınırlamada yeterli analjezinin önemi büyüktür. Yetersiz analjezi postoperatif atelektazi ve pnömoni riskini artırmasının yanı

sıra nörohumoral stres yanıtını ve miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırarak pıhtılaşma profillerinde anormalliklere neden olabilmektedir. Tersine, önemli pulmoner disfonksiyonu olan hastalar, narkotik analjeziden kaynaklanan solunum depresyonu açısından yüksek risk altında olabilir. Tek bir teknik veya ilaç rejiminin ameliyat sonrası morbidite ve mortaliteyi ortadan kaldırdığı gösterilmemiş olsa da, multimodal müdahale istenmeyen cerrahi yaralanma sekellerinde büyük bir azalmaya yol açabilmektedir.⁶

Akciğer rezeksiyonu için majör torasik cerrahi sonrası morbiditeyi azaltmada iyi planlanmış ağrı yönetimi esastır. Ağrı, göğüs cerrahisi sonrası akciğer fonksiyonunun değişmesinde anahtar bir bileşendir. Pulmoner komplikasyonları ve stres yanıtı azaltmak için etkili postoperatif analjezi sağlamak gerekmektedir. Torakotomi kesisinden kaynaklanan ağrının; kaburgalar, kaslar ve periferik sinirlerdeki doku hasarının bir sonucu olarak şiddetli ve yoğun olduğu kabul edilmektedir. Postoperatif torakotomi ağrısını tedavi etmek için çeşitli analjezik teknikler geliştirilmiştir; bununla birlikte, torakotomi ile ilişkili akut ve kronik ağrı durumları klinisyenler için sorun oluşturmaya devam etmektedir.⁸²

Rejyonel anestezi, VATS gibi mini-invaziv tekniklerin tüm potansiyel avantajlarını en üst düzeye çıkarmada temel bir role sahiptir. Torasik epidural analjezi (TEA) torakotomik yaklaşım için hala standart analjezi yöntemi olmaya devam etmektedir,³³ ancak son zamanlarda diğer bölgesel teknikler de popülerlik kazanmıştır. En güncel literatür verileri torasik paravertebral bloğunun (PVB) VATS'da uygulanmasını savunsa da, VATS için en iyi yaklaşım konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır.⁸³

Lokal anesteziklerle epidural blok; cerrahi uyarana karşı oluşan sempatik yanıtta azalma, koagülasyon yanıtında ve endokrin ve bağışıklık fonksiyonları üzerinde olumlu bir etki göstermektedir.⁸⁴ Özellikle ameliyat öncesi kardiyovasküler ve solunum hastalığı olan hastalarda faydalıdır.⁸⁵ Hem lokal (epidural hematoma, dural ponksiyon, kateter malpozisyonu veya yırtılması, yamalı anestezi, apse, radikülit, kronik radiküler ağrı, medüller iskemi, spinal travma) hem de sistemik (hipotansiyon, solunum depresyonu, titreme, baş ağrısı, mide bulantısı, idrar retansiyonu, lokal anesteziklerin intravenöz yayılması) oluşabilecek komplikasyonlar ise bazı durumlarda kullanımını sınırlamaktadır.

Epidural anestezi ve analjezi, lokal anestetiklerle tek başına veya opioidlerle kombine edilerek elde edilebilmektedir.⁸⁶ Bupivakain ve fentanil, göğüs cerrahisi bağlamında en sık kullanılanlardır,⁸⁷ ancak mevcut çalışmaların çok büyük çoğunluğu torakotomilerle ilgilidir. Bupivakain yaygın olarak 8-15 mL'lik bir bolus ve ardından 0,1 mL/kg/saat infüzyonla %0,25 konsantrasyonda kullanılmaktadır,^{88,89} ancak 10 mL bolus ve saatte 8 mL/saat infüzyonla %0,125'lik konsantrasyonun kullanıldığı da bildirilmiştir.⁹⁰ Levobupivakain, blok hassasiyeti, hemodinamik yanıt ve analjezi açısından bupivakainle karşılaştırılabilir.⁹¹ VATS torakotomiye kıyasla daha küçük cerrahi insizyon ve daha az interkostal sinir hasarı nedeniyle daha az travmatiktir ve bu nedenle daha düşük akut postoperatif ağrı insidansı gözlenmektedir.^{92,93} Klinik çalışmalar tarafından henüz desteklenmese de daha düşük lokal anestetik konsantrasyonları düşünülebilir. VATS cerrahisinde %0,2 konsantrasyonda 5 mL bolus ve 5 mL/saat infüzyon kullanımı önerilmektedir.⁹⁴

Medulla spinalisin dorsal boynuzunda opioid reseptörlerinin keşfi, ağrı yönetiminde spinal ve epidural opioidlerin kullanımına yol açmıştır.⁹⁵ Spinal morfin düşük opioid doz ihtiyacı nedeniyle minimum yan etkilere sahip olduğu için diğer opioid uygulama yöntemlerine göre tercih edilebilir. Morfinin spinal yolla uygulanması, omuriliğin arka boynuzundaki nosiseptif opioid reseptörlerini herhangi bir sempatik etkiye neden olmadan seçici olarak bloke ettiği için etkili bir analjezi oluşturur. Düşük lipid çözünürlüğü ve uzun süreli analjezik aktivitesi nedeniyle morfin, spinal uygulamalarda iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir.⁹⁶

İntraoperatif intravenöz lidokain uygulaması, postoperatif ağrının kontrolü için güçlü bir adjuvan olarak nitelendirilmiştir ve hasta değerlendirme, opioid tüketimi, bağırsak fonksiyonunun düzelmesi, hastanede kalış süresi ve rehabilitasyon süreleri üzerinde hiçbir toksisite kanıtı olmaksızın olumlu sonuçlar vermiştir.^{97,98}

2.1.3.1 Nöroaksiyel Analjezide Kullanılan Opioidler

Spinal yolla uygulanan ilaçlar tipik olarak lomber sistern içindeki beyin omurilik sıvısında (BOS) dağılır, dağılım her bir ilacın lipid çözünürlüğüne bağlı olarak değişir ve en çok üstünde durulan ilaçlar opioid analjeziklerdir. Hayvan deneylerinde lomber spinal uygulamadan sonra anestezi uygulanmış domuzlarda BOS, omurilik, epidural yağ

ve plazma içinde morfin, fentanil, sufentanil ve alfentanil konsantrasyonları ölçülmüştür.⁹⁹ Spinal opioidler, epidural boşluğa girmek için omuriliğe ve duramatere nüfuz eder. Omurilikte, beyaz cevherdeki spesifik olmayan bölgelere ve ayrıca dorsal boynuzdaki spesifik reseptörlere bağlanırlar. Omurilik içindeki ilaç, sonunda venöz alım yoluyla plazmaya ulaşır. Epidural boşlukta ise yağ dokuya geçerek venöz alım yoluyla plazmaya geçer. Spinal olarak verilen herhangi bir ilaç BOS içinde hızla yeniden dağılır; opioidler, sufentanil gibi lipofilik ilaçlar bile 30 dakika içinde sisterna magnada saptanabilir.¹⁰⁰ Aslında, tüm opioidler BOS içinde hareket eder ve BOS içindeki bu hızlı dağılım, lomber spinal enjeksiyondan hemen sonra gözlemlenen küçük ama anlamlı solunum depresyonu insidansını muhtemelen açıklamaktadır.¹⁰¹

Lipofilik opioidler, epidural yağda tutuldukları durayı hızla geçerler ve sistemik dolaşıma girerler; ayrıca beyaz cevherdeki hem spesifik olmayan bölgelere hem de dorsal boynuz reseptörlerine bağlandıkları omuriliğe hızla nüfuz ederler ve sonunda omurilikten temizlendiklerinde sistemik dolaşıma girerler. BOS'tan hem omuriliğe hem de epidural yağa bu hızlı transfer, opioidin BOS seviyelerindeki hızlı başlangıç ve ani düşüşten sorumludur.

2.1.3.1.1 Morfin

Spinal morfin ile yapılan çalışmalarda, dozlar 500-1000 µg arasında değişmektedir ve derin sedasyon ve solunum depresyonu nadir değildir.¹⁰² Sağlıklı gönüllülerde yapılan kontrollü bir çalışmada, 600 µg spinal morfin alan tüm hastalarda derin ve uzun süreli solunum depresyonu gözlenmiştir.¹⁰³ Yapılan çalışmalarda morfinin 40 µg ve 300 µg arasında etki gösterdiği görülmüştür Bu aralığın üzerindeki dozların etkinliğinin genellikle yan etkilerle sınırlı olduğu görülmektedir.

Son yıllarda, perioperatif dönemde spinal morfin kullanımını araştıran klinik araştırmalar, spesifik cerrahi prosedürler için optimal dozun belirlenmesine odaklanmıştır. Rathmel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada total kalça ve diz artroplastisinden sonra 0-300 µg arasında değişen spinal morfin dozlarından sonra hasta kontrollü analjezi yoluyla ek IV morfin ihtiyacı değerlendirilmiştir.¹⁰⁴ Total kalça replasmanından sonra spinal morfin (200 µg) mükemmel analjezi sağlamaktadır. Buna

karşılık, total diz artroplastisinden sonra yaşanan ağrının derecesi, en yüksek spinal morfin dozunun (300 µg) sağladığı analjeziyi bile aşmaktadır, ancak bu dozu alan hastaların neredeyse tamamında bulantı, kusma ve kaşıntı gelişmiştir. Spinal morfin kullanımı sezaryen,¹⁰⁵ ortopedik cerrahi,^{104,106} kalp cerrahisi^{107,108} ve toraks cerrahisine¹⁰⁹ kadar birçok cerrahi prosedür için postoperatif analjezi amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan bu araştırmalar sonucunda spinal morfin kullanımı ile ilgili iki genelleme ortaya çıkmaktadır. Birincisi ve en önemlisi, spinal morfinin optimal dozunun spesifik cerrahi prosedüre bağlı olmasıdır; 100 µg'nin altındaki dozlar genellikle sezaryen doğumundan sonra ağrı kontrolü için yeterlidir, oysa torakotomi veya açık abdominal aort anevrizması onarımı gibi daha kapsamlı cerrahiler için 500 µg'lık dozlar gerekebilmektedir. İkinci genelleme ise, yan etkilerin insidansının, uygulanan dozla orantılı olarak arttığı ve çoğu alıcıda 300 µg'yi aşan dozların bulantı, kusma, kaşıntı ve idrar retansiyonuna neden olduğudur. Aslında spinal morfinin, belirli dozların üzerinde yan etkilerin analjezinin yararlarından daha ağır bastığı bir tavan analjezik etkisi var gibi görünmektedir. Spinal morfin kullanımının sağladığı mükemmel analjeziye rağmen, yüksek riskli hastalarda yapılan kontrollü çalışmalar, perioperatif renal, pulmoner ve kardiyak komplikasyonları veya mortaliteyi azaltma açısından sonuç üzerinde herhangi bir yararlı etkisinin olmadığını göstermiştir.¹¹⁰ Spinal morfin ile ilişkili geç solunum depresyonu riski ile birlikte uzun süreli etki süresi, uygulamadan sonra hastaneye yatış ve izleme ihtiyacına işaret eder. Bu nedenle spinal morfin ayaktan prosedürler için uygun değildir.

Geleneksel toraks cerrahisinde uygulanan torakotomide rutin olarak kaburgalar esnetilmektedir. Bu nedenlerle post-operatif analjezi ihtiyacı daha yüksek olmaktadır. Torakotomi uygulanan hastalarda 500 µg spinal morfin uygulanması önerilmektedir.¹¹¹ Açık torakotomi için spinal morfin dozunun 5 ila 12 µg/kg arasında değiştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{112,113} VATS uygulanan hastalarda ise yapılan çalışmalarda 200-300 µg dozları önerilmektedir.¹⁰⁹ VATS'de spinal morfinin 200 µg dozda uygulanması ile 300 µg dozda uygulanması benzer analjezik etkiye sahiptir.^{109,114}

2.1.3.1.2 Fentanil ve Sufentanil

Spinal uygulama için en çok çalışılan ve en yaygın olarak kullanılan lipofilik ilaçlardır. Bu ilaçların analjezik olarak kullanımında son yıllarda iki ana eğilim gelişmiştir. İlki; doğum eylemi, doğum ve sezaryen sonrası doğum için analjezikler olarak rollerinin ortaya konmasıdır. İkincisi, ayaktan prosedürler için spinal anestezi sırasında küçük dozlarda lipofilik opioidlerin eklenmesinin daha hızlı başlangıçlı ve daha kaliteli cerrahi blok üretebileceğinin ve motor fonksiyonun daha hızlı iyileşmesine yol açabileceğinin ve ameliyattan sonra daha erken taburculuğa izin verebileceğinin kabul edilmesidir. Her iki ilaç da kısa bir etki süresi (2-5 saat) ile hızlı bir analjezi başlangıcına (10-15 dakika) sahip olarak özetlenebilir.

Bucklin ve arkadaşları 7 randomize, kontrollü çalışmanın bir meta-analizini gerçekleştirmiş ve spinal opioidlerin (morfin 200 µg, sufentanil 2-10 µg ve fentanil 25 µg dahil) erken doğumda enjeksiyondan 15-20 dakika sonra karşılaştırılabilir analjezi sağladığı sonucuna varmıştır.¹¹⁵ Ancak bu ilaçlarla da epidural lokal anesteziyelere kıyasla daha sık kaşıntı insidansı olduğu gözlenmektedir. Analjezinin süresi doğum aşamasına bağlıdır. Doğum yapan gebelerde spinal uygulanan sufentanil, fentanilden yaklaşık 4,5 kat daha güçlüdür.¹¹⁶ Tek atış teknikleri, öngörülebilir analjezi sağlar, ancak süresi sınırlıdır. Uzamış doğum eyleminin ve ameliyatla doğumun sıklıkla meydana geldiği obstetrik uygulamalarda, birçok klinisyen kombine spinal epidural analjezi (KSE) kullanarak hem spinal hem de epidural tekniklerin en iyilerinden yararlanmaktadır. Doğum eylemi için epidural analjezi ile KSE'nin prospektif, randomize bir karşılaştırmasında, 10 µg spinal sufentanil ile 20,0 mg bupivakain veya 10 µg epidural sufentanil ve 12,5–25,0 mg bupivakain ve ardından %0,083 bupivakain ve 0,3 µg/mL sufentanilden oluşan sürekli epidural infüzyon alan kadınlarda doğumun ilerlemesinin ve sonucunun benzer olduğunu bulmuştur.¹¹⁷ Spinal opioidler ayrıca sezaryen doğum sonrası da etkili analjezi sağlar. Cerrahi spinal anestezi için adjuvan ajan olarak lipofilik opioidlerin kullanımına ilişkin bir derlemede, sezaryen doğum için bupivakain spinal anestesisini desteklemek için 20–30 µg fentanil veya 5-7,5 µg sufentanil kullanılması önerilmiştir.¹⁰⁷ Bu spinal opioid dozlarının eklenmesi, bloğun daha hızlı başlamasına, intraoperatif ve postoperatif analjezinin iyileşmesine ve sezaryen doğum sırasında bulantı ve kusma sıklığında azalmaya yol açmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmaların çoğu, kısa süreli ayaktan cerrahi için spinal anestezi sırasında lokal anesteziyelere lipofilik opioidlerin eklenmesine odaklanmıştır. Bu

durumda, bupivakain veya lidokaine fentanil veya sufentanil eklenmesi, daha hızlı blok başlangıcı ve daha iyi analjezi ile sonuçlanır.¹⁰⁷

2.1.3.1.3 Meperidin

Meperidin, opioid analjezik özelliklerine ek olarak lokal anestezi etki de üretir.¹¹⁸ Bupivakaine kıyasla tek anestezi olarak perineal ve alt ekstremitte cerrahisi için benzer cerrahi anestezi sağladığı bildirilmiştir.¹¹⁹ Meperidin spinal uygulamasından sonra duyu blok süresi 1,5 mg/kg alanlarda yaklaşık 2 saat iken 1,2 mg/kg alanlarda ortalama 80 dakikadır. Meperidin uygulanan hastalarda 5-50 dakika içinde solunum depresyonu, hipotansiyon (sistolik arter kan basıncında >%30 düşüş), mide bulantısı ve kusma sık görülen yan etkilerdir.¹²⁰ Sezaryen doğum için spinal bupivakaine 10 mg meperidin eklenmesi, uzun süreli postoperatif analjezi sağlarken daha sık intraoperatif bulantı ve kusma ile ilişkilendirilmiştir.¹²¹ Doğum sırasında KSE için spinal meperidin (15 veya 25 mg) kullanımını inceleyen başka bir randomize çalışma, bu ilaca bağlı bulantı ve kusmanın sık görülmesi nedeniyle durdurulmuştur.¹²² Spinal lidokaine küçük dozlarda meperidin (0,3 mg/kg) eklenmesi, prostatın transüretal rezeksiyonu sonrası postoperatif analjeziyi de uzatır.¹²³ Hem opioid hem de lokal anestezi etkiler sağlayabilen bir ilaç olarak meperidin teorik çekiciliğine rağmen, bulantı ve kusma ile sık ilişkisi nedeniyle sınırlı popülerlik kazanmıştır. Daha küçük spinal dozlarda analjezik etkisini inceleyen ayrıntılı doz-yanıt çalışmaları mevcut değildir.

2.1.3.1.4 Hidromorfon

Uzun süreli ve sürekli hidromorfon infüzyonunun hayvan modelinde omurilik toksisitesi geliştirmediği gösterildikten sonra¹²⁴ kronik ağrı tedavisinde morfine alternatif olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir.¹²⁵ Hidromorfon ayrıca torakotomi,¹²⁶ prostatektomi¹²⁷ ve spinal füzyon¹²⁸ sonrası sürekli epidural analjezi için nöroaksiyel bir ilaç olarak etkili bir şekilde kullanılmıştır. Liu ve arkadaşları epidural veya intravenöz hasta kontrollü analjezi yoluyla hidromorfon alan prostatektomi geçirmiş 16 hastayı randomize ettikleri çalışmalarında IV yolla hidromorfon alan hastaların epidural yolla

alanlara göre iki kat daha fazla hidromorfon ihtiyacı duyduklarını belirtmişlerdir.¹²⁷ Akut ortamda hidromorfonun spinal kullanımı hakkında ise sınırlı veri bulunmaktadır. Drakeford ve arkadaşları total eklem artroplastisi uygulanan 60 hastada spinal olarak 500 µg morfin veya 2 µg/kg hidromorfon ve salin kullanmış hem morfin hem de hidromorfonun benzer yan etki insidansı ile önemli ölçüde daha iyi postoperatif analjezi sağladığını belirtmişlerdir.¹²⁹ Morfin gibi, IV uygulamadan sonra benzer analjezi üretmek için gereken sistemik hidromorfon dozları, spinal uygulamadan sonra gereken dozların birkaç yüz katıdır¹³⁰ ve benzer analjezi süresi ve yan etkiler üretir. Mevcut sınırlı veriler, 50–100 µg spinal hidromorfonun 100–200 µg spinal morfine benzer şekilde analjezi ve yan etkiler ürettiğini göstermektedir.

2.1.3.1.5 Metadon

Metadonun d-enantiyomeri, potansiyel analjezik etkileri olan bir reseptör sınıfı olan N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörüne düşük afiniteye sahip zayıf bir opioiddir. Bununla birlikte, antinosiseptif doz aralığında, NMDA antagonizmasının d-metadon analjezi mekanizmasına katkıda bulunduğu görülmemektedir.¹³¹ Kronik ağrı¹³² ve akut postoperatif ağrı¹³³ için sürekli infüzyon yoluyla spinal kullanımına ilişkin sınırlı, kontrolsüz raporlar vardır.

2.1.3.2 Nöroaksiyel Analjezinin Komplikasyonları

2.1.3.2.1 Kaşıntı

Opioidlerin spinal uygulamasından sonra kaşıntı yaygın bir yan etkidir ve sistemik uygulamadan sonra daha sık görülür. Szarvas ve arkadaşları yaptıkları derlemede, nöroaksiyel opioid kaynaklı kaşıntının patofizyolojisini ve tedavisini gözden geçirmişlerdir.¹³⁴ Opioidin spinal yolla uygulamasından sonra kaşıntı insidansı %30 ila %100 arasında değişmektedir.¹³⁵⁻¹³⁷ Yaygın olarak kullanılan spinal opioidler (morfin, fentanil, sufentanil) arasındaki insidans ise benzerdir.^{105,138} Nöroaksiyel opioid kaynaklı kaşıntının kesin mekanizması belirsizliğini korumaktadır.¹³⁶ Naloksonun kaşıntıyı

tersine çevirebilmesi, opioid reseptör aracılı bir merkezi mekanizmanın varlığını desteklemektedir. Mekanizma histaminle ilişkili görünmemektedir.¹³⁹ Histamin salınmamaktadır ve kaşıntının nedeni histamin değildir.¹³⁶ Bu nedenle antihistaminiklerin kaşıntıyı önlemede herhangi bir rolü olması olası değildir. Sakinleştirici özellikleri kaşıntı-kaşıma döngüsünü kesmede yardımcı olabilir, ancak kaşıntı hissini hafifletmez.¹⁴⁰ Yaygın kullanımına rağmen, difenhidraminin nöroaksiyel opioid kaynaklı kaşıntı tedavisinde çok az kanıtlanmış etkinliği vardır.^{137,139} Farmakolojik tedaviler arasında 5-HT₃ reseptör antagonistleri, opioid antagonistleri, propofol ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar bulunmaktadır.¹⁴¹ Ondansetron, nöroaksiyel opioidlerle ilişkili kaşıntının hem önlenmesinde hem de tedavisinde etkinlik göstermiştir.^{137,142} Opioid antagonistleri nalokson ve naltrekson¹⁴¹ ve ayrıca agonist-antagonist nalbufin,¹⁴³ nöroaksiyel opioid kaynaklı kaşıntının önlenmesi ve tedavisi için etkili ilaçlardır. Saf antagonistler daha büyük dozlarda kullanıldığında analjeziyi de tersine çevirirler.¹⁴³ Nalokson, difenhidramin ve ondansetron ile karşılaştırıldığında nalbufin etkili ilaç gibi görünmektedir.^{143,144} Subhipnotik dozlarda propofolün, nöroaksiyel opioid kaynaklı kaşıntının önlenmesi ve tedavisinde de etkili olduğu kanıtlanmıştır. Propofol, 10 mg bolus ardından 30 mg/24 saat infüzyon¹⁴⁵ veya tek başına bolus 10 mg¹⁴⁶ olarak uygulanması kaşıntı insidansını belirgin şekilde azaltmaktadır. Bununla birlikte, obstetrik popülasyonlarda yapılan çalışmalar, benzer dozlarda propofolün nöroaksiyel opioid kaynaklı kaşıntı üzerinde herhangi bir etkisini göstermemiştir.^{147,148} Opioid kaynaklı kaşıntının tedavisi bir zorluk olmaya devam etmektedir. Ondansetron, propofol ve nalbufinin, nöroaksiyel opioid kaynaklı kaşıntı tedavisinde kanıtlanmış etkinliği vardır.

2.1.3.2.2 İdrar Retansiyonu

Spinal yolla opioidlerin uygulanmasından sonra idrar retansiyonu yaygındır. Bu yan etki spinal morfin enjeksiyonundan hemen sonra gözlemlenebilir ve kullanılan dozdan bağımsız olarak 14-16 saat sürebilir.¹⁴⁹ İdrar retansiyonu insidansı en sık morfin ile (yaklaşık %35) oluşur¹⁵⁰ ve en sık nöroaksiyel uygulamadan sonra görülmektedir.¹⁵¹

İnsidans dozla ilişkili görünmemektedir. Morfinden sonra idrar retansiyonu yapabilecek en yüksek grup lipofilik opioidlerdir.^{152,153}

Opioidler, mesane için ağrı eşliğini değiştiren ve retansiyona katkıda bulunan parasempatik tonus ve merkezi analjezik etkinin değiştirilmesi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla idrara çıkmayı etkiler.¹⁴⁹ Nöroaksiyel opioidlere ikincil idrar retansiyonu, muhtemelen sakral omurilikte bulunan opioid reseptörleri ile etkileşime bağlıdır. Bu etkileşim, belirgin detrusor kas gevşemesine ve maksimum mesane kapasitesinde bir artışa neden olan sakral parasempatik sinir sistemi çıkışının inhibisyonunu sağlamaktadır.¹⁴⁹ Nalokson, nöroaksiyel morfinden sonra ürodinamik değişiklikleri önleyebilir veya tersine çevirebilir; ancak gereken doz analjeziyi de kısmen veya tamamen tersine çevirebilir.¹⁴⁹ Nalbufin ayrıca nöroaksiyel morfinin üriner etkilerini de tersine çevirebilir.¹⁵⁴ Hastalar ≥ 6 saat boyunca idrar yapamıyorsa, uzun süreli distansiyondan kaynaklanan miyojenik mesane hasarını önlemek için üriner kateterizasyon yapılmalıdır. Lipofilik spinal opioidlerin kullanımı ile idrar retansiyonu seyrek olduğu için ayaktan cerrahide tercih edilen adjuvanlardır.¹⁰⁷

2.1.3.2.3 Mide Bulantısı ve Kusma

Uygulama yolundan bağımsız olarak tüm opioidler bulantı ve kusmaya neden olabilir. Nöroaksiyel uygulamadan sonraki insidans yaklaşık %30'dur,¹⁵⁵ ancak insidans kullanılan opioid ve uygulanan doza göre değişir. Spinal morfin, gönüllülerde kusmada doza bağlı bir artışa yol açmaktadır¹⁰³ ancak spinal bupivakaine eklendiğinde bulantı ve kusmada artışa neden olmamaktadır.^{156,157} Diğerleri, spinal morfin ile bulantı ve kusmada doza bağlı bir artış göstermiştir.^{158,159} Ayrıca, spinal morfinin özellikle <100 µg dozlarda uygulandığında sistemik morfin uygulamasına kıyasla majör cerrahi sonrası bulantı ve kusma insidansını artırmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁶⁰ Buna karşılık, fentanil ve sufentanil, tek bir dozun spinal uygulamasından sonra çok az bulantı veya kusma ile ilişkilendirilmiştir.^{152,161,162}

Nöroaksiyel opioidlerin neden olduğu bulantı ve kusma, ilacın BOS'ta sefale migrasyonunun ve ardından postrema alanında bulunan opioid reseptörleri ile etkileşiminin sonucu olabilir, özellikle lipofilik opioidlerle sistemik bir etki de olabilir.¹⁶⁰ Vestibüler sistemin harekete duyarlı hale gelmesi ve opioidlerin mide boşalmasını azaltması da mekanizmada rol oynayabilir.

Daha kısa veya daha az ağırlı prosedürler için lipofilik opioidlerin kullanılması bulantı ve kusma riskini en aza indirecektir. Hem fentanil hem de sufentanilin, spinal anestezi için tek başına lokal anestetik ile karşılaştırıldığında sezaryen doğum sırasında intraoperatif bulantı ve kusma oranını azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁷ Deksametazon ve droperidolün epidural morfinden sonra bulantı ve kusmayı önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶³ Önleyici tedbirler olarak kullanılan skopolamin ve prometazin kombinasyonları bulantı ve kusma insidansını azaltmıştır.¹⁶⁰

Postoperatif bulantı kusmanın şiddetinin değerlendirilmesi, subjektif ve rahatsız edici bir duyu olduğu için oldukça zordur. Bu amaçla Sözel Değerlendirme Skalaları kullanılabilir. Sözel değerlendirme için hastalar bulantı şiddetini 1'den 5'e kadar (1= yok, 2= hafif, 3= orta, 4= ciddi, 5= şiddetli) olarak derecelendirir.

2.1.3.2.4 Solunum Depresyonu

Opioid uygulamasının en korkulan komplikasyonu solunum depresyonudur. Klinik olarak anlamlı solunum depresyonunun gerçek insidansı bilinmemektedir, ancak daha küçük kontrollü çalışmalardan ve büyük gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bunun seyrek olduğunu doğrulamaktadır.¹⁶⁴ Epidural morfinle ilgili prospektif çalışmaların çoğu klinik olarak anlamlı solunum depresyonu saptamamıştır, ancak bu sonuçlar genelde nispeten küçük örneklem büyüklüklerinden elde edildiğinden böylesi nadir bir olayı saptamak için belirgin şekilde yetersizdir.¹⁶⁵ Ko ve arkadaşları “solunum depresyonu” teriminin kullanımını gözden geçirmiş ve net bir tanımın bulunmadığını ve mevcut çalışmaları karşılaştırırken güçlük ve kafa karışıklığına yol açtığını belirtmiştir.¹⁶⁶ İnsidans, klinikte yaygın olarak kullanılan dozlar için nadirdir ve

insidans hem hidrofilik hem de lipofilik opioidler için doza bağlıdır.¹⁶⁷ Opioid içeren sürekli epidural infüzyonlarla ilişkili solunum depresyonu insidansı, büyük gözlemsel çalışmalardan tahmin edilmiştir ve tahminler %0,09 ila %0,4 arasında değişmektedir.¹⁶⁸⁻¹⁷⁴ Epidural veya spinal opioid uygulanması sonrası solunum depresyonu riski %1'den azdır ve sınırlı veriler, riskin parenteral yolla verilen opioidlere benzer olduğunu düşündürmektedir.¹⁶⁵ Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çift kör bir çalışma, plasebo, iv morfin (0,14 mg/kg) veya spinal morfin (300 µg) uygulanan olgularda hipoksiye solunum tepkisinin depresyonunun iv ve spinal morfinde benzer olduğunu ancak spinal uygulama sonrası daha uzun sürdüğünü göstermiştir.¹⁷⁵

Solunum depresyonu gelişimi için risk faktörleri arasında yüksek doz opioidlerin ve/veya sedatiflerin eş zamanlı kullanımı, daha önce opioid kullanım öyküsünün olmaması ve 65 yaş üstü yer almaktadır.^{165,171,172} Opioidin spinal uygulamasından sonra solunum depresyonunun saptanması zor olabilir. Solunum hızında azalma görülebilir veya normal solunum hızına rağmen önemli düzeyde hiperkapni meydana gelebilir.¹⁷³ Nabız oksimetresi takip için değerli olmakla beraber¹⁰³ önemli solunum depresyonunun en güvenilir klinik belirtisinin depresif bir bilinç düzeyi olduğu görünmektedir.^{165,173} Bu amaçla en sık kullanılan Ramsey Sedasyon Skalasıdır. Hastanın bilinç durumuna göre 1 ile 6 arası (1= uyanık, ajite, huzursuz, 2= uyanık, koopere, sakin, 3= uykulu, sözlü uyarılara yanıt verir, 4= uykulu, glabellar takdil uyarıya hemen yanıt verir, 5= uykulu, glabellar takdil uyarıya yavaş yanıt verir, 6= uyarılara yanıtız) puan verilir. İzleme protokolleri değişmekle beraber tipik izleme süresi spinal morfinden 18-24 saat sonra, spinal fentanil veya sufentanilden 4-6 saat sonradır.¹⁷³ Lipofilik opioidler, hastaların ameliyattan kısa bir süre sonra taburcu edildiği ayakta tedavi ortamında artık daha sık kullanılmaktadır. Fentanil veya sufentanilin spinal enjeksiyonu sonrası 2 saatten fazla solunum depresyonu hiç tanımlanmamıştır. Personel eğitildiğinde, acil durum kılavuzları mevcut olduğunda, doz ayarlaması ve hasta seçimi uygun olduğunda, solunum hızı ve hasta bilinç düzeyi saatlik olarak kontrol edildiğinde hastalar düzenli koşullarda güvenle yönetilebilir.¹⁷³ Cerrahi servislerde spinal opioidlerin etkinliği ve güvenliği (bu analjezik teknikler organize akut ağrı servislerinin gözetimi altında kullanıldığında) yeterli düzeyin üstündedir.^{176,177}

2.1.3.3 Ağrının Postoperatif Etkileri

Ameliyat sonrası ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır.⁶ Cerrahi müdahaleye normal bir yanıtıdır ve ameliyattan sonra iyileşme ve taburcu gecikmesinin yanı sıra artan yara enfeksiyonu ve solunum/kardiyovasküler komplikasyon riskine neden olur.⁷ Tedavi edilmeyen akut ağrı, hasta memnuniyetinin azalmasına ve morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur ve ayrıca hasta ve sağlık sistemi finansmanı üzerinde bir yük oluşturur. İnatçı hale gelen ve devam eden akut ağrı, kronik cerrahi sonrası ağrı olarak adlandırılır. Kronik cerrahi sonrası ağrı, hastanın yaşam kalitesi ve uyku bozuklukları ve duygusal ruh hali dahil günlük aktiviteleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir.^{1,7} Ameliyattan sonra 1 aydan fazla süren ağrı, genel prosedürlerden sonra bireylerin %10 ila %50'sinde ortaya çıkar ve bu hastaların %2 ila %10'u şiddetli kronik ağrı yaşamaya devam eder.¹⁷⁸

Ameliyat sonrası ağrının etkin kontrolü ve yönetimi, ameliyattan kaynaklanan ağrıya fizyolojik tepkinin potansiyel olumsuz etkilerinden dolayı, hasta için açıkça birincil endişe kaynağıdır ve ayrıca cerrah için de önemlidir.

Bir ile iki aylık tipik iyileşme süresinin ötesinde devam eden kalıcı ameliyat sonrası ağrı, ameliyattan sonra giderek daha önemli bir sorun olarak kabul edilmektedir ve özellikle amputasyonlar, torakotomi, mastektomi ve kasık fıtığı onarımları gibi bazı ameliyatlardan sonra %30'u aşabilmektedir.¹

Yetersiz ağrı kesici, bakım sağlayıcıların yetersiz bilgisi, ilaç yan etkilerinden korkma ve yetersiz hasta hazırlığı dahil olmak üzere birçok faktöre ikincil olarak ortaya çıkar. Postoperatif ağrının optimal yönetimi, ağrının patofizyolojisinin, bireysel hastalarda ağrının değerlendirilmesi için kullanılan yöntemlerin anlaşılmasını ve ağrı kontrolü için mevcut çeşitli seçeneklerin farkındalığını gerektirir. Göz önünde bulundurulması gereken temel faktörler, cerrahi prosedürün türü, cerrah ve anesteziistin becerileri, hastanın endişeleri, hemşirelik ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcılarının deneyimi ve işbirliğidir. Bu anlayış temeline dayalı olarak, prosedüre özgü, multimodal perioperatif ağrı yönetiminin kullanılması, daha iyi postoperatif iyileşme ve morbiditenin azaltılması için rasyonel bir temel sağlar.¹⁷⁹

Tüm cerrahi hastaları tarafından paylaşılan ortak bir özellik, katabolik hormonların baskınlığı, sitokinlerin aktivasyonu, kompleman, araşidonik asit metabolitleri, nitrik oksit ve serbest oksijen radikalleri dahil olmak üzere çeşitli biyolojik kaskad sistemlerinde yaygın değişikliklerdir ve bunların tümü organ disfonksiyonuna ve morbiditeye ikincil olarak neden olabilir.¹⁸⁰

Pulmoner etkiler: Akciğer dokusu ve pulmoner rezerv kaybına ek olarak, postoperatif torakotomi hastaları göğüs duvarı mekaniğini değiştiren ağırlı yara kesileri yaşarlar.⁸⁹ Etkisiz göğüs ekspansiyonu atelektazi, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, hipoksemi ve enfeksiyona zemin hazırlayabilir.^{6,181}

Kardiyak etkiler: Postoperatif kardiyak disfonksiyonun baskın bir kısmı (yani taşikardi, aritmiler veya enfarktüs), kardiyak fonksiyon üzerinde artan taleplere yol açan cerrahi stres tepkileri ve sempatik aktivasyondan kaynaklanabilir.

2.1.3.4 Analjezinin Postoperatif Değerlendirilmesi

Deneyimli bir gözlemci, bir hastanın maruz kaldığı ağrının derecesi hakkında kaba bir değerlendirmede bulunabilse de, ağrı miktarının yalnızca ilgili kişi tarafından gerçekten değerlendirilebileceği yaygın olarak kabul edilmektedir.¹⁸²

Tek boyutlu ölçekler: Tek boyutlu ölçeklerde, hastadan basitçe ağrının şiddetini tanımlaması istenir. En basit haliyle, hastaya herhangi bir derece ölçüsü olmaksızın ağrı hissedip hissetmediği sorulabilir. Buradaki hassasiyet eksikliği açıktır. Birçok akut ağırlı durumda, tam bir ağrı eksikliği elde edilebilir bir son nokta değildir. Bu nedenle yoğunluğun bazı tanımları gereklidir. "Yok", "hafif", "orta" ve "şiddetli" gibi basit bir sözlü derecelendirme ölçeğinin (VRS), görsel analog ölçeklerle en iyi korelasyona ve bireyler arasında kabul edilebilir bir varyasyon derecesine sahip olduğu gösterilmiştir. Sayısal derecelendirme ölçekleri, daha yüksek bir hassasiyet derecesine izin verir. Sunulan geniş seçim özgürlüğü nedeniyle bazı araştırmacıların kafa karıştırıcı bulduğu görsel analog puan sorunlarından birinin böylelikle atlatıldığına inanılmaktadır.

Görsel analog skalalar (VAS) artık ağrı yoğunluğunun hassas ve geçerli bir ölçüsü olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın kalıp, "acı yok" ve "hayal edilebilecek en

kötü ağrı" olarak etiketlenmiş uç noktaları olan 10 cm uzunluğunda bir çizgi kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bazı hastalar bu skalaları kafa karıştırıcı bulmaktadır ve tamamlamak için belirli bir derecede uyanıklık ve koordinasyon gerektirmektedir.¹⁸²

Bu dezavantajlar, elektronik olarak işlenebilen sürgülü cetvel cihazlarının kullanılmasıyla kısmen ortadan kaldırılabilir. VAS, bireyler arası değerlendirmeden ziyade, bireysel bir hastanın ilerlemesini planlamak için daha verimli olabilmektedir. Ağrı şiddeti farkı (PID), herhangi bir analjezik verilmeden önce, 0 zamanındaki ağrı skoruyla karşılaştırıldığında, bir ilacın uygulanmasından sonraki bir zamandaki ağrı skorundaki farktır. Belirli bir süre boyunca PID'nin toplamı olan toplam ağrı yoğunluğu farkı (SPID), çalışma süresi boyunca farklı hastalar veya gruplar arasında tedavinin görece etkinliklerinin yararlı bir ölçüsünü verir.¹⁸²

Çok boyutlu ölçekler: Magill Ağrı Anketi, ağrıyı üç boyutta değerlendiren iyi kurulmuş bir araçtır: duyuşal, duygusal ve değerlendirici. Araştırmada ve kronik ağrı durumlarında faydalı olmakla birlikte, klinik uygulamada akut ağrı durumlarının tekrar tekrar değerlendirilmesi için çok hantaldır. Akut ağrı skorlamasına daha fazla boyut eklemenin daha basit bir yöntemi, ağrı-şiddetli ağrı olmamasına ek olarak anksiyete-huzur için VAS derecelendirmelerini kullanmaktır. Mümkünse, akut ağrılı tüm hastaların analjezinin yeterliliği konusunda bir değerlendirmeye sahip olması önerilir. Bu, kalp atış hızı ve arter basıncının kaydedilmesi kadar normal olmalıdır. Basit bir tek boyutlu ölçek (VRS veya VAS), hiç puan almamaktan daha iyidir ve günümüz pratiğinde eksik olan geri bildirim derecesini sağlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Özellikleri

Çalışmamız randomize ve prospektif olarak planlandı. Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (21.04.2022 tarih, 167/8 nolu karar) ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun (E-66175679-514.04.02-852815) onayı alınarak başlandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi göğüs cerrahisi ameliyathanesinde VATS uygulanacak olan 46 hasta kapalı zarf tekniğiyle randomizasyon ile her bir grupta 23 hasta olacak şekilde iki gruba ayrıldı.

Dahil edilme kriterleri;

- Video yardımcı toraks cerrahisi ile akciğer rezeksiyonu uygulanacak,
- ASA I veya ASA II
- 18 yaş üstünde olmaktır.

Hariç tutulma kriterleri;

- 18 yaş altı,
- ASA III ve üstü,
- Ciddi kardiyak, renal, hepatik, metabolik, endokrin veya psikolojik rahatsızlık,
- Koagülasyon bozukluğu veya antikoagülan ilaç kullanımı,
- Çalışmada kullanılan ilaçlara alerji,
- Pnömonektomi planlanması,
- Girişim uygulanacak bölgede enfeksiyon,
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmamaktır.

Uygulanacak girişim ve postoperatif dönemde kullanılacak hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı kullanımı hakkında bilgilendirilen tüm hastalar premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alındı. Rutin monitorizasyon (elektrokardiyografi, puls oksimetre, noninvaziv kan basıncı) sonrası 2 mg/kg propofol, 0,6 mg/kg roküronyum ile anestezi indüksiyonu yapıldı. Uygun boyutta çift lümenli tüp ile entübe edilen hastaların anestezi idamesi %1-2 sevofluran, %50-50 O₂+N₂O karışımı ile yapıldı. Lateral pozisyon verildikten sonra cerrahi insizyon öncesi postoperatif analjezi amaçlı, L4-5 aralığından ideal vücut ağırlığına göre, Grup I'de 10 mcg/kg, Grup II'de 7 mcg/kg morfin 2 cc volüm içinde intratekal olarak uygulandı.

Hastaların ideal kiloları kadın hastalarda $45,5 + 0,91 \times (\text{boy}-152,4)$ ve erkek hastalarda $50 + 0,91 \times (\text{boy}-152,4)$ formülleri ile hesaplandı.

Cerrahinin bitiminden 30 dakika önce tüm hastalara iv ibuprofen 400 mg uygulandı. Cerrahinin son bulması ile tüm anestezi ajanları sonlandırılarak kas gevşetici etki antagonize edildikten sonra yeterli solunum eforu gösteren hastalar ekstübe edildi. Postoperatif anestezi derlenme ünitesinde yarım saatlik izlem sonucu herhangi bir problemi olmayan hastalar göğüs cerrahisi servisine gönderildi. Postoperatif analjezi amaçlı tüm hastalara HKA cihazı (100 cc izotonik içinde 30 mg morfin 0,02 mg/kg bolus, 10 dakika kilitli kalma süresi) sağlandı, uygulanan analjezi rejimine rağmen takiplerinde ağrı düzeyi (VAS) > 4 olan hastalara 0,5 mg meperidin uygulandı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cins, boy, gerçek vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığı), anestezi, cerrahi ve ekstübasyon süreleri kaydedildi.

Sonuç çıktıları olarak intraoperatif sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB) ve ortalama arteryel basıncı (OAB) ve kalp hızı (KH) değerleri giriş, entübasyon sonrasında, 15. dk, 30. dk, 45. dk, 60. dk, 90. dk, 120. dk ve 150. dk'da kaydedildi. Postoperatif dönemde 1. 6. 12. 18. ve 24. saatlerde sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı, FiO₂, SpO₂, solunum sayısı, VAS (dinlenme), VAS (efor), Ramsey sedasyon skoru, ek analjezik ihtiyacı, bulantı skoru, toplam morfin tüketimi ve yan etkiler (hipotansiyon, bradikardi, kaşıntı, bulantı-kusma, idrar retansiyonu vb) kayıt edildi.

Hipotansiyon; OAB'da bazal değere göre % 20 azalma veya OAB < 60 mmHg olması, bradikardi; KH < 50 atım/dk, solunum depresyonu oda havasında SpO2 < 90 veya solunum sayısı < 10 soluk/dk olarak tanımlandı. Bulantı skalası > 3 olan hastalara ondansetron 4 mg iv yapılması planlandı.

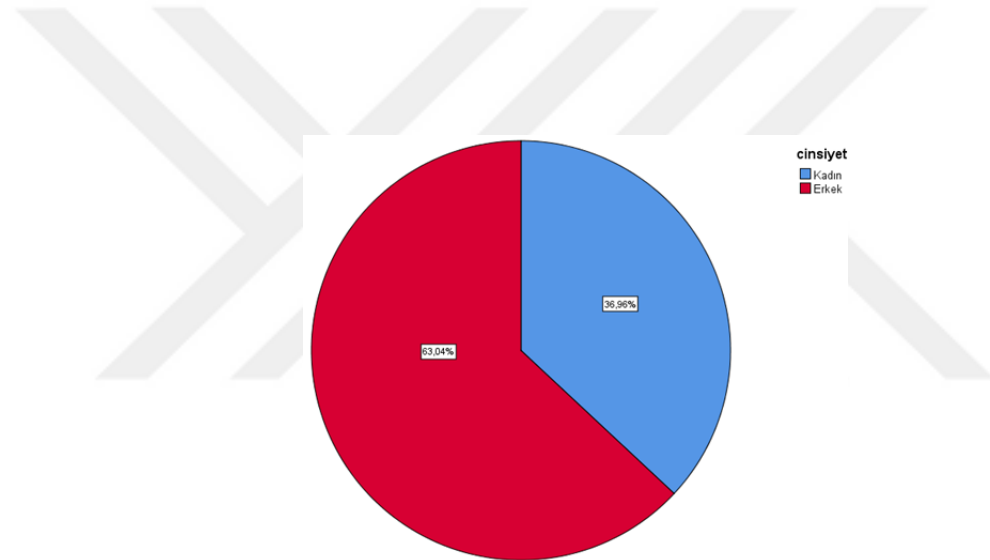
3.2 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada yapılan analizlerde IBM SPSS 25 programı kullanıldı. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için ortalama-standart sapma ve ortanca(min-max) değerleri; kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde değerleri verilerek rapor edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma sahip verilerde iki grup arasında sürekli ölçümleri karşılaştırmada bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen serilerde ise bu karşılaştırma Mann Whitney U testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen grup içi serilerin zaman karşılaştırılmasında Friedman testinden yararlanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, Fisher Exact Test ve Yates' ki-kare kullanıldı. Çalışmada bulunan tüm testlerde 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Örneklem büyüklüğünü belirlemek için G*Power 3.1.9.4 programı aracılığıyla güç analizi yapıldı. Araştırmalar sonucunda elde edilen sonuçların güçlü kanıtlara dayandırılması için çalışmanın gücünün yeterince yüksek olması istenmektedir (güç ≥ 0,80). Deneysel olarak tasarlanan araştırmanın örneklem büyüklüğü belirlenir iken, hata payı $\alpha = 0,05$ alındığında ve "Askar FZ, Kocabas S, Yucel S, Samancılar O, Cetin HY, Uyar, M. (2007). The efficacy of intrathecal morphine in post-thoracotomy pain management. *Journal of international medical research*, 35(3), 314-322." adlı referans makale dikkate alındığında yapılacak olan değerlendirmelerin büyük etki büyüklüğüne (d=0,85) sahip olacağı varsayıldığında ve %80 güç ile örneklem her bir grup için en az 23 ve toplamda en az 46 deneğin alınması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (1.7 ortalama fark ve 2 standart sapmayla VAS değişkeni kullanılarak hesaplanmıştır).

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan demografik verilere ait tanımlayıcı istatistikler incelendiğinde, hastaların % 36,9'unun kadın, % 63,04'ünün erkek olduğu görüldü (Şekil 1). Hastaların ortalama yaşı yaklaşık olarak 55 yıl, ortalama boy uzunluğu ise 166,5 cm olarak tespit edildi. Hastaların gerçek ağırlıkları ve ideal ağırlıklarına ait sonuçlara bakıldığında ise ortalama gerçek ağırlık 72,6 kg iken, ideal ağırlığın ortalama 61,2 kg olduğu saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.



Şekil 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Ort±SS	Min - Maks
Yaş (yıl)	54,8±15,7	18-83
Boy (cm)	166,5±9,2	150-183
Gerçek ağırlık (kg)	72,6±13,3	50-100
İdeal ağırlık (kg)	61,2±9,8	43-77

Tüm veriler Ort±Ss (Ortalama±Standart Sapma) ve Minimum-Maksimum (Min - Maks) olarak verilmiştir.

4.1 Ameliyat Verileri

Hastaların ortalama ameliyat süresi 109,5 dakika iken, ortalama anestezi süresi 122,9 dakika, ortalama ekstübasyon süresi 5,6 dakika ve taburculuk süresi yaklaşık 4 gündü. Ameliyat verilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 2’de özetlendi.

Tablo 2. Ameliyat verilerine ait istatistikler

Değişkenler	Ort±SS	Min - Maks
Ameliyat süresi (dk)	109,5±37,5	30-180
Anestezi süresi (dk)	122,9±37,9	60-195
Ekstübasyon süresi (dk)	5,6±2,5	3-15
Taburculuk süresi (gün)	3,7±1,7	1-8

Tüm veriler Ort±Ss ve Min - Maks olarak verilmiştir.

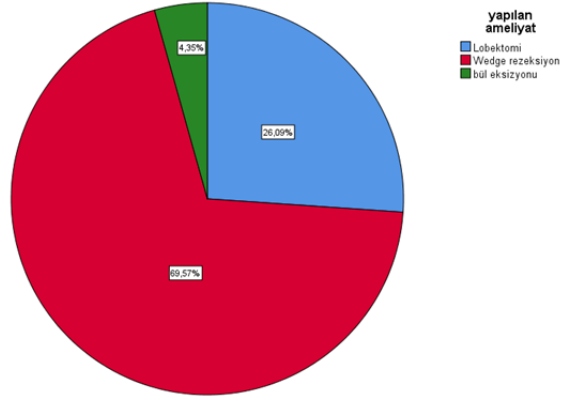
Hastalara yapılan ameliyatlara incelendiğinde; hastaların % 4,35’ine bül eksizyonu,% 26,1’ine lobektomi ve % 69,6’sına wedge rezeksiyon yapıldığı görüldü (Tablo 3) (Şekil 2).

Hastaların % 37’sinin bir ek hastalığı bulunmaz iken, % 39,1’inin tek bir ek hastalığı, % 23,9’unun ise birden fazla ek hastalığı olduğu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Ameliyat türü ve ek hastalığa ilişkin istatistikler

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Ameliyat Türü		
Wedge rezeksiyon	12	%69,6
Lobektomi	32	%26,1
Bül eksizyonu	2	%4,3
Ek Hastalık		
Ek hastalığı yok	17	%37
1 ek hastalık	18	%39,1
1’den fazla ek hastalık	11	%23,9

Tüm veriler hasta sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir.



Şekil 2. Hastaların yapılan ameliyata göre dağılımı

4.2 Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı

Yaş, boy, ASA skoru ve cinsiyet değişkenlerinin gruplara göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Cinsiyet, ASA skoru, yaş ve boy değişkenlerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1	Grup 2	p
Cinsiyet			
Kadın	9 (%39,1)	8 (%34,8)	1,000 ^a
Erkek	14 (%60,9)	15 (%65,2)	
ASA Skoru			
I	12 (%52,2)	5 (%21,7)	0,067 ^a
II	11 (%47,8)	18 (%78,3)	
Yaş (yıl)	52,74±15,66 59 (18-83)	57±15,91 60 (18-76)	0,239 ^b
Boy (cm)	166,52±9,19 169 (150-183)	166,57±9,44 170 (150-180)	0,817 ^b

Veriler hasta sayısı (yüzde), Ort±SS veya ortanca (min - maks) olarak verilmiştir. ^aYates' ki kare

^bMann Whitney U testi

4.3 Ameliyat Verilerinin Gruplara Göre Dağılımı

Ameliyat türü, ameliyat süresi, anestezi süresi ve ekstübasyon süresi değişkenlerinin gruplara göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 5). Gruplar arasında taburculuk süresi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi, Grup 1'in taburculuk süresinin Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p = 0,042$) (Tablo 5).

Tablo 5. Ameliyat verilerinin gruplara göre dağılımı

	Grup 1	Grup 2	p
Yapılan ameliyat			
Wedge rezeksiyon	14 (%60,9)	18 (%78,3)	0,405 ^a
Lobektomi	8 (%34,8)	4 (%17,4)	
Bül eksizyonu	1 (%4,3)	1 (%4,3)	
Ameliyat süresi (dk)	115,43±40,14 105 (55-180)	103,48±34,39 110 (30-180)	0,284 ^b
Anestezi süresi (dk)	125,17±39,69 115 (65-188)	120,65±36,97 120 (60-195)	0,691 ^b
Ekstübasyon süresi (dk)	5,13±1,29 5 (3-8)	6,13±3,22 5 (3-15)	0,654 ^c
Taburculuk süresi (gün)	4,33±1,80 4 (2-8)	3,07±1,44 3 (1-6)	0,042 ^b

Veriler hasta sayısı (yüzde), Ort±SS veya ortanca (min-maks) olarak verilmiştir ^aFisher Exact test ^bBağımsız örneklem t test ^cMann Whitney U testi. * $p < 0,05$ Grup 2 ile kıyaslandığında.

4.4 İntraoperatif Hemodinamik Değerlerin İncelenmesi

4.4.1 Sistolik Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

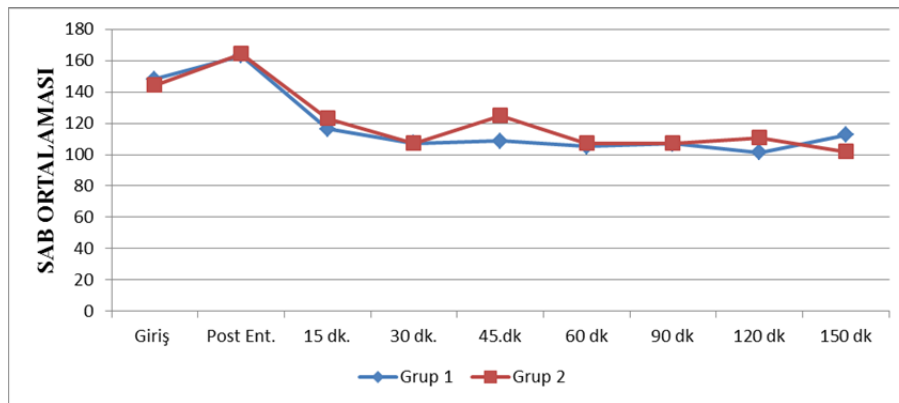
Giriş, entübasyon sonrası, 15.dk, 30.dk, 60. dk, 90.dk, 120. dk ve 150. dakikada ölçülen SAB değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$). Ancak 45. dakikada ölçülen SAB değerinin Grup 2'de Grup 1'den istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0,008$). Grupların intraoperatif SAB değerleri Tablo 6'da özetlenmiştir. İntraoperatif SAB değerlerinin

grup içi karşılaştırmasında ise her iki grubun da zaman içinde değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla, $p = 0,000$ ve $p = 0,025$) (Tablo 6) (Şekil 3).

Tablo 6. Grupların intraoperatif sistolik arter basınç değerleri

Sistolik arter basıncı	Grup 1	Grup 2	p
Giriş	148,09±25,45 140 (116-222)	144,22±27,80 146 (103-205)	0,606
Entübasyon sonrası	163,13±24,93 160 (110-206)	164,43±29,15 165 (119-235)	0,871
15 dk.	116,43±25,40 113 (72-195)	123,17±26,06 120 (80-176)	0,410
30 dk.	107,30±17,69 101 (85-163)	107,26±22,52 107 (75-159)	0,947
45 dk.	108,70±14,70 108 (86-137)	124,96±23,87 116 (90-177)	0,008^{a,*}
60 dk.	105,22±18 105 (78-140)	107,13 ±24,05 105 (62-155)	0,762
90 dk.	106,89±16,97 108,5 (84-150)	107,16±20,82 100 (81-164)	0,916
120 dk.	101,40±11,69 100 (84-116)	110,67±20,93 106,5 (85-166)	0,381
150 dk.	112,50±15,66 105 (100-136)	101,8±16,41 101 (81-119)	0,302
p	0,000^{b,*}	0,025^{b,*}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi, Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ Grup 2 ile ve/veya grup içi kıyaslandığında.



Şekil 3. Grupların intraoperatif SAB değerlerinin zamanla değişimi

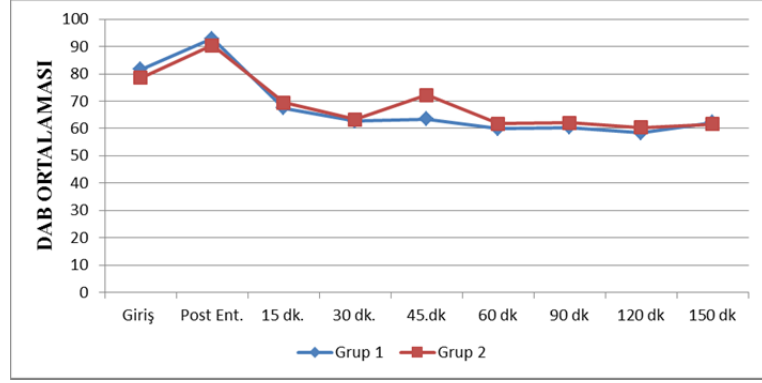
4.4.2 Diyastolik Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Giriş, entübasyon sonrası, 15.dk, 30.dk, 60. dk, 90.dk, 120. dk ve 150. dakikada ölçülen DAB değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$) (Tablo 7). Ancak 45. dakikada ölçülen DAB değerinin Grup 2'de Grup 1'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p = 0,046$) (Tablo 7). İntraoperatif DAB değerlerinin grup içi zamanla değişimi incelendiğinde, her grubun kendi içinde zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği gözlemlendi (sırasıyla, $p = 0,001$ ve $p = 0,031$) (Tablo 7) (Şekil 4).

Tablo 7. Grupların intraoperatif diyastolik arter basınç değerleri

Diyastolik arter basıncı	Grup 1	Grup 2	p
Giriş	81,65±11,51 80 (63-106)	78,61±10,06 79 (59 -96)	0,345
Entübasyon sonrası	92,91±17,72 92 (56-128)	90,35±13,56 90 (60-115)	0,584
15 dk.	67,48±16,08 64 (43-109)	69,48±15,74 68 (46-99)	0,644
30 dk.	62,65±11,15 59 (47-89)	63,35±13,35 62 (40-91)	0,809
45 dk.	63,43±11,23 62 (47-87)	72,26±17,26 67 (45-112)	0,046^{a,*}
60 dk.	59,87±10,91 56 (45-88)	61,78±15,58 59 (34-100)	0,834
90 dk.	60,39 ±9,85 59 (49-89)	62,06±13,89 62,5 (34-91)	0,628
120 dk.	58,4±8,33 58,5 (49-77)	60,42±15,04 57 (43-101)	0,821
150 dk.	62,17±6,37 63 (52-71)	61,6±9,56 64 (51-74)	0,909
p	0,001^{b,*}	0,031^{b,*}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi, ^bBağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ Grup 2 ile ve/veya grup içi kıyaslandığında.



Şekil 4. Grupların intraoperatif DAB değerlerinin zamanla değişimi

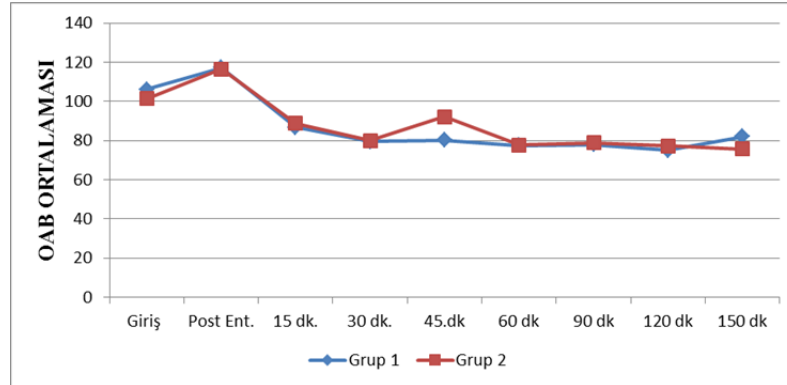
4.4.3 Ortalama Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Giriş, entübasyon sonrası, 15.dk, 30. dk, 60. dk, 90. dk, 120. dk ve 150. dakikada ölçülen OAB değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 8). Ancak 45. dakikada ölçülen OAB değeri Grup 2’de Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,012$) (Tablo 8). İntraoperatif OAB değerlerinin grup içi zamanla değişimi incelendiğinde, her grubun kendi içinde zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği gözlemlendi (sırasıyla; $p = 0,001$ ve $p = 0,028$) (Tablo 8) (Şekil 5).

Tablo 8. Grupların intraoperatif ortalama arter basınç değerleri

Ortalama arter basıncı	Grup 1	Grup 2	p
Giriş	106,22±15,27 100 (85-150)	101,43 ±17,58 100 (67-138)	0,379
Entübasyon sonrası	117,13±20,06 113 (77-161)	116,57±18,39 116 (86-165)	0,921
15 dk.	86,74±18,84 81 (53-140)	88,74±18,93 87 (57-129)	0,613
30 dk.	79,52±12,54 76 (65-116)	80,04±16,99 81 (53-121)	0,725
45 dk.	80,09±11,82 78 (62-101)	92,22±18,72 88 (60-132)	0,012^{a,*}
60 dk.	77,39±13,19 74 (59-101)	77,70±17,12 78 (44-116)	0,946
90 dk.	77,89±10,89 76,5 (64-103)	78,83±15,41 76,5 (49-111)	0,833
120 dk.	75±8,55 75,5 (66-93)	77,33±11,07 75,5 (61-101)	0,592
150 dk.	82±7,32 80 (75-95)	75,6±13,35 76 (59-91)	0,338
p	0,001^{b,*}	0,028^{b,*}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi *p < 0,05 Grup 2 ile ve/veya grup içi kıyaslandığında.



Şekil 5. Grupların intraoperatif OAB değerlerinin zamanla değişimi

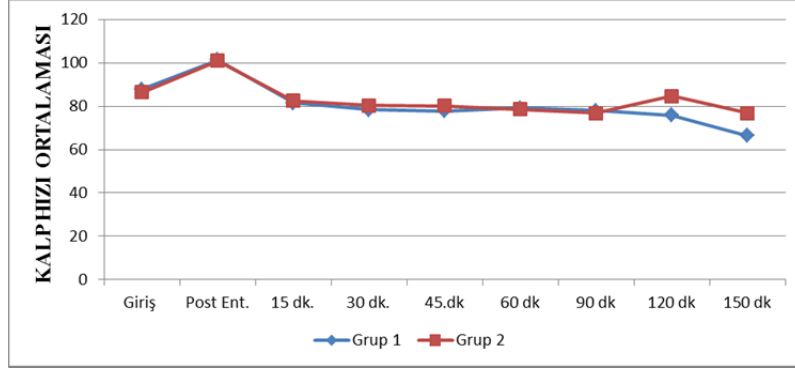
4.4.4 Kalp Hızı Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Giriş, entübasyon sonrası, 15. dk, 30. dk, 45. dk 60. dk, 90.dk, 120. dk ve 150. dakikada ölçülen kalp atım hızı değerleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9). İntraoperatif kalp atım hızı değerlerinin grup içi karşılaştırması incelendiğinde, Grup 1'de zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktayken ($p = 0,002$) Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 9) (Şekil 6).

Tablo 9. Grupların intraoperatif kalp atım hızı değerleri

Kalp atım hızı	Grup 1	Grup 2	p
Giriş	87,74 ± 15,79 89 (66 - 123)	86,48 ± 16,67 83 (56 - 137)	0,794
Entübasyon sonrası	101,39 ± 19,28 98 (77 - 165)	100,87 ± 22,44 96 (71 - 169)	0,775
15 dk.	81,48 ± 12,16 81 (61 - 110)	82,48 ± 23,18 79 (60 - 163)	0,509
30 dk.	78,26 ± 13,75 79 (54 - 113)	80,39 ± 17,74 78 (45 - 126)	0,651
45 dk.	77,70 ± 14,88 77 (54 - 110)	80,13 ± 16,21 80 (51 - 123)	0,598
60 dk.	79,04 ± 14,51 81 (58 - 106)	78,48 ± 15,58 77 (54 - 124)	0,899
90 dk.	77,89 ± 12,57 79 (57 - 96)	76,78 ± 13,39 73 (56 - 100)	0,799
120 dk.	75,80 ± 16,48 71 (59 - 11)	84,58 ± 20,55 82 (60 - 123)	0,289
150 dk.	66,33 ± 13,35 65 (52 - 84)	76,80 ± 24,81 74 (52 - 117)	0,394
p	0,002^{b,*}	0,284	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ grup içi kıyaslandığında.



Şekil 6. Grupların intraoperatif KAH değerlerinin zamanla değişimi

4.5 Postoperatif Hemodinamik Değerlerin İncelenmesi

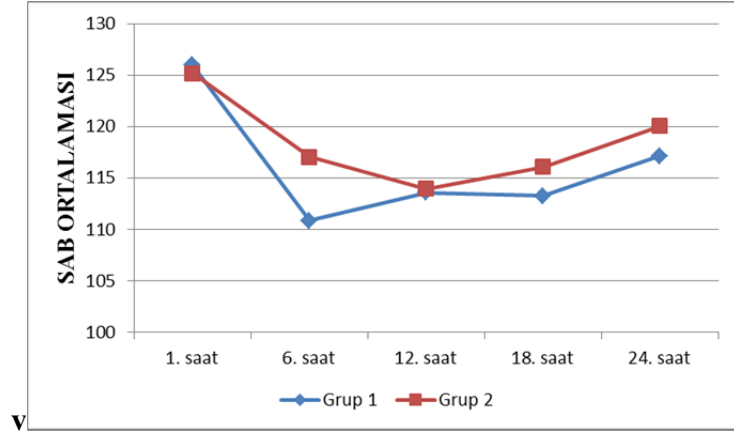
4.5.1 Sistolik Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

1. saat, 6. saat, 12. saat, 18. saat ve 24. saatte ölçülen SAB değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$) (Tablo 10). Postoperatif SAB değerlerinin grup içi incelemesinde Grup 1’de zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktayken ($p = 0,001$) Grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 10) (Şekil 7).

Tablo 10. Postoperatif sistolik arter basınç değerlerinin incelenmesi

Sistolik arter basıncı	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	125,96 ± 13,66 123 (110 - 163)	125,17 ± 18,37 120 (101 - 176)	0,461
6. saat	110,87 ± 14,081 111 (85 - 144)	117,04 ± 18,35 117 (79 - 161)	0,207
12. saat	113,57 ± 13,31 115 (90 - 145)	113,96 ± 14,23 113 (86 - 146)	0,924
18. saat	113,26 ± 12,35 112 (90 - 140)	116,09 ± 15,54 116 (100 - 157)	0,886
24. saat	117,13 ± 12,51 115 (96 - 149)	120,04 ± 13,37 120 (102 - 158)	0,466
p	0,001^{b,*}	0,086	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ grup içi kıyaslandığında.



Şekil 7. Grupların postoperatif SAB değerlerinin zamanla değişimi

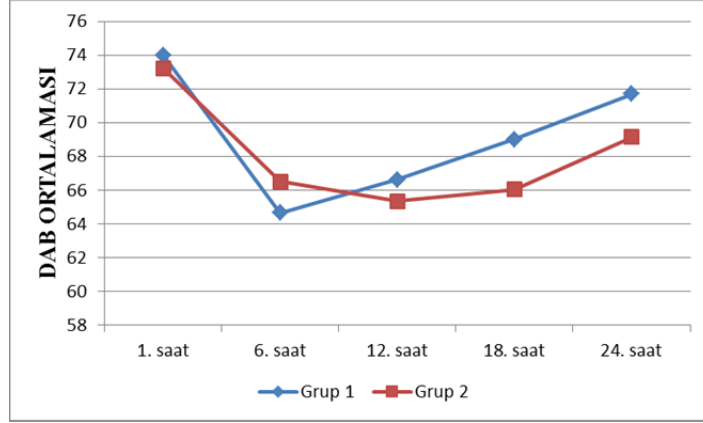
4.5.2 Diyastolik Arter Basınç Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

1. saat, 6. saat, 12. saat, 18. saat ve 24. saatte ölçülen DAB değerleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 11). Postoperatif DAB değerlerinin grup içi karşılaştırmasında Grup 1’de zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktayken ($p = 0,001$) Grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 11) (Şekil 8).

Tablo 11. Postoperatif diyastolik arter basınç değerlerinin incelenmesi

Diyastolik arter basıncı	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	74 ± 11,30 70 (56 - 106)	73,22 ± 12,14 75 (52 - 91)	0,991
6. saat	64,65 ± 8,96 64 (49 - 81)	66,52 ± 10,87 66 (45 - 97)	0,528
12. saat	66,61 ± 9,70 65 (50 - 87)	65,35 ± 9,81 66 (48 - 87)	0,663
18. saat	69 ± 7,18 67 (60 - 87)	66,04 ± 11,29 63 (50 - 89)	0,058
24. saat	71,70 ± 7,02 72 (60 - 85)	69,13 ± 9,11 70 (48 - 85)	0,291
p	0,001^{b,*}	0,139	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ grup içi kıyaslandığında.



Şekil 8. Grupların postoperatif DAB değerlerinin zamanla değişimi

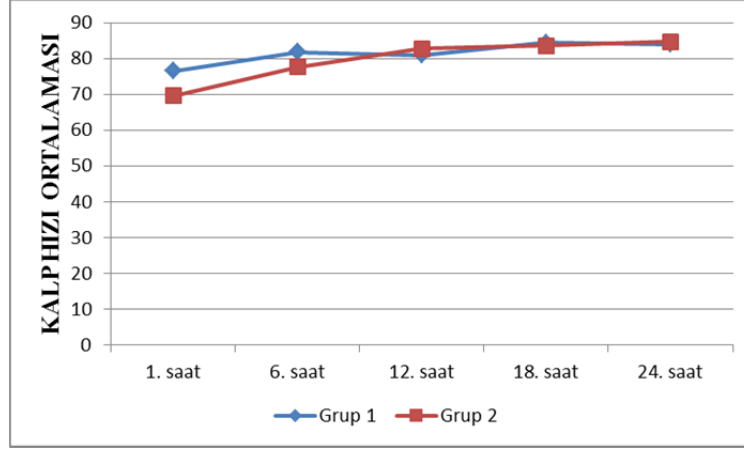
4.5.3 Kalp Atım Hızı Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Postoperatif 6. saat, 12. saat, 18. saat ve 24. saatte ölçülen kalp hızı değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$). Ancak 1. saatte ölçülen kalp hızı değerinin Grup 1’de Grup 2’ye göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p = 0,012$) (Tablo 12). Postoperatif KAH değerlerinin grup içi incelemesinde, Grup 1’de zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p > 0,05$) Grup 2’de zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p = 0,001$) (Tablo 12) (Şekil 9).

Tablo 12. Postoperatif kalp atım hızı değerlerinin incelenmesi

Kalp atım hızı	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	76,57 ± 11,25 79 (57 - 99)	69,52 ± 11,72 67 (51 - 111)	0,012 ^{a,*}
6. saat	81,83 ± 14,15 80 (59 - 116)	77,65 ± 14,44 76 (55 - 108)	0,327
12. saat	80,91 ± 13,72 84 (50 - 107)	82,70 ± 14,27 79 (63 - 114)	0,668
18. saat	84,39 ± 14,25 83 (62 - 117)	83,52 ± 15,21 82 (56 - 117)	0,842
24. saat	83,96 ± 14,22 81 (60 - 125)	84,74 ± 13,06 83 (66 - 114)	0,700
p	0,538	0,001 ^{b,*}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ Grup 2 ile ve/veya grup içi kıyaslandığında.



Şekil 9. Grupların postoperatif kalp hızı değerlerinin zamanla değişimi

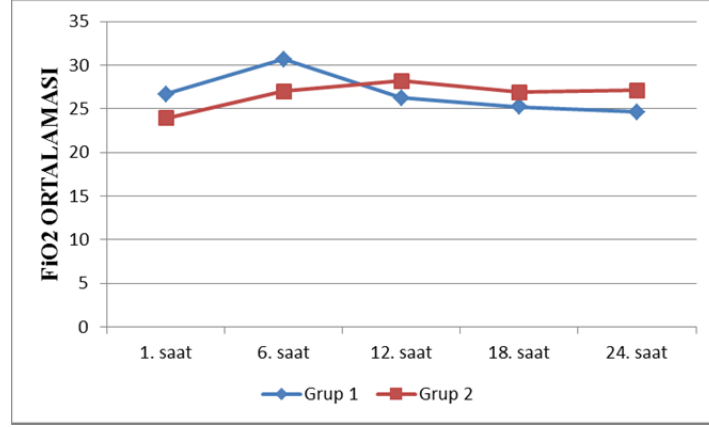
4.5.4 FiO₂ Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Birinci saat, 6. saat, 12. saat, 18. saat ve 24. saatte ölçülen FiO₂ değerleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 13). Postoperatif FiO₂ değerlerinin grup içi incelemesinde her iki grubun kendi içinde zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği görüldü (sırasıyla, $p = 0,002$ ve $p = 0,002$) (Tablo 13) (Şekil 10).

Tablo 13. Postoperatif FiO₂ değerlerinin incelenmesi

FiO ₂	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	26,70 ± 8,24 21 (21 - 44)	23,96 ± 7,27 21 (21 - 48)	0,131
6. saat	30,65 ± 7,45 30 (21 - 42)	27 ± 6,36 25 (21 - 40)	0,101
12. saat	23,26 ± 6,94 21 (21 - 40)	28,17 ± 7,08 28 (21 - 44)	0,229
18. saat	25,22 ± 7,15 21 (21 - 44)	26,91 ± 6,63 24 (21 - 40)	0,168
24. saat	24,61 ± 7,19 21 (21 - 44)	27,09 ± 6,26 28 (21 - 40)	0,056
p	0,002 ^{b,*}	0,002 ^{b,*}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi, ^bBağımsız örneklem t testi, ^cFriedman Testi * $p < 0,05$ grup içi kıyaslandığında.



Şekil 10. Grupların postoperatif FiO₂ değerlerinin zamanla değişimi

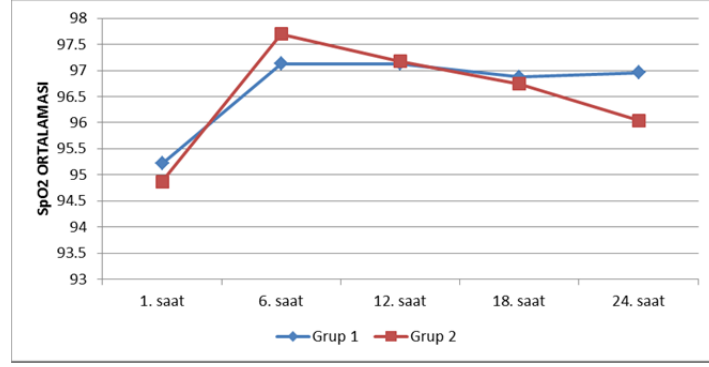
4.5.5 SpO₂ Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Birinci saat, 6. saat, 12. saat, 18. saat ve 24. saatte ölçülen SpO₂ değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 14). SpO₂ değerlerine ait sonuçlar incelendiğinde ise her iki grubun da kendi içinde zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği görüldü (sırasıyla; $p = 0,013$ ve $p = 0,003$) (Tablo 14) (Şekil 11).

Tablo 14. Postoperatif SpO₂ değerlerinin incelenmesi

SpO ₂	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	95,22 ± 3,06 96 (90 - 100)	94,87 ± 3,29 95 (90 - 100)	0,713
6. saat	97,13 ± 2,05 97 (92 - 100)	97,70 ± 2,20 98 (92 - 100)	0,225
12. saat	97,13 ± 2,16 97 (94 - 100)	97,17 ± 2,23 97 (93 - 100)	0,929
18. saat	96,87 ± 1,71 97 (94 - 100)	96,74 ± 2,58 97 (90 - 100)	0,688
24. saat	96,96 ± 2,09 98 (90 - 100)	96,04 ± 2,51 96 (92 - 100)	0,138
p	0,013^{b,*}	0,003^{b,*}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ grup içi kıyaslandığında.



Şekil 11. Grupların Postoperatif SpO₂ Değerlerinin zamanla değişimi

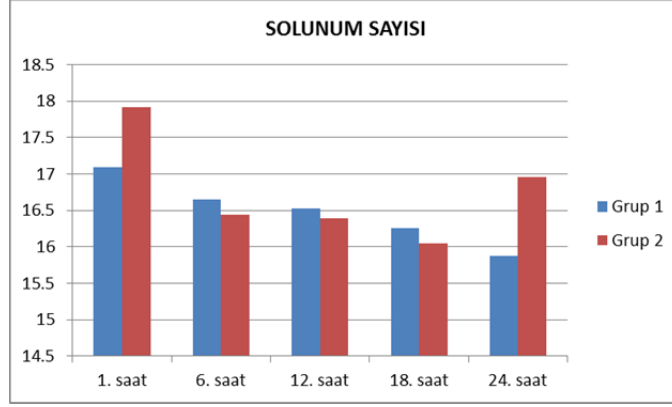
4.5.6 Solunum Sayısı Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Birinci saat, 6. saat, 12. saat, 18. saatte ölçülen solunum sayısı değerleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 15). Ancak 24. saatte ölçülen solunum sayısı değerlerinin Grup 2’de Grup 1’den daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0,046$) (Tablo 15). Solunum sayısı değerlerinin zaman içindeki değişimine bakıldığında her iki grubun da kendi içinde zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği görüldü (sırasıyla; $p = 0,007$ ve $p = 0,007$) (Tablo 15) (Şekil 12).

Tablo 15. Postoperatif solunum sayısı değerlerinin incelenmesi

Solunum sayısı	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	17,09 ± 3,22 18 (12 - 25)	17,91 ± 2,97 18 (13 - 25)	0,370
6. saat	16,65 ± 3,98 17 (10 - 25)	16,43 ± 3,26 16 (10 - 22)	0,840
12. saat	16,52 ± 3,19 18 (10 - 20)	16,39 ± 2,89 16 (11 - 22)	0,748
18. saat	16,26 ± 2,22 16 (12 - 22)	16,04 ± 2,46 16 (11 - 20)	0,839
24. saat	15,87 ± 2,55 16 (11 - 22)	16,96 ± 2,38 17 (12 - 22)	0,046^{a, *}
p	0,007^{b, *}	0,007^{b, *}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ Grup 2 ile ve/veya grup içi kıyaslandığında.



Şekil 12. Grupların solunum sayısı değerlerinin zamanla değişimi

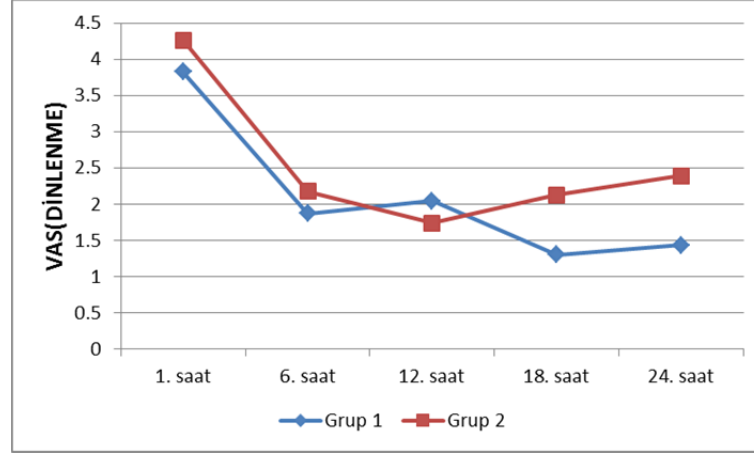
4.5.7 VAS (Dinlenme) Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Postoperatif 1. saat, 6. saat, 12. saatte ölçülen VAS (dinlenme) değerleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$) (Tablo 16). Ancak 18 ve 24. saatte ölçülen VAS (dinlenme) değerlerinin istatistiksel olarak Grup 2’de Grup 1’den daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; $p = 0,024$ ve $p = 0,017$) (Tablo 16). VAS (dinlenme) değerlerinin her grup için zaman içinde değişimi incelendiğinde her iki grubun da kendi içinde zamanlar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği ve zamanla azaldığı görüldü (her iki grup için de $p = 0,001$) (Tablo 16) (Şekil 13).

Tablo 16. Postoperatif VAS (dinlenme) değerlerinin incelenmesi

VAS (dinlenme)	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	3,83 ± 1,34 4 (1 - 6)	4,26 ± 1,6 4 (0 - 7)	0,323
6. saat	1,87 ± 1,33 2 (0 - 6)	2,17 ± 1,37 2 (0 - 5)	0,441
12. saat	2,04 ± 1,26 2 (0 - 4)	1,74 ± 1,20 2 (0 - 4)	0,412
18. saat	1,30 ± 1,19 1 (0 - 4)	2,13 ± 1,25 2 (0 - 4)	0,024^{a,*}
24. saat	1,43 ± 1,27 1 (0 - 4)	2,39 ± 1,34 2 (0 - 4)	0,017^{a,*}
p	0,001^{b,*}	0,001^{b,*}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ Grup 2 ile ve/veya grup içi kıyaslandığında.



Şekil 13. Grupların VAS (Dinlenme) değişkeninin zamanla değişimi

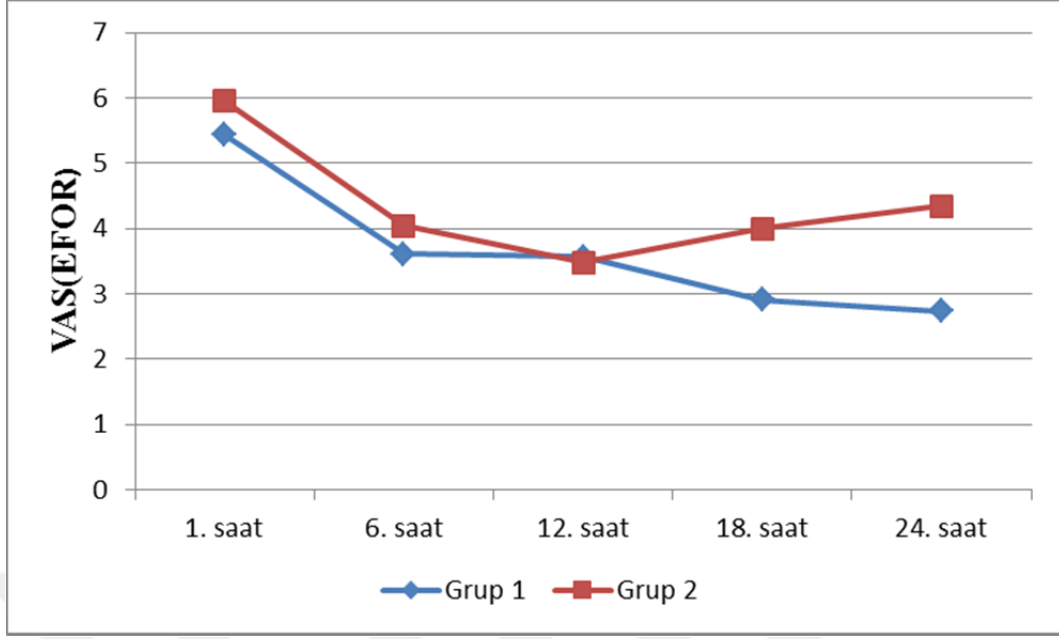
4.5.8 VAS (efor) Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Postoperatif 1. saat, 6. saat, 12. saatte ölçülen VAS (efor) değerleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$) (Tablo 17). Ancak 18. ve 24. saatte ölçülen VAS (efor) değerlerinin Grup 2’de Grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p = 0,025$ ve $p = 0,002$) (Tablo 17). Grup içi VAS (efor) değerlerinin incelenmesinde her iki grupta da kendi içinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği ve zamanla azaldığı görüldü (her iki grup için de $p = 0,001$) (Tablo 17) (Şekil 14).

Tablo 17. Postoperatif VAS (efor) değerlerinin incelenmesi

VAS (efor)	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	5,43 ± 1,24 5 (3 - 8)	5,96 ± 1,40 6 (3 - 8)	0,187
6. saat	3,61 ± 1,75 4 (0 - 7)	4,04 ± 2,27 4 (0 - 9)	0,470
12. saat	3,57 ± 1,67 3 (0 - 8)	3,48 ± 1,62 3 (1 - 6)	0,883
18. saat	2,91 ± 1,56 3 (0 - 6)	4 ± 1,41 4 (2 - 7)	0,025^{a,*}
24. saat	2,74 ± 1,66 2 (0 - 6)	4,35 ± 1,64 4 (2 - 7)	0,002^{a,*}
p	0,001^{b,*}	0,001^{b,*}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi * $p < 0,05$ Grup 2 ile ve/veya grup içi kıyaslandığında.



Şekil 14. VAS (efor) değişkeninin zamanla değişimi

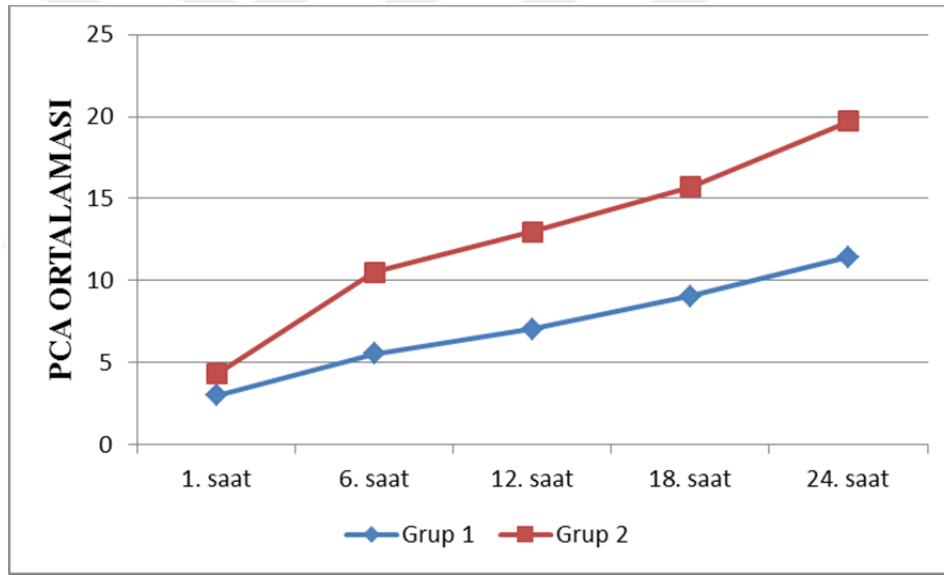
4.5.9 PCA Morfin Dozu Değerlerinin Gruplara Göre Değerlendirilmesi

Postoperatif 1. saat, 6. saat, 12. saat, 18. saat ve 24. saatte ölçülen PCA morfin dozu değerleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$). Tüm saatlerdeki ortalama PCA morfin tüketimi Grup 2’de Grup 1’e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (Tablo 18). Postoperatif PCA morfin tüketiminin grup içinde de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği görüldü (her iki grup için de $p = 0,001$) (Tablo 18) (Şekil 15).

Tablo 18. Postoperatif PCA değerlerinin incelenmesi

PCA morfin dozu	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	2,98 ± 1,62 3 (0 - 5,94)	4,30 ± 2,49 4,20 (0 - 9,15)	0,041 ^{a,*}
6. saat	5,55 ± 4,25 4,68 (0-16,47)	10,51 ± 7,75 9,36 (0,75 - 30)	0,023 ^{a,*}
12. saat	7,05±4,54 5,4 (1,41 - 18,30)	12,96 ± 9,07 11 (0,75 - 30)	0,041 ^{a,*}
18. saat	9,05 ± 4,85 8,01 (2,80 - 21,60)	15,72 ± 10,16 16 (0,75 - 34)	0,032 ^{a,*}
24. saat	11,44 ± 5,99 10,80 (2,80 - 25)	19,73 ± 11,34 19,26 (0,75 - 40)	0,004 ^{a,*}
p	0,001 ^{b,*}	0,001 ^{b,*}	

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. ^aMann Whitney U testi ,Bağımsız örneklem t testi, ^bFriedman Testi *p < 0,05 Grup 2 ile ve/veya grup içi kıyaslandığında.



Şekil 15. Grupların PCA morfin tüketiminin zamanla değişimi

4.5.10 Yan Etki Değişkeninin Gruplara Göre İncelenmesi

Postoperatif yan etki sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p > 0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Yan etki sıklığının gruplara göre dağılımı

Yan etki	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p
1. saat			
Yok	21 (91,3)	18 (78,3)	0,414
Baş dönmesi	0 (0)	1 (4,3)	
Bulantı	2 (8,7)	4 (17,4)	
6. saat			
Yok	17 (73,9)	16 (69,6)	0,750
Kaşıntı	3 (13,1)	1 (4,3)	
Bulantı	2 (8,7)	4 (17,4)	
Kaşıntı+bulantı	1 (4,3)	1 (4,3)	
Hipotansiyon+bulantı	0	1 (4,3)	
12. saat			
Yok	14 (60,9)	17 (74)	0,385
Kaşıntı	4 (17,4)	1 (4,3)	
Bulantı	5 (21,7)	4 (17,4)	
Kaşıntı+bulantı	0	1 (4,3)	
18. saat			
Yok	18 (78,3)	18 (78,3)	1,00
Kaşıntı	3 (13)	2 (8,7)	
Bulantı	2 (8,7)	3 (13)	
24. saat			
Yok	20 (87)	20 (87,0)	0,353
Kaşıntı	3 (13)	1 (4,3)	
Bulantı	0	2 (8,7)	

Veriler hasta sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Fisher Exact Test.

Bulantı skorunun gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p>0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Bulantı skorunun gruplara göre dağılımı

Bulantı Skoru	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	p
1. saat			
Yok	21 (%91,13)	19 (%82,6)	0,665
Hafif	2 (%8,7)	3 (%13)	
Orta	0 (%0)	1 (%4,4)	
6. saat			
Yok	19 (%82,6)	17 (%73,9)	0,699
Hafif	2 (%8,7)	5 (%21,7)	
Orta	1 (%4,3)	1 (%4,4)	
Ciddi	1 (%4,4)	0 (%0)	
12. saat			
Yok	18 (%78,3)	17 (%73,9)	0,722
Hafif	4 (%17,4)	6 (%26,1)	
Orta	1 (%4,3)	0 (%0)	
18. saat			
Yok	21 (%91,3)	20 (%87)	1,000
Hafif	2 (%8,7)	2 (%8,7)	
Orta	0 (%0)	1 (%4,3)	
24. saat			
Yok	23 (%100)	21 (%91,4)	0,489
Hafif	0 (%0)	1 (%4,3)	
Orta	0 (%0)	1 (%4,3)	

Veriler hasta sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Fisher Exact Test.

4.5.11 Sedasyon Skoru Değişkenlerinin Gruplara Göre İncelenmesi

Sedasyon skoru sonuçlarına bakıldığında 1. saat, 6. saat, 18. saat ve 24. saat sedasyon skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 21). Ancak 12. saat sedasyon skoru ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Grup 1'in tamamı "Uyanık, koopere sakin" iken Grup 2'nin %73,9'u "Uyanık, koopere, sakin", %17,4'ü "Uykulu, sözlü uyarıya yanıt verir" durumda ve %8,7'sinin ise "Uyanık, ajite, huzursuz" olduğu tespit edildi ($p = 0,022$) (Tablo 21).

Tablo 21. Sedasyon skorunun gruplara göre dağılımı

Sedasyon Skoru	Grup 1	Grup 2	p
1. saat			
Uyanık, ajite, huzursuz	0 (% 0)	1 (% 4,3)	1,000
Uyanık, koopere, sakin	17 (% 73,9)	17 (% 73,9)	
Uykulu, sözlü uyarıya yanıt verir	5 (% 21,7)	5 (% 21,7)	
Uykulu, glabellar takdil uyarıya hemen yanıt	1 (% 4,4)	0 (% 0)	
6. saat			
Uyanık, koopere, sakin	22 (% 95,7)	19 (% 82,6)	0,346
Uykulu, sözlü uyarıya yanıt verir	1 (% 4,3)	4 (% 17,4)	
12. saat			
Uyanık, ajite, huzursuz	0 (% 0)	2 (% 8,7)	0,022*
Uyanık, koopere, sakin	23 (% 100)	17 (% 73,9)	
Uykulu, sözlü uyarıya yanıt verir	0 (% 0)	4 (% 17,4)	
18. saat			
Uyanık, ajite, huzursuz	0 (% 0)	1 (% 4,3)	1,000
Uyanık, koopere, sakin	23 (% 100)	22 (% 95,7)	
24. saat			
Uyanık, ajite, huzursuz	0 (% 0)	1 (% 4,3)	1,000
Uyanık, koopere, sakin	23 (% 100)	22 (% 95,7)	

Veriler hasta sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Fisher Exact Test. *p < 0,05, Grup 2 ile karşılaştırıldığında.

4.5.12 Uygulanan Morfin Dozu ve Ek Analjezi İhtiyacının Gruplara Göre İncelenmesi

Postoperatif meperidin kullanımının gruplara göre dağılımı Tablo 22’de özetlenmiştir. Postoperatif 1. saatteki meperidin kullanımında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla beraber (p > 0,05) her iki grupta da diğer izlem saatlerinde ek analjezi ihtiyacının olmadığı görüldü.

Tablo 22. Meperidin kullanımının gruplara göre dağılımı

Meperidin Kullanımı	Grup 1	Grup 2	p
1. saat	21,74 ± 26,44 25 (0 - 100)	27,17±27,08 25 (0 - 75)	0,445

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir. Mann Whitney U testi, bağımsız örneklem t testi.

Gruplara uygulanan spinal morfin dozu tanımlayıcı istatistikleri Tablo 23'te özetlenmiştir. 1. grupta doz ortalaması 612,21 mcg iken 2. grupta ortalama 428,83 mcg olarak belirlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırıldığında Grup 1'de anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p=0,001)

Tablo 23. Uygulanan Spinal Morfin Dozunun Gruplara Göre Dağılımı

	Grup 1	Grup 2	p
Toplam Doz (mcg)	612,61±95.02 630 (440 - 770)	428,83±72,48 462 (301 - 525)	0,001

Veriler Ort±SS ve ortanca (min-maks) olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Minimal invaziv bir yaklaşım olarak kabul edilen video yardımcı toraks cerrahisi (VATS), geçmiş yıllarda açık torakotomi gerektiren prosedürlerin yerine yaygın olarak uygulanmaktadır.^{183,184} Daha az postoperatif ağrı, daha az pulmoner komplikasyon, düşük maliyet, kısa hastanede kalış süreleri ve kozmetik açıdan küçük bir insizyon gibi nedenlerle diğer geleneksel yöntemlere karşı avantajları bulunmaktadır.^{185,186} Bu önemli faydalara rağmen bazı hastalar, VATS sonrası erken postoperatif dönemde önemli derecede ağrı yaşamaktadırlar.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

VATS'ın yaygınlaşması ile birlikte birçok çalışma VATS sonrası ağrı kontrolü için en iyi yaklaşımı araştırmıştır.^{190,191} Açık torakotomi için ağrı kontrolünde altın standart olan torasik epidural analjezi (TEA), VATS için postoperatif analjezi amacıyla da uygulanmıştır. Bununla birlikte postoperatif ağrı kontrolü için TEA'nın, sınırlı doku travması ve daha düşük ağrı şiddeti içeren VATS gibi minimal invaziv prosedürler için uygun olmadığı görüşü hakimdir.^{69,192} Çeşitli çalışmalar, paravertebral blokların VATS uygulanan hastalarda en az TEA kadar etkili olduğunu göstermiştir.^{85,193} Fasyal düzlem, erektör spina düzlemi ve serratus anterior düzlem blokajları postoperatif ağrı kontrolü için VATS'da uygulanmış ve postoperatif analjezi için multimodal yaklaşımın bir parçası olarak önerilmiştir.^{194,195} Ancak, her kurum VATS sonrası farklı ağrı giderme yöntemleri kullanmaya devam etmektedir.^{195,196}

İntratekal morfin (ITM) sadece basit değil, aynı zamanda düşük teknik komplikasyon veya düşük başarısızlık riskine sahiptir. Birçok prosedürde ağrı kontrolü için yaygın olarak kullanılan uygun maliyetli bir yöntemdir.^{164,197,198} Ayrıca motor ve duysal defisitler oluşturmadan analjezi sağlamaktadır. Mobilizasyon açısından kateter tekniğine göre çeşitli faydaları olan tek enjeksiyon tekniğidir. Postoperatif analjezi için lokal anestezi ajan ile kombine ITM yaklaşımı, çok sayıda operasyonda ağrı kontrolü için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, lokal anestezi olmadan ITM, majör cerrahi sonrası ağrıyı önlemek için genel anestezi ile tek doz enjeksiyon olarak da kullanılmaktadır.^{199,200} Bu nedenle ITM,

VATS uygulanan ve erken ambulasyon gerektiren hastalar için etkili bir ağrı kontrol rejimidir. Bu çalışmada, VATS için postoperatif analjezi amacıyla kullanılan intratekal morfin için uygun pozoloji araştırılmıştır.

Literatürde yapılan çalışmalarda intratekal morfin ya gerçek vücut ağırlığına göre ayarlanarak ya da belirlenmiş sabit dozlarda uygulanmıştır. Bizim çalışmamızın literatürden en önemli farkı hastanın gerçek vücut ağırlığına göre değil ideal vücut ağırlığına göre doz ayarlaması yapılmasıdır. Morfin hidrofilik bir ajan olması, kısa etkili hidrofobik diğer opioidlerin (alfentanil, fentanil, sufentanil) aksine, uygulama yerinden diğer dokulara hızlı redistribüsyona uğramamasına neden olur.²⁰¹ Bu özelliği morfinin diğer opioidlere göre yavaş etki başlangıcı, uzun etki süresi ve yarılanma ömrünü açıklar. Buradan yola çıkarak intratekal morfin uygulanırken de ideal vücut ağırlığına göre uygulanmasının daha uygun olacağını düşündük. VATS cerrahisinde intratekal morfin doz karşılaştırması yapan bir çalışma olmadığından çalışmamız bu konuda yapılmış tek çalışmadır.

Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet, yaş, boy, ASA skoru, yapılan operasyon türü, operasyon süresi ve anestezi süresi açısından fark olmaması karıştırıcı faktörleri azaltacağından istenilen bir durumdur. Çalışmamızın randomize, kontrollü ve prospektif bir çalışma olması nedeniyle çalışma sonuçlarını etkileyebilecek bu gibi faktörlerin gruplar arası eşit dağılması sağlanmıştır.

İntratekal morfin uygulamasının ekstübasyon süresi ve taburculuk üzerine olan etkileri üzerine yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Chaney ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada koroner arter cerrahisi geçiren hastalara oldukça yüksek intratekal morfin dozu yüksek volüm içinde (4 mg morfin, toplam 8 mL volüm) uygulanmış ve ekstübasyonun gecikebileceği düşüncesiyle weaning başlangıcı postoperatif birinci günün sonuna ertelenmiştir.²⁰² Diğer bir çalışmada ise koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda 10 mcg/kg intratekal morfin uygulanması durumunda ekstübasyon süresinin uzadığı gösterilmiştir.²⁰³ Shroff ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise koroner arter cerrahisinde intratekal olarak uygulanan 10 mcg/kg morfin ve 25 mcg/kg fentanil kombinasyonu ile erken ekstübasyon sağlanabileceği bildirilmiştir.²⁰⁴ Elektif torakotomi geçiren hastalar üzerinde çalışma yapan Aşkar ve arkadaşları intratekal 10 mcg/kg dozunda morfin uygulamasının

solunum depresyonu yapmadan etkin analjezi sağladığını göstermişlerdir.²⁰⁵ Çalışmamızda, ideal vücut ağırlığına göre 7 mcg/kg ve 10 mcg/kg dozlarında intratekal morfin uygulanan hastaların hepsinin ameliyat bitiminde ekstübe edildiği ve ekstübasyon süreleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızda her iki grubun da ekstübasyon süresinin benzer olmasına rağmen 10 mcg/kg morfin uygulanan grupta taburculuk süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda intraoperatif sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarının gruplar arası ufak farklılıklar gösterse de genel olarak benzer seyrettiği ve zaman içinde anlamlı seviyede düşüş gösterdiği tespit edildi. Kalp hızının ise gruplar arasında benzer seyretmekle beraber 10 mcg/kg intratekal morfin uygulanan hastalarda vaka boyunca istatistiksel açıdan anlamlı seviyede düştüğü gözlendi. Postoperatif dönemde bakılan sistolik, diyastolik arter basınçları ve kalp hızı değerleri her iki grupta da benzerdi. Sonuç olarak çalışmamızda uygulanan intratekal morfin dozlarının hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde vital parametreleri benzer şekilde etkilediği gösterilmiştir. Bu veriler oldukça önemlidir. Çünkü literatürde VATS cerrahisi ile ilgili intratekal morfinin doz ayarlamasının vital bulguları nasıl etkileyeceği ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Hem 7 mcg/kg hem de 10 mcg/kg dozlarında uygulanan intratekal morfinin genel olarak vakalarda gözlenen hipertansiyonu ve taşikardiyi başarıyla kırdığı ve stabil bir anestezi sağlanmasına katkı yaptığı düşünülmektedir. Bu durumun postoperatif dönemde de devam etmiş olması VATS cerrahisinde intratekal morfin uygulamalarının güvenle yapılabileceğinin önemli bir göstergesidir. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda da intratekal morfin uygulamasının diğer analjezik yöntemlere göre daha stabil bir hemodinami ve anestezi yönetimi sağladığı gösterilmiştir.^{206,207} Bu nedenle VATS uygulanan hastalarda intratekal morfin kullanımının rutin postoperatif analjezi yönetimi algoritmasına girebileceğini düşünmekteyiz.

Postoperatif dönemde hastaların ağrılarının değerlendirilmesi amacıyla ağrı skalaları kullanılmaktadır. Bu skalaların en önemli dezavantajı subjektif olmalarıdır ve kişiye göre değişkenlik göstermeleridir. Ancak ağrı konusunda hastanın görüşünü direkt olarak yansıttığından oldukça önemlidir. Sultan ve arkadaşlarının 11 farklı çalışmadan 480 hastanın verilerini inceledikleri meta-analizlerinde, sezaryen

operasyonunda intratekal 100 mcg altında morfin uygulaması ile 100-250 mcg üstü dozlarda morfin uygulaması karşılaştırılmıştır.²⁰⁸ Çalışma sonucunda 12. ve 24. saatte ağrı skorlarının farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır. Murphy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kalça artroplastisi uygulanan 60 hastaya uygulanan intratekal morfin dozları karşılaştırılmıştır.²⁰⁹ Çalışma kapsamında postoperatif analjezi amacıyla hastaları kontrol grubu, 50 mcg, 100 mcg ve 200 mcg intratekal morfin uygulanan grup olarak dörde ayırmışlar ve kontrol grubu ile 50 mcg intratekal morfin uygulaması yapılan hastaların postoperatif analjezi düzeyleri yeterli bulunmamıştır. Kontrol grubu ve 50 mcg intratekal morfin uygulanan hastaların VAS skorları 100 mcg ve 200 mcg intratekal morfin uygulanan hastalara göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. 100 ve 200 mcg intratekal morfin uygulanan hastalar arasında ise VAS skorları arasında fark bulunmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda ise hem dinlenme hem de eforla değerlendirdiğimiz VAS skorlarının postoperatif ilk 12 saat boyunca her iki grupta da benzer olduğu, ancak 12. saatten sonra 10 mcg/kg intratekal morfin uygulanan grupta anlamlı seviyede daha düşük olduğu gözlemlendi. Hastaların postoperatif analjezi ihtiyaçları ile birlikte VAS skorlarının da değerlendirilmesi çalışmanın en önemli sonuç noktalarından biriydi. İntratekal olarak 10 mcg/kg morfin uygulanan grupta VAS skorlarının diğer gruba göre anlamlı bir düşük olması etkili bir ağrı yönetimi sağlandığının ve hasta memnuniyetinin bir göstergesidir. VATS cerrahisinde intratekal 10 mcg/kg morfin uygulanmasının etkili bir analjezi sağladığı söylenebilir. Literatürde yapılan çalışmalarda her cerrahi için farklı dozlarda intratekal morfin uygulamasının yapıldığı görülmüştür. Ancak bu çalışmalarda belirli bir doz uygulanmış olması veya gerçek vücut ağırlığına göre dozun ayarlanması nedeniyle çalışmamızla birebir karşılaştırma yapılması mümkün olmamaktadır. Ancak literatür verileri ile çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde uygulanan intratekal morfin dozlarına göre hastaların VAS skorları önemli ölçüde etkilendiği görülmektedir. Bu noktada tekrar cerrahi tipine göre optimal dozun ayarlanması ile ideal ağrı yönetimine ulaşılması ve hasta memnuniyetinin artırılmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Postoperatif dönemde PCA ile morfin gereksinimi en önemli sonuç çıktılarından biridir. Tüm cerrahiler içinde postoperatif analjezi ihtiyacı en yüksek olan cerrahilerden biri torakotomi olmakla birlikte VATS gibi minimal invaziv bir

teknikle bile yapılırsa toraks cerrahilerinde postoperatif analjezi büyük önem arz etmektedir. Literatürde VATS cerrahisinde intratekal morfin dozu ayarlaması ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Rathmell ve arkadaşları, kalça artroplastisi sonrası kontrol grubu ile 100 mcg, 200 mcg ve 300 mcg intratekal morfin uygulanan hastaları karşılaştırılmış ve intratekal morfin uygulanan hastaların tamamında kontrol grubuna göre daha etkili postoperatif analjezi sağlandığı gösterilmiştir.¹⁰⁴ Ek olarak, intratekal morfin uygulanan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında PCA ile morfin gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak 200 mcg ve 300 mcg intratekal morfin uygulanan hastaların memnuniyet seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Murphy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise kalça artroplastisi uygulanan hastaların postoperatif dönemde analjezi ihtiyaçları da değerlendirilmiştir.²⁰⁹ Çalışma sonucunda intratekal morfin uygulanmayan hasta grubunda en fazla postoperatif analjezi ihtiyacı oluşurken, 200 mcg intratekal morfin uygulanan hastalarda en az düzeyde postoperatif analjezi ihtiyacı olduğu gözlenmiştir. 100 ve 200 mcg intratekal morfin uygulanan hastaların postoperatif analjezi ihtiyacı ise benzer düzeyde bulunmuştur. Çalışmamızda postoperatif ağrı düzeyleri subjektif olarak VAS skorları ile değerlendirilirken, objektif olarak ise postoperatif PCA uygulanan hastaların morfin tüketimleri kaydedildi. Tüm zaman dilimleri içinde hastaların anlamlı seviyede daha az morfine ihtiyaç duyduğu saptandı. Elde ettiğimiz VAS ve PCA morfin tüketimi bir arada değerlendirildiğinde 10 mcg/kg intratekal morfin uygulanan hastaların daha az ağrı duydukları aşikar olarak görülmektedir. Literatürde VATS dışı diğer cerrahilerde belirli doz aralıklarında etkili postoperatif analjezi sağlanabildiği ve dozun yükseltilmesi durumunda ise analjezi etkinliğinden çok kaşıntı gibi yan etkilerin arttığı gösterilmiştir.^{104,110} Her cerrahi için intratekal morfinin belirlenmiş optimal dozun aşılması halinde analjezi etkinliği anlamlı seviyelerde artmamaktadır. Bu nedenle her cerrahi türüne özel belirlenmiş olan optimal intratekal morfin dozunun kullanılması elde edilen faydayı maksimuma çıkaracaktır. Çünkü bu dozların aşılması halinde fayda/zarar terazisi zarar lehine doğru kayma göstermektedir. VATS cerrahisi için optimal intratekal morfin dozu henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ortaya koyduğumuz ideal vücut ağırlığına göre 10 mcg/kg intratekal morfin uygulanması avantajlı gibi görünmektedir.

Özellikle 7 mcg/kg intratekal morfin uygulamalarına göre postoperatif analjezi ihtiyacının azalması bu durumun en önemli göstergelerindedir.

İntratekal morfin uygulamalarında bulantı kusma, kaşıntı ve solunum depresyonu gibi önemli yan etkiler görülmektedir.¹¹⁰ Doz artırma ile ilgili en önemli endişeler analjezik etkinliğin artmaması ile birlikte yan etkilerin sıklığının ve şiddetinin artmasıdır. Rathell ve arkadaşlarının kalça artroplastisi uygulanan hastalarda yaptıkları çalışmada uygulanan intratekal morfin dozuna göre gözlenen yan etkiler de değerlendirilmiştir.¹⁰⁴ Bulantı ve kusma görülme oranlarının uygulanan doz ile birlikte artış gösterdiği ve 200 mcg ve 300 mcg intratekal morfin uygulanan hastalarda benzer olduğu görülmüştür. Kaşıntı yan etkisi de aynı şekilde doz ile birlikte artış göstermiştir. Solunum depresyonu açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Sultan ve arkadaşlarının intratekal morfin uygulanan sezaryen hastalarında yaptıkları meta-analizde doz artırımına bağlı olarak daha yüksek oranlarda bulantı, kusma ve kaşıntı şikayetinin gözlemlendiği ortaya konmuştur.²⁰⁸ Gehling ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada toplam 1314 hastanın verilerini derleyerek postoperatif analjezi amacıyla kullanılan intratekal morfinin dozu üzerinde çalışmışlardır.²¹⁰ Hastalar üç farklı gruba ayrılarak kontrol grubu, 300 mcg'dan daha az intratekal morfin yapılan hastalar ve 300 mcg'dan daha fazla intratekal morfin yapılan hastalar olarak değerlendirilmişlerdir. Çalışma sonucunda kontrol grubuna göre intratekal morfin yapılan hastalarda daha yüksek oranda postoperatif bulantı, kusma ve kaşıntı yan etkisinin görüldüğü gözlenmiştir. İntratekal morfin yapılan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde ise kaşıntı şikayetinin dozla birlikte arttığı ancak bulantı kusma şikayetinin artmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca postoperatif solunum depresyonu ile intratekal morfin uygulanması arasında bir ilişki olmadığı gözlenmiştir. Murphy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kalça artroplastisi yapılan hastalara 0 mcg, 50 mcg, 100 mcg ve 200 mcg dozlarında intratekal morfin uygulaması yapılarak gruplar karşılaştırılmıştır.²⁰⁹ Çalışma sonucunda bulantı, kusma, sedasyon ve solunum depresyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Kaşıntı açısından ise 200 mcg intratekal morfin uygulanan grupta en yüksek düzeyde kaşıntı gözlemlendiği bulunmuştur. Rebel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada radikal prostatektomi hastalarına 1 mg'a kadar yüksek doz intratekal morfin uygulanan

çalışmaların meta-analizi gerçekleştirilmiştir.²⁰⁶ Bu meta-analizde en sık görülen yan etkilerin bulantı, kusma ve kaşıntı olduğu sonucuna varılmıştır. Solunum depresyonu gibi en çok çekinilen yan etkilerin ise neredeyse hiç gözlenmediği saptanmıştır. Ancak yan etkilerine rağmen her çalışmada mükemmel yakın bir analjezi sağlandığı ayrıca belirtilmiştir. Çalışmamızda ise hastalarda en sık görülen yan etkinin kaşıntı olduğu ve 10mcg/kg intratekal morfin uygulanan grupta daha sık gözlendiği, ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadığı görülmüştür. Hastaların bulantı skorları karşılaştırıldığında ise 7 mcg/kg intratekal morfin uygulanan hastalarda daha sık bulantı gözlendiği saptanmıştır. Daha önceden yapılan çalışmalarda bulantı kusma ile doz arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir.²⁰⁹ Elde ettiğimiz bu sonuç da literatürdeki bu veriler ile uyumlu bulundu. Sedasyon skoru değerlendirildiğinde ise 12. saat hariç tüm zaman dilimlerinde grupların benzer olduğu gözlemlendi. Takip sırasında 12. saatten sonra 10 mcg/kg intratekal morfin uygulanan hastaların tamamının uyanık, koopere ve sakin olduğu görüldü. Bu durum özellikle postoperatif dönemde morfin ihtiyacının ve ağrının daha az olması ile ilişkili olarak değerlendirildi. Ayrıca postoperatif dönemde değerlendirilen SpO₂ ve FiO₂ değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Literatür verileri ile çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde bulantı, kusma ve solunum depresyonu şikayetlerinin doza bağımlı olmadığı, kaşıntı şikayetinin ise doz arttıkça arttığı gözlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile literatür verileri bu açıdan örtüşmektedir. Postoperatif analjezi amacıyla uygulanan intratekal morfinde doz yükseltilmesi sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli yan etki kaşıntıdır. İntratekal morfin uygulamalarında doz artırımı sırasında en büyük çekincelerin başında elde edilen analjezik etkinliğin yeterli düzeye çıkmaması ile birlikte çekinilen bazı yan etkilerin sıklığının artmasıdır. Bu nedenle her cerrahi türü için optimal doz ayarlaması yapılmalıdır. İntratekal morfinin VATS cerrahisinde optimal dozunun ayarlanması konusunda çalışmamız öncü çalışmadır. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda VATS cerrahisinde intratekal morfin için daha geniş doz aralıkları kullanılarak optimal doz tespit edilebilir.

Literatürde doz artırımı ile ilgili olarak çok çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Yüksek doz intratekal morfin uygulamalarında analjezik etkinlik artmadan yan etkilerin gözlenme oranında ve şiddetinde artış olduğunu gösteren çalışmalar olduğu

gibi yüksek doz intratekal morfin ile mükemmel yakın analjezi sağlandığı ve yan etkilerin sıklıklarının artmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Burada en önemli nokta her hasta ve cerrahi türü için “yeteri kadar” intratekal morfin dozu uygulanmasıdır. Optimal doz olarak da adlandırabileceğimiz bu doz cerrahi türlerin her biri için değişkenlik göstermektedir. Bu durumun en önemli göstergesi Rathmell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kalça ve diz artroplastilerinde farklı doz intratekal morfin kullanımları ile yeterli düzey analjezi sağlanabilmesidir. Bu durum her cerrahi türünde optimal dozun ayrıca belirlenmesinin önemini bizlere bir kez daha göstermektedir.

İdeal vücut ağırlığına göre intratekal morfin uygulaması yapılan sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.²¹¹ Çalışmaların çoğunluğunda intratekal morfin uygulaması ya sabit dozlarda ya da gerçek vücut ağırlığına göre uygulanmaktadır. Ancak bu noktada dikkatlerden kaçan en önemli nokta morfinin hidrofilik bir ilaç olmasıdır.²¹² İntratekal olarak uygulanan morfin, etkisini yeniden dağılım yoluyla kaybetmektedir.²¹² İlk aşamada beyin omurilik sıvısından beyne yeniden dağılım yapan morfinin solunum depresyonu gibi yan etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sonrasında ise intratekal morfin santral sinir sisteminden ayrılarak vücuda yeniden dağılım yapmaktadır. Bu noktada intratekal morfinin hidrofilik bir ilaç olmasından kaynaklı olarak yağsız vücut dokularında dağılım yapmaktadır.²¹³ İntratekal morfinin gözlenen yan etkilerinin özellikle beyinde ve vücutta yaptığı yeniden dağılıma bağlı olduğu düşünülmektedir.²¹⁴ İntratekal morfinin uygulama dozunun standart veya gerçek vücut ağırlığına göre yapılması halinde yeniden dağılım hacmine bağlı olarak toksisite ve daha fazla yan etki profilinin gözlenmesi olasıdır. Bu nedenle doz artırımlarının veya azaltımlarının ideal vücut ağırlığına göre yapılması yan etki profilinin kontrol edilebilmesini kolaylaştırabilir. Ayrıca bu durum; intratekal morfin uygulamalarında doz artırımı ile analjezik etkinliğin belirli bir dozdan sonra artmaması ve yan etki sıklığının ve şiddetinin artmasını da açıklayabilir. Bizim çalışmamızda intratekal morfin doz ayarlamasının ideal vücut ağırlığına göre yapılmış olması sonucunda etkili bir analjezi ile birlikte düşük yan etki profilinin gözlendiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın güçlü yönleri randomize ve prospektif bir çalışma olması, hem objektif bulgularla postoperatif analjezi ihtiyacının ölçülmesi hem de subjektif olarak

hastaların ağrı seviyelerinin sorgulanmasıdır. Çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Elde ettiğimiz sonuçların çok merkezli, ulusal veya uluslararası ve geniş çaplı çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızın sonuçları bütüncül olarak değerlendirildiğinde intratekal olarak uygulanan 10 mcg/kg morfinin, 7 mcg/kg morfine göre postoperatif dönemde VAS skorlarını anlamlı olarak düşürdüğü tespit edildi. Ayrıca postoperatif analjezi üzerine sağlanan bu olumlu etkilerin yanında intratekal morfin dozunun yükseltilmesinin intraoperatif ve postoperatif vital bulguları etkilemediği de gösterildi. Morfinin en sık görülen yan etkilerinden olan bulantı kusma yan etkilerinin de morfin dozunun 7 mcg/kg'dan 10 mcg/kg'a çıkarılması sonucunda etkilenmediği görüldü. Elde edilen tüm subjektif ve objektif bulgular 10 mcg/kg intratekal morfin uygulamasında 7 mcg/kg intratekal morfin uygulamasına göre hastaların ağrı seviyelerini ve postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığını göstermektedir. Sonuç olarak morfin dozunun yükseltilmesi ile birlikte yan etki profili etkilenmemekte ve analjezik açıdan daha iyi bir sonuç elde edilmektedir. Bu nedenle VATS cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif analjezi amacıyla uygulanan 10 mcg/kg intratekal morfinin 7 mcg/kg intratekal morfine göre daha uygun bir pozoloji olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bu doz ayarlamasının da ideal kiloya göre yapılmasını önermekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza VATS cerrahisi uygulanan toplam 46 hasta dahil edildi ve hastalar iki gruba ayrılarak ideal kiloya göre morfin dozu ayarlandı. Grup 1’de 10 mcg/kg intratekal morfin ve Grup 2’de 7 mcg/kg intratekal morfin uygulandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir;

- Çalışmada yer alan hastaların % 36,9’u kadın, % 63,04’ü erkek cinsiyette idi ve ortalama yaş 54,8 yıl idi. Antropometrik verilere bakıldığında ise ortalama boy uzunluğu 166,5 cm, ortalama gerçek ağırlık 72,6 kg ve ideal ağırlık ortalama 61,2 kg olarak saptandı.
- Tüm hastaların ortalama ameliyat süresinin 190,5 dakika, ortalama anestezi süresinin 122,9 dakika, ekstübasyon süresinin 5,6 dakika ve taburcu süresinin yaklaşık 4 gün olduğu görüldü.
- Hastalara yapılan ameliyat ve ek hastalığa sahip olma sonuçları incelendiğinde; hastaların % 4,35’ine bül ekzisyonu,% 26,1’ine lobektomi ve % 69,6’sına wedge rezeksiyon yapıldığı görüldü.
- Hastaların % 37’sinin bir ek hastalığı bulunmaz iken, % 39,1’inin tek bir ek hastalığı, % 23,9’unun ise birden fazla ek hastalığı vardı.
- Gruplar arasında demografik, antropometrik ve ameliyat verileri açısından farklılık olmadığı gözlemlendi.
- Grupların ekstübasyon süreleri arasında fark bulunmazken, Grup 1’in taburcu süresinin daha uzun olduğu görüldü.
- İntraoperatif hemodinamik değişkenlerin genel olarak her iki grupta da benzer olduğu ($p > 0,05$), her grupta kendi içinde zamansal olarak istatistiksel açıdan anlamlı azalma gösterdiği gözlemlendi.
- Postoperatif dönemdeki hemodinamik değişkenlerin de her iki grupta genel olarak benzer olduğu görüldü ($p > 0,05$).

- Postoperatif dönemde bakılan SpO2 ve FiO2 değerleri açısından iki grup arasında fark olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$).
- Hiçbir grupta postoperatif dönemde solunum depresyonu ya da re-entübasyon gereksinimi olmadığı görüldü.
- VAS (dinlenme) değerleri ilk 12 saatte gruplar arasında istatistiksel açıdan fark göstermese de genel olarak Grup 1'deki hastalarda daha düşük idi. Postoperatif 18. ve 24. saatlerde ise ortalama VAS (dinlenme) skorlarının Grup 1'de Grup 2'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p = 0,024$ ve $p = 0,017$).
- VAS (efor) skorları açısından da VAS (dinlenme) ile benzer sonuçlar elde edildi. İlk 12 saatte iki grup arasında fark gözlenmez iken, 18. ve 24. saatlerde Grup 1'deki hastaların ortalama VAS (efor) skorları Grup 2'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla; $p = 0,025$ ve $p = 0,002$).
- Postoperatif dönemde tüm zaman dilimlerinde Grup 1'deki hastaların PCA morfin tüketiminin daha az olduğu görüldü ($p < 0,05$).
- Yan etki sıklığı incelendiğinde tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak benzer yan etki geliştiği, her iki grupta da en sık gözlenen yan etkinin kaşıntı olduğu gözlemlendi.
- Bulantı skorları da iki grup arasında tüm zaman dilimlerinde benzer idi ($p > 0,05$).
- Sedasyon skorları postoperatif 1. saat, 6. saat, 18. saat ve 24. saatte gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p > 0,05$). Ancak 12. saatte Grup 1'in tamamı "uyanık, koopere sakin" iken, Grup 2'nin % 73,9'u "uyanık, koopere, sakin", % 17,4'ü "uykulu, sözlü uyarıya yanıt verir" durumda ve % 8,7'sinin ise "uyanık, ajite, huzursuz" olduğu tespit edildi ($p = 0,022$).

Sonuç olarak VATS geçirecek hastalarda intratekal morfinin ideal kiloya göre uygulanmasının uygun olduğu ve 10 mcg/kg morfin dozunun etkili bir analjezi oluşturmakla beraber 7 mcg/kg morfin ile benzer yan etki oluşturduğu görüldü.

Mevcut veriler ışığında VATS cerrahisi uygulanacak ve kontrendikasyonu olmayan hastalarda postoperatif analjezi amacıyla ideal kiloya göre 10 mcg/kg intratekal morfin uygulanmasının etkin ve kaliteli analjezi sağlayacağı kanaatindeyiz. Ancak yine de VATS cerrahisinde ideal morfin dozunun belirlenmesi adına geniş doz aralıklarının kullanıldığı çok merkezli, prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. **Butterworth JF, Wasnick JD, Mackey DC.** *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th edition.* Vol 6th ed.: McGraw-Hill Education; **2018.**
2. **Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R.** General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *International journal of molecular sciences.* **2018**;19(8):2164.
3. **Steeds CE.** The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford).* **2009**;27(12):507-511.
4. **Melzack R, Wall PD.** Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science.* **1965**;150(3699):971-979.
5. **Beecher HK.** Relationship of significance of wound to pain experienced. *Journal of the American Medical Association.* **1956**;161(17):1609-1613.
6. **Kruger M, McRae K.** Pain management in cardiothoracic practice. *Surgical Clinics of North America.* **1999**;79(2):387-400.
7. **Khan RS, Ahmed K, Blakeway E, et al.** Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *The American journal of surgery.* **2011**;201(1):122-131.
8. **Jacobaeus HCv.** Uber die Moglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. *Munch Med Wschr.* **1910**;40:2090-2092.
9. **Levi JF, Kleinmann P, Riquet M, Debesse B.** Percutaneous parietal pleurectomy for recurrent spontaneous pneumothorax. *Lancet (London, England).* **1990**;336(8730):1577-1578.
10. **Nathanson LK, Shimi SM, Wood RA, Cuschieri A.** Videothoroscopic ligation of bulla and pleurectomy for spontaneous pneumothorax. *The Annals of thoracic surgery.* **1991**;52(2):316-319.
11. **Peillon C, Testart J.** Surgical thoracoscopy. *Presse Medicale (Paris, France: 1983).* **1991**;20(26):1220-1222.
12. **Lacronique J, Kleinmann P, Levi JF, Carnot F, Debesse B.** [Excision of subpleural nodule by percutaneous video-surgery]. *Revue de pneumologie clinique.* **1991**;47(5):229-231.

13. **Landreneau RJ, Herlan DB, Johnson JA, Boley TM, Nawarawong W, Ferson PF.** Thoracoscopic neodymium: yttrium-aluminum garnet laser-assisted pulmonary resection. *The Annals of thoracic surgery.* **1991**;52(5):1176-1178.
14. **Kirby TJ, Rice TW.** Thoracoscopic lobectomy. *The Annals of thoracic surgery.* **1993**;56(3):784-786.
15. **Lewis RJ, Sisler GE, Caccavale RJ.** Imaged thoracic lobectomy: should it be done? *The Annals of thoracic surgery.* **1992**;54(1):80-83.
16. **Roviaro G, Varoli F, Rebuffat C, et al.** Major pulmonary resections: pneumonectomies and lobectomies. *The Annals of thoracic surgery.* **1993**;56(3):779-783.
17. **Walker WS, Carnochan FM, Pugh GC.** Thoracoscopic pulmonary lobectomy. Early operative experience and preliminary clinical results. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* **1993**;106(6):1111-1117.
18. **Maziak DE, McKneally MF.** Video-assisted thoracic surgery. *The Annals of thoracic surgery.* **1995**;59(3):780-781.
19. **Congregado M, Merchan RJ, Gallardo G, Ayarra J, Loscertales J.** Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: 13 years' experience. *Surgical endoscopy.* **2008**;22(8):1852-1857.
20. **Zhong C, Fang W, Mao T, Yao F, Chen W, Hu D.** Comparison of thoracoscopic segmentectomy and thoracoscopic lobectomy for small-sized stage IA lung cancer. *The Annals of thoracic surgery.* **2012**;94(2):362-367.
21. **Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A.** Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest.* **2008**;133(4):887-891.
22. **Burfeind WR, D'Amico TA.** Thoracoscopic lobectomy. *Operative techniques in thoracic and cardiovascular surgery.* **2004**;9(2):98-114.
23. **Dziedzic D, Orłowski T.** The Role of VATS in Lung Cancer Surgery: Current Status and Prospects for Development. *Minimally Invasive Surgery.* **2015**;2015:938430.
24. **Fischer GW, Cohen E.** An update on anesthesia for thoracoscopic surgery. *Current opinion in anaesthesiology.* **2010**;23(1):7-11.
25. **Rusch VW, Mountain C.** Thoracoscopy under regional anesthesia for the diagnosis and management of pleural disease. *American journal of surgery.* **1987**;154(3):274-278.

26. **Pompeo E, Tacconi F, Mineo D, Mineo TC.** The role of awake video-assisted thoracoscopic surgery in spontaneous pneumothorax. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* **2007**;133(3):786-790.
27. **Chen KC, Cheng YJ, Hung MH, Tseng YD, Chen JS.** Nonintubated thoracoscopic lung resection: a 3-year experience with 285 cases in a single institution. *Journal of thoracic disease.* **2012**;4(4):347-351.
28. **Vanni G, Tacconi F, Sellitri F, Ambrogi V, Mineo TC, Pompeo E.** Impact of awake videothoracoscopic surgery on postoperative lymphocyte responses. *The Annals of thoracic surgery.* **2010**;90(3):973-978.
29. **Tacconi F, Pompeo E, Sellitri F, Mineo TC.** Surgical stress hormones response is reduced after awake videothoracoscopy. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* **2010**;10(5):666-671.
30. **Pompeo E, Mineo TC.** Two-year improvement in multidimensional body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after nonresectional lung volume reduction surgery in awake patients. *The Annals of thoracic surgery.* **2007**;84(6):1862-1869; discussion 1862-1869.
31. **Pompeo E, Rogliani P, Tacconi F, et al.** Randomized comparison of awake nonresectional versus nonawake resectional lung volume reduction surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* **2012**;143(1):47-54, 54.e41.
32. **Pompeo E, Tacconi F, Mineo TC.** Comparative results of non-resectional lung volume reduction performed by awake or non-awake anesthesia. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* **2011**;39(4):e51-58.
33. **Loop T.** Fast track in thoracic surgery and anaesthesia: update of concepts. *Current opinion in anaesthesiology.* **2016**;29(1):20-25.
34. **Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R.** Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology.* **1994**;81(4):1005-1043.
35. **Lee WK, Kim MS, Kang SW, Kim S, Lee JR.** Type of anaesthesia and patient quality of recovery: a randomized trial comparing propofol-remifentanyl total i.v. anaesthesia with desflurane anaesthesia. *British journal of anaesthesia.* **2015**;114(4):663-668.
36. **Schilling T, Kozyan A, Huth C, et al.** The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesthesia and analgesia.* **2005**;101(4):957-965.
37. **Takao Y, Mikawa K, Nishina K, Obara H.** Attenuation of acute lung injury with propofol in endotoxemia. *Anesthesia and analgesia.* **2005**;100(3):810-816.

38. **De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, et al.** Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology*. **2009**;110(6):1316-1326.
39. **Sun B, Wang J, Bo L, et al.** Effects of volatile vs. propofol-based intravenous anesthetics on the alveolar inflammatory responses to one-lung ventilation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of anesthesia*. **2015**;29(4):570-579.
40. **Módolo NS, Módolo MP, Marton MA, et al.** Intravenous versus inhalation anaesthesia for one-lung ventilation. *The Cochrane database of systematic reviews*. **2013**;2013(7):Cd006313.
41. **Stoelting RK, Hillier SC.** *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. Lippincott Williams & Wilkins; **2012**.
42. **Hogue CW, Jr., Bowdle TA, O'Leary C, et al.** A multicenter evaluation of total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for elective inpatient surgery. *Anesthesia and analgesia*. **1996**;83(2):279-285.
43. **Yu EH, Tran DH, Lam SW, Irwin MG.** Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia*. **2016**;71(11):1347-1362.
44. **Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al.** Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*. **2008**;109(3):389-398.
45. **Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al.** Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology*. **2011**;115(5):946-954.
46. **Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, et al.** Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. **1997**;41(9):1095-1103.
47. **Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U.** Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *British journal of anaesthesia*. **2010**;105(3):304-309.
48. **Naguib M, Kopman AF, Ensor JE.** Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *British journal of anaesthesia*. **2007**;98(3):302-316.
49. **McCourt KC, Mirakhur RK, Kerr CM.** Dosage of neostigmine for reversal of rocuronium block from two levels of spontaneous recovery. *Anaesthesia*. **1999**;54(7):651-655.

50. **Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, et al.** Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology*. **2014**;121(5):959-968.
51. **Lohser J, Slinger P.** Lung Injury After One-Lung Ventilation: A Review of the Pathophysiologic Mechanisms Affecting the Ventilated and the Collapsed Lung. *Anesthesia and analgesia*. **2015**;121(2):302-318.
52. **Campos JH, Hallam EA, Van Natta T, Kernstine KH.** Devices for lung isolation used by anesthesiologists with limited thoracic experience: comparison of double-lumen endotracheal tube, Univent torque control blocker, and Arndt wire-guided endobronchial blocker. *Anesthesiology*. **2006**;104(2):261-266, discussion 265A.
53. **Varma S, Beardow Z, Elliot SC, Mallick A.** Intraoperative bronchoscopy prevents hypoxaemia during one-lung ventilation for second-stage oesophagectomy: a prospective cohort study. *European journal of anaesthesiology*. **2010**;27(10):919-921.
54. **Chen JS, Cheng YJ, Hung MH, Tseng YD, Chen KC, Lee YC.** Nonintubated thoroscopic lobectomy for lung cancer. *Annals of surgery*. **2011**;254(6):1038-1043.
55. **Wu CY, Chen JS, Lin YS, et al.** Feasibility and safety of nonintubated thoroscopic lobectomy for geriatric lung cancer patients. *The Annals of thoracic surgery*. **2013**;95(2):405-411.
56. **Danby CA, Adebonojo SA, Moritz DM.** Video-assisted talc pleurodesis for malignant pleural effusions utilizing local anesthesia and I.V. sedation. *Chest*. **1998**;113(3):739-742.
57. **Katlic MR.** Video-assisted thoracic surgery utilizing local anesthesia and sedation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. **2006**;30(3):529-532.
58. **Pompeo E, Mineo TC.** Awake pulmonary metastasectomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. **2007**;133(4):960-966.
59. **Hung MH, Hsu HH, Chen KC, Chan KC, Cheng YJ, Chen JS.** Nonintubated thoroscopic anatomical segmentectomy for lung tumors. *The Annals of thoracic surgery*. **2013**;96(4):1209-1215.
60. **Tseng YD, Cheng YJ, Hung MH, Chen KC, Chen JS.** Nonintubated needlescopic video-assisted thoracic surgery for management of peripheral lung nodules. *The Annals of thoracic surgery*. **2012**;93(4):1049-1054.
61. **Pompeo E, Tacconi F, Mineo TC.** Awake video-assisted thoroscopic biopsy in complex anterior mediastinal masses. *Thoracic surgery clinics*. **2010**;20(2):225-233.

62. **Pompeo E, Rogliani P, Cristino B, Schillaci O, Novelli G, Saltini C.** Awake thoracoscopic biopsy of interstitial lung disease. *The Annals of thoracic surgery*. **2013**;95(2):445-452.
63. **Yang JT, Hung MH, Chen JS, Cheng YJ.** Anesthetic consideration for nonintubated VATS. *Journal of thoracic disease*. **2014**;6(1):10-13.
64. **Pompeo E.** Awake thoracic surgery--is it worth the trouble? *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. **2012**;24(2):106-114.
65. **Bradt J, Dileo C, Shim M.** Music interventions for preoperative anxiety. *The Cochrane database of systematic reviews*. **2013**(6):Cd006908.
66. **De Cosmo G, Aceto P, Gualtieri E, Congedo E.** Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva anesthesiologica*. **2009**;75(6):393-400.
67. **Yie JC, Yang JT, Wu CY, Sun WZ, Cheng YJ.** Patient-controlled analgesia (PCA) following video-assisted thoracoscopic lobectomy: comparison of epidural PCA and intravenous PCA. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*. **2012**;50(3):92-95.
68. **Forcella D, Pompeo E, Coniglione F, Gatti A, Mineo TC.** A new technique for continuous intercostal-intrapleural analgesia in videothoracoscopic surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. **2009**;137(1):e48-49.
69. **Joshi GP, Bonnet F, Shah R, et al.** A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesthesia and analgesia*. **2008**;107(3):1026-1040.
70. **Sendelbach SE, Halm MA, Doran KA, Miller EH, Gaillard P.** Effects of music therapy on physiological and psychological outcomes for patients undergoing cardiac surgery. *The Journal of cardiovascular nursing*. **2006**;21(3):194-200.
71. **Guarracino F, Gemignani R, Pratesi G, Melfi F, Ambrosino N.** Awake palliative thoracic surgery in a high-risk patient: one-lung, non-invasive ventilation combined with epidural blockade. *Anaesthesia*. **2008**;63(7):761-763.
72. **Al-Abdullatif M, Wahood A, Al-Shirawi N, et al.** Awake anaesthesia for major thoracic surgical procedures: an observational study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. **2007**;32(2):346-350.
73. **Pompeo E, Mineo TC.** Awake operative videothoracoscopic pulmonary resections. *Thoracic surgery clinics*. **2008**;18(3):311-320.

74. **Fearon KCH, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al.** Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clinical nutrition*. **2005**;24(3):466-477.
75. **Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC.** Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA surgery*. **2017**;152(3):292-298.
76. **Kehlet H, Wilmore DW.** Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Annals of surgery*. **2008**;248(2):189-198.
77. **Wick EC, Grant MC, Wu CL.** Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review. *JAMA surgery*. **2017**;152(7):691-697.
78. **Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD.** Essential elements of multimodal analgesia in enhanced recovery after surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiology clinics*. **2017**;35(2):e115-e143.
79. **Holbek BL, Petersen RH, Kehlet H, Hansen HJ.** Fast-track video-assisted thoracoscopic surgery: future challenges. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. **2016**;50(2):78-82.
80. **Steinthorsdottir KJ, Wildgaard L, Hansen HJ, Petersen RH, Wildgaard K.** Regional analgesia for video-assisted thoracic surgery: a systematic review. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. **2014**;45(6):959-966.
81. **Khoshbin E, Al-Jilaihawi AN, Scott NB, Prakash D, Kirk AJB.** An audit of pain control pathways following video-assisted thoracoscopic surgery. *Innovations*. **2011**;6(4):248-252.
82. **Soto RG, Fu ES.** Acute pain management for patients undergoing thoracotomy. *The Annals of thoracic surgery*. **2003**;75(4):1349-1357.
83. **Steinthorsdottir KJ, Wildgaard L, Hansen HJ, Petersen RH, Wildgaard K.** Regional analgesia for video-assisted thoracic surgery: a systematic review. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. **2014**;45(6):959-966.
84. **Baidya DK, Khanna P, Maitra S.** Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. **2014**;18(5):626-635.
85. **Davies RG, Myles PS, Graham JM.** A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *British journal of anaesthesia*. **2006**;96(4):418-426.
86. **Manion SC, Brennan TJ.** Thoracic epidural analgesia and acute pain management. *Anesthesiology*. **2011**;115(1):181-188.

87. **Powell ES, Cook D, Pearce AC, et al.** A prospective, multicentre, observational cohort study of analgesia and outcome after pneumonectomy. *British journal of anaesthesia*. **2011**;106(3):364-370.
88. **Perttunen K, Nilsson E, Heinonen J, Hirvisalo EL, Salo JA, Kalso E.** Extradural, paravertebral and intercostal nerve blocks for post-thoracotomy pain. *British journal of anaesthesia*. **1995**;75(5):541-547.
89. **Richardson J, Sabanathan S, Jones J, Shah RD, Cheema S, Mearns AJ.** A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *British journal of anaesthesia*. **1999**;83(3):387-392.
90. **Kanazi GE, Ayoub CM, Aouad M, et al.** Subpleural block is less effective than thoracic epidural analgesia for post-thoracotomy pain: a randomised controlled study. *European journal of anaesthesiology*. **2012**;29(4):186-191.
91. **Cok YO, Eker HE, Turkoz A, et al.** 511. Effects of thoracic epidural anaesthesia on intraoperative haemodynamics and postoperative analgesia for thoracic surgery: levobupivacaine versus bupivacaine. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. **2008**;33(Suppl 1):e39-e39.
92. **Maxwell C, Nicoara A.** New developments in the treatment of acute pain after thoracic surgery. *Current opinion in anaesthesiology*. **2014**;27(1):6-11.
93. **García-Tirado J, Rieger-Reyes C.** Suture techniques of the intercostal space in thoracotomy and their relationship with post-thoracotomy pain: a systematic review. *Archivos de bronconeumologia*. **2012**;48(1):22-28.
94. **Kobayashi R, Mori S, Wakai K, et al.** Paravertebral block via the surgical field versus epidural block for patients undergoing thoracotomy: a randomized clinical trial. *Surgery today*. **2013**;43(9):963-969.
95. **Kloke M, Bingel U, Seeber S.** Complications of spinal opioid therapy: myoclonus, spastic muscle tone and spinal jerking. *Supportive Care in Cancer*. **1994**;2(4):249-252.
96. **Stoelting RK.** Intrathecal morphine—an underused combination for postoperative pain management. *Anesthesia & Analgesia*. **1989**;68(6):707-709.
97. **Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al.** Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. **2007**;106(1):11-18; discussion 15-16.
98. **Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F.** Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *The British journal of surgery*. **2008**;95(11):1331-1338.

99. **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(3):739-753.
100. **Swenson JD, Owen J, Lamoreaux W, Viscomi C, McJames S, Cluff M.** The effect of distance from injection site to the brainstem using spinal sufentanil. *Regional anesthesia and pain medicine*. **2001**;26(4):306-309.
101. **Eisenach JC.** Lipid soluble opioids do move in cerebrospinal fluid. *Regional anesthesia and pain medicine*. **2001**;26(4):296-297.
102. **Samii K, Chauvin M, Viars P.** Postoperative spinal analgesia with morphine. *British journal of anaesthesia*. **1981**;53(8):817-820.
103. **Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, et al.** Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology*. **1993**;79(1):49-59; discussion 25A.
104. **Rathmell JP, Pino CA, Taylor R, Patrin T, Viani BA.** Intrathecal morphine for postoperative analgesia: a randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*. **2003**;97(5):1452-1457.
105. **Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S.** Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. **1999**;91(6):1919-1927.
106. **Urban MK, Jules-Elysee K, Urquhart B, Cammisa FP, Boachie-Adjei O.** Reduction in postoperative pain after spinal fusion with instrumentation using intrathecal morphine. *Spine*. **2002**;27(5):535-537.
107. **Hamber EA, Viscomi CM.** Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Regional anesthesia and pain medicine*. **1999**;24(3):255-263.
108. **Casey WF, Wynands JE, Ralley FE, et al.** The role of intrathecal morphine in the anesthetic management of patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiothoracic anesthesia*. **1987**;1(6):510-516.
109. **Vijitpavan A, Kittikunakorn N, Komonhirun R.** Comparison between intrathecal morphine and intravenous patient control analgesia for pain control after video-assisted thoracoscopic surgery: A pilot randomized controlled study. *PloS one*. **2022**;17(4):e0266324.
110. **Fléron MH, Weiskopf RB, Bertrand M, et al.** A comparison of intrathecal opioid and intravenous analgesia for the incidence of cardiovascular, respiratory, and renal complications after abdominal aortic surgery. *Anesthesia and analgesia*. **2003**;97(1):2-12, table of contents.

111. **Rathmell JP, Lair TR, Nauman B.** The Role of Intrathecal Drugs in the Treatment of Acute Pain. *Anesthesia & Analgesia*. **2005**;101(5S).
112. **Cohen E, Neustein SM.** Intrathecal morphine during thoracotomy, Part I: Effect on intraoperative enflurane requirements. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. **1993**;7(2):154-156.
113. **Gray JR, Fromme GA, Nauss LA, Wang JK, Ilstrup DM.** Intrathecal morphine for post-thoracotomy pain. *Anesthesia and analgesia*. **1986**;65(8):873-876.
114. **Suksompong S, Pongpayuha P, Lertpaitoonpan W, von Bormann B, Phanchaipetch T, Sanansilp V.** Low-dose spinal morphine for post-thoracotomy pain: a prospective randomized study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. **2013**;27(3):417-422.
115. **Bucklin BA, Chestnut DH, Hawkins JL.** Intrathecal opioids versus epidural local anesthetics for labor analgesia: a meta-analysis. *Regional anesthesia and pain medicine*. **2002**;27(1):23-30.
116. **D'Angelo R, Nelson K, Meister G, Gaver R, Eisenach J.** Dose response study of spinal fentanyl in early labor. 1998.
117. **Norris MC, Fogel ST, Conway-Long C.** Combined spinal-epidural versus epidural labor analgesia. *Anesthesiology*. **2001**;95(4):913-920.
118. **Wagner LE, 2nd, Eaton M, Sabnis SS, Gingrich KJ.** Meperidine and lidocaine block of recombinant voltage-dependent Na⁺ channels: evidence that meperidine is a local anesthetic. *Anesthesiology*. **1999**;91(5):1481-1490.
119. **Ehikhametalor KO, Nelson M.** Intrathecal pethidine as sole anaesthetic agent for operative procedures of the lower limb, inguinal area and perineum. *The West Indian medical journal*. **2001**;50(4):313-316.
120. **Hansen D, Hansen S.** The effects of three graded doses of meperidine for spinal anesthesia in African men. *Anesthesia and analgesia*. **1999**;88(4):827-830.
121. **Yu SC, Ngan Kee WD, Kwan AS.** Addition of meperidine to bupivacaine for spinal anaesthesia for Caesarean section. *British journal of anaesthesia*. **2002**;88(3):379-383.
122. **Booth JV, Lindsay DR, Olufolabi AJ, El-Moalem HE, Penning DH, Reynolds JD.** Subarachnoid meperidine (Pethidine) causes significant nausea and vomiting during labor. The Duke Women's Anesthesia Research Group. *Anesthesiology*. **2000**;93(2):418-421.
123. **Murto K, Lui AC, Cicutti N.** Adding low dose meperidine to spinal lidocaine prolongs postoperative analgesia. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. **1999**;46(4):327-334.

124. **Johansen MJ, Satterfield WC, Baze WB, Hildebrand KR, Gradert TL, Hassenbusch SJ.** Continuous intrathecal infusion of hydromorphone: safety in the sheep model and clinical implications. *Pain medicine (Malden, Mass)*. **2004**;5(1):14-25.
125. **Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW.** Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *Journal of pain and symptom management*. **2003**;26(1):668-677.
126. **Savage C, McQuitty C, Wang D, Zwischenberger JB.** Postthoracotomy pain management. *Chest surgery clinics of North America*. **2002**;12(2):251-263.
127. **Liu S, Carpenter RL, Mulroy MF, et al.** Intravenous versus epidural administration of hydromorphone. Effects on analgesia and recovery after radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology*. **1995**;82(3):682-688.
128. **Lowry KJ, Tobias J, Kittle D, Burd T, Gaines RW.** Postoperative pain control using epidural catheters after anterior spinal fusion for adolescent scoliosis. *Spine*. **2001**;26(11):1290-1293.
129. **Drakeford MK, Pettine KA, Brookshire L, Ebert F.** Spinal narcotics for postoperative analgesia in total joint arthroplasty. A prospective study. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. **1991**;73(3):424-428.
130. **Abram SE, Mampilly GA, Milosavljevic D.** Assessment of the potency and intrinsic activity of systemic versus intrathecal opioids in rats. *Anesthesiology*. **1997**;87(1):127-134; discussion 127A-129A.
131. **Chizh BA, Schlütz H, Scheede M, Englberger W.** The N-methyl-D-aspartate antagonistic and opioid components of d-methadone antinociception in the rat spinal cord. *Neuroscience letters*. **2000**;296(2-3):117-120.
132. **Miles J.** Intrathecal therapy for chronic pain. *Stereotactic and functional neurosurgery*. **2001**;77(1-4):156-158.
133. **Fernández-Liesa JI, Panadero A.** Use of intrathecal hyperbaric methadone in postoperative analgesia of thoracic surgery. *Regional anesthesia and pain medicine*. **2000**;25(3):325.
134. **Szarvas S, Harmon D, Murphy D.** Neuraxial opioid-induced pruritus: a review. *Journal of clinical anesthesia*. **2003**;15(3):234-239.
135. **Kyriakides K, Hussain SK, Hobbs GJ.** Management of opioid-induced pruritus: a role for 5-HT₃ antagonists? *British journal of anaesthesia*. **1999**;82(3):439-441.
136. **Shah MK, Sia AT, Chong JL.** The effect of the addition of ropivacaine or bupivacaine upon pruritus induced by intrathecal fentanyl in labour. *Anaesthesia*. **2000**;55(10):1008-1013.

137. **Yeh HM, Chen LK, Lin CJ, et al.** Prophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia*. **2000**;91(1):172-175.
138. **Nelson KE, Rauch T, Terebuh V, D'Angelo R.** A comparison of intrathecal fentanyl and sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology*. **2002**;96(5):1070-1073.
139. **Krause L, Shuster S.** Mechanism of action of antipruritic drugs. *British medical journal (Clinical research ed)*. **1983**;287(6400):1199-1200.
140. **Krajnik M, Zylicz Z.** Understanding pruritus in systemic disease. *Journal of pain and symptom management*. **2001**;21(2):151-168.
141. **Kjellberg F, Tramèr MR.** Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *European journal of anaesthesiology*. **2001**;18(6):346-357.
142. **Borgeat A, Stirnemann HR.** Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus. *Anesthesiology*. **1999**;90(2):432-436.
143. **Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI.** Comparison of intravenous nalbuphine infusion versus naloxone in the prevention of epidural morphine-related side effects. *Regional anesthesia and pain medicine*. **1998**;23(5):479-484.
144. **Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Narasethakamol A, Promlok P.** Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Anesthesia and analgesia*. **2003**;96(6):1789-1793.
145. **Törn K, Tuominen M, Tarkkila P, Lindgren L.** Effects of sub-hypnotic doses of propofol on the side effects of intrathecal morphine. *British journal of anaesthesia*. **1994**;73(3):411-412.
146. **Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K.** Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine. *Anesthesiology*. **1992**;76(4):510-512.
147. **Beilin Y, Bernstein HH, Zucker-Pinchoff B, Zahn J, Zenzen WJ.** Subhypnotic doses of propofol do not relieve pruritus induced by intrathecal morphine after cesarean section. *Anesthesia and analgesia*. **1998**;86(2):310-313.
148. **Warwick JP, Kearns CF, Scott WE.** The effect of subhypnotic doses of propofol on the incidence of pruritus after intrathecal morphine for caesarean section. *Anaesthesia*. **1997**;52(3):270-275.

149. **Rawal N, Möllefors K, Axelsson K, Lingårdh G, Widman B.** An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesthesia and analgesia*. **1983**;62(7):641-647.
150. **Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG.** Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *The journal of pain*. **2002**;3(3):159-180.
151. **Petersen TK, Husted SE, Rybro L, Schurizek BA, Wernberg M.** Urinary retention during i.m. and extradural morphine analgesia. *British journal of anaesthesia*. **1982**;54(11):1175-1178.
152. **Liu S, Chiu AA, Carpenter RL, et al.** Fentanyl prolongs lidocaine spinal anesthesia without prolonging recovery. *Anesthesia and analgesia*. **1995**;80(4):730-734.
153. **Ben-David B, Solomon E, Levin H, Admoni H, Goldik Z.** Intrathecal fentanyl with small-dose dilute bupivacaine: better anesthesia without prolonging recovery. *Anesthesia and analgesia*. **1997**;85(3):560-565.
154. **Malinovsky JM, Lepage JY, Karam G, Pinaud M.** Nalbuphine reverses urinary effects of epidural morphine: a case report. *Journal of clinical anesthesia*. **2002**;14(7):535-538.
155. **Chaney MA.** Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. **1995**;42(10):891-903.
156. **Kleinschmidt S, Schellhase C, Mertzlufft F.** Continuous sedation during spinal anaesthesia: gamma-hydroxybutyrate vs. propofol. *European journal of anaesthesiology*. **1999**;16(1):23-30.
157. **Weber EW, Slappendel R, Gielen MJ, Dirksen R.** Intrathecal addition of morphine to bupivacaine is not the cause of postoperative nausea and vomiting. *Regional anesthesia and pain medicine*. **1998**;23(1):81-86.
158. **Jacobson L, Chabal C, Brody MC.** A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose, and side effects. *Anesthesia and analgesia*. **1988**;67(11):1082-1088.
159. **Yamaguchi H, Watanabe S, Fukuda T, Takahashi H, Motokawa K, Ishizawa Y.** Minimal effective dose of intrathecal morphine for pain relief following transabdominal hysterectomy. *Anesthesia and analgesia*. **1989**;68(4):537-540.
160. **Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA.** Postoperative nausea and vomiting in regional anesthesia: a review. *Anesthesiology*. **2003**;98(2):530-547.

161. **Lo WK, Chong JL, Chen LH.** Combined spinal epidural for labour analgesia--duration, efficacy and side effects of adding sufentanil or fentanyl to bupivacaine intrathecally vs plain bupivacaine. *Singapore medical journal.* **1999**;40(10):639-643.
162. **Honet JE, Arkoosh VA, Norris MC, Huffnagle HJ, Silverman NS, Leighton BL.** Comparison among intrathecal fentanyl, meperidine, and sufentanil for labor analgesia. *Anesthesia and analgesia.* **1992**;75(5):734-739.
163. **Ho ST, Wang JJ, Tzeng JI, Liu HS, Ger LP, Liaw WJ.** Dexamethasone for preventing nausea and vomiting associated with epidural morphine: a dose-ranging study. *Anesthesia and analgesia.* **2001**;92(3):745-748.
164. **Gwartz KH, Young JV, Byers RS, et al.** The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesthesia and analgesia.* **1999**;88(3):599-604.
165. **Etches RC, Sandler AN, Daley MD.** Respiratory depression and spinal opioids. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie.* **1989**;36(2):165-185.
166. **Ko S, Goldstein DH, VanDenKerkhof EG.** Definitions of "respiratory depression" with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie.* **2003**;50(7):679-688.
167. **Standl TG, Horn E, Luckmann M, Burmeister M, Wilhelm S, Schulte am Esch J.** Subarachnoid sufentanil for early postoperative pain management in orthopedic patients: a placebo-controlled, double-blind study using spinal microcatheters. *Anesthesiology.* **2001**;94(2):230-238.
168. **Stenseth K, Sellevold O, Breivik H.** Epidural morphine for postoperative pain: experience with 1085 patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* **1985**;29(1):148-156.
169. **Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K.** Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *British journal of anaesthesia.* **1982**;54(5):479-486.
170. **Fuller JG, McMorland GH, Douglas MJ, Palmer L.** Epidural morphine for analgesia after caesarean section: a report of 4880 patients. *Canadian Journal of Anaesthesia.* **1990**;37(6):636-640.
171. **Rawal N, Allvin R.** Epidural and intrathecal opioids for postoperative pain management in Europe--a 17-nation questionnaire study of selected hospitals. Euro Pain Study Group on Acute Pain. *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* **1996**;40(9):1119-1126.
172. **Morgan M.** The rational use of intrathecal and extradural opioids. *British journal of anaesthesia.* **1989**;63(2):165-188.

173. **Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L.** Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology*. **1991**;75(3):452-456.
174. **Zimmermann DL, Stewart J.** Postoperative pain management and acute pain service activity in Canada. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. **1993**;40(6):568-575.
175. **Bailey PL, Lu JK, Pace NL, et al.** Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *The New England journal of medicine*. **2000**;343(17):1228-1234.
176. **Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MA, Van Aken H.** Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *European journal of anaesthesiology*. **2000**;17(9):566-575.
177. **Rawal N.** Acute pain services revisited--good from far, far from good? *Regional anesthesia and pain medicine*. **2002**;27(2):117-121.
178. **Grosu I, De Kock M.** New concepts in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia, and outcome measures. *Anesthesiology clinics*. **2011**;29(2):311-327.
179. **White PF, Kehlet H.** Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. **2010**;112(1):220-225.
180. **Kehlet H.** Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surgical Clinics of North America*. **1999**;79(2):431-443.
181. **Silomon M, Claus T, Huwer H, Biedler A, Larsen R, Molter G.** Interpleural analgesia does not influence postthoracotomy pain. *Anesthesia & Analgesia*. **2000**;91(1):44-50.
182. **Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, et al.** Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *The Clinical journal of pain*. **2010**;26(2):87-94.
183. **Brodsky JB, Cohen E.** Video-assisted thoracoscopic surgery. *Current opinion in anaesthesiology*. **2000**;13(1):41-45.
184. **Luh SP, Liu HP.** Video-assisted thoracic surgery--the past, present status and the future. *Journal of Zhejiang University Science B*. **2006**;7(2):118-128.
185. **Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, et al.** Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *The Annals of thoracic surgery*. **1993**;56(6):1285-1289.

186. **Pu Q, Ma L, Mei J, et al.** Video-assisted thoracoscopic surgery versus posterolateral thoracotomy lobectomy: A more patient-friendly approach on postoperative pain, pulmonary function and shoulder function. *Thoracic cancer*. **2013**;4(1):84-89.
187. **Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB.** Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. **2016**;17(6):836-844.
188. **Sun K, Liu D, Chen J, et al.** Moderate-severe postoperative pain in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A retrospective study. *Scientific reports*. **2020**;10(1):795.
189. **Wang H, Li S, Liang N, Liu W, Liu H, Liu H.** Postoperative pain experiences in Chinese adult patients after thoracotomy and video-assisted thoracic surgery. *Journal of clinical nursing*. **2017**;26(17-18):2744-2754.
190. **Fernandez MI, Martin-Ucar AE, Lee HD, West KJ, Wyatt R, Waller DA.** Does a thoracic epidural confer any additional benefit following video-assisted thoracoscopic pleurectomy for primary spontaneous pneumothorax? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. **2005**;27(4):671-674.
191. **Kim JA, Kim TH, Yang M, et al.** Is intravenous patient controlled analgesia enough for pain control in patients who underwent thoracoscopy? *Journal of Korean medical science*. **2009**;24(5):930-935.
192. **Kaplowitz J, Papadakos PJ.** Acute pain management for video-assisted thoracoscopic surgery: an update. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. **2012**;26(2):312-321.
193. **Kosiński S, Fryźlewicz E, Wilkojć M, Ćmiel A, Zieliński M.** Comparison of continuous epidural block and continuous paravertebral block in postoperative analgesia after video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy: a randomised, non-inferiority trial. *Anaesthesiology intensive therapy*. **2016**;48(5):280-287.
194. **De Cassai A, Boscolo A, Zarantonello F, et al.** Serratus anterior plane block for video-assisted thoracoscopic surgery: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European journal of anaesthesiology*. **2021**;38(2):106-114.
195. **Pacheco J, Fernandes S, Máximo MA, Araújo R, Ferreira M, Portugal A.** ESRA19-0452 Erector spinae plane block for video-assisted thoracoscopic surgery (vats). *Regional anesthesia and pain medicine*. **2019**;44(Suppl 1):A210-A210.
196. **Semyonov M, Fedorina E, Grinshpun J, et al.** Ultrasound-guided serratus anterior plane block for analgesia after thoracic surgery. *Journal of pain research*. **2019**;12:953-960.

197. **Eandi JA, de Vere White RW, Tunuguntla HS, Bohringer CH, Evans CP.** Can single dose preoperative intrathecal morphine sulfate provide cost-effective postoperative analgesia and patient satisfaction during radical prostatectomy in the current era of cost containment? *Prostate cancer and prostatic diseases*. **2002**;5(3):226-230.
198. **Vercauteren M, Vereecken K, La Malfa M, Coppejans H, Adriaensen H.** Cost-effectiveness of analgesia after Caesarean section. A comparison of intrathecal morphine and epidural PCA. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. **2002**;46(1):85-89.
199. **Giovannelli M, Bedforth N, Aitkenhead A.** Survey of intrathecal opioid usage in the UK. *European journal of anaesthesiology*. **2008**;25(2):118-122.
200. **Mugabure Bujedo B.** A clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain. *Pain research and treatment*. **2012**;2012:612145.
201. **De Gregori S, De Gregori M, Ranzani GN, Allegri M, Minella C, Regazzi M.** Morphine metabolism, transport and brain disposition. *Metabolic brain disease*. **2012**;27(1):1-5.
202. **Chaney MA, Smith KR, Barclay JC, Slogoff S.** Large-dose intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting. *Anesthesia & Analgesia*. **1996**;83(2):215-222.
203. **Chaney MA, Furry PA, Fluder EM, Slogoff S.** Intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting and early extubation. *Anesthesia & Analgesia*. **1997**;84(2):241-248.
204. **Shroff A, Rooke GA, Bishop MJ.** Effects of intrathecal opioid on extubation time, analgesia, and intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting. *Journal of clinical anesthesia*. **1997**;9(5):415-419.
205. **Askar FZ, Kocabas S, Yucel S, Samancilar O, Cetin HY, Uyar M.** The efficacy of intrathecal morphine in post-thoracotomy pain management. *Journal of international medical research*. **2007**;35(3):314-322.
206. **Rebel A, Sloan P, Andrykowski M.** Postoperative analgesia after radical prostatectomy with high-dose intrathecal morphine and intravenous naloxone: a retrospective review. *J Opioid Manag*. **2009**;5(6):331-339.
207. **Motamed C, Bouaziz H, Franco D, Benhamou D.** Analgesic effect of low-dose intrathecal morphine and bupivacaine in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia*. **2000**;55(2):118-124.
208. **Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B.** The effect of intrathecal morphine dose on outcomes after elective cesarean delivery: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. **2016**;123(1):154-164.

209. **Murphy PM, Stack D, Kinirons B, Laffey JG.** Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anesthesia & Analgesia*. **2003**;97(6):1709-1715.
210. **Gehling M, Tryba M.** Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia*. **2009**;64(6):643-651.
211. **Jacobsohn E, Lee TWR, Amadeo RJ, et al.** Low-dose intrathecal morphine does not delay early extubation after cardiac surgery. *Canadian journal of anaesthesia*. **2005**;52(8):848.
212. **Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernardis CM.** Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. **2000**;92(3):739-753.
213. **Bahap M, Ekinci PB, EkinciOğLu AB, Demirkan K.** OBEZ HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL İLAÇ DOZLARI. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. **2020**;29(2):381-442.
214. **Moulin DE, Inturrisi CE, Foley KM.** Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intrathecal morphine sulfate and D-Ala2-D-Leu5-enkephalin. *Annals of Neurology*. **1986**;20(2):218-222.