

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

**TORAKOTOMİDE NÖTROPİL / LENFOSİT ORANININ POSTOPERATİF
AĞRIYA VE AĞRININ KRONİKLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Taha SEMERCİ

TRABZON - 2021

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

**TORAKOTOMİDE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANININ POSTOPERATİF
AĞRIYA VE AĞRININ KRONİKLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Taha SEMERCİ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Ersagun TUĞCUGİL

TRABZON - 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD hocalarıma,

Tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabır ve hoşgörüyüyle bilgi ve becerisini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersagun TUĞCUGİL'e,

Beraber çalıştığımız süre boyunca desteklerini ve sevgilerini sürekli yanımda hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, hemşirelere, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına,

Bu zorlu ihtisas sürecinde bir an olsun gülen yüzünü eksik etmeyen sevgili eşim Handan'a, canım kızım Beyza'ya, sonsuz emekleriyle her zaman yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Taha SEMERCİ
Trabzon, 2021

ÖZET

TORAKOTOMİDE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANININ POSTOPERATİF AĞRIYA VE AĞRININ KRONİKLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Torakotomi sonrası ağrı postoperatif hasta konforu, komplikasyonlar, mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle torakotomi sonrası ağrı tedavisi oldukça önemlidir. Çalışmamızın amacı toraks cerrahisinde inflamasyon belirteci olan Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO) değerinin postoperatif akut ve kronik ağrı ile ilişkisini araştırmak, ayrıca farklı zamanlarda uygulanan epidural analjezinin preoperatif NLO ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma elektif şartlarda, torakotomi cerrahisi yapılan, 18-75 yaş arası, ASA I-II-III risk sınıfına dahil, onamları alınmış toplam 60 hastada, randomize prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı:

Preemptif analjezi uygulanacak gruba (Grup P) epidural kateterden cerrahi insizyondan 20 dk önce %0.25 bupivakain 0.1 ml/kg bolus yapıp %0.1 bupivakain 0.1 ml/kg/h hızında 48 saat sürecek infüzyon başlandı.

Kontrol grubuna ise (Grup K) epidural kateterden hasta uyandırılmadan 20 dk önce %0.25 bupivakain 0.1 ml/kg bolus yapıp %0.1 bupivakain 0.1 ml/kg/h hızında 48 saat sürecek infüzyon başlandı.

Tüm hastaların preoperatif NLO değerleri, intraoperatif ve postoperatif sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel basınçları, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyonları 5., 30., 60. ve 120. dakikalarda ve ekstübasyondan sonra 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde kaydedildi. Postoperatif 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde NRS, solunum sayısı, ek analjezi ihtiyacı kaydedildi. Postoperatif 1. ve 3. aylarda hastalara telefonla ulaşılarak NRS skorları sorgulanarak kaydedildi.

Bulgular: Grupların intraoperatif ve postoperatif hemodinamik parametreleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Gruplar arasında postoperatif kaydedilen NRS değerleri ve ilk 24 saat ek analjezik tüketimi karşılaştırıldığında; Grup P'de Grup K'ye göre postoperatif 2., 4. ve 8. saatlerde NRS değerleri ve ilk 24 saat ek analjezik tüketimi anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir.

Grup P içerisinde preoperatif $NLO < 2$ ve preoperatif $NLO \geq 2$ olan hastalar arasında postoperatif NRS değerleri ve ek analjezik tüketimleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Ancak Grup K içerisinde preoperatif $NLO < 2$ ve preoperatif $NLO \geq 2$ olan hastalar arasında postoperatif NRS değerleri ve ek analjezik tüketimleri karşılaştırıldığında; preoperatif $NLO < 2$ olan hasta grubunda preoperatif $NLO \geq 2$ olan hasta grubuna göre postoperatif 2., 4. ve 8. saatlerdeki NRS düzeyleri ve postoperatif ilk 24 saatte tüketilen ek analjezik miktarları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir. Kronik ağrı açısından değerlendirildiğinde ise preemptif analjezi uygulanıp uygulanmaması ve preoperatif NLO düzeyinin kronik dönemdeki ağrı düzeyleri üzerinde etkisinin olmadığı görüldü.

Sonuç: Preoperatif NLO seviyesi 2 ve üzerinde olan hastalara preemptif epidural analjezi yöntemi uygulandığında, uyandırılmadan 20 dk önce epidural analjezi uygulanan gruba göre postoperatif akut dönemde ağrı skorlarının daha düşük ve analjezik tüketiminin daha az olduğu gözlemlendi. Preoperatif NLO düzeyi 2'nin altında olan hastaların ise postoperatif ağrı düzeyi ve analjezik tüketimlerinin preemptif analjezi uygulanıp uygulanmamasıyla değişiklik göstermediği gözlemlendi. Ayrıca preoperatif NLO düzeyinin ağrının kronikleşmesi ile ilişkisi bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Preemptif Epidural Analjezi, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Postoperatif Ağrı, Kronik Ağrı.



SUMMARY

THE EFFECT OF NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO ON POSTOPERATIVE PAIN AND CHRONICIZATION OF PAIN IN THORACOTOMY

Aim: Pain after thoracotomy adversely affects postoperative patient comfort, complications, mortality and morbidity. Therefore, pain management after thoracotomy is very important. The aim of our study is to investigate the relationship between the Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), an inflammation marker, and postoperative acute and chronic pain in thoracic surgery, and to evaluate the relationship between epidural analgesia applied at different times and preoperative NLR.

Materials and Methods: The study was conducted as a randomized prospective study in a total of 60 patients, aged 18-75 years, ASA I-II-III risk class, who underwent thoracotomy surgery under elective conditions, with informed consent. The patients included in the study were randomly divided into 2 groups:

In the group to be administered preemptive analgesia (Group P), a bolus of 0.1 ml/kg of 0.25% bupivacaine was administered through the epidural catheter 20 minutes before the surgical incision, and an infusion of 0.1% bupivacaine at a rate of 0.1 ml/kg/h for 48 hours was started.

In the control group (Group K), a bolus of 0.1 ml/kg of 0.25% bupivacaine was administered 20 minutes before the patient was awakened from the epidural catheter, and an infusion of 0.1% bupivacaine at a rate of 0.1 ml/kg/h for 48 hours was started.

Preoperative NLR values, intraoperative and postoperative systolic, diastolic and mean arterial pressures, heart rate, peripheral oxygen saturations of all patients at 5th, 30th, 60th and 120th minutes and after extubation at 2nd, 4th, 8th, 12th, 24th hours have been recorded. NRS, respiratory rate and need for additional analgesia were recorded at the 2nd, 4th, 8th, 12th and 24th hours postoperatively. In the 1st and 3rd months postoperatively, the patients were contacted by phone and their NRS scores were recorded.

Results: When the intraoperative and postoperative hemodynamic parameters of the groups were evaluated, no statistically significant difference was observed between the two groups ($p>0.05$).

When the postoperative NRS values and additional analgesic consumption in the first 24 hours were compared between the groups; NRS values at postoperative 2nd, 4th and 8th hours and additional analgesic consumption in the first 24 hours were found to be significantly lower in Group P compared to Group K.

When postoperative NRS values and additional analgesic consumption were compared between patients with preoperative $NLR<2$ and preoperative $NLR\geq 2$ in Group P; no statistically significant difference was found between the two groups ($p>0.05$). However, when postoperative NRS values and additional analgesic consumption were compared between patients with preoperative $NLR<2$ and preoperative $NLR\geq 2$ in Group K; in the patient group with preoperative $NLR<2$, the NRS levels at the postoperative 2nd, 4th and 8th hours and the amount of additional analgesic consumed in the postoperative first 24 hours were statistically significantly

lower than in the patient group with preoperative $NLR \geq 2$. When evaluated in terms of chronic pain, it was seen that whether preemptive analgesia was applied or not and preoperative NLR level had no effect on pain levels in the chronic period.

Conclusion: When preemptive epidural analgesia method was applied to patients with preoperative NLR level of 2 and above, it was observed that pain scores and analgesic consumption were lower in the postoperative acute period compared to the group that received epidural analgesia 20 minutes before awakening. It was observed that the postoperative pain level and analgesic consumption of patients with preoperative NLR level below 2 did not change with whether or not preemptive analgesia was applied. In addition, no relationship was found between the preoperative NLR level and the chronicity of pain.

Key Words: Preemptive Epidural Analgesia, Neutrophil / Lymphocyte Ratio, Postoperative Pain, Chronic Pain.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrının Tanımı	3
2.2. Ağrının Sınıflandırılması	3
2.2.1. Başlama Süresine Göre Ağrı Sınıflandırılması.....	3
2.2.1.1. Akut Ağrı	4
2.2.1.2. Kronik Ağrı.....	4
2.2.2. Fizyolojik - Klinik Ağrı Sınıflandırılması	4
2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflandırılması	4
2.2.4. Mekanizmasına Göre Ağrı Sınıflandırılması.....	5
2.3. Ağrının Algılanması	6
2.4. Ağrı Ölçüm Yöntemleri	7
2.4.1. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler	7
2.4.2. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Çok Boyutlu Yöntemler.....	8
2.5. Postoperatif Ağrı.....	9
2.6. Torakotomi Sonrası Ağrı	11
2.7. Torakotomi Sonrası Ağrı Tedavisi	12
2.8. Epidural Analjezi	12
2.9. Preemptif Analjezi	16
2.10. Nötrofil / Lenfosit Oranı	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR	35



KISALTMALAR DİZİNİ

NLO	: Nötrofil / Lenfosit Oranı
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği
VAS	: Visual Analog Scale
mm	: Milimetre
NRS	: Numerical Rating Scale
VRS	: Verbal Rating Scale
DVT	: Derin ven trombozu
VC	: Vital kapasite
TV	: Tidal volüm
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FEV	: Zorlu ekspiratuvar volüm
TENS	: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
kg	: Kilogram
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ASA	: American Society of Anesthesiologists
i.v.	: İntravenöz
EKG	: Elektrokardiyografi
SpO₂	: Periferik oksijen saturasyonu
cm	: Santimetre
ml	: Mililitre
mg	: Miligram
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
µg	: Mikrogram
dk	: Dakika
h	: Saat
SAB	: Sistolik Arteriyel Basınç
DAB	: Diastolik Arteriyel Basınç
KAH	: Kalp Atım Hızı
mmHg	: Milimetre-civa

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	22
Tablo 2: Kalp Atım Hızlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	22
Tablo 3: Sistolik Kan Basınçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	23
Tablo 4: Diastolik Kan Basınçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	23
Tablo 5: Ortalama Kan Basınçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	23
Tablo 6: Periferik Oksijen Saturasyonlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	24
Tablo 7: Postoperatif Dakikadaki Solunum Sayılarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	24
Tablo 8: Postoperatif Kaydedilen NRS Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	24
Tablo 9: Grup P İçerisinde Preoperatif NLO<2 ve Preoperatif NLO≥2 Olan Hastalar Arasında Postoperatif Kaydedilen NRS Değerlerinin Karşılaştırılması	25
Tablo 10: Grup K İçerisinde Preoperatif NLO<2 ve Preoperatif NLO≥2 Olan Hastalar Arasında Postoperatif Kaydedilen NRS Değerlerinin Karşılaştırılması	25
Tablo 11: Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik İhtiyacının Gruplara Göre Karşılaştırılması	26
Tablo 12: Grup P İçerisinde Preoperatif NLO<2 ve Preoperatif NLO≥2 Olan Hastalar Arasında Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik İhtiyaçlarının Karşılaştırılması	26
Tablo 13: Grup K İçerisinde Preoperatif NLO<2 ve Preoperatif NLO≥2 Olan Hastalar Arasında Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik İhtiyaçlarının Karşılaştırılması	27
Tablo 14: Preoperatif NLO<2 Olan Hastalarda Farklı Analjezi Yöntemlerinin Postoperatif NRS değerleri ve Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik Tüketimi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 15: Preoperatif NLO≥2 Olan Hastalarda Farklı Analjezi Yöntemlerinin Postoperatif NRS değerleri ve Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik Tüketimi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 16: Grup P ve Grup K'de Hastaların Preoperatif NLO Düzeyleri ile Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik Tüketiminin Korelasyonunun Değerlendirilmesi	28



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından "Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan özel bir duyu" şeklinde tanımlanmaktadır (1).

Cerrahi sonrası bir hastanın karşılaşılabileceği en önemli sorunlardan biri de ağrıdır (2). Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp yara iyileşmesi ile sona eren bir akut ağrı tipidir ve postoperatif ağrının giderilmesi hasta memnuniyeti ve olası komplikasyonların azaltılması bakımından oldukça önemlidir (3). Nöroendokrin işlevler, solunumsal, renal ve gastrointestinal fonksiyonlar, kardiyovasküler sistem ve otonom sinir sistemi gibi birçok sistem postoperatif ağrı sürecinde yer alır. Bu durum özellikle torakoabdominal cerrahiler gibi majör cerrahi girişim uygulanan hastalarda postoperatif sorunlara neden olmaktadır.

Yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Ağrı, hastaların hastanede yatış süresinin uzamasına sebep olacak komplikasyonlara yol açabilir. Postoperatif ağrı hastalarda öksürememe sonucu atelektazi gelişimine, mobilizasyonda azalma sonucu tromboemboli oluşmasına, katekolamin salınımının artışıyla kardiyovasküler yan etkilere ve ayrıca metabolik, nöroendokrin sistemlerde istenmeyen değişikliklere sebep olabilir (4).

Torakotomi, ameliyat sonrası ağrının en fazla olduğu cerrahi işlemlerden biridir. Bu nedenle torakotomi cerrahileri, postoperatif ağrı çalışmalarında en fazla incelenen cerrahi türlerindedir. Torakotomi sonrası ağrı oluşumunda cerrahi insizyonun yanında, kotların ve interkostal sinirlerin hasarı, insizyon çevresindeki toraks duvarı yapılarının inflamasyonu, akciğer parankimi veya plevra hasarı ve drenaj tüpünün yerleşimi rol oynamaktadır (5). Toraks cerrahisi sonrası yetersiz ağrı kontrolü; yetersiz solunum çabası, öksürememe ve buna bağlı atelektazi gelişimine, mobilizasyonda azalma sonucu tromboemboli oluşumuna, katekolamin salınımının artışıyla kardiyovasküler yan etkilere ve pnömoni, bronşit gibi akciğer enfeksiyonlarına yol açabilmektedir (6,7,8).

Sistemik inflamasyonla yakından ilişkili bir belirteç olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), ilk olarak majör kardiyak olay sonrasında mortalite riskini tahmin etmek için

kullanılmıştır. Bunun dışında NLO akciğer, böbrek, meme ve özofagus kanserleri gibi çeşitli malignitelerde önemli bir prognostik kriter olarak ve diabetes mellitus, akut apandisit gibi çeşitli hastalıklarda tanı ve tedaviye yanıt kriteri olarak kullanılmaktadır (9,10,11).

Literatürde çeşitli hastalıklarda NLO'nun bir inflamasyon belirteci olarak kullanıldığı bildirilmesine rağmen, akut inflamasyon ile yakından ilişkili olan postoperatif ağrı üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmadaki amaç toraks cerrahisinde inflamasyon belirteci olan NLO değerinin postoperatif akut ve kronik ağrı ile ilişkisini araştırmak, ayrıca farklı zamanlarda uygulanan epidural analjezinin preoperatif NLO ile ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği'ne (IASP) göre ağrı; “vücudun herhangi bir bölgesinden başlayan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, sensoryel, emosyonel, hoş olmayan bir duygu” olarak tanımlanmaktadır (1). Latince “poena” (ceza, intikam) kelimesinden köken almaktadır. Objektif bileşenleri olmasına rağmen her zaman subjektif bir kavram olan ağrı; sosyokültürel özellikler, hayat tarzı, eğitim, dil, din, ırk, cinsiyet gibi birçok etmenle ilişki göstermektedir (12).

Nosisepsiyon ifadesi Latince “nosi” kelimesinden (zarar, yaralanma) gelmektedir, travmatik uyarana nöral cevabı tanımlamak için kullanılmaktadır. Nosisepsiyon, doku hasarı oluşturan bir uyarının özelleşmiş sinir uçları ile algılanması ve merkezi sinir sistemine iletilmesi, belirli alanlar ve nöral yapılarda entegre edildikten sonra ise gerekli yanıtın başlatılmasıdır.

2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrının sınıflandırılması çeşitli parametrelerle yapılabilmektedir. Ağrı aşağıdaki başlıklar altında sınıflandırılabilir:

- A. Başlama Süresine Göre
- B. Fizyolojik – Klinik (patolojik)
- C. Kaynaklandığı Bölgeye Göre
- D. Mekanizmasına Göre

2.2.1. Başlama Süresine Göre Ağrı Sınıflandırılması

Başlama süresine göre ağrı, akut ve kronik ağrı olarak sınıflandırılmaktadır.

2.2.1.1. Akut Ağrı

Akut ağrı, travma, hastalık, enfeksiyon, kas veya organlardaki anormal fonksiyonlar ile oluşan bir uyarıdır. Ani başlangıç gösterir, bir hastalık değil, bir semptomdur. Neden olduğu lezyon ile arasında yakın bir ilişki vardır ve yara iyileşmesi sürecinde kademeli olarak azalarak kaybolan bir ağrıdır. Posttravmatik ağrı, postoperatif ağrı, doğum ağrısı, akut organ disfonksiyonu birer akut ağrı örneğidir.

2.2.1.2. Kronik Ağrı

Akut ağrıya neden olan hastalığın doğal sürecinden veya travma sonrası iyileşme sürecinden çok daha uzun süre, aralıklarla devam eden ağrıya kronik ağrı adı verilir. Kronik ağrı tanımı için 3-6 aylık bir süre zarfında ağrının devam etmesi gerekmektedir. Kronik ağrıya örnek olarak kanser ağrısı, postherpetik nöralji, sempatik distrofiler verilebilir (13).

2.2.2. Fizyolojik - Klinik Ağrı Sınıflandırılması

Fizyolojik ağrı, geçici ve koruyucu işlevi olan, potansiyel bir hasara karşı uyarıcı sistem olarak görev yapan bir ağrıdır. Vücuda zarar verecek uyarılardan kaçınmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte başlar ve beynin algılaması ile fizyolojik ağrı meydana gelir. Dolayısıyla fizyolojik ağrı vücut için aynı zamanda bir koruma sistemidir (14).

Klinik ağrı ise duyarlılıkta patolojik bir artışın olduğu ağrı türüdür. Klinik ağrıda birçok patofizyolojik süreç mevcuttur. Klinik ağrı, inflamatuvar ve nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılır. İnflamatuvar ağrı doku hasarı ile karakterizedir, cerrahi sırasında oluşan ağrı bu şekilde meydana gelmektedir (15).

2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflandırılması

Somatik Ağrı: Somatik sinir liflerinden köken alan, ani başlayan, iyi lokalize edilebilen, genellikle zonklama, batma, sızlama şeklinde keskin ağrılardır.

Visseral Ağrı: İç organlardan kaynaklanan, yavaş yavaş artan, lokalizasyonu güç olan, genellikle künt ve başka bölgelere yayılabilen özellikte ağrılardır. Organların ani gerilmesi, kimyasal iritanlar, kan akımında azalma ve aşırı kas kontraksiyonları visseral ağrı sebeplerindedir.

Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sisteminin tutulumu ile meydana gelen, primer patoloji ortadan kalktıktan haftalar, hatta aylar sonra başlayan ve şiddeti giderek artan ağrılardır. En önemli özelliklerinden biri yanma tarzında olmalarıdır. Damarsal kökenli ağrılar ve kozaljiler sempatik ağrıya örnek verilebilir (16).

Periferik Ağrı: Tendon, kas veya periferik sinirlerden köken alabilen ağrılardır.

2.2.4. Mekanizmasına Göre Ağrı Sınıflandırılması

Nosiseptif Ağrı: Nosiseptör adı verilen ağrı algılayıcılarının uyarılması ile meydana gelir. Vücudun herhangi bir bölgesinde oluşan doku hasarı sonucu ağrılı uyarın, sinir uçlarında bulunan nosiseptörler aracılığı ile algılanarak merkezi sinir sistemine iletilir. Nosiseptif ağrı tedavisinde non-steroidantiinflatuar ajanlar gibi periferik etkili analjezikler ve opioidler gibi santral etkili analjezikler kullanılabilir (16).

Nöropatik Ağrı: Duyusal bozukluğun olduğu bölgede algılanan ağrıdır. Kısa süreli, aralıklı, batıcı ve saplanır tarzda bir ağrıdır. Hasta uyuşukluk ve yanma hissi, elektrik çarpması, karıncalanma gibi şikayetler tanımlar. Lomber disk hernisi gibi mekanik sebepler nöropatik ağrıya neden olabilir veya diyabetes mellitus gibi metabolik hastalıklarda salgılanan çeşitli metabolitler de nöropatik ağrı patogenezinde rol oynayabilir. Nöropatik ağrı tedavisinde bilinen analjezik ajanlar genelde yeterli olmazlar, antidepresanlar ve sedatif ajanlar gibi farklı ilaç grupları tedavide kullanılmaktadır (16).

Deafferentasyon Ağrısı: Periferik veya merkezi sinir sistemindeki lezyonlardan dolayı somatosensoryal uyarınların merkezi sinir sistemindeki iletiminin kesintiye uğraması sonucu meydana gelen ağrıdır. Postherpetik nevralji, fantom ağrısı ve travmatik paraplejiler deafferentasyon ağrısına örnek verilebilir. Yanıcı vasıfta olan

bu ağrı erken dönemde tedavi edilmediğinde uzun süreli ve geçmeyen inatçı ağrılara neden olabilmektedir (16).

Reaktif Ağrı: Vücudun çeşitli olaylara karşı reaksiyonu olarak, motor ve sempatik efferent liflerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile meydana gelen ağrıdır. Refleks sempatik distrofiler ve miyofasyal ağrı sendromu reaktif ağrıya örnek verilebilir.

Psikosomatik Ağrı: Psikososyal veya psişik sorunların ağrı biçiminde ifade edilmesidir. Somatizasyon, psikosomatik ağrıya örnek verilebilir. Hasta kişisel ve toplumsal problemlerini ağrı olarak ifade etmekte ve çevresindeki kişilerin kendisi üzerinde odaklanmasını sağlamaya çalışmaktadır. Bu hastalarda psikiyatrik tedavi desteği gerekebilmektedir.

2.3. Ağrının Algılanması

Nörofizyolojide ağrı ve nosisepsiyon birbirinin yerine kullanılmaktadır, ancak birbiriyle ilişkili olmalarına rağmen farklı iki kavram olarak değerlendirilmelidir. Nosisepsiyon, doku hasarına neden olan bir uyarının özelleşmiş sinir uçları ile algılanarak merkezi sinir sistemine iletilmesi demektir. Diğer bir ifadeyle ağrı, nosisepsiyonun algılanması olayıdır (15,17).

Ağrı iletiminin tümünü oluşturan nosisepsiyon dört fizyolojik basamaktan oluşmaktadır:

Transdüksiyon: Noksiyus uyarıların sensoryal sinir uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir. Başka bir ifadeyle bir enerjinin farklı bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin her sıcak uyarın ağrıya neden olmazken sıcak bir uyarının ağrı oluşturması için belirli bir derecenin üzerinde olması gerekir.

Transmisyon: Sensoryal sinirler boyunca uyarıların santral sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda görevli olan nöral yolaklar üç bileşenden meydana gelmektedir:

- Spinal korda ulaşan primer duyusal afferent nöronlar
- Spinal korddan beyin sapı ve talamusa ulaşan kontrol sistemi nöronları
- Talamokortikal projeksiyon

Modülasyon: Çeşitli nöral etkileşimler ile nosiseptif iletimin modifiye edilmesidir. Bu basamak primer olarak spinal kord düzeyinde olmaktadır. Spinal kord önceden ağrı iletiminde sadece bir ara durak olarak değerlendirilirken, 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından tanımlanan “kapı kontrol teorisi” ile ağrılı uyarının spinal kord düzeyinde ciddi bir engel ile karşı karşıya geldiği ortaya koyulmuştur.

Persepsiyon: Kişinin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen, uyarının ağrı olarak algılandığı son basamaktır. Bu basamaklar analjezik tedavi için hedef noktaları meydana getirmektedir (13,18,19,20).

2.4. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ağrı subjektif bir belirti olduğundan dolayı somut ve objektif bir ölçüm yöntemi yoktur. Hastanın ağrısı değerlendirilirken ağrının lokalizasyonu, şiddeti, karakteri ve eşlik eden şikayetler de dikkate alınmalıdır. Ağrı değerlendirilirken hastanın yüz ifadesi, renk değişikliği ve hareket kabiliyeti göz önünde bulundurulmalıdır (21,22,23).

2.4.1. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler

Tek boyutlu yöntemler, yakın zamana kadar sadece ağrı şiddetinin ölçümünde kullanılıyordu. Günümüzde ise ağrı şiddetinin yanında ağrı düzeyinin takibi, hasta memnuniyeti ve ağrıya eşlik eden diğer belirtilerin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.

A. Visual Analog Scale (VAS)

Visual Analog Scale (VAS), uygulanması kolay, gerektiğinde tekrarlanabilen ve herhangi bir araç gereksinimi olmadan değerlendirme yapılabilen bir yöntemdir. 100 mm boyutunda bir çizgiden ibarettir ve çizginin sol ucunda “ağrı yok”, çizginin sağ ucunda ise “akla gelebilecek en kötü ağrı” ifadesi gibi ağrıyı tanımlayıcı ibareler yer almaktadır. Hasta bu çizgi üzerinde kendi ağrısının şiddetine uygun olan bir noktaya işaret koyar, böylece sol uç noktadan hastanın işaretlediği noktaya kadar olan mesafe mm cinsinden ölçülerek ağrı sayısal olarak değerlendirilmiş olur. Postoperatif

dönemde sedatize ve koopere olamayan hastalarda güvenilirliği yeterli olmayan VAS'ın bir diğer dezavantajı da değerlendirmelerin anlık oluşudur. Belirli aralıklarla ağrı değerlendirmesi yapılması ile bu sorun azaltılabilir (21,23,24).

B. Numerical Rating Scale (NRS)

Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en çok kullanılan ve en basit ölçüm yöntemidir. VAS ile benzerlik gösterir, bir çizgi üzerine eşit aralıklarla yerleştirilmiş ardışık sayılar içerir. Hastalar 0'ın ağrının olmadığı, 10 veya 100'ün ise olabilecek en şiddetli ağrıyı ifade ettiği 0-10 veya 0-100 arasındaki bir skalada ne şiddette ağrı hissettiğini belirtir. Hastalar tarafından oldukça anlaşılır ve kolay uygulanabilen bir skala olan NRS hem yazılı hem de sözlü olarak kullanılabilir.

C. Verbal Rating Scale (VRS)

Sözel tanımlayıcı skala olan VRS, artan şiddette ağrıyı belirten bir dizi tanımlayıcı sözcükten meydana gelmektedir. Ağrı yok (0), hafif derecede ağrı (1), orta derecede ağrı (2), şiddetli ağrı (3) ifadeleri ile ağrının derecesi belirlenir. Bu skalalar dışında pediatrik hastaların ağrı ölçümü için yüz ifadelerinin yer aldığı skalalar da mevcuttur (21,23,24,25).

D. Otomatik Sistemler

Nayman, King ve Welchew'in ayrı zamanlarda tarif ettiği sistemlerde hastalar ağrılarını otomatik olarak farklı şekillerde işaretleyip kaydetmektedirler. Ancak otomatik sistemlerde postoperatif erken dönemde ağrı şiddetini belirlemek güçtür. Aynı zamanda hastayı tamamen ağrıya odakladığından, hasta mevcut ağrısını normalden daha fazla değerlendirebilir (21,23).

2.4.2. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Çok Boyutlu Yöntemler

Genellikle kronik ağrılı hastalar için kullanılan yöntemlerdir.

1. McGill Ağrı anketi (McGillPainQuestioner-MPQ)
2. MPQ'nun kısa formu (SF-MPQ)

3. West Haven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri
4. Ağrı günlüğü

Ağrı ölçümünde kullanılan hem tek boyutlu hem de çok boyutlu yöntemler ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde yardımcı olsa da, ağrı hissini subjektif bir durum olduğu ve hastanın ifadesinin en değerli veri olduğu gerçeğini göz ardı etmemek gerekir.

2.5. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi uyaran ile başlayan ve yara iyileşmesi ile sona eren akut patolojik bir ağrı tipi olup endojen ve eksojen ağrılı uyaranın sinir sisteminde işlenmesi ile oluşan subjektif biyolojik bir cevaptır (26). Postoperatif ağrı, hastada depresyon, anksiyete ve patofizyolojik değişikliklere neden olur.

Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler:

- ✓ Hastanın fizyolojik ve psikolojik durumu
- ✓ Preoperatif dönemde yapılan farmakolojik ve psikolojik hazırlık
- ✓ Cerrahi büyüklüğü, yeri ve süresi
- ✓ Preoperatif dönemde uygulanan anestezi teknikleri
- ✓ Postoperatif komplikasyonların gelişmesi
- ✓ Postoperatif bakım kalitesi

Cerrahi uyaranlar sonucunda oluşan segmental yanıtlar, kas iskelet tonusunda artış, spazm ve bunun sonucunda doku oksijen tüketiminde ve laktik asit üretiminde artışa neden olarak postoperatif ağrıya neden olmaktadır. Postoperatif ağrının önlenmesi ve kontrol altında tutulması mortalite ve morbidite açısından oldukça önemlidir. Ağrıya bağlı olarak ortaya çıkan sempatik yanıt, artmış kalp işi, taşikardi, oksijen tüketiminde artış, hipermetabolizma ve sonucunda enerji depolarının tüketilmesine neden olmaktadır (27).

Postoperatif ağrının diğer bir özelliği ise cerrahi uyaran ve buna bağlı olarak gelişen strese cevap olarak kardiyovasküler, solunumsal, gastrointestinal, nöroendokrin ve genitoüriner değişikliklerin ortaya çıkmasıdır (4,25).

Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi

Kardiyovasküler sistemde postoperatif ağrıya bağlı refleks sempatik yanıt sonucunda taşikardi, vazokonstriksiyon, periferik vasküler rezistansta ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artış görülmektedir. Bu sempatik yanıt hipertansiyon, aritmi ve miyokardiyal enfarktüs riskinde artışa neden olmaktadır.

Postoperatif şiddetli ağrı hastanın mobilizasyonunu engelleyerek venöz dönüşte azalmaya neden olur. Yetersiz ağrı tedavisi derin ven trombozu (DVT) gelişimine zemin hazırlar. DVT gelişimi ise mortalitesi yüksek bir tablo olan pulmoner embolilere yol açabilir. Aynı zamanda sempatik stres yanıt sonrası katekolamin ve anjiotensin salınımı ile birlikte trombosit-fibrinojen aktivasyonu sonucu hiperkoagulopati gözlenebilir (28).

Üst abdomen ve toraks cerrahisi sonucunda vital kapasite (VC), tidal volüm (TV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve zorlu ekspiratuvar volümde (FEV) azalma gözlenir. Solunum dakika hacmi ve solunum işi artar. Üst abdominal bölgedeki cerrahi insizyona bağlı gelişen ağrı, abdominal kaslarda refleks tonus artışı ve diyafragma fonksiyonunda azalmaya neden olur. Diyafragma disfonksiyonu sonucunda pulmoner kompliansta azalma, öksürük ve sekresyonların atılmasında güçlük, hipoksemi, hiperkarbi, atelektazi ve pnömoni gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir ve hastanede kalış süresi uzamaktadır (4,25).

Artmış sempatik tonus sonucu barsak hareketlerinde azalma ve ileus, mide asidi sekresyonunda artış nedeniyle stres ülserleri meydana gelebilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık görülmektedir. Enteral beslenmede ortaya çıkan bu intolerans postoperatif yara iyileşmesinde gecikme ve septik tablolara yol açabilir.

Ağrıya karşı artmış sempatik yanıt, hipotalamik stimülasyon sonucu katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, büyüme hormonu, adrenokortikotropik hormon, glukagon, antidiüretik hormon, renin, anjiotensin II, aldosteron) artışına ve anabolik hormonların (insülin, testosteron) azalmasına sebep olur. Bu hormonal farklılıklar sonucunda kan şekeri, serbest yağ asitleri, keton cisimleri, laktat artar. Kortizol ve aldosteron artışı nedeniyle sodyum ve su retansiyonu gözlenebilir (22,29).

Sempatik hiperaktivite sonucu düz kas tonusunda azalma ve buna bağlı idrar retansiyonu gözlenebilir, idrar yolu enfeksiyonuna yatkınlık artar. Aynı zamanda

ağrıya stres yanıt l6kosit sayısında artışa ve lenfosit sayısında azalmaya sebep olur. Retik6loendotelial sistemde inhibisyona sebep olan stres yanıt, imm6n sistemin enfeksiyonlara karşı savunmasını azaltır (30,31,32).

2.6. Torakotomi Sonrası Ağrı

Toraks cerrahisi ardından hastaların b6y6k kısmında şiddetli ağrı g6zlenmektedir. Torakotomi sonrası ağrı postoperatif en şiddetli ağrılardandır. Solunum fonksiyonlarında kısıtlamaya yol a4arak mortalite ve morbiditeye katkı sağlamaktadır. Kontrol altına alınamayan postoperatif ağrı hipoventilasyon, sekresyonların uzaklaştırılamaması, atelektazi, hipoksi, hiperkapni ve intrapulmoner şantlaşmada artışa neden olduğundan torakotomi sonrası ağrının etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir (33,34).

Toraks cerrahisinde en ağrılı yaklaşım posterolateral torakotomidir. Median sternotomi yaklaşımı ile postoperatif ağrı 4ok azdır, ancak intratorasik yapılara ulaşımda g66l6k mevcuttur. Toraks cerrahisi sonrasında yumuşak doku inflamasyonu, visseral hasarlar, kemik ve eklem travmalarına bağlı olarak ağrı meydana gelir. Posterolateral torakotomi i4in genelde ikinci ve 666nc6 torasik dermatom seviyesinden başlayan insizyon, 6ne doğru yedinci dermatomu i4eren bir kavis oluşturarak uzanmaktadır. Latissimus dorsi, serratus anterior, pektoralis maj6r ve interkostal kaslar kesilir. Operasyon boyunca interkostal aralıktaki kullanılan metal ekart6rler kostalara dayanarak kosta kırıklarına ve kostotransvers ligament hasarlarına yol a4abilir. Operasyon boyunca omuz eklemi pozisyona bağlı olarak fazla gerilmektedir, buna bağlı postoperatif omuz ağrısı da g6zlenebilmektedir. Ayrıca ameliyat sonunda bir veya daha fazla g66g6s t6p6 g66g6s duvarı insizyonlarından yerleştirilir.

Torakotomi sonrası optimal ağrı kontrol6 sağlanması erken ekst6basyona, pulmoner komplikasyonların azalmasına ve torakotomi sonrası spontan solunuma d6n6ře yardımcı olmaktadır. Postoperatif ağrı kontrol6n6n sağlanması multimodaldir. Etkin ağrı kontrol6 sağlanırken aynı zamanda solunuma minimal etki ama4lanmalıdır (35).

2.7. Torakotomi Sonrası Ağrı Tedavisi

Postoperatif ağrının tedavisi cerrahi öncesinde başlar, intraoperatif ve postoperatif süreçte devam eder. Günümüzde uygun analjezi yöntemi, uygun ilaç ve doz aralığı ile ağrı tedavisini yönetmek mümkündür. Bu amaçla birçok analjezi tekniği ve çeşitli ajanlar geliştirilmiştir.

Sistemik analjezik ajanlar

- Opioidler
- Non-steroidantiinflamatuvarlar
- Ketamin
- Parasetamol, metamizol

Rejyonel analjezi yöntemleri

- Torakal epidural blok
- İnterkostal blok
- İntraplevral blok
- Paravertebral blok
- Kriyoanaljezi
- Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)

Preemptif analjezi uygulaması

2.8. Epidural Analjezi

Epidural analjezi, medulla spinalis'ten köken alan sinirlerin duradan çıkıp intervertebral foramenlere ilerlerken epidural aralıkta bloke edilmesiyle oluşan bir analjezi yöntemidir. Öncelikle sensoryal semptomimetik lifler bloke olurken, motor lifler de kısmen veya tamamen bloke olabilmektedir (36).

Epidural analjezi, özellikle yüksek risk grubunda olan hastalarda postoperatif kardiyopulmoner ve tromboembolik komplikasyonları, cerrahiye stres yanıtı azaltırken, postoperatif erken mobilizasyon ve etkin analjezi sağlamaktadır. Özellikle

torakal ve üst abdominal cerrahiler, postoperatif akciğer fonksiyonlarını anlamlı düzeyde etkilemektedir. Postoperatif epidural analjezi, diyafragma fonksiyonlarının korunması ve hipoksemi riskinin azalmasında önemli rol oynar. Vital kapasite (VC), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve parsiyel arteriyel oksijen basıncında (PaO₂) iyileşme sağlamaktadır (37,38).

Torakal Epidural Analjezi Endikasyonları

- Torakal cerrahiler
- Kardiyak cerrahiler
- Mediastinal cerrahiler
- Abdominal cerrahiler
- Majör damar cerrahileri
- Akut veya kronik ağrı kontrolü
- Toraks travması
- Kronik pankreatit
- Kanser ağrıları
- Nöralji

Nöraaksiyel Bloğun Kontrendikasyonları

Kesin Kontrendikasyonlar

- Lokal veya sistemik enfeksiyon
- Hastanın işlemi reddetmesi
- Koagülopati veya diğer kanama diyatezleri
- Ciddi hipovolemi
- Kafa içi basıncında artış
- Ciddi aort darlığı
- Ciddi mitral darlık

Göreceli Kontrendikasyonlar

- Sepsis

- Kooperasyon kurulamayan hasta
- Önceden mevcut olan nörolojik defisit
- Demiyelinizan hastalıklar
- Stenotik kalp kapak hastalığı
- Sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu
- Ciddi spinal deformite

Tartışmalı Kontrendikasyonlar

- Enjeksiyon yapılacak bölgede vertebral cerrahi öyküsü
- Komplike cerrahi
- Uzun cerrahi süre
- Majör kan kaybı
- Solunumu tehlikeye atan manevralar

Torakal Epidural Anestezi ve Analjezinin Etkileri

Torakal epidural anestezi ve analjezinin ağrı kontrolünün yanında birçok sistemi etkileyerek perioperatif fizyolojik yanıtı deprese ettiği bilinmektedir. Epidural anestezi ve analjezinin sistemler üzerindeki esas etkisi sempatik sinir liflerinin blokajıdır. Sempatik çekirdekler medulla spinalis üzerinde C₈-L₂ segmentleri arasında yerleşim gösterirken parasempatik çekirdekler ise sakral segmentlerde (S₂-S₄) bulunurlar. Böylece epidural blokaj ile kimyasal bir sempatektomi geliştiği söylenebilir (39).

Kardiyovasküler Sistem

Miyokardın sempatik stimülasyonu kalp hızını ve kontraktilitesini artırır. Periferik vasküler yatağın sempatik stimülasyonu ise vazokonstrüksiyona yol açarak kan basıncını artırır. Torakal epidural anestezi ile bloke edilen spinal segment sayısına bağlı olarak sempatik sistem inhibisyonu gözlenir (38,40).

Kalbin sempatik inervasyonu T₁-T₅ düzeyinden sağlanmaktadır. Torasik seviyeden yerleştirilen epidural kateterle lokal anestetik ajan verilerek sempatik hakimiyet baskılanır, böylece miyokardiyal oksijen sunumu iyileşir. Sempatik blokaj sonucu arter ve arterioller dilate olmakta, periferik vasküler rezistans azalmaktadır

(41). Venöz damarlarda dilatasyona bağlı olarak da periferik göllenme sonucu venöz dönüş azalır. Bu nedenle kardiyak debi ve kan basıncı belirgin olarak düşer. Ortalama kan basıncı düşüşüne bağlı olarak koroner perfüzyon da azalır. Ön yükün azalması miyokardiyal oksijen ihtiyacını azalttığından iskemik kalp hastalarında prognoz üzerine olumlu etki göstermektedir (42,43).

Sempatik denervasyon sonucunda pulmoner arter basıncı azalır, böylece kanın operasyon alanından diğer dokulara dağılımı ile intraoperatif kan kaybı ve postoperatif tromboembolik komplikasyonlarda azalma gözlenir (43).

Solunum Sistemi

Torakal ve abdominal insizyonlar postoperatif akciğer fonksiyonlarını belirgin derecede azaltır. Postoperatif pulmoner disfonksiyon postoperatif morbiditenin başlıca nedenlerinden biridir. Solunum fonksiyonlarındaki en önemli değişiklik postoperatif yaklaşık 16 saat sonra başlayan ve genelde 1 hafta içerisinde çözülen fonksiyonel rezidüel kapasitedeki (FRC) azalmadır. Azalmış FRC, atelektazi ve hipoksiye yol açan pnömoni, ventilasyon perfüzyon bozukluğu ve postoperatif pulmoner komplikasyonlar sonucu meydana gelir. Torakal veya abdominal cerrahi sonrası frenik sinir aktivitesinin refleks inhibisyonu sonucunda diyafragmatik disfonksiyon gelişir. Torakal epidural analjezi etkin bir analjezi sağlamanın yanı sıra postoperatif morbiditeyi, hastanede kalış süresini ve maliyeti anlamlı derecede azaltmaktadır (44,45).

Gastrointestinal Sistem

Cerrahi uyaran ile birlikte sempatik aktivite artışı barsak kontraktilesini ve motiliteyi inhibe ederek barsak distansiyonuna neden olur. Böylece akciğer bazallerinde ventilasyonun azalmasına ve yara eviserasyonuna yol açar (38,40). Epidural analjezi sonrası sempatik blokaj ile birlikte parasempatik sistem hakimiyeti meydana gelir, böylece peristaltizm artar ve postoperatif ileus riski azalmış olur (38,40).

Stres Yanıt

Cerrahi stres sonucunda sempatik ve somatik sinir sistemi aktivasyonu ile birlikte metabolik bir yanıt oluşur. Bu metabolik yanıtın oluşumunda nöroendokrin hormonların ve lokal sitokin salınımının etkisi vardır. Nöroendokrin hormonlar ve sitokinlerin salınımı sonucunda ateş, taşikardi, şok ve dakika ventilasyonunda artış görülebilir. Stres yanıtın ciddi zararlı etkileri vardır. Nöroendokrin hormonların salınımı sonucu miyokarda oksijen sunumunda azalma, oksijen tüketiminde artış ve bunun sonucunda kardiyak morbiditede artış meydana gelebilmektedir. Aynı zamanda stres cevabı oluşturan mediyatörler, immün sistemin potansiyel inhibitörleri olup postoperatif immün sistemde baskılanmaya ve enfeksiyonlara sebep olabilirler (38,40).

Mesane Fonksiyonuna Etkisi

Epidural blokaj ile birlikte S₂ –S₃ –S₄ düzeyinde blok sonucu geçici atoni meydana gelir. Bu atoni kısa süreli olup, lokal anesteziğin etkisi ortadan kalkınca mesane fonksiyonları normale döner (46).

Nöroendokrin Sistem

Cerrahi travma ile birlikte inflamatuvar yanıt, somatik ve visseral sinir liflerinin aktivasyonu ile nöroendokrin bir cevap meydana gelir. Epidural blokaj, travmaya bağlı meydana gelen metabolik yanıtın sorumlu olan adrenokortikal ve sempatik deşarjı kısmen veya tamamen bloke edebilir. Nöroaksiyel bloklar katekolamin salınımını baskılayarak perioperatif kardiyak aritmi ve iskemi riskini azaltır. Epidural blok yeterli seviyede ve sürede ise stres yanıtı minimuma indirir, hatta tamamen ortadan kaldırabilir. Stres yanıtın inhibisyonunu artırmak için nöroaksiyel blok cerrahi insizyon öncesinde başlatılmalı, intraoperatif ve postoperatif dönemde de devam etmelidir (47).

2.9. Preemptif Analjezi

Postoperatif ağrının cerrahi stres öncesi uygulanan tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınabilme düşüncesi preemptif analjezi kavramını ortaya çıkarmıştır. Preemptif analjezi tanımlaması ilk kez 1913 yılında Crile tarafından ortaya atılmıştır

(48). Preemptif analjezi kavramı, cerrahi insizyondan önce uygulanan analjezik tedavinin oluşacak ağrıyı azaltması veya önlemesi olarak tanımlanır. Amaç sinir sisteminde herhangi bir ağrı hafızasının oluşumunu önlemek veya azaltmak, bu sayede analjezik ajan ihtiyacını azaltmaktır (49). Preemptif analjezi sadece bir zamanlama stratejisi değil, aynı zamanda uygun farmakolojik ajan veya ajanların uygun zamanda uygun doz ve şekilde ve uygun süre boyunca uygulanmasıdır (50).

Periferik doku hasarı, sinir sisteminin cerrahi uyarıya cevabını iki şekilde değişikliğe uğratabilir:

1. Periferik sensitizasyon: Periferik afferent nosiseptif terminallerin eşliğinde azalmaya neden olur (51).
2. Santral sensitizasyon: Spinal nöronların eksitabilitesinde aktiviteye bağlı bir artış oluşur. Doku hasarı sonrası normal afferent uyarıya artmış ve uzamış cevap, santral hipereksitabilite olarak tanımlanır (15).

Cerrahi insizyon bölgesinde olan değişiklikler primer hiperaljezi olarak adlandırılır (52). Cerrahi alanın çevresindeki hasarsız dokuda oluşan duyarlılık değişikliklerine ise sekonder hiperaljezi adı verilir. Primer hiperaljezi periferik sensitizasyon ile ilişkilidir. Sekonder hiperaljezi ise santral sinir sistemi değişikliklerinin bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Santral sensitizasyon klinik pratikte sık karşılaşılan bir tablodur ve sekonder hiperaljeziye neden olur (15). Dorsal boynuz hücreleri aşırı uyarılabilir bir hal alırlar ve travmanın meydana geldiği alan dışında da ağrı hissedilmesine sebep olurlar.

Preemptif analjezi ise cerrahi insizyon ve inflamatuvar yanıtı bağılı ortaya çıkan santral sensitizasyonu önleyen analjezi yöntemi olarak tanımlanabilir. Preemptif analjezi ilk ağrılı uyarıdan önce sağlanan etkin bir ağrı kontrolü ile başlayıp tüm perioperatif dönemi içermelidir.

2.10. Nötrofil / Lenfosit Oranı

Bugüne kadar birçok parametre sistemik inflamasyonun belirteci olarak kullanılmıştır (53). Nötrofil / Lenfosit Oranı (NLO) bu parametrelerden biridir. NLO periferik kandaki nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen oldukça basit, kullanışlı ve ucuz bir inflamasyon belirtecidir. Kardiyoloji, onkoloji,

gastroenteroloji gibi birçok branşta çeşitli hastalıkların klinik seyirleri ve hastaların yaşam süreleri açısından fikir vermesi nedeniyle önem arz etmektedir (11,54,55).

NLO yüksekliğinin renal ve hepatik disfonksiyon, diyabetes mellitus, hipertansiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, metabolik sendrom, lokal ve sistemik enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar ve hematolojik maligniteler ile ilişkili olduğu bilinmektedir (56,57,58,59). Literatürde bazı çalışmalarda yüksek NLO değerlerinin çeşitli malignitelerde önemli bir prognostik kriter olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir. Lökositlerde strese karşı yanıt olarak nötrofil sayısında artış, lenfosit sayısında azalma ve NLO oranında artış gözlenmektedir.

Birçok malignitede prognoz tayini açısından fikir veren NLO, benzer şekilde Kronik obstrüktif akciğer hastalığında da hastalığın şiddeti, asidozun derinliği ve solunumsal fonksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur (60,61).

Periferik dolaşımda artmış nötrofil sayısı, azalmış lenfosit sayısı ve dolayısıyla artmış NLO kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Bazı çalışmalarda NLO değerinin majör olumsuz kardiyovasküler işlemlerle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (62,63).

Postoperatif dönemdeki NLO değeri komplikasyonların belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Yapılan bir çalışmada elektif kolorektal cerrahi sonrasında NLO ortalama değerinin 3.5'ten 11.6'ya yükseldiği tespit edilmiştir. 30 hastada önceden tanımlanmış en az bir komplikasyon geliştiği, postoperatif birinci günde NLO 9.3 ve üzerinde olan hastalarda komplikasyon görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2020/66 no'lu etik kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra, 1 Mart 2020-1 Mart 2021 tarihleri arasında Göğüs Cerrahisi ameliyathanesinde prospektif, klinik bir çalışma olarak planlandı. Çalışma torakotomi cerrahisi uygulanacak, ASA I-III risk grubunda bulunan, 18-75 yaş arası toplam 60 hastada gerçekleştirildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m² den fazla olanlar, lokal anestezi veya opioid allerjisi olanlar, opioid kullanımı devam edenler, aktif infeksiyonu olanlar, nörolojik hastalığı olanlar, anormal koagülasyon testleri olanlar, renal veya hepatik yetmezlikli hastalar, kronik ağrı tanısıyla herhangi bir ilaç kullanan, koopere olamayan hastalar ile fiziksel ve verbal performans ile karşılaştırma yetisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyondan bir gün önce tüm hastaların preanestezi muayeneleri yapılarak çalışma için uygun şartlara sahip olan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onamı alındı. Hastalara postoperatif akut ve kronik dönemde ağrı düzeylerini değerlendirmek için Numeric Rating Scale (NRS) skoru ayrıntılı olarak anlatıldı. Hastaların nötrofil / lenfosit oranları (NLO), yaş, cinsiyet, kilo, ASA risk skorları, telefon numaraları ve ikamet ettikleri adresleri operasyon öncesi kaydedildi.

Ameliyat masasına alınan hastalara 18 G i.v. kateter ile damar yolu açıldıktan sonra 5-10 ml/kg/saat hızında % 0.9'luk NaCl infüzyonu başlandı. Hastalara elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), noninvaziv kan basıncı monitorizasyonu yapıldı.

Torakal epidural kateter yerleştirilmesi oturur pozisyonda gerçekleştirildi. Antiseptik solüsyon ile cilt dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra, T5-7 intervertebral aralık seviyesinde cilt ve cilt altına lokal anestezi infiltrasyonu yapıldı. Takibinde 18 G Touhy epidural iğnesi ile (Perifix Set, Braun Melsungen AG, Germany) direnç kaybı tekniği kullanılarak epidural aralığa ulaşıldıktan sonra, 20 G epidural kateter Touhy iğnesi içinden geçirilerek yerleştirildi. Negatif aspirasyonla intravasküler ve intratekal yerleşim olmadığı tespit edilerek, santimetre hesabı ile kateter ucu 4 cm. epidural aralıkta olacak şekilde yerleştirilerek tespit edildi. Test dozu için 3 ml % 2'lik lidokain epidural kateterden verildikten sonra içerisinde 1mg/ml bupivakain bulunan 250 ml %

0.9 NaCl solüsyonu her iki grupta da epidural kateterden kullanılmak üzere hazırlandı. Hazırlanan solüsyonlar, HKA cihazlarına uygun setleri ile (Abbott Provider Pump Set, Donegal, Ireland) takıldı ve genel anesteziye geçildi.

İndüksiyonda i.v. propofol (1,5-2 mg/kg) ve fentanil (2 µg/kg) verilmesini takiben i.v. rokuronyum (0,6 mg/kg) ile kas gevşemesi sağlandı. Tek akciğer ventilasyonu için bütün hastalar, uygun boyutta sol çift lümenli tüp ile entübe edildi. Fiberoptik bronkoskop ile tüp pozisyonu doğrulandıktan sonra mekanik ventilasyona başlandı. Santral venöz basınç monitorizasyonu için sağ internal juguler vene üç yollu kateter konuldu. İnvaziv kan basıncı monitorizasyonu ve kan gazı analizi için torakotomi yapılmayan taraftaki radial artere 20 G kanül yerleştirildi. Hastalar ameliyat için lateral dekübitus pozisyonuna alındıktan sonra fiberoptik bronkoskop ile tekrar tüp pozisyonu doğrulandı. Her iki grupta da anestezi idamesi % 50 O₂/hava, % 2 sevofluran ile sağlandı. Hastalara gerektiği zaman ek doz rokuronyum verildi. Her iki grup hastada mekanik ventilasyona 7-8 ml/kg tidal volüm ve 12/dk solunum frekansı ile başlandı. Sistolik arter basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi ya da bazal değerinden % 30 düşüş göstermesi hipotansiyon olarak değerlendirildi. Peroperatif ve postoperatif hipotansiyon geliştiğinde: hipotansiyon nedeni cerrahi kanamaya bağlı hipovolemi ise, kaybın kristaloid, kolloid infüzyon sıvıları, gerekirse kan ve plazma ile replase edilmesi; torakal epidural kateterden verilen lokal anestetik ve analjezik kullanımına bağlı ise, bu ilaçların ve/veya kullanılan intravenöz anestetiklerin dozunun azaltılması, gerektiğinde i.v. 5-10 mg efedrin verilmesi, cevap alınamazsa dozun tekrar edilmesi planlandı.

Hastalar randomize 2 gruba ayrıldı;

Preemptif analjezi uygulanacak gruba (Grup P) epidural kateterden cerrahi insizyondan 20 dk önce % 0.25 bupivakain 0.1 ml/kg bolus yapıp % 0.1 bupivakain 0.1 ml/kg/h hızında 48 saat sürecek infüzyon başlandı.

Kontrol grubuna ise (Grup K) epidural kateterden hasta uyandırılmadan 20 dk önce % 0.25 bupivakain 0.1 ml/kg bolus yapıp % 0.1 bupivakain 0.1 ml/kg/h hızında 48 saat sürecek infüzyon başlandı.

Her iki grupta NRS değeri 4'ün üzerinde olan hastalara 1 mg/kg dozunda intramüsküler pethidin (Aldolan-Gerot®,LibaLab.) ve intramüsküler diklofenak

(Diclomec®, Abdi İbrahim) uygulandı. Uygulama zamanı, dozları ve sayısı kaydedildi.

Hastaların hemodinamik değişiklikleri (Sistolik arteryel basınç: SAB, Diastolik arteryel basınç: DAB, Kalp atım hızı: KAH) ve periferik oksijen saturasyonları preoperatif ve intraoperatif 5., 30., 60., 120. dakikalarda ve ekstübasyondan sonra 2., 4., 8., 12., 24. saatlerde kaydedildi. Postoperatif 2., 4., 8., 12., 24. saatlerde NRS, solunum sayısı, ek analjezi ihtiyacı kayıt edildi. Postoperatif 1. ve 3. aylarda hastalara telefonla ulaşılarak NRS skorları sorgulanarak kaydedildi. Postoperatif dönemde hipotansiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, bradikardi, taşikardi, kaşıntı, solunum depresyonu (solunum sayısının dakikada 10'un altında olması ve SpO₂'nin % 90'ın altında olması) gibi komplikasyonların olup olmadığı not edildi.

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve ihtiyaç duyulduğu durumlarda % (frekans) değerleri olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin analizi sırasında Mann Whitney U testi ve çok değişkenli lineer regresyon analizi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Gruplara göre hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, ASA ortalamaları Tablo 1’de gösterilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 1: Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Grup P		Grup K		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Yaş	66	41-75	62	23-74	0,213
Cinsiyet (E/K)		24/6		27/3	0,472
Boy (m)	1,7	1,6-1,9	1,7	1,6-1,8	0,802
Kilo (kg)	74	55-100	74,5	52-93	0,898
VKİ	24,8	21,9-29,1	24,7	20,3-29,4	0,779
ASA	2	1-3	2	1-3	0,595

Gruplara göre hastaların intraoperatif ve postoperatif hemodinamik parametreleri değerlendirilerek Tablo 2,3, 4, 5, 6 ve 7’de gösterilmiş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 2: Kalp Atım Hızlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Kalp Atım Hızı (atım/dk)	Grup P		Grup K		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
5.dk	77	51-114	82	60-122	0,157
30.dk	79,5	58-109	82,5	50-126	0,121
60.dk	80,5	55-110	83,5	68-120	0,172
120.dk	76,5	52-96	78,5	64-119	0,150
Postoperatif 2.saat	72	61-98	79,5	62-122	0,072
Postoperatif 4.saat	74,5	61-112	79,5	57-128	0,574
Postoperatif 8.saat	79	61-130	84,5	57-126	0,261
Postoperatif 12.saat	73,5	48-99	77,5	56-120	0,135
Postoperatif 24.saat	75	58-101	76,5	56-103	0,252

Tablo 3: Sistolik Kan Basınçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Grup P		Grup K		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
5.dk	121	85-170	117	84-165	0,433
30.dk	102	72-138	94,5	78-150	0,473
60.dk	100	76-136	96	76-135	0,118
120.dk	97	85-140	94,5	80-134	0,869
Postoperatif 2.saat	131	100-188	122,5	90-163	0,141
Postoperatif 4.saat	130	90-167	127,5	84-159	0,365
Postoperatif 8.saat	126,5	89-164	127	97-159	0,687
Postoperatif 12.saat	123,5	93-160	123,5	86-160	0,505
Postoperatif 24.saat	123,5	92-168	130	103-167	0,154

Tablo 4: Diastolik Kan Basınçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	Grup P		Grup K		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
5.dk	69,5	44-96	66	47-92	0,330
30.dk	57,5	39-84	56,5	39-83	0,741
60.dk	57	37-92	57	37-91	0,626
120.dk	55	39-80	57	41-77	0,518
Postoperatif 2.saat	75,5	55-104	67,5	52-93	0,107
Postoperatif 4.saat	71	47-92	65	47-93	0,329
Postoperatif 8.saat	70	45-90	69	53-93	0,711
Postoperatif 12.saat	68	45-82	65,5	50-82	0,630
Postoperatif 24.saat	67,5	50-104	69,5	52-89	0,686

Tablo 5: Ortalama Kan Basınçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	Grup P		Grup K		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
5.dk	87	58-125	86	65-124	0,492
30.dk	74,5	55-100	69	51-110	0,525
60.dk	73	50-107	71,5	50-106	0,228
120.dk	70	59-90	71	60-99	0,492
Postoperatif 2.saat	92,5	75-136	91	70-111	0,225
Postoperatif 4.saat	94,5	64-111	90,5	66-111	0,611
Postoperatif 8.saat	87,5	63-120	87,5	69-120	0,891
Postoperatif 12.saat	88,5	61-130	88	62-113	0,991
Postoperatif 24.saat	85	67-128	90,5	65-112	0,563

Tablo 6: Periferik Oksijen Saturasyonlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Periferik Oksijen Saturasyonu (SPO ₂)	Grup P		Grup K		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
5.dk	98	97-100	99	91-100	0,371
30.dk	96	88-100	95	87-100	0,267
60.dk	97,5	88-100	97	94-100	0,929
120.dk	98	90-100	98	95-100	0,651
Postoperatif 2.saat	98	93-100	98,5	95-100	0,982
Postoperatif 4.saat	99,5	95-100	99	96-100	0,668
Postoperatif 8.saat	99	96-100	99	95-100	0,584
Postoperatif 12.saat	99	95-100	99	95-100	0,746
Postoperatif 24.saat	99	95-100	99	95-100	0,847

Tablo 7: Postoperatif Dakikadaki Solunum Sayılarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Postoperatif Dakikadaki Solunum Sayısı	Grup P		Grup K		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Postoperatif 2.saat	18	14-22	20	12-24	0,354
Postoperatif 4.saat	18	14-24	18	14-24	0,600
Postoperatif 8.saat	16,5	14-22	16,5	12-26	0,898
Postoperatif 12.saat	16	12-24	16	12-20	0,867
Postoperatif 24.saat	16	12-22	16	12-24	0,263

Gruplar arasında postoperatif kaydedilen NRS değerleri karşılaştırıldığında; Grup P’de Grup K’ye göre postoperatif 2., 4. ve 8. saatlerde NRS değerleri anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (Sırasıyla p=0,002, p=0,014 ve p=0,011) (Tablo 8).

Tablo 8: Postoperatif Kaydedilen NRS Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Postoperatif NRS	Grup P		Grup K		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Postoperatif 2.saat	3	1-5	4	2-7	0,002
Postoperatif 4.saat	2	0-5	3	1-6	0,014
Postoperatif 8.saat	2	0-3	2	1-5	0,011
Postoperatif 12.saat	1	0-3	1	0-3	0,925
Postoperatif 24.saat	0	0-3	0	0-2	0,751
Postoperatif 1.ay	0,5	0-5	1	0-5	0,122
Postoperatif 3.ay	0	0-3	0,5	0-5	0,334

Grup P ve Grup K kendi içerisinde preoperatif NLO değerlerine göre sınıflandırılarak postoperatif NRS değerleri kıyaslanmıştır.

Grup P içerisinde preoperatif NLO<2 ve preoperatif NLO≥2 olan hastalar arasında postoperatif kaydedilen NRS değerleri karşılaştırıldığında; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9: Grup P İçerisinde Preoperatif NLO<2 ve Preoperatif NLO≥2 Olan Hastalar Arasında Postoperatif Kaydedilen NRS Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup P	Preoperatif NLO<2		Preoperatif NLO≥2		p
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Postoperatif 2.saat	2	2-4	3	1-5	0,079
Postoperatif 4.saat	2	1-3	3	0-5	0,425
Postoperatif 8.saat	2	0-2	1	0-3	0,948
Postoperatif 12.saat	1	0-2	1	0-3	0,220
Postoperatif 24.saat	0	0-1	0	0-3	0,489
Postoperatif 1.ay	0	0-3	1	0-5	0,586
Postoperatif 3.ay	0	0-3	0	0-3	0,683

Grup K içerisinde preoperatif NLO<2 ve preoperatif NLO≥2 olan hastalar arasında postoperatif kaydedilen NRS değerleri karşılaştırıldığında; preoperatif NLO<2 olan hasta grubunda preoperatif NLO≥2 olan hasta grubuna göre postoperatif 2., 4. ve 8. saatlerdeki NRS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir (Sırasıyla p<0,001, p<0,001 ve p=0,006) (Tablo 10).

Tablo 10: Grup K İçerisinde Preoperatif NLO<2 ve Preoperatif NLO≥2 Olan Hastalar Arasında Postoperatif Kaydedilen NRS Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup K	Preoperatif NLO<2		Preoperatif NLO≥2		p
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Postoperatif 2.saat	3	2-4	5	3-7	<0,001
Postoperatif 4.saat	1,5	1-3	4	1-6	<0,001
Postoperatif 8.saat	2	1-3	3	1-5	0,006
Postoperatif 12.saat	1	0-2	1	0-3	0,134
Postoperatif 24.saat	0	0-2	1	0-2	0,276
Postoperatif 1.ay	1	0-5	1	0-4	0,853
Postoperatif 3.ay	1	0-4	0	0-5	0,890

Grup P ile Grup K arasında postoperatif ilk 24 saatteki ek analjezik ihtiyaçları karşılaştırıldığında; Grup P'nin postoperatif ek analjezik ihtiyacı Grup K'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik İhtiyacının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Grup P		Grup K		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Meperidin (mg)	40	0-60	50	30-100	<0,001
Diklofenak (mg)	75	0-75	75	0-225	0,032

Grup P içerisinde preoperatif NLO<2 ve preoperatif NLO≥2 olan hastalar arasında postoperatif ilk 24 saatteki ek analjezik ihtiyaçları karşılaştırıldığında; preoperatif NLO<2 olan hasta grubunda preoperatif NLO≥2 olan hasta grubuna göre postoperatif ilk 24 saatteki ek analjezik tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12: Grup P İçerisinde Preoperatif NLO<2 ve Preoperatif NLO≥2 Olan Hastalar Arasında Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik İhtiyaçlarının Karşılaştırılması

Grup P	Preoperatif NLO<2		Preoperatif NLO≥2		P
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Meperidin (mg)	40	0-50	40	0-60	0,965
Diklofenak (mg)	0	0-75	75	0-75	0,498

Grup K içerisinde preoperatif NLO<2 ve preoperatif NLO≥2 olan hastalar arasında postoperatif ilk 24 saatteki ek analjezik ihtiyaçları karşılaştırıldığında; preoperatif NLO<2 olan hasta grubunda preoperatif NLO≥2 olan hasta grubuna göre postoperatif ilk 24 saatteki ek analjezik tüketimi istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük gözlenmiştir (p<0,05) (Tablo 13).

Tablo 13: Grup K İçerisinde Preoperatif NLO<2 ve Preoperatif NLO≥2 Olan Hastalar Arasında Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik İhtiyaçlarının Karşılaştırılması

Grup K	Preoperatif NLO<2		Preoperatif NLO≥2		p
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Meperidin (mg)	50	30-60	85	30-100	0,008
Diklofenak (mg)	37,5	0-150	75	0-225	0,032

Preoperatif NLO düzeyi 2'nin altında olan hastalarda farklı analjezi yöntemleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Preoperatif NLO<2 Olan Hastalarda Farklı Analjezi Yöntemlerinin Postoperatif NRS değerleri ve Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik Tüketimi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Preoperatif NLO<2	Grup P		Grup K		p
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Postoperatif 2.saat NRS	2	2-4	3	2-4	0,282
Postoperatif 4.saat NRS	2	1-3	1,5	1-3	0,953
Postoperatif 8.saat NRS	2	0-2	2	1-3	0,805
Postoperatif 12.saat NRS	1	0-2	1	0-2	0,700
Postoperatif 24.saat NRS	0	0-1	0	0-2	0,923
Postoperatif 1.ay NRS	0	0-3	1	0-5	0,303
Postoperatif 3.ay NRS	0	0-3	1	0-4	0,361
Meperidin (mg)	40	0-50	50	30-60	0,123
Diklofenak (mg)	0	0-75	37,5	0-150	0,711

Preoperatif NLO düzeyi 2 ve üzerinde olan hastalarda farklı analjezi yöntemleri karşılaştırıldığında; preemtif analjezi uygulanan grupta postoperatif 2., 4. ve 8. saatlerdeki NRS değerlerinin ve postoperatif ilk 24 saatte tüketilen ek analjezik miktarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Preoperatif NLO \geq 2 Olan Hastalarda Farklı Analjezi Yöntemlerinin Postoperatif NRS değerleri ve Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik Tüketimi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Preoperatif NLO \geq 2	Grup P		Grup K		p
	Ortanca	Min-Max	Ortanca	Min-Max	
Postoperatif 2.saat NRS	3	1-5	5	3-7	<0,001
Postoperatif 4.saat NRS	3	0-5	4	1-6	0,005
Postoperatif 8.saat NRS	1	0-3	3	1-5	0,006
Postoperatif 12.saat NRS	1	0-3	1	0-3	0,945
Postoperatif 24.saat NRS	0	0-3	1	0-2	0,716
Postoperatif 1.ay NRS	1	0-5	1	0-4	0,390
Postoperatif 3.ay NRS	0	0-3	0	0-5	0,737
Meperidin (mg)	40	0-60	85	30-100	<0,001
Diklofenak (mg)	75	0-75	75	0-225	0,014

Grup P ve Grup K’de hastaların preoperatif NLO düzeyleri ile postoperatif ek analjezik ihtiyacının korelasyonu değerlendirilerek Tablo 16’da gösterilmiş olup; Grup P’de preoperatif NLO düzeyleri ile postoperatif meperidin ve diklofenak kullanımı arasında korelasyon olmadığı (sırasıyla $r=-0,30$ ve $p=0,877$; $r=0,154$ ve $p=0,415$), Grup K’de ise preoperatif NLO düzeyleri ile postoperatif meperidin ve diklofenak tüketimi arasında korelasyonun mevcut olduğu (sırasıyla $r=0,377$ ve $p=0,040$; $r=0,415$ ve $p=0,023$) gözlenmiştir.

Tablo 16: Grup P ve Grup K’de Hastaların Preoperatif NLO Düzeyleri ile Postoperatif İlk 24 Saatteki Ek Analjezik Tüketiminin Korelasyonunun Değerlendirilmesi

	Grup P	Grup K
	Preoperatif NLO	Preoperatif NLO
Postoperatif meperidin tüketimi	$r= -0,30$ $p= 0,877$	$r= 0,377$ $p= 0,040$
Postoperatif diklofenak tüketimi	$r= 0,154$ $p= 0,415$	$r= 0,415$ $p= 0,023$

5. TARTIŞMA

Torakotomi sonrası ağrı solunumsal fonksiyonları etkilemenin yanında postoperatif yaşam kalitesini de ciddi derecede azaltmaktadır. Bu bölgedeki ağrı; cerrahi insizyon bölgesinden, kostalar ve interkostal sinirlerden, insize edilen pulmoner parankim ve plevradan, yerleştirilen toraks tüplerinden kaynaklanabilir. Bu ağrı özellikle hareket ile artış göstermektedir. Hastanın derin nefes almasını, öksürmesini ve sekresyonların uzaklaştırılabilmesini engeller, akciğer ekspansiyonunu kısıtlar ve atelektazi riskini artırır. Ağrı hareket etme isteksizliğine de sebep olur. Bu durum postoperatif ileusa, tromboembolik komplikasyonlar sonucunda pulmoner emboli gibi solunumsal komplikasyonlara ve kardiyak morbiditeye zemin oluşturur (65,66). Son yıllarda torakotomi sonrası ağrıyı önleyebilmek için torakal paravertebral sinir bloğu (67), interplevral blok (68), erektör spina plan blok (69) ve sistemik opioid-nonopioid ilaç kullanımıyla ilgili çalışmaların sayısı artış göstermesine rağmen torakal epidural analjezi hala altın standart olarak kabul edilmektedir (70).

NLO inflamasyon boyunca artmış nötrofil ve azalmış lenfosit sayısı sonucunda birçok hastalıkta olduğu gibi sistemik inflamatuvar cevabı belirlemek için prognostik değer taşıyan bir biyolojik bir belirteçtir (71,72,73). NLO preoperatif dönemde rutin olarak yapılan tam kan sayımından elde edilmektedir, bu nedenle herhangi bir ek maliyet gerektirmez ve kolayca ölçülebilmektedir. Artmış plazma NLO seviyesi kanser, nörolojik hastalıklar, romatolojik hastalıklar, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi birçok sistemik hastalığın artmış aktivitesini göstermektedir (74). Ayrıca NLO yüksekliği, akut inflamasyon ve fizyolojik stresin belirteçlerinden biridir (75,76,77). Sağlıklı geriatric olmayan erişkinlerde NLO'nun 0,75-3,53 aralığında olduğu tespit edilmişse de literatürde birçok farklı inflamatuvar durumu belirlemek amacıyla kullanılan NLO için kesin bir eşik değer belirtilmemiştir (78).

Preoperatif yüksek inflamatuvar durumun NLO ile belirlendiği ve postoperatif ağrı ile NLO ilişkisinin gösterildiği birçok çalışma mevcuttur. Turgut ve arkadaşları ortognatik cerrahi sonrası hastalarda analjezik tedavi ihtiyacı ve ağrı düzeyleri ile preoperatif NLO arasındaki ilişkiyi incelemişler. Preoperatif $NLO \geq 2$ olan hastalarda, preoperatif $NLO < 2$ olan hastalara göre postoperatif analjezik ihtiyacının daha fazla

olduğu görülmüştür (74). Şıvgın ve arkadaşlarının artroskopik omuz cerrahisi uygulanan hastaların değerlendirildiği çalışmada preoperatif NLO düzeyi 2'nin üzerinde olan hastalarda postoperatif VAS değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda NLO>2 olan hasta grubunda blok süresinin daha kısa olduğu görülmüştür (79). Bugada ve arkadaşlarının inguinal herni cerrahisi sonrası postoperatif ağrı düzeylerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada NLO eşik değerini 4 kabul etmişlerdir. İnguinal herni sonrası analjezik tedaviye rağmen yüksek ağrı düzeyinin akut inflamasyonun fazla olduğu hasta grubunda daha çok görüldüğü tespit edilmiştir. Hastalar 3 ay boyunca takip edilmiş ve morbidite NLO≥4 olan hastalarda daha fazla görülmüştür. Çalışmanın sonunda persistan ağrının başarısız postoperatif ağrı kontrolü ve artmış inflamatuvar aktivite ile ilişkili olduğu ve NLO ile postoperatif ağrı seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunduğu gözlenmiştir (80). Canbolat ve arkadaşları ise alt ekstremitte artroplastilerinde postoperatif ağrı seviyeleri üzerine yaptıkları çalışmada hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı kullanılarak intravenöz morfin tüketimleri ve postoperatif VAS değerleri kayıt altına alınmış olup tüm hasta grubunda preoperatif ve postoperatif NLO ile 4., 8., 12., 24. ve 48. saat VAS değerleri ve intravenöz morfin tüketim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (81). Daoudia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise laparoskopik kolesistektomi cerrahisi sonrası analjezik tüketimi ile NLO arasındaki ilişki araştırılmış ve NLO için bir eşik değer belirlenmemiştir. Hastaların preoperatif stres seviyeleri Durumsal Ağrı Ölçeği (SPS) ve Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADS) olmak üzere iki farklı test ile ölçülmüş, inflamatuvar aktiviteleri ise preoperatif NLO düzeyi ile değerlendirilmiş ve postoperatif ağrının preoperatif stres düzeyi yüksek olan hastalarda daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Postoperatif ağrının tahmininde SPS ve HADS seviyelerinin NLO seviyesinden daha etkin olduğu gösterilmiştir (82).

Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olacak şekilde gruplarımızı oluştururken NLO için eşik değeri 2 olarak belirledik. Preoperatif NLO≥2 hasta grubunda postoperatif daha fazla analjezik tüketimi ve ağrı skorlarının daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde torakotomi sonrası ağrı ile NLO seviyesinin ilişkisini değerlendiren iki çalışmayla karşılaştık. Bu çalışmaların birinde

Suranadi ve arkadaşları bizim çalışmamızda olduğu gibi NLO eşik değeri 2 kabul etmiş. Preoperatif $NLO \geq 2$ olan hasta grubunda opioid tüketiminin daha fazla olduğu ve hastane yatış sürelerinin de anlamlı düzeyde uzun olduğu gözlemlenmiş. Preoperatif inflamatuvar aktivitesi yüksek olan hastaların postoperatif analjezik ihtiyacının daha fazla olduğu ve bu hasta grubunun hastane yatış süresinin uzadığı belirlenmiş (83). Bizim çalışmamızda da Suranadi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde preoperatif NLO seviyesi 2'nin üzerinde olan hasta grubunda ağrı skorlarını ve analjezik tüketim miktarını daha fazla bulduk. Diğer retrospektif bir çalışmada ise Alkan ve arkadaşları torakotomi olan hastalarda postoperatif analjezi için torakal epidural analjezi ve intravenöz morfin uygulanan hastaları karşılaştırmışlar. İntravenöz morfin uygulanan grupta postoperatif ilk 48 saatte NLO seviyesinin torakal epidural analjezi uygulanan hastalara göre daha fazla arttığı gözlemlenmiş. Bunun sebebinin torakal epidural analjezinin inflamasyonu baskılamasından kaynaklandığını düşünmüşler. Ayrıca intravenöz morfin uygulanan hasta grubunda analjezi gereksinimini daha fazla bulmuşlar (84). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak NLO için bir eşik değer belirttik ve torakal epidural analjezinin postoperatif NLO seviyesine olan etkisini araştırmadık. Çünkü operasyon öncesi analjezi yöntemini seçerken preoperatif NLO seviyesine bakarak karar verilebileceğini düşündük.

Preemptif analjezi; ağrı oluşturan nedenler meydana gelmeden ağrı kesici ilaç veya yöntemlerin uygulanmasıyla santral sensitizasyonun önlenmesi ve bu sayede ağrının başlamadan kesilmesi olarak ifade edilir (52). Bu uygulama ile oluşturulan analjezinin hiperanaljezi ve allodini insidansını da azalttığı bildirilmiştir (85). Analjezik başlama zamanı ile ilgili yapılan bir deneysel çalışmada preemptif analjezinin kesi sonrası ağrının azaltılmasında potansiyel bir rolünün olduğu ortaya koyulmuştur (86). Neustein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada toraks cerrahisinde preemptif epidural analjezi uygulanan hastalarda ilk 6 saatteki ağrı düzeylerinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. 6 saatten sonraki ağrı skorlarında ise belirgin bir farklılık tespit etmemişlerdir (87). Amr ve arkadaşlarının preemptif torakal epidural analjezinin akut posttorakotomi ağrısı ve pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında preemptif epidural analjezi yönteminde postoperatif daha düşük ağrı skorları ve analjezik tüketimi tespit etmişlerdir (88). Bizim çalışmamızda

da literatür ile uyumlu şekilde preemptif analjezi uygulanan hastalarda ilk 8 saatteki NRS skorları istatistiksel olarak daha düşük bulundu. Diğer saatlerdeki NRS skorlarında ise anlamlı farklılık yoktu.

Kronik posttorakotomi ağrısı, cerrahiden sonra en az 2 ay süren uzun süreli ağrı olarak tanımlanır. Torakotomi sonrası ağrı, çalışmalarda seçilen hasta tipine, uygulanan insizyonlara ve tedavilere göre değişmekle birlikte % 11-80 arasında değişen oranlarda kronikleşebilmektedir (65,66,89). Kronik torakotomi ağrı insidansındaki bu kadar geniş aralık muhtemelen yapılan çalışmalarda farklı zaman dilimlerinin (1, 2, 3 veya 6 ay) kronik ağrı olarak tanımlanmasından veya farklı ağrı ölçekleri kullanılmasından kaynaklanmıştır. Kronik posttorakotomi ağrısını engellemek için literatürde birçok yöntem kullanılmıştır (90). Bunlardan bir tanesi de preemptif epidural analjezidir (91). Çalışmamızda preemptif epidural analjezi uygulanan ve postoperatif epidural analjezi uygulanan grup arasında ağrının kronikleşmesi açısından anlamlı fark yoktu.

Literatürde postoperatif ağrının kronikleşmesi ve NLO ilişkisi ile ilgili tek bir çalışmayla karşılaştık. Bu çalışma çalışmamızdan farklı olarak lomber disk cerrahisinde yapılmış. Preoperatif NLO seviyesinin postoperatif ağrı ile ilişkisini araştırmışlar. Ağrıyı değerlendirmek için postoperatif 6. aydaki VAS düzeylerini incelemişler. Preoperatif NLO düzeyinin postoperatif 6. aydaki ağrı ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Hastaların preoperatif NLO düzeylerinin postoperatif hasta memnuniyetinin tahmininde kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (92). Biz de çalışmamızda preoperatif NLO düzeyinin kronik posttorakotomi ağrısı ile ilişkisini değerlendirmek için 1. ve 3. aydaki NRS düzeylerini değerlendirdik fakat preoperatif NLO seviyesi ile 1. ve 3. aylardaki NRS değerleri arasında ilişki bulamadık. Bu farkın kronikleşmeyi değerlendirme sürelerinin farklı oluşundan ve ağrının değerlendirilmesinin subjektif bir yöntem olmasından kaynaklandığını düşündük.

Anestezi ve analjezi teknikleriyle NLO seviyesi ilişkisini gösteren sadece bir çalışmada ise sevofluran ile yapılan inhalasyon anestezisi ve total intravenöz anestezi teknikleri karşılaştırılmış ve postoperatif NLO seviyesinin total intravenöz anestezi grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Preoperatif NLO düzeyinin anestezi tercihinin belirlenmesinde etkin olabileceği ifade edilmiştir (93). Bizim çalışmamızda

ise tüm hasta gruplarında torakal epidural analjezi ve sevofluran anestezisi kullanıldı ve gruplar arasında torakal epidural analjezi uygulama zamanları farklıydı. $NLO > 2$ olan ve preemptif torakal epidural analjezi uygulanan hastalarda daha az analjezik ihtiyacı ve düşük ağrı skorları ile karşılaştık. NLO seviyesinin analjezi uygulama zamanının belirlenmesinde yol gösterici olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda; ağrıyı etkileyen faktörleri optimize edebilmek için tüm hastaların operasyon endikasyonu, cerrahi prosedürleri ve demografik özellikleri benzer tutulmaya çalışıldı. Gruplar arasında yaş, kilo, boy, anestezi ve ameliyat süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda preoperatif NLO düzeyi 2 ve üzerinde olan hastalarda postoperatif 2., 4. ve 8. saatlerde NRS seviyeleri daha yüksek saptanmış ve tüketilen analjezik miktarı da daha fazla bulunmuştur. İnflamasyon hiperaljezinin önemli mekanizmasıdır. Yüksek NLO seviyesi olan hastalar preoperatif yaygın sistemik inflamasyona sahiptir ve değişmiş inflamatuvar dengeden dolayı daha fazla ağrıyla karşılaşabilirler (10).

Preoperatif $NLO \geq 2$ olan hastalarda subgrup ayrışması yapıldığında preemptif analjezi uygulanan grupta kontrol grubuna göre postoperatif ilk 8 saatte NRS değerlerinin daha düşük ve 24 saatlik toplam analjezik tüketiminin daha az olduğunu gözlemledik. Bu da bize preemptif epidural analjezinin cerrahi strese önce ağrının transmodülasyon aşamasında nöroendokrin stresi daha iyi azalttığını göstermiştir. Preoperatif $NLO < 2$ olan her iki gruptaki hastalarda subgrup ayrışması yapıldığında ise ağrı skorları ve analjezik tüketimi açısından farklılık yoktu.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. En önemli limitasyon cerrahiye inflamatuvar yanıtı ağrı dışında etkileyen faktörlerin de olmasıdır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olduğundan sonuçlar belirli bir bölgeyle sınırlıdır. Bu nedenle daha geniş hasta grubunda yapılan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Postoperatif ağrıyı değerlendirmede kullanılan birçok ölçüm yöntemi olmasına rağmen ağrı subjektif bir belirti olduğundan dolayı somut ve objektif bir ağrı ölçüm metodu bulunmamaktadır, bu da çalışmamızdaki bir diğer limitasyondur.

6. SONUÇ

Çalışmamızda preemptif analjezi yönteminin postoperatif ağrı düzeyini ve ek analjezik tüketimini azalttığını, özellikle preoperatif NLO seviyesi 2 ve üzerinde olan inflamatuvar aktivitesi yüksek hastaların preemptif analjezi yöntemi ile inflamasyonun baskılanarak postoperatif akut dönemde ağrılarının daha iyi kontrol altına alındığı sonucuna vardık. Sistemik bir inflamatuvar aktivite altında olmadığı düşünülen preoperatif NLO düzeyi 2'nin altında olan hastaların ise postoperatif ağrı düzeyi ve analjezik tüketimlerinin preemptif analjezi uygulanıp uygulanmamasıyla değişiklik göstermediğini gözlemledik. Torakotomi cerrahilerinde preoperatif inflamatuvar aktiviteyi gösteren parametrelerden biri olan NLO seviyesinin preemptif epidural analjezi tercihimizde yol gösterici olabileceğini düşünüyoruz. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda preoperatif immün sistemin postoperatif torakotomi ağrısı ile ilişkisine fazla önem verilmemiştir. İmmün sistemin bir göstergesi olan preoperatif NLO seviyesinin torakal epidural analjezi yönetiminin zamanlamasında yol gösterici bir parametre olduğunu gözlemledik.

7. KAYNAKLAR

1. S. Erdine. Ağrı Taksonomisi, İstanbul, Alemdar Ofset, 2000. s. 12-19.
2. Koukis, I., Argiriou, M., Dimakopoulou, A., Panagiotakopoulos, V., Theakos, N., & Charitos, C. (2008). Use of continuous subcutaneous anesthetic infusion in cardiac surgical patients after median sternotomy. *Journal of cardiothoracic surgery*, 3, 2. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-3-2>
3. Karanikolas, M., & Swarm, R. A. (2000). Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiology clinics of North America*, 18(3), 575–599. [https://doi.org/10.1016/s0889-8537\(05\)70181-4](https://doi.org/10.1016/s0889-8537(05)70181-4)
4. Yegül İ. Postoperatif Ağrı ve Tedavisi. 2.Baskı,İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993: 249-254
5. Kavanagh, B. P., Katz, J., & Sandler, A. N. (1994). Pain control after thoracic surgery. A review of current techniques. *Anesthesiology*, 81(3), 737–759. <https://doi.org/10.1097/00000542-199409000-00028>
6. Wheatley, G. H., 3rd, Rosenbaum, D. H., Paul, M. C., Dine, A. P., Wait, M. A., Meyer, D. M., Jessen, M. E., Ring, W. S., & DiMaio, J. M. (2005). Improved pain management outcomes with continuous infusion of a local anesthetic after thoracotomy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 130(2), 464–468. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.02.011>
7. John F.B., David C.M., John D.W. Morgan & Mikhail's Klinik Anesteziyoloji. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi: s.n., 2015. s. 545-575.
8. VJ., Collins. Principles of Anesthesiology. Philedelphia, Leo & Febiger: s.n., 1993. s. 1317-49.
9. Azab, B., Bhatt, V. R., Phookan, J., Murukutla, S., Kohn, N., Terjanian, T., & Widmann, W. D. (2012). Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*, 19(1), 217–224. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1814-0>
10. Guo, X., Zhang, S., Zhang, Q., Liu, L., Wu, H., Du, H., Shi, H., Wang, C., Xia, Y., Liu, X., Li, C., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Huang, G., Jia, Q., Zhao, H., Song, K., & Niu, K. (2015). Neutrophil:lymphocyte ratio is positively related to type 2 diabetes in a large-scale adult population: a Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health cohort study. *European journal of endocrinology*, 173(2), 217–225. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0176>
11. Yilmaz, T. H. Ö., Arslan, B., Yerli, H., Erol, V., Avcı, T., Tekindal, M. A., & Gulay, H. Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR)–Trombocyte/Lymphocyte Ratio

(TLR): A Predictor of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients?. *Acta Scientific Medical Sciences*, 4(1).2020.

12. Tan E. Nöropatik Ağrı. Ankara, Türkiye, Nobel Matbaası, 2009; 1-63.
13. Morgan EG, Mikhail SM. Pain management. Stamford, McGraw-Hill: s.n., 1996. s. 274-316.
14. S. Erdine. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2. İstanbul, Sanovel: s.n., 2003. s. 216-224.
15. Woolf, C. J., & Chong, M. S. (1993). Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia and analgesia*, 77(2), 362–379. <https://doi.org/10.1213/00000539-199377020-00026>
16. M. Domaç. Ağrı ve Akılcı Analjezik Kullanımı El Kitabı, Ankara, Fersa Matbaacılık, 2005, s. 8-18.
17. Morgan GE, Mikhail MS: Klinik Anesteziyoloji (Çev. M.Tulunay), Ağrı Tedavisi Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2008: 359-411.
18. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM. Acute pain mechanisms and management. Boston, Mosby-Year Book: s.n., 1992. s. 8-28.
19. S, Erdine. Ağrının nörofizyolojisi. İstanbul: Emre matbaacılık, 1993. s. 25-48.
20. C., Ertekin. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. İzmir: Yapım Matbaacılık, 1993. s. 1-17.
21. LB, Ready. Acute postoperative pain. Miller RD. Anesthesia. London, Churchill-Livingstone: s.n., 1994, s. 2327-44.
22. Beilin, B., Shavit, Y., Trabekin, E., Mordashev, B., Mayburd, E., Zeidel, A., & Bessler, H. (2003). The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesthesia and analgesia*, 97(3), 822–827. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000078586.82810.3b>
23. Lang J. D., Jr (1999). Pain. A prelude. *Critical care clinics*, 15(1), 1–16. [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(05\)70036-1](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(05)70036-1)
24. Katz, J., & Melzack, R. (1999). Measurement of pain. *The Surgical clinics of North America*, 79(2), 231–252. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70381-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70381-9)
25. JJ., Bonica. Postoperative pain. In: The management of pain. Philadelphia, Leo & Febiger: s.n., 1990. s. 461-480.

26. Raj PP. The problem of postoperatif pain: An epidemiologic perspective. In: Ferrante FM, VadeBoncouer TR (Eds). Postoperative pain management. New York: Churchill Livingstone Inc, 1993.
27. Kehlet, H., & Dahl, J. B. (2003). Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet (London, England)*, 362(9399), 1921–1928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14966-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14966-5)
28. Erdine S. Akut ağrı fizyopatolojisi. In: Aldemir T (eds), Ağrı (ed) Alemdar Ofset, İstanbul 2000, pp. 111-9.
29. Chrousos G. P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *The New England journal of medicine*, 332(20), 1351–1362. <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322008>
30. Ferrante F M, Vadebonconer T R. Postoperative Pain Management. 2nd Ed., New York: Churchill Livingstone Inc., 1993; p. 485-518.
31. Cousins M. Acute and postoperative pain. in: Wall P.D., Melzack R. Textbook of Pain. 3th Ed, New York: Livingstone Inc. 1994; p. 357-385.
32. Morgan G E, Mikhail M S. Clinical Anesthesiology. 3th Ed., London: Appleton and Lange Publishing, 1998.
33. Conacher I. D. (1990). Pain relief after thoracotomy. *British journal of anaesthesia*, 65(6), 806–812. <https://doi.org/10.1093/bja/65.6.806>
34. Salzer, G. M., Klingler, P., Klingler, A., & Unger, A. (1997). Pain treatment after thoracotomy: is it a special problem?. *The Annals of thoracic surgery*, 63(5), 1411–1414. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(97\)00081-7](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(97)00081-7)
35. Sazak H, Şahin Ş. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında cerrahi girişimlerde anestezi. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. 2010, Cilt 1, 2, s. 182-193.
36. Kayhan Z. Lokal/Bölgesel Anestezi Yöntemleri. Klinik Anestezi. İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004: 552-589.
37. Ready LB. Acute postoperative pain. In: Anesthesia. Miller RD, ed. 5th edition. Churchill Livingstone, New York 2000, 2323-50.
38. Liu, S., Carpenter, R. L., & Neal, J. M. (1995). Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*, 82(6), 1474–1506. <https://doi.org/10.1097/00000542-199506000-00019>
39. Erdine S. Lokal anestezi ilaçları, Epidural anestezi In: Sinir Blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993; s: 49-80, 155-209.

40. Ulke, Z. S., & Sentürk, M. (2007). Non-analgesic effects of thoracic epidural anesthesia. *Agri : Agri (Algoloji) Dernegi'nin Yayin organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*, 19(2), 6–12.
41. Alfred L , Atkinson RS. A Synopsis of Anaesthesia. 2nd. edition, Churchill livingstone, London, 1990; 465-76.
42. Collins VJ. Local anesthetics In: Principles of Anesthesiology. 3th edition. Collins VJ (ed) Lea and Febiger, Philadelphia 1993; p:1231-81, 1341-610.
43. Teager MP. The role of regional anaesthesia in improving surgical outcome. Int Anaesth Research Society Review Course Lectures. 1991; 22-8.
44. Kehlet H. (1997). Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British journal of anaesthesia*, 78(5), 606–617. <https://doi.org/10.1093/bja/78.5.606>
45. Carli, F., & Klubien, K. (1999). Thoracic epidurals: is analgesia all we want?. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 46(5 Pt 1), 409–414. <https://doi.org/10.1007/BF03012938>
46. Mc Donald JS.: Obstetric analgesia and anaesthesia. Current therapy Obstetrics and Gynecology. Lange Med. Pup. P. 1987; 546.
47. Miller RD. Anaesthesia 1st. Ed. Churchill Livingstone, N.Y. 1981; p: 1096.
48. Crile GW: The kinetic theory of shock and its prevention through anociassociation (shockless operation). *Lancet* 185: 716, 1913.
49. McQuay H. J. (1992). Pre-emptive analgesia. *British journal of anaesthesia*, 69(1), 1–3. <https://doi.org/10.1093/bja/69.1.1>
50. Bilen A. Postoperatif ağrı tedavisi. *Klinik Gelişim* 2007;20(3):37–45.
51. Yücel A. (2000). Kronik Ağrılı Hastada Anamnez. İçinde: Ağrı. Ed: Erdine S. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, s.43-47.
52. Kissin I. (2000). Preemptive analgesia. *Anesthesiology*, 93(4), 1138–1143. <https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00040>
53. Wang, D., Yang, J. X., Cao, D. Y., Wan, X. R., Feng, F. Z., Huang, H. F., Shen, K., & Xiang, Y. (2013). Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *OncoTargets and therapy*, 6, 211–216. <https://doi.org/10.2147/OTT.S41711>

54. Özer, S., Yılmaz, R., Sönmezgöz, E., Karaaslan, E., Taşkın, S., Bütün, İ., & Demir, O. (2015). Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, *21*, 298–303. <https://doi.org/10.12659/MSM.892289>
55. Taşoğlu, Ö., Şahin, A., Karataş, G., Koyuncu, E., Taşoğlu, İ., Tecimel, O., & Özgirgin, N. (2017). Blood mean platelet volume and platelet lymphocyte ratio as new predictors of hip osteoarthritis severity. *Medicine*, *96*(6), e6073. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006073>
56. Balta, S., Demirer, Z., Aparci, M., Demirkol, S., & Ozturk, C. (2015). The relation between lymphocyte-monocyte ratio and renal cell carcinoma. *Urologic oncology*, *33*(10), 421. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.05.004>
57. Demirer, Z., & Uslu, A. U. (2016). Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio in non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologic oncology*, *34*(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.09.006>
58. Balta, S., Demirer, Z., Aparci, M., Yildirim, A. O., & Ozturk, C. (2016). The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice. *Journal of clinical pathology*, *69*(1), 88–89. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203233>
59. Demirer, Z., Uslu, A. U., & Balta, S. (2015). Letter to the editor: predictive value of the neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume in testicular torsion. *Korean journal of urology*, *56*(8), 601–602. <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.8.601>
60. Sin, D. D., & Man, S. F. (2003). Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, *107*(11), 1514–1519. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3>
61. Gan, W. Q., Man, S. F., Senthilselvan, A., & Sin, D. D. (2004). Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, *59*(7), 574–580. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588>
62. Baetta, R., & Corsini, A. (2010). Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis*, *210*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.028>
63. Sunbul, M., Gerin, F., Durmus, E., Kivrak, T., Sari, I., Tigen, K., & Cincin, A. (2014). Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clinical and experimental*

hypertension (New York, N.Y. : 1993), 36(4), 217–221.
<https://doi.org/10.3109/10641963.2013.804547>

64. Imtiaz, F., Shafique, K., Mirza, S. S., Ayoob, Z., Vart, P., & Rao, S. (2012). Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International archives of medicine*, 5(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>
65. Gottschalk, A., Cohen, S. P., Yang, S., & Ochroch, E. A. (2006). Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology*, 104(3), 594–600. <https://doi.org/10.1097/00000542-200603000-00027>
66. Ochroch, E. A., Gottschalk, A., Augostides, J., Carson, K. A., Kent, L., Malayaman, N., Kaiser, L. R., & Aukburg, S. J. (2002). Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology*, 97(5), 1234–1244. <https://doi.org/10.1097/00000542-200211000-00029>
67. Gulbahar, G., Kocer, B., Muratli, S. N., Yildirim, E., Gulbahar, O., Dural, K., & Sakinci, U. (2010). A comparison of epidural and paravertebral catheterisation techniques in post-thoracotomy pain management. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardiothoracic Surgery*, 37(2), 467–472. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.05.057>
68. Dabir, S., Parsa, T., Radpay, B., & Padyab, M. (2008). Interpleural morphine vs bupivacaine for postthoracotomy pain relief. *Asian cardiovascular & thoracic annals*, 16(5), 370–374. <https://doi.org/10.1177/021849230801600506>
69. Tulgar, S., Selvi, O., Senturk, O., Serifsoy, T. E., & Thomas, D. T. (2019). Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block: Indications, Complications, and Effects on Acute and Chronic Pain Based on a Single-center Experience. *Cureus*, 11(1), e3815. <https://doi.org/10.7759/cureus.3815>
70. Ng, A., & Swanevelder, J. (2007). Pain relief after thoracotomy: is epidural analgesia the optimal technique?. *British journal of anaesthesia*, 98(2), 159–162. <https://doi.org/10.1093/bja/ael360>
71. Galizia, G., Lieto, E., Zamboli, A., De Vita, F., Castellano, P., Romano, C., Auricchio, A., Cardella, F., De Stefano, L., & Orditura, M. (2015). Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis. *Surgery*, 158(1), 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.02.006>
72. Taşoğlu, I., Çiçek, O. F., Lafci, G., Kadiroğullari, E., Sert, D. E., Demir, A., Cavus, U., Colak, N., Songur, M., & Hodo, B. (2014). Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of amputation after embolectomy for

acute limb ischemia. *Annals of vascular surgery*, 28(3), 606–613.
<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.12.009>

73. Uslu, A. U., Deveci, K., Korkmaz, S., Aydin, B., Senel, S., Sancakdar, E., & Sencan, M. (2013). Is neutrophil/lymphocyte ratio associated with subclinical inflammation and amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever?. *BioMed research international*, 2013, 185317.
<https://doi.org/10.1155/2013/185317>
74. Turgut, H. C., Alkan, M., Ataç, M. S., Altundağ, S. K., Bozkaya, S., Şimşek, B., Işık, B., & Arslan, M. (2017). Neutrophil lymphocyte ratio predicts postoperative pain after orthognathic surgery. *Nigerian journal of clinical practice*, 20(10), 1242–1245. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.181399>
75. Proctor, M. J., McMillan, D. C., Morrison, D. S., Fletcher, C. D., Horgan, P. G., & Clarke, S. J. (2012). A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British journal of cancer*, 107(4), 695–699.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2012.292>
76. Tamhane, U. U., Aneja, S., Montgomery, D., Rogers, E. K., Eagle, K. A., & Gurm, H. S. (2008). Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *The American journal of cardiology*, 102(6), 653–657.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.006>
77. Torun, S., Tunc, B. D., Suvak, B., Yildiz, H., Tas, A., Sayilir, A., Ozderin, Y. O., Beyazit, Y., & Kayacetin, E. (2012). Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 36(5), 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.06.004>
78. Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC research notes*, 10(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
79. Şıvgın, V., Dikmen, B., Orhan, Ö., Kanatlı, U., Arslan, M., & Kurtipek, Ö., (2017). Omuz Artroskopisi Uygulanan Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranının Postoperatif Ağrı Üzerine Etkileri. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim* , vol.15, no.3, 95-99.
80. Bugada, D., Lavand'homme, P., Ambrosoli, A. L., Cappelleri, G., Saccani Jotti, G. M., Meschi, T., Fanelli, G., & Allegri, M. (2016). Effect of Preoperative Inflammatory Status and Comorbidities on Pain Resolution and Persistent Postsurgical Pain after Inguinal Hernia Repair. *Mediators of inflammation*, 2016, 5830347. <https://doi.org/10.1155/2016/5830347>

81. Canbolat, N., Buget, M. I., Sivriköz, N., Altun, D., & Kucukay, S. (2019). Relação entre a proporção neutrófilo/linfócito e a dor pós-operatória em artroplastia total de joelho e quadril [The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and postoperative pain in total knee and hip arthroplasty]. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, *69*(1), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.07.004>
82. Daoudia, M., Decruynaere, C., Le Polain de Waroux, B., Thonnard, J. L., Plaghki, L., & Forget, P. (2015). Biological inflammatory markers mediate the effect of preoperative pain-related behaviours on postoperative analgesics requirements. *BMC anesthesiology*, *15*, 183. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0167-9>
83. Suranadi, I. W., Senapathi, T. G. A., Wisnawa, A. D. F. ., & Ryalino, C. (2020). Pre-operative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Associated with Post-operative Opioid Requirements and Length of Stay after Thoracotomy. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *8*(B), 1000–1004. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5300>
84. Alkan, M., Erkent, F. D., Celik, A., Gokce, A., Arslan, M., & Unal, Y. (2018). Effects of thoracic epidural or intravenous analgesia on the neutrophil-to-lymphocyte ratio in thoracotomy cases. *Nigerian journal of clinical practice*, *21*(10), 1337–1340. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_106_18
85. Wilder-Smith O. H. (2000). Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Progress in brain research*, *129*, 505–524. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)29037-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)29037-7)
86. Troncy, E., Junot, S., Keroack, S., Sammut, V., Pibarot, P., Genevois, J. P., & Cuvelliez, S. (2002). Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *221*(5), 666–672. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.666>
87. Neustein, S. M., Kreitzer, J. M., Krellenstein, D., Reich, D. L., Rapaport, E., & Cohen, E. (2002). Preemptive epidural analgesia for thoracic surgery. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, *69*(1-2), 101–104.
88. Amr, Y. M., Yousef, A. A., Alzeftawy, A. E., Messbah, W. I., & Saber, A. M. (2010). Effect of preincisional epidural fentanyl and bupivacaine on postthoracotomy pain and pulmonary function. *The Annals of thoracic surgery*, *89*(2), 381–385. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.10.060>
89. Rogers, M. L., & Duffy, J. P. (2000). Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, *18*(6), 711–716. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(00\)00569-8](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(00)00569-8)

90. Khelemsky, Y., & Noto, C. J. (2012). Preventing post-thoracotomy pain syndrome. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 79(1), 133–139. <https://doi.org/10.1002/msj.21286>
91. Park, S. K., Yoon, S., Kim, B. R., Choe, S. H., Bahk, J. H., & Seo, J. H. (2020). Pre-emptive epidural analgesia for acute and chronic post-thoracotomy pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Regional anesthesia and pain medicine*, 45(12), 1006–1016. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101708>
92. Bozkurt, H., Arac, D., & Cigdem, B. (2019). Effect of Preoperative Uric Acid Level and Neutrophil / Lymphocyte Ratio on Preoperative and Postoperative Visual Analogue Pain Scores in Patients with Lumbar Disc Herniation: A Cross-Sectional Study. *Turkish neurosurgery*, 29(5), 705–709. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.25897-19.2>
93. Kim, W. H., Jin, H. S., Ko, J. S., Hahm, T. S., Lee, S. M., Cho, H. S., & Kim, M. H. (2011). The effect of anesthetic techniques on neutrophil-to-lymphocyte ratio after laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*, 49(3), 83–87. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2011.08.004>