



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER CERRAHİSİ SONRASI FARKLI FENTANİL
UYGULAMALARININ AĞRI KONTROLÜNDEKİ ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. HÜLYA TÜR

ANKARA

2007



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER CERRAHİSİ SONRASI FARKLI FENTANİL
UYGULAMALARININ AĞRI KONTROLÜNDEKİ ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. HÜLYA TÜR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elif A. Akpek

ANKARA

2007

ÖZET

Kardiyak cerrahi sonrası ortaya çıkan postoperatif ağrı kontrolünde opioidler, ağrı skorlarını ve stres cevabı azaltarak iyileşmeyi hızlandırır. Bu çalışmada amaç, elektif olarak koroner arter *bypass* greftleme (KABG) cerrahisine alınan hastalarda, postoperatif ilk 48 saatte ağrı kontrolünde transdermal fentanilin ağrı skorları ve stres cevaba olan etkilerini araştırmak ve intravenöz fentanil ile karşılaştırmaktır.

Elektif KABG cerrahisine alınan ve sol ventrikül atım oranı (LVEF) $\geq$ %35 olan ASA II-III, 40-70 yaş arası 50 hasta çalışmaya alındı. Hastalar postoperatif ilk 48 saatteki ağrı kontrolü uygulamasına göre prospektif, randomize, çift-kör olarak 2 gruba ayrıldı. Grup I'deki hastalara transdermal plasebo yama, Grup II'deki hastalara ise transdermal fentanil yama (Duragesic® 100µg) uygulandı. Her iki gruptaki hastalara transdermal yamaya ek olarak hasta kontrollü analjezi (HKA) ile intravenöz fentanil (bazal infüzyon yok, bolus dozu 10 µg, kilit süresi 5 dakika) uygulandı.

Çalışmaya alınan her iki gruptaki hastalarda yeterli postoperatif analjezi sağlandı. Gruplar arasında hemodinamik ve solunumsal parametreler ile ağrı skorları açısından fark bulunmadı. Postoperatif dönemde 24. ve 48. saatlerde HKA ile tüketilen toplam fentanil miktarı plasebo yama grubunda daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (141 ± 66 ve 258 ± 88 mcg vs. 61 ± 7 ve 139 ± 22 mcg). Preoperatif dönemde, cerrahinin bitiminde, postoperatif 6, 24 ve 48. saatlerde ölçülen ACTH, kortizol, glukoz ve laktat değerleri açısından karşılaştırıldığında, 24. saat kortizol ve 48. saat ACTH düzeyleri plasebo yama grubunda yüksek bulundu ($p=0.015$ ve $p=0.003$, sırasıyla).

Sonuç olarak; KABG sonrası ağrı kontrolünde fentanil yamanın, etkili postoperatif analjezi sağlaması ve noninvaziv oluşu, yüksek hasta uyumu, hepatik ilk geçiş metabolizmasının olmayışı, düşük yan etki profili, ek maliyet getirmeyişi, uygulamada ekipman gerektirmemesi gibi avantajları nedeniyle iyi bir alternatif olabileceği kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELEER: Koroner arter cerrahisi; Postoperatif analjezi; Transdermal fentanil; İntravenöz fentanil

ABSTRACT

Comparison of the effects of different fentanyl protocols on postoperative pain control after coronary artery surgery

The use of opioids for pain control after cardiac surgery improves recovery via decreasing pain scores and stress response. The aim of this study was to investigate the effects of transdermal fentanyl on pain control and stress response in the first 48 hours after elective coronary artery surgery and to compare it with intravenous fentanyl.

Fifty adult patients aged 40 to 70 years (ASA II-III) and scheduled to undergo elective coronary artery surgery were included in the study. Patients were divided into 2 groups in a prospective randomised, double-blind design according to fentanyl protocol applied in the postoperative 48 hours: patients in group 1 received transdermal placebo patch and patients in group 2 (Duragesic[®] 100µg) were applied transdermal (TD) fentanyl patch. Patients in both groups received patient controlled analgesia (PCA) with intravenous (IV) fentanyl.

Postoperative analgesia was adequate in both groups. There were not any differences in respect to hemodynamic and respiratory parameters as well as pain scores. Although total IV fentanyl consumptions via PCA at the 24th and 48th hour post-surgery were higher in the TD-placebo group, the differences were not statistically significant (141 ± 66 and 258 ± 88 mcg vs. 61 ± 7 and 139 ± 22 mcg). Stress response parameters measured in the preoperative period, at the end of surgery and 6th, 24th and 48th hours post-surgery revealed higher values of cortisol at 24 th hour and of ACTH at 48th hour in the TD-placebo group ($p=0.015$ ve $p=0.003$, respectively)

In conclusion; use of TD-fentanyl patch for pain control after coronary surgery is an alternative analgesic method owing to advantages of providing effective analgesia, high patient compliance, being noninvasive, having lower side effect profile, and not requiring additional cost or equipment.

KEY WORDS: Coronary artery surgery; Postoperative analgesia; Transdermal fentanyl; Intravenous fentanyl

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİL ve TABLO DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ağrının Tanımı ve Postoperatif Ağrı	2
2.2. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi ve Ölçümü	5
2.2.1. Genel değerlendirme	5
2.2.2. Ölçüm yöntemleri	6
2.3. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	11
2.4. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Farmakolojik Yaklaşımlar	11
2.4.1. Geleneksel veya yenilikçi yaklaşım	12
2.4.2. Opioidler	14
2.4.3. Transdermal fentanil	17
2.4.4. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar	20
2.5. Kardiyak Cerrahide Ağrı	22
2.5.1. Kardiyak cerrahi sonrası ağrı kontrol yöntemleri	24
3. HASTALAR ve YÖNTEM	31
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR DİZİNİ

KABG	Koroner arter <i>bypass</i> greftleme (<i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>)
ACTH	Adrenokortikotropik hormon (<i>Adrenocorticotrophic Hormone</i>)
LVEF	Sol ventrikül atım oranı (<i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
BMI	Vücut kitle indeksi (<i>Body Mass Index</i>)
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ADH	Antidiüretik Hormon (<i>Antidiuretic Hormone</i>)
COX	Siklooksijenaz (<i>Cyclooxygenase</i>)
VAS	Vizüel analog skala (<i>Visual Analog Scale</i>)
NRS	Rakamsal ağrı skalası (<i>Numerical Rating Scale</i>)
NSAİİ	Nonsteroidal Anti İnflamatuvar İlaç
PIS	Ağrı yoğunluk skoru (<i>Pain Intensity Score</i>)
HKA	Hasta Kontrollü Analjezi
AMP	Adenozin monofosfat (<i>Adenosine monophosphate</i>)
IV	İntravenöz (<i>Intravenous</i>)
IM	İntramüsküler (<i>Intramuskuler</i>)

TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Hastalar ile ilgili demografik ve cerrahi özellikler	35
Tablo 2. Hastalarda kaydedilen NRS skorları	36
Tablo 3. Stres cevap parametrelerinin sayısal değerleri	39
Tablo 4. Perioperatif komplikasyonlar	41
Tablo 5. Mekanik ventilasyon, yoğun bakımda ve hastanada kalış süreleri	42
Şekil 1. Ramsay sedasyon skorları	37
Şekil 2. Hasta kontrollü analjezi ile toplam fentanil tüketimi	37
Şekil 3. Stres cevap parametrelerinin grafiksel sunumu	38
Şekil 4. Hastaların kardiyovasküler ve solunumsal parametreleri	40

1. GİRİŞ

Kardiyak cerrahi sonrası kontrol edilemeyen ağrı, hastanın morbidite ve mortalitesini olumsuz yönde etkileyerek ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Ciddi ağrı, sempatik sinir sistemi için güçlü bir uyarıcı olduğundan kalp hızı ve kan basıncını önemli ölçüde artırabilir. Bu tür bir uyarı, kardiyak hastada intraoperatif ve erken postoperatif dönemde kardiyak iskemi, kalp yetmezliği ve aritmilere neden olarak ciddi sorunlara yol açabilir. Ayrıca, bu hipertansif ataklar, hastanın operasyonda heparinize edilmiş olduğu da düşünülürse kanama açısından ilave bir risk oluşturur (1). Kardiyak cerrahi sonrası uygulanan etkili ağrı tedavisi, hastaların hemodinamik durumunu iyileştirir, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış sürelerini kısaltır.

Kardiyak cerrahi sonrası erken dönemde ağrı kontrolünde en sık tercih edilen ajanlar olan opioidler, ağrı skorlarını ve stres cevabı azaltarak iyileşmeyi hızlandırır. Bu amaç ile tüm opioidler farklı yöntemlerde, dozlarda ve uygulama yolları ile kullanılmıştır. Kardiyak cerrahi sonrası halen en sık kullanılan opioid morfin olmasına rağmen, selektif μ reseptör agonisti olan fentanil analjezik etki gücü bakımından morfine kıyasla 75-100 kat daha güçlü oluşu, daha hızlı etki başlama süresi ve düşük yan etki profili yönünden tercih edilmektedir. Ayrıca multimodal uygulamalar ve yeni adjuvan ilaçlar artan sayıda çalışmalar ile gündemdedir (2-4).

Çalışmamızın amacı, elektif olarak koroner arter *bypass* greftleme cerrahisine alınan hastalarda postoperatif ilk 48 saatte ağrı kontrolünde transdermal fentanilin ağrı skorları ve stres cevaba olan etkisini araştırmak ve intravenöz fentanil ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRININ TANIMI VE POSTOPERATİF AĞRI

Hekimliğin varoluş nedeni, insanların ağrı ve ızdıraplarının ortadan kaldırılmasıdır. İnsanlığın varolduğu günden beri süregelen ağrı tedavisine tarihsel süreç içinde bakarsak, hastalıkların tedavisi için harcanan çabanın yanında ağrı tedavisi için pek fazla bir çaba harcanmadığını görürüz. Ağrı tedavisi ancak son yıllarda tıpta güncel ve en çok işlenen konular arasına girmiştir, birçok hastalığın semptomu olarak karşımıza çıkan ağrı, artık günümüzde bir sendrom olarak ele alınmaktadır.

Ağrı, hoş olmayan bir uyarandan kaynaklanan, duygusal ve algısal süreçlerin birlikte bulunduğu bir deneyimdir. Latince *poena* (ceza, işkence) sözcüğüyle bağlantısı olan ağrı, “hastalık, bedensel yaralanma veya organik bozukluğa bağlı rahatsızlık verici bir duygu” olarak tanımlanır. Ağrı nosiseptiv girişin subjektif yorumudur. Diğer bir ifadeyle ağrı; “hissedenin gözleri” olarak da yorumlanabilir ve gözlemleyen tarafından bütünüyle anlaşılamayan aslında bir meydan okumadır. Bu nedenle terapötik açıdan ağrının fizyolojisinin bilinmesi zorunluluk arz eder. 1965 yılında Wall ve Melzack ağrıyı kavramanın yolunun, beyin ve medulla spinalisteki etkinin açıklanmasıyla kolaylaşacağını savunmuşlardır (5).

Subjektif bir algılama olan ağrının çok farklı tanımları yapılmıştır. Ancak “Uluslararası Ağrı Teşkilatı Taksonomi Komitesi” (IASP-*International Association for the Study of Pain*) tarafından yapılan ve bütün dünyanın kabul ettiği ağrı tanımı şu şekildedir: Ağrı; vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, duygusal, hoş olmayan emosyonel bir duyum, bir davranış şeklidir (6,7).

Ağrı fiziksel bir süreç olmasının ötesinde karmaşık, subjektif bir fenomendir (8). Ağrı immün, hormonal ve hematolojik sistemlerde, solunumsal ve kardiyak sistemlerde hasar oluşturabilir (2), aynı zamanda hareket kısıtlılığına neden olabilir (2,9), uyku veya

dinlenme durumuna yol açabilir, hatta ajitasyon, psikoz, agresif davranış ve deliryuma neden olabilir (2,8).

Ağrının algılanmasındaki kişisel farklar, cerrahinin ve travmanın derecesinden daha önemlidir. Hastanın hastaneye gelişi ile başlayan, operasyon ve anestezi ile ilgili bilgi yetersizliğinden kaynaklanan bilinmeyene karşı duyulan korku anksiyetenin artmasına neden olacaktır. Anestezi öncesi bilgi aktarımı ile sağlanan “psikolojik premedikasyon” postoperatif analjezi sağlamada ilk adımı oluşturmaktadır. Olgunun kültürel, sosyoekonomik, ailesel, kişisel (yaş, cinsiyet, ağırlık gibi) faktörleri ile operasyonun süresi, türü ve yeri stres yanıtın oluşmasına etki etmektedir. Bu faktörlerin her biri hastalar için önem kazanabilirse de, çoğunlukla cerrahi girişimin yeri çok önemlidir. Üst karın ve göğüs bölgelerine yapılan girişimler daha şiddetli ve uzun süreli ağrı oluşturur, ayrıca solunuma olumsuz etkileri hemen gözlenebilir.

Ağrı akut ve kronik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilir. Kural olarak, eğer etkili tedavi edilmez ise kronik hale gelebilmesine rağmen, postoperatif ağrı aslında akut ağrının bir formu olarak kabul edilir.

Postoperatif ağrı, cerrahi hasar ile tetiklenen otonomik, psikolojik ve davranışsal cevaplarla bağlantılı, hoş olmayan duysal, duygusal ve zihinsel denetimlerin bir bütünü içermektedir. Son birkaç on yıl içinde tıpta kaydedilen ilerlemelere rağmen, görünürde basit olan postoperatif ağrının tam ya da tama yakın iyileştirilmesi büyük ölçüde çözümsüz kalmıştır (10,11). Postoperatif ağrının yarattığı stres cevap zarar vericidir. Postoperatif ağrının geçirilmesinin hem mortalite hem de morbiditeyi azalttığı ve cerrahiden sonra erken iyileşmeyi sağladığı açıkça gösterilmiştir.

Akut postoperatif ağrı genellikle tanınan önem taşımaz, temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır. Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır (12). Cerrahi travmaya bağlı yangısal yanıt periferde birçok kimyasal mediatör salınımını tetikler. Bu mediyatörler nosiseptör eşiği azaltarak, reseptörleri ağırlı uyarana daha hassas hale getirir. Arka boynuz bu periferik uyarıları alarak santral yollarla beyine taşır (8). Visseral ve somatik komponenti olduğu için tedavi her iki komponenti de etkileyen teknikleri içermelidir.

Kontrol edilemeyen ağrı, normal stres yanıtı alevlendirip çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Genel anestezi, cerrahi sırasındaki doku yaralanmasına bağlı kortikal yanıtları, nöromusküler blokerler ise kas spazmını engellemektedir. Bununla birlikte sempatik, nöroendokrin ve biyokimyasal yanıtlar genellikle kontrol edilemez. Vücudun pek çok organını etkileyen bu yanıtlar postoperatif dönemde en üst seviyeye ulaşır. Katabolik hormonlar olan katekolaminler, ACTH, ADH, glukagon ve aldosteron artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonlar azalır. Hiperglisemi ile birlikte siklik AMP, serbest yağ asitleri, keton ve laktat seviyelerinde artış gözlenir.

Akut ağrının fizyopatolojisi; nöroendokrin, solunum ve renal fonksiyonlarda, gastrointestinal aktivitede, dolaşım ve otonom sinir sistemi aktivitesindeki değişiklikleri içerir. Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı, solunum hareketini azaltarak ateletazi gibi postoperatif pulmoner komplikasyonlara neden olabilir. Ağrı nedeniyle erken mobilizasyon azalır ve tromboembolik komplikasyon riski artar. Ciddi ağrı, sempatik stimülasyon sonucu katekolamin salınımını artırır ve bunun sonucu olarak sistemik vasküler direnç, kalp işi ve miyokardın oksijen tüketimi artar. Ağrının yetersiz tedavisi aritmiler, hipertansiyon ve miyokard iskemisine neden olabilir. Postoperatif dönem için miyokard infarktüsü riski erken dönemde geç döneme göre çok daha yüksektir. Artan sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımını azaltarak derin ven trombozu riskini artırır. Gastrointestinal motilitenin ve splanknik dolaşımın azalması, ağrıya bağlı katekolamin salınımının neden olduğu zararlı etkileri artırır.

Postoperatif ağrının patogenezinde nöronal plastisite, santral sensitizasyon ve COX-2 artışı rol oynamaktadır. Postoperatif ağrıda güçlü bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü iyi tanımlanmıştır. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşiğini yükselttiği bilinir.

İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenliği, her hastaya uygulanabilecek standart dozu saptamayı güçleştirmektedir. Bu nedenle postoperatif ağrıyı gidermek için analjezik tedaviyi bireyselleştirmek kaçınılmazdır.

2.2. POSTOPERATİF AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜMÜ

2.2.1. GENEL DEĞERLENDİRME

Subjektif bir duyu olan ve kişiden kişiye bir çok farklar gösteren ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Bu nedenle olgudan çok iyi anamnez almak, olguyu devamlı gözlemek ve uygun ölçüm yöntemlerinden yararlanmak olgunun başlangıçta değerlendirilmesi için yardımcı olacağı gibi, sonraki değerlendirmeler için de referans olacaktır.

Sağlıklı bir değerlendirmenin ilk koşulu, hekimin hasta ile sıkı bir diyaloga girmesidir. Olgunun kendisinin dinlendiğini ve şikayetinin ciddiye alındığını hissetmesi gerekir. Olgunun demografik verileri, geçmiş ağrı hikayesi ve tedavileri ile genel anamnezi değerlendirilmelidir.

Ağrının doğru değerlendirilmesinde ideale varabilmek için, kullanılan yöntem veya yöntemlerin temel bazı özelliklerinin bulunması gereklidir. Değerlendirme yöntemlerinde aranan bu temel özellikleri şu şekilde sıralayabiliriz :

1. Önyargıdan uzak, farklı yöntemler kullanılmalıdır.
2. Güvenilir ve tama yakın bilgileri kısa sürede sağlamalıdır.
3. Ağrının niteliği ve duyumsal farkını ayırmalıdır.
4. Aynı skala ile deneysel ve klinik ağrı değerlendirilip, ikisi arasında karşılaştırma yapılabilmelidir.

Ağrının tanımını gözden geçirdiğimizde, ağrının oluşmasında iki modelin varlığı görülür. Birincisi medikal modeldir ve hasarın patolojisi veya etkisini kapsar. Diğeri ise davranışsal modeldir ve hastanın bilgi, davranış ve predispozan kişilik nedenlerini kapsar. Bu modellerden ilki, daha geleneksel ve objektif patoloji bulgularına, ikincisi ise kişinin geçmişteki deneyim ve davranış öğrenimi gibi subjektif verilere sahiptir. Bu iki etki yolu, ağrı değerlendirilmesinde güçlülere neden olur.

Ağrı değerlendirilmesinde güçlük sadece aynı hasta için değil, başka hastaların farklı deneyimleri, cins, yaş, etnik geçmiş nedeni ile, farklı değerlendirmelere varılmasına neden olur. Bu nedenle kişiler arasında ağrı kalitesinin değerlendirilmesinde standarda varmak

olası değildir. Ağrının yeri, ağrı örneği, ağrının süresi, hastaların verdikleri bilgilerde farklar göstereceği gibi, aynı zamanda hastanın ruhsal durumuna da etkide bulunabilir (13). Ağrı değerlendirilmesi için son zamanlarda oldukça fazla çalışma yapılmasına karşın, henüz sorunu tamamiyle çözebilecek bir yöntem veya cihaz gerçekleştirilememiştir. Ancak soruna yaklaşım şekli ve mantığı, ağrı tedavisi ile ilgili araştırmalar, ağrı ile ilgili bilgilerimizin artması, bu konuda gelecek için umut vaad eder görünmektedir.

Ağrının en kolay değerlendirme yolu, hastaya ağrısının olup olmadığını sormaktır. Ancak her hasta ile diyalog kurmak mümkün olmadığı gibi, yanıt alınan hastalarda da tam ve yeterli bir ağrı değerlendirmesi yapmak mümkün olmayabilir. Diyalog kurulabilen hastalarda sadece "ağrı olması" değerlendirme için yeterli olmayıp, mevcut ağrının şiddetinin belirlenmesi gereklidir. Bu nedenle, ağrı değerlendirmesinde şiddet düzeyini ifade edebilmek için sıralanmış sayı, kelime ya da işaretler kullanılarak derecelendirme (skorlama) yapan skalalar geliştirilmiştir.

Ağrı şiddetini kategorize eden skalalar başlangıçta Melzack ve Torgerson'un önerdiği "5 nokta sözel skalası" gibi "az"dan "dayanılmaz"a kadar ağrı şiddetini derecelendiren ve bireysel deneyim ile yanıtlanan tek boyutlu özellikte idi (13). Bunlar yeterli açıklık sağlayamadıkları gerekçesi ile eleştiri almış ve daha sonra kullanılan bazı çok boyutlu skalaların daha güvenilir olabilecekleri gündeme gelmiştir (14).

Ağrı değerlendirme yöntemlerinde, ağrının düzeyinin değerlendirilmesi yerine ölçümler arasındaki farktan yararlanılması da olasıdır. Huskisson başlangıçtaki ağrı şiddeti ile analjezik uygulanması sonrası durum arasındaki ilişkiden yararlanmıştır (13). Ağrı giderilmesi skalası (*Pain Relief Scale*; PRS), ağrı tedavisi yöntemlerinin karşılaştırılmasında kullanılabilir.

2.2.2. ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Ağrının ölçülmesine yönelik çok çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler objektif ve subjektif olmak üzere iki grupta toplanmaktadır.

2.2.2.a. Objektif ağrı ölçüm yöntemleri

Sözlü olarak yapılan subjektif ağrı değerlendirmelerine olan güvensizlik, ağrının değerlendirilmesinde, fizyolojik ve davranışsal değerlendirme yöntemlerinin araştırılma ve geliştirilmesinde önemli etken olmuştur. Objektif ölçüm yöntemleri; daha inanılır sonuçlar vermesi yanında konuşması yetersiz yetişkinler, çocuklar ve hayvanlarda ağrı değerlendirilmesinde kullanılabilmektedirler. Olgulardaki ağrı ile ilgili özellikler veya değişiklikler bir gözlemci tarafından değerlendirilir ya da ölçülür.

Davranışsal değerlendirmeler, insanlarda ve hayvanlarda ağrının bilinen ve klasikleşmiş davranışlarla kendini gösterdiği prensibine dayanır. Ağrının davranışsal yansımalarını saptayabilmek için deneysel uyarılar ile araştırmalar yapılmakta, ağrılı uyarılarla oluşan yüz ifadeleri değerlendirilmektedir. Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler parametrelerde değişme, solunumsal parametrelerde değişme gibi *fizyolojik yöntemler*; plazma beta-endorfin düzeyinin değerlendirilmesi, cilt sıcaklığında değişme gibi *nörofarmakolojik yöntemler* (6); sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET) gibi *nörolojik yöntemler* hastanın objektif olarak değerlendirilmesine yönelik fizyolojik yöntemlerdir (13).

Akut ağrı, anksiyete, otonomik ve hormonal karışıklıkların bir arada oluşmasına, adrenalin, noadrenalin ve serotonin düzeylerinde artışa neden olur. Plazma kortizol ve antidiüretik hormon yükselişi söz konusudur. Ağrı, beyin, kan ve beyin omurilik sıvısında endojen opioidlerin düzeyinin değişmesine neden olur. Kısa, ağrılı uyaran, basit iki katlı oksipitofrontal elektroensefalografide saptanabilir uyarılmış potansiyel oluşturur (15). Kortikal sapmaların yüksekliği uyarının şiddetine bağımlı doğrultudadır. Azot protoksit, TENS ve akupunktur bu sapmaların yüksekliğini azaltır. Bu yöntem ağrının monitörizasyonu için denenebilir.

2.2.2.b. Subjektif ağrı ölçüm yöntemleri

Subjektif ağrı ölçüm yöntemleri, doğrudan ağrının şiddetini ölçmeyi amaçlayan, hastanın kişisel değerlendirme verilerine dayanarak yapılan ölçme yöntemlerini kapsamaktadır (16). Tek veya çok boyutlu olabilir:

Tek boyutlu subjektif ağrı ölçüm yöntemleri

Sözel tanımlama skalaları (*Verbal Descriptor Scales, VDS*):

Kategori skalaları (ağrı skorlaması) : Hastanın durumunu tanımlayabileceği en uygun kelimeyi seçmesine dayanır. Ağrı şiddeti, hafiften dayanılmaz dereceye kadar, 4 kategoriye ayrılır. Hasta bu kategorilerden durumuna uygun olanı seçer (16,17).

-Basit kategori skalası (18): "Yok-Az-Orta-Şiddetli"

-Betimsel kategori skalası (19): "Şiddetli-Orta-Hafif-Yok" gibi dört nokta veya yaygın olarak 1-10 sayısal skala gibi birkaç yol ile hesaplanabilir. En basiti eş zamanlı görünme yöntemi olup, doğrudan sayısal sıralamada kullanılan, ya da sözel sıralamalarda ardarda gelen tamsayı ayırımını yapar. Daha kompleksi ardışık sınıflama yöntemidir ve her bir uyarı şiddetine yanıtların oranına bağımlı spesifik sıralama değerleri oluşturur.

Sözel değerlendirme skalaları (13): Hem hastanın ağrısının tanımında hem de ağrının şiddeti ve değişkenliklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir yöntemdir. Sözel değerlendirme skalaları, ağrı şiddetini değerlendirmede sayısal skalalara benzer. Kelimeler ağrının şiddetini tanımlar ve numara sıralaması, en düşük şiddetten en yüksek şiddete doğru yapılır.

Skorlaması basittir, kolay uygulanır. Geçerli ve inanılır düzeydedir. Ağrının çok yönlü tabiatını yansıtmada başarısı yüksektir. Ancak ağrı şiddeti ölçümü ile yakın ilişkili olmasına rağmen ağrıyı etkileyen kişisel faktörler ile ilişkisi zayıftır. Sözel değerlendirme skalaları şiddete göre sıralanmıştır. Halbuki kişinin deneyimi sıralamada farklara neden olabilir. Bu nedenle sorgulamada hastanın kendi sıralamasını öğrenmek (*cross-modality approach*) gerekir. Bu da skalanın kesinliğini azaltır. Sözel değerlendirmede çeşitli ağrı tanımlama sözcükleri vardır.

Sayısal değerlendirme skalaları (*Numerical Rating Scale, NRS*):

Ağrı şiddetinin değerlendirilmesi için ilk uygulamalar Budzynski ve Melzack tarafından yapılmıştır (13). Ağrı şiddetini değerlendirmeye yönelik olan bu yöntem, hastanın ağrısını sayılar ile açıklamasını amaçlar. Skalalar ağrı yokluğu (0) ile başlayıp, dayanılmaz ağrı (10, 100 vb.) düzeyine kadar varır (19). Sayısal skalalar, ölçümlerde hassasiyet artışını, hastalar tarafından yapılan ağrı şiddeti tanımının kolaylaşmasını, skorlama ve kayıta kolaylığı sağladıkları için, tavan ve taban etki değerlendirmesinde yararlı oldukları için

daha çok benimsenmektedir. Oldukça farklı sayısal skala varlığına karşılık genellikle 0-10'u içeren 11 nokta skalaları, ya da cevabın daha büyük değişkenliği için daha geniş açılı skalalar kullanılmaktadır. Ağrının izlenmesinde sayısal değerlendirme skalaları, olumlu ve olumsuz yönleri ile eleştirilmesine karşılık, çok kullanılması nedeni ile oldukça değerli bir yöntem olduğunu kanıtlamaktadır (6,17).

Görsel analog skala (*Visual Analogue Scale*, VAS):

Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey; "Ağrı Yok" ile başlayıp "Dayanılmaz Ağrı" ile biten bir hattır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, hat üzerine konan tanımlama kelimelerine de sahip olabilir. Genel olarak vertikal hattın daha kolay anlaşıldığı kabul edilmektedir. VAS'ın düz hattan başka şekle dönüştürülmesi için bölünme ve tanımlama kelimelerinin konmuş haline "Grafik Değerlendirme Skalas"ı" denilir. Ancak grafik değerlendirme skalası pek benimsenmemiştir. VAS'ın kullanımı hastaya çok iyi anlatılmalıdır. Hasta ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaret ile belirtir. Ağrı yok başlangıcı ile işaretlenen nokta arası "cm" olarak ölçülüp kaydedilir. Ancak VAS'ın doğruluğunu kanıtlamanın mümkün olmadığı bilinmektedir (13).

VAS kullanmanın avantajları (13):

- Ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde, diğer yöntemler ile yapılan karşılıklı değerlendirmeler sonucunda VAS'nın uygun bir yöntem olduğu saptanmıştır.
- 5 yaş üzerindeki hastalar, bu yöntemi kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir olarak tanımlamışlardır.
- VAS ile değerlendirmelerde düzenli bir dağılım gerçekleştirilir.
- Sözlü ağrı değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, ağrı tedavisinin etkilerinin değerlendirilmesinde yeterli hassasiyete sahip olduğu görülür.
- Ölçüm yeniden yapılabilir.

VAS'ın diğer ağrı ölçüm yöntemlerine göre dezavantajları (6,13) :

- Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilmekte, bu da değerlendirmede yanılırlara neden olabilmektedir.
- Hastanın yorgun, şaşkın ya da işbirliği yapamaz durumda olması VAS'ın yeterli olmasını engelleyebilir.

- Ağrı değerlendirilmesinin yapıldığı zamanın seçimi de yanılgılara neden olabilir. Bu yanılgıları önlemek için ağrı değerlendirilmesini düzenli aralıklar ile yapmak uygun olur.
- VAS'ın değerlendirme ve kayıtlarının aynı skala üzerinde yapılması durumunda önceki ağrı şiddeti değerini görmek, sonraki değerlendirmeleri etkileyebilir.
- Yaşlılarda, VAS hattının algılanması, işaretler ile koordinasyon sağlanmasının güçlüğü nedeni ile uygulamada sorun olabilmektedir.
- Değerlendirmelerde, teknik detay nedeni ile sorunlar olabilir (formun baskı ve çoğaltma işlemleri, vb) karşılaşılabılır.

Hasta tarafından VAS ile yapılan değerlendirmenin aynı anda sayısal olarak değerlendirilebilmesi amacı ile bir ölçek geliştirilmiştir (20). Bu ölçeğin bir tarafında VAS olup "ağrı yok" ile "dayanılmaz ağrı" uçlarını içeren hattı, diğer tarafta ise bu hattın tam arkasına rastlayan eşit aralıklarla ayrılmış cetveli vardır. Bu ölçeğin üzerinde hareket edebilen ibre ile, hasta ölçeğin bir tarafındaki ağrı şiddetini işaret ederken, ibrenin arkadaki kısmı ölçeğin cetvel üzerindeki sayısal değerini göstermektedir.

Subjektif kriterli diğer tek boyutlu ağrı ölçüm yöntemleri olarak Analog Renkli Devamlı Skala (*Analogue Chromatic Continuous Scale, ACCS*) , Yüz ifadesi skalası (*Face Scale, FS*), Basit kelime skalası, Kart tasnif yöntemleri, Dermatoma ağrı çizimi gibi yöntemler sayılabilir (18-20).

Çok boyutlu subjektif ağrı ölçüm yöntemleri :

Ağrı kalitesinin tanımlanması için oldukça fazla kelime kullanılabilmektedir. Melzack ve Torgerson ağrı kalitesini tanımlayan kelimeleri üç ana başlık altında toplamıştır. Bunlar duysal, duygusal ve değerlendirici kategorilerdir(13,18). Ağrının tanımlanmasında bu yaklaşım, McGill ağrı anketinin (MPQ) ortaya çıkmasına neden olmuştur. Çok boyutlu ağrı ölçüm yöntemleri içerisinde en çok kullanılan Mc Gill Ağrı anketi (*McGill Pain Questionnaire, MPQ*) olup üç kategoriye de kapsayan 20 takım soruyu içerir.

Subjektif kriterli diğer çok boyutlu ağrı ölçüm yöntemleri olarak; Dartmouth ağrı anketi (*Dartmouth Pain Questionnaire, DPQ*), West Haven-Yale çok boyutlu ağrı çizelgesi

(West Haven-Yale *Multidimensional Pain Inventory*,WHYMPI), Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (*Memorial Pain Assessment Card*), Kısa ağrı çizelgesi (*Wisconsin Brief Pain Inventory*, BPI), Karşıt yöntem karşılaştırılması (*Cross-Modality Matching*, CMM) gibi yöntemler sayılabilir (15,17).

2.3. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik sağlamak olmalıdır. İdeal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır. Operasyon sonrası ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Bu dönemlerde farklı ilaç ve yöntemler kullanılır. Perioperatif analjezi ile ağrıyı ortadan kaldıran teknikler postoperatif dönemde de etkilerini gösterir. Örneğin sistemik analjezi yerine epidural analjezi uygulanması ile erken ambülasyon ve hastanede kalış süresinde kısalma görülebilir (21). Epidural veya intratekal uygulanabilen opioidler, sistemik uygulamaya göre çok daha düşük dozlarla sadece cerrahi bölgede etkin analjezi sağlarlar. Üst ekstremitelerdeki girişimlerde çeşitli blokaj yöntemleri ile örneğin; brakial pleksus, interskalen veya aksiller pleksus blokajı gibi selektif analjezi sağlanabilir. Sadece tek taraflı üst abdominal veya torakotomi gibi girişimler için uygun olabilen interkostal sinir bloğunun postoperatif opioid gereksinimini ve pulmoner komplikasyonları azaltabilir. Olgunun ağrı duyduğunda analjezik uygulamasını mümkün kılan elektronik kontrollü infüzyon pompasına sahip hasta kontrollü analjezi cihazı da olgulardaki serum analjezik düzeyi dalgalanmalarını ortadan kaldırmaktadır .

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılacak yöntemde ayrıca; olgunun fizik durumu, ağrının şiddeti, şiddetli ağrı beklenen süre, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınır. Dolayısı ile her hasta için standart bir tedavi yöntemi olamaz. Bu yöntemler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

I- Farmakolojik Yöntemler

□ Uygulama Yolu

- 1) Sistemik: İV, İM, SC, oral, rektal, transmukozal, transdermal.
- 2) Bölgesel: İnfiltrasyon, pleksus blokajları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blokaj, subaraknoid blokaj

- Uygulama Yöntemi
 - 1) Gerektiğinde (Pro renata-PRN) uygulama
 - 2) Aralıklı uygulama
 - 3) Sürekli infüzyon
 - 4) Hasta kontrollü analjezi (HKA)

II- Non-farmakolojik Yöntemler

- Stimülasyon Analjezisi
 - 1) Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
 - 2) Elektrod implantasyonu
 - 3) Akupunktur
- Psikolojik Yöntemler
 - 1) Psikolojik premedikasyon
 - 2) Grup terapisi
 - 3) Hipnoz
 - 4) Biyofeedback
- Kriyoanaljezi.

2.4. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİNDE FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

2.4.1. GELENEKSEL veya YENİLİKÇİ YAKLAŞIM

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç etkin analjezi sağlamaktır. Ağrı tedavisindeki gelişmelere paralel olarak postoperatif analjezi ile ilgili spesifik beklentileri içeren standartlar yavaş yavaş gelişmektedir (22). Postoperatif ağrı geleneksel olarak reaktif yani ihtiyaç halinde ilaç uygulaması (23) veya proaktif yani analjeziklerin sürekli infüzyonu (9) ile tedavi edilmektedir. Reaktif ağrı tedavisi etkin değildir, çünkü analjezik verilmesi hemşirelerin takdirine bırakılmıştır ve yalnızca ihtiyaç duyulması halinde analjezik uygulanması söz konusudur. Burada ağrı ortaya çıktıktan sonra tedaviye başlandığı için (23) bazı hastalarda ağrı şiddeti dayanılmaz noktaya gelebilmektedir (9). Oysa proaktif ağrı tedavisinde ağrı ortaya çıkmadan önce analjezi başlatıldığı için etkinlik artmaktadır (23). Proaktif yaklaşımda analjezikler sürekli periferik ve epidural infüzyonlar ile uygulanmaktadır. Bununla birlikte bu yaklaşım ileri teknoloji, cihaza bağımlı olabilmek,

sınırlı süre uygulanabilirlik ve sıklıkla kendi kendine uygulama gibi sınırlamalar nedeniyle bütün cerrahi hastalar için uygun görünmemektedir (24).

MULTİMODAL (DENGELİ) ANALJEZİ

Postoperatif analjezide geleneksel yaklaşımlar etkili bulunmayınca yıllar boyunca olduğu gibi günümüzde de yeni arayışlar devam etmiştir. Yeni ağrı yönetiminde, nosiseptif ve santral stimulyasyonla oluşan ağrıyı kontrol etmek için perioperatif devrede analjeziklerin kombine kullanıldığı multimodal bir analjezik yaklaşım benimsenmektedir (22). Multimodal analjezide ağrı siklusunda iki ya da daha fazla analjezik kullanımı ifade edilir. Opioidler santral ağrıyı, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİD) periferik inflamasyonu, lokal anestezikler ise afferent sinir aktivitesini modüle eder. Bu nedenle ASA'nın (*American Society of Anesthesiologists*) perioperatif akut ağrı tedavisi ile ilgili olarak hazırladığı kılavuzda farklı mekanizmalarla etkisini gösteren iki farklı analjezik ilacın birlikte kullanıldığında daha etkin analjezi sağlayabildiği, aynı zamanda tek başına kullanıldıklarında gözlenen yan etkilere benzer ya da daha az yan etki oluşturdıkları bildirilmiştir (3).

Postoperatif ağrı tedavisi iki pratik amaca sahiptir: Bunlardan birincisi; insani gerekçeler için arzu edilmiş olan özel konforun teminidir. İkincisi; ağrıya karşı gelişen otonomik ve somatik refleks cevapların köreltilmesi için hastanın nefes almasına, öksürmesine ve kolay hareket edebilmesine olanak tanıyarak sonraki fonksiyonların düzelmesi için ikincil olarak düzeltilmiş postoperatif sonuçlara yer açarlar.

Geçen son birkaç yıl içinde prosedüre spesifik perioperatif ağrı yönetimi yönergeleri geliştirmek için çaba harcanmıştır. 2001 yılında Sağlık Örgütleri Akreditasyonu Birleşik Komisyonu (JCAHO) hastaların uygun değerlendirilme ve yönetilme hakkına sahip olduğunu ve ağrı değerlendirmesinin zorunlu olduğunu bildiren ağrıya yönelik standartlar oluşturmuşlardır (25).

Postoperatif ağrı halen yapılan pek çok araştırma ile ve klinik pratikte güncelliğini korumaktadır. Bunun nedeni çeşitli ağrı yöntemlerine rağmen postoperatif ağrı tedavisinde yetersiz kalınmasıdır. Hastalar sıklıkla yetersiz tedavi almakta ve ağrı kontrolleri yetersiz kalmaktadır (26). Bu yetersiz tedavi pek çok neden ile açıklanmaktadır. Hastalar tarafından

ifade edilen ağrı sağlık personeli tarafından hafife alınmakta ve uygulanan analjeziklerin etkinliği yeterli hatta yüksek görülebilmektedir . Bunun temelinde ilaçlara bağlı yan etkiler (4) ve/veya ilaç bağımlılığından kaçınmak (4,8) için analjezikleri kontrollü kullanım isteği vardır. Aynı zamanda hastalar da aynı kaygıları duydukları ve ağrılarının dindirilememesinden korkmalarına rağmen şikayet etmekten ve/veya analjezik almaktan çekindikleri için yetersiz ağrı tedavisine neden olabilirler (27).

Söz konusu bütün bu sınırlamalara rağmen cerrahi merkezler ağrı tedavisine önem vermek zorundadır. Çünkü giderilemeyen postoperatif ağrı ile, artmış tıbbi bakım maliyeti, uzamış hastane/ yoğun bakım kalış süreleri arasında doğrudan bir ilişki vardır (2,4,8).

Akut postoperatif ağrının düzenlenmesinde anesteziyolog primer sorumludur ve cerrahi sonrası kronik ağrı insidansını azaltmak için mutlaka etkin bir postoperatif ağrı tedavisi uygulamalıdır. Günümüzde akut postoperatif ağrının tedavisi halen suboptimaldir.

2.4.2. OPIOİDLER

Genel Bilgiler

Opioidler akut ağrı tedavisinde uzun yıllardır en sık kullanılan ajanlardır. Opium , *papaver somniferum* bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile elde edilir. İçerisinde 20'den fazla alkaloid bulunmaktadır. Opium Serteuner ismindeki Alman bir eczacı tarafından 1806 yılında izole edilmiş ve 1817 yılında yine aynı kişi tarafından morfin olarak isimlendirilmiştir. 1800'lü yılların ortalarına kadar diğer opium alkaloidlerinin izolasyonu devam etmiştir (28). 1832 yılında Robiquet tarafından anestezik özelliği olan kodein izole edilmiştir (29). 1869 yılında morfinin Claude Bernard tarafından premedikasyonda kullanımı tanımlanmıştır. Opioidlerin ciddi solunum depresyonu yaparak ölüme yol açtıklarının görülmesi ile anestezide kullanımları kısıtlanmıştır. 1950'lerin sonuna doğru kardiyak cerrahideki gelişmelere paralel olarak 'opioide anestezisi' kavramı gelişmiştir (28). 1939 yılında meperidin (30), 1957 yılında normeperidin türeviden olan fenoperidin sentezi gerçekleştirilmiştir. 1960 yılında ise 4-anilinopiperidin olan fentanil sentezlenmiştir. Bu sentetik opioidler meperidinden daha güçlü ve güvenilir bulundu. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler daha kısa etkili, daha güçlü ve daha güvenilir olan yeni

ilaç arayışlarına neden olmuştur. Bunun sonucunda 1974 ve 1976 yılları arasında sufentanil, alfentanil ve diğer fentanil türevleri gibi yeni opioidler üretilmiştir (28).

“Opiyat” kelimesi, opiyumdan elde edilen her bir farmakolojik ajanı ifade eder. “Opioid” kelimesi ise morfin benzeri özelliklere sahip tüm endojen ve eksojen, doğal veya sentetik maddeleri belirtir. Opiyumdan elde edilen alkaloidler iki farklı kimyasal sınıfa ayrılırlar:

1-Fenantrenler: Morfin, kodein, tebain gibi

2-Benzilizokinolonlar: Papaverin ve noskapindir. Bu gruptakilerin analjezik etkisi yoktur.

Etki Mekanizmaları

Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterir. Bu sistem merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri (mü, delta, kappa ve sigma epsilon), transmitterler ve endojen opioid peptidlerden meydana gelir.

Opioid analjezikler, kaynakları ve reseptör düzeyindeki etkilerinin temel niteliği dikkate alınarak da aşağıdaki gruplara ayrılır:

1. Saf opioid agonistler
2. Miks agonist-antagonist ve parsiyel agonist-antagonist opioidler
3. Saf opioid antagonistler

Saf agonist opioidler: Alfentanil ve sufentanil mü (μ) reseptörünü etkiler. Analjezik etkileri güçlü ve doz bağımlıdır. Yüksek lipofilik özelliktedirler. Etkileri hızlı başlar ve hızlı elimine olurlar.

Agonist-antagonist opioidler: Mü ve kappa reseptörlerini etkilerler. Mü reseptörünü etkileyen parsiyel agonistler (buprenorfin, meptazinol ve dezosin) morfin reseptörlerinde yüksek affinite ve düşük etkinliğe sahiptir. Bunlar, reseptörlere kuvvetli bağlanmaları nedeniyle morfin benzeri saf agonistleri yerinden ederek antagonist gibi etki gösterirler. Kappa agonist-antagonistleri de (pentazosin, nalbusin, nalbufin, butorfanol) mü reseptörlerinde kompetitif antagonist etki gösterir. Agonist-antagonist ilaçlar dengeli anestezi tekniğinin bir parçası olarak başarı ile kullanılırlar, ancak fentanil ile karşılaştırıldıklarında analjezik etkileri düşüktür.

Opioidler merkezi ve periferik sinir sistemindeki spesifik reseptörlere bağlanarak analjezi ve fizyolojik etkiler oluşturur. En yaygın kullanılan opioidler mü reseptörüne bağlanır. Mü-1 reseptörü opioid ile indüklenen analjeziden sorumludur buna karşın mü-2 reseptörü respiratuvar depresyon, kardiyovasküler etkiler ve opioidlerle yaygın olarak görülen gastrointestinal motilite inhibisyonu ile ilişkili olmaktadır. 2001 ile 2004 yılları arasında yürütülen çalışmalarda araştırmacılar analjezi ile etkileşmeden periferik olarak spesifik etki gösteren mü antagonisti ile morfinin gastrointestinal etkilerinde azalma elde edebilmişler (31,32).

Periferik opioid reseptörlerinin varlığının gösterilmesi, cerrahi bölgeye küçük dozlarda opioid uygulanmasının etkilerinin araştırılmasına neden olmuştur. Ne yazık ki insizyonel opioid uygulamasının belirgin bir yararı gözlenmemiştir, ancak intraartiküler uygulama ılımlı bir fayda ile sonuçlanmıştır (33). Reseptöre bağlanma ile ortaya çıkan fizyolojik etki arasındaki ilişki bir opioidin intrinsik etkisi olarak bilinmektedir. Yaygın olarak kullanılan opioid analjeziklerin çoğu agonisttir. Bir agonist bir reseptöre bağlanarak maksimum biyolojik etki oluşturur.

Terapötik ve Analjezik Etkileri

Postoperatif dönemde verilen opioidlerden beklenen esas etki analjezidir. Doz istenilen analjezi seviyesine ulaşacak şekilde ayarlanmalı ve idame ettirilmelidir. İdeal bir opioid hızlı etki başlangıçlı, orta etki süreli, yeterli analjezi sağlayabilen ve az yan etkilere sahip olmalıdır (34). Opioidler doz bağımlı olarak etki gösterir. Ağrının şiddetinin artması ile opioid dozu da arttırılarak yeterli analjezi sağlamak mümkündür. Ancak doz arttırıldıkça yan etkilerin de arttığına dikkat edilmelidir. Opioidler terapötik analjezik dozlarda künt, uzun süren ağrıyı iyi tedavi eder. Yüksek dozlarda ise en şiddetli nosiseptif uyarıya otonomik yanıtları engelleyerek belirgin analjezi sağlarlar (35).

Sistemik opioidler santral sinir sisteminde pek çok seviyede analjezik etkilidirler. Beyindeki etkilerini hem direkt olarak hem de spinal kordda sonlanan adrenerjik liflerin aktivasyonu yolu ile gösterir. Periferden santral sistemine taşınan nosiseptif uyarıları inhibe eder veya değiştirirler. Supraspinal etki olarak, davranış olarak ağrının algılanmasını azaltırlar (29).

Opioidler analjezik etkilerinin dışında ağrılı uyaran varlığı veya yokluğunda hemodinamik stabilitenin sağlanması veya korunması amacıyla da kullanılmaktadır (30). Opioidlerin yararlı endokrin etkileri bulunmaktadır. Cerrahi travma ile tipik olarak metabolizmada artış ve enerji depolarının mobilizasyonu ile katabolizmaya neden olur. Adrenokortikotropik hormon, antidiüretik hormon, büyüme hormonu, prolaktin ve endorfin salınımı artar. Endokrin organlarda opioid reseptörlerin bulunması nedeniyle yüksek doz opioidler ile bu artmış katabolik durum baskılanabilmektedir (30).

Yan Etkiler

Opioidler santral sinir sistemini uyarırken veya deprese ederken analjeziye ek olarak bazı fizyolojik etkilere neden olabilirler. Depresan etkiler sedasyon, solunum depresyonu, mizaç değişikliğini içerirken; uyarıcı etkiler bulantı, kusma ve miyozisi içermektedir. Tüm mü agonistleri artmış karbondioksit basıncına karşı beyin sapı solunumsal cevaplarında doza bağımlı bir azalma meydana getirirler. Agonist-antagonist opioidler beyin sapı üzerinde sınırlı bir etkiye sahiptirler ve pCO_2 artışlarında bir tavan etkisi meydana getiriyormuş gibi görünmektedirler.

Opioidler medullanın kemoreseptör tetikleme bölgesinin uyarılması ile bulantı ve kusmaya neden olurlar. Sifinkter tonusunu artırıp peristaltik kasılmayı azaltırlar. Gecikmiş gastrik boşalma; azalmış motilite, artmış santral tonus ve duodenumun ilk kısmında artmış tonus nedeniyle ortaya çıkar. Barsak pasajındaki azalmış peristaltizm ve artmış sifinkterik tonus nedeniyle oluşan gecikme suyun çok fazla emilimine, artmış viskoziteye ve kabızlığa neden olarak postoperatif ileusa katkıda bulunur. Opioidler safra yollarının basıncını da artırır. Mesane fonksiyonunu inhibe edebilir ve üriner retansiyon riskini artırır (2). Gebelerde uterus kontraksiyonlarını azaltarak uzamış doğum eylemine neden olabilir. İmmun supresyon, rijidite ve konvülsiyonlar opioidlerin diğer yan etkileridir .

2.4.3. TRANSDERMAL FENTANİL

Fentanil, 4-anilopiperidin serisine ait sentetik bir fenilpiperidindir. Lipid çözünürlüğü oldukça yüksek bir ilaç olduğundan, kan beyin bariyerini hızla geçebilir (morfinden 156 kat fazla). Dolayısıyla etki başlangıç süresi kısadır. Karaciğer metabolizması ile plazmadan hızla elimine edilir (36). İntravenöz enjeksiyon ile verildiğinde neredeyse tamamı (%98.6)

santral kompartmandan 60 dakika içinde elimine olur. Ancak terminal eliminasyon fazı 219 dakikalık ortalama yarı ömrü ile (normal aralık 141-853 dakika) çok yavaştır (36,37). Fentanilin plazma proteinlerine bağlanma kapasitesi ilacın iyonizasyonu ile azalır, pH değişiklikleri onun plazma ve santral sinir sistemi arasındaki dağılımını etkiler. Fentanil iskelet kası ve yağ doku içinde birikir ve kana yavaşça salınır. Yüksek lipid çözünürlüğü özelliği plasenta bariyerini de hızla geçmesini sağlar.

Klinik olarak kardiyovasküler depresyon yapmaması sebebiyle 1978 yılından beri kardiyak anesteziye oldukça yoğun bir şekilde kullanılmasına olanak tanımıştır.

Ağrı tedavisinde transdermal fentanil yaygın olarak araştırılmıştır. Fentanilin transdermal formülasyonları üretilmiş ve farklı düzeneklerde başarıyla uygulanmıştır (38,39). Sistem, hız kontrollü bir membran aracılığı ile fentanil vermektedir. İlacın ciltten pasif diffüzyonu söz konusudur. Fentanilin yüksek lipid çözünürlüğü ve eliminasyon yarı ömrünün uzun olmasına bağlı olarak ciltte depolanabilmesi analjezinin uzun sürmesine olanak sağlaması ile birlikte dezavantaja da dönüşebilmektedir.

Duragesic[®], yüksek konsantrasyonlu fentanilin 72 saat boyunca sürekli salınımını sağlayan bir transdermal sistemdir. Kimyasal ismi N-Fenil-N-(2-feniletıl)-4-piperidinil propanamid'dir. Fentanil bazın moleküler ağırlığı 336.5'dir ve amprık formül C₂₂H₂₈N₂O'dır. N-octanol:su partısyon katsayısı 860:1'dir, pKa ise 8.4'dür. Bu özellikler onu morfinden 1000 kat daha geçirgen yapmaktadır (36).

Her bir sistemden saat başına salınan fentanilin miktarı yüzey alanına orantılıdır (10 cm² başına 25/μg/saat). Tüm sistem ölçülerinin birim alana düşen bileşimi özdeştir. Her bir sistem ayrıca 10 cm² başına 0.1 ml USP alkol içermektedir. Duragesic[®], koruyucu bant ve dört işlevsel katmanı içeren bir dikdörtgen şeffaf birimdir (40). Dış yüzeyden yapışma yüzeyine doğru ilerledikçe katmanlar şu şekilde sıralanır: 1. polyester filmden yapılmış olan arka destek, 2. hidroksietil selüloz ile jel haline getirilmiş fentanil ve alkolden oluşan ilaç rezervuarı, 3. cilt yüzeyine salınan fentanil oranını kontrol eden bir etilen-vinil asetat kopolimer membran, 4. fentanil içeren silikon yapışkan.

Sistemin aktif komponenti fentanildir. Geri kalan komponentler farmakolojik olarak inaktiftir. Kullanım süresince sistemden 0.2 ml alkol salınır. Rezervuardan birim zamanda

neredeyse sabit miktarda fentanil salınımı yapar. Rezervuardaki satüre ilaç solüsyonu ile cilt içindeki düşük konsantrasyon arasında mevcut olan konsantrasyon gradiyenti ilaç salınımını sürdürmektedir. Fentanil, kopolimer salınım membranı ve cilt katmanları boyunca olan fentanil difüzyonu tarafından belirlenen oranda düşük konsantrasyon doğrultusunda hareket eder. Fentanil salınımının gerçek oranları 72 saatlik uygulama boyunca değişmekle birlikte, her bir sistem ortama bir cilt boyunca saat başına sistemik dolaşıma salınan ortalama ilaç miktarını temsil eden bir nominal akı ile adlandırılır. Hastalar arasında salınan dozda varyasyon olmasına karşın sistemlerin akısı bireysel doz titrasyonuna olanak tanıyacak şekilde yeteri kadar hassastır. Sisteme dahil edilen küçük miktardaki alkol, oran sınırlayıcı kopolimer boyunca ilaç akısı oranını artırır ve cildin fentanile geçirgenliğini artırır (40).

Cilde uygulanan ilaçlar öncelikle vasküler olmayan ve lipofilik yapıları (stratum corneum) geçmek ve daha sonra alt epidermis ve dermis yoluyla kan dolaşımına devam etmek zorundadır. Sadece lipofilik olan bir bileşik stratum korneumu kolayca geçebilir. Ancak ilaç aşağıdaki hidrofilik katmanlara ulaştıkça penetrasyon oranı azalacak ve diffüzyonu yavaşlayacaktır. Bu oluşuma rezervuar etkisi adı verilir. Hidrofilik tabakalarda olduğu kadar lipofilik tabakalarda da çözünebilen ve aynı zamanda küçük molekül ağırlığına sahip bir ilaç cilt bariyeri boyunca en iyi geçirgenliğe sahiptir (36,42). Deneysel kanıtlar dermal emilimin sadece en üst cilt tabakası olan stratum korneuma (36,42) bağlı olabileceğini fakat ilacın kimyasal özelliği, uygulama bölgesi ve cildin koşulları gibi çoklu özelliklerin de dermal emilimi etkileyebileceğini göstermektedir (36,43).

Duragesic® uygulamasını takiben sistem altındaki ciltten fentanil emilime uğrar, cildin üst tabakalarında konsantre olur ve sistemik dolaşıma katılır. Fentanilin serum tepe konsantrasyonları uygulama sonrası 24 ve 72 saatler arasında oluşur. Bazı dizisel 72 saat uygulamaları sonrası hastalar fentanilin cilt geçirgenliğindeki ve vücut klirensindeki bireysel değişiklikler ile belirlenmiş kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır ve muhafaza edilir. Sistemin sökülmesi sonrası, serum fentanil konsantrasyonları 17 saat içinde %50 düşerek aşamalı olarak azalır (40).

Fentanilin plazma protein bağlama kapasitesi ilacın iyonizasyonu ile azalır. pH değişiklikleri plazma ve santral sinir sistemi arasındaki dağılımını etkiler. İskelet kası ve yağ dokusunda birikerek kana yavaşça salınır. Ortalama dağılım hacmi 6L/kg'dır. Fentanil,

insan sitokrom P450 3A4 izoenzim sistemi yoluyla metabolize olmaktadır. İnsanlarda, başlıca oksidatif N-alkilasyon aracılığıyla maddesel olarak ilacın aktivitesine katkıda bulunmayan norfentanile ve diğer inaktif metabolitlere metabolize olduğu görülmektedir. İntravenöz fentanil uygulamasının 72 saati içinde dozları yaklaşık %75'i çoğunlukla metabolit olarak, %10'undan azı değişmemiş ilacı temsil edecek şekilde idrarla atılır. Dozun %9'u metabolit olarak feçesle atılır. Plazmadaki fentanilin bağlanmamış fraksiyonları için ortalama değerler %13 ile %21 arasında tahmin edilmektedir.

2.4.4. NONSTEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri farklı, heterojen bir gruptan oluşur. Araşidonik asidin prostoglandinlere dönüşünü inhibe eden nonsteroidal anti-inflamatuvar ajanlar ağrıyı başlatan periferik mekanizmaları sınırlar. Bu ajanlar direkt doku inflamasyonu ile torasik, abdominal veya diğer cerrahi işlemler uygulanacak olan hastaların postoperatif ağrı tedavisinde narkotik gereksinimini azaltırlar. Aynı bileşikler ağrı sinyallerinin spinal korda geçişini modüle etme rolüne de sahiptirler.

Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar etkilere sahip bu ajanlar opiyatlardan farklı olarak bağımlılığa ve toleransa neden olmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına hafif ile orta şiddetli ağrılarda ya da opioidler veya diğer adjuvanlarla kombine edilerek şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde kullanılır (44).

Nonselektif klasik NSAİ ilaçlar gastrointestinal ülserasyona (45), platelet fonksiyonlarında ve hemostazda bozulmaya neden olabilirler (46). Ayrıca hipertansiyon ve ödeme yol açabilirler ve riskli olgularda nefrotoksiktirler (46).

İnsan dokusu DNA'sında COX-1 1991'de, COX-2 1992'de tanımlanmıştır (47,48). Son zamanlarda toksisitesi sınırlı olan, nonspesifik NSAİİ'lara benzer etki sağlayan rofekoksib, selekoksib gibi COX-2 spesifik inhibitörleri geliştirilmiştir (49-51). Bu ilaçların çeşitli cerrahi girişimlerde analjezik ve opioid koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda NSAİİ'ların santral nosiseptif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Günümüzde NSAİİ'ların tek başına veya opioid ajanlarla birlikte postoperatif ağrı tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır (49,50). Belirgin bir kontraendikasyon yoksa NSAİİ'lar hafif veya orta derecedeki postoperatif ağrının kontrolünde tercih edilirler. İnflamasyon ve ağrıya yol açan

lokal mediyatörlerin doku seviyesinde inhibisyonu ve periferel sensitizasyonun önlenmesi ile analjezik etki oluşturur. Bununla birlikte, santral olarak spinal kordda COX inhibisyonu ile postoperatif periferel enflamasyondan kalkan nöronal uyarıların azaltılması da bu etkide rol oynayabilir (50,51). Nonspesifik ajanlar gastrik koruma, platelet fonksiyonunda rol oynayan COX-1 ve indüklenabilir proinflamatuvar form olan COX-2'nin her ikisini de bloke eder. Bu nedenle COX-1'i inhibe eden ajanların kanamada artış, yara iyileşmesi ve kemik füzyonunda gecikme vb. etkileri postoperatif kullanımlarını sınırlar (46).

Genellikle NSAİİ'lar multimodal rejimlerde preemtif başlanıp postoperatif dönemde de sürdürölmektedir. NSAİİ'lar opioidlerle kombine uygulandığında iyi bir analjezi sağlar ve opioid koruyucu etkiye sahiptirler. Bu durumda opioidlere bağı yan etkiler azalır.

LORNOKSİKAM

Lornoksikam, oksikam grubundan (52) diğör oksikamlar ile benzer farmakolojik profile sahip, piroksikamdan 10 kat daha güçlü, oral ve parenteral uygulanabilen analjezik, anti-inflamatuvar ve antipiretik etkili yeni bir nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçtır (53).

Diğör NSAİİ ilaçlar gibi COX inhibisyonu yoluyla PG sentezini inhibe eder ancak 5-lipooksijenaz'ı inhibe etmez. İnsanda lornoksikam'ın inhibitör potens oranı: 0,6' dır (52). Lornoksikam invitro olarak ratların polimorfonükleer lökositlerinde PGD₂ inhibisyonunda tenoksikamdan 100 kat daha etkin bulunmuştur (53).

Hızlı eliminasyonu, kısa plazma yarılanma ömrü (3–5 saat) ile postoperatif dönemde kullanımı uygun bulunmuştur (54). Lornoksikam morfin kadar etkili ancak laminektomi veya diskektomilerde hasta kontrollü analjezi (HKA) ile intravenöz olarak verildiğinde orta dereceli postoperatif ağrı tedavisinde morfinden daha iyi tolere edilebilir bulunmuştur (55).

Ayrıca, yara infiltrasyonunda lokal anesteziyelere eklenen lornoksikam postoperatif ağrı kontrolü ve hasta konforunu artırır, ve yalnızca lokal etkileri olan ilaçlarla karşılaştırıldığında opioid ihtiyacını azaltır (56).

2.5. KARDİYAK CERRAHİDE AĞRI

Cerrahi ya da travmatik yaralanma, periferik ve santral sinir sisteminde değişiklikler başlatır. Bu değişiklikler terapötik olarak analjezi seviyesini artırmaya yöneltir. Yetersiz postoperatif analjezi ya da kontrolsüz perioperatif cerrahi stres cevap tüm major organ sistemlerinde potansiyel olarak patofizyolojik değişiklikleri başlatarak postoperatif morbiditeyi etkileyebilir (57).

Kardiyak cerrahi geçiren hastaların preoperatif olarak daha şiddetli postoperatif ağrıya eğilimlerinin olduğu tecrübelerle gösterilmiştir. Gerçekten de kardiyak cerrahi sonrası ağrı çok şiddetli olabilir. Ağrı; insizyon bölgesi, intraoperatif doku retraksiyonu ve diseksiyonu, vasküler kanülasyon bölgeleri, ven çıkartılan bölgeler ve göğüs tüpleri gibi pek çok bölgeden kaynaklanabilir (27,58). Cerrahi olarak internal mammarian arter eksplorasyonu yapılan hastalarda postoperatif ağrının şiddeti daha fazla olabilir. Yapılan prospektif bir klinik araştırmada median sternotomi ile kardiyak cerrahi uygulanan 200 ardışık hastada postoperatif ağrının yeri, dağılımı ve şiddeti değerlendirilmiştir (58). Araştırmacılar ağrının şiddetini 1. gün en fazla 3. günde en düşük seviyede tespit etmişlerdir. Ağrının dağılımı postoperatif dönemde değişkenlik göstermemekle birlikte, lokalizasyonunda değişiklikler saptanmıştır. Kardiyak cerrahi sonrası görülen postoperatif ağrıya katkısı bulunan major faktörlerden biri de toraks kafesindeki kırıklardır (59,60). Ağrının şiddetini etkileyen bir başka faktör ise hastanın yaşıdır. Genç hastaların 60 yaşın üzerindeki hastalara göre daha şiddetli ağrı tarifledikleri gözlenmiştir (58).

Kardiyak cerrahi sonrası kalıcı ağrı nadir görülmesine rağmen problemlili bir durumdur (57,58). Sternotomi sonrası gelişen kalıcı ağrı; doku yaralanması, interkostal sinir hasarlanması, skar oluşumu, kosta kırıkları, sternal enfeksiyon, paslanmaz çelik tel sütürler ve kostakondral ayrılma gibi pek çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kalıcı ağrı gelişimi yönünden genç hastalar daha yüksek riske sahiptir. Kronik postoperatif ağrı sendromlarının gelişimi, akut postoperatif ağrının şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (58).

Kardiyak cerrahi sonrası görülen ağrıda en önemli orijin göğüs duvarı olmakla birlikte ven greftlerinin çıkartıldığı bölgeler de önemli yer tutmaktadır. Ancak bu bölgelerden kaynaklanan ağrı insizyonel ağrının azaldığı geç postoperatif dönemde hastanın mobilize olmasıyla karşımıza çıkmaktadır (57).

Postoperatif ağrı tedavisi konusunda hasta memnuniyeti daha çok beklenen ve tecrübe edilen ağrının karşılaştırılması ile ilgilidir. Kardiyak cerrahiye alınan hastalar karşılaştıkları postoperatif ağrının bilincindedir ve gerçekte maruz kaldıkları ağrıdan muhtemelen daha şiddetli olacağını düşündükleri bir ağrıya kendilerini hazırlamışlardır (27). Yeterli postoperatif analjezi sağlanması şartıyla hastaların memnuniyeti sadece anesteziistlerin değil, diğer sağlık çalışanlarının da temel amacı olmalıdır (57).

Postoperatif dönemdeki kontrol edilemeyen stres cevabla ilişkili yetersiz analjezi pek çok istenmeyen hemodinamik (taşikardi, vasokonstriksiyon, hipertansiyon gibi), metabolik (artmış metabolizma), immünolojik (bozulmuş immün cevap) ve hemostatik (trombosit aktivasyonu) değişikliklere öncülük edebilir. Kardiyak cerrahi yapılan hastalarda perioperatif miyokardiyal iskemi en sık erken postoperatif dönemde gözlenir ve iyileşme ile ilişkilidir. İntraoperatif olarak kardiyopulmoner *bypass* başlaması ile stres yanıt hormonlarında artış yetersiz analjezi ile birlikte erken postoperatif dönemde miyokardiyal iskemiyeye katkıda bulunabilir (61). Öte yandan kardiyak sempatik sinir aktivasyonu ile koroner kan akımı ve miyokardiyal oksijen tüketimi arasındaki denge bozularak postoperatif miyokardiyal iskemi riski artabilir (62). Bu nedenlerden dolayı kardiyak cerrahi sonrası erken postoperatif dönemde yeterli analjezi stres yanıtta azalma ile birlikte potansiyel olarak morbiditeyi azaltır ve yaşam kalitesini artırır (62,63).

Günümüzde postoperatif ağrının mekanizmaları ile analjeziklerin farmakolojik özellikleri daha iyi anlaşılmış olmakla birlikte postoperatif analjezi halen etkin olarak sağlanamamaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde farmakolojik ajanlardan opioidler ve lokal anesteziikler ana rolü üstlenir. Lokal anesteziik infiltrasyonu, sinir blokları, opioidler, nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar, alfa adrenerejik ajanlar, intratekal ve epidural teknikler gibi pek çok teknik postoperatif analjezi tedavisinde yer almıştır. Bu teknikler avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Median sternotomi yapılan hastalarda insizyon bölgesine yerleştirilen kateter yoluyla verilen lokal anesteziikler artmış analjezi, erken mobilizasyon ve azalmış hastanede kalış süresi sağladıkları için ümit verici görünmekle birlikte enfeksiyon ve doku nekrozuna yol açabildikleri için kullanımları halen tartışmalıdır. İnterkostal, intraplevral ve paravertebral sinir blokları ise diğer analjezik yöntemlerle desteklenme gereksinimleri nedeniyle yetersiz bulunmaktadır.

Nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar ve siklooksijenaz inhibitörleri tedavide etkin olmakla birlikte gastrik mukozal bariyer ve renal fonksiyonlarda bozulma, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, sternal yara yeri enfeksiyonu, tromboembolik komplikasyonlar gibi istenmeyen ciddi yan etkileri nedeniyle kardiyak cerrahi sonrası ağrı kontrolünde yaygın olarak kullanımından kaçınılmaktadır (57,64). Kanıtlanmış olmamasına rağmen asetaminofen, kardiyak cerrahi sonrası ağrı tedavisinde güvenle kullanılabilir, opioid olmayan bir analjezik tercihi için uygundur, çünkü trombosit agregasyonunu ve renal fonksiyonları (65) nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar kadar baskılamaz (66). Alfa-adrenerjik-agonistler kardiyak cerrahi sonrası analjeziyi ve miyokardiyal iskemi riskini azaltarak hemodinamik stabilite sağlamakla birlikte derin sedasyon, bradikardi ve sistemik vasküler rezistansta azalma yaparak hemodinamik bozulmaya da neden olabilirler (57).

Uzun yıllardır kardiyak cerrahi sonrası postoperatif ağrı tedavisi yönetimi başlıca parenteral opioidlere dayanmaktadır. Ancak, opioidler etkili analjezikler olmalarına rağmen, kullanımları ile aşırı sedasyon, solunum depresyonu, biliyer spazm, gastrointestinal motilitenin depresyonu, postoperatif bulantı ve kusma gibi bir dizi yan etkilere de neden olabilir. Ağrı tedavisinde opioid tüketimi, opioid olmayan analjeziklerle kombine edilerek anlamlı ölçüde azaltılabilir (64).

2.5.1. KARDİYAK CERRAHİ SONRASI AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ

Kardiyak cerrahi sonrası ağrı tedavisindeki gelişmeler, hastaların postoperatif dönemde ventilatöre ve yoğun bakım desteğine gereksinim duydukları süreyi azaltmıştır. Buna karşılık reoperasyonların, acil girişimlerin artması, artık daha çok sayıda yaşlı, eşlik eden kardiyak ve sistemik hastalığı bulunan hastaların ameliyata alınması postoperatif analjezi ve sedasyon oluşturmak için kullanılan standart yöntemlerde değişiklik yapılmasına neden olmaktadır. Bu hastalardaki kronik kalp yetersizliği, hepatik konjesyona ve renal bozukluklara neden olarak ilaç metabolizmalarını da değiştirebilmektedir. Bu nedenlerden dolayı postoperatif hastaların heterojen bir grup oluşturduğu, sedatif ve analjezik gereksinimin her hasta için farklı olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Parenteral uygulamalar

Kardiyak cerrahi sırasında kullanılan anestezi yöntemlerinin pek çoğunda, analjeziklerin etkisi postoperatif dönemde devam etmekte ve analjezik gereksinimini azaltabilmektedir. Minimal hemodinamik değişikliğe neden olması nedeniyle yüksek doz opioid anestezisi popüler bir teknik olmayı sürdürmektedir. Bu yöntem postoperatif dönemde de yoğun bir analjezi ve sedasyon sağlamaktadır. Lokal anestezikler veya spinal opioidlerin etkileri de postoperatif dönemde devam edebilmektedir (67).

Erken postoperatif devrede hızlı bir analjezi oluşturulmak istenirse, opioidler sıklıkla küçük bolus dozlarda İV olarak verilir. Analjeziklerin intravenöz uygulaması ile maksimum konsantrasyona, oral veya İM uygulamadan çok daha önce ulaşılır. Ancak, aralıklı enjeksiyonlar plazma konsantrasyonunda büyük dalgalanmalar oluşturur. Plazma seviyesinin hızla düşmesi ile analjezik etki kısa sürebilir. Bu nedenle devamlı İV infüzyon kullanılır. Çabuk etkili lipofilik opioidler (fentanil, alfentanil ve sufentanil) devamlı IV infüzyon şeklinde uygulandığında morfine tercih edilir.

Yoğun bakımda ağrı kontrolü için kullanılmakta olan temel ilaçlardır. Kardiyak cerrahi sonrasında hala en sık kullanılmakta olan opioid morfindir. Meperidin, bronkospazma eğilimi olan olgularda morfine iyi bir alternatiftir. Fentanil, alfentanil ve sufentanil gibi daha yeni opioidlerin etkileri, morfinden daha hızlı başlar ve daha kısa sürer. Remifentanil, etki süresi çok kısa olan sentetik bir opioiddir. Kardiyak anestezi için intraoperatif dönemde kullanılabildiği gibi postoperatif dönemde yoğun bakımda analjezik olarak da kullanılabileceği bildirilmektedir. Benzodiazepinler, analjezik özellikleri olmamasına karşın opioidlerin analjezik güçlerini artırarak analjezik gereksinimini azaltırlar. Kardiyak cerrahi sonrası erken postoperatif dönemde opioid-benzodiazepin kombinasyonu, analjezi ve amnezi sağlar.

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, yoğun bakımda kardiyak cerrahi hastalarında sıkça kullanılmaya başlanan ilaçlardır. Kas-iskelet ağrılarında etkili, opioidlerle sinerjistik etki gösteren bir ilaç grubudur. Erken dönemde multimodal analjezi protokollerinin bir parçası olarak, ilerleyen günlerde ise tek başına analjezi sağlamada etkili bulunmuştur. Kardiyak cerrahi sonrasında renal fonksiyonların bozulduğu durumlarda kullanımına dikkat edilmelidir.

Bölgesel yöntemler

Koroner arter cerrahisi sonrası postoperatif analjezide parenteral opioidlerin kullanılması ile birlikte sedasyon, solunum depresyonu, bulantı ve kusma, gastrointestinal fonksiyonun depresyonu gibi yan etkiler görülebilir. Bu çekinceler ile opioidlerden sakınılarak bölgesel yöntemler ile de etkin bir analjezi elde edilebilir.

Intratekal analjezi: Morfin, uzun etki süresi ve güvenilir etkisi nedeniyle intratekal uygulama için en popüler ajandır. Lipid çözünürlüğü daha fazla olan opioidlerin intratekal kullanımı etkinin daha yoğun olmasını sağlarsa da etki kısa süreceğinden epidural kateter kullanımını gerektirir. Intratekal morfin uygulamasının bir diğer avantajı da lomber bölgeden uygulanması ile torakal bölgedeki bir ağrıyı kontrol edebilmesidir. Lipid çözünürlüğü daha yüksek olan diğer opioidler ise uygulama bölgesinde omuriliğe daha yüksek bir oranda bağlandığından bu tür bir rostral etkinin görülmesi mümkün olmayabilir.

Intratekal morfinin kardiyak cerrahi sonrasında İV morfine kıyasla daha üstün bir analjezi ve daha iyi bir hemodinamik stabilite sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Torakotomiden sonraki ağrı kontrolünde de etkin olup postoperatif respiratuvar fonksiyonu düzelttiği gösterilmiştir (57).

Intratekal opioid kullanılan olguların anestezisinde yüksek doz opioid uygulamasından kaçınılması uygun olur. Bu olgularda postoperatif ağrı kontrolünde morfin kullanılabilir. Oluşabilecek orta dereceli bir hiperkapni kabul edilebilir (68). Ayrıca, kardiyak cerrahi olgularında dura ponksiyonuna bağlı baş ağrısı bildirilmemiştir.

Pediyatrik olgularda intratekal morfin kullanımı da mümkündür. Torasik ve üst abdominal cerrahi geçiren pediyatrik olgularda intratekal morfin (0.02 mg/kg) uygulaması ile 15 saat yaklaşık süreyle etkili bir postoperatif analjezi elde edilmektedir (69).

Epidural analjezi: Epidural analjezi kullanımı ile günlerce sürdürülebilir, titre edilebilir, mükemmel bir ağrı kontrolü sağlanabilir. Yöntemin yararları arasında sedatif gereksiniminin azalması, daha iyi bir ağrı ve stres yanıt kontrolü, pulmoner ve barsak fonksiyonlarında düzelme, erken trakeal ekstübasyon sayılabilir. Bu özellikleri nedeniyle postoperatif yoğun bakım olgularında popüler bir tekniktir. Bu genel yararların yanı sıra

epidural analjezi, koroner arter hastalarında ve koroner arter cerrahisinde birçok ek avantaj sağlar. Koroner kan akımını artırır, miyokardın oksijen tüketimini azaltır, “miyokardiyal stunning”den iyileşmeyi hızlandırır ve diastolik fonksiyonu iyileştirerek miyokard fonksiyonunu düzeltir (70-72).

Bilinen birçok faydasına rağmen kardiyak cerrahi için nöroaksiyel uygulamalarda çekinceler devam etmektedir. Yöntem; dural ponksiyon, sinir hasarı ve intravasküler enjeksiyon riskleri taşır. Epidural bir vasküler yırtılmadan sonra pıhtı formasyonunun yetersiz olması, epidural hematoma ile sonuçlanabilir. Kısa süreli epidural kateterizasyon uygulanan olgularda epidural enfeksiyon riskinin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli kateterizasyon ise, immünoşüpresyon, kateterizasyon yerindeki enfeksiyon, epidural abse formasyonu şansını arttırmaktadır. En korkulan komplikasyon hematomaya bağlı gelişen kalıcı nörolojik hasardır (73). Lomber ponksiyon ile heparinizasyon arasındaki süre önemlidir. Bu süre fraksiyone olmayan heparin kullanan hastalarda 4 saat, düşük molekül ağırlıklı heparin kullananlarda profilaksi amaçlı ise 12 saat ve terapötik amaçlı ise 24 saat, fondaparinux kullananlarda 36-42 saat, clopidogrel kullananlarda ise >7 gün olarak bildirilmektedir. Aspirin için zorunlu bir süre yoktur, kumadin kullananlarda ise INR < 1.4 olması beklenir (74). Her durumda tüm hastaların postoperatif dönemde nörolojik komplikasyon yönünden değerlendirilmesi zorunludur.

Lomber ve torasik epidural kateter yerleştirilmesi, çocuklarda erişkinlere kıyasla daha güçtür. Ancak, duranın zedelenmesine bağlı olarak ortaya çıkan baş ağrısı ise pediatrik olgularda nadirdir. Küçük çocuklarda kaudal kanaldan yerleştirilen epidural kateterin lomber veya torasik bölgeye ilerletilmesi ile postoperatif analjezi sağlanabileceğini bildiren bazı yayınlar bulunmaktadır (75,76). Şu anki veriler ile bölgesel anestezinin pediatrik kalp cerrahisindeki yeri, erken ekstübasyon ve stres cevap üzerinde sağladığı olası avantajları ile sınırlıdır. Ameliyat sonrası morbidite ve mortalite üzerine etkisi ise henüz bilinmiyor.

Gunter ve Eng (76), bupivakainin epidural kullanımı için bir yükleme dozu saptamışlardır: $0.05 \text{ mg} \times \text{kg} \times \text{segment sayısı}$. PDA ligasyonu dahil olmak üzere torasik girişim uygulanan çocuklarda %0.175 bupivakain ile 1:200.000 epinefrin kombinasyonunun 0.15 mL/kg/sa hızda kullanımının yeterli postoperatif analjezi sağladığı bildirilmiştir (76).

2.5 mg/kg bolus doz bupivakain, toksik düzeylere (4 µg/ml) ulaşmaksızın yeterli analjezi sağlar. Kaudal kateter aracılığıyla 1.25-2.5 mg/kg/st bupivakain infüzyonu yapılan bir çocukta nöbet geliştiği bildirildiğinden bebeklerde 0.2-0.4 mg/kg/st gibi daha düşük dozlar önerilmektedir (77). Yeterli etkiyi sağlamak için opioid kombinasyonu uygulanabilir (76). Morfin ve fentanil bu amaçla kullanılan en popüler opioidlerdir. Kaudal morfin uygulaması için 75 mcg/kg'lık bir doz seçilebilir. Lokal anestezi toksisite riskini azaltmak için opioidlerle kombinasyonu; solunum depresyonu, kaşıntı, bulantı-kusma ve üriner retansiyon gibi yan etkileri de beraberinde getirir.

İnterkostal sinir blokları: Torakotomi uygulanan pediyatrik olgularda cerrahi sırasında ya da postoperatif dönemde uygulanan interkostal sinir blokları önemli miktarda analjezi sağlar. İnterkostal aralığa uygulanan bupivakainin (2-4 mg/kg) plazma konsantrasyonu, hızlı absorpsiyon nedeniyle çocuklarda erişkinlere kıyasla daha çabuk yükselir. Ayrıca çocuklarda interkostal bupivakainin volüm distribüsyonu daha büyük, klirensi de daha hızlıdır. PDA ligasyonu uygulanan çocuklarda interkostal sinir bloğu, postoperatif analjezik gereksinimini azaltmaktadır. Bu yöntemin dezavantajı ise yararlı etkisinin süre ile sınırlı olmasıdır. Diğer nedenlerden ötürü postoperatif dönemde ağır sedatize olan hastalarda da interkostal blok avantajını kaybeder. İşlemin cerrahi sırasında göğüs kapatılmadan önce görerek yapılması da mümkündür.

İntraplevral kateterler: Torakotomi insizyonunun hemen altından posteriorde 18-gauge Tuohy iğnesinin içinden geçirilerek intraplevral mesafeye yerleştirilen 20-gauge kateter yardımıyla intraplevral kaviteye lokal anestezi infüzyonu analjezi sağlayabilir. Bu yöntem aorta koarktasyonu onarımından sonra başarı ile kullanılmıştır (78). Ancak göğüs tüpü ile önemli miktarda lokal anestezi kaybı olması, yeterli analjezinin sürdürülmesini pek çok olguda güçleştirebilir.

Diğer analjezik yöntemler

İnhalasyon analjezisi ve sedasyonu olarak *azot protoksit* (N₂O) postoperatif kardiyak olgularda ağrı kontrolünde kullanılmıştır. Etkin bir sedasyonun avantajlarını taşıyan ve geri dönüşlü etkileri gibi avantajlarının yanısıra miyokard üzerinde depresan etkisi, pulmoner hipertansiyon riski taşıması, ekstrakorporeal dolaşımı takiben residüel hava kabarcıklarının hacmini arttırabilmesi, uzun süreli kullanımında kemik iliği supresyonu oluşturabilmesi,

yanlışıyla %100 N₂O kullanılması durumunda fatal olabilmesi gibi önemli dezavantajları bulunmaktadır. Ayrıca postoperatif kardiyak olgular hipoksiye meyillidir ve inspire edilen oksijen konsantrasyonunda N₂O kullanımı gerekçesiyle yapılacak bir azaltılmayı tolere edemeyebilirler. Buna karşılık %50 oksijen ve N₂O karışımının (Entonox), göğüs drenlerinin çıkarılması ve fizyoterapi esnasında kullanılabileceği bildirilmiştir (79).

İzofluran %0.8-1 konsantrasyonda kullanıldığında yoğun bakım olgularında sedasyon oluşturabilen bir volatil ajandır. Etkisinin hızlı başlaması, hemodinamik etkilerinin minimal ve hemen geri döndürülebilir olması, eliminasyonunun hepatik ve renal fonksiyondan bağımsız olması avantajlarını taşır. Etkisi, midazolam ve propofol ile karşılaştırılabilecek kalitededir. Ancak hipotansiyona neden olabilir, uzun süreli kullanımında halüsinasyonlar ve periferik nöropatlere neden olabilir. Çevre kirliliğine neden olması, bir vaporizatör, uygun bir ventilatör ve solunum devresi gerektirmesi gibi dezavantajları vardır (79,80). Fizyoterapi sırasında ventilatörün diskoneksiyonu, trakeal aspirasyon veya nebulizasyon sırasında uygulamanın kesintiye uğraması da diğer sorunlar arasında olup hastanın uyanmasına neden olabilir. Bu dönemde hastanın yeniden sedasyonu daha yüksek konsantrasyonlar gerektireceğinden hemodinamik yan etkileri de daha büyük olacaktır.

Lateral torakotomilerden sonra ağrı kontrolü için başarı ile kullanılan *intrapleural blok* (78), median sternotomilerde bilateral blok gerektiğinden uygun bir yöntem değildir. Bazı çalışmalarda göğüs drenleri yoluyla lokal anesteziklerin başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir.

Kriyoanaljezi periferik sinirlerin -60°C'de sıvı nitrojenle dondurulması işlemidir. En sık torakotomi sonrası ağrıyı gidermek için kullanılır.

Trakeal ekstübasyon sonrasında analjezi

Trakeal ekstübasyon sonrasında sedatif ilaçlar nadiren kullanılmaktadır. Buna karşılık ağrı, değişik şiddetlerde olmakla birlikte sıklıkla devam etmektedir. Ayrıca, kısa süreli ağrılı girişimlerde (göğüs dreninin çıkarılması gibi) opioidler gerekebilir.

Hasta kontrollü analjezi (HKA) akut postoperatif ağrı ile mücadele ederken izlediğimiz çok geniş bir çerçevedeki analjezik gereksinimine uyum sağlayabilmek için geliştirilmiş

bir sistemdir. Postoperatif analjezik gereksinimi; yaşa, ağrının kaynağına, kişinin deneyimlerine göre değiştiğinden, modifiye infüzyon pompası aracılığı ile hastanın kendi kendine analjezi uygulamasına dayanan bu yöntemin, klasik yöntemlere göre daha etkili olduğu bildirilmektedir. Bu uygulama ile minimum etkili analjezik konsantrasyona çabuk ulaşılabildiği gibi bu sürenin uzun süre devam ettirilebilmesi de mümkündür. Titre edilen bir yükleme dozunu takiben idame infüzyon tarafından oluşturulan analjezi, minimum etkili analjezik konsantrasyon sağlandığı sürece devam eder(81).

Opioid uygulamasındaki diğer yöntemlerin tersine, hasta kontrollü analjezide, hasta yeterli analjeziyi sürdürmek için gerekli olan dozu kendisi belirler. Optimum plazma konsantrasyonu, hastanın subjektif gereksinimini tatmin ederken ağrıyı geçirmek için aşırı doz kullanımını önler. Birçok araştırmacı, hastaların kendi kendilerine uyguladıkları opioidlerin etkin dozda titre edildiğini ve yeterli bir analjezi oluşturduğunu bildirmiş ve bu uygulama ile total doz gereksiniminin İM uygulamaya göre çok daha az olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca ağrı tedavisine hastanın kendisinin de katılması olayın psikolojik boyutunu da olumlu etkiler. Kardiyak cerrahi sonrası orta derecede veya ciddi ağrısı olan olgular için hasta kontrollü opioid infüzyonları uygun bir seçenek olmaktadır. Bu yöntemle morfin ve alfentanil kullanımının etkili analjezi ve minimal yan etki oluşturduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır (82).

Postoperatif ajitasyonun tedavisinde ilk basamak ağrı kontrolüdür. Kullanıma hazır opioidlerin mevcudiyeti, hafif hiperkarbiye artık daha fazla izin veriliyor olması, kardiyak cerrahi sonrasında ağrı tedavisinde daha esnek olunması şansını vermektedir. Bu dönemde renal ve gastrik yan etkilerini akılda tutmak kaydıyla nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar da ağrı tedavisinde yer alabilmektedir. Nöroaksiyel teknikler ise, bu olgularda kullanımlarının hala tartışmalı olmasına karşın mükemmel analjezi sağlamakta, erken ekstübasyonu kolaylaştırmaktadır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulları'nın (21/06/2006 tarih ve KA06/137 nolu) onayı alındıktan sonra elektif olarak KABG cerrahisi uygulanacak, 40-70 yaş arası (ASA II-III) 50 hasta prospektif, randomize, çift-kör düzende çalışmaya alındı. Sol ventrikül atım oranı (LVEF) $\leq$ %35 olan, opioid kullanım ve/veya allerji öyküsü olan, serebrovasküler hastalık, renal yetmezlik veya KOAH öyküsü olan, vücut kitle indeksi (BMI) $\geq$ %30 olan, birlikte kapak cerrahisi uygulanan, acil cerrahi uygulanan, ameliyat sonrası reoperasyona giden, fazla miktarda kan transfüzyonu ve/veya yüksek inotrop ihtiyacı olan, uzamış mekanik ventilasyona maruz kalan, kardiyopulmoner *bypass* (KPB) kullanılmadan KABG cerrahisi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ameliyat öncesi yapılan preoperatif değerlendirmede hastalar ameliyat sonrası ağrı değerlendirilmesi ve tedavisi konusunda bilgilendirilerek izinleri alındı. Premedikasyon amacıyla ameliyat öncesi gece 40 mg famotidin (Famodin[®], İlsan) ile 10 mg diazepam (Diazem[®], Diva) ve ameliyat sabahı cerrahiden 30 dakika önce 5 mg midazolam (Dormicum[®], Roche) oral yoldan verildi. Ameliyat öncesi standart olarak 8 saat açlık süresi uygulandı. Çalışma yürütücüsü tarafından hastalara ameliyat sonrası ağrı kontrolü ve tedavisi konularında bilgi verilerek bilinçlenmeleri sağlandı.

Tüm hastalar ameliyat odasına alındıktan sonra beş derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), non-invaziv kan basıncı ile standart monitörizasyon yapıldı ve başlangıç ölçümleri kaydedildi. Hastaların tümünde anestezi yönetimi aynı protokol ile sağlandı. Anestezi indüksiyonu intravenöz olarak 0.3 mg/kg etomidat (Hypnomidate[®], Sanofi-Doğu), 5-10 µg/kg fentanil sitrat (Fentanyl[®], Sanofi-Doğu), 0.12 mg/kg vekuronyum bromid (Norcuron[®], Organon) ile; idame ise O₂/hava içerisinde %0.7-1.0 izofluran (Forane[®], Abbott) ve 10 µg/kg/saat hızda İV fentanil infüzyon ile sağlandı. Standart başlangıç monitörizasyona ek olarak invaziv arteriyel (sağ radyal arter) ve venöz (sağ internal jugüler ven) basınç ölçümleri, end-tidal CO₂, nazofaringeal ve rektal probalar ile santral sıcaklık ölçümleri ve idrar çıkışı takipleri yapıldı. Tüm hastalarda ameliyat süresince renal dozda dopamin (2 µg/kg/dak) uygulandı ve intraoperatif gereksinimi olduğunda ilk tercih ajan olarak dozu artırıldı. Tüm hastalarda

cerrahi ve KPB teknikleri de standart tutuldu. Median sternotomi gerçekleştirildi ve sol İMA (internal mammarian arter), radyal ve safen greftleri kullanıldı.

Hastalar cerrahinin bitiminde, yoğun bakım ünitesine transfer edilmeden hemen önce, çalışmaya dahil olmayan bir anesteziist tarafından sol koltuk altına yakın göğüs bölgesine yapıştırılan transdermal ilaca göre randomize olarak iki gruba ayrıldı:

Grup 1 (n=25): transdermal plasebo yama

Grup 2 (n=25): transdermal fentanil yama (Duragesic® 100µg, Janssen, Belçika)

Aynı zamanda tüm hastalara bazal infüzyon olmadan kilit süresi 5 dakika ve bolus doz 10 µg olacak şekilde intravenöz HKA (hasta kontrollü analjezi) programı ile İV fentanil başlandı. Ayrıca yine tüm hastalara 48 saat boyunca 12 saat aralıklarla İV 8 mg lornoksikam (Xefo®, Abdi İbrahim) verildi.

Tüm hastalar intraoperatif dönemde ve postoperatif 48 saat süre ile çalışma yürütücüsü tarafından takip edildi ve aralıklı olarak izlenen parametreler kaydedildi. Dikkat edilmesi gereken noktalar olarak “ilaç yaması”nın ıslatılmaması, 48 saat süre ile çıkarılmaması, anestezi bölümüne haber verilmeden protokol dışı ek analjezik uygulanmaması yoğun bakım ekibine vurgulandı. 48. saat sonunda “ilaç yaması” çıkarıldı ve çalışma sonlandırıldı. Hastaların ağrı kontrolü için HKA ile verilen İV fentanil uygulamasına devam edildi.

Kaydedilen parametreler:

Çalışma süresince izlenen ve kaydedilen parametreler olarak hemodinamik ve solunumsal ölçümler, ağrı ve sedasyon skorları, stres yanıtın değerlendirilmesi için yapılan hormonal ve metabolik ölçümler ve diğer verilerin kayıt zamanları aşağıda verilmiştir:

1. Hemodinamik ve solunumsal değerlendirme

▪ Parametreler

Sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncı; kalp atım hızı, solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu

▪ Ölçüm zamanları

- Ameliyatın başında, anestezi indüksiyonundan sonra ve ameliyat bitiminde

- o Postoperatif 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 30, 36, 42 ve 48. saatlerde

2. Ağrı değerlendirmesi

■ Parametreler

- o *Pain Intensity Score* (PIS): Mekanik ventilasyon devam ederken gözlemcinin verdiği ağrı skoru (1-ağrı yok; 2-hafif ağrı; 3-orta ağrı; 4-şiddetli ağrı; 5-korkunç ağrı; 6-dayanılmaz ağrı)
- o *Numerical Rating Scale* (NRS): İstirahat ve öksürük ile hastanın değerlendirdiği ağrı şiddeti (0-ağrı yok, 10-dayanılmaz ağrı)
- o Ramsay sedasyon skoru (1-uyuyor; 2-uyanık ve sakin; 3-huzursuz; 4-çok huzursuz; 5-şiddetli huzursuz, dezoryante)
- o HKA ile tüketilen toplam fentanil miktarı (Postoperatif 24. saatte ve 48. saatte)

■ Ölçüm zamanları

Ramsay sedasyon skoru için postoperatif 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 30, 36, 42 ve 48. saatlerde;

PIS için postoperatif 0, 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. saatlerde;

NRS için postoperatif 6. saatte başlamak üzere (hasta ekstübe olduktan sonra) 6, 8, 10, 12, 18, 24, 30, 36, 42 ve 48. saatlerde

3. Strese hormonal ve metabolik cevap

■ Parametreler

Venöz kan örneklerinde ACTH ve kortizol seviyeleri, eş zamanlı alınan arteriyel kan gazı örneklerinde de glukoz ve laktat seviyeleri ölçüldü. Normal değer aralıkları kortizol için 2.5-12.5 UG/dL, glukoz için 70-110 mg/dL ve laktat için 0.7-2.1 mmol/L olarak kabul edildi, ACTH değerleri gün içinde değişim gösterdiği için sabit bir aralık verilemedi.

■ Ölçüm zamanları

- o Anestezi indüksiyonundan hemen sonra
- o Cerrahinin bitiminde
- o Postoperatif 6. saatte
- o Postoperatif 24. saatte
- o Postoperatif 48. saatte

4. Tüm çalışma takibi süresince kaydedilen diğer parametreler ise:

- Opioid ile ilişkili komplikasyonlar: (bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu)
- Kullanılan inotropik ve antihipertansif ilaçlar
- Mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri

İstatistiksel Yöntem:

İstatistiksel analizler Windows için SPSS 11.0 (SPSS Inc. Chicago,IL) programı ile yapıldı. Hasta sayıları, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından çalışmanın planlama aşamasında hesaplandı. Örnek büyüklüğü hesaplanırken birincil parametre olarak postoperatif ilk 24 saatlik fentanil tüketimi alındı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student's t-test, oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi; grup içi karşılaştırmalarda ise Friedman ve Wilcoxon testleri kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma toplam 48 hasta ile tamamlandı. Fentanil yama grubunda (Grup II) bir hasta kanama nedeniyle acil şartlarda cerrahi revizyona alındığı için, diğer bir hasta ise protokol dışı analjezik uygulandığı için (antipiretik amaçlı metamizol) olmak üzere toplam iki hasta çalışma dışı bırakıldılar. Her iki gruptaki hastaların demografik ve cerrahi özellikleri benzerdi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalar ile ilgili demografik ve cerrahi özellikler (Ortalama $\pm$ SD)

	Grup Plasebo	Grup TD-fentanil	<i>p</i> değeri
N	23	25	
Yaş (yıl)	59.1 $\pm$ 7.2	55.6 $\pm$ 7.1	0.069
Ağırlık (kg)	80.4 $\pm$ 9.4	76.2 $\pm$ 10.1	0.114
Boy (cm)	168.4 $\pm$ 6.5	166.3 $\pm$ 8.5	0.549
VYA (m ²)	1.93 $\pm$ 0.12	1.86 $\pm$ 0.16	0.166
VKI	28.4 $\pm$ 3.5	27.5 $\pm$ 3.0	0.322
Preoperatif EF (%)	49.5 $\pm$ 6.1	47.9 $\pm$ 5.8	0.502
Preoperatif eşlik eden hastalık sayısı (n)	1.7 $\pm$ 1.1	1.6 $\pm$ 1.1	0.856
XC süresi (dak)	36.7 $\pm$ 11.8	38.9 $\pm$ 12.3	0.907
KPB süresi (dak)	79.2 $\pm$ 20.8	75.1 $\pm$ 18.4	0.606
Bypass uygulanan damar sayısı (n)	3.43 $\pm$ 1.1	3.7 $\pm$ 1.1	0.384

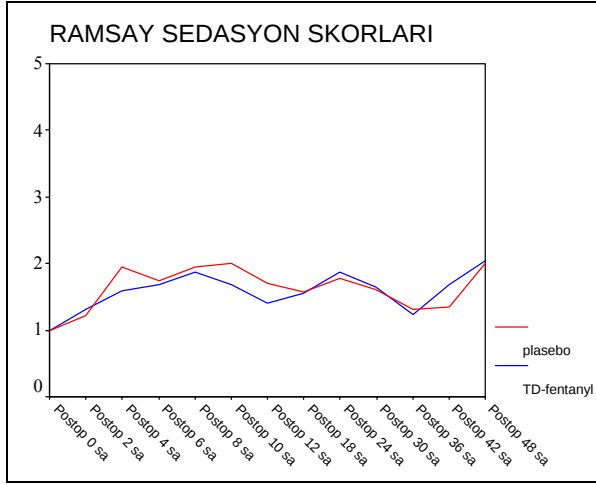
VYA: Vücut yüzey alanı; VKİ: Vücut kütle indeksi; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; XC: Aortik klemp; KPB: Kardiyopulmoner *bypass*

Hastalar mekanik ventilasyonda kaldıkları süre içinde ağrıları *Pain Intensity Score* (PIS) ile, sedasyon durumları Ramsay sedasyon skalası ile değerlendirildi. Ekstübe edildikten sonra, ağrıları NRS ile istirahat ve öksürük, sedasyon durumları ise yine Ramsay sedasyon skalası ile değerlendirildi. PIS, Ramsay sedasyon skorları ve NRS değerlendirmelerinde gruplar arasında hiçbir ölçüm zamanı için anlamlı fark bulunmadı. PIS değerleri hastalar ekstübe olana kadar tüm ölçüm zamanları için iki grupta da “1=ağrı yok” olarak değerlendirildi. Ramsay sedasyon skorları iki grupta paralellik gösterdi ve ortalama değerler tüm ölçüm zamanlarında “2=uyanık ve sakin” skorun altında seyretti (Şekil 1). Postoperatif 6. saatten sonra, ekstübe olan hastalarda değerlendirilen ağrı skorları karşılaştırıldığında, istirahat halinde kaydedilen ortalama NRS skorları iki grupta da maksimum “2.5” idi; TD-fentanil yama uygulanan hastalarda daha erken dönemde “0” skoruna ulaştı. Öksürük ile NRS skorları ise istatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte plasebo grubunda daha yüksek seyretti (Tablo 2).

Tablo 2. Hastalarda kaydedilen NRS skorları (Ortalama $\pm$ SD)

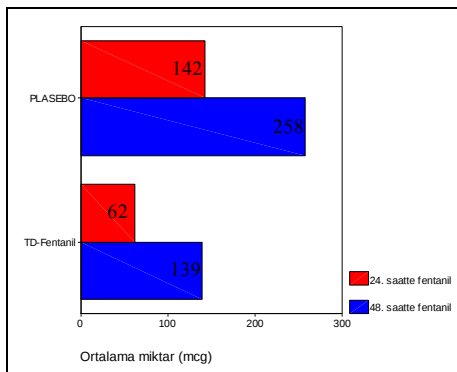
	Grup Plasebo		Grup TD-fentanil	
	İstirahat	Öksürük	İstirahat	Öksürük
Postop 6 sa	2.50 $\pm$ 0.71	5.00 $\pm$ 4.24	-	-
Postop 8 sa	2.00 $\pm$ 1.00	3.80 $\pm$ 2.59	1.38 $\pm$ 0.92	1.89 $\pm$ 1.05
Postop 10 sa	1.21 $\pm$ 1.19	2.00 $\pm$ 1.52	0.94 $\pm$ 0.90	1.59 $\pm$ 1.28
Postop 12 sa	1.10 $\pm$ 1.02	2.30 $\pm$ 1.89	1.00 $\pm$ 1.04	1.68 $\pm$ 1.41
Postop 18 sa	1.05 $\pm$ 0.90	2.18 $\pm$ 1.59	0.92 $\pm$ 1.00	1.56 $\pm$ 1.16
Postop 24 sa	0.87 $\pm$ 0.81	2.30 $\pm$ 1.82	0.72 $\pm$ 0.89	1.96 $\pm$ 1.67
Postop 30 sa	0.61 $\pm$ 0.84	1.74 $\pm$ 1.71	0.56 $\pm$ 0.77	1.36 $\pm$ 1.11
Postop 36 sa	0.43 $\pm$ 0.73	1.43 $\pm$ 1.75	0.32 $\pm$ 0.48	0.84 $\pm$ 1.07
Postop 42 sa	0.39 $\pm$ 0.58	1.43 $\pm$ 1.75	0.36 $\pm$ 0.64	1.04 $\pm$ 1.40
Postop 48 sa	0.30 $\pm$ 0.56	1.04 $\pm$ 1.52	0.20 $\pm$ 0.41	0.72 $\pm$ 1.14

$p > 0.05$. NRS: *Numerical Rating Scale*



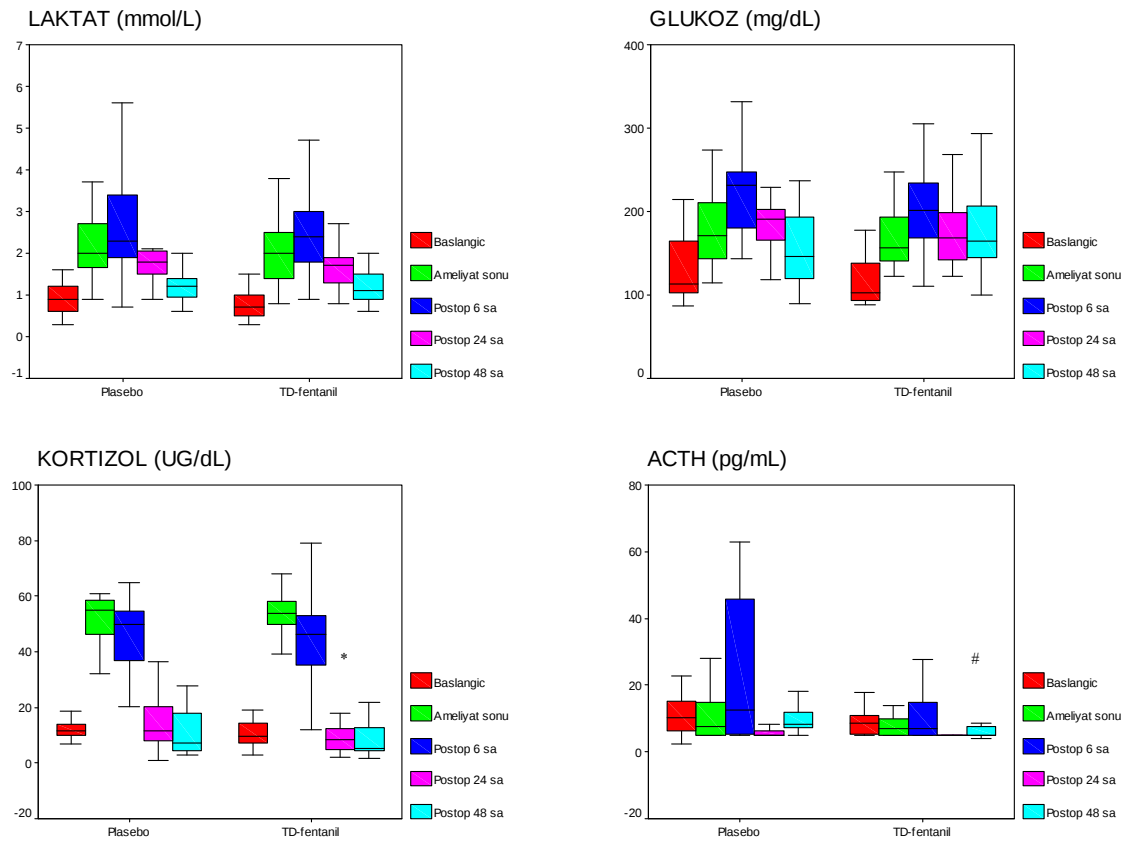
Şekil 1. Ramsay sedasyon skorları

Postoperatif dönemde 24. ve 48. saatte HKA ile tüketilen toplam fentanil miktarı plasebo yama grubunda daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla 141 ± 66 ve 258 ± 88 mcg vs. 61 ± 7 ve 139 ± 22 mcg, $p>0.005$) (Şekil 2). Postoperatif 48 saat içinde maksimum fentanil tüketimi plasebo yama grubu için 1980 mcg, TD-fentanil yama grubu için 510 mcg idi. HKA ile İV fentanil ve 12 saat aralıklar ile uygulanan İV lornoksikam dışında ek analjezik ihtiyaç gösteren hasta olmadı.



Şekil 2. Hasta kontrollü analjezi ile toplam fentanil tüketimi

Preoperatif dönemde, cerrahinin bitiminde, postoperatif 6, 24 ve 48. saatlerde ölçülen ACTH, kortizol, glukoz ve laktat değerleri açısından karşılaştırıldığında, 24. saat kortizol ve 48. saat ACTH düzeyleri plasebo yama grubunda yüksek bulundu ($p = 0.015$ ve $p = 0.003$, sırasıyla) (Şekil 3 ve Tablo 3). Dört parametre için de ölçüm zamanlarında gözlenen grup içi değişimler iki grupta paraleldi; cerrahi bitiminde artan ve postoperatif 6. saate kadar yüksek seyreden değerler ilerleyen saatlerde azalma gösterdi.



* $p=0.015$ plasebo grubu ile karşılaştırıldığında

$p=0.003$ plasebo grubu ile karşılaştırıldığında

Şekil 3. Stres cevap parametrelerinin grafiksel sunumu

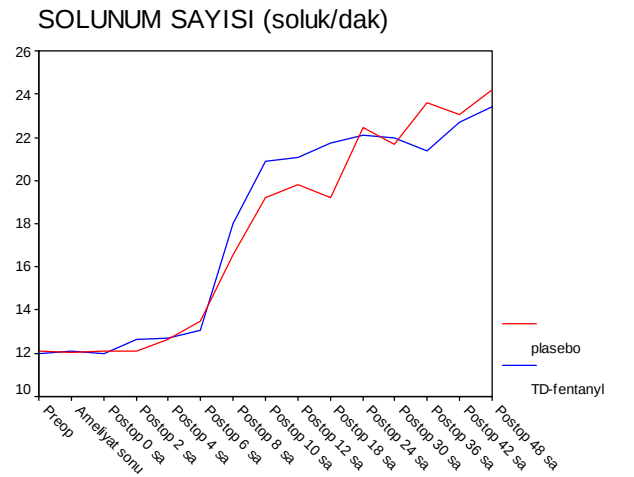
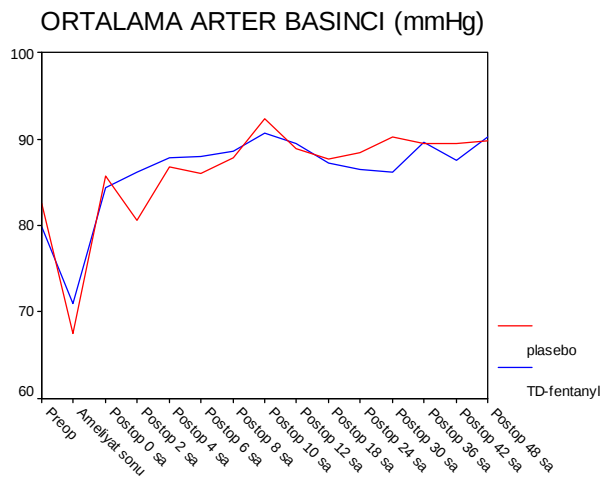
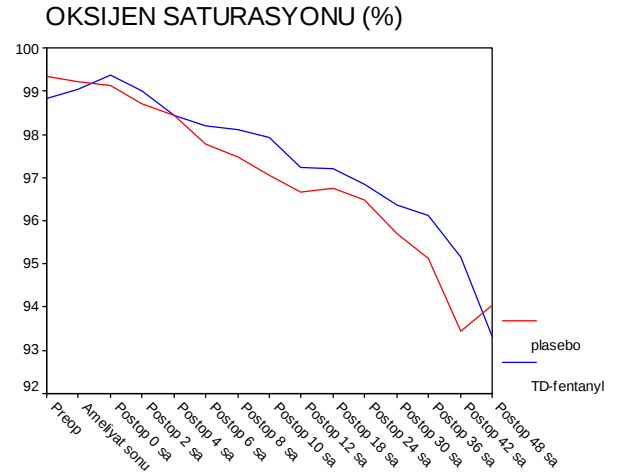
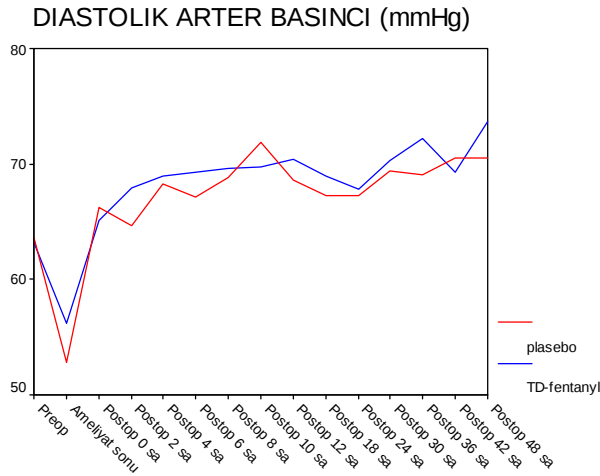
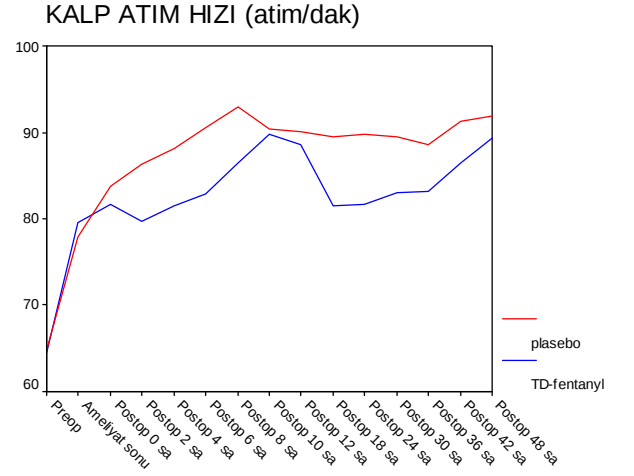
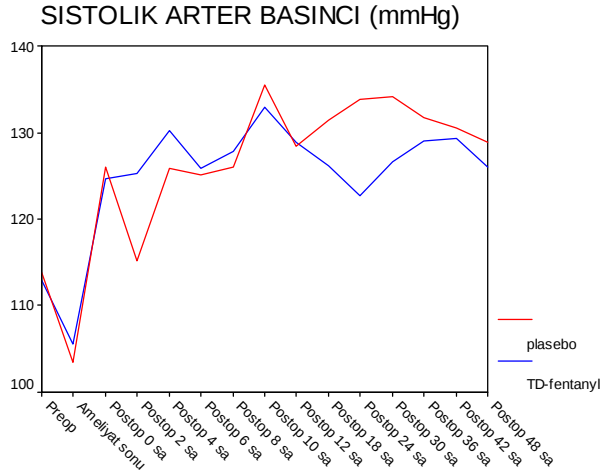
Tablo 3. Stres cevap parametrelerinin sayısal değerleri (Ortalama $\pm$ SD)

		Başlangıç	Ameliyat sonu	Postop 6 sa	Postop 24 sa	Postop 48 sa
Plasebo	Laktat (mmol/L)	0.93 $\pm$ 0.3	2.20 $\pm$ 0.7	2.75 $\pm$ 1.3	1.96 $\pm$ 0.7	1.20 $\pm$ 0.4
	Glukoz (mg/dL)	132.6 $\pm$ 39.2	182.5 $\pm$ 45.5	222.8 $\pm$ 55.6	193.4 $\pm$ 46.3	155.7 $\pm$ 4.3
	Kortizol (UG/dL)	14.19 $\pm$ 9.1	50.63 $\pm$ 15.9	46.05 $\pm$ 12.9	17.03 $\pm$ 14.4	10.8 $\pm$ 8.3
	ACTH (pg/dL)	14.81 $\pm$ 17.0	12.36 $\pm$ 11.7	44.37 $\pm$ 99.0	7.57 $\pm$ 7.6	10.8 $\pm$ 6.2
TD-fentanil	Laktat (mmol/L)	0.8 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 1.1	1.7 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.7
	Glukoz (mg/dL)	113.6 $\pm$ 26.9	169.2 $\pm$ 36.9	210.0 $\pm$ 54.2	182.2 $\pm$ 49.7	172.0 $\pm$ 50.3
	Kortizol (UG/dL)	11.5 $\pm$ 8.1	53.7 $\pm$ 11.1	42.7 $\pm$ 17.1	8.8 $\pm$ 4.6 *	8.3 $\pm$ 6.3
	ACTH (pg/dL)	10.3 $\pm$ 7.2	9.2 $\pm$ 6.5	16.1 $\pm$ 20.5	5.3 $\pm$ 0.9	8.3 $\pm$ 6.4 #

* p=0.015 plasebo grubu ile karşılaştırıldığında

p=0.003 plasebo grubu ile karşılaştırıldığında

Her iki grup hastalarda kardiyovasküler ve solunumsal parametreler karşılaştırıldığında değerler tüm takip süresince benzer ve normal sınırlarda bulundu ($p > 0.05$) (Şekil 4). Sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncı değerleri ile birlikte kalp atım hızı ve solunum sayısı postoperatif dönemde kontrol altında ve stabil seyretti, ancak preoperatif ve cerrahi sonrası değerlere göre daha yüksekti. Periferik oksijen satürasyonları ise postoperatif dönemde 48. saate kadar kademeli bir azalma gösterdi, ancak tedavi gerektiren değerler olmadı. İntra- ve postoperatif kullanılan vazoaaktif ajanlar açısından gruplar arasında hiçbir ölçüm zamanında fark bulunmadı



Şekil 4. Hastaların kardiyovasküler ve solunumsal parametreleri

Her iki grupta gözlenen perioperatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde (Tablo 4), intraoperatif dönemde TD-fentanil yama grubunda 1 hastada anestezi indüksiyonunda asistoli gelişti, kısa süreli kardiyak masaj ve İV adrenalın ile normal sinüs ritmine döndü. TD-fentanil yama grubunda 1 hastada atriyal fibrilasyon izlendi. Postoperatif dönemde ise TD-fentanil yama grubunda 2 hastada, plasebo grubunda 1 hastada atriyal fibrilasyon izlendi. Plasebo grubunda 1 hastada göğüs tüpleri çıkartıldıktan sonra cilt altı amfizemi gelişti, takipte kendiliğinden düzeldi. Yine aynı grupta 1 hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Klinik ve radyolojik olarak değerlendirilen postoperatif atelektazi varlığı yönünden de gruplar benzer bulundu, her iki grupta birer hastada postoperatif plevral efüzyon gözlemlendi. Opioid ile ilişkili komplikasyonlar açısından bulantı ve kusma sıklığı iki grupta benzer bulundu, idrar retansiyonu ve kaşıntı gözlenen hasta olmadı. Her iki grupta mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 5). Mortalite gözlenmedi.

Tablo 4. Perioperatif komplikasyonlar. N (%)

	Grup Plasebo	Grup TD-fentanil
İntraoperatif sorunlar		
Atrial fibrilasyon	1	3
Kardiyak arrest	-	1
Postoperatif sorunlar		
Plevral efüzyon	1	1
Atelektazi	1	1
Cilt altı amfizem	1	-
Yara yeri enfeksiyonu	1	-
Bulantı	13	15
Kusma	4	6
Kaşıntı	-	-
İdrar retansiyonu	-	-

$p>0.05$

Tablo 5. Mekanik ventilasyon, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri (Ortalama $\pm$ SD)

	Plasebo	TD-fentanil	<i>p</i> değeri
Mekanik ventilasyon süresi (sa)	14.6 $\pm$ 3.3	16.3 $\pm$ 14.2	0.355
Yoğun bakımda kalış süresi (sa)	59.3 $\pm$ 22.9	57.0 $\pm$ 16.9	0.796
Hastanede kalış süresi (sa)	156.1 $\pm$ 65.9	139.9 $\pm$ 21.9	0.260

p > 0.05

TARTIŞMA

Prospektif, randomize çift-kör olarak planladığımız bu çalışmada elektif olarak koroner arter *bypass* greftleme cerrahisine alınan hastalarda postoperatif ilk 48 saatte ağrı kontrolü için uygulanan transdermal fentanilin ağrı skorları ve stres cevaba olan etkisi araştırıldı ve intravenöz fentanil alanlar ile karşılaştırıldı.

İntramüsküler, intravenöz ve rektal ilaç uygulama tekniklerinin hepsi hoş olmayan fiziksel konfor eksikliğini içermekte ve hastalar tarafından kabul görmeme eğilimi taşımaktadır. Ayrıca İV ve İM yollarla verilen ilaçların tepe serum konsantrasyonları hızla yüksek seviyelere ulaşarak istenmeyen yan etkilerin tehlikesini artırmaktadır. Oral yoldan ilaç uygulaması gastrointestinal parçalanma ve hepatik ilk geçiş metabolizması nedeniyle daha az etkin olarak göz önünde bulundurulmaktadır (83). Opioidlerin intranasal ve transmukozal uygulamaları artmış kusma insidansı, kısa etki süresi ve yüksek oranda değişkenlik gösteren serum konsantrasyonları ile sonuçlanan farmakokinetik tablo oluşturmaktadır (84,85). Bu sakıncalar nedeniyle noninvaziv analjezik salınım teknikleri içeren ideale yakın alternatif ajanlar/yollar araştırılmaktadır. Transdermal yamalar bahsi geçen farklı uygulama yollarından biridir. Transdermal fentanil yama tedavisi çeşitli cerrahiler sonrası akut ağrı yönetiminde kullanılmış, plasebo ile karşılaştırıldığında opioid tüketimini azalttığı gösterilmiştir (38,86).

Koroner arter cerrahisi sonrası akut postoperatif ağrıda; fentanil yamanın noninvaziv oluşu, yüksek hasta uyumu, hepatik ilk geçiş metabolizmasının olmayışı, düşük yan etki profili, ek maliyet getirmeyişi ve uygulamada ekipman gerektirmemesi gibi avantajları nedeniyle etkili analjezi sağlayacağı ve diğer analjezik yöntemlere iyi bir alternatif olacağı düşüncesi ile bu çalışma planlandı. Çalışmada elde edilen veriler ile hemodinamik parametreler, ağrı skorları ve stres cevap değerlendirmeleri bakımından plasebo yama grubu ile fentanil yama grubu arasında anlamlı farklar gözlenmedi ve her iki grupta da analjezik etkinliğin yeterli olduğu düşünüldü. Hastalar, fentanil yama grubunda olduğu gibi plasebo yama grubunda da hasta kontrollü analjezi yöntemi ile, ihtiyaç duydukları kadar İV HKA ile fentanil analjezisi aldı.

Fentanil intravenöz enjeksiyon ile verildiğinde, neredeyse tamamı (%98.6) santral kompartmandan 60 dakika içinde elimine olur. Fentanilin yüksek lipid çözünürlüğü ve eliminasyon yarı ömrünün uzun olmasına bağlı olarak ciltte depolanabilmesi, transdermal uygulama için ideal bir molekül olmasına ve uygulandığında da analjezinin uzun sürmesine olanak sağlar. Duragesic[®], yüksek konsantrasyonlu fentanilin 72 saat boyunca sürekli salınımını sağlayan bir transdermal sistemdir. Duragesic[®] yama uygulamasını takiben fentanil sistem altındaki ciltten emilime uğrar, cildin üst tabakalarında konsantre olur ve sistemik dolaşıma katılır (36).

Gourlay ve ark (87) saatlik fentanil dozu ile ağrının giderilmesi için gerekli minimum etkin konsantrasyon (MEC) arasındaki ilişki ile hastaların fizyolojik ve antropometrik ölçümlerini tanımlamışlardır. Gourlay ve ark. çalışmalarında uygulanacak transdermal fentanil dozunu;

$71 - 5I \times IBQ1 + 9 \times IBQ2 - 15 \times \text{Cinsiyet (erkek: 1, kadın: 2)}$ (IBQ: Illness Behaviour Questionnaire) formülüne göre hesaplamışlardır.

Holley ve Van Steennis (88) major cerrahiler sonrası postoperatif analjezi için fentanilin sürekli IV infüzyonu ile transdermal fentanili karşılaştırdıkları çalışmalarında, maksimum güvenli IV fentanil infüzyon dozunu 100 µg/sa olarak belirtmişler ve etkin analjezi yönünden transdermal fentanil sistem ile sürekli IV fentanil infüzyonunun benzer plato konsantrasyonları oluşturduklarını belirtmişlerdir. Ayrıca transdermal yolla 100 µg/sa verilen fentanil ile plato serum düzeylerine yavaş, bariz olmayan bir şekilde ve 125 µg/sa sürekli IV infüzyon uygulanan gruptan daha yüksek konsantrasyonlarda ulaşıldığını, bu nedenle de fentanilin analjezik dozlar ve konsantrasyonlarda transdermal yolla verilebileceğini rapor etmişlerdir.

Duthie ve ark (38) major cerrahiler sonrası ortaya çıkan postoperatif ağrının dindirilmesinde 100 µg/sa dozda sürekli IV fentanil infüzyonunun etkin ve güvenli olduğunu göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda Grup II'deki hastalara bu araştırmaların ışığında IV fentanilin sürekli infüzyonu ile benzer analjezik doz ve konsantrasyonlar elde edilen transdermal fentanil sistemi olan Duragesic[®] yamanın 100 µg/sa formunu uyguladık. Fentanilin maksimum serum konsantrasyonları (tmax) uygulama sonrası 12-48 saatler arasında oluşur (36).

Duragesic® 100 µg/sa için tmax değeri 36.8 saat olarak belirtilmiştir (88). Bununla birlikte, transdermal yama uygulandıktan sonra analjezik etkinin başlama süresini 10-14 saat arasında belirten klinik çalışmalar da vardır (89).

Gourlay ve ark (87) hastalara anestezi indüksiyonu yapıldıktan sonra 10-15 dakika içinde intraoperatif opioid olarak transdermal fentanil uygulamışlar ve bu hastalar aynı zamanda intraoperatif olarak 2 µg/kg İV fentanil almışlardır.

Çalışmamızda hastaların cerrahi boyunca aldıkları 10 µg/kg/sa hızda fentanil infüzyonunun birikici etkisi ile birlikte postoperatif 12 saatlik aralıklar ile uygulanan lornoksikamın; ek olarak intraoperatif dönemde verilen ve antagonize edilmeyen kas gevşetici ilaçlar ile inhalasyon anesteziklerinin de rezidüel etkileri düşünülerek, cerrahinin bitiminde uygulanan transdermal yamanın analjezik etkisi başlayana kadar yeterli ağrı kontrolünün sağlanabileceği planlandı. Bu ara dönemde başlayan ve çalışma süresince de transdermal tedavinin yeterli olmadığı ağrı duyumlarında ek fentanil boluslar ile destek sağlandı. Hastalar yoğun bakıma transfer edilip monitörizasyon tamamlandıktan hemen sonra lornoksikamın ilk dozu (Xefo® 8 mg) intravenöz olarak uygulandı. HKA ile İV fentanil tedavisi ise; cihazlar bazal infüzyon olmaksızın sadece bolus doz şeklinde programlandığı için hastalar uyanıp ek bolus dozları kendileri uygulayabildikleri zaman devreye girebildi. Postoperatif takipteki ağrı ve sedasyon skorları, protokol dışı ek analjezik ajan ihtiyacı olmaması transdermal fentanil yamanın etkinliğinin ortaya çıkma zamanını iyi seçtiğimizi düşündürdü. İki grupta da hastaların uyanınca İV fentanil almaları, 6. saatte stres cevap değerlerinin yüksek olması her iki grupta da sadece lornoksikamın yeterli olmadığına göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak, eş zamanlı hemodinamik değerler ve ağrı ile sedasyon skorları gruplar arası ve her iki grupta zaman içerisinde fark göstermediği için, ağrı kontrolünün yeterli olduğu, stres cevap parametrelerinin ise KPB'nin etkisi ile yükseldiği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmanın önemli eksiklerinden biri postoperatif 48 saatlik ağrı takibinde hastaların İV HKA ile uyguladıkları bolus sayılarını ve saatlerini kaydetmemektir. Bu sebeple de her iki gruptaki hastaların İV HKA ile kaçınıcı saatte ilk analjezik ihtiyacı gösterdikleri, takiben hangi aralıklar ile ve ne kadar miktarda fentanile ihtiyaç duyduklarını saptayamadık. Ayrıca bu çalışmada fentanilin plazma konsantrasyonlarına da bakılamadı. Dolayısıyla,

transdermal fentanilin ağrı kontrolü üzerindeki zaman ile ilişkili etkisini açıklayabilecek bir yorum yapmak mümkün olmadı.

Her iki grupta hastaların ağrı değerlendirmeleri entübe oldukları süre boyunca PIS ile yapıldı. Ancak her iki grupta da tüm hastalar için sonuçlar aynı (1=ağrı yok) değerlendirildiği için bu skalanın ve parametrenin güvenilirliği tartışmalı olarak kabul edildi. Ayrıca literatürde ağrı değerlendirmeleri için en çok bahsi geçen parametre VAS olmasına rağmen preoperatif hazırlık döneminde bilgi verildiğinde uygulanmasının daha kolay olduğu düşünülerek hastalarımız ekstübe edildikten sonra ağrılarını NRS ile değerlendirdik. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, plasebo grubunda öksürük ile NRS değerlerinin daha yüksek bulunması bu konuda doğru davrandığımızı düşündürdü.

Yan etkiler değerlendirildiğinde; akut postoperatif ağrıda transdermal fentanil yama kullanımını belirleyen/etkileyen en korkutucu durum Grond ve ark'nın (90) rapor ettikleri gibi transdermal yama ile fentanilin yüksek serum konsantrasyonları geliştirmesine bağlı ortaya çıkan şiddetli hipoventilasyon, solunum depresyonu ve ölüm tablosudur. Bizim çalışmamızda serum konsantrasyonları takip edilmemekle birlikte, hastaların hiçbirinde benzer bir klinik tablo ve sonuç ile karşılaşmadı. Bu çalışmalarda izlenen ciddi olayların kaza nedeniyle mi ya da kasıtlı olarak yüksek doza maruz kalma nedeniyle mi gerçekleştiği ya da insanın kalıtsal heterojenitesinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir (36,91). Bu heterojenite bazı bireyleri beklenmeyen yüksek dermal emilim oranları nedeniyle veya ilacı metabolize etme yeteneğinin zayıf olması sonucu diğerlerine göre daha hassas kılabilir (36). Deneysel kanıtlar dermal emilimin sadece en üst cilt katmanı olan stratum korneuma bağlı olabileceğini (40), fakat kimyasal etkenler, uygulama bölgesi ve cildin koşulları gibi çoklu özelliklerin de dermal emilimi etkileyebileceğini göstermektedir (36,41). Varvel ve ark'nın (89) transdermal uygulanan 100 µg/sa fentanilin sistemik biyoyararlanımı ve absorpsiyon karakteristiklerini araştırmak için yaptıkları çalışmada; absorpsiyonda hız kısıtlayıcı basamak olan lipofilik, keratinöz stratum korneum tabakasının permeabilitesinin uygulama bölgesi, cildin ısısı, kan akımı, ter bezi fonksiyonları, güneş yanığı (bronzluk) olup olmaması, stratum korneumun hastalıklara kimyasal maddelere ya da aşırı hidrasyona bağlı hasarı, etnik grup farkları gibi etkenler ile değişebileceği gösterilmiştir. Transdermal sistemin yapıştırılmasında olduğu gibi cilt yüzeyindeki oklüzyon, cildin ısısındaki ve hidrasyonundaki değişikliklerden dolayı permeability % 200-300 artırabilir. Aynı çalışmada transdermal fentanilin

biyoyararlanımı hesaplanmış ve buna göre transdermal yolla verilen fentanilin hem ciltteki bakteriyel flora ile degradasyonunun hem de ciltteki ilk geçiş metabolizması ile anlamlı olarak etkilenmediği ortaya konmuştur. Bu özellik transdermal ilaç uygulamasında ilacın sürekli serum konsantrasyonunun sürdürülmesi yönüyle bir avantajdır.

Bireylerin hoş olmayan uyarılara karşı gelişen cevapları önemli oranda farklılık gösterir ve bu farklılığın çoğu psikolojik faktörlere atfedilir. Akut ağrıyı önlemek veya kontrol etmek için bilişsel, davranışsal veya sosyal müdahaleler hastanın kendisine kısmi veya tam ağrı kontrolüne kılavuz olması amacıyla farmakolojik tedavi ile kombine olarak kullanılabilir (2). *Biofeedback* ve hipnoz terapisi gibi sofistike psikolojik teknikler iyi bir tıbbi uygulamanın değerli birer parçasıdır. Postoperatif ağrılı hastalardaki ameliyat öncesi psikolojik hazırlığın hastanede kalış süresini kısalttığı ve postoperatif opioid kullanımını azalttığı gösterilmiştir (2). Psikolojik teknikler farmakolojik veya diğer müdahaleler ile kombine edilmelidir. Fakat planlanan psikolojik müdahalenin başarısı için farmakolojik tedavinin gerekli olan mental fonksiyonları bozmamasını sağlamak için gerekli özen gösterilmelidir. Bizim çalışmamızda preoperatif değerlendirme sırasında hastalar operasyon sonrasında maruz kalacakları ağrı ve ağrı kontrol yöntemleri konusunda çalışma yürütücüsü tarafından bilgilendirilerek bilinçlendirildiler. Ameliyat sonrası hissedebilecekleri ağrı ve onun tedavisi konusunda yeterli bilgi aldılar. Buna rağmen, çalışmanın devam ettiği süre içinde yapılan ağrı değerlendirmelerinde; her iki hasta grubunda bir miktar ağrı varlığının olağan olduğu düşünülerek ya da fazla ilaç kullanmak istemedikleri için ağrıyı tolere edip HKA ile İV fentanil tedavisini hiç kullanmadıkları ya da çok az kullandıkları, aksine Duragesic® grubunda olup da ağrıları minimal ya da hiç olmadığı halde ağrının oluşmasından korkarak HKA ile sıkça İV fentanil alan hastalar olduğu izlendi. Ağrının subjektif bir deneyim olmasından kaynaklanan bu tür bireysel farkların ağrının değerlendirilmesine yönelik tüm araştırmalarda olduğu gibi bizim araştırmamızın sonuçlarını da etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Bu anlamda hastaların ağrı eşik düzeylerinin tespit edilerek ağrı değerlendirmesine dahil edilmesi ve preoperatif dönemde profesyonel anlamda ağrı, kontrolü ve tedavisi konusunda bilinçlendirilmeleri söz konusu olabilir.

Son dönemde fentanil yamalara alternatif olarak sunulan hasta kontrollü iontoforetik transdermal sistemler üzerinde durulmaktadır (92). Hasta kontrollü iontoforetik transdermal sistemleri ile karşılaştırıldığında, fentanil yamalarla gözlenen kararlı durum

plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanının uzunluğu, yama çıkartıldıktan sonra ilacın salınımının bir süre daha devam etmesi, cildin bireysel emilim farklarından kaynaklanan ve net olarak tahmin edilemeyen emilim oranları konusundaki çekinceler her iki sistemde de benzerdir. İontoforetik transdermal sistemler kullanılarak yapılan bir çalışmada (92) sistem ciltten çıkartıldıktan sonra devam eden minimal pasif diffüzyona bağlı olarak serum fentanil konsantrasyonunun klinik olarak anlamlı düzeyde olmadığı izlenmiştir. Biz çalışmamızda serum fentanil düzeyleri bakamadığımız için transdermal yamaların akut ağrıda kullanımı ile ilgili çekincelerden biri olan yama çıkartıldıktan sonra devam eden ilaç emiliminin klinik olarak ne kadar anlamlı olduğu konusunda yorum yapamıyoruz. Ancak serum fentanil düzeyi bakabilseydik iontoforetik sistemler ile yapılan çalışmada saptanan kan düzeylerine benzer sonuçlar elde etmemiz söz konusu olabilirdi. Ayrıca iontoforetik transdermal sistemlerin ciltte yaptıkları lokal reaksiyonlar (sıklıkla eritem, vezikül), uygulamadaki ekipman gerekliliği ve maliyeti arttırması gibi külfetler düşünüldüğünde transdermal yamalara göre avantajlı olmadıkları görülmektedir.

Fentanil yamaların kullanımında, salınan ilaç miktarı yamanın yüzey alanı ile orantılı olacak şekilde imal edilmiştir. Farmakokinetik çalışmalar ilk uygulama sonrası bir ilaç deposunun cilt altı katmanlarında mevcut olduğunu belirtmektedir. Bu depodan ilaç oldukça değişken olan klinik etkinin başlangıcına kadar (12-40 saat) bir gecikmeyle sonuçlanacak şekilde dolaşıma salınır (89). Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma süresi de oldukça değişkendir ve uygulama sonrası kararlı duruma 48-72 saatlerden önce ulaşamaz (37,40). Fentanil yamaların kontrollü miktarlardaki ilacın uzun zaman periyotları boyunca salıverilmesindeki güvenilirliği nispeten kanıtlanmış olmasına rağmen, kararlı duruma geçişteki uzun gecikmeler başlangıç ağrı yönetimi ile ilgili problemi teşkil etmektedir. Bu durum transdermal fentanilin akut postoperatif ağrıda kullanımı ile ilgili çekinceleri beraberinde getirmektedir. Çalışmamızda hastalar kardiyak cerrahi boyunca zaten IV yolla fentanil infüzyon almış oldukları için ve infüzyon kesildikten sonra serumda fentanilin terminal eliminasyon süresinin ortalama 219 dakika olduğu bilindiği için etkinliğini devam ettirdiği söylenebilir. Yine de bizim çalışmamızda olduğu gibi fentanil yamanın cerrahinin bitiminde yerine başında kullanılmasının da söz konusu olabileceği, uzun süren cerrahi süresince etkisinin kısmen başlayabileceği ve bahsi geçen postoperatif ağrı kontrolündeki olası gecikmeyi azaltabileceği düşünülebilir. Bu nedenle fentanil yamanın akut postoperatif ağrı için kullanımında doğru zamanlama üzerinde çalışmalar devam etmelidir. Buna ek olarak, yamanın çıkartılmasını takiben gecikmiş eliminasyon

yarılanma ömrünün doz aşımı olgularında veya opioid ile indüklenen yan etkilerde problem yarattığı düşünülmektedir. Ancak bu çekincenin de yama çıkartıldıktan sonra hastaların klinik izlemine devam edilerek ve serum fentanil seviyelerine bakılarak aşılabileceği düşüncesindeyiz.

Günümüzde transdermal fentanil analjezisinin en önemli sakıncası kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen uzamış süredir. Shoemaker ve ark'nın (83) yaptığı çalışmada olduğu gibi transdermal fentanil ile birlikte lokal ısı uygulaması transdermal ilaç salınım sistemi içinde mevcut olduğu bilinen subkütan depolar yoluyla ilacın sistemik dolaşıma hızla ve cilt deposunun satüre olmayacağı bir şekilde salımını sürdürmektedir. Tepe değerlere daha hızlı ulaşılacağı için yan etkileri erken dönemde tanımlama ve tedavi etme imkanı doğacak, böylece hem güvenliği artırılmış olacak, hem de etkin analjezinin başlama süresi kısalarak daha iyi hasta memnuniyeti sağlanmış olacaktır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Postoperatif ağrı tedavisinin iki amacı vardır. İlki, hastanın acısını ortadan kaldırmak gibi insani bir konforun teminidir. İkincisi ise ağrıya karşı gelişen otonomik ve somatik refleks cevapların köreltilmesi ile hastanın nefes almasına, öksürmesine ve kolay hareket edebilmesine olanak tanıyacak fonksiyonların iyileştirilmesidir.

Kardiyak cerrahi sonrası erken postoperatif dönemde yeterli analjezi stres yanıtta azalma sağlayarak potansiyel olarak morbiditeyi azaltır ve yaşam kalitesini artırır. Postoperatif erken dönemde ağrı kontrolünde halen en sık tercih edilen ajanlar olan opioidler farklı yöntemlerde, dozlarda ve uygulama yolları ile kullanılmaktadır. Bu konudaki alternatif yöntem/yollar çalışılmaktadır.

Prospektif, randomize çift-kör olarak planlanan bu çalışmada elektif olarak koroner arter cerrahisine alınan hastalarda postoperatif ilk 48 saatte ağrı kontrolü için uygulanan transdermal fentanilin; hemodinamik parametreler, stres cevap parametreleri, ağrı skorları ve analjezik tüketimi üzerine etkileri bakımından intravenöz fentanil ile farkı olmadığı bulundu.

Koroner arter cerrahisi sonrası ağrı kontrolünde fentanil yama etkin analjezi sağlaması, noninvaziv oluşu, yüksek hasta uyumu, hepatik ilk geçiş metabolizmasının olmayışı, düşük yan etki profili, ek maliyet getirmeyişi ve uygulamada ekipman gerektirmemesi gibi avantajları nedeniyle diğer analjezik yöntemlere iyi bir alternatif olabilir düşüncesindeyiz.

Daha büyük hasta gruplarında ve serum fentanil düzeyleri de bakılarak yapılacak çalışmalar ile fentanil yamaların güvenilirliği kanıtlanmalı, farmakokinetik değişkenliği açıklığa kavuşturulmalı ve kullanımda doğru zamanlama ortaya konmalıdır. Bu sayede etkin, güvenli, ucuz ve kolay kullanımı ile noninvaziv bir analjezik yöntem olarak kardiyak cerrahi sonrası ağrı yönetiminde daha sık kullanılacaktır düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Rauf K, Vohra A, Fernandez-Jimenez P ve ark. Remifentanil infusion in association with fentanyl-propofol anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery: effects on morphine requirement and postoperative analgesia. Br J Anaesth 2005; 95: 611-15.
2. Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. Surg Clin North Am 1999; 79: 431-43.
3. Ashburn MA, Caplan RA, Carr DB ve ark. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. Anesthesiology 2004;100: 1573
4. Charlton E. The management of postoperative pain. Update in Anaesthesiology 1997; 7: 2.
5. Reading AE. Testing pain mechanisms in persons in pain: Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Singapore 1989: 269.
6. Kayhan Z. Ağrı. Kayhan Z (ed) Klinik Anestezi. 3. baskı, Logos Yayıncılık, Ankara, 2004: 922.
7. Başak Y, Yılmaz N, Özkan S. Ayaktan izlenen kronik ağrı hastalarının psikiyatrik değerlendirilmesi. III: Ulusal Konsültasyon Liyezon Psikiyatri Kongresi ve Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Kitapçığı. 1994: 371-76.
8. Swarm RA, Karanikolas M, Kalauokalani D. Pain treatment in the preoperative period. Curr Prob Surg 2001; 38: 835-920.
9. Kruger M, McRae K. Pain management in cardiothoracic practice. Surg Clin North Am 1999; 79: 387-400.
10. Max MB, Donovan M, Miaskowski CA ve ark. American Pain Society Quality of Care Committee: Quality improved guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain: JAMA 1995; 274: 1874-80.
11. Ashburn MA, Caplan RA, Carr DB, ve ark. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. Anesthesiology 2004; 100: 1573-81.
12. Yücel A. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ölçülmesi. Yücel A (ed) Postoperatif Analjezi. 1. baskı. Mavimer Yayıncılık, İstanbul, 2004: 27-34.
13. Güzeldemir ME. Ağrı Değerlendirme Yöntemleri. Sendrom 1995: Haziran: 11-21.
14. Lorish CD, Maisiak R. The Face Scale: a brief nonverbal method for assessing patient mood. Arthritis and Rheumatism 1986; 29: 906-9.

15. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Yegül İ (ed) Ağrı ve Tedavisi. Yapım Matbaacılık, İzmir 1993: 19.
16. Bonica JJ, Ventafridda V, Twycross RG. Cancer Pain. Bonica JJ (ed) The Management of Pain. 2nd ed. Lea&Febiger, Philadelphia 1991: 400.
17. Chapman CR, Syrjala KL. Measurement of Pain. Bonica JJ (ed) The Management of Pain. 2nd ed. Lea&Febiger, Philadelphia 1991: 580.
18. Gracely RH. Methods of testing pain mechanisms in normal man. Wall PD, Melzack R (eds) Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Singapore 1989; 257.
19. Bird HA, Dixon JS. The measurement of pain. Bailliere's Clinical Rheumatology 1987; 1: 71.
20. Watanabe S, Kayama K: Visual analogue pain scale with convenient digitizer. Anesthesiology 1989; 71: 481.
21. Logas WG, El-Bai N, El-Ganzouri A, ve ark. Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relieve, following thoracotomy, A randomized prospective study, Anesthesiology 1987; 67: 787-91.
22. Reimer-Kent J. From theory to practice: Preventing pain after cardiac surgery. Am J Crit Care 2003; 12: 136-43.
23. Melzack R. The tragedy of needless pain. Science America 1990; 262: 27-33.
24. Etches RC. Patient-controlled analgesia. Surg Clin North Am 1999; 79: 297-312.
25. Joint Commission on Accreditation of Health-care Organizations: Pain management standarts. [www.jcaho.org/accredited+organizations/hospitals/standards/revisions/2001/pain+management1 .htm](http://www.jcaho.org/accredited+organizations/hospitals/standards/revisions/2001/pain+management1.htm)
26. Davis Z, Jacobs HK, Zhang M, Castellanos Y. Endoscopic vein harvest for coronary artery bypass grefting: technique and out comes. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 228-35.
27. Nay PG, Elliott SM, Harrop-Griffiths AW. Postoperative pain: expectation and experience after coronary artery bypass grefting. Anaesthesia 1996; 51: 741-43.
28. Coda BA. Opioids. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds) Clinical Anesthesia. 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001: 345-75.
29. Yücel A. Opioidler. Yücel A. (ed) Postoperatif Analjezi. 1. baskı. Mavimer Yayıncılık, İstanbul, 2004: 39-54.
30. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous Opioid Anesthetics. Miller RD (ed) Anesthesia. 5th ed. Churcill Livingston, USA, 2000: 273-376.

31. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM ve ark. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001; 345: 935-40.
32. Wolff BG, Michelassi F, Gerkin TM, ve ark. Alvimopan, a novel, peripherally acting mu opioid antagonist: results of a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, phase III trial of major abdominal surgery and postoperative ileus. *Ann Surg* 2004; 240: 728-35.
33. Gupta A, Bodin L, Holmström B ve ark. A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anesth Analg* 2001; 93: 761-70.
34. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil anesthetic agent. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds) *Clinical Anesthesiology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill Company, Newyork, 2002: 151.
35. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid analgesics. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (eds). *Bonica's Management of Pain*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001: 1682-709.
36. Larsen RH, Nielsen F, Sorensen JA ve ark. Dermal penetration of fentanyl: Inter and intraindividual variations. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93: 244-48.
37. Reilly CS, Wood AJ, Wood M. Variability of fentanyl pharmacokinetics in man. Computer predicted plasma concentrations for three intravenous dosage regimens. *Anaesthesia* 1985; 40: 837-43.
38. Duthie DJR, Rowbotham DJ, Wyld R, ve ark. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988 ;60: 614-8.
39. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, ve ark. Transdermal fentanyl for cancer pain; repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1993;78: 36-43.
40. Duragesic. Clinical pharmacology. http://www.rxlist.com/cgi/generic/fentanyl_cp.htm
41. Guy RH, Hadgraft J, Bucks DAW. Transdermal drug delivery and cutaneous metabolism. *Xenobiotica* 1987; 17: 325-43.
42. Roy SD, Flynn GL. Transdermal delivery of narcotic analgesics: pH, anatomical and subject influences on cutaneous permeability of fentanyl and sufentanyl. *Pharm Res* 1990; 7: 842-47.
43. Bronaugh RL, Maibach HI. Percutaneous Absorption: Mechanisms-Methods-Drug Delivery. Marcel Dekker, Inc, New York, 1985: 541–546.
44. Rippe MJ, Irwin RS. *Intensive Care Medicine*. 2nd ed. Little Browmand Company, Boston, 1991:1394-1416.

45. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, ve ark. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-8.
46. Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Anesth Analg* 2003; 96: 1720-38.
47. Funk CD, Funk LB, Kennedy ME ve ark. Human platelet/erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression and gene chromosomal assignment. *Faseb J* 1991; 5: 2304-12.
48. Hla T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7384-88.
49. Gilron I, Milne B, Hong M. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: Current evidence and future directions. *Anesthesiology* 2003; 99: 1198-208.
50. McCrory CR, Lindahl SGE. Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 169-76.
51. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ ve ark. Single- dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2002; 2: 1-6.
52. Corpataux JB, Van Gessel EF, Donald FA, ve ark. Effect on postoperative analgesia of small dose lysine acetylsalicylate added to prilocaine during intravenous regional anaesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 1081-5.
53. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB: Lornoxicam: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996, 51: 639-57.
54. Ilias W, Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 197-202.
55. Rosenow DE, Albrechtsen M, Stolke D. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 1045-50.
56. Karamanlioglu B, Turan A, Memis D ve ark. Infiltration with ropivacaine plus lornoxicam reduces postoperative pain and opioid consumption. *Can J Anaesth* 2005; 52: 1047-53.
57. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anaesth Analg* 2006; 102: 45-64.

58. Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT ve ark. Pain location, distribution and intensity after cardiac surgery. *Chest* 2000; 118: 391-6.
59. Moore R, Follette DM, Berkoff HA. Poststernotomy fractures and pain management in open cardiac surgery. *Chest* 1994; 106: 1339-42.
60. Greenwald LV, Baisden CE, Symbas PN. Rib fractures in coronary bypass patients: radionuclide detection. *Radiology* 1983; 148: 553-54.
61. Philbin DM, Rosow CE, Schneider RC ve ark. Fentanyl and sufentanyl anesthesia revisited: How much is enough? *Anesthesiology* 1990; 73: 5-11.
62. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82:1474-97.
63. Wu CL, Naqibuddin M, Rowlingson AJ, ve ark. The effect of pain on health related quality of life in the immediate postoperative period. *Anesth Analg* 2003; 97: 1078-85.
64. Perttunen K, Nilsson E, Kalso E. IV diclofenac and ketorolac for pain after thoroscopic surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82: 221-27.
65. Niemi TT, Backman JT, Syrjala MT ve ark. Platelet dysfunction after intravenous ketorolac or propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 69-74.
66. Farquhar WB, Morgan AL, Zambraski EJ ve ark. Effects of acetaminofen and ibuprofen on renal function in the stressed kidney. *J Appl Physiol* 1999; 86: 598-604.
67. Fawcett WJ, Edwards RE, Quinn AC ve ark. Thoracic epidural analgesia started after cardiopulmonary bypass: Adrenergic, cardiovascular and respiratory sequelae. *Anaesthesia* 1997; 52: 294-99.
68. Taylor A, Healy M, McCarroll M ve ark. Intrathecal morphine: one year's experience in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 225-8.
69. Tobias JD, Deshpande JK, Wetzel RC, ve ark. Postoperative analgesia. Use of intrathecal morphine in children. *Clin Pediatr* 1990; 29: 44-8.
70. Schmidt C, Hinder F, Van Aken H ve ark. The effect of high thoracic epidural anesthesia on systolic and diastolic left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 2005; 100: 1561-9.
71. Rolf N, Van de Velde M, Wouters PF ve ark. Thoracic epidural anesthesia improves functional recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Anesth Analg* 1996; 83: 935-40.

72. Nygard E, Kofoed KF, Freiberg J ve ark. Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 2005; 111: 2165-70.
73. Auroy Y, Benhamou D, Bagues L ve ark. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002; 97: 1274-80.
74. Weller RS, Gerancher JC, Crews JC ve ark. Extensive retroperitoneal hematoma without neurological deficit in two patients who underwent lumbar plexus block and were later anticoagulated. *Anesthesiology* 2003; 98: 581-5.
75. Pietropaoli JA, Keller MS, Smail DF ve ark. Regional anesthesia in pediatric surgery: Complications and postoperative comfort level in 174 children. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 560-4.
76. Gunter JB, Eng C. Thoracic epidural anesthesia via the caudal approach in children. *Anesthesiology* 1992; 76: 935-8.
77. McCloskey JJ, Haun SE, Deshpande JK. Bupivacaine toxicity secondary to continuous caudal epidural infusion in children. *Anesth Analg* 1992; 73: 287-90.
78. Kambam JR, Hammon J, Paris WC ve ark. Intrapleural analgesia for post-thoracotomy pain and blood levels of bupivacaine following intrapleural injection. *Can J Anaesth* 1989; 36: 106-9.
79. Bryden FMM, McFarlane H, Tunstall ME ve ark. Isoflurane for removal of chest drains after cardiac surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 173-5.
80. Kong K, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *Br.Med J* 1989; 298: 1277-80.
81. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi (*Patient-controlled analgesia*). *Ufuk Reklamcılık &Matbaacılık, İstanbul* 1997.
82. Checketts MR, Gilhooly CJ, Kenny GNC. Patient-maintained analgesia with target-controlled alfentanil infusion after cardiac surgery: a comparison with morphine PCA. *Br J Anaesth* 1998, 80: 748-51.
83. Shomaker TS, Zhang J, Ashburn MA. Assessing the impact of heat on the systemic delivery of fentanyl through the transdermal fentanyl delivery system. *Pain medicine* 2000; 1: 225-30.
84. Lind GH, Marcus MA, Mears SL ve ark. Oral transmucosal fentanyl citrate for analgesia and sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1117-20.

85. Ashburn MA, Lind GH, Gillie MH ve ark. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1993; 76: 377-81.
86. Lehmann LJ, DeSio JM, Radvany T ve ark. Transdermal fentanyl in postoperative pain. *Reg Anesth* 1997; 22: 24-8.
87. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, ve ark. The efficacy of transdermal fentanyl in the treatment of postoperative pain: a double blind comparison of fentanyl and placebo systems. *Pain* 1990; 40: 21-8.
88. Holley FO, Van Steennis C. Postoperative analgesia with fentanyl: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery. *Br J Anaesth* 1988; 60: 608-13.
89. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS ve ark. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989; 70: 928-34.
90. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 59-89.
91. Roberge RJ, Krenzelok EP, Mrvos R. Transdermal drug delivery system exposure outcomes. *J Emerg Med* 2000; 18: 147-51.
92. Power I. Fentanyl HCL iontophoretic transdermal system (ITS): clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2007; 98: 4-11

