

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME CERRAHİSİ
SONRASI HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ İLE MORFİN VE
REMİFENTANİL KARŞILAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevim Baltalı

Ankara/2006

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME CERRAHİSİ
SONRASI HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ İLE MORFİN VE
REMİFENTANİL KARŞILAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevim Baltalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayda Türköz

Ankara/2006

ÖZET

Koroner arter bypass greftleme cerrahisi (KABG) sonrası ağrının kontrol altına alınması postoperatif komplikasyonları azaltan ve bakım kalitesini artıran önemli etmenlerden biridir. Ancak, yeterli etkinliğe sahip ve yan etki profili kabul edilebilir bir tedavi modelinin oluşmaması nedeniyle kardiyak cerrahi sonrası ağrının kontrolünde henüz istenilen düzeye ulaşılamamıştır. Randomize çift-kör olarak planlanmış bu çalışmada amacımız, KABG cerrahisi sonrası parasetamol ve tramadol ile oluşturulmuş multimodal bir analjezi protokolünde intravenöz hasta kontrollü analjezi (IV-PCA) yöntemi ile morfin ve remifentanil uygulamasını etkinlik ve yan etki profili yönünden karşılaştırmaktır.

KABG cerrahisine alınan, sol ventrikül atım oranı (LVEF) $>35\%$ olan ASA III, 60 hasta prospektif, randomize, çift kör olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalara ilk 24 saatte IV-PCA (Grup M: IV morfin PCA; infüzyon: 0.3 mg/saat, bolus: 1 mg, kilit süresi: 5 dk ve grup R: IV remifentanil PCA; infüzyon 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$, bolus 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, kilit süresi: 5 dk) ve parasetamol (ekstübasyon öncesi 4x1000mg/gün, ekstübasyon sonrası 4x500 mg/gün) uygulandı. Postoperatif 24. saat sonunda analjezik uygulaması parasetamol (4x500 mg) ve tramadol (4x50 mg) olarak değiştirildi. Hasta takipleri postoperatif 72. saate kadar yapıldı. İstirahat, hareket ve öksürük ile oluşan ağrı düzeyi rakamsal ağrı skalası (NRS), sedasyon düzeyi ise Ramsay sedasyon skoru ile değerlendirildi. Taburculuk öncesi hastaların ağrı tedavi memnuniyetleri değerlendirildi.

Grup M'ye oranla grup R'de postoperatif 12. ve 24. saatte hareket ve öksürükle oluşan ağrı anlamlı derecede düşük idi. Postoperatif 6. saatte Ramsay sedasyon skorları grup R'de grup M'ye göre anlamlı derecede düşük idi. Grup M'deki hastalarda postoperatif 36 ile 72 saat arası bulantı grup R'ye göre daha yüksek oranda gözlemlendi.

Sonuç olarak, KABG cerrahisi sonrası uygulanmakta olan multimodal analjezide IV-PCA remifentanilin IV-PCA morfine göre daha etkin bir analjezi ve daha az yan etki profili oluşturarak yüksek oranda hasta memnuniyeti sağladığı saptandı.

Anahtar kelimeler: KABG cerrahisi, postoperatif ağrı, IV-PCA, multimodal analjezi, remifentanil, morfin.

ABSTRACT

Management of pain after coronary artery bypass graft (CABG) surgery is of particular significance for reducing postoperative complications and improving quality of care. Optimization of pain relief after cardiac surgery however has proved to be difficult with no one modality of therapy providing ideal efficacy with an acceptable side effect profile. The aim of our randomized double blind study was to compare the analgesic efficacy and side effect profiles of intravenous patient controlled infusions of morphine and remifentanyl, both combined with paracetamol and tramadol.

After obtaining the Faculty Research and Ethics Committees approval and written informed consents, 60 patients (ASA III) scheduled for elective CABG surgery with left ventricle ejection fraction >35% were randomized into 2 groups for this prospective double-blind study. At the end of cardiac surgery patients in group M were given IV morphine with an infusion rate of 0.3 mg/h and 1 mg bolus doses; group R patients were given IV remifentanyl PCA with an infusion rate of 0.05 µg/kg/min, and 0.25 µg/kg bolus doses with a 5 min lockout time for both groups. Patients in both groups received paracetamol concurrently. After 24 hours, IV-PCA was stopped, and the patients were given paracetamol 500 mg every 6 hours and tramadol 50 mg every 6 hours. During the first 72 hours after CABG surgery, pain during resting, moving and coughing was assessed separately by using a 10-point Numerical Rating Scale; and sedation was evaluated by using the 6-point Ramsay Sedation Scale. Patient satisfaction was noted at hospital discharge.

Compared with group R, patients in group M reported higher NRS score during moving and coughing at 12th and 24th hours postoperatively. Ramsay sedation scores obtained at 6th hour after surgery was lower in group R patients, as compared with patients in group M. Nausea was documented in significantly higher percentage of patients of group M after 24 hours, as compared with patients of group R.

In conclusion, multimodal analgesia with IV-PCA remifentanyl after CABG surgery provided more effective analgesia and less adverse effect profile than IV PCA morphine with high patient satisfaction.

Key words: CABG surgery, postoperative pain, intravenous patient-controlled analgesia, multimodal analgesia, remifentanyl, morphine.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	vi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
A. Postoperatif ağrı	2
B. Kardiyak cerrahide ağrı	3
C. Postoperatif ağrı değerlendirilmesi ve ölçümü	6
D. Postoperatif ağrı tedavisi	8
I. Geleneksel yaklaşım	8
II. Multimodal, dengeli analjezi	9
III. Opioidler	10
IV. Morfin	13
V. Remifentanil	14
VI. Tramadol	16
VII. Postoperatif analjezide narkotiklerin uygulanma yolları	17
a. İntramüsküler uygulama	17
b. İntravenöz uygulama	17
c. Hasta kontrollü analjezi (PCA)	17
d. Non-parenteral yol	19
e. Epidural ve intratekal yol	19
HASTALAR VE YÖNTEM	20
BULGULAR	25
TARTIŞMA	34
SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

PCA	Hasta kontrollü analjezi (<i>Patient controlled analgesia</i>)
IV	İntravenöz
KABG	Koroner arter bypass greftleme
VRS	Verbal ağrı skalası (<i>Verbal Rating Scale</i>)
VAS	Vizuel analog skala (<i>Visual Analog Scale</i>)
NRS	Rakamsal ağrı skalası (<i>Numerical Rating Scale</i>)
WHO	Dünya sağlık örgütü
EKG	Elektrokardiyogram
FiO₂	İnspire edilen gaz içindeki oksijen oranı
PaO₂	Arteriyel oksijen basıncı
PaCO₂	Arteriyel karbondioksit basıncı
PA AC	Posteroanterior akciğer
OKB	Ortalama kan basıncı
LVEF	Sol ventrikül atım oranı

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1 Hastaların KABG cerrahisi öncesi demografik ve klinik verileri, ameliyat, kardiyopulmoner bypass ve kros-klemp süreleri	25
Tablo 2 Ek analjezik gereksinimi	28
Tablo 3 Arteriyel kan gazı pO ₂ ve pCO ₂ değerleri	32
Tablo 4 Opioid yan etkileri	33
Şekil 1 İstirahat NRS değerleri	27
Şekil 2 Hareketle NRS değerleri	27
Şekil 3 Öksürükle NRS değerleri	28
Şekil 4 Ramsay sedasyon skorları (Genel değerlendirme)	29
Şekil 5 6. saat Ramsay sedasyon skorları	29
Şekil 6 12. saat Ramsay sedasyon skorları	30
Şekil 7 24. saat Ramsay sedasyon skorları	30
Şekil 8 Postoperatif dönemde ortalama kalp hızları	31
Şekil 9 Postoperatif dönemde ortalama kan basınçları (OKB)	31
Şekil 10 Hasta memnuniyeti	33

GİRİŞ

Ağrı patofizyolojisi ve ilaçların farmakolojisindeki gelişmeler ile anestezi tekniğindeki ilerlemelere rağmen kalp cerrahisi sonrası ağrı, postoperatif morbiditede rol oynayan en önemli faktörlerden biri olmaya devam etmektedir. Yeterince kontrol altına alınamayan ağrı, artmış stres yanıt ve artmış miyokardiyal oksijen tüketimi nedeniyle miyokard dokusunda iskemiye yol açabilir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan analjezik modelleri içerisinde intravenöz multimodal, dengeli analjezi tekniği en çok kullanılan tedavi modellerinden birini oluşturmaktadır (1). Bu model içerisinde kullanılan ilaçlar sıklıkla parasetamol, nonsteroid antiinflamatuar ve opioid kombinasyonundan oluşmaktadır (2). Opioidler içerisinde en sık kullanılan ajan, IV-PCA (intravenöz - hasta kontrollü analjezi) olarak kullanımında da etkili olduğu bilinen, morfindir (3). Ancak morfinin bulantı-kusma, kaşıntı, gastrointestinal sistem motilitesinde gecikme ve yüksek dozlarında solunum depresyonu gibi yan etkileri mevcuttur. Remifentanil ise selektif μ opioid agonisti olup kısa yarılanma ömrü ve yan etkilerinin minimal olması nedeniyle postoperatif analjezi uygulamalarında morfine alternatif bir ilaç olarak ön plana çıkmaktadır (4-7).

Çalışmamızın amacı, multimodal analjezi olarak nonopioid parasetamol ve zayıf opioid tramadol ile hazırladığımız analjezi protokolümüzde koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahisi sonrası multimodal, dengeli analjezi tekniği içinde IV- PCA morfin ve IV – PCA remifentanili etkinlik ve yan etki profili yönünden karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

A. POSTOPERATİF AĞRI

Ağrı, Latince ‘poena’ (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği’nin tanımına göre; ‘Ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan veya böyle bir hasar gibi tanımlanan, nahoş bir duygusal ve emosyonel deneyimdir’ (8).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır (9). Hastalarda postoperatif dönemde sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bir durumdur. Ağrı duyarlı birçok yapıdan kaynaklanan travma nedeniyle cerrahi sonrası ağrı kaçınılmazdır (10,11). Bu travmaya bağlı yangısal yanıt periferde birçok kimyasal mediatör salınımını tetikler. Bu mediatörler nosiseptör eşiğini azaltarak, ağrılı uyarana reseptörleri daha hassas hale getirir. Arka boynuz bu periferel uyarıları alır ve santral yollarla beyne taşır (10,12).

Ağrı fiziksel bir süreç olmasının ötesinde karmaşık, subjektif bir fenomendir (10,13). Ağrı hematolojik, immün, hormonal, kardiyak ve solunum sistemlerinde hasara yol açabilir (14,15) ve aynı zamanda hareketi kısıtlayabilir (11,15), uyku ve dinlenme haline yol açabilir ve hatta ajitasyon, psikoz, agresif davranış ve deliryuma neden olabilir (10,15).

Klinik pratikte ve yapılan pek çok araştırmada postoperatif ağrı güncelliğini korumaktadır. Bunun en önemli nedeni, çeşitli yöntemlerle uygulanan ağrı tedavisinin yetersiz kalması (16,17) ve aynı şekilde kliniğe yansımış olmasıdır. Örneğin postoperatif ağrı ılımlı düzeyden şiddetliye kadar uzanmak ve cerrahiden sonra uzun süre devam etmek ile birlikte, pratikte sıklıkla hafif ve çabuk düzeldiği şeklinde yanlış bir inanış vardır (18). Başka bir kaygı verici durum da gözden kaçan akut ağrının, kronik bir ağrının başlangıcı olabileceğidir (10,12).

Hastalar sıklıkla yetersiz tedavi almakta ve ağrı kontrolleri yetersiz kalmaktadır (1). Bu yetersiz tedavi pekçok neden ile açıklanmaktadır (10). Sağlık çalışanları hastanın ifade ettiği ağrıyı hafife alabilmekte ve uyguladıkları analjeziklerin etkinliğini yüksek görebilmektedir (10,13). İlaç bağımlılığından kaçınmak (10,19) ve/veya ilaçlara bağlı yan etkiler ile karşılaşmamak için (16,19) analjezikleri kontrollü kullanmak istemektedirler.

Hastalar dindirilmeyen ağrıdan korkar (20). Bu korkuya rağmen şikayet etmekten ve/veya analjezik alımından çekindikleri için kendileri de yetersiz ağrı tedavisine yol açabilirler (21). Hastalar da aynı zamanda ilaç bağımlılığı ve ilacın yan etkilerinden çekinmektedir (10,21). Tüm bu sınırlamalara rağmen cerrahi merkezler ağrı tedavisine dikkat etmek zorundadır çünkü giderilmeyen postoperatif ağrı ile, artmış tıbbi bakım maliyeti, uzamış yoğun bakım ve hastanede kalım süreleri ile doğrudan ilişkilidir (10,15,19).

B. KARDİYAK CERRAHİDE AĞRI

Cerrahi ve travmatik hasarlanma periferik ve santral sinir sisteminde değişiklikleri harekete geçirerek analjezi sağlanmasını gerekli kılar (22). Yetersiz postoperatif analjezi veya önlenemeyen perioperatif cerrahi stres cevap tüm major organ sistemlerinde patofizyolojik değişikliklere yol açarak postoperatif morbiditede önemli artışa neden olabilir.

Kardiyak cerrahi sonrası ağrı şiddetli olabilir. İnsizyon, intraoperatif doku retraksiyonu ve disseksiyonu, vasküler kanül bölgeleri, ven çıkarılan sahalar ve göğüs tüpleri gibi pek çok kaynaktan orijin alabilir (18,20). İnternal mammarian arteri cerrahi olarak eksplore edilen hastalarda daha fazla ağrı olabileceği bildirilmiştir (23). Median sternotomi eşliğinde kardiyak cerrahiye alınan ardışık 200 hastayı içeren prospektif klinik bir çalışmada postoperatif ağrının yeri, dağılımı ve şiddeti değerlendirilmiştir (18). Ağrı lokalizasyonu, dağılımı ve şiddeti postoperatif 1., 2., 3. ve 7. gün sabah saatlerinde vücudu 32 anatomik bölüme ayıran standart bir resim eşliğinde değerlendirilmiştir. Araştırmacılar ağrı şiddetini postoperatif 1. gün en fazla ve 3.gün en düşük bulmuşlardır.

Ağrının dağılımı postoperatif dönemde değişkenlik göstermemekle birlikte, lokalizasyonda değişiklikler saptanmıştır. Operasyondan sonra geçen süre ilerledikçe primer olarak insizyonel veya epigastrik olan ağrı osteoartiküler forma değişkenlik göstermiştir. Postoperatif ağrıya katkıda bulunan major faktörlerden biri de toraks kafesindeki fraktürlerdir (24). Hastanın yaşı da ağrı şiddetini etkileyen bir faktördür. 60 yaşın altındaki hastaların yaşlı bireylere göre daha şiddetli ağrı tarifledikleri gözlenmiştir (22).

Kardiyak cerrahi sonrası persistan ağrı nadir görülmekle birlikte oldukça sıkıntılı bir durumdur (18-20). Sternotomi sonrası persistan ağrı multifaktöriyeldir. Doku hasarlanması, interkostal sinir travması, skar oluşumu, kosta fraktürleri, sternal enfeksiyon, paslanmaz çelik tel suturler ve kostokondral ayrılma gibi pek çok faktör bu ağrının oluşumunda rol oynayabilir. Genç hastaların kronik, uzun süren ağrı yönünden yüksek riske sahip oldukları düşünülmektedir. Akut postoperatif ağrı şiddeti ile kronik ağrı sendromlarının gelişimi ilişkili bulunmuştur (18).

Kardiyak cerrahi sonrası ağrının en önemli nedeni göğüs duvarından kaynaklanan ağrı olmakla birlikte ven greftlerinin çıkarılmasına bağlı ağrı da hastaların en önemli yakınmalarından biri olabilmektedir. Bu ağrı geç postoperatif dönemde hastanın mobilizasyonu ve insizyonel ağrının azalması ile birlikte karşımıza çıkmaktadır (22). Konvansiyonel tekniklerle karşılaştırıldığında endoskopik ven grefti çıkarma gibi minimal invaziv ven grefti çıkarma tekniklerinin kullanımı ile giderek azalmaktadır (27).

Hasta memnuniyeti daha çok beklenen ve karşılaşılan ağrının karşılaştırılması ile ilgilidir. Memnuniyet beklenenden daha iyi bir durumla karşılaşılmış ise iyi, aksi durumda ise kötüdür. Kardiyak cerrahiye alınan hastalar postoperatif ağrının bilincindedirler ve aslında karşılaştıkları ağrıdan daha fazla ağrı hissedeceklerine kendilerini hazırlamışlardır (20). Bu düşüncelerle operasyona alınan hastalar postoperatif dönemde orta dereceli analjezi ile bile ağrı tedavisinden memnun kalabilmektedir (20,23).

Yetersiz ağrı tedavisi postoperatif dönemde pek çok hemodinamik (taşikardi, hipertansiyon ve vazokonstriksiyon), immunolojik (bozulmuş immun cevap) ve hemostatik (trombosit aktivasyonu) değişikliğe neden olabilir. Kardiyak cerrahi alınan hastalarda erken postoperatif dönemde perioperatif miyokardiyal iskemi ile karşılaşılabilen ve olumsuz sonuçlar izlenebilmektedir (28). İntraoperatif dönemde kardiyopulmoner bypass başlangıcı ile birlikte stres cevap hormonlarında (norepinefrin, epinefrin vs) artış başlamakta ve bu erken postoperatif dönemde devam ederek (yetersiz analjezinin de katkısı ile) miyokardiyal iskemiye neden olabilmektedir. Öte yandan postoperatif miyokardiyal iskemi kardiyak sempatik sinirlerin aktivasyonu ile olabilir ki bu durumda koroner kan akımı ve miyokardiyal oksijen tüketimi arasındaki denge bozulmaktadır (29). Bu nedenlerden dolayı kardiyak cerrahi sonrası erken dönemde uygun analjezi sağlanması morbiditeyi azaltabilmekte ve hayat kalitesini artırabilmektedir (29,30).

Günümüzde geçmişe oranla postoperatif ağrının mekanizmaları ve analjeziklerin farmakolojik özellikleri daha iyi anlaşılmış olmakla birlikte halen etkin postoperatif analjezi sağlanamamaktadır. Lokal anestezi infiltrasyonu, sinir blokları, opioidler, nonsteroid antiinflamatuar ajanlar, alfa adrenerjik ajanlar, intratekal ve epidural teknikler gibi pek çok teknik postoperatif analjezi tedavisinde yer bulmuştur. Tüm bu teknikler avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Median sternotomi insizyon bölgesinden kateter yerleştirilerek postoperatif lokal anestezi infiltrasyonu ile artmış analjezi, erken mobilizasyon ve azalmış hastanede kalım süresi sağladığı için ümit verici görünmekle beraber doku nekrozu ve enfeksiyona yol açabilmesi nedeniyle güvenilirliği halen tartışmalıdır. İnterkostal, intraplevral ve paravertebral sinir blokları daha basit olmakla beraber diğer analjezik tekniklerle desteklenme gereksinimi nedeniyle etkinlikleri yetersizdir. Uzun yıllardır kardiyak cerrahi sonrası ağrı tedavisinin temel taşı opioidler oluşturmaktadır. Öte yandan IV opioidler kaşıntı, bulantı-kusma, idrar retansiyonu ve solunum depresyonuna yol açabilmektedir. PCA yöntemi, belirgin analjezik etki, düzelmiş hasta otonomisi, bireysel ihtiyaca göre esneklik sağlama gibi önemli avantajlara sahip olmakla birlikte erken postoperatif dönemde kardiyak cerrahi sonrasında yetersiz kalabilmektedir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve siklooksijenaz inhibitörleri başlangıç için etkin olmakla birlikte yan etkileri (gastrik mukozal bariyer ve renal fonksiyonlarda bozulma, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, sternal yara yeri enfeksiyonu, tromboembolik komplikasyonlar) nedeniyle kullanımları güvenilir görünmemektedir. Alfa-adrenerjik-agonistler postoperatif analjezi ve hemodinamik stabiliteyi sağlamakla birlikte (miyokard iskemisini azaltma olasılığı) postoperatif derin sedasyon, bradikardi ve azalmış sistemik vasküler direnç gibi hemodinamik bozulmalara neden olabilirler (22). Bu nedenle ASA (American Society of Anesthesiologists)'nın perioperatif akut ağrı tedavisi ile ilgili hazırladığı kılavuzda iki analjezik ilacın birlikte farklı mekanizmalar (multimodal analjezi) yoluyla daha etkin analjezi sağlayabildiği ve benzer ya da daha az yan etkiye yol açtığı bildirilmiştir. İki farklı uygulama yolunun birlikte kullanımı da tek yola göre daha etkin bulunmuştur (31).

C. POSTOPERATİF AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜMÜ

Hastayı hekime getiren nedenlerin başında gelen ve insan hayatında çok önemli olumsuz etkileri olabilen ağrının objektif olarak ölçülebilmesi, ağrının kendisi ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ancak tamamen subjektif bir deneyim olan ve kişisel farklılıklar gösteren ağrının ölçümü oldukça güçtür. Bu amaç için birçok yöntem kullanılmaktadır (9,32).

1-Genel Değerlendirme: Detaylı hikaye ve fizik muayene, önceki tıbbi muayene ve tedavilerin gözden geçirilmesi, psikolojik ve sosyolojik değerlendirme ağrının değerlendirilmesinde kullanılan önemli basamaklardır. Hastayla ilk görüşme hem değerlendirme hem de hekimin hastada yaratacağı güven duygusu bakımından çok önemlidir.

2-Tip I Ölçümler: Objektif ve izleme dayanan yöntemlerdir. Hastadaki bazı özellikler bir gözlemci tarafından değerlendirilir veya ölçülür. Buradan elde edilen değerler birbiri ile karşılaştırılabilir.

a- Fizyolojik ölçümler: Plazma kortizol düzeyinde artma, plazma katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme ağrının önemli göstergeleridir.

b- Nörofarmakolojik ölçümler: Plazma β -endorfin düzeyi ile ağrının şiddeti arasında ters ilişki bulunması nedeniyle endorfin düzeyi bakılabiliyorsa bu konuda yararlı olabilir. Cilt ısısındaki değişmeleri gösteren termografi de önemli bilgiler verebilir.

c- Nörolojik ölçümler: Bu amaçla sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, özel mikrografi ve tomografiler kullanılabilir.

3-Tip II Ölçümler: Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır.

a- Tek boyutlu yöntemler:

-Kategori skalalarından sözel skalada (VRS: *Verbal Rating Scale*) hasta, ağrı şiddetini tanımlayan kelimelerin sıra ile dizildiği listeden, ağrısının şiddetine uyan kelimeyi seçer. Basittir ve hastalar tarafından tercih edilir. Ancak ağrının şiddetini yeterli ayrıntıda vermekten uzaktır. Bu gruptan diğer bir örnek yüz sakalasıdır (face scale). Yüz ifadelerinin resimlenmesi esasına dayanır, genellikle çocuklara uygulansa da erişkinlere uygulanan tipleri de mevcuttur.

-Görsel skala (VAS: *Visual Analog Scale*): Bu yöntem, bir ucu ağrısız, diğer ucu olabilecek kadar şiddetli ağrı olarak işaretlenmiş 10 cm'lik bir hat üzerinde hastanın kendi ağrısını işaretlemesi esasına dayanır. Bu işaretin ağrısız noktaya uzaklığı cm olarak ölçülür ve bu sayı VAS skoru olarak ifade edilir. Basit ve etkin bir yöntemdir. Ancak ağrının sadece şiddetini gösterir. % 7-11 oranında yanlış sonuç verdiği ve özellikle yaşlılarda uygulama zorlukları olduğu bildirilmektedir.

-Rakamsal skala (NRS: *Numerical Rating Scale*): Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en basit ölçüm şeklidir. Hastalar 0'ın

ağrısızlığı, 10 (veya 100)'un olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği 0-10 (veya 100) arasındaki bir skalada ne şiddette ağrı duyduklarını ifade ederler. Hastaların çoğu tarafından kolay anlaşılır, hem yazılı hem de sözlü uygulanabilir. Yeterli derecede entelektüel olmayan hasta aynı sayısal değerlendirmeyi parmak hesabı ile de yapabilir.

NRS ve VAS ağrı şiddetini VRS'den daha hassas olarak ve yeterli ayrıntıda veren skalalardır. Çok yaygın olarak ağrı kliniklerinde kullanılmaktadırlar.

b- Çok boyutlu yöntemler:

Daha çok kronik ağrının değerlendirilmesinde kullanılırlar. En çok kullanılan yöntem McGill Ağrı Sorgulaması (McGill Pain Questionnaire, MPQ) olup, ağrıyı sensoriyal, affektif ve kognitif yönlerden inceleyen 20 takım soru içerir. Hasta kendi ağrısına en uygun olanları işaretler. Bunun dışında West Haven-Yale testi, ağrı günlüğü, BPI (Brief Pain Inventory), rehabilitasyon testleri ve diğer bazı testler de vardır.

D. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

I- GELENEKSEL YAKLAŞIM

Ağrı tedavisinde amaç etkin ağrı kontrolü sağlamaktır. Standartlar yavaş yavaş gelişmekte ve ağrı tedavisi ile ilgili spesifik beklentileri içermektedir (1).

Geleneksel olarak ağrı reaktif yani lüzumu halinde ilaç uygulaması (33) veya proaktif , analjeziklerin devamlı infüzyonu yolları (11) ile tedavi edilmektedir. Reaktif yaklaşımda, analjezikler sağlık ekibinin takdirine bırakılmakta ve sadece gereksinim duyulması halinde verilmektedir. Burada ağrı oluşuktan sonra tedaviye başlanmakta (19,33) ve bazı hastaların şiddetli ağrı duyması ile karşılaşmaktadır (11,33). Tam tersi proaktif yaklaşımda ise ağrı oluşmadan tedavi sağlandığı için etkinliğe artmaktadır (14,33). Proaktif yaklaşımda analjezikler devamlı periferik veya epidural infüzyonlar ile uygulanmaktadır.

Ancak sınırlı sürede uygulanabilirlik, ileri teknoloji (10), alet bağımlı olma (34) ve sıklıkla kendi kendine uygulama gibi kısıtlılıklar nedeniyle bütün cerrahi hastalar için bu yaklaşım uygun görünmemektedir (1).

II- MULTİMODAL, DENGELİ ANALJEZİ

Bu geleneksel yaklaşımların hiçbirinin tek başına ağrı kontrolünde etkin bulunmaması üzerine yıllar içinde arayışlar günümüzde olduğu gibi devam etmiştir. Postoperatif ağrı tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar farklı analjezik ilaçların ve farklı yöntemlerin bir arada kullanımlarının daha az yan etki ve daha iyi postoperatif rehabilitasyon sağladığını göstermiştir (35). ASA'nın kılavuzunda da belirtildiği gibi farklı analjezik tekniklerin (non-farmakolojik yaklaşımlar da dahil) perioperatif ağrı tedavisinde kullanımı farklı bölgeleri ve /veya mekanizmaları etkilemek yoluyla veya sinerjistik etki ile oldukça etkin bir yöntem olarak kabul edilebilir. Ayrıca literatüre bakıldığında tek bir yöntem ile yapılan perioperatif ağrı tedavisine göre multimodal yaklaşım daha fazla yan etkiye sahip bulunmamıştır (31). Bu yaklaşıma bir örnek lokal anesteziyle nöral blokaj ile opioid ve non-opioid analjeziklerin birlikte kullanımı olabilir. Postoperatif analjezi planlamasına intraoperatif anestezi ve cerrahi tekniklerin entegrasyonu da postoperatif ağrının azaltılması için yararlı olabilir (35).

Bu uygulamalardan biri de WHO'nun öncelikle kanser tedavisi için uygulanmasını önerdiği basamaklı analjezik uygulama modelinde farklı ilaç gruplarının kombinasyonunun kullanımıdır (36). Multimodal, balans analjezi olarak ifade edilen bu analjezi modeli bazı klinisyenler tarafından postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmıştır (15,19). Ağrısızlık durumuna ulaşmak için WHO'nun uyguladığı 3 basamaklı tedavi yönteminde opioidler ve non-opioid ilaçlar birlikte kullanılmıştır (36). Tedavinin ilk basamağında hafif ve orta düzeyde ağrının tedavisi amacıyla asetaminofen ve/veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmıştır. Eğer nonopioid ilaçlar yetersiz kalırsa tedavinin ikinci basamağında tedavi rejimine opioid ilave edilmiştir. Bunlara rağmen ağrı devam ediyor veya artıyor ise üçüncü aşamaya geçilerek, nonopioid ilaçlara daha güçlü bir opioid ilavesi yapılmıştır. WHO'nun kanser tedavi protokolünde orta veya şiddetli ağrılar için 2. veya 3. basamaktan tedaviye

başlanması önerilmiştir. Non-opioid tedavi opioidlerden ayrılarak tüm gün boyunca bireysel olarak titre edilen dozlarda uygulanmış, opioidler ise işleme bağlı ağrıyı ve ağrı alevlenmelerini önlemek amacıyla aralıklı dozlarda uygulanmıştır (1).

III- OPIOİDLER

III. a. Genel Bilgiler

Opioidler akut ağrı tedavisinde uzun yıllardır en sık kullanılan ajanlardır. Opium diğer adıyla afyon, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile elde edilir. Opium içinde 20'den çok alkaloid bulunmaktadır. 1806 yılında bir Alman eczacı olan Sertuener tarafından izole edilen opium 1817 yılında yine aynı kişi tarafından morfin olarak isimlendirilmiştir. Diğer opium alkaloidlerinin izolasyonu 1800'lü yılların ortalarına kadar devam etmiştir (37). Bunların içinde analjezik özelliği olan kodein 1832'de Robiquet tarafından izole edilmiştir (38). O yıllarda yaralı askerlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan morfinin, 1869 yılında Claude Bernard tarafından premedikasyonda kullanımı tanımlanmıştır. Kontrollü ventilasyon ve kas gevşeticilerin yokluğunda, opioidlerin ciddi solunum depresyonu ve ölüme yol açtıklarının görülmesi üzerine anestezide kullanımları kısıtlanmıştır. 1950'lerin sonuna doğru kardiyak cerrahideki gelişmelerle birlikte 'opioid anestezisi' kavramı gelişti (37). 1939 yılında meperidin (39), 1957 yılında normeperidin türevi olan fenoperidin sentezi gerçekleşti. 1960 yılında ise 4-anilinopiperidin, fentanil sentezlendi. Bu sentetik opioidler meperidinden daha potent ve güvenilir bulundu. Cerrahi teknikteki gelişmeler klinik anestezide de yeni arayışlar ve daha kısa etkili, daha potent, daha güvenilir ilaç arayışlarına neden olmuştur. Bu arayışlar sonucunda 1974 ve 1976 yılları arasında sufentanil, alfentanil ve diğer fentanil türevleri gibi yeni opioidler üretilmiştir (37).

III. b. Etki Mekanizmaları

Opioidlerin insan vücudundaki hemen hemen her organ ve fonksiyon üzerinde bir bölümü yararlı, diğer bölümü ise istenmeyen etkileri vardır. Başlıca hedef noktaları santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem olmakla beraber kardiyovasküler, pulmoner, genitoüriner ve immun sistemler de direkt olarak etkilenir (40). Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Bu sistem merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri (mü, kappa, delta ve sigma reseptörleri) ve transmitterlerden, endojen opioid peptidlerden meydana gelir.

Endojen opioid sistemi sadece sinir sisteminde değil genitoüriner sistem, kromaffin hücreleri, immun sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur (41).

Opioidlerin bağlanması farklı nöronal topluluklarda aktivasyon veya depresyona yol açabilir. Örneğin, opioidler okulomotor sinirin Edinger-Westphal nükleusunu uyararak; myozis, area postremadaki kemoreseptör trigger bölgeyi uyararak bulantı - kusma eşiğinde düşme, solunum merkezinde ise depresyona neden olur (39).

III. c. Analjezik Etkileri

Opioid ajanlar doz bağımlı etki gösterir ve ağrı şiddeti ne kadar yüksek olursa olsun doz artırılarak ağrıyı kontrol etmek mümkündür. Doz artırımını ile yan etkilerin de artması bu yaklaşımda dikkat edilmesi gereken durumdur. Opioidlerin terapötik analjezik dozları künt, uzun süren ağrıyı keskin ve kolik tip ağrıdan daha iyi tedavi eder. Yüksek dozlarda (Ör: 2-3 mg/kg morfin) otonomik yanıtların en şiddetli nosiseptif uyarıya yanıtını da engelleyerek belirgin analjezi sağlarlar (40).

Sistemik opioidler santral sinir sisteminde pek çok seviyede analjezik etkilidir (42). Etkilerini periaquaduktal, periventriküler gri madde ve spinal kordun dorsal boynuzu da dahil olmak üzere santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan endojen opioid reseptörlerinde onların etkilerini taklit ederek gerçekleştirirler (43).

Opioidlerin sinaptik etkilerinin üçü şu şekilde sıralanabilir;

1-Presinaptik opioid reseptörlerine bağlanarak eksitatör nörotansmitter salınımının inhibisyonu,

2-Ara nöronlarda aktivitede azalma,

3-Postsinaptik hiperpolarizasyon.

Opioidler beyindeki etkilerini hem direkt olarak hem de spinal kordda sonlanan adrenerjik liflerin aktivasyonu yolu ile gösterir. Doza bağlı olarak periferden santral sinir sistemine gelen nosiseptif uyarıları inhibe eder veya değiştirirler. Supraspinal etkileri arasında ise davranış olarak ağrı algılamasının azalması, inen inhibitör nöronlardan norepinefrin, serotonin, aminobütirik asit ve enkefalin gibi nörotransmitterlerin salgılanarak spinal kordda antinosiseptif etki oluşturmaları bulunmaktadır (38).

III. d. Terapötik Etkileri

Postoperatif dönemde opioidlerden beklenen esas etki analjezidir. Doz istenilen analjezi seviyesine ulaşılacak şekilde ayarlanmalı ve idame ettirilmelidir. İdeal opioidin etkisi hızlı başlamalı, analjezik etkinliği yeterli olmalı, orta etki süreli ve az yan etkili olmalıdır. Ancak bu özelliklerin hepsinin sağlanması zordur. İstenilen diğer etkiler arasında ise sedasyon, anksiyoliz, öksürük supresyonu ve dispnede rahatlama sayılabilir (44). Astım atağındaki hastalarda bütün opioid ajanlar kontrendikedir (40).

Opioidler sadece analjezik amaçla değil ağrılı uyaran varlığında veya yokluğunda hemodinamik stabilitenin sağlanması veya korunması amacıyla da kullanılmaktadır. Opioidlerin kardiyovasküler etkileri arasında minimal kardiyak depresyon oluşturan vagal tonus artışı ile kalp hızında azalma sayılabilir. Meperidin ise burada bir istisnadır çünkü kalp hızını artırıcı etkilidir. Meperidine bağlı taşikardi atropin benzeri yapıya sahip olan normeperidin adlı primer metaboliti veya santral sinir sistemi üzerine olası toksik etkisinin erken bir bulgusu olması ile ilişkilidir. Opioidlerin kalp ön yükü ve ard yükü üzerinde etkileri yoktur. Opioidler baroreseptörlerde minimal depresyon yapar, koroner

vazomotor aktivite veya miyokardiyal metabolizma üzerine herhangi bir etkileri gösterilmemiştir (39).

Opioidlerin yararlı endokrin etkileri bulunmaktadır. Cerrahi tipik olarak metabolizmada artış ve enerji depolarının mobilizasyonu ile katabolizmaya neden olur. Adrenokortikotropik hormon, büyüme hormonu, prolaktin, endorfin, antiüretik hormon salınımı artar. Bu durumun yararlı etkileri olabilmekle birlikte, hemodinamik dengesizlikle de sonuçlanabilmektedir. Opioid reseptörlerin endokrin organlarda da bulunması nedeni ile yüksek doz opioidler bu katabolik yanıtı baskılayabilmektedir (39).

III. e. Yan Etkileri

- Solunum depresyonu,
- Bulantı-kusma,
- Rijidite,
- Konvulsiyonlar,
- Kaşıntı,
- Gastrointestinal motilitede azalma,
- İdrar retansiyonu,
- Uterus tonusu üzerine etkileri (uterus kontraksiyonlarını azaltarak uzamış eyleme neden olabilirler),
- İmmüsupresyon (38).

IV- MORFİN

Opioid ajanlar arasında ilk üretilen ve diğer opioidlerin dozlarının hesaplanmasında baz alınan ilaçtır. Yukarıda anlatılan genel opioid özelliklerin tamamı morfin için geçerlidir. Klinik pratikte morfin premedikasyonda, balans anestezinin bir komponenti olarak, yüksek doz opioid anestezisinde ve postoperatif analjezide kullanılmaktadır. İntravenöz, intramüsküler, subkutan, oral yollardan alındığında emilimi hızlıdır (37). Ek olarak direkt intratekal, epidural, intrartiküler, intraserebroventriküler, sublingual, bukkal, rektal yollarla da uygulanabilir (38). Opioidlere karşı tolerans ve fiziksel bağımlılık haftalarca

veya aylarca kullanıldığında gelişir. Morfine bağlı tolerans gelişimi yan etkileri nedeniyle düşük dozlarda ve kısa süreli kullanımına bağlı olarak nadir görülür (39).

Morfin primer olarak karaciğerde konjugasyon yolu ile metabolize olur. Böbrekler ekstrahepatik morfin metabolizmasında rol oynayan kilit organlardır. Morfinin major metaboliti morfin-3-glukuronid olmakla beraber bu metabolit opioid reseptörlerine bağlanmaz ve çok az ya da hiç analjezik aktivite göstermez. Morfin-6-glukuronid ise metabolizma sonucu %10 oranında oluşmakla beraber ana bileşikten daha potent bir μ -reseptör agonistidir ve morfin ile benzer etki süresine sahiptir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda morfin analjezik etkilerine önemli katkılar sağlar. İlginç olarak morfinden daha belirgin yan etkilere neden olur. Morfin metabolizmasının çok az bir kısmı da N-demetilasyon yolu ile olur (39). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metabolitlerin birikimi ile önce artmış etki, daha sonra toksik etkiler ortaya çıkabilir. Eliminasyonu idrar ve safra yolu ile olur (40).

V- REMİFENTANİL

Remifentanil Amerika ve Avrupa'da klinik kullanımı kabul görmüş sentetik bir opioid türevidir. Kimyasal olarak fentanil ailesi ile benzerlik göstermekle birlikte farklı olarak ester bağı içerir. Remifentanil ester yapısı nedeniyle kanda ve dokularda nonspesifik esterazlarca hızla hidrolize edilir. Bu özelliği nedeniyle genel anestezide 'ultra-kısa' etkili opioid olarak yer bulmuştur. Psödokolinesteraz, asetilkolinesteraz veya karbonik anhidraz tarafından hidrolize edilmez. Kolinesteraz inhibisyonunun klirensini etkilemediği düşünülür (39).

Remifentanil klirensi diğer opioidlerden farklı olarak enzimatik hidrolize bağı olup redüstrisyon ancak minor role sahiptir (37). Klirensi 3 L/dk ile oldukça hızlıdır. Doz hesaplanmasında ideal vücut ağırlığı esas alındığında kişiler arasında klirens açısından farklılık oldukça azdır. Bu da infüzyon hızı ile plazma konsantrasyonu arasında diğer opioidlerden farklı olarak önceden tahmin

edilebilen bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Distribüsyon yarı-ömrü 2-4 dakika, eliminasyon yarı ömrü 10-20 dakikadır (38). Context-duyarlı yarılanma ömrü (infüzyonun sonlandırılmasından sonra plazma ilaç konsantrasyonunun % 50'sine inmesi için gereken süre) infüzyonun devam ettiği süreden bağımsız olarak yaklaşık 3 dakikadır. Tekrarlanan bolus dozlar veya uzayan infüzyonları takiben ilaç birikiminin olmaması diğer opioidlerden önemli bir farkıdır (44). İnfüzyonun durdurulması durumunda ajanın etkisi 5-10 dakika içinde ortadan kalkar (38).

Ana metaboliti ana bileşikten binlerce defa daha az etkin olup fark edilebilir opioid etki oluşturmaz (38). Remifentanilin farmakokinetik özellikleri ciddi karaciğer hastalığı veya böbrek yetmezliğinden etkilenmez fakat yaşla değişir (37). Yaşlılarda bolus dozların yarıya indirilmesi ve infüzyon hızının da üçte bire düşürülmesi gerekir. İntravenöz yolla uygulanabilmektedir ancak formülündeki glisin nedeni ile intratekal veya epidural kullanıma uygun değildir (44).

Remifentanilin analjezik etkisi doz bağımlıdır. Santral sinir sistemi etkileri alfentanil ile karşılaştırıldığında başlangıç zamanı benzer, etki süresi ise daha kısa bulunmuştur. End-tidal CO₂'de artış ve oksijen saturasyonunda düşüş ile izlenen solunum depresyonu yapıcı etkisi yine doz bağımlıdır (37). Sağlıklı bireylerde 1.0 µg/kg'dan yüksek bolus dozlarının sistolik kan basıncı ve kalp hızında kısa süreli artışlara yol açtığı ve 10 dakika sonra bu parametrelerin normale döndüğü izlenmiştir (45). Anestetize hastalarda sistolik kan basıncı ve kalp hızında doz bağımlı düşmeye yol açabilmektedir. Oluşan hipotansiyon efedrin ile hızla düzelebildiği gibi remifentanilin kesilmesi ile de düzelebilmektedir. Operasyon öncesi beta-bloker veya Ca-kanal antagonisti kullanıyor olmak bradikardiye eğilimi artırmaz. Remifentanilin düşük bolus dozları (0.3-0.5 µg/kg) ciddi bradikardiye yol açmaz. Bu hemodinamik değişiklikler santral olarak sempatik tonusta azalma ve vagal indüksiyon ile oluşan bradikardi ile açıklanabilir. Diğer opioidlerle görülen bulantı - kusma remifentanilin yüksek dozlarında ve daha hafif olarak izlenebilir (37).

Anestezi sırasında opioide dayalı bir teknik kullanılması ve erken ekstübasyon remifentanille mümkündür, ancak erken yeterli postoperatif analjezinin planlanması ve başlanması gerekir. Postoperatif analjezi ve sedasyon amacı ile intravenöz yolla 0.05-0.3 µg/kg/dakika infüzyonu önerilmektedir (44).

VI- TRAMADOL

Tramadol dual etki mekanizmasına sahip santral etkili bir ilaçtır. Birçok Avrupa ülkesinde postoperatif ağrı tedavisinde rutin olarak kullanılan tramadolün Amerika Birleşik Devletleri'nde de oral formu FDA onayı almıştır (46). Tramadol rasemik bir karışım olarak hazırlanmıştır ve hem opioid hem de adrenerjik etkisinin olduğu bilinmektedir. (+) Enantiyomeri esas olarak opioid reseptörlerinin orta derecede aktivasyonu ve 5-hidroksitriptaminin sinapslardan geri alımının inhibisyonu yolu ile etki gösterir. (-) Enantiyomerin ise norepinefrin geri alımının bloke edilmesindeki etkinliği daha fazladır (38). Mü reseptörlerine orta derecede, kappa ve delta reseptörlerine ise zayıf afinite gösterir. İnsanlarda tramadolün analjezik etkisi naloksonla kısmen bloke edilebilir, hayvan çalışmalarında ise alfa 2-adrenerjik antagonistlerle analjezinin parsiyel olarak tersinir olduğu gösterilmiştir (47).

Önerilen dozlarda kullanıldığında tramadolün bağımlılık riski minimal ve tolerans ya da solunum depresyonu potansiyeli de oldukça düşük olarak bilinmektedir. Tramadol etkinliği morfinin 1/5 - 1/10'u oranında bulunmuştur. Önerilen doz, 50-100 mg/ her 4-6 saatte bir, maksimum 400 mg/gün'dür (39). Şiddetli posttorakotomi ağrısında IV 150 mg'lık tek dozun, torasik epidural morfin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (48). Tramadolün biyoyararlılığı yaklaşık %70 - 100 bulunmuştur. Daha düşük oranda solunum depresyonu yapıcı etkisi non-opioid mekanizmalarla etkisine bağlanmıştır. Tramadol opioidlerle kıyaslandığında daha az gastrointestinal yan etkiye sahiptir. Bu ilacı alanlarda nöbetlerle karşılaşıldığı için dikkatli olunmalıdır. Özellikle monoamin-oksidad inhibitörü, nöroleptik ilaçlar ve nöbet eşiğini düşüren ajanlar kullanıldığında analjezik seçimi yapılırken tramadolü kombinasyona dahil ederken dikkatli olmak gerekmektedir (39).

VII- POSTOPERATİF ANALJEZİDE NARKOTİKLERİN UYGULANMA YOLLARI

Postoperatif analjezi tedavisinde yaygın uygulama, şiddetli postoperatif ağrının 48-72 saate kadar bir narkotik analjezik ile kontrolü, daha sonra zayıf analjeziklere geçilmesidir (49).

VII. a. İntramüsküler uygulama (İM)

İntermittan uygulama olabileceği gibi, sürekli infüzyon şeklinde veya hasta kontrollü analjezi şeklinde de yapılabilir. Basit ve güvenilir bir yol olmakla birlikte intermittan İM uygulamalar kanda sürekli ve sabit bir analjezik düzeyi sağlayamadığı için etkin olmamaktadır. Bu nedenle yaygın uygulama olan hasta istedikçe ilaç vermek yerine, ilacın etki süresine uyumlu aralıklarla enjeksiyon yapmak daha uygun olacaktır. Isı düşüklüğü, perfüzyon bozukluğu ilacın absorpsiyonunu azaltır (49).

VII. b. İntravenöz uygulama (IV)

Erken postoperatif dönemde hızlı ağrı kontrolü için en uygun yoldur. İnfüzyon pompası ile yapılacak sürekli infüzyon, özellikle fentanil veya alfentanil ile sürekli ve belirli bir kan düzeyi sağlayabilir. Ancak hastalar arasındaki farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeniyle başlangıç dozunun ve infüzyon hızının her hasta için belirlenmesi zorunluluğu güçlük yaratmaktadır (49).

VII. c. Hasta kontrollü analjezi (Patient-controlled Analgesia, PCA)

1960'lı yıllarda küçük dozlarda IV opioid uygulamasının konvansiyonel metotlara göre daha etkili olduğunun gösterilmesinden sonra verilen analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebildiği PCA, 1980'lerin ortalarında mikroçip teknolojisindeki hızlı gelişmelere paralel olarak kullanımı kolay cihazlara dönüşmüş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. PCA yönteminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda major etken olan anksiyete ve stresi

azaltmaktadır. Ayrıca konvansiyonel İM opioid uygulamalarında ilaç absorpsiyonundan veya hemşireden kaynaklanan gecikmelerin olumsuz etkisi PCA yönteminde ortadan kalkabilmekte böylece daha iyi ağrı kontrolü sağlanmaktadır (50). Özellikle postoperatif ağrı kontrolünde hastanın tercih ettiği bir yöntem gibi görünmesinin yanısıra PCA yöntemi doğum, yanık, kanser ağrısı ve anjina ağrısında da kullanılmıştır (49).

Cihaz ve setlerin maliyeti, hastanın kooperasyonunu gerektirmesi, hastanın ve personelin bu konuda eğitilmiş olmasını gerektirmesi gibi uygulamaya ilişkin sorunlar ilaca ve yanlış kullanıma bağlı sorunlar da görülebilir. İdrar retansiyonu, kompartman sendromu, pulmoner emboli ve miyokard infarktüsünün belirtilerini maskeleyebilir. Küçük çocuklar ve yaşlılarda kullanımı uygun değildir. Yaşlılarda doz azaltılmalı ve bazal infüzyon kullanılmamalıdır. Renal yetmezlik, hipovolemi, aşırı şişmanlık ve uyku apnesi olanlarda kullanımı sakıncalıdır. Hastadan başka birinin aletin düğmesine basmasına izin verilmemeli, hasta yakından izlenmelidir (49).

PCA aygıtı bolus doz, kilitli kalma süresi, doz limiti ve bazal infüzyon için programlanır (49). Analjezik seçimi doktorun tercihi veya hastanın farmakoeconomik durumu göz önünde tutularak yapılır. Hastanın ilaç öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır (35). Morfin, meperidin, hidromorfon ve fentanil PCA kullanımı için en sık tercih edilen ajanlardır (35,49). Uygun analjezik etki sağlanamadığında veya analjeziğe bağlı yan etkiler görüldüğünde analjezik seçimi ve dozu yeniden gözden geçirilmeli ve gerekirse analjezik değişimi sağlanmalıdır.

PCA dozu, sedasyon ve bulantı gibi doz bağımlı yan etkiler oluşturmayacak, öteyandan belirgin analjezi sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu amaçla yapılmış çalışmalar sonucu ortaya konmuş dozlar başlangıç için kullanılarak hasta cevabına göre bireysel doz değişiklikleri yapılabilir (35). Kilitli kalma süresi, PCA cihazının hastanın yeni isteklerine cevap veremediği dönemdir. Bu süre, hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen, bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini

engeller. Bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı ve ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi dikkate alınmalıdır (38). Belirli bir süre içinde verilebilecek maksimum doz limiti, 1 veya 4 saatlik olarak programlanabilir. Bazal infüzyonun amacı istek dozlarına ek olarak verilmesi ile analjezinin daha iyi olması, hastanın şiddetli ağrı ile uyanmadan, rahat uyumasını sağlamaktır. Sakıncası, sedasyonun derecesine bakmaksızın opioid verilmesine devam edilmesi ve solunum depresyonu tehlikesidir (49).

Opioid dışındaki maddelerin eklenmesinin yararı konusunda kesin veriler yoktur. Bu şekilde örneğin, analjezik etkiyi artırmak, yan etkilerden kaçınmak için ketamin, antiemetik olarak da droperidol kullanılmıştır.

Yöntemin başarısı için hastanın iyi bilgilendirilmesi, bir akut ağrı servisinin sürekli gözlemi, aygıtın kullanımı konusunda personelin eğitimi çok önemlidir (49).

VII. d. Non-parenteral yol:

Oral yol ilk 24 saat için uygun değildir. Daha sonra yavaş çözünen morfin sülfat ve diğer zayıf opioidler kullanılabilir. Sublingual, bukkal, rektal ve transdermal preparatlar da mevcuttur (49).

VII.e. Epidural ve intratekal yol:

Bu yolla bölgesel anesteziye göre daha geniş bir alanda ve daha uzun süreli bir analjezi sağlanabilir. En önemli sakınca geç solunum depresyonudur. Bu etki naloksanla, analjezi etkilenmeden ortadan kaldırılabilir. Epidural ve intratekal uygulama için en uygun ilaç ve dozaj konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Analjezik etki daha iyi olmakla birlikte yan etkiler de daha fazla olup, çok yakın izlem gerekir (49).

HASTALAR VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulları'nın (01.06.2005 tarih ve KA05/49 numaralı) onayı alındıktan sonra elektif KABG cerrahisi uygulanacak, transtorasik ekokardiyografik değerlendirme ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) >35 olan ASA III, 60 hasta prospektif, randomize, çift kör olarak 2 gruba ayrıldı.

Hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- Anormal renal ve hepatik fonksiyona sahip olması,
- İnme (serebrovasküler olay) geçirmiş olması,
- PCA kullanacak kooperasyona sahip olmaması,
- Beraberinde kapak cerrahisi planlanmış olması,
- İntraoperatif intraaortik balon pompa takılması,
- Postoperatif yüksek dozda pozitif inotropik ajan kullanımına ihtiyaç göstermesi,
- Postoperatif kanama nedeniyle masif transfüzyon uygulanması olarak belirlendi.

Ameliyattan bir gün önce yapılan preoperatif değerlendirmede hastalara PCA kullanımı ve ağrının nasıl değerlendirileceği konusunda bilgi verilerek, izinleri alındı. Tüm hastalar ameliyat öncesi 8 saat aç bırakıldı. Preoperatif aldığı medikasyonlara operasyon sabahına kadar aynı şekilde devam etmesi söylendi. Premedikasyonda ameliyat öncesi gece saat 22.00'de oral diazepam (Diazem[®]) 10mg ve ameliyattan 30 dakika önce oral midazolam (Dormicum[®]) 10mg kullanıldı.

Ameliyat odasına alınan hastalar beş derivasyonlu EKG (elektrokardiyogram), invaziv olmayan kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu ile monitörize edildi. Ameliyet süresince vücut sıcaklığı nazofaringeal ve rektal probalar ile izlendi. Sağ el dorsal yüzüne 20G'lik intraket ile periferik venöz damar yolu açıldı. Uygun saha temizliği sonrası lokal anestezi enjeksiyonu ile sağ radyal artere 20G'lik intraket yerleştirildi ve invaziv arter basıncı takibine başlandı.

Preoksijenizasyon sonrası 3-5 mg/kg IV tiyopental (Pentotal®), 10 µg/kg IV fentanil (Fentanyl®), 0.08 mg/kg IV vekuronyum (Norcuron®) ile yapılan anestezi indüksiyonundan sonra idamede % 0.5-0.7 konsantrasyonda izofluran (Forane®) (%50 O₂ - hava karışımı içinde) ve 30 dk aralıklarla 0.02 mg/kg vekuronyum (Norcuron®) kullanıldı.

Tüm hastalara 5 µg/kg/saat IV fentanil (Fentanyl®) infüzyonu uygulandı. İnotrop ve vazodilatörler cerrahi uyarıya hemodinamik cevaba göre verildi. Ameliyat süresince end-tidal CO₂ 35-40 mmHg olacak şekilde mekanik ventilasyonda tidal volum ve solunum sayısı ayarlandı.

İndüksiyon sonrası steril koşullarda sağ internal juguler vene 7F, 20 cm, 4 lümenli santral venöz kateter (Arrow-Howes™, Arrow® International Inc. PA, USA) takıldı. Tüm hastalarda standart cerrahi ve kardiyopulmoner bypass teknikleri kullanıldı. Kardiyopulmoner bypass başlangıcında tüm hastalara 5 mg IV midazolam (Dormicum®), 2 mg IV vekuronyum (Norcuron®) verildi. Kardiyopulmoner bypass süresince 5 µg/kg/saat IV fentanil (Fentanyl®) infüzyonuna devam edildi. Ameliyat bitiminde IV fentanil (Fentanyl®) infüzyonu sonlandırıldı ve tüm hastalara rektal yoldan 650 mg parasetamol supozituar uygulandı.

Yoğun bakım ünitesine transport sağlandıktan sonra hastalara SIMV (*synchronized intermittent mandatory ventilation*) mod ile mekanik ventilasyon uygulamasına başlandı. Arteriyel kan gazlarında PaCO₂ 35 – 45 mmHg olacak şekilde ventilatör ayarları yapıldı. Ekstübasyon kriterleri;

- Hastanın koopere ve oryante olması,
- Hemodinamik olarak stabil olması (yüksek doz inotrop ihtiyacı olmaması),
- Ventilatör parametrelerinin uygun olması (FiO₂< 0.5, pH> 7.30, PaO₂ >70 mmHg, PaCO₂< 50 mmHg, solunum sayısı 10 – 20 soluk/dk) olarak belirlendi.

Yoğun bakımda stabil hemodinamik durum sağlandıktan sonra ağrı kontrolü amacıyla IV opioid PCA uygulamasına başlandı. İlaçlar çalışmaya dahil olmayan bir anesteziist tarafından hazırlandı. Hastalar bu aşamadan sonra kapalı

zarf tekniği ile 2 gruba ayrıldı. Bir gruba morfin (Morfin HCl[®]) PCA protokolü, diğer gruba remifentanil (Ultiva[®]) PCA protokolü uygulandı. Çalışmanın ift kör protokole uygun olabilmesi için sabit infüzyonlar ayrı bir infüzyon pompası aracılığıyla uygulandı; bolus dozlar PCA cihazı (Acute Pain Manager-APM[®], Abbott) ile verildi. İnfüzyonun saatlik verilme hızları benzer olarak ayarlanırken konsantrasyonlar hastaların kilosuna uygun olacak şekilde verildi.

Grup M PCA protokolü: İnfüzyon 0.3 mg/saat, bolus 1 mg, kilitli kalma süresi: 5 dk olarak programlandı.

Grup R PCA protokolü: İnfüzyon 0.05 µg/kg/dk, bolus 0.25 µg/kg, kilitli kalma süresi: 5 dk olarak programlandı.

Her iki gruba da intravenöz opioid PCA ile birlikte ekstübasyon öncesi nazogastrik sondadan 4x1000 mg parasetamol, ekstübasyon sonrası oral 4x500 mg parasetamol verildi. Hastalar tamamen koopere olana kadar ağrı belirtileri (göz yaşarması, taşikardi, hipertansiyon, taşipne vb) olan hastalarda PCA'ya çalışmacı tarafından basıldı ve gerekirse tekrar edildi. Hastalar koopere olmaya başlayınca ağrıları olduğunda PCA pompasının düğmesinin kullanımı tekrar hatırlatıldı. Kooperasyon öncesi Ramsay sedasyon skoru '1' olan hastalara 2 mg IV midazolam (Dormicum[®]), titremeleri olan hastalara ise 25 mg IV meperidin (Dolantin[®]) uygulandı. 24. saatin sonunda intravenöz opioid PCA uygulaması sonlandırılarak tedaviye ağrı kontrolü amacıyla oral 4x50 mg tramadol (Contramal[®]) eklendi. Hastalara 24. saatten sonra uygulanan ağrı tedavisine rağmen NRS ≥ 3 ise oral 10 mg morfin sülfat (Meslon[®]) verildi.

Postoperatif izlem çalışma yürütücüsü tarafından yapıldı. Değerlendirme zamanları olarak 0., 30.dk, 2. saat, 6. saat, 12. saat, 24. saat, 36. saat, 48. saat, 60. saat ve 72. saat belirlendi. Değerlendirilen parametreler;

- Her değerlendirme zamanında NRS (istirahat, hareket, öksürük),
- İlk 24 saat sonundaki PCA bolus ve talep sayıları,
- 24. saatten sonra kümülatif morfin ihtiyaçları

- Ramsay sedasyon skoru :1-Hasta tedirgin ve ajite, veya huzursuz
2-Hasta koopere, oryante ve sakin
3- Hasta yalnızca emirlere uyuyor
4-Hasta ışık, glabellar bası ve yüksek işitsel uyarana canlı cevap veriyor
5-Hasta ışık, glabellar bası ve yüksek işitsel uyarana zayıf cevap veriyor
6-Hasta cevap vermiyor
- Kardiyovasküler değişiklikler (kan basıncı, kalp hızı, vücut sıcaklığı, EKG değişiklikleri –0., 24., 48.ve 72. saatlerde-),
- Solunumsal değişiklikler - solunum aktivitesi: solunum depresyonu, apne, oksijen saturasyonu
- kan gazları (pH, pO₂, pCO₂) (0, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde)
- PA AC grafisi (24, 48 ve 72. saatlerde),

Hastaların ilk kooperasyon (Ramsay Sedasyon Skoru ‘2’) ve ekstübasyon zamanları, yoğun bakımda kalış ve ameliyattan sonra hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Hastaların günlük izlem dönemlerinde görülen opioid ilişkili komplikasyonları (bulantı, kusma, kaşıntı, deliryum, idrar retansiyonu) kaydedildi. Bulantı – kusma olduğunda 10 mg IV metoklopramid (Metpamid®) uygulandı.

Hastalar taburculuk öncesi tekrar ziyaret edildi ve ağrı tedavisi memnuniyetleri 4 basamaklı skala (çok iyi, iyi, orta, kötü) ile sorgulandı.

İstatistiksel Yöntem:

İstatistiksel analizler SPSS 9.05 (SPSS Inc. Chicago, IL) programı ile yapıldı. Hasta sayısı, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından çalışmanın planlanma aşamasında hesaplandı. Örnek büyüklüğü hesaplanırken birincil parametre olarak postoperatif ağrı değerlendirmeleri alındı. Buna göre, daha önceki çalışmalara dayanarak Remifentanil grubunda Morfin grubuna göre NRS skorunda %30 oranında bir azalma oluşacağı öngörüldü. Bu verilere dayanarak, bu orandaki bir farklılaşmanın nonparametrik testlerle β =%90 ve α <0.05 olacak şekilde tespit edilmesi için her grupta en az 25'er hasta olacak şekilde toplam 60 hastanın çalışmaya alınması planlandı. Sonuçlar, numerik değerler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değerler için n (%) olarak gösterildi ve p <0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplararası nicel değerlerin karşılaştırılmasında parametrik değerler için student's-t testi, parametrik olmayanlar için ise Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi kullanıldı. Gruplararası nitel veriler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya ilk etapta toplam 60 hasta (30 hasta Grup M, 30 hasta grup R) alınmış iken Grup M'deki bir hastada postoperatif 5. saatte gastrointestinal sistem kanaması, grup R'deki bir hastada ise ameliyat sonrası şiddetli ajitasyon gelişmesi üzerine bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle çalışmaya 29 hasta remifentanil grubunda ve 29 hasta da morfin grubunda olacak şekilde toplam 58 hasta katıldı.

KABG cerrahisi uygulanan her iki gruptaki hastaların ameliyat öncesi demografik ve klinik özellikleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildi (Tablo 1). Aynı şekilde morfin ve remifentanil grubundaki hastalar arasında ameliyat, kardiyopulmoner bypass ve aortik kros-klemp süreleri ile koroner arter greft sayıları arasında da anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların KABG öncesi demografik ve klinik verileri, ameliyat, kardiyopulmoner bypass ve kros-klemp süresi

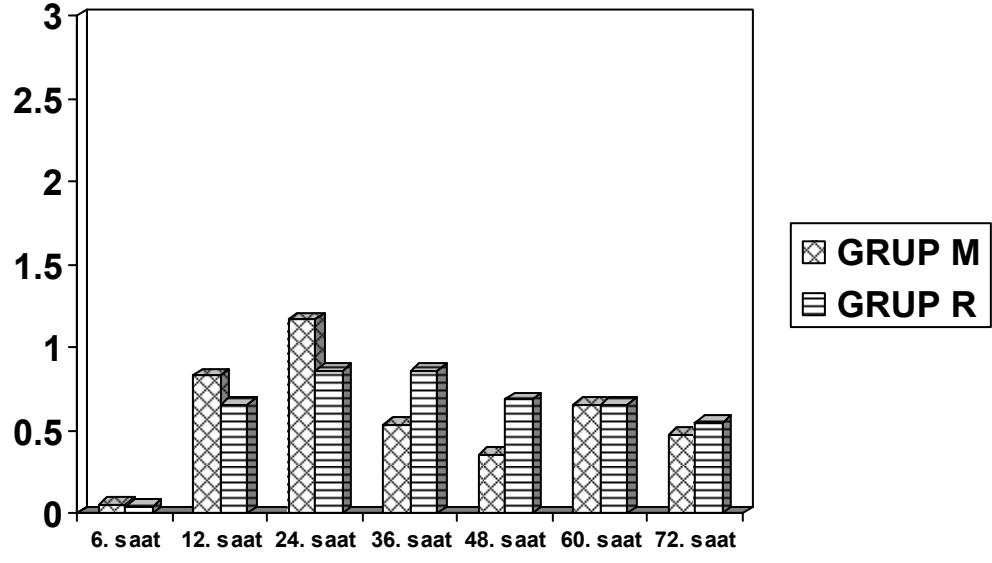
	GRUP M (n=29)	GRUP R (n=29)
Yaş (yıl)	57.7 ± 8	56.7 ± 8
Cinsiyet (erkek, %)	22 (76)	21 (72)
Kilo (kg)	79.5 ± 11	79.2 ± 13
Hipertansiyon (n,%)	22 (76)	19 (66)
Diyabet (n,%)	7 (24)	12 (41)
Atım oranı (%)	51.4 ± 6	50.8 ± 6
Koroner arter greft sayısı (n)	3.2 ± 1	3.2 ± 1
Ameliyat süresi (dakika)	224.8 ± 33	235.4 ± 39
Kardiyopulmoner bypass süresi(dakika)	59.4 ± 24	54.5 ± 25
Kros-klemp süresi(dakika)	75.4 ± 22	70.7 ± 22

Değerler ortalama ± SD veya n (%) olarak verildi.

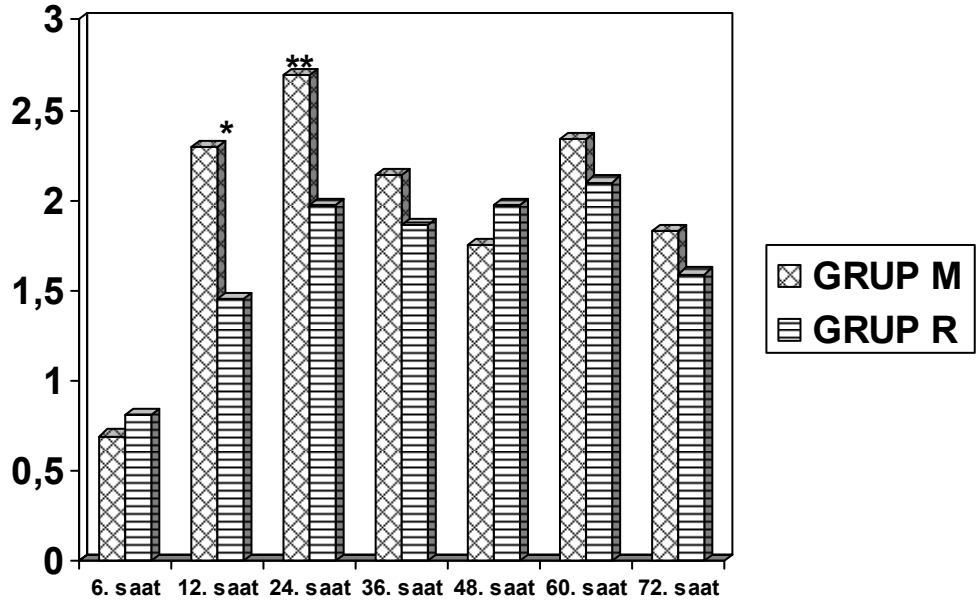
İlk kooperasyon zamanı grup R’de daha kısa olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Grup M: 203.3 ± 125 , Grup R: 161.0 ± 81 dk). Mekanik ventilasyon süreleri her iki grupta benzer bulundu (Grup M: 540 ± 208 , Grup R: 511.4 ± 219 dk). Grup M’de 4 hasta, grup R’de 4 hasta olmak üzere toplam 8 hasta göğüs tüpünden drenajın fazla olması nedeniyle 12 saatten uzun süre ile mekanik ventilasyon altında izlendi. Grup R’de 1 hastada ekstübasyon sonrası kısa süreli (3-4 dk) solunum yüzeyelleşti, ek müdahaleye gerek kalmaksızın düzeldi. Hastaların yoğun bakımda kalış (Grup M: 45.44 ± 5.6 , grup R: 46.83 ± 4.5 saat) ve ameliyattan sonra hastanede kalış süreleri benzer idi (Grup M: 5.1 ± 1 gün, Grup R: 5.2 ± 1 gün).

Hastalar koopere olmadığı için çalışmacı tarafından Grup M’de ekstübasyon öncesi 4 hastada toplam 10 kez, Grup R’de 2 hastada toplam 4 kez PCA’ya basıldı. Ekstübasyon öncesi ajitasyon nedeniyle grup M’de 3 hastaya (%10.3), grup R’de 5 hastaya (% 17.2) IV midazolam uygulandı. Toplam uygulanan midazolam miktarının ortalaması alındığında grup R’de daha fazla (5.0 ± 3 mg, 2.2 ± 1 mg) uygulanmış olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Grup R’de 2 hastaya titreme nedeniyle IV meperidin uygulandı.

PCA uygulamasının yapıldığı ilk 24 saatte istirahatte gruplar arasında NRS yönünden anlamlı fark izlenmedi (Şekil 1). Hareket ile NRS değerleri postoperatif 12. ve 24. saatlerde grup M’ye göre grup R’de anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla 2.3 ± 2 ve 1.4 ± 2 , $p=0.044$ ile 2.7 ± 2 ve 2.0 ± 2 , $p=0.047$) (Şekil 2). Fakat her iki grupta da $NRS < 3$ idi. Benzer şekilde, postoperatif 12. ve 24. saatlerde grup M’de grup R’ye göre öksürükle NRS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (sırasıyla 3.2 ± 2 ve 1.9 ± 2 , $p= 0.015$ ile 3.9 ± 2 ve 3.2 ± 2 , $p=0.034$) (Şekil 3). 24 saatlik PCA kullanımını sonunda bolus ve talep sayıları hesaplandığında gruplar arasında farklılık izlenmedi (Tablo 2).

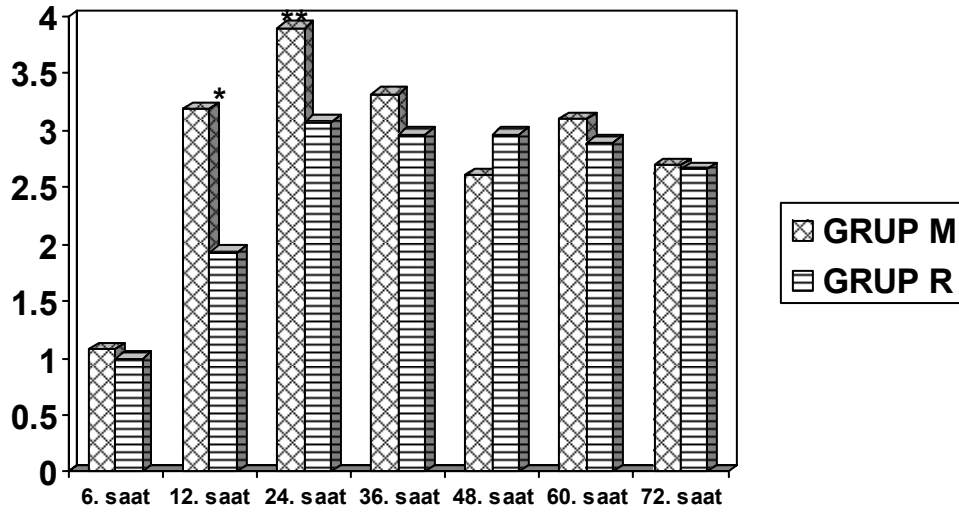


Şekil 1: İstirahat NRS değerleri



*p=0.044 grup R'ye göre; **p=0.047 grup R'ye göre

Şekil 2: Hareketle NRS değerleri



* p=0.0015 grup R'ye göre; **p=0.034 grup R'ye göre

Şekil 3: Öksürükle NRS değerleri

Tablo 2: Ek analjezik gereksinimi

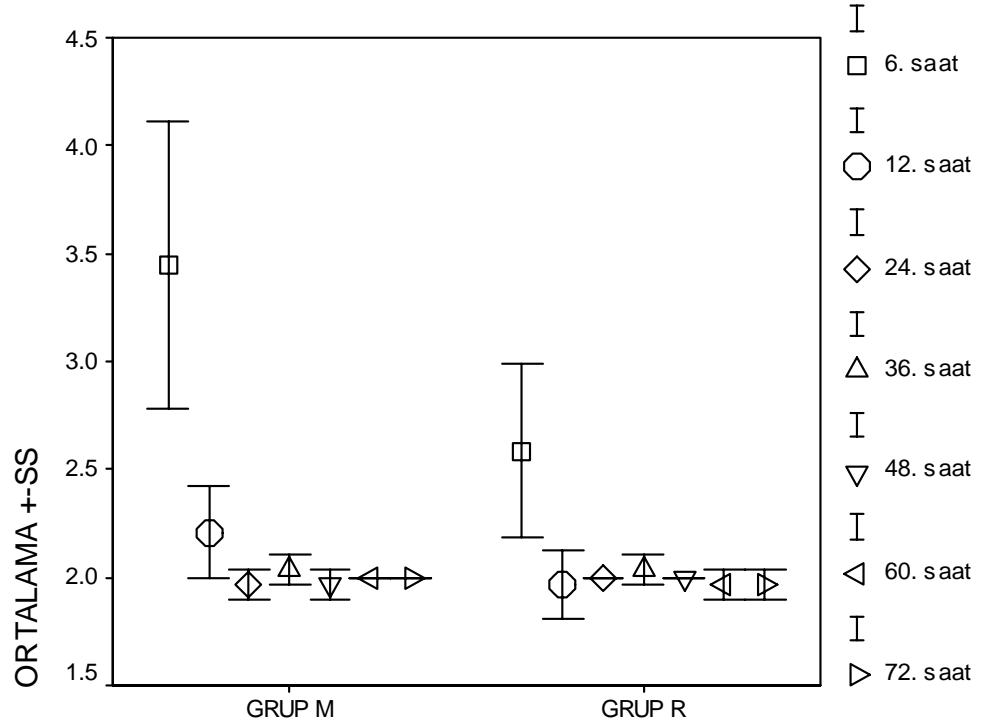
	Grup M	Grup R
PCA bolus sayısı(ilk 24 saat) (n)	9.7 ± 8	10.5 ± 7
PCA talep sayısı (ilk 24 saat) (n)	18.8 ± 14	18.3 ± 14
Ek analjezik ihtiyacı (24-72. saat) (n,%)	18 (%62.1)	16 (%55.2)

Değerler OA ± SD olarak verildi

PCA bitiminden sonra parasetamol ve tramadol ile analjezi sağlandı. 24. ve 72. saatler arasında ek oral analjezik gereksinimi açısından 2 grup benzer bulundu (Tablo 2). Grup M'de 5 hastada, grup R'de 5 hastada tramadol postoperatif 48. saatten sonraki dönemde bulantı ve/veya uykuya meyil dolayısıyla mobilizasyon kısıtlılığı nedeniyle kesildi. Bu 10 hastanın tramadol kesilmesinden sonra ek analjezik ihtiyacı olmadı.

Ramsay sedasyon skorları 24. saatten sonra her iki grupta benzer ve genelde '2' idi (Şekil 4). 6. saat, 12. saat ve 24.saat Ramsay sedasyon skorları sırasıyla

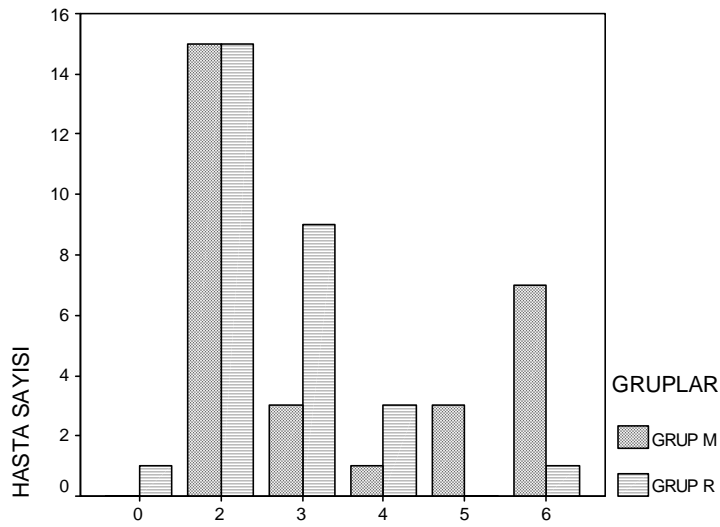
Şekil 5 - 7’de gösterilmiştir. Postoperatif 6. saatteki Ramsay sedasyon skorları grup R’de grup M’ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.021$) (Şekil 5).



GRUPLARA GÖRE ÖLÇÜM SAATLERİ

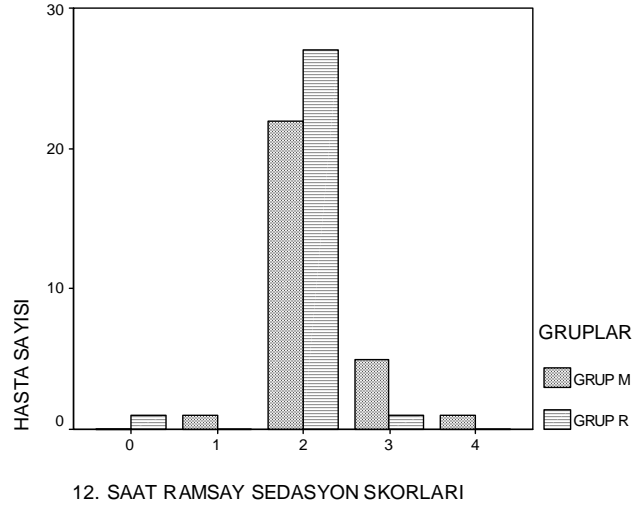
□ $p=0.021$ grup R’ye göre

Şekil 4: Ramsay Sedasyon Skorları (Genel değerlendirme)

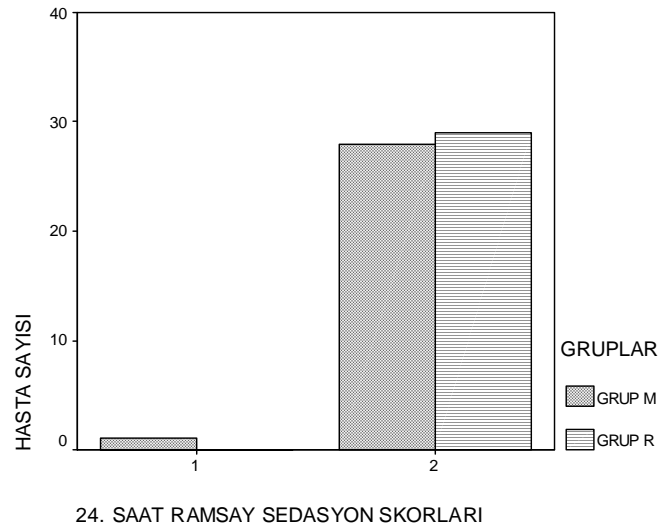


6. SAAT RAMSAY SEDASYON SKORLARI

Şekil 5: Ramsay Sedasyon Skorları (6. saat)

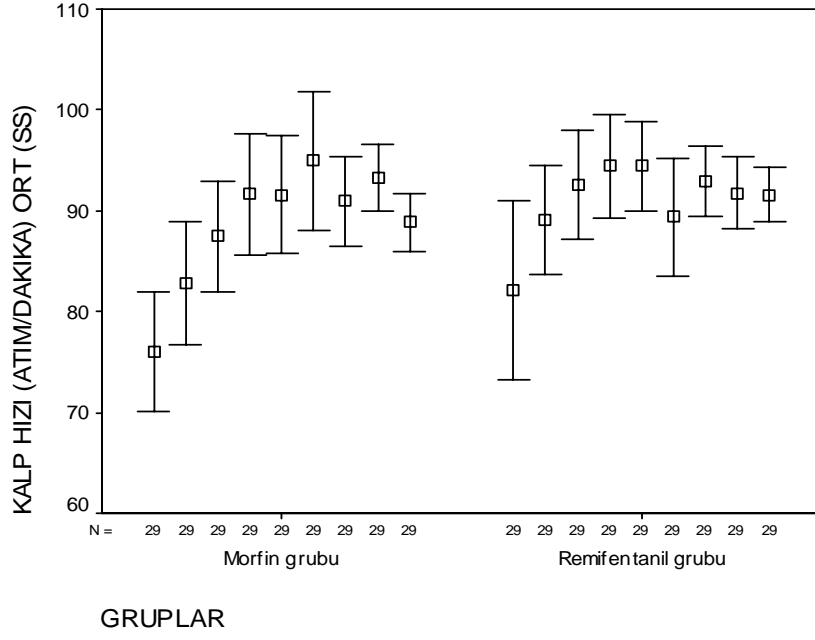


Şekil 6: Ramsay Sedasyon Skorları (12.saat)

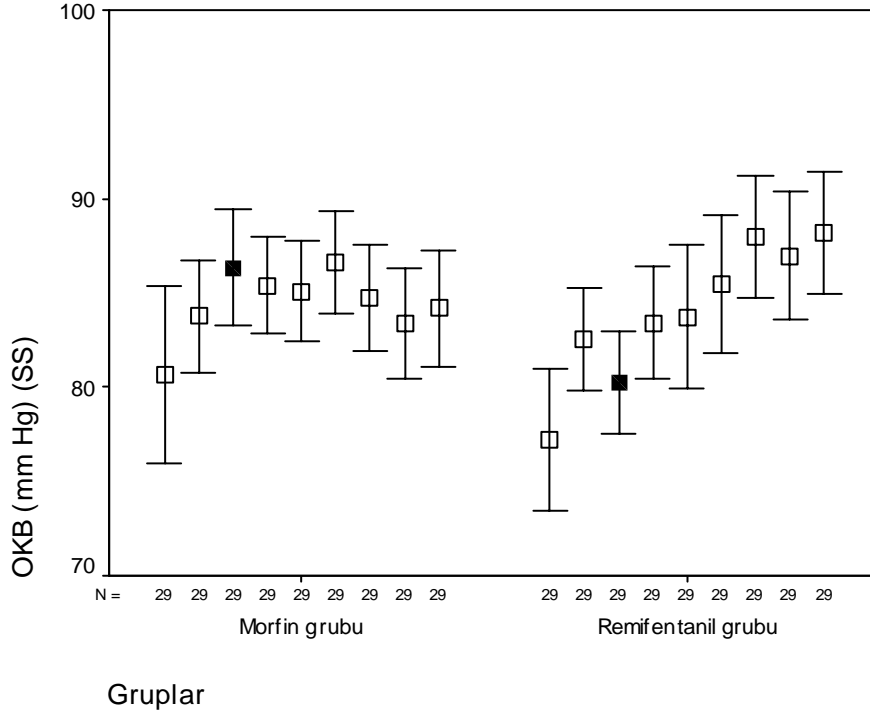


Şekil 7: Ramsay Sedasyon Skorları (24. saat)

Her iki gruptaki hastalarda kalp atım hızı değerleri arasında tüm izlem boyunca anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 8). Grup M’de postoperatif 6. saatte ölçülen ortalama kan basıncı değerleri grup R’ye göre artış gösterse de (86.3 ± 8 mmHg ve 80.2 ± 7 mmHg, $p=0.003$) her iki grupta ölçülen kan basıncı değerleri tüm izlem süresi boyunca normal sınırlarda idi (Şekil 9).



Şekil 8: Postoperatif dönemde ortalama kalp hızları



Şekil 9: Postoperatif dönemde ortalama kan basınçları (OKB)

Hastaların periferik arterlerinden alınan kan gazı değerleri karşılaştırıldığında, oksijen saturasyonları her iki grupta benzer bulundu ve desaturasyon izlenmedi. Arteriyel kan gazında pH, pO₂ ve pCO₂ değerleri normal sınırlarda seyretti (Tablo 3). Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. PA AC grafisinde atelettazi yönünden iki grup benzer bulundu.

Tablo 3: Arteriyel kan gazı pO₂ ve pCO₂ değerleri

	pH		pO ₂ (mmHg)		pCO ₂ (mmHg)	
	Grup M (n=29)	Grup R (n=29)	Grup M (n=29)	Grup R (n=29)	Grup M (n=29)	Grup R (n=29)
0. saat	7.44±0.05	7.46±0.07	332.93±130.72	307.49±123.43	35.89±4.42	34.87±6.40
2. saat	7.41±0.05	7.40±0.08	181.28±56.99	176.67±50.29	36.73±6.53	37.15±7,67
6. saat	7.42±0.06	7.43±0.06	183.50±52.43	158.45±45.70	36.56±6.10	37.43±4.78
12. saat	7.41±0.03	7.39±0.06	140.00±35.85	134.45±44.94	38.38±3.91	41.41±5.37
24. saat	7.42±0.03	7.44±0.03	102.59±36.49	120.81±56.51	44.83±21.00	38.52±3.76

İlk 24 saat içinde bulantı oranları benzer idi (Tablo 4). 24.saatten sonra grup M'de bulantı insidansı belirgin olarak yüksek bulundu (p=0.038). Kusma oranları yine her iki grupta benzerdi (Tablo 4). Opioid yan etkileri arasında yer alan kaşıntı hiçbir hastada görülmedi.

Grup M'de 1 hastada 30. saatte deliryum (postperfüzyon psikozu) gözlemlendi. Bu hastada 30 ve 60. saatler arasında kooperasyon bozukluğu olduğu için NRS değerlendirmesi yapılamadı, 60. saatte psikozu düzeldi ve ağrı değerlendirmelerine devam edildi.

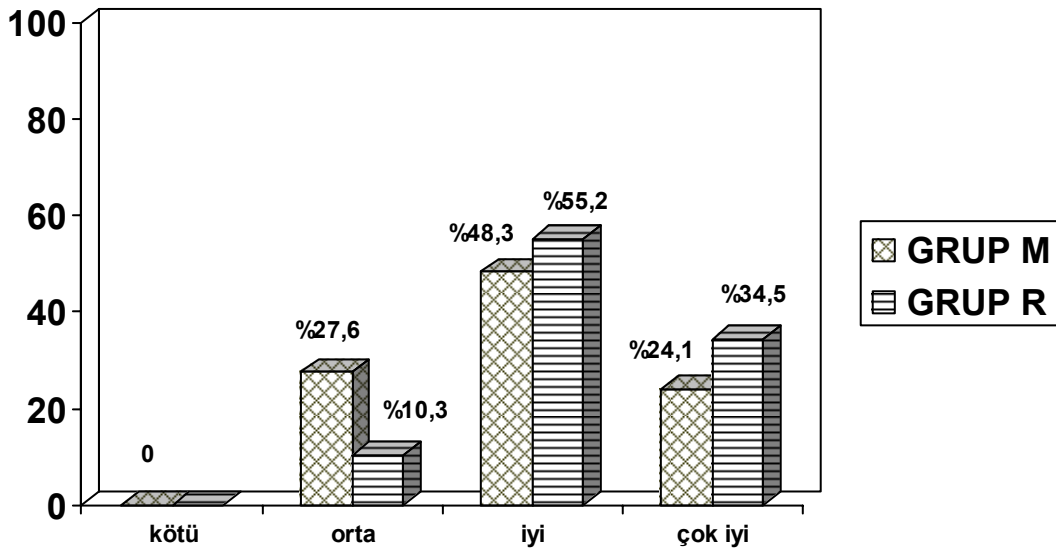
Tablo 4: Opioid yan etkileri

			Grup M	Grup R
Bulantı	(ilk 24 saat) n(%)		6 (%28.9)	8 (%29.8)
	(36-72 saat) n(%)		12 (%41.4)*	4 (%13.9)
Kusma	(İlk 24 saat) n(%)		2 (%9.5)	4 (%14.8)
	(36-72 saat) n(%)		2 (%6.9)	1 (%3.4)

*p=0.038 Grup R'ye göre

Preoperatif, postoperatif 6. saat ve 24. saatte değerlendirilen kardiyak enzim değişiklikleri açısından iki grup benzer bulundu. Hiçbir hastanın EKG'sinde yeni miyokard enfarktüsü bulgusu izlenmedi. Grup M'de 1 hastada EKG'de ST yükselmesi izlendi, nitrogliserin infüzyonu ile EKG değişikliği düzeldi. Bu bulgu vazospazm lehine değerlendirildi. 72 saatlik çalışma süresi boyunca grup M'de 3 hastada, grup R'de 2 hastada olmak üzere toplam 5 hastada atriyal fibrilasyon izlendi.

Taburculuk öncesi ağrı tedavi memnuniyetleri yönünden hastalar 4 rakamlı skala (kötü, orta, iyi, çok iyi) ile değerlendirildi. İki grup arasında ağrı tedavi memnuniyeti yönünden istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Hiçbir hasta ağrı tedavisini 'kötü' olarak nitelendirmedi (Şekil 10).



Şekil 10: Hasta Memnuniyeti (%)

TARTIŞMA

Koroner arter bypass greftleme cerrahisi uygulanan, LVEF >35 olan 58 hastanın dahil edildiği, prospektif, randomize, çift kör olarak hazırlanmış çalışmada postoperatif multimodal analjezide IV- PCA morfin ve IV- PCA remifentanil etkinlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırıldı. 24 saat süre ile devam eden IV- PCA uygulamasının 12. ve 24. saatlerinde hareket ve öksürük sırasındaki NRS değerleri remifentanil grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Multimodal analjezi uygulamasının devam ettiği 72 saatlik çalışma süresi için yan etkiler değerlendirildiğinde morfin grubunda 24. saatten sonra bulantı daha fazla oranda saptandı. Taburculuk öncesi ağrı tedavi memnuniyetleri yönünden ‘çok iyi ve iyi’ cevabı veren hastalar memnuniyeti yüksek grup olarak alındığında, remifentanil grubu (%89.7) morfin grubuna (%72.4) göre, anlamlı olmamakla birlikte, daha yüksek oranda memnuniyet ifade etti.

Bu çalışmada ‘on-pump’ KABG cerrahisi sonrası morfin grubu ile remifentanil grubu arasında ilk kooperasyon ve ekstübasyon zamanları arasında bir fark bulunmadı. Benzer şekilde Gurbet ve ark.nın (4) ‘off-pump’ KABG cerrahisi sonrası morfin, fentanil ve remifentanil PCA’yı karşılaştırdıkları çalışmada da ekstübasyon zamanı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar ile remifentanilin ekstübasyon zamanını beklenildiği gibi kısaltmadığı düşünülebilir.

Gurbet ve ark.nın (4) çalışmasında PCA uygulaması ile NRS skorları, istirahat veya efor belirtilmeksizin, 3’ün altında bulunmuş ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Bu çalışmada Gurbet ve ark.nın çalışmasından farklı olarak NRS skorları 3 ayrı durum için (istirahat, hareket ve öksürük) değerlendirilmiş olup istirahat NRS skorları heriki grupta benzer şekilde düşüktü ve anlamlı fark bulunmadı. Postoperatif 12 ve 24. saat hareket ve öksürük NRS değerleri ise morfin ile karşılaştırıldığında remifentanil PCA ile istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Guillen ve ark. (51) kardiyak cerrahi sonrası fentanil ve remifentanil PCA bolus uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmada remifentanilin yeterli analjezi sağlamadığını bildirmişlerdir. PCA

bolus uygulamasına ilave analjezik kullanılmayan bu çalışma göstermektedir ki analjezik olarak çok kısa etkili remifentanil PCA kullanımında sabit infüzyon olmaksızın analjezi yeterli düzeye ulaşmamaktadır.

Bu çalışmada PCA talep oranları ve bolus oranları gruplar arasında benzer bulundu. Gurbet ve ark.nın (4) yaptığı çalışmada remifentanil PCA talep oranı 37.4, bolus miktarı ise 29.2 bulunmuştur. Bu çalışmada oranların Gurbet ve ark.nın çalışmasındaki oranlardan daha düşük olması multimodal analjezi protokolünde yer alan parasetamolün analjezik katkısı nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

24. saatte PCA uygulaması sonlandırılarak parasetamol ve tramadol ile analjezik uygulamasına devam edilip, 72. saat sonunda ek analjezik ihtiyaçları değerlendirildiğinde gruplar arasında bir fark bulunmadı, ancak ihtiyaç öngörülenin üzerinde idi. Reimer - Kent ve ark. (1) kardiyak cerrahi sonrası multimodal analjezi protokolünde indometazin ve parasetamolu birlikte kullanmış ve ek analjezik olarak oral ve IV morfin kullanmışlardır. İlk 48 saat morfin ihtiyacı belirgin olarak yüksek bulunan çalışma analjezik ihtiyacının kardiyak cerrahi sonrası ilk 48 saat maksimum oluşunu destekler nitelikte görülmektedir. Bu çalışmadaki PCA uygulamasında remifentanil, 24 saatten uzun kullanılmayacağı için 24. saatte sonlandırıldı ve belki de bu nedenle hastaların % 50'sinden fazlasında parasetamol ve tramadol kombinasyonuna rağmen ek analjezik ihtiyacı oldu. Ayrıca kullanılan parasetamol dozu (4x500 mg) Reimer- Kent ve ark.nın (1) kullandığı dozun (4x1000 mg) yarısı idi. Parasetamol dozunun düşük olması da ek analjezik gereksinimini açıklayabilir. Tramadol gibi zayıf opioid bir ajana ilave parasetamol dozu yüksek tutularak ek analjezik gereksinimi azaltılabilirdi. Ayrıca 48. saatten sonra aşırı bulantı ve /veya aşırı sedasyon nedeniyle tramadol tedavisi kesilen (grup M'de %17, grup R'de %17) hastalarda ek analjezik gereksinimi olmadı.

Ramsay sedasyon skorları 24. saatten sonra her iki grupta benzer seyretti ancak 6. saatte remifentanil grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Gurbet ve ark.nın (4) yaptığı çalışmada böyle bir fark izlenmedi. Morfin iyi bir

sedatif ajan olmakla birlikte remifentanilin de derin sedasyona yol açmayan iyi bir analjezik ajan olarak alternatif olabileceği görülmektedir.

Remifentanil KABG cerrahisinde intraoperatif anestezi dozlarında (0.2-1 µg/kg/dk) kullanıldığında ciddi hemodinamik değişikliklere yol açmıştır. Elliott ve ark.nın (52) yaptığı çalışmada bu dozlarda intraoperatif kalp hızında %14 - 37, ortalama arter basıncında %37 - 55 oranında azalma izlenmiştir. Kazmaier ve ark. (53) yüksek doz remifentanil anestesizi (2 µg/kg/dk) ile propofol – remifentanil (0.5 µg/kg/dk) anestesizini karşılaştırdıkları çalışmada ortalama arter basıncındaki düşüş oranları sırasıyla %30, %37, kalp hızındaki düşüş ise %13, %19 bulunmuştur. Bu çalışmada ise daha düşük dozlar postoperatif multimodal analjezi modeli içinde uygulandı ve kalp hızı ile ortalama arter basıncında her iki grupta da benzer ve kabul edilebilir bir düşüş izlendi. Warner ve ark. (54) yaptıkları çalışmada bu hemodinamik etkilerin doz bağımlı olduğunu bildirirken, öte yandan Sebel ve ark. (55) kalp hızı, diastolik ve sistolik kan basıncındaki düşüşün dozdan bağımsız olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışma farklı dozları karşılaştırmamış olmakla birlikte, önceki çalışmalarda kullanılan düşük dozlarla benzer remifentanil dozlarında hemodinamik stabilitenin korunduğunu ve düşüşün doz bağımlı olduğunu desteklemektedir.

Çeşitli çalışmalar remifentanil infüzyonunun operasyon sonrası kesilmesinin daha fazla ağrıya yol açtığını göstermiştir. Rauf ve ark. (56) ‘off-pump’ KABG cerrahisi yapılan hastalarda 0.1 µg/kg/dk dozunda remifentanilin postoperatif 8 saatten fazla verilmesinin plasebo ile karşılaştırıldığında hiperaljeziye yol açtığını, bunun da doz ve uygulama süresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 24 saat süre ile 0.05 µg/kg/dk dozda infüzyon multimodal analjezi protokolü içinde (parasetamol ile birlikte ve gerektiğinde PCA bolus ilavesi ile) kullanıldı. Operasyon tipi ve remifentanil uygulama şekli ile süresinde fark mevcut olmasına rağmen, infüzyon kesildiğinde hiperaljezi ile karşılaşılmasının multimodal analjezi uygulaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Çeşitli çalışmalarda remifentanile akut tolerans gelişimi bildirilmiştir. Vinik ve Kissin (57) 4 saat süresince 0.1 µg/kg/dk dozda remifentanil uygulamasının 60 - 90. dakikalarında maksimum analjezik etkinin

gözlendiğini, bu saatten sonra analjezik etkinin azalmaya başladığını göstermişlerdir. Bu çalışmada akut tolerans belirtileri ile karşılaşılması.

Klinik bir çalışmada sternotomi ile yapılan kardiyak cerrahi sonrası postoperatif ağrının ilk 24-48 saat en şiddetli olduğu bildirilmiştir (18). Bu nedenle sternotomi sonrası etkin solunum ve öksürük fonksiyonlarının dönüşümü için ağrı kontrolü şarttır. Bu hastalar için etkili analjezi sağlanamazsa insizyonel ağrı derin solunumu ve öksürük refleksini önler, havayollarından sekresyonların atılmasını engeller ve bunların sonucu olarak pulmoner atelettazi oluşumuna yol açar. Gust ve ark.nın (58) yaptığı çalışmada PCA yöntemi, hemşire kontrollü analjezi yöntemi ile karşılaştırılmış ve PCA yöntemi uygulanan grupta akciğer ilişkili komplikasyonların daha az olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan PCA yönteminde morfin ve remifentanil grupları arasında atelettazi gelişimi yönünden fark yoktu. İlk 24 saatlik izlemde kan gazları izleminde anormal bir bulguya rastlanmadı, hiçbir hastada desatürasyon gözlenmedi.

İlk 24 saatlik değerlendirmede yan etkiler yönünden fark izlenmedi. Multimodal analjezi uygulamasının devam ettiği 72 saatlik çalışma süresi için yan etkiler değerlendirildiğinde morfin grubunda bulantı daha fazla oranda saptandı. Remifentanil postoperatif analjezik olarak pek çok çalışmada yer bulmuştur. Schraag ve ark.nın (5) ortopedi hastalarında yaptığı bir çalışmada remifentanil ağrı tedavisinde etkin bulunmuştur. Solunum depresyonu gözlenmeyen bu çalışmada bulantı insidansı %26, kusma insidansı %10 bulunmuştur. Schüttler ve ark. (59) abdominal cerrahi sonrası remifentanil kullanmış ve bulantı insidansını %47 olarak bildirmişlerdir. Blair ve ark. (60) doğum analjezisi için remifentanil PCA kullanmışlar ve kusma insidansını %48 olarak bildirmişlerdir. Bulantı - kusma insidansındaki artış doz bağımlı görünmektedir. Gurbet ve ark. (4) kardiyak cerrahi sonrası remifentanil, fentanil ve morfini karşılaştırdıkları çalışmalarında remifentanil için bulantı insidansını %20, kusma insidansını ise %8 bulmuşlardır. Bu çalışmada ise bulantı insidansı ilk 24 saatlik PCA uygulaması sırasında benzer (%29.8) iken, 72 saatlik takipte tramadol ilavesi ile remifentanil grubunun bulantı sıklığı (%13.9), morfin grubuna (%41.9) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.038). Kısa etki süreli bir opioid olan

remifentanilin birikici özelliğinin bulunmaması bulantı sıklığının düşük olmasında etkili olmuş olabilir. Bununla beraber morfin grubunda bulantı insidansındaki yükselme morfinin kümülatif etkisine ilave tramadol kullanımı ile açıklanabilir.

SONUÇLAR

Koroner arter bypass greftleme cerrahisi sonrası multimodal analjezi protokolü çerçevesinde İV- PCA morfin ve İV-PCA remifentanili etkinlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırdığımız bu çalışmada;

1- PCA uygulamasının yapıldığı ilk 24 saatte istirahatte gruplar arasında NRS yönünden anlamlı fark izlenmedi. Hareket ile NRS değerleri postoperatif 12. ve 24. saatlerde grup R'de grup M'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu ancak her iki grupta da $NRS < 3$ idi. Benzer şekilde, postoperatif 12. ve 24. saatlerde grup M'de grup R'ye göre öksürükle NRS değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu.

2- Postoperatif 6. saatteki Ramsay sedasyon skorları grup R'de grup M'ye göre anlamlı derecede düşük bulundu.

3- Postoperatif 24. saat ile 72. saat arasında morfin grubundaki hastalarda remifentanil grubuna göre daha yüksek oranda bulantı gözlemlendi. Aynı gruptaki 1 hastada ise deliryum gözlemlendi.

4- İlk kooperasyon zamanı grup R'de daha kısa olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Mekanik ventilasyon süreleri, yoğun bakımda kalış ve ameliyattan sonra hastanede kalış süreleri benzer bulundu.

5- Gruplar arasında kalp atım hızı değerleri arasında tüm izlem boyunca anlamlı bir fark görülmedi. Grup M'de postoperatif 6. saatte ortalama kan basıncı değerleri grup R'ye göre artış gösterse de her iki grupta ölçülen kan basıncı değerlerinin tüm izlem süresi boyunca normal sınırlarda seyrettiği gözlemlendi.

6- Taburculuk öncesi ağrı tedavisi memnuniyetleri yönünden değerlendirildiğinde remifentanil grubundaki hastalar morfin grubuna göre, anlamlı olmamakla birlikte, daha yüksek oranda memnuniyet ifade etti.

Prospektif randomize çift kör yaptığımız çalışmamızda postoperatif multimodal analjezi modeli ile remifentanil grubunda daha etkili bir analjezi, daha az yan etki ve yüksek hasta memnuniyeti verileri ile remifentanilin, morfine daha iyi bir alternatif oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Reimer-Kent J. From theory to practice: Preventing pain after cardiac surgery. *American Journal of Critical Care*. 2003; 12(2): 136-43.
- 2- Fayaz MK, Abel RJ, Pugh SC, Hall JE, Djaiani G, Mecklenburgh JS. Opioid-sparing effects of diclofenac and paracetamol lead to improved outcomes after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2004; 18 (6): 742-47.
- 3- Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001; 45: 795-804.
- 4- Gurbet A, Goren S, Sahin S, Uckunkaya N, Korfali G. Comparison of effects of morphine, fentanyl and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2004; 18 (6): 755-8.
- 5- Schraag S, Kenny GN, Mohl U, Georgieff M. Patient-maintained remifentanyl target-controlled infusion for the transition to early postoperative analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1998; 81: 365-8.
- 6- Thurlow JA, Laxton CH, Dick A, Waterhouse P, Sherman L, Goodman NW. Remifentanyl by patient-controlled analgesia compared with intramuscular meperidine for pain relief in labour. *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 88(3): 374-8.
- 7- Krishnan K, Eliot SC, Berridge JC, Mallick A. Remifentanyl patient-controlled analgesia following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005; 49(6): 876-9.
- 8- Kayhan Z. Ağrı. In: Kayhan Z (ed), *Klinik Anestezi*, 3. Baskı, Logos Yayıncılık, Ankara, 2004, 922.
- 9- Yücel A. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ölçülmesi. In: Yücel A (ed), *Postoperatif Analjezi*, 1. Baskı, Mavimer Yayıncılık, İstanbul, 2004, 27-34.
- 10- Swarm RA, Karanikolas M, Kalauokalani D. Pain treatment in the perioperative period. *Current Problems of Surgery*. 2001; 38: 835-920.
- 11- Kruger M, McRae K. Pain management in cardiothoracic practice. *Surgical Clinics of North America*; 1999; 79(2): 387-400.

- 12- Blakely WP, Paige GG. Pathophysiology of pain in critically ill patients. *Critical Care Nurse of Clinics of North America*. 2001; 13: 167-79.
- 13- McCeffery M, Ferrell BR. Opioids and pain management: what do nurses know? *Nursing*. 1999; 3: 48-52.
- 14- Dracup K, Bryan-Brown C. Pain in the ICU: fact or fiction? *American Journal of Critical Care*. 1995; 4: 337-9.
- 15- Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surgical Clinics of North America*. 1999; 79(2): 431-43.
- 16- Tittle M, McMillan SC. Pain and pain-related side effects in an ICU and on a surgical unit: nurses' management. *American Journal of Critical Care*. 1994; 3: 25-30.
- 17- Maxam-Moore VA, Wilkie DJ, Woods SL. Analgesics for cardiac surgery patients in critical care: describing current practice. *American Journal of Critical Care*. 1994; 3: 31-9.
- 18- Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, Revelly JP, Chiolero R, von Segesser LK. Pain location, distribution and intensity after cardiac surgery. *Chest*. 2000; 118(2): 391-6.
- 19- Charlton E. The management of postoperative pain. *Update in Anaesthesiology*. 1997; 7: 2.
- 20- Nay PG, Elliott SM, Harrop-Griffiths AW. Postoperative pain: expectation and experience after coronary artery bypass grafting. *Anaesthesia*. 1996; 51: 741-3.
- 21- Kuppenberg KG, Grubbs L. Coronary artery bypass patients' perceptions of acute postoperative pain. *Clinical Nurse Specialist*. 1997; 11: 116-22.
- 22- Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anaesthesia and Analgesia*. 2006; 102: 45-64.
- 23- Meehan DA, McRae ME, Rourke DA, Eisenring C, Imperial FA. Analgesic administration, pain intensity, and patient satisfaction in cardiac surgical patients. *American Journal of Critical Care*. 1995; 4: 435-42.
- 24- Moore R, Follette DM, Berkoff HA. Poststernotomy fractures and pain management in open cardiac surgery. *Chest*. 1994; 106: 1339-42.

- 25- Ho SC, Royse CF, Royse AG, Penberthy A, McRae R. Persistent pain after cardiac surgery: an audit of high thoracic epidural and primary opioid analgesia therapies. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 95: 820-3.
- 26- Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, Nilsson E. Chronic poststernotomy pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001; 45: 935-9.
- 27- Davis Z, Jacobs HK, Zhang M, Castellanos Y. Endoscopic vein harvest for coronary artery bypass grafting: technique and outcomes. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998; 116: 228-35.
- 28- Smith RC, Leung JM, Mangano DT, SPI Research Group. Postoperative myocardial ischemia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. 1991; 74: 464-73.
- 29- Liu S, Carpenter RL, Neal MJ. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1995; 82: 1474-506.
- 30- Wu CL, Naqibuddin M, Rowlingson AJ, Lietman SA, Jermyn RM, Fleisher LA. The effect of pain on health-related quality of life in the immediate postoperative period. *Anesthesia and Analgesia*. 2003; 97(4):1078-85.
- 31- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology*. 2004; 100: 1573-81.
- 32- Kayhan Z. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi, ağrının ölçümü. In: Kayhan Z (ed), *Klinik Anestezi*, 3. Baskı, Logos Yayıncılık, Ankara, 2004, 934-5.
- 33- Melzack R. The tragedy of needless pain. *Science America*. 1990; 262: 27-33.
- 34- Etches RC. Patient-controlled analgesia. *Surgical Clinics of North America*. 1999; 79: 297-312.
- 35- Crews JC. Acute pain syndromes. In: Raj PP (ed)., *Practical Management of Pain*, 3rd Edition, Mosby, Inc., USA, 2000;169-85.
- 36- Cancer Pain Relief and Palliative Care: Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization: 1990: 1-75, World Health Organization Technical Report Series, 804 (<http://www.whocancerpain.wisc.edu>).

- 37- Coda BA. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (ed), *Clinical Anesthesia*, 4th edition, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 2001; 345-375.
- 38- Yücel A. Opioidler In: Yücel A. (ed), *Postoperatif Analjezi*, 1. Baskı, Mavimer Yayıncılık, İstanbul, 2004; 39-54.
- 39- Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous Opioid Anesthetics. In: Miller RD (ed), *Anesthesia*; 5th edition, Churchill Livingstone, USA, 2000; 273-376.
- 40- Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid anagesics. In Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (ed). *Bonica's Management of Pain*, Lippincott Williams&Wilkins , Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 2001; 1682-709.
- 41- Erdine S. Opioid Analjezikler. In: Erdine S. (ed), *Ağrı*. Nobel Matbaacılık, 2002; 496-511.
- 42- Duggan AW, North RA. Electrophysiology of opioids. *Pharmacology Reviews*. 1983; 35: 219-81.
- 43- Yeung JC, Rudy TA. Sites of antinociceptive action of systematically injected morphine: Involvement of supraspinal loci as revealed by intracerebroventricular injections of naloxone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1980; 15: 626-32.
- 44- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatil anesthetic agents. In Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed), *Clinical Anesthesiology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill Company, New York, 2002: 151-77.
- 45- Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanyl (GI87084B). *Anesthesia and Analgesia*. 1993; 77(5): 1031-40.
- 46- Ready LB. Acute Perioperative Pain. In: Miller RD (ed), *Anesthesia*; 5th edition, Churchill Livingstone, USA, 2000: 2323-50.
- 47- Kayser V, Besson J-M, Guilbaud G. Evidence for a nonadrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal mode of clinical pain, the arthritic rat. *European Journal of Pharmacology*. 1992; 224: 83-8.

- 48- James MF, Heijke SA, Gordon PC. Intravenous tramadol versus epidural morphine postthoracotomy pain relief: A placebo-controlled double blind trial. *Anesthesia and Analgesia*. 1996; 83: 87.
- 49- Kayhan Z. Postoperatif ağrı ve kontrolü. In: Kayhan Z. (ed), *Klinik Anestezi*, 3. Baskı, Logos Yayıncılık, Ankara, 2004; 644-8.
- 50- Erdine S. Hasta kontrollü analjezi. In: Erdine S. (ed), *Ağrı*. Nobel Matbaacılık, 2002; 144-153.
- 51- Guillen F, Perez-Vela JL, Renes E. Remifentanil or fentanil analgesia after cardiac surgery. *European Association of Cardiothoracic Anesthesiologists (EACTA)*, May 16-19, 2001, Germany, abstract book p 82.
- 52- Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson F, Mirahkur RK. *Anesthesia and Analgesia*. 2000; 91: 58-61.
- 53- Kazmaier S, Hanekop GG, Buhre W, Weyland A, Busch T, Radke OC, Zoelffel R, Sonntag H. Myokardiyal consequences of remifentanil in patients with coronary artery disease. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 84, 5: 578-83.
- 54- Warner DS, Hindman BJ, Todd MM. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesthesia and Analgesia*. 1996; 83: 348-53.
- 55- Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug-CC R, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesthesia and Analgesia*. 1995; 80: 990-3.
- 56- Rauf K, Vohra A, Fernandez-Jimenez P, O'Keeffe N, Forrest M. Remifentanil infusion in association with fentanyl-propofol anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery: effects on morphine requirement and postoperative analgesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2005; 95 (5): 611-5.
- 57- Vinik HR, Kisin I. Rapid development of tolerance to analgesia to remifentanil infusion in humans. *Anesthesia and Analgesia*. 1998; 86; 1307-11.
- 58- Gust R, Pecher S, Gust A, Hoffman V, Böhrer H, Martin E. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Critical Care Medicine*. 1999; 27 (10): 2218-23.

59- Schüttler J, Albrecht S, Breivik H. A comparison of remifentanyl and alfentanyl in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 1997; 52: 307-17.

60- Blair JM, Hill DA, Fee JPH. Patient-controlled analgesia for labour using remifentanyl: a feasibility study. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87(3): 415-20.