



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

**POSTOPERATİF İNTRAVENÖZ, SUBKUTAN VE
EPİDURAL HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)
YÖNTEMLERİNİN POSTOPERATİF ANALJEZİ
KALİTESİ VE YAN ETKİ GÖRÜLME SIKLIĞI
YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Levent Bülent TUNCER

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bilge KARSLI

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince başta Sayın Prof. Dr. Atilla RAMAZANOĞLU olmak üzere eğitimime emeği geçen tüm hocalarıma,
Tez hocam Sayın Doç. Dr. Bilge KARSLI'ya,
Tezimin istatistiksel çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Levent DÖNMEZ'e,
Birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma,
Tüm ameliyathane ve yoğun bakım ekibine,
Destekleriyle hep yanımda olan eşime ve aileme
Teşekkür ederim.

Dr. Levent Bülent TUNCER
Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Akut ağrı nörofizyolojisi	3
2.2. Akut ağrı kliniği	3
2.3. Akut ağrı sınıflandırması	4
2.4. Postoperatif ağrının sistemler üzerine etkisi	5
2.5. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi	6
2.5.1. Ağrının ölçümü	7
2.6. HKA ile postoperatif ağrı tedavisi	8
2.6.1. HKA'nın tarihçesi	8
2.6.2. HKA'de kullanılan cihazlar	8
2.6.3. HKA' de kullanılan tanımlar	10
2.6.3.1. Yükleme dozu (Loading dose)	10
2.6.3.2. Bolus doz (Demand dose)	10
2.6.3.3. Kilitli kalma süresi (Lockout time)	10
2.6.3.4. Limitler	11
2.6.3.5. Bazal infüzyon	11
2.6.4. HKA'de monitorizasyon	11
2.6.5. HKA'de opioid kullanımı	12
2.6.5.1. Opioid analjezikler	12

2.6.5.2. Opioid reseptörleri	13
2.6.5.3. HKA’de opioid seçimi	14
2.6.6. HKA uygulama yolları	16
2.6.6.1. İntravenöz HKA	16
2.6.6.2. Epidural HKA	16
2.6.6.3. Subkutan HKA	18
2.6.7. HKA kullanımında yan etki ve komplikasyonlar	18
2.6.8. HKA kullanımında sisteme ait sorunlar	19
2.6.9. HKA uygulamasında başarı ve gelecek	20
3. GEREÇ YÖNTEM	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	33
SONUÇ	36
ÖZET	37
KAYNAKLAR	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BOS	Beyin omurilik sıvısı
HKA	Hasta kontrollü analjezi
LA	Lokal anestezi
VAS	Visüel analog skala
i.m.	intramusküler
i.v.	intravenöz
s.c.	subkutan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1. Sistolik kan basıncı değerleri	26
Şekil 4.2. Diastolik kan basıncı değerleri	27
Şekil 4.3. Ortalama kan basıncı değerleri	28
Şekil 4.4. Kalp atım hızı değerleri	29

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No:

Çizelge 2.6.5.2.1. Opioid reseptörlerin tiplerine göre sınıflamaları ve etkileri	13
Çizelge 2.6.5.3.1. HKA’da sıklıkla kullanılan opioidler	14
Çizelge 2.6.5.3.2. HKA’de opioid ajanların MEAK değerleri ve relatif güçleri	15
Çizelge 2.6.6.1. HKA uygulama yolları	16
Çizelge 2.6.6.2.1. Sık kullanılan epidural opioidler	17
Çizelge 4.1. Grupların demografik özellikleri	25
Çizelge 4.2. Gruplara göre cerrahi süreleri, intraoperatif fentanil kullanımı, postoperatif ilk analjezik gereksinimi ve 24 saatlik morfin tüketimi değerleri	25
Çizelge 4.3. Gruplara göre sistolik kan basıncı değerleri	26
Çizelge 4.4. Gruplara göre diastolik kan basıncı değerleri	27
Çizelge 4.5. Gruplara göre ortalama kan basıncı değerleri	28
Çizelge 4.6. Gruplara göre kalp hızı değerleri	29
Çizelge 4.7. Arteriyel oksijen saturasyonu (SpO ₂) değerleri	30
Çizelge 4.8. Gruplara göre solunum sayısı değerleri	30
Çizelge 4.9. Yan etkilerin gruplara göre dağılımı	31
Çizelge 4.10. Gruplara göre hastaların memnuniyetleri	32

1. GİRİŞ

Hasta kontrollü analjezi (HKA), postoperatif ağrı tedavisinde etkin bir yöntem olup günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Postoperatif analjezi için seçilen yöntem ve ilacın etkinlik ve güvenilirliğinin fazla, yan etkisinin ise az olması en önemli amaçtır. HKA, etkin analjezi oluşturmalarının yanı sıra, minimal analjezik kullanımı ile ilaç tüketimi ve yan etki olasılığının azalması, hızlı iyileşme, uygulamanın hasta tarafından gerçekleştirilmesi ile hekim ve hemşire iş gücünden tasarruf sağlanması gibi pek çok üstünlüğe sahiptir (1, 2, 3).

Bu prospektif ve randomize çalışmada, intravenöz, subkutan ve epidural hasta kontrollü analjezi yöntemleri kullanılarak;

- a) analjezi kalitesi,
- b) morfin tüketimleri,
- c) hastanın hemodinamik stabilitesi,
- d) olası yan etkiler,
- e) ek analjezi gereksinimi ve
- f) hasta memnuniyeti yönünden karşılaştırılma yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Ameliyat sonrası hastanın kısa sürede iyileşerek normal hayatına geri dönebilmesi için preoperatif hazırlığın ve postoperatif bakımın iyi yapılması önem taşımaktadır. Hastanın preoperatif dönemde bilgilendirilmesi emosyonel olarak ameliyata ve postop. döneme hazırlanması için gereklidir. Postoperatif bakım ise erken mobilizasyonun sağlanması, fizyolojik fonksiyonların normale döndürülmesi, beslenme vs. yanında erken dönemde sıkça ortaya çıkan ağrının kontrolünü içermektedir.

Postoperatif analjezi genellikle klasik olarak PRN (pro re nata: lüzumu halinde) yapılan aralıklı intramuskuler enjeksiyonla sağlanmaya çalışılmaktadır. Ancak bu tedavi şekli standart doz şemalarına göre uygulandığı ve postoperatif ağrının şiddeti hastalar arasında farklılıklar gösterdiği için klinikte sıklıkla yetersiz kalmaktadır.

1960'lı yıllarda küçük dozlarda IV opioid uygulamasının konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunun gösterilmesinden sonra analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebildiği bir sistem geliştirilmiştir. Hasta kontrollü analjezi - HKA (Patient Controlled Analgesia - PCA) diye tanımlanan bu sistem, 1980'lerin ortalarında teknolojinin gelişimine paralel olarak kullanımı kolay cihazlara dönüşmüş ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. HKA yönteminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. Ayrıca konvansiyonel intramuskular opioid absorpsiyonundan ya da hemşireden kaynaklanan gecikmelerin olumsuz etkisi, HKA yönteminde ortadan kaldırılabilir. Böylece daha iyi ağrı kontrolü sağlanmaktadır.

HKA, yalnızca opioidlerin analjezi amacıyla hasta kontrolü altında intravenöz yolla aralıklı olarak ve gerektiğinde verilmesi şeklinde düşünülmemelidir. HKA yönteminde hastanın kontrolünde herhangi bir analjezik, herhangi bir yolla, hemen ve gereken miktarda verilebilir. Başlangıçta yalnızca postoperatif ağrı kontrolünde ve intravenöz olarak uygulanan HKA, günümüzde, intramusküler, epidural, subkutan ve oral yoldan da uygulanabilen ve postoperatif analjezi dışında, yanık, orak hücreli anemi ve kanser gibi birçok ağrılı durumda başarı ile kullanılabilen bir yöntem haline gelmiştir. Hasta seçimi, analjezik ve doz aralığının doğru yapılması yöntemin başarısını arttırmada önemli faktörlerdir (1).

2.1. Akut ağrı nörofizyolojisi

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır.

Ağrı; vücudun herhangi bir yerinde başlayan, organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duydur. Ağrı; doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanabilir. Ağrının algılanması periferde bulunan, ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan salınan mediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir. Doku hasarı ile, ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütününe nosisepsiyon denir.

Ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Ağrılı uyaran spinal korddan üst merkezlere nosiseptif çıkıcı sistemler ile iletilir. Başlıca üç yol mevcuttur. 1. spinotalamik yol 2. spinoretiküler yol 3. spinomezensefalik yol.

Ağrı iletiminde günümüze dek görevi tam olarak anlaşılamamış sistemlerin başında serebral korteks gelmektedir. Ağrı olayındaki karmaşık ilişkilerin en azından kısmen kortikal mekanizmalarla ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir.

Ağrılı uyarının spinal kordda kontrolü ve buradan üst merkezlere geçişi konusunda bugün de geçerliliğini sürdüren teori, Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan kapı kontrol teorisidir. Bu teoriye göre periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslarla eksitan ara nöronlar aktive olmakta ve bu inhibitör ara nöronu inhibe ve projeksiyon nöronu eksite ederek, ağrılı impulsların santral sinir sistemine geçmesine yol açmaktadır. Ancak aynı zamanda, geniş miyelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronları aktive ederek projeksiyon nöronlarını inhibe etmekte ve ağrılı sinyallerin geçişini durdurmaktadır.

Kapı kontrol teorisinden sonra bilim adamları sadece dorsal boynuzda değil, beyin sapı merkezlerinde de ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiğini ortaya koymuşlardır. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir (4).

2.2. Akut ağrı kliniği

Bir doku zedelenmesi olduğu zaman ortaya çıkan ağrı, aynı kalite ve lokalizasyonu göstermez. Önce çok kısa süreli keskin bir ağrı duyulur. Bu lokalize ve anlık bir duyudur. Bunu daha az lokalize olan, hatta yayılan ve daha uzun devam eden ikinci bir ağrı ve hiperaljezi izler. Bu durum özellikle derin doku zedelenmelerini takiben gözlenir. Bunlar dakikalar ve saatlerle sürebilir. Eğer ağrıyı yaratan neden devam ediyorsa ve bir patolojik ağrı durumu olmuş ise, bu günlerce hatta aylarca devam eder.

Akut cerrahi travmadan sonra, ağrının algılanması sırasında hasar bölgesinde ve komşu bölgelerde oluşan nörohumoral değişiklikler ve medulla spinalisin arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda değişiklikler görülür. Bu değişiklikler, akut doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkan olaylar sırasında ve sonucunda oluşmaktadır. Doku hasarı, Lewis tarafından “ üçlü cevap” diye isimlendirilen bir dizi nörohumoral reaksiyona neden olur. Klasik cevap; artmış kan akımı (kızarıklık), doku ödemi (şişlik) ve nososeptörlerin sensitizasyonu (hiperaljezi) ile karakterizedir. Hasar bölgesinde oluşan kısır döngü sonucu komşu nosiseptörler de sensitize olmaktadır. Bu olay hiperaljezinin temelini oluşturur. Hiperaljezi ikiye ayrılır: Primer ve sekonder. Bunlardan primer hiperaljezi hasar bölgesinde artmış duyarlılıkla karakterizedir, hemen dakikalar içinde ortaya çıkar. Sekonder hiperaljezi ise, hasar bölgesine komşu, travmaya maruz kalmış bölgelerde oluşan değişiklikleri ifade eder, daha geç ortaya çıkar.

Uzamış bir hiperaljezik duruma karşı, antinosiseptif mekanizma ağırlıklı olarak Enkefalin, Endorfin ve Somatostatin gibi yavaş ve uzun etkili suprasegmental ve segmental spinal nöronal sistemlerle karşılanmaya çalışılır. Endojen opioid peptidlerin bu olaydaki rolünün anlaşılmasından sonra, bugün bilinen en güçlü analjezikler olan opioid analjeziklerin etki mekanizmaları aydınlatılmış ve birçok ağrılı durumda opioidler kullanılmaya başlanmıştır. Bu dönemde ağrılı bölgeye karşı spinal fleksör refleksler artmakta ve çizgili kaslarda tonik kasılmalar oluşmaktadır. Bu durum da klinik olarak özellikle ortopedik girişimlerden sonra oluşan kas spazmı ve buna bağlı oluşan “ağrı – spazm – ağrı” döngüsünü açıklamaktadır (1, 4, 5).

2.3. Akut ağrı sınıflandırması

Akut ağrılı hastada ağrının somatik ya da visseral kaynaklı olup olmadığının saptanması gerekmektedir. Bu ağrılar klinik görünümleri kadar mekanizmaları açısından da farklı özelliklere sahiptirler.

Somatik ağrı; keskin, iyi lokalize edilebilen bir ağrıdır. Sinir köklerinin yayılım yerinde ya da periferik sinirler boyunca hissedilir. Visseral ağrı ise, zor lokalize edilen hafif ya da kramp tarzında, olaydan çok uzak segmentlerde hissedilir. Değişik visseral organların ağrı paternleri birbirine benzer ve somatik ağrıyı taklit eder. Her organa uyan deri bölgelerinde hiperesteziye yol açar.

Birçok iç organ dokunma, ısı gibi uyaranlara hassas değildir. Visseral ağrının; boş organların aşırı gerilmesi ve düz kas kontraksiyonu; solid organlarda kapsül gerilmesi; visseral kaslarda anoksi; aljezik maddelerin birikimi; mide-özafagus mukoza inflamasyonu gibi kimyasal etkilerle oluştuğu düşünülmektedir.

Derin dokulardan gelen ağrılar ister somatik, ister visseral olsun, daha künt ve sızlama şeklinde ortaya çıkabilir. Değişik visseral organların ağrı paternleri somatik bölgelerden gelen ağrıyı taklit eder. Kişi ağrısını nosiseptif somatik nöronları ile visseral afferentlerin konverjansı nedeniyle, belirli cilt bölgelerinde hissedilebilir. Bu bölge ağrılı ya da ağrısız uyarana duyarlı hale gelebilir. Herhangi bir organda ortaya çıkan ağrının geniş bir dermatomal alanda hissedilebileceği unutulmamalıdır. Bu da visseral ağrının tanısını güçleştirmektedir. Genel olarak birçok visseral ağrıyı uyaran uyaranların, somatik ağrıyı uyaranlardan farklı olduğu düşünülmektedir.

Visseral afferentler pek çok segmentin arka boynuzunda birleşirler ve bu nedenle müphem, zor lokalize edilen ağrı ortaya çıkar.

Birçok durumda akut ağrı vücudu korumaya yöneliktir. İrreversibl bir tahribat yoksa yavaş yavaş azalarak kaybolur. Postoperatif ağrı da akut ağrının bu özelliklerini taşımaktadır. Bu nedenle ilk 24-48 saat yeterli analjezi sağlanması genellikle yeterlidir.

2.4. Postoperatif ağrının sistemler üzerine etkisi

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan bir akut ağrıdır. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu ağrı önemli fizyopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır. Ağrının ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Cerrahiye stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların ortaya çıkması ile karakterize bir tablodur. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkiler. Majör cerrahiden sonra stres yanıtı çok şiddetli gözlenirken küçük cerrahi müdahalelerden sonra daha hafif bir Tablo ile karşılaşılır.

Cerrahi travmada oluşan fizyopatolojik değişiklikler şu şekilde gruplandırılır:

1. Ağrının algılanması sırasında hasar bölgesinde ve komşu bölgelerde oluşan nörohumoral değişiklikler
2. Medulla spinalisin arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif olaylardaki değişiklikler
3. Hiperglisemi ve negatif nitrojen dengesi şeklinde nöroendokrin cevaplar
4. Kalp hızı ve kan basıncında yükselme ve rejyonel kan akımında azalma ile sonuçlanan sempatoadrenal aktivasyon

Doku hasarına stres cevapta nörohumoral olarak katebolik hormonların (kortizol, glukagon, büyüme hormonu, katekolaminler) sekresyonunda artış ve anabolik hormonların (özellikle insülin ve testosteron) inhibisyonuna neden olur. Hiperglisemi ve negatif nitrojen dengesi sözkonusudur. Aşırı protein kaybı kas güçsüzlüğüne, halsizliğe yol açar ve iyileşme döneminin uzamasına neden olur. Ayrıca, immunoglobulin sentezinde azalma ve fagositozda zayıflama sonucu bağışıklık sistemi güçsüzleşir ve enfeksiyonlara direnç azalır.

Artan sempatik tonusa bağlı olarak periferik vasküler rezistansta ve kardiyak kontraktivitede artma olur, miyokard kaynaklı oksijen tüketimi artar. Oksijen tüketimindeki artış normal insanlar tarafından iyi tolere edilirken, koroner arter hastalarında miyokard iskemisini arttırır. Artan sempatik tonus, özellikle periferik vasküler cerrahi geçiren hastalarda yüksek kan basıncına bağlı vasküler anastomozların rüptüre olması riskini doğurur.

Cerrahi stresle ayrıca yara iyileşmesinde bozulma, platelet aktivasyonunda katekolamin, anjiotensin ve diğer bazı faktörlere bağlı olarak artma ve bunun sonucunda koagülasyonda hızlanma olur.

2.5. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi

Ağrılı hastanın tanı ve tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu, hiç şüphesiz hastanın ağrısının doğru değerlendirilmesidir.

Hasta ile ilgilenen hekimin bilmesi gereken ilk koşul, hasta tarafından şikayet olarak sunulan ağrının, karmaşık yapılı ve çok boyutlu olduğudur. Ekzojen veya endojen ağrılı uyarının sinir sisteminde işlenmesi ile oluşan bu hoş olmayan his, organizmanın bu impulsa verdiği biyolojik aktif bir cevaptır, kişiye özgüdür ve subjektiftir. Dört komponenti vardır:

1. Sensoriyel-diskriminatif komponent: Ağrılı uyarının, nosiseptif sistemde impuls

olarak iletilmesi sonucu, uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesidir.

2. Kognitif komponent: Yeri, süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyarının, hastanın düşünsel düzeyinde geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek bilişsel olarak ağrı hissinin belirlenmesidir.
3. Affektif (emosyonel) komponent: Bilişsel olarak değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel cevaptır.
4. Vejetatif Somatomotor komponent: Ağrılı impulsun oluşturduğu segmental spinal ve supraspinal refleks cevaptır. Terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri gibi vejetatif refleks cevaplar, mimikler, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon gibi motor refleks cevapları kapsar.

Hastanın ağrısını değerlendirirken amaç, doğru tedaviye ulaşmaktır. Hasta kendine özgü, subjektif bir hissinden bahsetmektedir. Değerlendirmenin de bu hissi bizzat yaşayan hastanın kendisinden alınan bilgilere göre yapılması doğru olur.

2.5.1. Ağrının ölçümü

Subjektif bir duyu olan ve kişiden kişiye birçok farklılıklar gösteren ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Fakat ağrı şiddeti tedavi sürecinde en etkili takip göstergesidir.

Ağrının ölçümünde kullanılan yöntemler genel olarak ikiye ayrılabilir:

- 1) Çok boyutlu yöntemler: Genel olarak kronik ağrılı hastalar için uygun yöntemlerdir.
- 2) Tek boyutlu yöntemler

a) Kategori skalaları

1) Sözel skala (Verbal rating scale –VRS): Sözel yanıtıdır. Hasta, ağrı şiddetini tanımlayan kelimelerin sırayla dizildiği listeden seçer. Basittir ve hastalar tarafından tercih edilir. Ancak ağrı şiddetini yeterli ayrıntıda vermekten uzaktır.

2) Face scale (yüz skalası): Yüz ifadelerinin resimlenmesi esasına dayanır. Genellikle çocuklarda kullanılsa da, yetişkinlerde uygulanan tipleri de mevcuttur (6).

b) Sayısal skalalar

1) Numerik rating scale – NRS: Burada hasta ağrı yoğunluğunu 0 (hiç ağrı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı) puan arasında değerlendirir. Hastaların çoğu tarafından kolay anlaşılır, hem yazılı hem de sözlü olarak uygulanabilir. Yeterli derecede entelektüel olmayan hasta, sayısal değerlendirmeyi parmak hesabı ile de yapabilir (7).

c) Görsel skalalar

1)Visual Analog Scale (VAS): Ağrı ölçümünde en sık kullanılan skaladır. Hastadan 10 cm.lik dikey ya da yatay bir çizgi üzerinde ağrısının yerinin işaretlenmesi istenir. Çizginin solu hiç ağrısızlığı, sağ ucu da dayanılmaz ağrıyı gösterir.

NRS ve VAS, ağrı şiddetini VRS'den daha hassas olarak ve yeterli ayrıntıda veren skalalardır ve çok yaygın olarak pek çok ağrı kliniğinde kullanılmaktadır.

Preoperatif görüşmede hastaya analjezinin amacının ağrıyı tamamen ortadan kaldırmak değil, kabul edebileceği veya rahatsız olmadan rahat bir postoperatif dönem yaşayabileceği değere indirmek olduğu anlatılmalıdır.

Postoperatif dönemde hasta takibinin en önemli komponentlerinden biri olan ağrı değerlendirilmesinin sık aralıklarla yapılması gerekmektedir. Bu takip hem uygulanan analjezik tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesini sağlar, hem de olası yan etkilerin zamanında saptanmasına olanak tanır.

2.6. HKA ile postoperatif ağrı tedavisi

2.6.1. HKA'nın tarihçesi

HKA'nın başlangıcı 1948 yılında Keelle'nin ağrı tablosi önermesine kadar uzanmaktadır. HKA'nın tarihsel gelişimi üç farklı fazda incelenebilir. 1960'lı yıllarda Roe'nin (1963) küçük dozlarda opioidlerin konvansiyonel yöntemlere göre daha etkili olduğunu göstermesi ve Philip Sechzer'in (1965) analjezik ilaç dozunu hastanın kontrol edebileceği bir analjezik-gereksinim sistemini düşünmesi ve geliştirilmesi ile HKA'ya karşı bir ilgi doğmuştur.

1970 yılında Forrest ve arkadaşları 30 hastada hastaların kendi kendilerine çalıştırabildikleri bir sistemi kullanmışlar, ertesi yıl da Sechzer kendi geliştirdiği bir sistem kullanarak daha düşük dozda analjezik ile yeterli analjezi sağladığını bildirmiştir. Yine 1970'lerin başında; Keeri-Szanto (1972), opioidleri intravenöz HKA ile güvenli şekilde kullanarak mükemmel analjezi sağladığını bildirmiştir.

HKA, 1980'lerin ortasında mikroçip teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle bir Rönesans dönemine girmiş ve postoperatif analjezinde yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir.

2.6.2. HKA’da kullanılan cihazlar

Günümüzde çok çeşitli HKA cihazları bulunmaktadır. Bunlardan sıklıkla kullanılan cihazlar şunlardır:

- Abbott Lifecare HKA
- Abbott Acute Pain Menager
- Bard HKA
- Baxter HKA
- Graseby 3300 sringe pump
- CADD HKA

APM Acute Pain Menager (Abbott) günümüzde en gelişmiş ve sık kullanılan HKA cihazıdır. Bu pompa epidural ya da iv HKA protokolleri için tasarlanmış olup saatte 25 ml ve daha düşük hızlarda sürekli infüzyon yapılması gereken tedavilerde de kullanılabilir. Bu infüzyon protokolüne bolus da eklenebilmektedir. Pompa mililitre (ml), miligram (mg) ve mikrogram (μ g) olarak üç farklı birim şeklinde programlanabilir.

Programların kilitlenebilmesi, bolus kordonu, taşıma çantası, yazıcı bağlantısı yanı sıra; elektrik, şarj edilebilen pil ya da 9 voltluk tek kullanımlık piller ile çalışabilmesi önemli özellikleridir. Sistemde hava ya da tıkanma olduğunda, ilaç azaldığında, piller zayıfladığında ve sistemin fonksiyon bozukluklarında cihazda bulunan uyarıcı devre alarm vermektedir (1,4).

Cihazın programında,

- İlacın veriliş şekli,
- konsantrasyon birimleri (ml, mg, μ g),
- veriliş hızı,
- bolus tarzı ve hacimleri,
- dört saatlik süre içinde verilecek miktarın sınırları,
- yükleme dozları bulunmaktadır.

İlaç, epidural, iv, subkutan, im verilebildiği gibi; ilacın kontinü, bolus ya da her iki şekilde uygulanması da programlanabilmektedir. Bolus ya da HKA ile kontinü uygulama yapılabildiği gibi sadece bolus ya da sadece HKA uygulaması da yapılabilmektedir. Bu yöntemlerin her ikisinde de bolus miktarı ve iki bolus arasında istenen minimum sürenin belirlenmesini mümkün kılar. Ayrıca dört saatlik limit de seçilebilmektedir.

Sistemde havanın bulunduğunu haber veren alarm yüksek ya da düşük seviyelere ayarlanabilmekte, ya da tamamen kapatılabilmektedir. Yüksek duyarlılıktaki alarm

sistemi, 100 mikrolitre ve üzerindeki havayı haber verebilmektedir.

Bolus ile birlikte kontinü ya da HKA ile birlikte kontinü, sadece bolus ya da sadece HKA modlarında dört saat sınırı ile dört saatlik süre içinde istenen miktarda ilacın verilmesi mümkün olmaktadır.

Yükleme dozları,

- programlama esnasında,
- programlama tamamlandıktan sonra olmak üzere iki yöntemle verilebilir.

Cihazın tek yönlü valvi bulunan özel bir seti vardır. Bu sistem hastaya yanlışlıkla fazla ilaç verilmesini engeller. Pompadaki optik materyeller havanın ya da tıkanıklığın belirlenmesini sağlar.

2.6.3. HKA' de kullanılan tanımlar

HKA uygulamalarının doğru yapılabilmesi HKA cihazlarında kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür.

2.6.3.1. Yükleme dozu (Loading dose)

Yükleme dozu, sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır. Erken postoperatif dönemde ağrı düzeyi en yüksektir. Dolayısıyla yükleme dozu kullanılmadan idame dozu kullanılırsa analjezik etkinin başlaması gecikir.

2.6.3.2. Bolus doz (Demand dose)

HKA cihazları, hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerirler. Buna HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza bağlı seyyar bir düğmeye veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus dozu verilmeye başlanır. Küçük miktarda ve sık enjekte edilen bolus dozun amacı analjezik ilacın kan düzeyinin sedasyon oluşturmada emniyetli bir şekilde idame ettirilebilmesidir.

2.6.3.3. Kilitli kalma süresi (Lockout time)

HKA cihazının hastanın devam eden yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir.

Bu süre, hastanın, daha önce almış olduğu dozun etkisi tam olarak ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen, gerekli bir emniyet önlemidir. Doz aşımı riskini engeller. Dolayısıyla bu süre belirlenirken kullanılan ajanın etkisinin başlama hızı hesaba katılmalıdır. Ek olarak analjezik ilacın etki bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşma süresi de dikkate alınmalıdır.

2.6.3.4. Limitler

HKA cihazlarında emniyeti sağlamak için gereklidirler. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Amaç, ortalamadan daha fazla HKA kullanımına dikkati çekmektir.

2.6.3.5. Bazal infüzyon

HKA'nin sabit hızlı bir infüzyonla desteklenmesi önerilmektedir. Birçok HKA cihazında sabit hızlı infüzyon, sabit hızlı infüzyon+bolus ve bolus isteğine göre ayarlanan infüzyon seçenekleri vardır. Sabit hızlı infüzyon postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Sabit hızlı infüzyonda plato düzeyine ulaşma yaklaşık 20-24 saati bulmaktadır. Dolayısı ile bu süreyi kısaltmak için ya bir yükleme dozu eklenmeli, ya da değişken infüzyon hızı kullanılmalıdır. İnfüzyon hızı hastanın analjezik isteğine göre ayarlanmalıdır.

Sabit hızlı infüzyon + HKA seçeneğinde bazal infüzyona ek olarak aralıklı bolus dozlar uygulanır. Amaç, bolus doza küçük miktarda bazal infüzyonun eklenmesi ile ilacın plazma konsantrasyonundaki oynamaların azaltılması ve daha iyi bir analjezi elde edilmesidir. Ayrıca bazal infüzyon, istek sayısını ve hastaların anesteziden uyanma esnasındaki şiddetli ağrılarını azaltacaktır.

2.6.4. HKA'de monitorizasyon

Hastalar için yeni bir tedavi yöntemini uygularken dikkat edilmesi gereken en önemli faktör güvenliktir. IV yol etkinin hızlı ve emin bir şekilde gerçekleşmesini sağlar. IM enjeksiyonda ilacın etkisi kana geçmesi ile mümkün olduğundan emilme ve etki süresi önemli faktörlerdir. Bu değişkenliğin ana faktörleri enjeksiyonun yapıldığı bölge, enjeksiyonun derinliği ve dolaşım durumudur. İlacın etkisi; IM yolla verildiğinde IV yola

göre hem geç, hem de uzun olmaktadır. HKA uygulanan hastanın stabilizasyonunun ilk safhasında, ilaç verildikten hemen sonra kısa bir dönem dışında hastanın çok dikkatli monitorizasyonuna gerek olmadığı düşünülmektedir.

HKA; uygulama doğru yapıldığı taktirde güvenilir ve kolay bir ağrı kontrol yöntemidir. Ama HKA uygulaması, cihazın programlanmasından sonra hastanın yakın takibe hiç gerek olmadan kendi analjezik tedavisini uygulaması şeklinde algılanırsa birçok yan etki ve komplikasyonla karşılaşma olasılığı mevcuttur. Yan etki ve komplikasyonların önlenmesinin yolu hastanın doğru monitorizasyonudur. Öncelikle ağrı takibi ve sedasyon düzeyinin izlenmesi gerekmektedir. HKA uygulamasında kullanılan ajanlar genellikle opioidler olduğu için, özellikle erken ve geç solunum depresyonu açısından uyanık olmak gerekmektedir. Oksijen saturasyonunun düşmesi bu konuda uyarıcı olacağı için, noninvaziv bir yöntemle SaO₂ takibi yapılabilir. Hastanın vital bulguları ve ilave takip parametreleri mutlaka kaydedilmelidir. Her kurum kendi protokollerini oluşturmalıdır.

Hastanın vital bulgularının hangi sıklıkta izlenip kaydedileceği konusunda genel olarak kabul edilen, erken postoperatif dönemde hastanın gerek analjezik etkinliğin takibi, gerekse yan etkiler açısından daha sık aralıklarla izlenmesi gerektiğidir. 24-48 saat postoperatif analjezik tedavi uygulanacak bir hastada; ilk 4 saatte 30 dakikada bir, ya da saat başı, daha sonraki 8 saatte 2 saatte bir ve daha sonra 4 saatte bir kontrol önerilmektedir. Böylece ortaya çıkabilecek yan etki ve komplikasyonlar kolayca fark edilerek anında önlem alınabilecektir.

Hastanın doğru izlenebilmesi için doğru bilgilendirilmesi gerekmektedir. Ameliyat öncesi HKA cihazı ile ilgili yeterli bilgi verilmeli, kullanılan yöntemin ya da ajanın yan etkileri anlatılmalıdır. Hastaya cihaz ile ilgili bilgi verilirken söylenmesi gereken en önemli konulardan bir diğeri, bolus düşmesinin ağrı hissinin başlangıcında ağrı hafifken kullanılmasının daha doğru olduğu ve ağrı şiddetlendiği taktirde aynı analjezik etkinin sağlanamayacağıdır. Hastalarla iyi kooperasyon kurulduğu zaman HKA daha sorunsuz uygulanabilir.

2.6.5. HKA’de opioid kullanımı

2.6.5.1. Opioid analjezikler

Opioid analjezikler; etkilerinin gücünden, uygulamalarının relatif kolaylığından ve

ucuz olmalarından dolayı ağrı tedavisinde önemli bir yere sahiptirler (8,9,10).

Haşhaş bitkisinin kapsüllerinden elde edilen Opium, 20 adet alkaloidin kurutulup ve toz haline getirilmiş karışımıdır. Opiumdan elde edilen her bir farmakolojik ajana (alkaloid) “Opiyat” adı verilir. Morfin benzeri özellikler sahip tüm endojen ve eksojen, doğal ya da sentetik maddelere ”Opioid” denir.

Günümüzde kullanılan Opioid analjezik ajanlardan morfin 1803’te Sertuner , kodein 1832’de Robiquet tarafından opiumdan elde edilmiştir.

Morfin opioidlerin prototipi olup, moleküler yapısındaki fonksiyonel grupların modifiye edilmesi ve farmakolojik özelliklerinin değiştirilmesi ile semisentetik opioidler oluşturulur (Kodein semisentetik bir opioiddir). Sentetik opioidler ise moleküler yapıdaki halkaların sayısının azaltılması ile elde edilir.

2.6.5.2. Opioid reseptörleri

Eksojen verilen opioidler, endojen opioidlerin santral sinir sistemindeki spesifik reseptörlerle olan etkisini taklit ederek analjezi sağlarlar. Yüksek konsantrasyonda opioidlerle reseptörlerin devamlı blokajı toleransa neden olur. Bu da opioidin etkisinde progresif bir azalmaya ve dolayısıyla aynı düzeyde analjezik etki elde etmek için giderek artan konsantrasyonda opioid kullanımına yol açar. Şayet belirli bir opioide karşı tolerans gelişirse, diğer opioidlere karşı da çapraz tolerans olabilir.

Çizelge 2.6.5.2.1: Opioid reseptörlerin tiplerine göre sınıflamaları ve etkileri

Reseptör tipi	Prototip ligand		Etkiler
	Endojen	Eksojen	
Mü 1	Betaendorfin	Morfin	Supraspinal analjezi
Mü 2	Betaendorfin	Morfin	Solunum depresyonu Kardiyovasküler etkiler GIS etkileri
Delta	Enkefalin	-	Spinal analjezi
Kappa	Dinorfin	Ketosiklazosin	Spinal analjezi Sedasyon
Epsilon	Betaendorfin	-	Hormon (?)
Sigma	-	N-allilnormetazin	Psikomimetik etkiler Disfori

Fizikokimyasal ve farmakokinetik farklılıklar açısından opioid dozunda ve veriliş yolunda uygun düzeltme yapılırken tüm opioidler eşit analjezik etki sağlayabilirler. Buna “Eş analjezik doz” denmektedir.

Akut veya postoperatif analjezide tek doz olarak oral/parenteral etki oranı morfin için 1/6’dır. Kronik ağrı tedavisindeki gibi doz tekrarı gerektiğinde bu oran 1/2 veya 1/3 olabilir. Bir opioidin analjezik etkisine tolerans kazanan hastaya başka bir opioid verilerek daha etkili analjezi sağlanabilir. Buna “Tamamlanmamış çapraz tolerans” denir. Yeni opioidin başlangıç dozunun eş analjezik dozunun yarısı kadar olması önerilir (9).

2.6.5.3. HKA’de opioid seçimi

İdeal HKA analjezik ajanının etkisi çabuk başlamalı ve orta etki süreli olmalıdır. Ayrıca analjezik etkinin tavanı olmamalı ve bulantı, kusma, solunum depresyonu ya da barsak motilite bozukluğu yapmamalıdır. Böyle bir opioid ajan mevcut olmadığı için çeşitli opioidler HKA uygulamalarında kullanılmış ve ajanın özellikleri göz önünde bulundurularak programlanan HKA cihazları ile hemen tüm opioid ajanların uygulanabileceği fikri ağırlık kazanmıştır (11,12,13).

Burada özellikle lockout time ve bolus doz miktarı en önemli parametrelerdir (14,15,16). Yapılan çalışmalarda kullanılan ajan ne olursa olsun, önemli olan hastanın bolus düğmesine bastığında ağrısının geçeceğine inanması gerektiği, istek ile etki arasında direkt bağlantı olduğu gösterilmiştir. Çok küçük bolus dozlar ile bu etkiyi sağlamak zordur. Her opioidin özellikleri, etki süresi göz önünde bulundurularak bolus doz miktarı saptanmalıdır. Genel olarak postoperatif erken dönemde ağrı skorlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yüklenme dozu hastanın konforunu başlangıçtan itibaren sağlayarak tekniğe güvenini arttıracaktır.

Çizelge 2.6.5.3.1: HKA’da sıklıkla kullanılan opioidler

Analjezik (ortalama)	Bolus doz* (ortalama)	Lockout zamanı (dakika)
Morfin	1.6	7.9
Meperidin	20.2	11.1
Nalbufin	4	5.5
Fentanil	23.7	3.5
Alfentanil	116.5	3.3
Sufentanil	5.2	8
Buprenorfin	62.5	3

**Morfin – nalbufin mg, fentanil – buprenorfin µg*

Morfin, daha lipit çözünür opioidlerle karşılaştırıldığında etkisinin yavaş başladığı bilinmektedir (17,18). Postoperatif ilk saatte lipit çözünürlüğü yüksek olan bir ajan ile sağlanan analjezi, yeterli yükleme dozu yapılmasına karşın morfin ile elde edilen analjeziye göre daha etkilidir (19). Ancak ilk birkaç saat geçtikten sonra aradaki fark ortadan kalkar. Ayrıca morfin meperidin, oksimorfon ve sufentanile göre daha çok sedasyon yapma eğilimindedir (20,21,22).

Meperidin etkin bir analjezik olmakla birlikte ana metaboliti olan normeperidinin birikimi sonucu bazı komplikasyonlara yol açabilir. Doza bağlı olarak santral sinir sistemi eksitasyonu artabilir.

Fentanil postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmaktadır (23). Daha az lipit çözünür ilaçlara oranla etkisi daha hızlı başlar. Alfentanil daha az sedasyon yapar. Ancak meperidin ve fentanil ile eşit düzeyde analjezi sağlar. Sufentanil HKA yöntemi için ideal bir ajan olacak özelliklere sahiptir. Lipit çözünürlüğü çok yüksek ve etki süresi orta uzuluktadır. Fentanile oranla daha az solunum depresyon riski taşır. Butorfanol, nalbufin ve buprenorfin mikst agonist- antagonist grubundandır. Butorfanol morfinden 5-7 kez daha güçlü, tamamen sentetik bir morfin türevidir. Tavan etkisi yoktur. Nalbufin düşük dozda morfinle eşit güçtedir. Ancak aşırı sedasyon yaratır. Buprenorfin çok lipofilik ve morfine göre 25-30 kez daha güçlüdür. Son yıllarda, Tramadol hidroklorid de özellikle i.v. HKA için önerilen bir ajandır. Özellikle zayıf etkili bir opioid olması nedeniyle yan etki olasılığının daha düşük olması tercih nedenidir. Yine de i.v. uygulamalarda bulantı riski yüksek bir ajandır.

Çizelge 2.6.5.3.2: HKA’de opioid ajanların MEAK değerleri ve relatif güçleri

Analjezik	Ortalama MEAK	Relatif güç
Sufentanil	0.04	400
Buprenorfin	0.38	42
Fentanil	1.16	14
Hidrokodeon	6	3
Alfentanil	15	1
Morfin	16	1
Tramadol	289	0.05

Bütün bu prensiplere karşın henüz HKA uygulamasında en ideal opioidin hangisi olduğunu söylemek mümkün değildir. Gerek hangi opioid ajanın kullanılacağı, gerekse doz ve doz aralıkları, HKA uygulayacak her anesteziistin kendi hasta gruplarında prelininer uygulamalarla ve klinik deneyimler sonucu ortaya çıkacaktır.

2.6.6. HKA uygulama yolları

Çizelge 2.6.6.1: HKA uygulama yolları

İntravenöz	İntramuskuler	Subkutan
Epidural	Oral	Sublingual
İntratekal	Rektal	Nazal

2.6.6.1. İntravenöz HKA

İlac sistemik sirkülasyona tam olarak emilmesi nedeni ile tam olarak analjezik etki elde edilmektedir. Hastaların bireysel opioid duyarlılığının saptanması olası değildir. Bu nedenle intravenöz bolus veya sürekli intravenöz infüzyon yöntemlerinde hastanın gereksinimini karşılamak ve dozu belirlemek, gözlemci doktor ve hemşirenin yapacağı değerlendirme ile gerçekleşmektedir. PCA yönteminde ise plazma opioid konsantrasyonunu belirleyen hastanın kendisidir.

2.6.6.2. Epidural HKA

Opioidlerin spinal (intratekal ve epidural) verilmesi ile analjezik etkilerinde sağlanan artış postoperatif, obstetrik ve kronik ağrı tedavisinde büyük ilerlemeye neden olmuştur.

Epidural analjezi genellikle; T10 seviyesinin altındaki vücut bölümlerinden kaynaklanan ağrının tedavisinde kullanılmaktadır. Ortopedik, ürolojik, jinekolojik, üst abdominal ve torakal cerrahi girişimlerden sonra epidural analjezi özellikle yeğlenmektedir. Ortopedik cerrahideki kemik ağrısının kontrol altına alınabilmesi ve dolayısıyla erken dönemde fizik tedaviye başlanabilmesi, abdominal ve torakal cerrahide ağrının oluşturduğu hareketsizliğin ve devamında fonksiyonel rezerv kaybı ile gelişen atelettazi ve pnömoninin önlenmesi sağladığı faydalardan bazılarıdır.

Epidural analjezi amacıyla lokal anestetikler (LA), opioidler ve bunların kombinasyonları kullanılabilir.

Epidural opioidlerin, medulla spinalisin dorsal boynuzundaki reseptörlere bağlanması ile segmental (selektif spinal) analjezi oluşur. Bu bölge opioid reseptörlerinden zengindir. Segmental analjezinin oluşumu BOS'ta ve dolayısıyla dorsal boynuzda minimal opioid konsantrasyonu gerektirir. Analjezi, ilacın dorsal boynuz üzerindeki etkisi sonucu, sistemik düzeyinin katkısı olmadan veya çok küçük bir katkısı ile oluşur.

Çizelge 2.6.6.2.1: Sık kullanılan epidural opioidler

İlaç	Lipid çözünürlük	Bolus doz* (dakika)	Etki başlangıcı (saat)	Etki süresi
Morfin	1	2-5	30-60	6-24
Meperidin	30	50-100	5-10	6-8
Metadon	100	1-10	10	6-10
Fentanil	800	50-100	5	4-6
Sufentanil	1500	10-60	5	2-4

*Morfin-metadon mg, fentanil-sufentanil µg

Epidural uygulanan opioidlerin etki mekanizmasında çeşitli faktörler rol almaktadır. Opioidler;

- a. Ekstradural ağ dokusuna bağlanabilirler.
- b. Epidural venöz sisteme ve dolayısıyla sistemik dolaşıma katılabilirler.
- c. Posterior radiküler spinal arterlere girerek doğrudan dorsal boynuz ulaşabilirler.
- d. Araknoid granülasyonlardan diffüzyon ile durayı geçerek BOS'a girebilirler.

Lipid çözünürlüğü yüksek olan fentanil gibi ajanlar hızla epidural yağ dokusuna ve kan damarlarına diffüze olurlar. Opioidlerin epidural vamlara diffüzyonu, sistemik dolaşıma geçerek sistemik etkiler oluşturur. Eğer dolaşıma geçiş fazla ise ve uzun sürerse, klinik analjezi daha çok sistemik (supraspinal) etki sonucudur.

Opioidin spinal kord tarafından lokal olarak tutulması arka boynuz ilaç geçişini hızlandırır. Bu özellik lipid çözünürlüğü yüksek olan opioidlerde görülen hızlı analjezi başlangıcını açıklamaktadır. Morfin gibi hidrofilik ajanlarla dural transferin daha etkin olduğu düşünülmektedir. Çünkü hidrofilik ajanlar, epidural yağ dokusu tarafından iyi absorbe edilmezler.

Epidural opioid tedavisinde, kateter cerrahi insizyonun dermatomuna uyan aralığa yerleştirilmelidir. Bu, ilacın yayılımının analjeziyi optimal kılacak ve yan etkileri minime indirecek şekilde olmasını sağlar. Özellikle lipid çözünürlüğü fazla olan opioidler; BOS'ta yayılma yeteneklerinin kısıtlı olması nedeniyle optimal segmental etki için kateter yerleşimi önemlidir. Hidrofilik ajanlar ise BOS'ta kolay yayıldıklarından enjeksiyon yeri çok önemli değildir.

2.6.6.3. Subkutan HKA

Son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanan subkutan HKA ile ilgili yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda iv HKA kadar efektif olduğu bildirilmektedir (24). Bazı klinik çalışmalarda subkutan HKA uygulamalarında daha az dozda ilaç ile iv uygulamalara eşdeğer analjezi bildirilmesi ile giderek daha fazla uygulama alanı bulmaktadır. Genel olarak subkutan HKA uygulamalarında lipid çözünürlüğü düşük ajanlar önerilmektedir. Daha çok morfin, hidromorfon ve oksimorfon kullanılmaktadır. Tüm çalışmalarda total dozun iv uygulamadan daha fazla olduğu saptanmıştır. Genellikle sc kullanımda özellikle hidromorfonda daha belirgin olarak, geç absorpsiyon nedeniyle depo etkisi ortaya çıkmaktadır.

2.6.7. HKA kullanımında yan etki ve komplikasyonlar

HKA uygulamaları sırasında kullanılan ajana bağlı yan etkiler ve sisteme ait teknik komplikasyonlar görülebilir. Postoperatif birinci akşamda hastayı izleyecek olan hemşire ya da nöbetçi doktor;

- Hastanın ağrı skoru,
- Bulantı ya da diğer bir yan etkinin varlığı
- Aletin kullanımı ile ilgili bir sorun var mı?
- Hasta tedaviden hoşnut mu?
- IV bağlantıda bir sorun var mı?
- Total istek planlanan ile uyumlu mu?
- Cihaza ait teknik bir sorun var mı?

Sorularının yanıtını kontrol etmelidir.

HKA kullanımında görülebilecek yan etkiler opioid kullanımına ait yan etkilere dir. Bunlar:

1. Solunum depresyonu
2. Bulantı-kusma
3. Sedasyon
4. Kaşıntı
5. İdrar retansiyonu
6. Barsak motilitesinde azalma
7. Hipotansiyon
8. Konfüzyon şeklinde sıralanabilir.

HKA uygulaması sırasında da özellikle bazal analjezik dozun üzerine çıkıldığı durumlarda yan etkiler ortaya çıkabilir. Progresif sedasyon artışı solunum depresyonunun erken bulgusu olabileceğinden sedasyonun şiddeti özellikle önemlidir. Morfin olasılıkla HKA’da kullanılan en yavaş etkili ilaçtır. Solunum etkileri incelendiğinde; iv morfinden sonra solunum derinliğine olan etkinin büyük kısmı 1.5 dakika sonra olurken, solunum hızına olan etki daha uzun (3 dakika) sürede oluşmaktadır.

Oluşan yan etkinin şiddetine göre tedavinin devamı değerlendirilmelidir. Sedasyon skoru yüksek, solunum sayısı düşük bir hastada bolus doz azaltılmalıdır. Genel olarak sedasyon skoru 2’den fazla ve solunum sayısı 8’in altında olan bir hastada bolus dozu

azaltmak yeterli olmayacaktır. Bu gibi hastalarda naloksan (100 µg) önerilmektedir.

Bulantı-kusma opioid kullanımında sıklıkta gözlenmektedir. Erken postoperatif dönemde iv antiemetik önerilmekte, bu amaçla daha çok 10 mg metoklopramid kullanılmaktadır. Bazı araştırmalar antiemetiklerin rutin olarak ilk 24-48 saatte kullanılmasını savunmakla birlikte, ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle bu uygulama çok sık yapılmamaktadır. Uygulanan metoklopramid etkili olmadığı takdirde klorpromazin denenebilir. Hasta antiemetik tedaviden yararlanmaz ise bolus doz azaltılabilir ya da kilitli kalma zamanı arttırılabilir. Buna rağmen kontrol altına alınamazsa opioid ajan değiştirilebilir ya da tedaviye son verilir.

Üriner retansiyon özellikle opioid ajanla ilk defa karşılaşan hastalarda ve çoğunlukla epidural uygulamadan sonra sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Mesane üzerine sıcak uygulama ile hastaların büyük çoğunluğunda bu problem çözümlenebilir. Ancak bu uygulamaya rağmen retansiyon sürüyor ise idrar kateterizasyonu gereklidir. Opioidler barsak motilitesini azaltacağı için hastada kabızlık oluşabilir. Bunun için konstipasyon önleyici ek ilaçlar kullanılabilir. Erken mobilizasyonun peristaltizm açısından önemi vurgulanarak hastanın bu konuda cesaretlendirilmesi yerinde olur.

2.6.8. HKA kullanımında sisteme ait sorunlar

Sisteme ait sorunlar genel olarak 3 grupta toplanmaktadır:

1. Programlama hataları:

- a) Bolus dozun çok yüksek ya da düşük ayarlanması
- b) Kilitli kalma süresinin çok uzun ya da kısa olması
- c) İlaç konsantrasyonunu yanlış ayarlama
- d) Bazal infüzyonun eklenmesi sırasında hatalar
- e) Klempin setler de set klempinin az ya da çok açılması
- f) Pompa kilidinin yanlış ayarlanması
- g) Alarmlara karşı kayıtsız kalınması

2. Hastaya ait hatalar:

- a) Uygulamanın iyi anlaşılmaması
- b) Pompanın iyi anlaşılmaması
- c) Hastanın bilerek pompa ayarı ile oynaması

3. Mekanik sorunlar:

- a) Bolus dozun verilememesi

- b) Tek yönlü valvde hata
- c) Alarm sisteminde bozukluk
- d) Aletin kendiliğinden kilitlenmesi
- e) IV kanülün tıkanması, sette kıvrılma ya da setin ayrılması

Her teknikte olduğu gibi HKA uygulamasında da hasta seçimi çok önemlidir. Cihazın kullanımını anlayabilecek entelektüel kapasiteye sahip olmayan bir hasta ya da çeşitli nedenlerle iyi kooperasyon kurulamayan hastalar HKA uygulaması için uygun değildir. Kooperasyon açısından çocuklar ve yaşlılarda daha dikkatli olmak gerekmektedir.

Programlama hataları sonucunda ortaya çıkacak en önemli tehlike yüksek dozda ilaç enjeksiyonudur. Özellikle konsantrasyon hataları, solüsyonu hazırlayan kişi ile cihazı programlayan kişinin farklı olmasından doğmaktadır. Önceden hazırlanmış protokollerin mevcudiyeti, özellikle programlama hatalarını minimuma indirecektir. Yüksek ilaç dozuna neden olan bir diğer hata yükleme dozunun yanlış programlanmasıdır. Ayrıca, HKA cihazını kullanmaya başlamadan iv yükleme dozunu hekim ya da hemşire tarafından yapılması ve cihaz takıldıktan sonra aynı dozun programda bulunması nedeniyle tekrar verilmesi de hata nedenidir.

Anestezi sırasında kullanılan opioid ajanlar göz önüne alınmadan yapılan ilaç seçimleri ve kilitli kalma süresinin yanlış hesaplanması da önemli tehlikelerdendir.

2.6.9. HKA uygulamasında başarı ve gelecek

Yıllardan beri HKA ile yapılan klinik çalışmalar sonucunda bu yöntemin güvenilir ve etkili bir postoperatif analjezi yöntemi olduğu gösterilmiştir. HKA uygulamaları için temeli oluşturan hasta seçim kriterleridir. HKA uygulamasına karar verilirken hastanın yaşı, kilosu, cerrahinin tipi ve süresi, kullanılan anestezi tekniği ve premedikasyon gibi çok çeşitli faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın psişik durumu ve entelektüel düzeyi kadar, ameliyat öncesinde bilgilendirilmesi de başarıyı etkileyen faktörler arasında sayılabilir (25,26).

Tüm postoperatif analjezi yöntemlerinde olduğu gibi HKA uygulamalarının başarısı da erken postoperatif dönemdeki etkisine bağlıdır. Ameliyattan hemen sonra anestezi etkisinden kurtulan hastada yeterli analjezinin sağlanması şarttır. Bu nedenle doğru ilaç ve doğru programın seçilmiş olması gerekmektedir (27). Burada da yine önceden denenmiş ve belirlenmiş protokollerin önemi büyüktür.

HKA uygulamalarının ayakta cerrahi müdahale yapılarak evine gönderilen hastalarda 24 saat süre ile evde uygulanması çalışmaları başlatılmıştır. Ayrıca pediatrik HKA ile ilgili çalışmalarda da son yıllarda artış görülmektedir. Bu konunun giderek daha çok ilgi görmesi, i.v. HKA yanında alternatif yolların da daha sıklıkla kullanımını gündeme getirmektedir. Özellikle s.c. HKA uygulamalarının çocuklarda daha çok tercih edilen bir yöntem olabileceği bildirilmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır. Aynı şekilde epidural HKA uygulamaları da giderek daha fazla klinik çalışmada ele alınmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Ocak 2004-Temmuz 2004 tarihleri arasında total abdominal histerektomi planlanan ve bilgilendirilerek onayları alınan ASA I ve II grubunda 18-65 yaş arası 75 hastada gerçekleştirildi.

Kalp-damar, solunum ya da santral sinir sistemi hastalığı olanlar, uyku apnesi, taşıt tutması öyküsü olanlar, daha önceki operasyonlarında ciddi bulantı ve kusma bildiren olgular, HKA cihazının kullanımı için yeterli kooperasyon kurulamayan hastalar, epidural HKA için kanama diatezi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular rasgele olarak Grup I (intravenöz HKA, n=25), Grup II (subkutan HKA, n=25) ve Grup III (epidural HKA, n=25) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Operasyondan bir gün önce yapılan preoperatif vizitte HKA uygulamasında kullanılacak pompa sistemi (Abbott Pain Management provider- USA), ağrının nasıl değerlendirileceği ve Vizüel Analog Skala (VAS) hakkında ayrıntılı bilgi verildi.

Her üç gruptaki hastaların tümüne 5-6 mg kg⁻¹ tiyopental , 1- 2 µg kg⁻¹ fentanil ve 0,1 mg kg⁻¹ vekuronyum kullanıldı. Yeterli kas gevşemesini takiben endotrakeal entübasyon yapıldı. Operasyon süresince gereksinime göre 0.03 mg kg⁻¹ vekuronyum ve 0,5 - 1 µg kg⁻¹ fentanil uygulandı.

Epidural gruba (grup 3) genel anestezi öncesi oturur pozisyonda, lomber bölgenin cilt dezenfeksiyonu sağlandıktan sonra orta hat yaklaşımla L₂₋₃ ya da L₃₋₄ aralıktan 18 G Tuohy iğne ile salin solüsyonuna direnç kaybı tekniği kullanılarak epidural aralığa girildi ve epidural katater aralıkta 4-5 cm. kalacak şekilde yerleştirildi. Negatif aspirasyondan sonra test dozu (3 ml % 2 lidokain) uygulandı.

Anestezi idamesi tüm gruplarda % 1-2 sevofloran, % 50 N₂O, % 50 O₂ karışımı ve kontrollü ventilasyon ile sağlandı. Anestezi süresince kalp atım hızı, kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu düzeyi izlendi, intraoperatif hemodinami bulguları ve toplam fentanil tüketimi kaydedilerek. ilk analjezik gereksinimi dakika olarak rapor edildi.

Postoperatif ağrı kontrolü için tüm hastalara morfin kullanıldı. Bütün gruplara operasyon bitimine 30 dakika kala morfin yükleme dozu yapılarak HKA başlatıldı.

Grup 1 (İntravenöz HKA): 0,3 mg ml⁻¹ konsantrasyonda morfin kullanıldı. 5 mg yükleme dozu, 1mg bolus doz , 10 dakika kilitli kalma süresi, 4 saat limit 20 mg olarak ayarlandı. Bazal infüzyon uygulanmadı.

Grup 2 (Subkutan HKA): 5 mg ml⁻¹ konsantrasyonda morfin kullanıldı. 5 mg yükleme dozu, 1mg bolus doz , 10 dakika kilitli kalma süresi, 4 saat limit 20 mg olarak ayarlandı. Bazal infüzyon uygulanmadı.

Grup 3 (Epidural HKA): 0,2 mg ml⁻¹ konsantrasyonda morfin kullanıldı. 2 mg yükleme dozu, 0,5 mg bolus doz ve 30 dakika kilitli kalma süresi ayarlandı. Bazal infüzyon uygulanmadı.

Analjezi yetersiz olduğunda 8 mg iv. lornoksikam uygulandı. Bulantı-kusma olduğunda 10 mg iv. Metoklopramid uygulandı. Solunum sayısı dakikada 8 ve altına düşenler naloksan ile antagonize edilerek çalışma dışı bırakılması planlandı.

Postoperatif dönemde olguların dinlenme ve hareket sırasındaki ağrı skorları postoperatif 30. dakika, 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerde VAS (0 cm=ağrı yok ve 10 cm=düşünülebilen en şiddetli ağrı) ile değerlendirildi.

Aynı saatlerde olguların morfin tüketimi, gönderilen ve istenen miktarlar, solunum sayısı, sedasyon düzeyi (1=uyanık, rahat yanıtlıyor, 2= uykulu, ama hemen yanıtlıyor, 3= sürekli uyuyor, 4= güçlkle yanıt veriyor), , hemodinamik parametreleri (sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, orta arter basıncı ve kalp hızı), oluşan yan etkiler (bulantı ve kusma) ve ek analjezi gereksinimi kaydedildi.

Hasta memnuniyeti 5 puanlı skala (1=kötü, 2=orta, 3=iyi, 4=çok iyi, 5=mükemmel) ile değerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 10.0 programı aracılığı ile, ortalamalarda varyans analizi-ANOVA, Pearson ki-kare, Scheffé ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırma gruplarını oluşturan İV HKA grubu (**Grup 1**) ile SC HKA grubu (**Grup 2**) ve epidural HKA grubundaki (**Grup 3**) hastalar arasında yaş, boy, ağırlık gibi demografik özellikler Çizelge 4.1’de gösterilmektedir. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($P > 0,05$).

Çizelge 4.1 : Grupların demografik özellikleri*

	Yaş (Yıl)	Ağırlık (kg.)	Boy (cm.)
Grup 1 (25)	48,36 ± 8,97	66,60 ± 9,12	159,48 ± 3,65
Grup 2 (25)	47,16 ± 7,73	66,12 ± 7,26	160,08 ± 3,77
Grup 3 (25)	49,12 ± 7,44	67,64 ± 9,15	160,80 ± 6,28
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

* İstatistiksel çalışmalarda ANOVA kullanılmıştır.

Gruplar arasında cerrahi süreleri intraoperatif fentanil kullanımı, postoperatif ilk analjezik gereksinimi ve 24 saatlik morfin tüketimi değerleri Çizelge 4.2’ de gösterilmiştir. İlk analjezik gereksinimi süreleri ve 24 saatlik morfin tüketimi değerleri Grup 3’ te diğer gruplara göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p < 0,038$ ve $p < 0,001$)*.

Çizelge 4.2 : Gruplara göre cerrahi süreleri, intraoperatif fentanil kullanımı, postoperatif ilk analjezik gereksinimi ve 24 saatlik morfin tüketimi değerleri

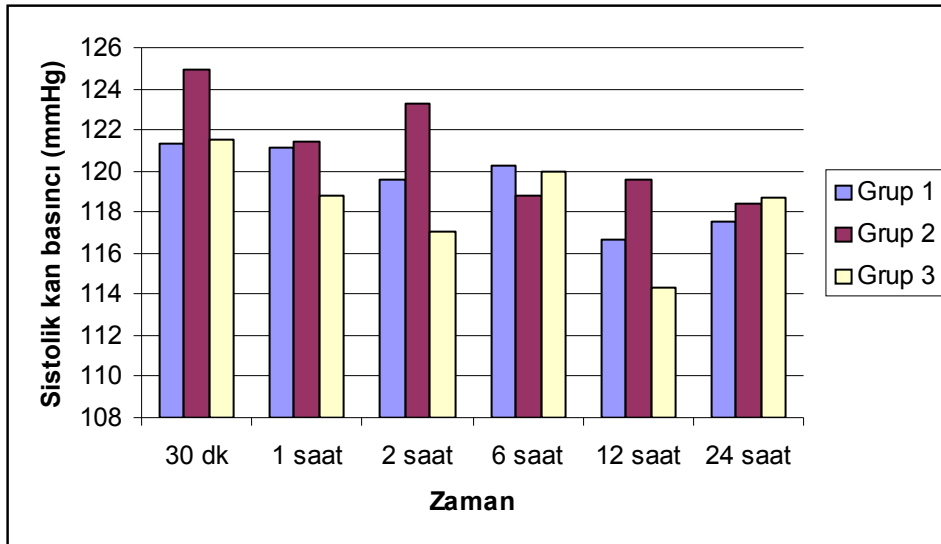
	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Cerrahi süresi (dk)	105,4 ± 18,64	100,80 ± 22,15	101,60 ± 17,12
Fentanil (mg)	0,24 ± 0,06	0,22 ± 0,05	0,23 ± 0,05
İlk Analjezi (dk)	30,4 ± 118,87	29,88 ± 16,17	41,2 ± 16,63
Morfin tüketimi (mg)	27,8 ± 11,35	25,04 ± 12,52	9,78 ± 4,05
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05^*$

Sistolik kan basıncı

Gruplara göre sistolik kan basıncı verileri Çizelge 4.3 ve Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Her üç grupta da sistolik kan basıncı değerlerinde hafif azalma olmuştur. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4.3 : Gruplara göre sistolik kan basıncı değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
30 dk.	121,30 ± 8,14	124,92 ± 13,36	121,53 ± 11,79
1. saat	121,15 ± 9,14	121,38 ± 15,80	118,76 ± 9,90
2. saat	119,61 ± 6,95	123,30 ± 15,01	117,07 ± 9,96
6. saat	120,23 ± 6,46	118,84 ± 7,20	120,00 ± 6,29
12. saat	116,76 ± 8,24	119,61 ± 10,55	114,30 ± 8,91
24. saat	117,53 ± 8,12	118,38 ± 10,43	118,69 ± 13,97
	P >0,05	P >0,05	P >0,05



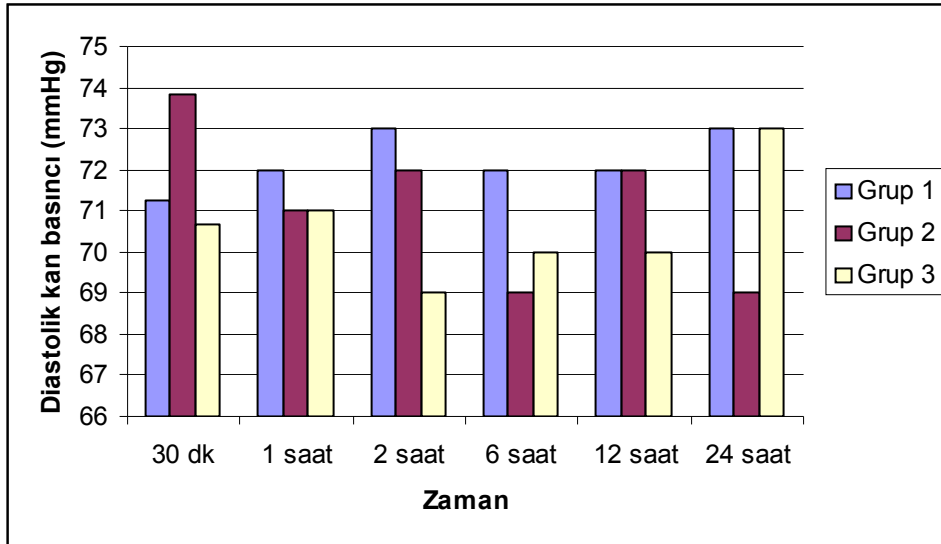
Şekil 4.1: Systolik kan basıncı değerleri

Diastolik kan basıncı

Diastolik kan basıncı verileri ve Çizelge 4.4 ve Şekil 4.2' de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4.4 : Gruplara göre diastolik kan basıncı değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
30 dk.	71,23 ± 5,58	73,84 ± 11,86	70,69 ± 9,64
1. saat	72,61 ± 6,46	71,76 ± 9,96	71,53 ± 9,60
2. saat	73,46 ± 5,69	72,53 ± 11,24	69,61 ± 9,09
6. saat	72,92 ± 6,68	69,84 ± 5,97	69,92 ± 8,88
12. saat	72,07 ± 8,48	72,07 ± 7,34	70,53 ± 11,11
24. saat	73,61 ± 6,89	69,23 ± 5,97	73,30 ± 7,30
	P >0,05	P >0,05	P >0,05



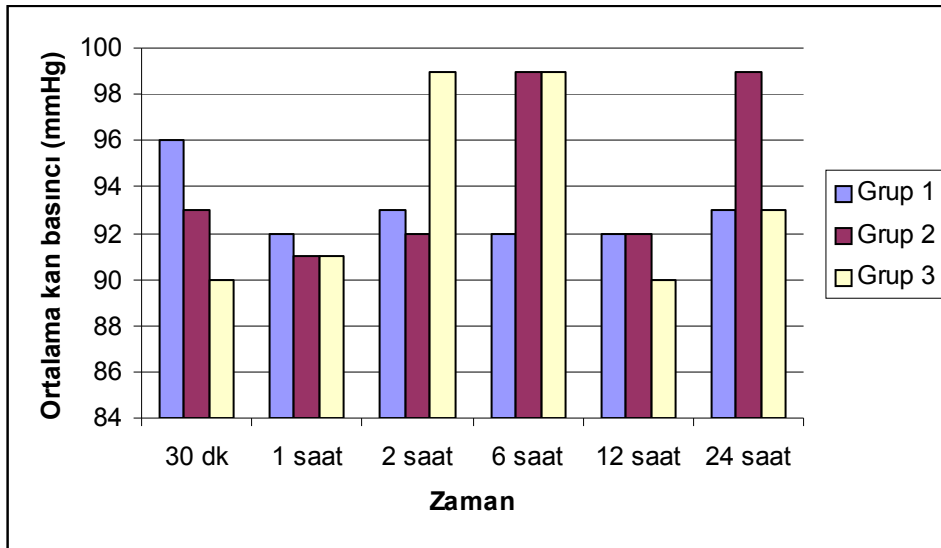
Şekil 4. 2: Diastolik kan basıncı değerleri

Ortalama kan basıncı

Ortalama kan basıncı verileri ve Çizelge 4.5 ve Şekil 4.3’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4.5 : Gruplara göre ortalama kan basıncı değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
30 dk.	96,23 ± 5,58	93,84 ± 11,86	90,69 ± 9,64
1. saat	92,61 ± 6,46	91,76 ± 9,96	91,53 ± 9,60
2. saat	93,46 ± 5,69	92,53 ± 11,24	99,61 ± 9,09
6. saat	92,92 ± 6,68	99,84 ± 5,97	99,92 ± 8,88
12. saat	92,07 ± 8,48	92,07 ± 7,34	90,53 ± 11,11
24. saat	93,61 ± 6,89	99,23 ± 5,97	93,30 ± 7,30
	P >0,05	P >0,05	P >0,05



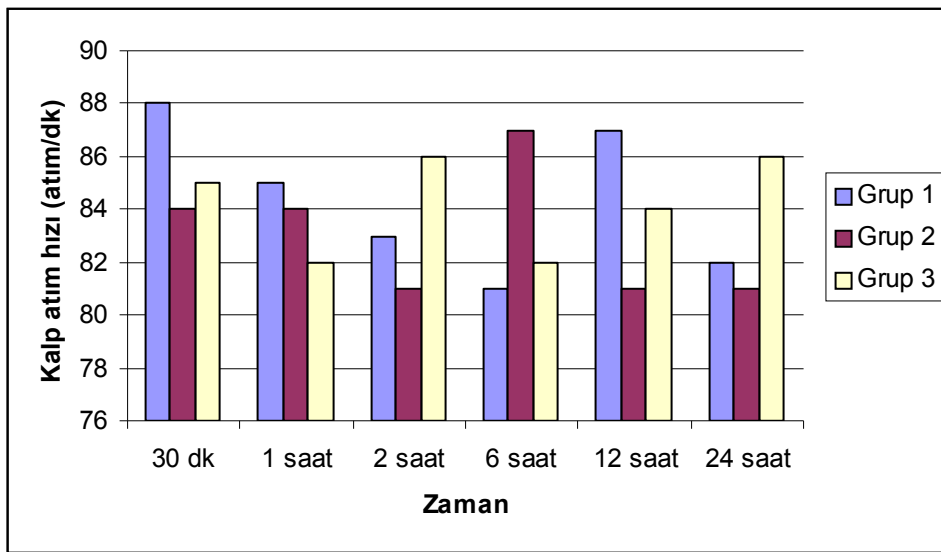
Şekil 4. 3: Ortalama kan basıncı değerleri

Kalp atım hızı

Çalışma grupları arasında kalp atım hızı verileri Çizelge 4.6 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark tesbit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Çizelge 4.6 : Gruplara göre kalp hızı değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
30 dk.	88,23 ± 6,16	84,53 ± 9,92	85,92 ± 11,08
1. saat	85,30 ± 9,55	84,23 ± 7,58	82,38 ± 13,18
2. saat	83,61 ± 7,93	81,69 ± 11,08	86,61 ± 9,03
6. saat	81,15 ± 6,92	87,69 ± 11,48	82,15 ± 14,04
12. saat	87,69 ± 7,72	81,84 ± 10,57	84,84 ± 12,88
24. saat	82,92 ± 10,26	81,00 ± 11,43	86,30 ± 14,57
	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$



Şekil 4. 4: Kalp atım hızı değerleri

Arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂)

Çizelge 4.7' de arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05)

Çizelge 4.7 : Arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) değerleri

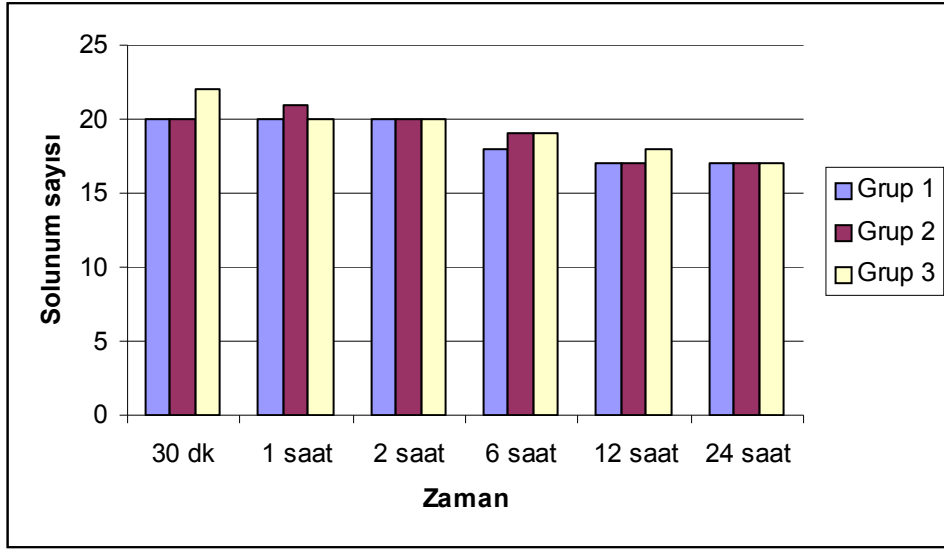
	Grup 1	Grup 2	Grup 3
30 dk.	96,23 ± 0,72	97,38 ± 0,96	97,30 ± 0,75
1. saat	97,61 ± 0,66	96,30 ± 0,75	97,69 ± 0,48
2. saat	96,53 ± 0,66	97,84 ± 0,98	98,00 ± 0,81
6. saat	97,69 ± 0,48	97,92 ± 1,11	97,30 ± 0,94
12. saat	97,69 ± 0,48	98,15 ± 1,21	98,15 ± 1,06
24. saat	96,61 ± 0,50	97,76 ± 1,23	98,23 ± 1,16
	P >0,05	P >0,05	P >0,05

Solunum sayısı

Çizelge 4.8 ve Şekil 4.5' de gruplara göre solunum sayısı değerleri gösterilmiştir. Analjezinin başlamasına bağlı olarak her üç grupta da solunum sayısı azalmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı (p > 0,05).

Çizelge 4.8 : Gruplara göre solunum sayısı değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
30 dk.	20,69 ± 5,57	20,46 ± 4,89	21,92 ± 5,57
1. saat	20,15 ± 4,59	21,15 ± 5,38	20,15 ± 5,09
2. saat	20,30 ± 4,06	20,69 ± 4,42	20,30 ± 5,29
6. saat	18,76 ± 4,22	19,46 ± 5,37	19,38 ± 5,12
12. saat	19,61 ± 4,38	17,61 ± 3,54	18,23 ± 5,54
24. saat	19,61 ± 2,36	19,30 ± 3,98	19,92 ± 3,42
	P >0,05	P >0,05	P >0,05



Şekil 4. 5: Solunum sayısı değerleri

Yan etkilerin değerlendirilmesi :

Kullandığımız ilaçlara bağlı olarak, olgularda gelişen yan etkiler Çizelge 4.9’ da gösterilmiştir. Bulantı Grup 1’ de 11 olguda gelişirken, Grup 2’ de 9, Grup 3’ de 7 olguda gelişti. Kusma Grup 1’ de 9 olguda gelişirken, Grup 2’ de 7, Grup 3’ de 6 vakada görüldü. Olguların hiç birinde kaşıntı ve titreme gözlenmedi.

Çizelge 4.9 : Yan etkilerin gruplara göre dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Bulantı	% 44 (11)	% 36 (9)	% 28 (7)
Kusma	% 36 (9)	% 28 (7)	% 24 (6)
Kaşıntı	-	-	-
Titreme	-	-	-

Hasta memnuniyeti

Olguların anestezi ve analjezi yöntemlerine göre duydukları memnuniyet oranları, gruplara ve toplam vaka sayısına göre Çizelge 4.10’ da gösterilmiştir. Grup 1’ de 16 olgu, Grup 2’ de 20 olgu, Grup 3’ de 19 olgu uygulanan yöntemin ve konforun mükemmel olduğunu söyledi . Grup 1’ de 7, Grup 2’ de 5, Grup 3’ de 6 vaka uygulamanın çok iyi olduğunu ifade etti. Yalnızca Grup 1’ de 2 olgu analjezi kalitesini orta olarak değerlendirdi.

Çizelge 4.10 : Gruplara göre hastaların memnuniyeti

	1	2	3	4	5
Grup 1 (25)	-	% 8 (2)	-	% 28 (7)	% 64 (16)
Grup 2 (25)	-	-	-	% 20 (5)	% 80 (20)
Grup 3 (25)	-	-	-	% 24 (6)	% 76 (19)

* (1:kötü, 2: orta, 3 : iyi, 4 : çok iyi, 5 : mükemmel)

Visüel Analog Ağrı Skorları (VAS)

Ortalama VAS skorları Grup 3 de Grup 1 ve Grup 2 ye göre daha düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup 1 de 8 hastada, Grup 2 de 7 hastada ek analjezi ihtiyacı olurken Grup 3 de ek analjezi ihtiyacı olmadı.

Analjezi uygulamasının 12. ve 24. saatindeki VAS değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan HKA giderek önem kazanmaktadır (28). Seçilen yöntemin ve ilacın etkin analjezi oluşturmaları, analjezik tüketimi ve yan etkinin az olması amaçlanmaktadır. Bu durum postoperatif analjezi konusunda birçok alternatif uygulama ve araştırma yapılmasını gündeme getirmiştir.

Çalışmamızda total abdominal histerektomi (TAH) geçiren olgularda intravenöz, subkutan ve epidural hasta kontrollü analjezi uygulayarak analjezi kalitesi ve yan etki görülme sıklığı gruplar arası karşılaştırılmış, oluşan hasta memnuniyeti değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Postoperatif opioid analjezide konvansiyonel yöntemler ve HKA'nın farklı uygulamalarının karşılaştırıldığı son dönem çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Aralıklı intramusküler (i.m.) (29,30,31), subkutan (s.c.) (24), intravenöz (i.v.) (32,33,34,35,36) ve sürekli infüzyon (37,38,39) şeklinde yapılan karşılaştırmalı çalışmaların bir kısmında HKA ile daha iyi analjezi saptanırken (31,37), diğer kısmında farklılık saptanmamıştır (24,29,30).

Ballantyne ve arkadaşlarının yayınladıkları geniş kapsamlı meta-analizde i.v. HKA ile konvansiyonel i.m. opioid analjezi karşılaştırılmış ve HKA ile daha fazla analjezik etkinlik saptanmıştır (40). Bu araştırma sonuçlarına göre HKA ile opioid kullanım miktarının azaldığı rapor edilmiştir. Pettersson ve arkadaşları kardiyak cerrahi sonrası hastalarda aralıklı i.v. bolus dozu opioidlere göre, HKA ile anlamlı olarak daha iyi analjezi saptamışlardır (41).

Dawson ve arkadaşları diamorfin ile s.c. ve i.v. HKA'nın karşılaştırıldığı çalışmada, s.c. grupta daha az ağrı ve uyku bozukluğuna rastlamışlardır (42). Urguhart ve ekibi (43) hidromorfin ile, White ve ekibi (44) morfin ve oksimorfin ile yaptıkları çalışmalarda s.c. ve i.v. grup hastalarda ağrı skorları açısından farklılık bulmazken, s.c. grupta opioid gereksiniminin anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamıştır.

Postoperatif ağrı kontrolünde epidural opioid uygulaması, en sık başvuru yöntemlerinden biridir (33,45,46,47,48,49). Düşük dozlarda opioidlerin epidural yolla uygulanması opioid reseptörleri aracılığı ile güçlü ve uzun süreli bir segmental analjezi sağlar (50,51,52). Epidural opioidlerin aralıklı i.m. ve i.v. HKA yöntemine göre daha düşük dozlarda ve daha uzun süreli analjezi sağladığı bildirilmiştir (53,54).

Steinberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada kolon cerrahisi

sonrası epidural HKA ve i.v. HKA karşılaştırılmış, epidural HKA ile analjezi üstünlüğü, azalmış opioid gereksinimi ve daha hızlı iyileşme sağlanmıştır (55). Singelyn ve arkadaşları (56) total diz artroplastisi sonrası i.v. HKA ile epidural yöntemi karşılaştırmış, postop. ağrı giderici olarak ve hızlı rehabilitasyon açısından epidural grubun üstünlüğünü saptamışlardır.

Shapiro ve arkadaşlarının (57) yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada majör abdominal cerrahi sonrası ağrı kontrolünde epidural HKA grubunda ortalama VAS skoru i.v. HKA grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Oral (58), intranasal (59) ve transdermal (60) HKA ile yapılan çalışmalarda, etkinliğin i.v. HKA denli yüksek olabildiği bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda, epidural HKA grubunda analjezi kalitesi, s.c. ve i.v. HKA gruplarına göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Opioidler, HKA yönteminde kullanılan ajanların başında gelmektedir, farmakokinetik özelliği nedeniyle de en sık morfin tercih edilmektedir (61).

HKA uygulamaları ile uygun aralıklarla bolus ek doz şansı verilerek analjezinin sürekliliği sağlanmaktadır (2,3,62,63). İnfüzyon uygulamalarının bolus ile kombine edildiği HKA çalışmalarında analjezinin daha iyi olduğuna dair pek çok yayın bulunmaktadır (64,65). Ancak bazal infüzyonlu bolus dozun, sadece bolus doz uygulananlara göre sedasyon riski ve morfin tüketimi açısından daha yüksek olduğu bulunmuştur (66,67,68).

Bolus dozun hacmi HKA'nın başarısını etkileyebilir (69,70,71,72). Optimal dozun ağrı giderici özelliği yüksek ve yan etki sıklığı düşük olmalıdır. Owen ve arkadaşları (73) morfinin 0.5, 1 ve 2 mg dozlarını karşılaştırmış, çoğu hastada 0.5 mg'ın iyi ağrı giderici olmadığını, 2 mg doz uygulananlarda ise solunum depresyonu sıklığının arttığını bulmuşlar ve optimal bolus dozun 1 mg olduğuna karar vermişlerdir.

Çalışmamızda i.v. ve s.c. HKA grubunda morfinin 1 mg bolus dozu ile analjezi sağlanmış, bazal infüzyon uygulanmamıştır.

Bolus doz aralığı için Ginsberg ve arkadaşları (74) değişen kilit sürelerinin etkinliğini araştırmış, morfinde 7 ve 11 dakika bolus kilit süresi arasında anlamlı fark bulamamıştır. Macintyre ve arkadaşlarının (75) yaptığı çalışmada bolus doz kilit süresini kısaltmanın solunum depresyonu ve sedasyonda artışa neden olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda 10 dakika kilitli kalma süresi uygulanmıştır. Sadece i.v. HKA grubunda bir hastada solunum sayısı 6. saatte 12/dk'ya düşmüştür. Diğer gruplarda ve saatlerde bu risk görülmemiştir.

Seçilen opioid ve HKA programına bağlı olarak sıklıkla oluşan yan etkiler bulantı-kusma (24,30,37,40,41) ve kaşıntıdır (24,30). Dawson (42), Urguhart (43) ve White'ın (44) alışmalarında i.v. ve s.c. gruplarda bulantı-kusma yönünden farklılık gözlenmezken, Keita ve arkadaşlarının (76) yapmış olduğu çalışmada i.v. HKA grubunda s.c. gruba göre bulantı-kusma daha sık görülmüştür. Çalışmamızda bulantı ve kusma yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Hastaların hiçbirinde kaşıntı görülmemiştir.

HKA ile hastanın kendi tedavisine yn verebilme durumunun olumlu psikoloji yaratarak analjezi kalitesini ve hasta memnuniyetini arttırdığı bildirilmektedir (1,77,78). Çalışmamızda hastaların çoğunda memnuniyet çok iyi ve mükemmel olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

ÖZET

Postoperatif ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi (HKA) etkin bir yöntem olup, giderek daha yaygın kullanılmaktadır.

HKA, etkin analjezi oluşturmalarının yanı sıra, minimal analjezik kullanımı ile ilaç tüketimi ve yan etki olasılığının azalması, hızlı iyileşme, uygulamanın hasta tarafından gerçekleştirilmesi ile hekim ve hemşire iş gücünden tasarruf sağlanması gibi pek çok üstünlüğe sahiptir.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yaptığımız bu prospektif, randomize, tek kör klinik çalışmada total abdominal histerektomi planlanan ASA I-II grubunda, 18-65 yaş arası 75 hasta bulunmaktadır. Bu hastalarda intravenöz (n=25), subkutan (n=25) ve epidural (n=25) hasta kontrollü analjezi yöntemleri kullanılarak gruplar arasında analjezi kalitesi, morfin tüketimleri, hemodinamik stabilite, yan etkiler, ek analjezi gereksinimi ve hasta memnuniyeti yönünden karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızın sonucu olarak,

1. Analjezi kalitesi, morfin tüketimi ve ek analjezi yönünden epidural HKA'nın i.v. ve s.c. HKA yöntemine göre daha üstün olduğu
2. Hemodinamik stabilite, yan etkiler ve hasta memnuniyeti yönünden ise gruplar arası farklılık olmadığı
3. Hasta memnuniyetinin tüm gruplarda yüksek oluşu nedeni ile, HKA yönteminin hastaya güven verdiği ve postop. ağrı gidermede etkin olduğu saptanmıştır.

SONUÇ

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan bir akut ağrıdır. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu ağrı önemli fizyopatolojik değişikliklere de neden olmaktadır. Ağrının ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Cerrahiye stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından substratların ortaya çıkması ile karakterize bir tablodur.

Postoperatif ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi (HKA) etkin bir yöntem olup, giderek daha yaygın kullanılmaktadır.

HKA, etkin analjezi oluşturmalarının yanı sıra, minimal analjezik kullanımı ile ilaç tüketimi ve yan etki olasılığının azalması, hızlı iyileşme, uygulamanın hasta tarafından gerçekleştirilmesi ile hekim ve hemşire iş gücünden tasarruf sağlanması gibi pek çok üstünlüğe sahiptir.

Sonuç olarak; analjezi kalitesi, morfin tüketimi ve ek analjezi yönünden epidural HKA'nın i.v. ve s.c. HKA yöntemine göre daha üstün olduğu, hemodinamik stabilite, yan etkiler ve hasta memnuniyeti yönünden ise gruplar arası farklılık olmadığı, hasta memnuniyetinin tüm gruplarda yüksek oluşu nedeni ile, HKA yönteminin hastaya güven verdiği ve major cerrahiler sonrası ortaya çıkan postoperatif. ağrı tedavisinde etkin olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi (Patient-controlled analgesia). (2. baskı) Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık, İstanbul, Türkiye, 1998.
2. Joanne M, Hugh Dorman B. Postoperative Pain control. (2nd ed) Raven Pres., New York, 1994; 355-65.
3. John FC. Patient-Controlled Analgesia. *afp Clinical Pharmacology* 1991; 44(6): 2145-50.
4. Erdine S. Ağrı mekanizmaları. In: Erdine S (ed): Ağrı. Alemdar ofset, Ankara, pp.2000:20-30.
5. Brown DL. Observations on regional anesthesia. In: Brown DL (ed): Regional Anesthesia and Analgesia, W.B.Saunders Co., Philadelphia, 1996: 3-9.
6. Gagliese L, Katz J. Age differences in postoperative pain are scale dependent: a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients. *Pain* 2003; 103: 11-20.
7. Foster RL, Faan RN, Varni JW. Measuring the quality of children's postoperative pain management: Initial validation of the child / parent total quality pain management (TQPM™) instruments. *J Pain Symptom Management* 2002; 23(3): 201-10.
8. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant anesthetic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482-95.
9. Beloeil H, Delage N, Negre I, et al. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004; 98:395-400.
10. Cepeda MS, Vargas L, Ortegon G, et al. Comparative analgesic efficacy of patient-controlled analgesia with ketorolac versus morphine after elective intraabdominal operations. *Anesth Analg* 1995; 80: 1150-3.
11. Skilton RWH, Kinsella SM, Smith A, et al. Dose response study of subarachnoid diamorphine for analgesia after elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1999; 8: 231-5.
12. Tramer MR, Walder B. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 1999; 88: 1354-61.

13. Tsui SL, Tong WN, Irwin MG, et al. The efficacy, applicability and side-effects of postoperative intravenous patient-controlled morphine analgesia: an audit of 1233 Chinese patients.
14. Akrofi M, Miller S, Colfar S, et al. A randomized comparison of three methods of analgesia for chest drain removal in postcardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2005; 100: 205-9.
15. Riad T, Williams B, Muson J, et al. Intrathecal morphine compared diamorphine for postoperative analgesia following unilateral knee arthroplasty. *Acute Pain* 2002; 4: 5-8.
16. MacPherson RD. The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacology & Therapeutics* 2000; 88: 163-85.
17. Fitzgibbon D, Morgan D, Dockter D, et al. Initial pharmacokinetic, safety and efficacy evaluation of nasal morphine gluconate for breakthrough pain in cancer patients. *Pain* 2003; 106: 309-15.
18. Harrington P, Bunola J, Jennings AJ, et al. Acute compartment syndrome masked by intravenous morphine from patient-controlled analgesia pump. *Injury, Int J Care Injured* 2000; 31: 387-9.
19. Rathmell JP, Pino CA, Taylor R, et al. Intrathecal morphine for postoperative analgesia: a randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2003; 97: 1452-7.
20. Arslan Akpek e, Kayhan Z. Patient-controlled epidural analgesia with morphine in renal transplant patients. *Transplantation Proceedings* 2000; 32: 613-5.
21. Zimmermann AR, Kibblewhite D, Sleight J, et al. Comparison of morphine/droperidol and tramadol/droperidol mixture for patient-controlled analgesia (PCA) after cardiac surgery: a prospective, randomised, double-blind study. *Acute Pain* 2002; 4: 65-9.
22. Ceyhan A, Mısırlıoğlu F, Aydın Güzey N, et al. İntravenöz hasta kontrollü analjezide morfine bağlı bulantı ve kusmada “*Reliefband*” ve metoklopramidin etkinliği. *Türk Anest Rean Der Derg* 2004; 32: 180-6.
23. Özcan Ş, İnan N, Kaymak Ç, et al. Epidural ve intravenöz fentanilin preemptif analjezik etkinliğinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Derg* 2003; 31: 290-5.
24. Munro AJ, Long GT, Sleight JW. Nurse-administered subcutaneous morphine is a satisfactory alternative to intravenous patient-controlled analgesia morphine after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1998; 87: 11-5.

25. Bardiau F, Taviaux NF, Albert A, et al. An intervention study to enhance postoperative pain management. *Anesth Analg* 2003; 96: 179-85.
26. Gren CR, Tait AR. Attitudes of healthcare professionals regarding different modalities used to manage acute postoperative pain. *Acute Pain* 2002; 4: 15-21.
27. Love DR, Owen H, Ilsley AH, et al. A comparison of variable-dose patient-controlled analgesia with fixed-dose patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1996; 83: 1060-4.
28. Paech M. Patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery: A novelty or a practical method? *Tech Reg Anesth Pain Manage* 2003; 7(4): 189-96.
29. Chan VW, Chung F, McQuestion M, et al. Impact of patient-controlled analgesia on required nursing time and duration of postoperative recovery. *Reg Anesth* 1995; 20: 506-14.
30. Choiniere M, Rittenhouse BE, Perreault S, et al. Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology* 1998; 89: 1377-88.
31. Thomas V, Heath M, Rose D, et al. Psychological characteristics and the effectiveness of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 1995; 74: 271-6.
32. Chen PP, Chui PT, Marlene M, et al. A prospective survey of patients after cessation of patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2001; 92: 224-7.
33. Joshi GP, McCarroll SM, O'Rourke K. Postoperative analgesia after lumbar laminectomy: epidural fentanyl infusion versus patient-controlled intravenous morphine. *Anesth Analg* 1995; 80: 511-4.
34. Wulf H, Biscoping J, Beland B, et al. Ropivacaine epidural anesthesia and analgesia versus general anesthesia and intravenous patient-controlled analgesia with morphine in the perioperative management of hip replacement. *Anesth Analg* 1999; 89: 111-6.
35. Biboulet P, Morau D, Aubas P, et al. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: comparison of intravenous patient-controlled analgesia with morphine and single injection of femoral nerve or psoas compartment block. A prospective, randomized, double-blind study. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29(2): 102-9.
36. Wittels B, Glosten B, Faure EAM, et al. Postcesarean analgesia with both epidural morphine and intravenous patient-controlled analgesia: neurobehavioral outcomes among nursing neonates. *Anesth Analg* 1997; 85: 600-6.

37. Gust R, Pecher S, Gust A, et al. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1999; 27: 2218-23.
38. Tuncer S, Akkoyun Sert Ö, Yosunkaya A, et al. Patient-controlled femoral nerve analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for postoperative analgesia after trochanteric fracture repair. *Acute Pain* 2003; 4: 105-8.
39. Jayr C, Beaussier M, Gustafsson U, et al. Continuous epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major abdominal surgery: comparative study with i.v. PCA. *Br J Anaesth* 1998; 81: 887-92.
40. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, et al. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. *J Clin Anesth* 1993; 5: 182-93.
41. Pettersson PH, Lindskog EA, Owall A. Patient-controlled versus nurse-controlled pain treatment after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 43-7.
42. Dawson L, Brockbank K, Carr EC, et al. Improving patients postoperative sleep: a randomized control study comparing subcutaneous with intravenous patient-controlled analgesia. *J Adv Nurs* 1999; 30: 875-81.
43. Urguhart ML, Klapp K, White PF. Patient-controlled analgesia: a comparison of intravenous versus subcutaneous hydromorphone. *Anesthesiology* 1988; 69:428-32.
44. White PF. Subcutaneous-PCA: an alternative to IV-PCA for postoperative pain management. *Clin J Pain* 1990; 6: 297-300.
45. Schuster M, Gottschalk A, Freitag M, et al. Cost drivers in patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain management after major surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:708-13.
46. Halpern SH, Muir H, Bren TW, et al. A multicenter randomized controlled trial comparing patient-controlled epidural with intravenous analgesia for pain relief in labor. *Anesth Analg* 2004; 99: 1532-8.
47. Leon-Casasola OA, Lema MJ. Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices? *Anesth Analg* 1996; 83: 867-75.
48. Singelyn FJ, Gouverneur JMA. Postoperative analgesia after total hip arthroplasty: IV PCA with morphine, patient-controlled epidural analgesia, or continuous “3-in-

- 1” block?: a prospective evaluation by our acute pain service in more than 1,300 patients. *J Clin Anesthesia* 1999; 11: 550-4.
49. Correll DJ, Viscusi ER, Grunwald MD, et al. Epidural Analgesia compared with intravenous morphine patient-controlled analgesia: postoperative outcome measures after mastectomy with immediate TRAM flap breast reconstruction. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26(5): 444-9.
 50. Wheatley RG, schung SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87(1): 47-61.
 51. Van der Vyver M, Halpern S, Joseph G. Patient-controlled epidural analgesia versus continous infusion for labour analgesia: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2002; 89(3): 459-65.
 52. Gürses E, Tomatır E, Balcı C, et al. Postoperatif ağrı kontrolünde epidural tramadol, tramadol-droperidol ve tramadol-klonidin kombinasyonlarının karşılaştırılması. *Anest Derg* 2002; 10 (2): 94-8.
 53. Cheam EW, Morgan M. The superiority of epidural opioids for postoperative analgesia- fact or fallacy? *Anaesthesia* 1994; 49. 1019-21.
 54. Norris MC. Epidural analgesia for labor: safety and success. *Tech Reg Anesth Pain Manage* 2003; 7(4): 174-80.
 55. Steinberg RB, Liu SS, Wu CL, et al. Comparison of ropivacaine-fentanyl patient-controlled epidural analgesia with morphine intravenous patient-controlled analgesia for perioperative analgesia and recovery after open colon surgery. *J Clin Anesth* 2002; 14 (8): 451-8.
 56. Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, et al. Effects of intravenous patient- controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998; 87: 88-92.
 57. Shapiro A, Zohar E, Hoppenstein D. A comparison of three techniques for acute postoperative pain control following major abdominal surgery. *J Clin Anesthesia* 2003; 15: 345-50.
 58. Striebel HW, Scheitza W, Philippi W,et al. Quantifying oral analgesic consumption using a novel method and comparison with patient-controlled intravenous analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998; 86(5): 1051-3.

59. Toussaint S, Maidl J, Schwagmeier R, et al. Patient-controlled intranasal analgesia: effective alternative to intravenous PCA for postoperative pain relief. *Can j Anaesth* 2000; 47: 299-302.
60. Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, et al. Patient-controlled transdermal fentanyl hydrochloride vs intravenous morphine pump for postoperative pain. *JAMA* 2004; 291(11): 1333-41.
61. Güneş Y, Ünlügenç H, Gündüz M, et al. Laminektomilerde hasta kontrollü analjezide morfin-ondansetron ve morfin-deksametazon infüzyonlarının karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Derg* 2003; 31: 231-6.
62. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi (Patient-controlled analgesia). (2. baskı) *Ufuk Reklamcılık & Matbaacılık, İstanbul, Türkiye*, 1998.
63. Durmuş M, Köroğlu A, Demirbilek S, et al. Total abdominal histerektomide rofekoksib ve selekoksibin postoperatif analjezik etkinliği. *Türk Anest Rean Der Derg* 2003; 31: 363-7.
64. Doruk N, Arıboğan A, Atıcı Ş, et al. Morfin, tramadol, bupivakain ve kombinasyonlarının postoperatif analjezik etkinliklerinin epidural hasta kontrollü analjezi yöntemiyle karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Derg* 2003; 31: 284-9.
65. Chrubasic J, Buzina M, Schulte-Montings, et al. Intravenous tramadol for post-operative pain-comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *Eur J Anaesth* 1992; 9(1): 23-28.
66. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87(1): 36-46.
67. Cepeda MS, Alvarez H, Morales o, et al. Addition of ultralow dose naloxone to postoperativemorphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107: 41-6.
68. Malviya S, Pandit UA, Merkel S, et al. A comparison of continuous epidural infusion and intermittent intravenous bolus doses of morphine in children undergoing selective dorsal rhizotomy. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24(5): 438-43.
69. Bernard JM, Roux DL, Vizquel L, et al. Patient-controlled epidural analgesia during labor: the effects of the increase in bolus and lockout interval. *Anesth Analg* 2000; 90: 328-32.
70. Palmer CM. Post Cesarean Analgesia. *Tech Reg Anesth Pain Manage* 2003; 7(4): 213-21.

71. Tan CH, Hung Wong WS, Onsiong MK, et al. A baseline audit of the efficacy and safety of an acute pain service (APS) for cesarean section patients. *Acute Pain* 2003; 4: 99-104.
72. Palmer CM, Nogami WM, Van Maren G, et al. Postcesarean epidural morphine: a dose-response study. *Anesth Analg* 2000; 90: 887-91.
73. Owen H, Plummer JL, Armstrong I, et al. Variables of patient-controlled analgesia. Bolus size. *Anaesthesia* 1989; 44: 7-10.
74. Ginsberg B, Gill KM, Muir M, et al. The influence of lockout intervals and drug selection on patient-controlled analgesia following gynecological surgery. *Pain* 1995; 62:95-100.
75. Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1996; 64: 357-64.
76. Keita H, Geachan N, Dahmani S, et al. Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement. *Br J Anaesth* 2003; 90 (1): 53-7.
77. Brandner B, Bromley L, Blagrove M. Influence of psychological factors in the use of patient controlled analgesia. *Acute Pain* 2002; 4: 53-6.
78. Chrubasic J, Chrubasic S, Martin E. Klinik uygulamada epidural opioidlerin karşılaştırılması. Çeviri. Erdine S(ed): *Ağrı Derg* 1994; 6(4): 7-19.