

Postoperatif Ağrı Kontrolü

Uzm. Dr. Hale Kefeli Çelik, Doç. Dr. Zahide Doğanay

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Samsun

ÖZET

Göğüs cerrahisi veya göğüs travmasından sonra, ağrı cilt insizyonu ve derin doku yaralanmaları, tüp torakostomi, kostovertebral eklem ayrılması ve sternum veya kaburga kırıkları gibi sayısız kaynaktan gelebilir ve şiddetli olabilir. Akut perioperatif ağrının yetersiz kontrolü ve buna bağlı cerrahi stres yanıt torakotomi sonrası kötü sonuçlara neden olmaktadır. Postoperatif dönemde, etkisiz analjezi, atelektazi ve pnömoni ile sonuçlanan derin nefes almayı, öksürmeyi ve mobilizasyonu engeller. Ağrı yolları boyunca birden fazla bölgeyi hedefleyen ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, opioidler ve diğer parenteral maddeler ile bölgesel anestezi içeren multimodal bir yaklaşım başarılı olacaktır daha olasıdır. Etkin analjezi, perioperatif morbiditeyi azaltır, yatış süresini kısaltır, hasta memnuniyetini artırır ve maliyeti düşürür.

Anahtar kelimeler: ağrı, analjezi, göğüs duvarı, torakotomi

ABSTRACT

After chest surgery or chest trauma, pain can be severe and come from numerous sources, including the skin incision and deeper tissue injuries, tube thoracostomy, costovertebral joint disruption, and fractures of the sternum or ribs. Uncontrolled acute perioperative pain and related surgical stress responses are highly associated with poor outcomes after thoracotomy. In the postoperative period, ineffective pain relief impedes deep breathing, coughing, and mobilization culminating in atelectasis and pneumonia. Success is more likely with a multimodal approach that targets multiple sites along the pain pathway and incorporates regional anaesthesia with non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and other parenteral adjuncts. Effective analgesia reduces perioperative morbidity, shortens hospitalization times, improves patient satisfaction, and lowers cost.

Key words: analgesia, chest, pain, thoracotomy, trauma

Giriş

Cerrahi işlemler sonrası duyulan ağrı ameliyat olacak olan hastalarda en önemli korkuların başında gelmektedir. Başarılı bir ameliyat sonrası dönemde duyulan ağrı hem hastanın konforunu düşürmekte hem de cerrahi başarıyı gölgelemektedir. Göğüs cerrahisi ameliyatlarından sonra etkin bir ağrı yönetimi sadece ağrının önlemesinin ötesinde akciğer fonksiyonlarının değişmesiyle oluşabilecek pulmoner komplikasyonları ve stres yanıtının kontrolünü sağlayarak mortalite ve morbiditeyi azaltması nedeniyle önem taşımaktadır (1-3).

Göğüs duvarında uygulanan cerrahi işlemler ve toraks travmaları ciddi ağrı gelişmesine neden olurlar. Bu ağrının en önemli özelliği farklı alanlardan ve dokulardan kaynaklanmasıdır. Cerrahide cilt insizyonu ile başlayan ağrı kaslarda ve periferik sinirlerde meydana gelen hasar ile en yüksek düzeye ulaşır. Göğüs cerrahisi ameliyatlarından sonra pek çok afferent uyaran olmasından dolayı ağrı kontrolü zordur ve tek bir analjezik yöntem ile tüm uyarıların engellenmesi mümkün değildir. Torakotomi sonrası ağrı kaynaklarına bakılırsa; özellikle kostalar (interkostal sinirler), göğüs tüpü (5.-8. interkostal sinirler), mediastinal plevra (Vagus siniri), diyafragmatik plevra (Frenik sinir) ve aynı taraflı omuz ağrısında brakial pleksus liflerinin etkilenmesine bağlı olarak oluşmaktadır (4, 5).

Ağrı gelişimindeki mekanizmalar günümüzde daha iyi bilinmesine ve etkin multimodal analjezi teknikleri kullanılmasına rağmen özellikle göğüs cerrahisi ameliyatlarından sonra ağrı hala önemli sorun olmaya devam etmektedir (3, 6, 7). Yapılan birçok çalışmada; göğüs cerrahisi ameliyatlarından sonra hastaların nerdeyse yarısında orta ya da şiddetli derecede ağrı şikayeti olduğu görülmüştür (8). Postoperatif dönemde sonra pulmoner fonksiyonlarda iyileşme 3 güne kadar sürebilmekte ve bazen bu süre 7-10 güne kadar uzayabilmektedir. Ağrı göğüs duvarı mekaniklerini etkileyerek; akciğerde atelektaziye, ventilasyon/perfüzyon bozukluğuna, sonuçta hipoksemi ve infeksiyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle ağrıyı oluşturan bölgenin doğru tespit edilmesi ve çoklu analjezi tekniklerinden yararlanılarak etkili ve uygun ağrı tedavisine hızla başlanmalıdır. Başarılı ve etkili ağrı tedavisi fonksiyonel rezidüel kapasitenin düzelmesini sağlar. Buna bağlı olarak etkili öksürmekle sekresyonlar atılabilir ve komplikasyonların azaltılması sağlanır (3).

Göğüs duvarı ameliyatlarından sonra gözlenen akut ağrı travmatik bir ağrıdır ve ameliyat sonrasında yara iyileşmesi ile giderek azalan karakterdedir. Çok daha uzun süren ve genel olarak karakteri diğer ağrıdan farklı olan kronik postoperatif ağrı da önemli bir yer tutmakta ve "Kronik Posttorakotomi Ağrı Sendromu (KPAS)" olarak tanımlanmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde başarılı bir ağrı tedavisi gelişebilecek olan KPAS'ı da engelleyecektir (9, 10).

1990'lı yıllardan başlayarak posttorakotomi ağrısı üzerine ilginin artması yanında ağrı kontrol yöntemlerindeki ilerlemeler, yeni opioid ilaçların kullanıma girmesi ve rejyonel anestezi tekniklerinin yaygınlaşması ile postoperatif ağrının kontrolü ve kronik ağrı oluşumunun engellenmesi üzerinde önemli gelişmeler olmuştur (11).

Posttorakotomi ağrı kontrolünde uygulanacak analjezi yöntemi belirlenirken; hasta-ya ait faktörler, cerrahi bölgenin yeri, büyüklüğü, insizyon şekli, uygun ekipman, posto-

peratif yoğun bakım şartları, monitörizasyon imkanları vb. durumlar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (4). Ağrı tedavisinde ilk basamak; hastanın ayrıntılı olarak preoperatif dönemde ağrı konusunda bilgilendirilmesidir. Bu dönemde doğru ve iyi bilgilendirilmiş hastaların bilgilendirilmemiş hastalara göre postoperatif dönemde daha az analjezik ihtiyaçları olmaktadır (12).

Ağrı Nedir?

Ağrı, sadece bir duyu çeşidi olmayıp aynı zamanda bir deneyimdir. Uluslararası Ağrı Çalışma Derneği ağrı tanımını “hoş olmayan, gerçek veya potansiyel doku hasarı veya tehditi ile birlikte bulunan, duyuşsal ve hissi deneyim” şeklinde yapmaktadır. Bu tanım ağrının objektif, fizyolojik duyuşsal yönlerini aynı zamanda subjektif, hissi ve psikolojik bileşenlerini de içermektedir (1, 4).

Akut Ağrı

Akut ağrı; cerrahi, travma veya akut hastalığa eşlik eden kimyasal, termal veya mekanik stimulusa beklenen normal fizyolojik cevaptır. Ağrı şiddeti ile orantılı olarak nöro-endokrin stres cevap da birlikte görülmektedir. Genellikle nosiseptif ağrı da denilen bu tip ağrı doku hasarının yerini tayin etme ve sınırlamaya yöneliktir. Postoperatif, posttravmatik, obstetrik ağrı ve aynı zamanda akut hastalık durumlarında eşlik eden akut koroner sendrom, pankreatit ve böbrek taşı ağrısı örnek olarak verilebilir (13, 14).

Akut Ağrının Nörofizyolojisi

Aktif doku hasarının başlaması ve ağrının algılanması ile son bulan kompleks fizyolojik olayların tümüne *nosisepsiyon* denilmektedir. Ağrılı uyaran, nosiseptör adı verilen ağrı reseptörleri tarafından algılanarak periferden medulla spinalise A delta ve C lifleri ile iletilmektedir. A delta lifleri iyi lokalize edilen keskin ağrının iletiminden, miyelinsiz C lifleri ise daha zor lokalize edilebilen künt ağrıdan sorumludur. Ağrı uyarısının elektriksel uyarı haline dönüştürülerek medulla spinalise iletilmesi *transdüksiyon* olarak adlandırılmaktadır. Ağrı uyarısının sensoriyal sistem boyunca santral sinir sistemine iletilmesi *transmisyon*, nosiseptif bilginin bazı endojen mekanizmalarla değiştirilmesi ise *modülasyon* olarak adlandırılmaktadır. Ağrı oluşumunun son basamağı ise ağrının algılanması olan *persepsiyon*'dur (1, 11).

Ağrının taşınması N-metil D-aspartat (NMDA) ve inhibe edici (opiyatlar) tarafından düzenlenir. Periferik uyarının başlaması ile nörojenik inflamasyon denilen tablo oluşur ve bunun sonucu olarak inflamatuvar mediatörlerin salgılanması ve iyon kanallarının permeabilitesinde değişiklikler ve reseptörler ile hücre membranında değişiklikleri oluşur. Bu durum “periferik sensitizasyon” denilen periferik nosiseptör hiperekstabilitesini ortaya çıkarır. Periferik sensitizasyon, yani doku travması ve inflamasyona bağlı olarak oluşurken postoperatif ağrının kronikleşmesinde ise santral sensitizasyon rol oynamaktadır. Santral sensitizasyon; spinal arka boynuzuna iletilen afferent nosiseptif impulsların devamlılığına bağlı olarak santral nöronlardaki hiperekstabilite ile ortaya çıkar. Santral sensitizasyonda insizyon sahasının dışında daha geniş bir alanda hassasiyet saptanır (15-17).

Ameliyat Sonrası Dönemin Patofizyolojisi

Endorin ve metabolik stres yanıt: Cerrahi ile başlayan ağrı uyarısı sonrasında; histamin, prostaglandin ve P maddesi gibi lokal faktörler ve tümör nekrozis faktör, interlökinler, platelet agreve edici faktör gibi sistemik doku faktörleri salınır. Doku hasarı sonrasında nörohumoral değişiklikler ortaya çıkar ve hipotalamohipofizer adrenal yolak uyarılır ve sempatik sistem aktivasyonu sonucu olarak taşikardi, hiperglisemi, protein yıkımı, su ve tuz retansiyonu gelişir. Artmış lipoliz ve lipid oksidasyonu, protein yıkımı ve nitrojen kaybına neden olur. Opioidler ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar stres yanıtı azaltmaktadır. Cerrahi stres yanıtı baskılayan en iyi yöntem, lokal anesteziyle yapılan uygun nöroaksiyel bloktur (18, 19).

Kalp ve Akciğer Fonksiyonları: Postoperatif kardiyak fonksiyon bozukluğu (taşikardi, aritmi veya myokard infarktüsü, vb.) cerrahi stres yanıtı ve artmış sempatik aktivasyon sonucunda kardiyak iş yükünün artmasından kaynaklanabilir. Ağrı ile birlikte hastanın derin soluk alamaması sonucu oluşan yüzeysel ve takipneik solunum küçük hava yollarının kapanmasına ve intrapulmoner şantların artmasına sonuçta hipoksi gelişmesine neden olur. Doku oksijenasyonunun bozulması atelettazi ve derin ven trombozu gibi ciddi komplikasyonlar oluştuğunda ve hastanın mobilizasyonu geciktiğinde hastanede kalış süresi de uzamaktadır. Akciğer fonksiyonlarında bozulma postoperatif dönemdeki morbidite ve mortalitenin en önemli sebebinin oluşturmaktadır (20). Göğüs cerrahisi ameliyatlarından sonra etkili ağrı tedavileri ile pulmoner komplikasyon oranlarında azalma sağlanabilmekle birlikte kardiyak komplikasyonların oranında değişim bildirilmemiştir (21, 22).

Gastrointestinal Etkiler: Postoperatif dönemde gastrointestinal sistemin motilitesi azalır ve ileus gelişir. İleusun patofizyolojisinde ağrı ve artmış sempatik aktivite suçlanmaktadır (20). Rejyonel anestezi ve analjezi ile nosisepsiyonun ve sempatik aktivitenin inhibisyonu ileusu önleyebilir veya ileusun düzelmesini hızlandırabilir. Epidural uygulanan lokal anestezipler cerrahiden sonra gastrointestinal fonksiyonların düzelmesini hızlandırır. Bu nedenle postoperatif ileus tedavisinde yararlı olabilirler.

İmmunolojik Yanıt: Cerrahiden sonra, özellikle postoperatif 3. günde en düşük noktaya ulaşan immünolojik fonksiyonlar bozulur ve daha sonra 1-3 haftada normale döner (20). Ayrıca cerrahiye stres yanıtı olarak "natural killer" hücre fonksiyonunda azalma olduğu için kanser metastazında artma görüldüğü bildirilmektedir (23). Epidural analjezinin immün sistem fonksiyonlarının bozulmasında fayda sağlayabilir olduğunu düşündürmektedir.

Koagülasyon Sistemi: Cerrahiden sonra; hiperkoagülabilite, koagülasyon kaskadının aktivasyonu, artmış trombosit aktivasyonu ve düşük fibrinolitik aktivite görülür. Epidural anestezi ve analjezinin fibrinolitik aktivite üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Buna bağlı olarak tromboembolik olayların oranı azalmaktadır (20).

Kognitif Disfonksiyon: Postoperatif dönemde hastaların %10-50'sinde geçici kognitif bozulma görülmektedir ve bu durum yaşla birlikte önemli bir risk faktörü olarak izlenmektedir. Kognitif fonksiyon postoperatif ikinci günde en kötü durumda olup genellikle bir hafta içerisinde düzelir. Postoperatif ağrı deliryum gelişmesinde önemli bir risk fak-

törüdür. Ayrıca ağrı kontrolü sağlanmadan uygulanan postoperatif sedasyonun deliryum gelişmesinde en önemli etken olduğu bilinmektedir (20).

Ağrı Ölçüm Yöntemleri

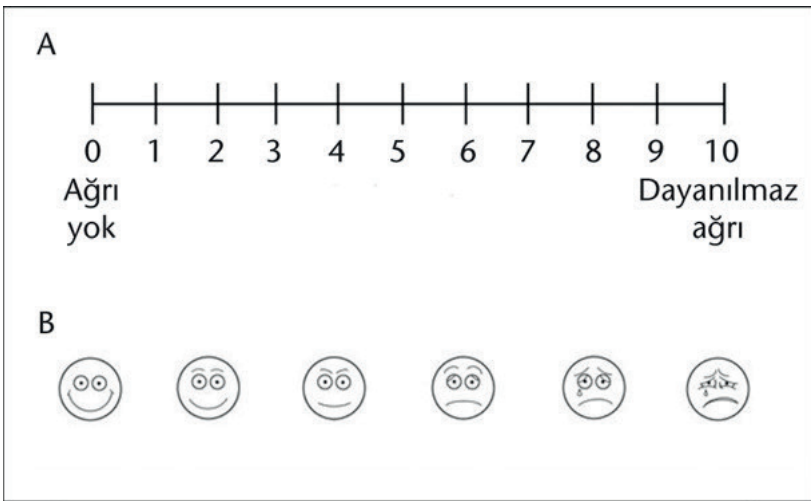
Ağrı kişisel, subjektif ve çok boyutlu bir deneyimdir. Ağrının ortak bir dil ile ölçülebilmesi sayesinde ağrı değerlendirilebilmekte ve tedavi yöntemleri seçilebilmektedir. Ağrının subjektif olması ve kişisel özelliklere göre değişiklik göstermesi objektif ölçümünü zorlaştırmaktadır. Ağrı şiddeti, ağrının değerlendirilmesinde en önemli parametredir. Ölçümde esas olan hastanın belirttiği ağrı şiddetidir. Kişisel ağrı değerlendirilmesinde hastanın entellektüel düzeyi, demografik bilgileri ve geçmiş ağrı tedavisi de değerlendirilmelidir. İdeal ağrı değerlendirilmesinde; hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı ve ağrı düzenli ve aralıklı olarak sorgulanmalıdır. Ayrıca ağrı değerlendirilirken; hareketli ve istirahat durumuna göre ayrı ayrı sorgulanmalı, kötü ve yüksek ağrı skorlarında tedavi mutlaka gözden geçirilmelidir.

Ağrı ölçümünde çok çeşitli ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler genel olarak tek boyutlu ve çift boyutlu olarak ikiye ayrılmaktadır (1, 24).

1. Tek Boyutlu Yöntemler

Sayısal Değerlendirme Skalaları (Numerical Rating Scale-NRS): Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en basit ve en sık kullanılan ölçüm şeklidir. Hastalar 0-10 arasındaki bir skalada ne şiddetle ağrı duyduğunu ifade ederler. Bu tip skalalar basit ve hasta tarafından kolay anlaşılabilir.

Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale-VAS): Basit ve yararlı bir yöntemdir. Bir ucunda "hiç ağrı yok" diğer ucunda "en şiddetli ağrı" yazan 10 cm'lik bir cetvel üzerinde hasta kendi ağrısını işaretler. Hasta istediği noktayı işaretlemede özgürdür ve ağrı değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemdir. (Şekil 1)



Şekil 1: Görsel Analog Skala

Sözel Tarif Skalaları (Verbal Descriptor Scales-VDS): Ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır; şiddetli, orta, hafif ve yok şeklinde.

Yüz İfadesi Skalası (Face Scale-FS): İletişim sorunu olan hastalarda ve çocuklarda kullanılır.

2. Çok Boyutlu Yöntemler

Aktif ağrıda kullanımları çok pratik olmayan bu skalalar genellikle kronik ağrı değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (1, 24).

McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire-MPQ): Ankette ağrıyı sensoriyel, afektif ve değerlendirme yönünde inceleyen 20 takım soru bulunmaktadır. Hastalara ağrılarına uyan takımı seçmeleri ve her takımın içinde ağrıyı en iyi tarif eden kelimeyi işaretlemeleri söylenir. Her takım puanlanarak sonunda toplam bir puan elde edilir.

Dartmouth Ağrı Anketi (Dartmouth Pain Questionnaire-DPQ): McGill Ağrı Anketi'ne kalite değerlendirmesi eklenmiştir.

Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı (Memorial Pain Assessment Card-MPAC): Görsel Analog Skalasının daha detaylısıdır.

Bebeklerde, ağrısını sözle ifade edemeyecek çocuklarda, koopere olamayan veya mental problemlili hastalarda ağrı ölçümü için davranışsal metodlar kullanılabilir. Özellikle akut ağrıda sıklıkla fizyolojik değişiklikler ağrıya eşlik eder. İzlenebilecek parametreler; kalp hızı, kan basıncı elektrodermal ve elektromyografik aktivite ve kortikal uyarılmış potansiyellerdir (24).

Torakotomi Sonrası Analjezi

Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından ağrı değerlendirilmesi beşinci vital bulgu olarak kabul edilmiştir. Lokal doku hasarı inflamasyon ve uyarının santral sinir sistemine yayılmasına neden olur. Bu iletide NMDA uyarıcı, opiyatlarda inhibe edici yollar tarafından modüle edilir. Ameliyat süresince kullanılan opioidler, genel anestezi ve kullanılan rejyonel teknikler postoperatif dönemdeki analjezik ihtiyacını değiştirmektedir (25). Lokal anestezikler miyelinsiz C liflerindeki sinir iletimini bloke ederler. Rejyonel anestezi altında medulla spinalis cerrahi sahadan gelen uyarıları alamaz. Ağrı tedavisinin preoperatif dönemde başlanmasının önemi vurgulanırken intraoperatif dönemde kullanılan anestezi yöntemi, kullanılan ilaçlarında postoperatif ağrı tedavisinin önemli bileşeni olduğu unutulmamalıdır.

Postoperatif Ağrının Kontrolünde Kullanılan Ajan ve Yöntemler

Ağrı kontrolünde kullanılan ajan ve yöntemler şu şekildedir (26):

a) Sistemik Analjezikler

1. Opioidler
2. Opioid olamayan analjezikler

3. Adjuvanlar
- b) Rejyonel Anestezi Uygulamaları**
 1. Santral (epidural, intratekal)
 2. Periferik (infiltrasyon, interkostal, intraplevral, paravertebral)
- c) Diğer Uygulamalar**
 1. Hasta kontrollü analjezi (HKA/Patient Controlled Analgesia-PCA)
 2. Nonfarmakolojik yöntemler
 - a. Transkütanöz Elektrik Stimülasyonu (TENS)
 - b. Psikolojik yöntemler

SİSTEMİK ANALJEZİKLER

Opioidler

Opioidler akut ağrı tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Opioide terimi doğal veya sentetik olarak opioide resöptörlerine bağlanarak etki gösteren ajanlara verilen addır. Endojen opioidler hipofiz bezinin anterior bölümündeki prohormonların hidrolizi sonucu meydana gelirler. Bunlar endorfin, dinorfin ve enkefalinlerdir. Etkilerini spinal ve supraspinal olarak gösterirler (27).

Opioidler üç sinaptik mekanizması vardır; 1) opioide reseptörüne presinaptik olarak bağlanır ve ekstituar nörotransmitter salınımını inhibe eder, 2) ara nöronlardaki aktiviteyi düşürür, 3) postsinaptik hiperpolarizasyona neden olurlar (28).

Opioidler resöptör afinitesine (agonist, agonist-antagonist, antagonist) veya lipide eriyebilirliğine göre sınıflandırılabilir. İdeal bir opioide hızlı etki, iyi analjezik etkinlik, etki süresinin orta derecede olması ve yan etkisinin minimal olması istenir. Bununla birlikte günümüzde bu özelliklerin tek bir ajanda elde edilmesi güç görünmektedir. Opioidler en önemli yan etkileri; kas rijitidesi, nöroeksitasyon, kardiyak etkiler, solunumsal etkiler, gastrointestinal etkiler, aşırı sedasyon, tolerans, idrar retansiyonu ve pruritis olarak sayılabilir (26, 27).

Torakotomiye bağlı şiddetli ağrının tedavisinde morfin ve türevleri çok etkilidir. Göğüs cerrahisinde postoperatif dönemde özellikle öksürmekle ve hareketle olan ağrının istirahat halinde olan ağrıdan daha şiddetli olması, opioidler ağrı kontrolünde kullanılmasını nerdeyse zorunlu hale getirmektedir. Ancak, öksürük ve hareketle ilişkili ağrı komponentinin kontrolünde opioidler yüksek plazma konsantrasyonuna gereksinim duyulur. Bu durumda birçok hastada sedasyon ve hipoventilasyon gelişebilir. Opioidler parenteral uygulamalarının solunum depresyonu ile birlikte bulantı-kusma, bağırsak motilitesinde azalma ve sfinkter tonusunda artma gibi istenmeyen yan etkilere sahip olduğu unutulmamalıdır (29). Serum opioide seviyesi tedavi düzeyinin altına düştüğünde ise, hastaların uyku düzeni etkilenmektedir.

Tablo 1: Ülkemizdeki mevcut opioid ajanlar ve uygulama yolları (1)

AJAN	UYGULAMA YOLU
Zayıf opioidler	
Tramadol	Oral, parantral
Kodein	Oral
Güçlü opioidler	
Morfin	Oral, parantral
Fentanil	Transdermal, parenteral, sublingual
Sufentanil	Parenteral
Alfentanil	Parenteral
Petidin	Parenteral
Hidromorfon	Oral
Buprenorfin	Transdermal

Morfin; opioid agonistlerin prototipidir ve diğer opioidlerin etkinliği onunla karşılaştırılır. Morfinin lipid çözünürlüğünün az olması, fizyolojik pH'da yüksek derecede iyonizasyonu ve glukoronik asitle hızla konjugasyonu morfinin santral sinir sistemine çok az miktarda geçmesine neden olur. Morfinin yarı ömrü 2-4 saattir ve analjezik etkisi 1-6 saat arasındadır. Spinal ve epidural morfinin etkisi yavaş başlar (15-60 dk.) ancak iv. veya im. yolla karşılaştırıldığında uzun bir etki süresine sahiptir (6-24 saat). (30).

Meperidin; yapısı atropine benzemektedir ve morfinin onda biri kadar etkilidir. Pre-medikasyon, analjezi ve postoperatif titremenin tedavisinde kullanılır. Ayrıca lokal anestezi özelliği olduğundan spinal anestezi olarak da kullanılabilir. Morfinden daha fazla lipide çözünür olması nedeniyle etkisi hızlı başlar. Etki süresi 2-4 saattir ve son yıllarda bu ajan yan etkileri nedeniyle popülaritesini kaybetmiştir (30, 31).

Tramadol; zayıf etkili ajandır, gerek im. gerekse iv. yollardan sıklıkla kullanılmakta ancak şiddetli ağrıda etkisi kısıtlı olduğu için ve ciddi bulantı-kusma yan etkisi nedeniyle her zaman iyi sonuç alınamamaktadır (30, 31).

Fentanil; akut ve kronik ağrıda sıklıkla kullanılmaktadır. Morfinden 75-125 kat daha etkilidir. Fentanil için güvenilir tedavi edici aralık 0, 6-2, 0 ng/ml'dir. Fentanil yüksek derecede lipid çözünür olduğundan etkisi hızlı ve etki süresi morfinden daha kısadır. Kan beyin bariyerini hızla geçer ve 30 sn'de etkisini gösterir. Fentanil; oral, parenteral, nöroaksiyal, transdermal, transmukozal yollardan kullanılır, ancak en sık iv. ve nöroaksiyal yol tercih edilir. Akut ağrıda transdermal kullanımı tercih edilmez. Bunun nedeni; etkisinin yavaş başlaması, ajanın titre edilememesi, sabit bir plazma konsantrasyonu oluşması ve yüksek insidansta solunum depresyonu gözlenmesidir. Epidural olarak kullanıldığında morfine göre daha iyi lokalize etkiye sahiptir ve analjezik olarak daha etkindir (32).

Sistemik opioid uygulamalarında; ilacı kullanan hekimin gerek doza gerekse olası yan etkilere hakim olması gerekmektedir. Solunum depresyonu, aşırı sedasyon, halü-

sinasyon gibi özellikle güçlü opioidlerle görülen hayati yan etkiler hasta takibinde göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle bolus ya da infüzyon uygulamalar yerine iv. hasta kontrollü analjezi en sık önerilen ve en etkin uygulamadır (33, 34). HKA'de kullanılan programlanmış cihazlar hem sabit infüzyon uygulanmasını hem de hastanın belirli limitler içerisinde analjezi yönetimine dahil olmasını sağlamaktadır (4, 35).

İlaçlar için önerilen ve etkin tedavi dozları bulunmakla birlikte ekiplerin kendi deneyimlerine göre doz belirlemeleri daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Tablo 2: Opioidler ve parenteral dozları (26)

AJAN	DOZ
Morfin	0, 1 mg/kg (3-4 saatte bir)
Hidromorfan	0, 015 mg/kg (3-4 saatte bir)
Meperidin	0, 75-1, 5 mg/kg (2-3 saatte bir)
Metadon	0, 1 mg/kg (6-8 saatte bir)

Opioid Olmayan Analjezikler

Opioidler postoperatif ağrının tedavisinin esasını oluşturmakla birlikte kullanımları yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Diğer bir neden ise ağrının patofizyolojisinde birden fazla faktör ve sistem yer aldığından bu durumda tek bir ajan değil de farklı ilaçlarla dengeli şekilde multimodal analjezi uygulanmasıdır. Multimodal analjezide periferik inflamasyonun inhibisyonu (NSAİİ), afferent sinir aktivitesi blokajı (lokal anesteziyikler) ve santral ağrının modülasyonu (opioidler, NMDA antagonistleri, α -antagonistler) yer almaktadır (26, 36).

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): Siklooksijenazın reversibl (COX) inhibisyonu üzerinden etki ederek antiinflamatuvar ve analjezik etkilerini gösterirler. Fakat bu ilaçların azalmış trombosit fonksiyonlarına, gastrik erezyona, artmış bronşiyal tonüs ve azalmış renal fonksiyona neden olabileceği unutulmamalıdır. COX enzim sisteminde COX1 ve COX2 alt komponentleri bulunmaktadır. COX1 selektif inhibitörlerine örnek olarak; asetil salisilik asit, indometazin, proksikam, tolmetin verilebilir. Her iki enzim sisteminin yaklaşık olarak eşit oranda etkileyen analjeziklere örnek naproksen, ibuprofen ve diklofenaktır. COX2 selektif inhibitörlerine örnek; etodolak, meloksikam, nimesulid verilebilir (26, 36).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar hafif ve orta şiddette ağrıda tek başına ya da opioidlerin etkisini arttırmak için adjuvan olarak kullanılabilirler. Oral yol erken postoperatif dönemde kullanılamayacağı için daha çok parenteral formları kullanılmaktadır. Torakotomi sonrası opioidlerle kombine kullanılan NSAİİ ve iv. parasetamol, opioid dozunu yaklaşık %30-40 oranında azaltabilmekte özellikle omuz ağrısında etkili olmaktadır (37).

Adjuvanlar

α -agonistler: Klonidin ve deksmetadomidin analjezik etkiye sahiptirler ve genellikle diğer ajanlara adjuvan olarak kullanılırlar. Analjezik etkilerinin alfa reseptörler aracılığı ile norepinefrin salınımını azalttığı ve bununda periferik sensitizasyonunda yer almasının engellediği öne sürülmektedir. Ayrıca α -agonistlerin lokal anestezi etkisi olduğu ve periferik analjezik etkisi olan enkefalin benzeri maddelerin salınımına neden olduğu bilinmektedir (38). Klonidin, santral ve periferik bloklarda lokal anesteziye adjuvan olarak verildiğinde analjezinin etkinliğini ve süresini arttırmaktadır. Etkin analjezik dozlarda sedasyon ve hipotansiyona yol açmaktadır. Bu durum özellikle postoperatif dönemde kullanımını sınırlamaktadır (36).

N-Metil D-Aspartat Antagonistleri: Ketamin, N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörleri üzerine nonkompetitif antagonizması üzerinden etkili olan sistemik olarak kullanılabilen 1 mg/kg kadar düşük dozlarında uygulandığında meperidine eşdeğer analjezik etkisi olan bir ajandır. Solunum üzerine depresan etkili değildir. Akut ağrı tedavisinde kullanılan ketaminin posttorakotomi ağrısını önlemede etkin olmadığı bilinmektedir. Posttorakotomi ağrısını önlemede tek kullanımından çok opioidlerle birlikte kullanımı tercih edilmektedir. Matthews ve ark (39) posttorakotomi ağrısının kontrolünde morfine eklenen düşük doz ketaminin morfin dozunu azalttığını ve ağrı kontrolünde daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Ağrı tedavisinde kullanılan düşük dozlarında ketaminin limbik sistem üzerinde olan etkisine bağlı oluşan psikosomatik yan etkileri de görülmemektedir (4).

REJYONAL AĞRI UYGULAMALARI

Özellikle majör göğüs cerrahisi ameliyatlarında rejyonel anestezi tekniklerinin ağrı tedavisinin en önemli komponentlerinden biri olduğu, postoperatif morbiditeyi etkilediği, sistemik uygulamalara göre daha düşük ağrı skorları ve daha hızlı mobilizasyon sağladığı bilinmektedir (40).

Santral Bloklar

Intratekal ve epidural analjezi, özellikle spinal opioid reseptörlerinin bulunmasından sonra akut ve kronik ağrı kontrolünde çok önemli bir yere sahip olmuştur. Torakal epidural analjezinin göğüs cerrahisi ameliyatları sonrası ağrı kontrolünde altın standart olduğu kabul edilmektedir. Sistemik opioidlere göre daha düşük ağrı skorları, daha az kardiyovasküler risk yanı sıra gastrointestinal fonksiyonların daha çabuk düzelmesi ve solunumsal yan etkilerinin daha az olması gibi birçok avantajları bulunmaktadır (40, 41).

Epidural morfin analjezisi geleneksel im. veya iv. rejimlere göre çok düşük dozda bile analjezi sağlamaktadır. Bu analjezik doz oranı intratekal, epidural ve sistemik uygulama için sırasıyla 1: 10: 100 şeklindedir. Göğüs cerrahisinde analjezi ve postoperatif pulmoner fonksiyonlar göz önüne alındığında epidural opioidler konvansiyonel rejimlere, iv. opioid HKA'ye ve interkostal bloğa göre daha üstündür. Opioid ve lokal anesteziyelerin birlikte kullanılması etki başlangıcını belirgin olarak hızlandırmaktadır. Lokal anesteziyeler dışında

ketamin ve alfa 2 agonisti klonidin ile başarılı çalışmalar mevcuttur. Günümüzde epidural HKA uygulaması tek doz enjeksiyonlara tercih edilmektedir (42, 43).

Subaraknoid kateterle ilişkili enfeksiyon ve nörolojik hasar riski nedeniyle araştırmalar ve tedavi yöntemleri epidural teknikler üzerine odaklanmıştır. Özellikle de ilaç dozlarının ayarlanmasının epidural uygulamaya göre daha zor ve yan etki potansiyelinin daha yüksek olması, batın ya da jinekolojik cerrahiye göre intratekal uygulamanın torakal girişimlerde çok tercih edilmemesine neden olmaktadır (39). Ancak epidural kateterin yeri konusunda halen tartışmalar mevcuttur. Torakal epidural kateterler genellikle T3-8 seviyelerinde yerleştirilir bu seviyede lomber uygulamaya göre daha az ilaç kullanılır. Bununla birlikte torakal epidural uygulamanın lomber uygulamaya göre medulla spinalis hasarı oluşturma riski daha yüksektir. Ayrıca torakal epidural uygulama daha zordur ve deneyim gerektirir (44).

Farklı cerrahiler sonrasında solunumsal komplikasyonlar hakkında yapılan bir meta analizde epidural tekniklerin solunumsal komplikasyonları azalttığını bildirmektedir. Ciddi amfizemli hastalarda dahi lokal anesteziğin analjezik dozları, akciğer mekaniklerinde belirgin azalmaya ve hava yolu direncinde belirgin artmaya neden olmamaktadır (45). Başka bir çalışmada epidural bloğun torasik seviyede oluşturulması fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırdığı gösterilmiştir (46).

Torasik cerrahi sonrasında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli nedenler kardiyovasküler olaylardır ve bunlardan da aritmiler ve atriyal fibrilasyon en sık görülenidir. Bu kardiyovasküler olayların sağ kalp yüklenmesi ve sempatik sinir sisteminin uyandırılmasına sekonder olarak meydana gelmektedir. Yapılan birçok çalışmada özellikle de hayvan çalışmalarında torakal epidural analjezinin bu komplikasyonların görülme riskini azalttığını göstermektedir (21).

Periferik Bloklar

İnfiltrasyon Bloğu

Lokal anesteziğin cerrahi insizyona infiltrasyonu uzun zamandır postoperatif ağrıda kullanılmaktadır. Ancak bunun etki süresi kullanılan lokal anesteziğin etki süresi ile sınırlıdır ve tekrarlanması gerekmektedir (47).

İnterkostal Sinir Bloğu

İnterkostal sinirler T1-T11 arasından çıkmaktadır ve interkostal sinir bloğu kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu için sıklıkla kullanılmaktadır. Genellikle cerrahi bitiminde toraks kapatılmadan önce cerrah tarafından torakotomi hattının iki üst ve iki alt interkostal aralığa, posterior bölgeye 3-5 ml lokal anestezi ile uygulanmaktadır. Postoperatif uzun dönem analjezi sağlamadığı için tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duyulmaktadır (47).

İnterkostal aralığa kateter uygulanması hasta kontrollü iv. analjezi ile kombine edilmesi başarılı ağrı tedavisi sağlamaktadır. Blok ya da kateter yerleştirme işlemi cerrahi sırasında yapılmadığında pnömotoraks oluşma riski fazladır. Uygulanması kolay

olan bu yöntemde hipotansiyon, motor blok gibi yan etkiler bulunmamaktadır. Ancak yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda interkostal bloğun epidural anesteziye üstünlüğü olmadığını gösterirken pulmoner fonksiyonlar ve hastanede kalış süresine olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir (48). Concha ve ark (49) çalışmasında interkostal blok ile iv. hasta kontrollü analjezi uygulanmasının epidural analjeziye yakın başarıda olduğunu bildirmişlerdir.

Intraplevral Blok

Intraplevral analjezi, cerrah tarafından ameliyat sırasında veya sonrasında perkütan olarak intraplevral aralığa kateter yerleştirilerek uygulanmaktadır. Paryetal ve visseral plevra yaprakları arasına yapılan enjeksiyon ya da yerleştirilen kateter ile oluşturulan bu uygulama interplevral analjezi olarak ta adlandırılmaktadır. Cerrahi sırasında yerleştirilmesi teknik olarak çok kolay olduğu için tercih edilebileceği düşünülmüşse de özellikle epidural uygulamaya göre üstün değildir (50). Sınırlı analjezik etkinin sebebi; lokal anestezinin göğüs tüpünden kaybı, lokal anestezinin kan ve plevral yapraklar arasındaki sıvı nedeniyle dilüe olması ve lokal anestezinin inflamasyon ve cerrahi uygulamaya bağlı olarak plevradan difüze olmasıdır. Bu nedenle işlem süresince göğüs tüpünün klempli kalması önerilmektedir ki bu da göğüs cerrahisi nedeniyle ameliyat edilen hastalarda uygun bir durum olmayacaktır (51).

Paravertebral Blok

Paravertebral alana, ameliyat esnasında veya sonrasında perkütan yolla kateter yerleştirilerek uygulanır. Bu alanda interkostal sinirler ve sempatik zincir bulunmaktadır. Blok yapılması ile tek taraflı olarak seçilen dermatomlarda duysal, motor ve az oranda sempatik blok oluşturulmaktadır. Bu blok çok seviyeli interkostal blok gibi etki etmektedir. Spinal sinirlerin intervertebral foraminadan çıktıkları paravertebral alanda seçici olarak bloke edilmeleri postoperatif ağrının giderilmesinde epidural analjeziye alternatif olabileceği bildirilmiştir. Paravertebral blok, sistemik opioid kullanımına göre daha üstün olduğu ve pulmoner fonksiyonlardaki iyileşmenin sistemik uygulamalara göre daha iyi olduğu bilinmektedir (52). Aynı zamanda stres yanıtın az olması, solunum depresyonu olmaması ve koagülopatili hastalarda bu işlemin nörolojik sekele yol açmaması avantajlarıdır. Potansiyel fakat nadir komplikasyonlar; pnömotoraks, hipotansiyon, epidural anestezi, total spinal anestezi, postdural başağrısı, Horner sendromu, nörolojik hasar ve lokal anestezik toksisitesi olarak bildirilmiştir. Son yıllarda işlem ultrason yardımı ile yapılmaktadır. Ultrason rehberliğinde paravertebral blok uygulaması ile başarı oranı artmakta, vasküler enjeksiyon, sinir yaralanmaları ve pnömotoraks riski azalmaktadır (53).

Diğer Uygulamalar

Hasta Kontrollü Analjezi

Postoperatif dönemde başarılı bir ağrı tedavisi için ilacın plazma konsantrasyonunun sabit değerlerde tutulması çok önemlidir. Çoğu zaman hastada istenen süre ve etkide ilaç düzeyi sağlanamamaktadır. Ayrıca sürekli infüzyon şeklinde uygulamalarda bazı hastalarda yetersiz doz bazı hastalarda da artmış plazma ilaç konsantrasyonu nedeni ile

ciddi yan etkiler oluşabilmektedir. Bu sıkıntılardan dolayı hastanın ağrısı oldukça kendine düşük dozlarda sık aralıklarla ilaç vermesini sağlayan HKA uygulamaları gündeme gelmiştir. HKA cihazları farklı program modlarına sahip, kilitlenebilir cihazlardır ve özellikle postoperatif dönemde en az 48 saat opioid ihtiyacı olan, majör cerrahi uygulanan ve santral blok uygulanamayan hastalarda tercih edilmektedir. Hastanın ihtiyacı ve yan etkiler göz önüne alınarak kullanılacak ajan seçilmelidir. Gerekli ise adjuvan ilaçlar eklenebilir. HKA sadece iv. yoldan değil epidural yoldan da başarı ile uygulanabilmektedir (54).

Preemptif Analjezi

Postoperatif ağrının kontrol altına alınması için ağrı tedavisinin preoperatif dönemde başlaması önerilmektedir. Preemptif analjezi insizyonel ve enflamatuar hasarın kalıcı olmasını engellemektedir. Preemptif analjezide; opioidler, lokal analjezikler ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar lokal, spinal, epidural sistemik ya da bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. Preemptif analjezinin akut ve kronik torakotomi ağrısı üzerinde faydası gösterilmiştir (55).

Non Farmakolojik Yöntemler

Transkütanöz Elektrik Stimülasyonu (TENS): Düşük frekanslı elektrik akımının ilgili cerrahi dermatoma uygulanması ile kullanılan bir yöntemdir. Tekniğin etkinliği konusunda tartışmalar mevcuttur. Genel olarak minitorakotomi ve video yardımcı torakoskopik cerrahiler gibi ağrı şiddetinin az olduğu minimal invazif cerrahinin uygulandığı durumlarda kullanılabilirken daha büyük cerrahilerde tek başına değil de diğer tedavilere yardımcı olarak kullanılması önerilmektedir (56).

KRONİK POSTTORAKOTOMİ AĞRI SENDROMU

Kronik posttorakotomi ağrı sendromu (KPAS) "The International for the Study of Pain" tarafından; torakotomiden iki ay sonra devam eden kronikleşmiş ağrı olarak tanımlanmaktadır. KPAS göğüs cerrahisi operasyonlarından sonra hastaların %5-65'inde görülen bir kronik ağrı sendromudur. Bu kronik ağrı yıllarca hastaların yaşamlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Minimal invazif tekniklerin gelişmesiyle son yıllarda görülme sıklığı azalmakla birlikte, torakotomi geçiren hastaların çoğunda kötü iyileşmiş kot fraktürleri, kostakondrit, kostakondral ayrışma, interkostal nöroma ve enfeksiyonlar gibi sebeplerle ağrının kronikleşmesi söz konusudur. Posttorakotomi ağrısı cerrahiden 1-3 ay sonra %70-80, 1 yıl sonra %41-61 olarak bildirilmekte ve %3-5 hastada tedaviye yanıtız şiddetli ağrı oluşmaktadır. Hastalarda ağrı nöropatik ağrı olarak tanımlanmakta yanıcı, saplayıcı ve elektrik çarpması şeklinde olan ve kullanılan ajanlara yanıtız, devam eden ağrı şeklindedir (57).

Torakotomi sonrasında özellikle ağrının oluşmamasına yönelik çok farklı uygulamalar yapılabilmektedir. Cerrahi tekniğin uygun ve minimal invazif seçilmesi, preemptif analjezi, erken mobilizasyon ve postoperatif rejyonel analjezi teknikleri gibi birçok faktör ağrının oluşmasında önem taşımaktadır. Son yıllarda ağrı oluştuktan sonra tedavisi yerine oluşmasının önlenmesi klinisyenler tarafından önerilmektedir. KPAS'ın oluşmasında sinir hasarının önemli rolü vardır. Bununla birlikte risk faktörleri; preoperatif ağrı durumu,

anksiyete, genç yaş, obezite, cerrahinin tipi ve süresi postoperatif dönemde uygulanan tedaviler, genetik yatkınlık ve erken postoperatif dönemdeki ağrı şiddetidir (2, 57, 58).

KAPS'da tanının doğru konulması tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle ilk aylarda myofasiyal ağrının bulunuyor olması tanıyı koymakta zorluklara neden olur. Tanıda en önemli bulgu muayene sırasında saptanan sensoryal bulgulardır. Sensoryal bulgular bazen hipoestezi şeklinde görülürken çoğunlukla hiperestezi, parestezi ya da elektrik çarpması şeklinde görülebilir. Kantitatif duyuusal testler tanı açısından çok yararlıdır ancak genellikle basit testlerle tanı konulabilmektedir (58).

Diğer nöropatik ağrılarda olduğu gibi KPAS'ın da tedavisi zordur ve pek yüz güldürücü değildir. Tedavide güncel yaklaşım posttorakotomi ağrısının kronikleşmeden önlenmesidir. Günümüzde bizi bu hedefe ulaştıracak ideal bir yöntem hala mevcut değildir. Kronik posttorakotomi ağrı sendromunda ilaç seçiminde; eşlik eden hastalıklar, ilaç yan etkileri kontrendikasyonlar ve yaşam kalitesi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikli olarak tedaviye nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, topikal anestezipler, trisiklik antidepressanlar ve opioidler ile başlanır. Bu tedaviler etkisiz kalırsa; sinir blokajı, TENS, kriyörolizis, torakal sempatektomi, epidural analjezi ile nöromodülasyon, spinal kord stimülasyonu ve akapunktur gibi daha invazif olan teknikler uygulanmaktadır (10, 59).

Opioidlerden özellikle tramadol KPAS tedavisinde tercihen kullanılmaktadır ve orta derecedeki ağrıda etkilidir. Tedaviye 100-200 mg/gün dozu ile başlanabilir. Yan etkiler; bulantı, kusma ve kabızlık olup kullanımını kısıtlayabilir. Nonsteroid antiinflatuar ajanlar opioid tüketimini %30'dan fazla azaltabilirler. Bu ilaçlar özellikle postoperatif dönemde gözlenen omuz ağrısının tedavisinde de yararlıdırlar (60).

KPAS tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçlar arasında karbamazepin, okskarbazepin, lamorjin, gabapentin ve pregabalın sayılabilir. Trisiklik antidepressan olan amitriptilin etki mekanizması serotonin ve noradrenalin geri alınımının inhibisyonu üzerinden olmaktadır. Serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü ağırlı nöropatik hastalarda başarılı bulunmuşlardır. En sık kullanılan ajanlar Venlafaksin (150-300 mg/gün) ve Duloksetin (60 mg/gün) 'dir (59). Lokal olarak kullanılabilen "Kapsaisin" kırmızı biberden türetilen bir alkoloiddir ve duyuusal sinir liflerinde Substans P üzerinden etkilidir. Lokal kullanıma bağlı yan etkileri olabilir. Zayıf etkinliğe sahiptir ve yardımcı tedavi olarak önerilmektedir (59).

Transkutanöz Elektrik Sinir Stimülasyonu, ağırlı bölgede dermatomal yayılıma uygun olarak cilt üzerine yüzeysel yerleştirilmiş elektrotlar sayesinde düşük frekanslı (5-200 Hz) elektrik akımı uygulanması esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Etki mekanizması spinal kord düzeyinde endojen opioid salınımının artırılması ve ağrı uyarısının iletiminin engellemek üzerinden etkilidir. TENS, KPAS tedavisinde diğer tedavilere yardımcı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Sinir stümülasyon teknikleri olarak periferik sinir stimülasyonu ve spinal kord stimülasyonu farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda uygulanabilmektedir (59, 61).

SONUÇ

Göğüs cerrahisi ameliyatlarında ve travmalarında;

- Torasik epidural analjezi hala en üstün metod olarak kabul edilmektedir.
- Torasik paravertebral blok sadece lokal anesteziyle uygulanan epidural analjeziye benzer etkidir, sistemik analjeziklerle kıyaslandığında ise paravertebral blokta postoperatif pulmoner komplikasyonlar daha az görülmektedir. Bu iki blok uygulanamıyor ise sistemik analjeziye ek olarak interkostal sinir bloğu uygulanabilir.
- İnterplevral analjezi lokal anestezi volümünün yüksek olması, toksisite açısından riskli olması ve lokal anestezi kaybının fazla olması nedeniyle kullanımı tavsiye edilmemektedir.
- Ağrı tedavisi özellikle preoperatif dönemde başlayan, peroperatif dönemde devam eden ve ameliyat sonrası dönemde solunum rehabilitasyonu kapsayan multimodal bir yaklaşımdır.
- Kronik Posttorakotomi Ağrı Sendromunun tedavisi zordur ve pek yüz güldürücü değildir. Tedavide güncel yaklaşım ağrının kronikleşmeden önlenmesidir.

KAYNAKLAR:

1. Yücel A. Ağrı Tedavisi. In: Yüksel M, Balcı AE, editörler. Göğüs Cerrahisi "Kırmızı Kitap". İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti.; 2015.p.182-92.
2. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. Lancet 2001; 377: 2215-25.
3. Soto RG, Fu SE. Acute pain management for patients undergoing thoractomy. Ann Thorac Surg 2003; 75: 1349-57.
4. Slinger PD, Campos JH. Anesthesia for Thoracic Surgery. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia, 8th edition. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2015.p.1942-2006.
5. Wenk M, Schug SA. Perioperative pain management after thoracotomy. Curr Opin Anesthesiol 2011; 24: 8-12.
6. Ochroch EA, Gottschalk A. Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. Thorac Surg Clin 2005; 15: 105-21.
7. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, et al. Acute post-surgical pain management: a critical appraisal of current practice. Reg Anesth Pain Med 2006; 31: 1-42.
8. Neumann M, Raj PP. Thoracoabdominal Pain. In: Raj PP, editor. Practical Management of Pain, 3rd edition. St. Louis: Mosby; 2000.p.618-29.
9. Katz J, Jackson M, Karanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. Clin J Pain 1996; 12: 50-5.
10. d'Amours RH, Riegler FX, Little AG. Pathogenesis and management of persistent postthoracotomy pain. Chest Surg Clin North Am 1998; 8: 703-22.
11. Eisenberg E. Post-surgical neuralgia. Pain 2004; 111: 3-7.
12. Eghert LD, Battit GE. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. N Engl J Med 1964; 270: 825-7.
13. Yaksh TL, Luo DZ. Anatomy of the Pain Processing System. In: Steven D Waldman, editor. Pain Management. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.p.11-20.

14. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 2-31.
15. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Brennan TJ. Postoperative pain-clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 3-13.
16. Bollag L, Richebe P. Effect of regional anesthesia on pain sensitization after surgery: New concepts. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2012; 16: 127-130.
17. Lavand'homme P. Perioperative pain. *Curr Opin Anesthesiol* 2006; 19: 556-61.
18. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: Clinical implications. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.p.129-75.
19. Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. In: Sandler AN, editor. *The Surgical Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders; 1999.p.431-43.
20. Raj PP. Pain Mechanisms. In: Raj PP, editor. *Pain Medicine*, 1st edition. Los Angeles: Mosby; 1996.p.12-23.
21. Slinger P, Kanellakos GW. Postoperative analgesia for thoracic surgery. *Reference Section* 2007; 1-5.
22. Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C, Scanlon PD, Pairolero PC. Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 348-51.
23. Yaksh TL. Dynamics of the Pain Processing System. In: Steven D Waldman, editor. *Pain Management*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.p.3-10.
24. Uyar M. Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi, ağrı ölçümü. In: Yücel A. *Postoperatif Analjezi*. İstanbul: Mavimer Matbaacılık; 244.p.27-36.
25. McQuay HJ, Carrol D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain-the effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-5.
26. Aşık İ. Göğüs Cerrahisinde Ameliyat Sonrası Ağrı Yönetimi. In: Ökten İ, Kavukçu HŞ, editörler. *Göğüs Cerrahisi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2013.p.351-77.
27. McQuay HJ, Sullivan HF, Smallman K, et al. Intrathecal opioids, potency and lipophilicity. *Pain* 1989; 36: 111-5.
28. Austrup ML, Korean G. Analgesic agents for the postoperative period: opioids. In: Sandler AN, editor. *The Surgical Clinics of North America*. Philadelphia: JB Lippincott; 1992.p.413-38.
29. Vinik HR, Hammond W, Lett A, Kissin I. Patient controlled analgesia combined with continuous infusion. *Anest Analg* 1990; 70: S418.
30. Sandler AN. Clinical pharmacology and applications of spinal opioids. In: Bowdle TA, Horita A, Karasch ED, editors. *The Pharmacologic Basis of Anesthesiology*. New York: Churchill Livingstone; 1994.p.149-78.
31. Stoeling RK. Opioid agonists and antagonists. In: *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1991.p.70-101.
32. Peng P, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90: 576-99.
33. Ateş Y. Opioidler. In: Yücel A, editör. *Postoperatif Analjezi*. İstanbul: Mavimer Matbaacılık; 2004.p.39-54.
34. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003348.
35. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs* 2006; 66: 2321-37.

36. Katz J, Melzack R. Measurement of Pain. In: Sandler AN, editor. *The Surgical Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders; 1999.p.231-52.
37. MacDougall P. Postthoracotomy shoulder pain: diagnosis and management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 12-15.
38. Nakamura M, Ferreira SH. Peripheral analgesic action of clonidine: Mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol* 1988; 146: 223-8.
39. Mathews TJ, Churchhouse AM, Housden T, Dunning J. Does adding ketamine to morphine patient-controlled analgesia safely improve postthoracotomy pain? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 194-9.
40. Melzack R, Torgerson WS. On the language of pain. *Anesthesiology* 1971; 34: 50-59.
41. Burchiel KJ, Anderson VC, Brown FD, et al. Prospective multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain. *Spine* 1996; 21: 2786-94.
42. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2008; 107: 1026-40.
43. Popping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramer MR. Protective effect of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg* 2008; 143: 990-99.
44. Mason N, Gondret R, Junca A, Bonnet F. Intrathecal sufentanil and morphine for post-thoracotomy pain relief. *Br J Anaesth* 2001; 86: 236-40.
45. Gruber EM, Tschernko EM, Kritzinger M, et al. The effects of thoracic epidural analgesia with bupivacaine 0, 25% on ventilatory mechanics in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 2001; 92: 1015-9.
46. Warner DO, Warner MA, Ritman EL. Human chest wall function epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 85: 762-73.
47. Liu SS, Richmann JM, Thirlby RC, WU CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 914-32.
48. Luketich JD, Land SR, Sullivan EA, Vello-Rivera M, Ward J, Buenaventura PO, et al. Thoracic epidural versus intercostal nerve catheter plus patient-controlled analgesia: a randomized study. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1845-9.
49. Concha M, Dagnino J, Cariaga M, Aguilera J, Aparicio R, et al. Analgesia after thoracotomy: epidural fentanyl/bupivacaine compared with intercostal nerve plus intravenous morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 322-6.
50. Yıldıırım V, Akat HT, Bingöl H, Öz K, Demirkilic U. Intercostal versus epidural analgesia with ropivacaine for postthoracotomy pain and respiratory function. *J Clin Anesth* 2007; 19: 506-511.
51. Scheinin B, Lindgren L, Rosenberg PH. Treatment of postthoracotomy pain with intermittent instillations of intrapleural bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 156-9.
52. Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2006; 96: 418-26.
53. Lonnqvist PA, Mackenzie J, Soni K, et al. Paravertebral blockade: failure rate and complications. *Anaesthesia* 1995; 50: 813-5.
54. Yücel A. *Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia) PCA*. İstanbul: MER Matbaacılık; 1998.
55. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.

56. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C. Control of postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 773-6.
57. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review. *Pain* 2013; 154: 95-102.
58. Senturk M, Ozcan P, Talu G, Kiyani E, Camci E, Ozyalcin S, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002; 94: 11-5.
59. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807-19.
60. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.
61. Carrol EN, Badura AS. Focal intense brief transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of radicular and postthoracotomy pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 262-4.