



Majör Abdominal Cerrahilerde Postoperatif Analjezi İçin Epidural Levobupivakaine İlave Edilen Tramadol İle Morfin'in Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effects of Epidural Levobupivacaine with Tramadol or Morphine Addition on Postoperative Analgesia following Major Abdominal Surgery

Zeynep Türkoğlu¹ , Feride Karacaer² , Ebru Biricik² , Murat Ilgnel² , Hakkı Ünlügöç² 

¹Erdemli Devlet Hastanesi, Mersin, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ORCID IDs of the authors: Z.T. 0000-0002-4400-6020; F.K. 0000-0002-1048-6505; E.B. 0000-0002-3355-198X; M.I. 0000-0001-9183-9124; H.Ü. 0000-0003-0164-8258.

Cite this article as: Türkoğlu Z, Karacaer F, Biricik E, Ilgnel M, Ünlügöç H. Comparison of the Effects of Epidural Levobupivacaine with Tramadol or Morphine Addition on Postoperative Analgesia following Major Abdominal Surgery. Turk J Anaesthesiol Reanim 2019; DOI: 10.5152/TJAR.2019.00936

Öz

Amaç: Erişkin hastalardaki majör abdominal cerrahide, epidural yolla uygulanan levobupivakaine, tramadol veya morfin eklenmesinin postoperatif analjezideki etkinliği araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya majör abdominal cerrahi uygulanacak 18-65 yaş arasında, ASA I-II grubu 60 hasta alındı. Tüm hastalara oturur pozisyonda epidural kateter yerleştirildi. Hastalar Levobupivakain (Grup L), Levobupivakain + Morfin (Grup LM), Levobupivakain + Tramadol (Grup LT) şeklinde 3 gruba ayrıldı. Genel anestezi uygulanan hastalara operasyon bitiminden 30 dakika önce epidural kateterden yükleme dozu olarak; Grup L'de 25 mgr %0,5 Levobupivakain + 15 mL salin, Grup LM'de 25 mgr %0,5 Levobupivakain + 14,5 mL salin + 100 mikrogram morfin, Grup LT'de 25 mgr %0,5 Levobupivakain + 13 mL salin + tramadol 100 mg uygulandı. Postoperatif dönemde analjezi, epidural yoldan hasta kontrollü analjezi cihazı ile sağlandı. Bolus dozu, Grup L'de levobupivakain 12 mgr, Grup LM'de levobupivakain 12 mgr + morfin 1,2 mgr, Grup LT'de levobupivakain 12 mgr + tramadol 12 mgr ve 3 grupta kilitli kalma süreleri 15 dk olacak şekilde düzenlendi. Postoperatif dönemde hastalar vizüel analog skala, hasta kontrollü analjezi'den talep edilen ve bolus verilen levobupivakain, morfin, tramadol'un doz ve sayıları yönünden postoperatif 30. dk, 1., 2., 6., 12., 24., saatlerde izlenerek kaydedildi.

Bulgular: Vizüel analog skala skorlarının Grup L'de Grup LM ve Grup LT'ye göre yüksek olduğu, Grup L'de Grup LM ve LT'ye göre daha az bulantı kusma görüldüğü saptandı.

Sonuç: Majör abdominal cerrahide uygulanan postoperatif analjezide morfin veya tramadol ile kombine edilmiş levobupivakainin sürekli epidural analjezi şeklinde uygulanması etkin ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Analjezi, epidural hasta kontrollü, levobupivakain, morfin, postoperatif ağrı, tramadol

Abstract

Objective: The study was designed to compare the postoperative analgesic efficacy of epidural tramadol or epidural morphine as adjuvant to levobupivacaine in major abdominal surgery.

Methods: Patients in ASA I-II group aged between 18 and 65 years were included in study. Epidural catheter was introduced. Patients were randomized into three groups to receive levobupivacaine (Group L), levobupivacaine + morphine (Group LM) and levobupivacaine + tramadol (Group LT). General anaesthesia was administered to all patients. The solution intended for Group L contained 25 mg 0.5% levobupivacaine + 15 mL saline, that for Group LM contained 25 mg 0.5% levobupivacaine + 14.5 mL saline + 100 µg morphine and that for Group LT contained 25 mg 0.5% levobupivacaine + 13 mL saline + 100 mg tramadol, which was administered via epidural catheter as loading dose 30 min before the end of the operation. Patient-controlled analgesia device was connected to the epidural catheter for evaluating postoperative analgesia. Bolus dose was adjusted to 12 mg levobupivacaine in Group L, 12 mg levobupivacaine + 1.2 mg morphine in Group LM and 12 mg levobupivacaine + 12 mg tramadol in Group LT. Lock-out period was adjusted to 15 min in three groups. Quality of analgesia was evaluated using Visual Analogue Scale; administered and demand doses of levobupivacaine, morphine and tramadol were compared at 30 min, 1, 2, 6, 12 and 24 h postoperatively.

Results: Visual Analogue Scale scores were significantly higher in Group L than Groups LM and LT. Nausea and vomiting observed in Group L were lesser than those in Groups LM and LT.

Conclusion: Continuous epidural analgesia using levobupivacaine combined with morphine or tramadol is an effective method for managing postoperative analgesia in major abdominal surgery.

Keywords: Analgesia, epidural patient-controlled, levobupivacaine, morphine, postoperative pain, tramadol

Giriş

Cerrahi uygulamaların neden olduğu ağrının postoperatif dönemde etkin bir şekilde tedavi edilmemesi, nöroendokrin ve sempatik sinir sistemini aktive ederek kardiyovasküler iş yükünü artırması, mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik olayların gelişmesine neden olması, derin nefes alamama ve öksürümüne nedeniyle ateletaziye yol açarak, postoperatif morbidite ve mortalitenin artmasına neden olur (1, 2).

Majör abdominal cerrahi uygulanan olgularda çeşitli analjezi yöntemleri önerilmiş olmasına karşın, günümüzde postoperatif ağrı tedavisi için altın standart olarak kabul edilen epidural analjezi yöntemi güvenle uygulanmaktadır. Ancak uygulanacak yöntem kadar seçilecek ajanın ve kullanılacak dozun da ağrı tedavisinin başarısında önemli rolü vardır.

Epidural analjezi için sıklıkla lokal anestetikler tercih edilmektedir. Son yıllarda bupivakainin S (-) izomeri olan, etki başlangıcı ve süresi bupivakaine benzeyen, yan etki profili açısından merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine toksik etkileri daha az olan levobupivakain yaygın şekilde kullanılmaktadır (3).

Rejyonel uygulamalarda epidural analjezi için lokal anestetikler tek başlarına klinik dozlarda kullanıldıklarında bile hemodinamide belirgin değişikliklere neden olurlar (4, 5). Lokal anestetiklerin hemodinamik yan etkilerini azaltmak ve analjezik etkinliklerini arttırmak için, tedaviye adjuvanlar sıklıkla eklenmekte, adjuvan olarak da en sık opioidler kullanılmaktadır. Fentanil, sufentanil, morfin gibi opioidler lokal anestetiklerle birlikte sıklıkla kullanılmasına karşın (6, 7), epidural lokal anestetiklerle tramadol'un kombine olarak birlikte kullanıldığı fazla sayıda çalışma yoktur.

Çalışmamızda majör abdominal cerrahi uygulanan hastaların postoperatif ağrı tedavisinde, hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı kullanılarak epidural yolla uygulanan levobupivakainin analjezi, lokal anestetik tüketimi, hasta konforu, hemodinami ve yan etkiler üzerine olan etkinliğini levobupivakain+morfin ve levobupivakain+tramadol kombinasyonları ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Prospektif, randomize, kontrollü ve çift kör olarak planlanan çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (22.03.2012; 5/10) ve hastaların yazılı bilgilendirilmiş onamı alınarak, majör abdominal cerrahi uygulanacak, yaşları 18-60 arasında olan, ASA I-II grubu 60 erişkin hasta dahil edildi. Sistemik veya lokal enfeksiyonu, kanama diyatezi olan ve antikoagülan tedavi alan olgular ile santral sinir sistemi hastalıkları, lokal anestetik maddeye duyarlılık, vertebral kolon

deformitesi, ciddi akciğer, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya kabul edilen hastalara preoperatif dönemde epidural hasta kontrollü analjezi ve postoperatif ağrının değerlendirilmesinde kullanılan vizüel analog skala (VAS) hakkında bilgi verildi. Premedikasyon uygulanmadan ameliyat odasına alınan hastalara, epidural kateterizasyon öncesi 20 Gauge kanül ile damar yolu açılarak 10 mL dakika⁻¹ hızında %0,9 NaCl infüzyonu başlandı. Elektrokardiyografi (EKG, Drager Fabius GS EKG monitörü), noninvasif kan basıncı (Drager Fabius GS Kan Basıncı modülü) ölçümü ve periferik arter oksijen satürasyonu (SpO₂) (Nelcor Oximax N600x) ile rutin monitörizasyon sağlandı.

Postoperatif ağrı tedavisi için uygulanacak epidural kateterizasyon tüm olgularda cerrahi başlamadan önce yerleştirildi. Epidural kateterizasyon girişimi hastalarımızın tümünde oturur pozisyonda, L3-4 veya L4-5 intervertebral aralıktan uygulandı. Tüm olgularda demografik veriler [yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ)] sorgulanarak kaydedildi.

Genel anestezi indüksiyonunda 5 mg kg⁻¹ tiyopental (Pental 0,5 gr flakon, İbrahim Ethem Ulugay, Türkiye) ve 0,1 mg kg⁻¹ vekuronyum (Norcuron flakon, MSD, USA) yapıldı ve hastalar entübe edildi. Anestezi idamesinde sevofluran (Sevofluran, Abbvie, USA) ile %50 O₂ + %50 NO₂ kombinasyonu kullanıldı. İntraoperatif dönemde hiçbir olguya ek analjezik verilmedi. Sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basıncı (OKB) ve kalp atım hızı (KAH) başlangıçta ve intraoperatif 5, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda (dk) ölçülerek kaydedildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden 60 erişkin hasta bilgisayarla oluşturulan randomizasyon blok tablosuna göre 3 gruba atandı. Buna göre operasyon bitmeden 30 dk önce epidural kateterden yükleme dozu olarak;

Grup L'ye (n=20) 25 mg %0,5 (5 mL) levobupivakain (chirocain %0,5 Astra Zeneca PLC, UK) + 15 mL salin (Total volüm=20 mL),

Grup LM'ye (n=20) 25 mg %0,5 (5 mL) levobupivakain + 14,5 mL salin + 100 mikrogram morfin (Morphine HCl ampul, Galen İlaç, Türkiye) (0,5 mL) (Total volüm=20 mL),

Grup LT'ye (n=20) 25 mgr %0,5 (5 mL) levobupivakain + 13 mL salin + tramadol (Tramadol ampul, Abdi İbrahim, Türkiye) 100 mg (2 mL) (Total volüm=20 mL) uygulandı.

İlaç kombinasyonu hastanın hangi grupta olduğunu bilmeyen bir anestezi uzmanı tarafından hazırlandı. Epidural kateterizasyonu uygulayan, intraoperatif ve postoperatif verileri toplayan araştırmacılar hasta grubu ve uygulanan ilaç kombinasyonu hakkında bilgi sahibi değillerdi.

Operasyon bitiminde her 3 grupta anestetik gazlar kesilerek, hastalar %100 oksijen ile ventile edildi. Kas gevşetici etkisini antagonize etmek için intravenöz prostigmin (0,05 mg kg⁻¹) ve atropin (0,015 mg kg⁻¹) kombinasyonu uygulandı. Spontan solunumu geri dönen olguların oda havası solurken SpO₂ ≥%95 olduğunda trakeal ekstübasyon gerçekleştirildi.

Ekstübasyonu takiben hastalar postoperatif derlenme odasına alındı ve 1 saat süreyle takip edildi. Hastalara gruplarına göre epidural katetere HKA (CADD-Legacy PCA Pump, Smiths Medical, USA) cihazları takıldı. Grup L'deki hastalarda 100 mL serum fizyolojik (SF) içerisine 100 mg levobupivakain konularak bolus dozu 10 mL (Levobupivakain 8,3 mg) ve kilitli kalma süresi 15 dk olacak şekilde düzenlendi. Grup LM'deki hastalara 100 mL SF içerisine 100 mg levobupivakain ve 10 mg morfin eklenerek bolus dozu 10 mL (Levobupivakain 8,3 mg+ morfin 0,83 mg) ve kilitli kalma süresi 15 dk olacak şekilde düzenlendi. Grup LT'deki hastalara ise 100 mL SF içerisine 100 mg levobupivakain ve 100 mg tramadol ilave edilerek bolus dozu 10 mL (Levobupivakain 8,2 mg+tramadol 8,2 mg) ve kilitli kalma süresi 15 dk olacak şekilde düzenlendi.

Postoperatif derlenme odasındaki 1 saatlik takip döneminde kaydedilen VAS değerleri ile HKA cihazı ile verilen doz sayısı, postoperatif 30. ve 60. dk'larda izlenerek kaydedildi. Ayrıca SKB, DKB, KAH ve SpO₂ değerleri aynı süreçte izlenerek kaydedildi. Hipotansiyon SKB'nın başlangıç değerinin % 20'sinden fazla düşmesi olarak ve bradikardi KAH <50 atım dk⁻¹ olarak tanımlandı. Hipotansiyon gelişmesi halinde kristalloid infüzyonunun artırılması ve yanıt alınmayan durumlarda iv 5-10 mg efedrin uygulanması, bradikardi gelişmesi durumunda ise iv 0,5 mg atropin ile tedavi edilmesi planlandı.

Bir saatlik takip sonunda motor bloğu 0, VAS≤4 olan ve vital bulguları stabil olan hastalar (normotansif, normokardik, oda havasında SpO₂ ≥ %95) servise gönderildi. Bu koşulları sağlamayan hastalarda ise takibe derlenme odasında devam edildi ve VAS>4 olan hastaların ağrı tedavisinde sadece HKA kullanıldı. Bu hastalar, VAS≤4 olduğunda servise çıkarıldı.

Postoperatif analjezinin değerlendirilmesinde; hastaların VAS değerleri, epidural HKA'den talep edilen ve bolus verilen levobupivakain, morfin ve tramadol'un doz ve sayıları, hemodinamik değişkenler (SKB, DKB, KAH ve SpO₂) ve yan etkiler, operasyon bitiminden itibaren 30. dk ve 1. saatte postoperatif bakım ünitesinde, 2., 6., 12., 24. saatlerde ise takip edilen serviste izlenerek kaydedildi. 24. saatin sonunda tüm hastalar hasta konforu yönünden sorgulanarak memnuniyet dereceleri kaydedildi. Buna göre; mükemmel: hiç ağrı yok, hasta rahat (VAS=0) (4 Puan), iyi: çok hafif ağrı veya rahatsızlık, ek analjezi gerekmeyen (VAS=1-2) (3 Puan), orta: hafif derecede analjezi gerekli (VAS=3-4) (2 Puan), kötü: orta-şiddetli derecede ağrı veya genel anestezi gerektiren rahatsızlık (VAS>5) (1 Puan).

Çalışmamızda birincil amacımız, postoperatif epidural HKA yöntemi ile uygulanan levobupivakaine eklenen morfin veya tramadol uygulamasının lokal anestetik tüketimi (levobupivakain) ve üzerine etkilerinin araştırılmasıdır. İkincil amaçlarımız ise hastalarda analjezi, hasta memnuniyeti, hemodinami ve yan etkilerin karşılaştırılmasıdır.

İstatistiksel analiz

Örneklem büyüklüğü hesaplanırken, sadece levobupivakain verilerek yapılan pilot çalışma sonucunda 24 saatlik levobupivakain tüketiminin 120±20 mg olduğu belirlenmiştir. Levobupivakain+tramadol grubunda sadece levobupivakain verilen gruba göre %20 daha düşük levobupivakain tüketimi olacağı beklentisi ile, %5 hata %90 güç ile grup başına minimum 16 hastanın yeterli olacağı belirlenmiştir.

İstatistiksel analiz için öncelikle tekrar eden veriler normal dağılım gösterip göstermediği kontrol edildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± SD, diğerleri median (min-max) olarak gösterildi. Demografik veriler one way ANOVA testi ile analiz edildi. Hemodinamik verilerin analizinde Tek Yönlü Varyans Analizi uygulandı. Grup içi farklılığı Post-Hoc Analiz Tukey Testi ve Tekrarlı Ölçüm Analizi için Greenhouse-Geisser testi uygulandı. Ağrı, talep edilen ve verilen dozlar Kruskal-Wallis test ile analiz edildi. Grup içi farklılığı test etmek için Mann-Whitney U test kullanıldı. Komplikasyonlar Ki-kare testi ile analiz edildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY, ABD) paket program kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışmamıza kabul edilen tüm olgular çalışmayı tamamladı ve belirlenen örneklem sayısına ulaşıldığında çalışma sonlandırıldı. Olguların yaş, boy, kilo, VKİ ve cerrahi operasyon süresi ile ilgili demografik değişkenleri arasında fark yoktu (Tablo 1).

İntraoperatif dönemde, KAH'ların istatistiksel olarak azaldığı belirlendi (p=0,0001); ancak zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre anlamlı değildi (p=0,192). Başlangıçtan 60. dk'ya kadar, ortalama SKB ve DKB ölçümlerindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017, p=0,017); ancak zaman içerisindeki bu değişim gruplar arasında anlamlı değildi (p=0,115, p=0,115).

Postoperatif 30. dk, 1., 2., 6., 12. ve 24. saatte VAS değerlerinin zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur (p=0,0001); zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre de anlamlıdır (p=0,0001). Operasyon sonrası 12. saatte değerlendirilen VAS değerlerinin Grup L'de Grup LM'ye

Tablo 1. Verilerin gruplara göre demografik dağılımı

	Grup L	Grup LM	Grup LT	p
Yaş (yıl)	42,5±12,8	44,6±8,4	42,4±11,0	0,778
Cerrahi süre (dk)	80,7±33,2	86,7±31,3	83,2±45,3	0,877
Boy (cm)	162,7±3,0	161,6±6,2	161,6±5,9	0,096
Ağırlık (kg)	84,6±19,3	73,3±7,2	73,9±9,4	0,059
VKİ	31,94±7,2	28,1±3,3	25,1±3,1	0,001

p: Tek Yönlü Varyans Analizi, P₁₋₂, P₁₋₃, P₂₋₃: Post-Hoc Analiz Tukey Testi. VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 2. Postoperatif dönemde gruplara göre VAS ölçüm değerleri

Grup		VAS 30.dk	VAS 1.sa	VAS 2.sa	VAS 6.sa	VAS 12.sa	VAS 24.sa	p*
L	Med (Min-Maks)	4 (0-6)	4 (0-6)	4 (0-6)	4 (0-7)	4 (0-5)	4 (2-5)	0,0001
LM	Med (Min-Maks)	5 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	4 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	
LT	Med (Min-Maks)	4 (1-6)	4 (1-5)	3 (2-6)	3 (2-5)	3 (1-5)	2 (1-4)	
	p	0,182	0,226	0,207	0,459	0,024	0,002	
	P ₁₋₂	-	-	-	-	0,008	0,0001	
	P ₁₋₃	-	-	-	-	0,231	0,028	
	P ₂₋₃	-	-	-	-	0,157	0,547	

p: Kruscal Wallis Test, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Mann-Whitney U Test, p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test. VAS: vizüel analog skala; Med: medyan; Min-maks: minimum-maksimum; dk: dakika; st: saat

Tablo 3. Postoperatif takipte talep edilen (demand) doz miktarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı

Talep edilen doz zaman grup No		30 dk.	1. st.	2. st.	6. st.	12. st.	24. st.	p*
L	N	20	20	20	20	20	20	0,0001
	Med (Min-Maks)	2 (1-4)	3 (1-5)	5 (4-10)	9 (5-16)	11 (6-17)	12 (8-20)	
LM	N	20	20	20	20	20	20	
	Med (Min-Maks)	1 (1-3)	3 (3-11)	4 (1-11)	6 (1-13)	8 (1-13)	10 (1-14)	
LT	N	20	20	20	20	20	20	
	Med (Min-Maks)	1 (1-3)	2 (2-5)	3 (2-6)	5 (2-7)	7 (4-9)	8 (6-10)	
Toplam	N	60	60	60	60	60	60	0,0001
	Med (Min-Maks)	2 (1-4)	3 (1-11)	4 (3-11)	6 (1-16)	8 (1-17)	10 (1-20)	
	p	0,080	0,289	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	
	P ₁₋₂	-	-	0,114	0,038	0,007	0,009	
	P ₁₋₃	-	-	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	
	P ₂₋₃	-	-	0,043	0,038	0,020	0,043	

p: Kruscal Wallis Test, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Mann-Whitney U Test, p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test. Med: median; Min-Maks: minimum-maksimum; dk: dakika; st: saat

göre yüksek olduğu belirlendi (p=0,008). Postoperatif 24. saatteki VAS skorlarının ise Grup L'de, Grup LM ve Grup LT'ye göre yüksek olduğu tespit edildi (p=0,001), (0,028), (Tablo 2).

Levobupivakain talebinin (demand) grup L'de grup LT'ye göre 2. saatten, grup LM ye göre ise 6. saatten itibaren tüm çalışma periyodlarında daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,0001). Grup LM'de ise grup LT'ye göre 2. saatten itibaren tüm çalışma periyodlarında levobupivakain talebinin (demand) daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,0001) (Tablo 3).

Postoperatif takiplerde, 30. dk, 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerde tüketilen toplam levobupivakain dozlarının gruplar arasındaki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0001); zaman içerisindeki bu değişim gruplara göre de anlamlılık göstermiştir (p=0,0001) (Tablo 3). Levobupivakain tüketiminin grup L'de grup LT'ye göre 30. dk'dan grup LM ye göre 6. saatten itibaren tüm çalışma periyodlarında daha yüksek olduğu belirlendi. Grup LM grubunda ise grup LT ye göre 2. saatten itibaren tüm çalışma periyodlarında levobupivakain tüketiminin daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,0001) (Tablo 4).

Tablo 4. Postoperatif takipte toplam levobupivakain tüketiminin (verilen/given) zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı

Grup		30 dk.	1. st.	2. st.	6. st.	12. st.	24. st.	p*
L	Med (Min-Maks)	29 (9-39)	29 (9-49)	29 (9-49)	94 (39-158)	108 (59-168)	118 (79-198)	0,0001
LM	Med (Min-Maks)	19 (9-29)	29 (9-49)	49 (19-79)	59 (29-108)	84 (39-128)	108 (49-128)	
LT	Med (Min-Maks)	19 (9-29)	19 (19-29)	29 (19-39)	49 (19-59)	69 (39-79)	84 (59-108)	
	p	0,032	0,046	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	
	P ₁₋₂	0,221	0,256	0,057	0,021	0,006	0,007	
	P ₁₋₃	0,012	0,043	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	
	P ₂₋₃	0,239	0,143	0,030	0,012	0,008	0,041	

p: Kruscal Wallis Test, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Mann-Whitney U Test, p*:Tekrarlı Ölçüm Analizi, Greenhouse-Geisser test. Med: median; Min-Maks: minimum-maksimum; dk: dakika; st: saat

Tablo 5. Postoperatif takipte toplam morfin ve tramadol dozlarının zaman içerisindeki gruplara göre dağılımı (median)

	30 dk.	1. st.	2. st.	6. st.	12. st.	24. st.
Grup LM Morfin (mg)	2.4	3.6	4.8	6	10.8	13.2
Grup LT Tramadol (mg)	24	24	36	60	84	108

dk: dakika; st: saat

Servis takiplerinde, 30.dk, 1., 2., 6., 12. ve 24. saatlerde tüketilen toplam morfin ve tramadol dozlarının gruplar içerisindeki zamana bağlı değişimi anlamlılık göstermiştir (p=0,0001) (Tablo 5).

Yirmi dördüncü saatin sonunda ölçülen hasta konforu skorlarının Grup L'de Grup LM ve Grup LT'ye göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu (p=0,003) ancak Grup LM ile Grup LT arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı tespit edildi (Tablo 6).

Postoperatif dönemde grup L'de 2 hastada bulantı, 1 hastada bulantı ve kusma gözlenmiştir. Grup LT'de ise 4 hastada bulantı, 1 hastada bulantı ve kusma gözlenmiştir. Grup LM'de ise 5 hastada bulantı, 3 hastada bulantı ve kusma gözlenmiştir. Ayrıca grup LM'de 2 hastada operasyon sonrasında 30.dk da titreme görülmüş ve kendiliğinden düzelmiştir. Yan etki sıklığı açısından değerlendirildiğinde en az komplikasyon insidansının Grup LM ve Grup LT'ye göre Grup L'de gözlemlendiği belirlendi.

Tartışma

Çalışmamızda majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda, postoperatif analjezi amacıyla, epidural yolla levobupivakain+salin kullanılan Grup L'de levobupivakain tüketiminin, morfin veya tramadol ilave edilen Grup LM veya Grup LT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu belirlendi (p<0,05). Morfin (Grup LM) veya tramadol (Grup LT) kullanılan gruplarla kıyaslandığında kontrol grubunda

Tablo 6. Gruplara göre hastalardaki hasta konforu dağılımı

Grup		24. st	p*
L	Ort±SS Med (Min-Maks)	2,5±0,8 2,0 (2-4)	0,003
LM	Med (Min-Maks)	3,2±0,6 3,0 (2-4)	
LT	Med (Min-Maks)	3,0±0,6 3,0 (2-4)	

p: Tek yönlü varyans analizi, p₁₋₂, p₁₋₃, p₂₋₃: Post-Hoc Analiz Tukey Testi, SS: standart sapma; Ort: ortalama; Med: median; Min-Maks: minimum-maksimum; st: saat

(Grup L); yan etkilerin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ancak hasta memnuniyetinin en az olduğu görüldü.

Son yıllarda postoperatif ağrı tedavisindeki gelişmelerle, bölgesel anestezi yöntemleri tercih edilir hale gelmiştir. Özellikle epidural anestezi yöntemi, cerrahi tipine bağlı olarak intraoperatif anestezi sağlayabilirken, postoperatif dönemde de ağrı tedavisi için etkin ve güvenilir bir analjezi sağlar. Majör abdominal cerrahi geçirecek olgularda postoperatif analjezi için epidural analjezi tekniği ilk tercih edilmesi gereken yöntemlerden birisi olarak öne sürülmüştür (8). Bu nedenle çalışmamızda epidural uygulamalar için majör abdominal cerrahi geçiren olgular tercih edilmiştir.

Bölgesel anestezi ve analjezi için günümüzde en sık kullanılan lokal anestetik bupivakaindir. Ancak uzun etki süresinin yanında yoğun bir motor bloğa neden olması ve kardiyotoksitite potansiyeli nedeniyle bupivakainin S(-) izomeri olan levobupivakain klinik kullanıma sunulmuştur (9-11). Bupivakain ile gözlenen kardiyotoksitite ve motor blok oluşma potansiyeli daha azdır ve bupivakain ile karşılaştırıldığında, levobupivakain ile majör sinir bloğu uygulanan olgularda sensoryel blok süresinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranlarda uzun olduğu bildirilmiştir (9, 12). Yapılan çift kör klinik çalışmalarda levobupivakainin anestetik ve analjezik etkilerinin aynı dozdaki bupivakain'e benzer olduğu belirtilmiştir. Ayrıca le-

vobupivakainin epidural yoldan verilmesi ile daha uzun bir duysal blok süresi ve daha kısa bir motor blok oluştuğu bildirilmiştir (13).

Bölgesel anestezi ve analjezide, lokal anestetiklerin tramadol ile kombine kullanımına ilişkin fazla sayıda çalışma yoktur. Fan ve ark. (14) sezaryen için %0,125 konsantrasyonda epidural ropivakain'e ilave edilen fentanil'in ($3 \mu\text{g mL}^{-1}$) etkinliğini, epidural ropivakain+tramadol (5 mg mL^{-1}) ile karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmalarında epidural ropivakain'e eklenen tramadol'un fentanil kadar güvenli ve etkin olduğunu belirtmişlerdir. Benzer çalışmalarda tramadol'un epidural yolla kullanımının güvenli ve etkin olduğu bildirilmiştir (15, 16). Ayrıca tramadol'un lokal anestetik etkinliği de gösterilmiş olup (17, 18), çalışmamızda elde edilen düşük VAS düzeyleri ve analjezi kalitesindeki artışın levobupivakain ile tramadol'un additif etkileşimi nedeniyle gelişebileceği düşünüldü.

Postoperatif ağrı tedavisinin amacı cerrahi geçiren olgularda ağrı kontrolünün yanı sıra solunum ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarını desteklemek ve erken mobilizasyona olanak sağlamaktır. Bu anlamda postoperatif dönemde cerrahi travmaya verilen stres yanıtın önlenmesi veya azaltılması iyileşmeyi hızlandırarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Çalışmamızda postoperatif analjezi kalitesini artırarak yüksek doz lokal anestetiklerle gözlenen motor blok insidansını azaltma çabamızda epidural levobupivakaine ilave edilen morfin veya tramadol motor blok oluşturmadan VAS ve hasta konforu skorlarını artırmıştır. Gruplarda her hasta ağrı düzeylerine göre hazırlanan ilaçlardan analjezik gereksinimini kendisi belirlediği için kullanılan ilaç veya kombinasyonlar bizlere hastalardaki ağrı ve konfor düzeyleri hakkında bilgi vermektedir. Çalışmamızda postoperatif 24. saatte değerlendirilen VAS skorlarının Grup L'de Grup LM ve Grup LT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz bu veriler hasta konforu skorları ile paralellik göstermiş ve lokal anestetik ihtiyacında önemli azalmalara neden olmuştur. Bu farklılığın levobupivakain'e ilave edilen morfin ve tramadol'den kaynaklandığı düşünülmüştür. Bulgularımıza benzer olarak, epidural lokal anestetiklere ilave edilen düşük dozlardaki opioidlerin motor blok insidansını azaltarak analjezi kalitesini artırdığı gösterilmiştir (19).

Morfin veya tramadol'un epidural levobupivakain'e ilavesi aynı zamanda tüketilen levobupivakain dozunu da düşürmüştür. Çalışmamızda 2, 6, 12 ve 24. saatlerde talep edilen ve verilen doz oranlarının üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,0001$), Grup L'nin Grup LM ve LT'ye göre ve Grup LM'nin ise Grup LT'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla lokal anestetik doz talep ettiği belirlendi. Epidural yolla %0,125 ve üzerindeki konsantrasyonlarda kullanılan levobupivakainin yeterli analjezi sağlarken önemli düzeyde motor bloğa neden olduğu bildirilmiştir (20).

Çalışmamızda levobupivakain %0,0625 konsantrasyonunda kullanılmış ve bu konsantrasyonda olguların hiçbirinde motor blok gözlenmemiştir.

Crews ve ark. (8) majör abdominal cerrahi sonrasında ağrı kontrolü için torasik epidural %0,25 levobupivakain uygulamasını epidural %0,25 levobupivakain + %0,005 morfin ve yalnızca epidural %0,005 morfin grupları ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada epidural levobupivakain + morfin grubunda 4 ve 8. saatlerde ölçülen VAS değerlerinin diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarında epidural levobupivakain + morfin uygulanan grupta analjezi süresi (tek başına levobupivakain ile 4,3 saat, levobupivakain-morfin ile 16 saat) ile ek analjezi isteme süresinin en uzun olduğunu görmüşlerdir. Çalışmamızda epidural levobupivakaine ilave edilen bu adjuvanlarla Grup LM ve Grup LT'de 12. ve 24. saatlerde elde ettiğimiz daha düşük VAS değerleri, daha iyi hasta konfor skorları ve daha az analjezik ihtiyacı Crews ve ark. (8) verileri ile uyumludur.

Lokal anestetiklerin en uygun konsantrasyonunun seçilmesi, ağrı kontrolü ve yan etkiler arasındaki dengeyi sağlama açısından en önemli faktörlerden biridir (21). Milanese ve ark. (22) torakal, abdominal ve ürolojik cerrahi geçiren 115 olguyu içeren çalışmalarında postoperatif analjezi için levobupivakain uygulanan olgularda önemli hemodinamik değişiklikler saptanmazken, ropivakain uygulanan hastalarda hipotansiyon gelişmesi üzerine epidural ropivakain infüzyonu durdurulmuştur. Çalışmamızda levobupivakain %0,0625 konsantrasyonunda kullanılmış olup literatürde bu konsantrasyonda levobupivakain ile hipotansiyon bildirilmemiştir (22). HKA yöntemiyle kullandığımız ajanlarla hemodinamik verilerde (sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp atım hızı) klinik olarak anlamlı değişikliklerin görülmediği ve hiçbir hastada efedrin ihtiyacı olmadığı belirlenmiştir.

Literatürde epidural opioid uygulaması sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonların bulantı ve kusma olduğu bildirilmektedir (23). Epidural opioid kullanımına kıyasla opioidlerin lokal anestetikler ile kombine epidural infüzyon şeklinde uygulanması gastrointestinal paraliziyi, postoperatif dönemdeki bulantı ve kusmayı, visseral refleks aktiviteyi ve sistemik opioid kullanımını azaltarak yan etki insidansını azaltmaktadır (24). Aksine çalışmamızda opioid eklenmemiş grup olan Grup L'de Grup LM ve LT'ye göre daha az bulantı kusma oranlarına rastlandı. Çalışmamızda opioid eklenen Grup LM ve LT'de görülen daha yüksek bulantı kusma oranlarının morfin ve tramadolün emetik potansiyelleri nedeniyle gelişmiş olabileceği düşünüldü.

Sonuç

Genel anestezi altında majör abdominal cerrahi geçiren olgularda postoperatif analjezi için HKA cihazı ile uygulanan

epidural levobupivakain, levobupivakain+morfin veya levobupivakain+tramadol uygulamalarının tümü etkin ve yeterli bir analjezi sağladı. Levobupivakain tüketiminin yalnızca levobupivakain kullanılan Grup L'de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu, ancak lokal anestetik tüketiminin tramadol eklenen grupta en az olduğu belirlendi. Bu farkın klinik olarak çok önemli olmadığı kanaatindeyiz. Postoperatif ağrı skorlarının morfin veya tramadol ilave edilen Grup LM ve Grup LT gruplarında Grup L'ye göre istatistiksel olarak önemli derecede düşük, hasta konforu skorlarının ise yüksek olduğu tespit edildi.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (22.03.2012; 5/10) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – H.Ü., Z.T.; Tasarım – Z.T.; Denetleme – F.K.; Kaynaklar – E.B., M.I.; Malzemeler – H.Ü., Z.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – F.K., E.B., M.I.; Analiz ve/veya Yorum – H.Ü., Z.T.; Literatür Taraması – H.Ü., F.K.; Yazıyı Yazan – H.Ü., F.K.; Eleştirel İnceleme – F.K., E.B., M.I.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Cukurova University School of Medicine (22.03.2012; 5/10).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – H.Ü., Z.T.; Design – Z.T.; Supervision – F.K.; Resources – E.B., M.I.; Materials – H.Ü., Z.T.; Data Collection and/or Processing – F.K., E.B., M.I.; Analysis and/or Interpretation – H.Ü., Z.T.; Literature Search – H.Ü., F.K.; Writing Manuscript – H.Ü., F.K.; Critical Review – F.K., E.B., M.I.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Yegül İ. Postoperatif Ağrı ve Tedavisi. 2.Baskı, İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993: 249-54.

- Ertekin C. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi: Yegül İ. Ed. Ağrı ve Tedavisi, 2. Baskı, İzmir:Yapım Matbaacılık. 1993: 1-17.
- Whiteside JB, Wildsmith JAW. Developments in local anaesthetic drugs. Br J Anaesth 2001; 87: 27-35. [\[CrossRef\]](#)
- Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı. İstanbul. Logos Yayıncılık Tic. AŞ. 2004: 643-48.
- Yücel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul. 2004: 7-68.
- Ionescu TI, Taverne RH, Houweling P, Schouten AN, Schimmel G, van der Tweel I, et al. A study of epidural morphine and sufentanil anesthesia for abdominal aortic surgery. Acta Anaesthesiol Belg 1989; 40: 65-77.
- Arkoosh VA, Sharkey SJ Jr, Norris MC, Isaacson W, Honet JE, Leighton BL. Subarachnoid labor analgesia. Fentanyl and morphine versus sufentanil and morphine. Reg Anesth 1994; 19: 243-6.
- Crews JC, Hord AH, Denson DD, Schatzman C. A comparison of the analgesic efficacy of 0.25% levobupivacaine combined with 0.005% morphine, levobupivacaine alone or 0.005% morphine alone for the management of postoperative pain in patients undergoing major abdominal surgery. Anesth Analg 1999; 89: 1504-9. [\[CrossRef\]](#)
- Whiteside JB, Wildsmith JAW. Developments in local anaesthetic drugs. Br J Anaesth 2001; 87: 27-35. [\[CrossRef\]](#)
- Bardsley H, Gritswood R, Watson N. The local anaesthetic activity of levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine (Marcaine): first clinical evidence. Expert Opin Invest Drug 1997; 6: 1883-5. [\[CrossRef\]](#)
- Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. Drugs 2000; 59: 531-79. [\[CrossRef\]](#)
- Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C. Extradural S (-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. Br J Anaesth 1998; 80: 289-93. [\[CrossRef\]](#)
- Erdine S (Eds). Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul. Gizben Matbaacılık. 2003: 1-62.
- Fan Y, Ji M, Zang L, Wang W, Yin Q, Xu J, et al. Comparison of epidural tramadol-ropivacaine and fentanyl-ropivacaine for labor analgesia: a prospective randomized study. Ups J Med Sci 2011; 116: 252-7. [\[CrossRef\]](#)
- Inanoglu K, Ozcengiz D, Gunes Y, Unlugenc H, Isik G. Epidural ropivacaine versus ropivacaine plus tramadol in postoperative analgesia in children undergoing major abdominal surgery: a comparison. J Anesth 2010; 24: 700-4. [\[CrossRef\]](#)
- Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. Can J Anaesth 1993; 40: 308-13. [\[CrossRef\]](#)
- Akkaya T, Bedirli N, Ceylan T, Matkap E, Gulen G, Elverici O, et al. Comparison of intravenous and peritonsillar infiltration of tramadol for postoperative pain relief in children following adenotonsillectomy. Eur J Anaesthesiol 2009; 26: 333-7. [\[CrossRef\]](#)
- Eti Z, Umuroğlu T, Takil A, Göğüş Y. The comparison of the effects and side effects of local anesthetic and opioid combinations in epidural patient controlled analgesia Agri 2005; 17: 34-9.
- Russell R, Reynolds F. Epidural infusion of low-dose bupivacaine and opioid in labour: Does reducing motor block increase the spontaneous delivery rate? Anaesthesia 1996; 51: 266-73. [\[CrossRef\]](#)
- Murdoch JAC, Dickson UK, Wilson PA. The efficacy and safety of three concentrations of levobupivacaine administered as a continuous epidural infusion in patients undergoing orthopedic surgery. Anesth Analg 2002; 94: 438-44. [\[CrossRef\]](#)

21. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thirlby RC, Rupp SM, Shine TS. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 757-65. [\[CrossRef\]](#)
22. Milanesi E, Bettinelli S, Pedferri M, Allegri M, Cavalloro F, Caramella F, et al. Epidural levobupivacaine: Its higher potency guarantees more efficacy and safety than ropivacaine to control postoperative pain? *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2004; 29: 90. [\[CrossRef\]](#)
23. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42: 891-903. [\[CrossRef\]](#)
24. Lin MC, Huang JY, Lao HC, Tsai PS, Huang CJ. Epidural analgesia with low-concentration levobupivacaine combined with fentanyl provides satisfactory postoperative analgesia for colorectal surgery patients. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2010; 48: 68-74. [\[CrossRef\]](#)