

Hasta kontrollü epidural analjezide bupivakin-fentanil ile bupivakin-morfinin karşılaştırılması*

Yavuz Gürkan**, Hakan Canatay**, Nur Baykara**, Mine Solak***, Kamil Toker****

SUMMARY

Comparison of bupivacaine-fentanyl versus bupivacaine-morphine for patient controlled epidural analgesia

Analgesic efficacy and possible side effects of bupivacaine-fentanyl (BF) and bupivacaine-morphine (BM) combinations for patient controlled epidural analgesia (PCEA) have been compared. Sixty ASA I-II patients who had PCEA following lower abdominal surgery were admitted to the study. Epidural catheter was inserted at the level of L₃₋₄ or L₄₋₅ following induction of general anesthesia. In Group BF epidural drug solution was prepared as bupivacaine 0.1 % and fentanyl 2 µg/ml. In Group BM, solution was prepared as bupivacaine 0.1 % and morphine 0.2 µg/ml. In both groups PCEA was set as; bolus dose: 4 ml, lock - out period: 20 minutes, 4 hour limit: 30 ml. VAS was measured at postoperative 1, 2, 3, 6, 9, 12 and 24th hours. In both groups adequate postoperative analgesia was provided. VAS score was higher in Group BF than Group BM at postoperative 12th hour ($p<0.05$). One patient in Group BF had unilateral motor block, one patient in Group BM had respiratory depression responding to i.v. naloxan administration. The incidence of pruritis was higher in Group BM than Group BF ($p<0.05$). Both treatment modalities provided adequate postoperative analgesia, but the risk of respiratory depression with opioid use should be considered.

Key words: Patient controlled epidural analgesia, morphine, fentanyl, respiratory depression

ÖZET

Hasta kontrollü epidural analjezide (HKEA) bupivakin-fentanil (BF) ile bupivakin-morfin (BM) kombinasyonlarının analjezik etkinlikleri ve muhtemel yan etkileri karşılaştırıldı. Alt batin operasyonu geçiren ve postoperatif HKEA uygulanan ASA I-II grubu 60 olgu çalışmaya alındı. Epidural kateter genel anestezi induksiyonunu takiben L₃₋₄ ya da L₄₋₅ seviyesinden takıldı. Grup BF olgularına epidural yoldan uygulanacak ilaç; bupivakin % 0.1 ve fentanil 2 µg/ml olacak şekilde hazırlandı. Grup BM olgularında ise ilaç bupivakin % 0.1 ve morfin 0.2 µg/ml olacak şekilde hazırlandı. Her iki grupta da HKEA bolus doz: 4 ml, kilitli kalma süresi: 20 dakika, 4 saatlik limit 30 ml olacak şekilde ayarlandı. VAS değerleri postoperatif 1, 2, 3, 6, 9, 12 ve 24. saatlerde kaydedildi. Her iki grupta da postoperatif dönemde etkin analjezi sağlanmıştır. VAS değerleri postoperatif 12. saatte Grup BF'de Grup BM'den daha yüksekti ($p<0.05$). Grup BF'de bir olguda tek taraflı motor blok, Grup BM'de ise bir olguda i.v. naloksan uygulamasına yanıt veren solunum depresyonu gelişti. Kaşıntı insidansı Grup BM'de Grup BF'den daha yüksekti ($p<0.05$). Her iki tedavi yöntemi de yeterli postoperatif analjezi sağlanmıştır, ancak epidural opioid uygulaması sırasında solunum depresyonu riski unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Hasta kontrollü epidural analjezi, morfin, fentanil, solunum depresyonu

(*) Bu çalışma 6. Ulusal Ağrı Kongresinde (İstanbul 2003) poster olarak sunulmuştur.

(**) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

(***) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Başvuru adresi:

Dr. Yavuz Gürkan, Kocatepe Mah., Nail Seymen Sitesi, C Blok, D:4, Kuruçeşme 41050, Kocaeli
Tel: (0533) 710 62 45 Faks: (0262) 226 99 96 e-posta:yavuzg@superonline.com

(*) This study is presented in 6th National Pain Congress, Istanbul 2003.

(**) Kocaeli University Faculty Medicine, Department of Anesthesiology, Assis. Prof., M. D.

(***) Kocaeli University Faculty Medicine, Department of Anesthesiology, Prof. M. D.

Correspondence to:

Yavuz Gürkan, M. D., Kocatepe Mah., Nail Seymen Sitesi, C Blok, D: 4, Kurucesme, 41050 Kocaeli, TURKEY
Tel: (+90 532) 710 62 45 Fax: (+90 262) 226 99 96 e-mail: yavuzg@superonline.com

Abdominal cerrahi sonrası erken mobilizasyon ve etkin analjezi sağlanması olguların daha hızlı rehabilitasyonları açısından önemlidir (Kehlet 1999a, Kehlet ve ark. 1999b, Bradshaw ve ark. 1998). Abdominal cerrahi sonrası, epidural analjezi yöntemlerinin ağrı tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır (Liu ve ark. 1995). Hasta kontrollü epidural analjezi (HKEA) postoperatif ağrı tedavisinde giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Hodgson ve Liu 2001, Liu ve ark. 1998).

Epidural analjezide opioidlerin lokal anesteziyle kombinasyonunun sinerjik antinösetif etki sağladığı gösterilmiştir (Niemi ve ark. 2001, Kaneko ve ark. 1994, Dahl ve ark. 1992). Bu tür kombinasyonlar her iki ilaç grubunun da daha düşük dozlarda uygulanabilmesine izin verirken, bu durum yan etki profilleri farklı olan bu ilaçlara bağlı olası yan etkilerin şiddetini ve görülme sıklığını azaltır (Niemi ve ark. 2001). Bunun yanı sıra epidural opioidler ile lokal anestezi arasındaki sinerjik etki, opioid ihtiyacını ve dolayısı ile solunum depresyonu riskini azaltmaktadır (Kaneko ve ark. 1994). Bu nedenle postoperatif epidural ağrı tedavisinde lokal anestezi-opioid kombinasyonu pek çok klinikte en sık tercih edilen uygulamadır (Kampe ve ark. 2002, Kehlet ve ark. 1999).

Bu çalışmanın amacı postoperatif ağrı tedavisinde bupivakain-fentanil kombinasyonu ile bupivakain-morfin kombinasyonunun analjezik etkinliğini ve aynı zamanda bu kombinasyonların muhtemel yan etkilerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metot

Hastane etik kurulu ve bilgilendirilmiş olgu onayı alındıktan sonra kliniğimizde rekto-sigmoid bölge tümörü nedeni ile "low anterior rezeksiyon" operasyonu sonrası HKEA uygulanacak 18-60 yaşları arası ASA I-II 60 olgu çalışmaya alındı. Kullanılan ilaçlara alerjisi olanlar, sözlü iletişim kurulmakta zorluk çekilen, ya da halen opioid içeren bir tedavi görmekte olan olgular çalışma dışı bırakıldılar.

Genel anestezi induksiyonu thiopental 5-7 mg/kg ve fentanil 1 µg/kg uygulanması ile sağlandı. Kas gevşetici olarak vekuronium 0.1 mg/kg dozunda uygulandı. Epidural kateter hastalara genel anestezi induksiyonunu takiben lateral dekübitus pozisyonunda L₃₋₄ ya da L₄₋₅ aralığından olgudan sorumlu anestezi uzmanlarından takıldı ve kateter epidural aralıkta 4-5 cm kalacak şekilde tespit edildi. Genel anestezi izofluran ve 2:1 oranında N₂O:O₂ karışımı ile sağlandı. Epidural test dozu operasyon bittikten ve olgu derlenme odasına alındıktan sonra içerisinde 15 µg adrenalin içeren 3 ml % 2 lido-

kain ile yapıldı. Olgular randomize ve prospektif olarak iki gruba ayrıldılar. Bupivakain-fentanil grubu (Grup BF) olgularına epidural yoldan uygulanacak ajan; bupivakain % 0.1 ve fentanil 2 µg/ml olacak şekilde hazırlandı. Bupivakain-morfin grubu (Grup BM) olgularına ise bupivakain % 0.1 ve morfin 0.2 mg/ml olacak şekilde hazırlandı. Her iki grupta da HKA bolus doz: 4 ml, kilitli kalma süresi: 20 dakika, 4 saatlik limit 30 ml olacak şekilde ayarlandı. Postoperatif dönemde genel cerrahi servisinde, mevcut HKEA'ya rağmen ağrı skorları 4 ve üzerinde olan olgulara 50 mg tramadol i.v. uygulandı.

Operasyon öncesinde HKA planlanan her olguya rutin olarak HKA cihazı ve 10 cm VAS (Vizüel Analog Skala) cetveli (0: hiç ağrı yok, 10 en dayanılmaz ağrı olacak şekilde) anlatıldı. Postoperatif dönemde HKEA en az 48 saat süreyle kullanıldı.

Postoperatif 1, 2, 3, 6, 9, 12 ve 24. saatlerde, bir anestezi asistanı tarafından hastaların VAS skorları kaydedildi. Bu dönemde hastalar aynı zamanda motor blok, sedasyon düzeyi, solunum sayısı, kan basıncı, kalp tepe atımı, epidural ilaç tüketimi, bulantı, kusma, kaşıntı ve olası diğer yan etkiler açısından takip edildiler. Solunum sayısının onun altında olması solunum depresyonu olarak kabul edildi ve bu olgularda HKEA sonlandırıldı. Postoperatif dönemde motor blok, Bromage motor blok skalası (0: motor blok yok, 1: kalçada motor blok var, 2: kalça ve dizde motor blok var, 3: kalça, diz ve ayak bileğinde motor blok var) kullanılarak değerlendirildi. Sedasyon düzeyi Ramsay sedasyon skoru (1:tamamen uyanık ve oryante, 2: uykuya meyilli, 3: gözleri kapalı, sözlü uyaran ile açıyor, 4: gözleri kapalı, hafif fiziksel uyaran ile açıyor, 5: gözleri kapalı, hafif fiziksel uyaran ile açmıyor) ile takip edildi.

Veriler ortalama ± SD ve medyan olarak sunuldu. İstatistik analizlerde Student's t ve Ki-kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Her iki grupta da hastaların demografik verileri ve gerçekleştirilen operasyonlar benzerdi (Tablo 1). Postoperatif ortalama ilaç tüketimi Grup BF'de (78 ml) Grup BM'den (47 ml) daha fazlaydı ($p < 0.05$). VAS değerleri postoperatif 6, 9, 12 ve 24. saatlerde Grup BF'de Grup BM'den daha yüksekti, ancak bu fark sadece postoperatif 12. saatte istatistiksel anlamlılığa ulaştı (Tablo 2) ($p < 0.05$). Grup BF'de tedavinin 24. saatinde toplam 28 ml ilaç kullanan 51 yaşında bir bayan hastada tek taraflı hipostezi ve motor blok gelişmesi üzerine tedavi

Tablo 1: Hastaların demografik verileri.

	Grup BF	Grup BM
Yaş (yıl)	50 ± 10	50 ± 12
ASA (I/II)	16 /14	15 / 15
Cinsiyet (E/K)	12 / 18	13 / 17
Kilo (kg)	73 ± 11	72 ± 12
Boy (cm)	169 ± 5	172 ± 4
Cerrahi süre (dak)	360 ± 45	350 ± 60

Veriler ortalama ve standart sapmadır.

Tablo 2: Postoperatif dönemde ağrı skorları (VAS).

	1. st	2. st	3. st	6. st	9. st	12. st	24. st
Grup BF	6.0 ± 2.5	5.0 ± 2.0	3.6 ± 2.7	2.8 ± 2.6	2.3 ± 2.0	1.9 ± 2.0*	1.6 ± 2.0
Grup BM	6.2 ± 3.8	5.2 ± 3.2	3.6 ± 2.7	2.2 ± 2.8	1.4 ± 2.5	0.8 ± 1.4	1.0 ± 1.3

Veriler ortalama ve standart sapmadır. * Postoperatif 12. saatte VAS değeri Grup BF'de Grup BM'den daha yüksekti ($p<0.05$).

sonlandırıldı. Bu hastada HKEA sonlandırıldıktan sonra motor blok ve hipoestezinin kendiliğinden ortadan kalktığı gözlemlendi. Grup BM'de ise postoperatif 9. saatte solunum sayısı 16 olan ve toplam 28 ml ilaç kullanan 65 yaşındaki bir erkek hastanın uykuya meyilli olması ve sedasyon skorunun 3 olması üzerine HKEA sonlandırıldı. Postoperatif 12. saatte apne gelişen bu hastaya 0.4 mg naloksan i.v. yapılmasını takiben hastanın bilincinin açıldığı ve solunumun düzeldiği gözlemlendi. Yakın gözlem amacı ile yoğun bakım ünitesine alınan hastaya 45. dakikada naloksan uygulaması tekrarlandı. Bu hasta 24 saat yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Yoğun bakım ünitesinde solunum depresyonu nedeni ile takip edilen hasta dışında hiçbir hastada solunum sayısı 10'un altına düşmedi. Kaşıntı şikayeti olan hastaların sayısı Grup BM'de Grup BF'den daha fazlaydı (Tablo 3) ($p<0.05$).

Tartışma

Epidural yöntem sağladığı etkin analjezi nedeni ile majör abdominal cerrahide sık tercih edilen bir uygulamadır. Epidural morfin-bupivakain infüzyonunun abdominal aort cerrahisi operasyonu geçiren hastalarda i.v. hasta kontrollü morfin uygulamasına oranla daha etkili analjezi sağladığı gösterilmiştir (Boylan ve ark. 1998). Hasta kontrollü teknikler geleneksel yöntemlere oranla daha küçük bolus dozlar uygulanmasını, daha iyi titrasyon ve daha etkin analjezi elde edilmesini sağlamaktadırlar. Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hasta kontrollü epidural analjezinin infüzyon ve bolus tekniklerine oranla daha iyi analjezi, daha iyi

hasta memnuniyeti ve ek ilaç ihtiyacında azalma sağladığını göstermişlerdir (Liu ve ark. 1998).

Epidural opioid uygulamalarında en önemli yan etki solunum depresyonudur. Lomber epidural morfin uygulamasını takiben morfin rostral migrasyon sonucu beyin sapında solunum merkezine ulaşarak solunum depresyonuna neden olmaktadır (Bromage ve ark. 1982). Lomber bölgeden uygulanan morfinin sefal yöndeki hareketi nedeni ile yaklaşık 4-6 saat sonra solunum depresyonu gelişir. İleri yaştaki kanser hastalarında epidural bupivakain % 0.1 ve morfin 0.1 mg/ml kombinasyonunun 6-9 ml/saat infüzyonunda emniyetli ve etkin analjezi sağlandığı gösterilmiştir (De Leon-Casasola ve ark. 1994). Prospektif olarak 4227 hastada sadece 3 hastada naloksan uygulaması gerektiren solunum depresyonu bildirilmiştir. Ready ve arkadaşları 1106 olguda sadece 2 olguda naloksan gerektiren solunum depresyonu geliştiğini bildirmişlerdir (Ready ve ark. 1991). Ancak bu geniş sayılı olgu serilerinde yakalanmamış subklinik solunum depresyonu episodlarının olması muhtemeldir. Postoperatif dönemde epidural bo-

Tablo 3: Epidural tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar.

	Grup BF	Grup BM
Bulantı	16	19
Kusma	12	14
Kaşıntı	4	20*
Solunum depresyonu	-	1
Motor blok	1	-

*Kaşıntı insidansı Grup BM'de Grup BF'den daha fazlaydı ($p<0.05$).

lus morfin uygulamaları ile infüzyon yöntemine oranla daha fazla solunum depresyonu gelişebileceği bildirilmiştir (Nozaki-Taguchi ve ark. 1993). Bizim çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması solunum depresyonu insidansı hakkında kesin sonuçlara ulaşılmasını engellemektedir. Ancak yine de bir hastada ciddi bir solunum depresyonu gelişmesi uyguladığımız dozlarda bu riskin gözardı edilemeyecek kadar önemli olduğunu düşündürmektedir. Solunum hızındaki değişikliklerin opioidlere bağlı solunum depresyonunu göstermekte yeterince spesifik olmayabilecekleri gösterilmiştir (Bailey ve ark. 1993, Nozaki-Taguchi ve ark. 1993, Etches ve ark. 1991). Bizim olgumuzda olduğu gibi sedasyon düzeyindeki değişiklikler solunum depresyonunun ön habercisi olabilir, bu hastalarda kan gazı analizi solunum depresyonunun değerlendirilmesinde değerli bir monitör olabilir. Solunum depresyonu açısından daha düşük morfin konsantrasyonlarının bupivakain ile kombinasyon halinde analjezik etkinlik ve yan etkiler açısından araştırılması gerektiğine inanıyoruz.

Opioidlerin önemli yan etkilerinden birisi ise idrar retansiyonudur. Bu çalışmaya alınan hastalarda postoperatif takip amacıyla üretral kateter olduğu için bu iki farklı tedavinin idrar retansiyonu üzerine etkisi değerlendirilememiştir.

Postoperatif analjezide bupivakain-opioid kombinasyonunun taburcu olmayı dahi geciktirecek oranda motor bloğa neden olabileceği bildirilmiştir (Niemi ve ark. 2001). Bunun yanı sıra tek taraflı bloklarda kateterin 1 cm geri çekilmesi ya da gerektiğinde yeniden takılması denenebilir. Lokal anesteziğin konsantrasyonlarının azaltılması da motor blok riskini azaltacaktır. Epidural morfin uygulamasının uzun süreli analjezik etkinliği ilaç tüketimini önemli oranda azalmaktadır. Bu durum epidural bupivakainine bağlı motor blok gelişme riskinin azalmasına neden olmaktadır.

Epidural morfin bupivakain uygulaması ile fentanil bupivakain uygulamaları karşılaştırıldığında morfin grubunda bulantı ve kaşıntı insidansı daha yüksek bulunmuştur (Özalp ve ark. 1998). Bizim çalışmamızda ise bulantı ve kusma şikayeti olan hastaların sayısı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber bupivakain morfin grubunda daha fazla idi. Bizim çalışmamızda da kaşıntı şikayeti yine bupivakain-morfin grubunda daha fazlaydı ($p < 0.01$).

Postoperatif hasta kontrollü analjezide her iki tedavi yöntemi de yeterli analjezi sağlamıştır, ancak epidural opioid uygulaması sırasında solunum depresyonu olasılığı akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

- Bailey P. L., Rhondeau S., Schafer P. G., Lu J. K., Timmins B. S., Foster W., Pace N. L., Stanley T. H.: Dose response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 49-59.
- Boylan J. F., Katz J., Kavanagh B. P., Klinck J. R., Cheng D. C., DeMajo W. C., Walker P. M., Johnston K. W., Sandler A. N.: Epidural bupivacaine-morphine analgesia versus patient-controlled analgesia following aortic surgery. *Anesthesiology* 1998; 89: 585-593.
- Bradshaw B. G., Liu S. S., Thirlby R. C.: Standardized perioperative care protocols and reduced length of stay after colon surgery. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 501-506.
- Bromage P. R., Camporesi E. M., Durant P. A., Nielsen C. H.: Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology* 1982; 56: 431-436.
- Dahl J. B., Rosenberg J., Hansen B. L., Hjortso N. C., Kehlet H.: Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 1992; 74: 362-365.
- De Leon-Casasola O. A., Parker B., Lema M. J., Harrison P., Massey J.: Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4227 surgical cancer patients. *Anesthesiology* 1994; 81: 368-375.
- Etches R. C., Sandler A. N., Lawson S. L.: A comparison of the analgesic and the respiratory effects of epidural nalbuphine or morphine in postthoracotomy patients. *Anesthesiology* 1991; 75: 9-14.
- Hodgson P. S., Liu S. S.: A comparison of ropivacaine with fentanyl to bupivacaine with fentanyl for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 2001; 92: 1024-1028.
- Kampe S., Kiencke P., Krombach J., Cranfield K., Kasper S. M., Diefenbach C. Current practice in postoperative analgesia: A German Survey. *Anesth Analg* 2002; 95: 1767-1769.
- Kaneko M., Saito Y., Kirihara Y., Collins J. G., Kosaka Y.: Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology* 1994; 80: 137-150.
- Kehlet H.: Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am* 1999a; 79: 431-443.
- Kehlet H., Mogensen T.: Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 1999b; 86: 227-230.
- Liu S. S., Allen H. W., Olsson G. L.: Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-1506.
- Liu S. S., Allen H. W., Olsson G. L.: Patient controlled epidural analgesia with bupivacaine and fentanyl on hospital wards: prospective experience with 1030 surgical patients. *Anesthesiology* 1998; 88: 688-695.
- Niemi G., Breivik H.: Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low-dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 221-232.
- Nozaki-Taguchi N., Oka T., Kochi T., Taguchi N., Mizuguchi T.: Apnea and oximetric desaturation in patients receiving epidural morphine after gastrectomy: A comparison of intermittent bolus and patient controlled administration. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21: 292-297.
- O'Higgins F., Tuckey J. P.: Thoracic epidural anaesthesia and analgesia: United Kingdom practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1087-1092.
- Ozalp G., Guner F., Kuru N., Kadiogullari N.: Postoperative patient-controlled epidural analgesia with opioid bupivacaine mixtures. *Can J Anaesth* 1998; 45: 938-942.
- Ready L. B., Loper K. A., Nessly M., Wild L.: Postoperative epidural morphine is safe in the surgical ward. *Anesthesiology* 1991; 75: 452-456.