

DERLEME / REVIEW

POSTTORAKOTOMİ AĞRI YÖNETİMİ

POSTTHORACOTOMY PAIN MANAGEMENT

Tarık PURTULOĞLU, Ali SIZLAN, Abdülkadir ATIM

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., Ankara

Gülhane Military Medical Faculty, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

ÖZET

Torakotomi sonrası etkin ağrı tedavisi, bozulan akciğer fonksiyonlarının düzeltilerek çok ciddi olabilen pulmoner komplikasyonlardan kaçınmayı sağlamakta olup aynı zamanda stres yanıtın azaltılmasında, mortalite ve morbidite üzerinde de diğer majör cerrahilere göre çok daha etkindir. Pulmoner fonksiyonlardaki iyileşmenin gecikmesi 24–72 saate kadar sürebilmekte hatta bu süreç bir haftaya kadar uzayabilmektedir. Bu fonksiyon kaybının yanında göğüs duvarı mekanikleri de değişmekte, etkisiz göğüs genişlemesi atelektazi, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, hipoksemi ve enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Etkin ağrı tedavisi sayesinde derin solunumla fonksiyonel rezidüel kapasitenin sürdürülmesi, etkili öksürüğün yapılabilmesi, erken mobilizasyon ile daha hızlı iyileşme ve daha kısa hastanede kalış süresi sağlanabilmektedir.

Bu uygun tedavi sürecini sağlayan en etkin ağrı tedavi yöntemi halen yaygın şekilde "gold standart" olarak kabul edilen torakal epidural analjezidir. Bazı otoriteler tarafından paravertebral bloğun en az torakal epidural analjezi kadar etkin olduğu, hatta daha fazla avantajlarının da bulunduğu inanılmaktadır.

Bununla birlikte ağrı yönetiminde benimsenen tek yöntemin yeterli olmadığı, sürecin sözlü bilgi aktarımı gibi preemptif yöntemlerle başlayan, peroperatif tekniklerle devam eden ve postoperatif rehabilitasyonu da kapsayan multimodal bir yaklaşım kullanımının en akılcı ve uygun yöntem olacağı da şüphesizdir.

ANAHTAR KELİMELELER: Torakotomi, Postoperatif Analjezi, Rejyonel Teknikler

SUMMARY

Thoracotomy pain relief is a serious obstacle to the development of severe pulmonary complications while allowing the improvement in lung function deteriorated after the operation. At the same time reducing the stress response, it is more effective than other major surgeries on morbidity and mortality. Improvement in pulmonary function can be delayed until 24-72 hours even this process can take up to a week. In addition to this loss of function, the mechanics of the chest wall is changing, ineffective breast enlargement lay the groundwork for atelectasis, ventilation/perfusion mismatch, hypoxemia, and infections. Through the effective treatment of pain maintaining functional residual capacity with deep breathing, effective coughing can be made, with early mobilization faster recovery and shorter hospital stay can be achieved.

The most effective method of pain treatment that providing the this appropriate courses of treatment is thoracal epidural analgesia which is still widely accepted as the "gold standard". By some authors are also believed that paravertebral block at least as effective as thoracal epidural analgesia, even in the presence of more advantages.

However, in management of pain the adopted only one method is not enough, It is doubtless that the use of a multimodal approach which is beginning with preemptive methods such as verbal knowledge transfer, continuing with peroperative techniques and including postoperative rehabilitation will be the most rational and convenient method.

KEY WORDS: Thoracotomy, Postoperative Analgesia, Regional Techniques

GİRİŞ

Torakotomi sonrası etkin ağrı yönetimi; sadece ağrı tedavisi sağlamanın ötesinde torasik cerrahi sonrası akciğer fonksiyonlarının değişmesi nedeniyle oluşabilecek ciddi pulmoner komplikasyonların ve stres yanıtın azaltılarak, mortalite ve morbiditeyi diğer majör cerrahilere göre daha fazla etkilemesi açısından çok daha önemlidir (1, 2).

Torakotomilerde diğer majör cerrahilerden farklı olarak pulmoner fonksiyonların iyileşmesindeki gecikme genellikle 24-72 saate kadar sürebilmekte hatta bu süreç bir haftaya kadar uzayabilmektedir (2, 3). Bu cerrahilerde yoğunlukla oluşan akciğer doku ve pulmoner fonksiyonların kaybının yanında ağırlı kesi yeri nedeniyle göğüs duvarının mekanikleri de değişmektedir. Et-

kisiz göğüs genişlemesi atelektazi, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, hipoksemi ve enfeksiyona neden olabilmektedir (1, 4, 5). Bu nedenlerden dolayı derin solunumla fonksiyonel rezidüel kapasitenin sürdürülebilmesi, etkili öksürük ve erken mobilizasyon ile sekresyonların temizlenebilmesi, bunlara bağlı olarak da daha hızlı iyileşme ve daha kısa hastanede kalış süresi sağlanması gerekli olan etkin ağrı tedavisinin önemini daha da artırmaktadır.

Etkin ağrı kontrolünün, gelişebilecek olan Posttorakotomi Ağrı Sendromu (PAS)'nu da engelleyebildiği belirtilmektedir (6, 7, 8). Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği, PAS'nu "ağrının tekrar ortaya çıkması veya iki aydan fazla sürmesi" şeklinde tanımlamaktadır. Bazı kaynaklara göre ise ağrının 5 seneye kadar devam edebildiği bildirilmektedir (9, 10). Bu ağrının sıklıkla cerrahi insizyon sırasında kostaların çekilmesi, ekartör yerleştirilmesi ve cerrahi sahanın dikilmesi sırasındaki interkostal sinir yaralanmaları nedeniyle oluşabildiği bildirilmektedir (11, 12, 13, 14). Landreneau ve ark. PAS'nun travma sonrası interkostal nörinom, kot kırıkları, kostokondrit, kostokondral dislokasyon, lokal tümör rekürrensleri, plörezi yada lokal enfeksiyonlar sonucunda da görülebileceğini bildirmişlerdir (15). Bu sendrom %44-67 oranında görülmekle birlikte ancak hastaların %25'inde şiddetli ağrı yakınması mevcuttur (16, 17). Kronik Posttorakotomi Ağrısı veya Posttorakotomi Ağrı Sendromu kesi bölgesine lokalize, devamlı bir hassasiyet, yanma veya ağrı şeklinde tanımlanmaktadır (1, 11, 16). Video-Assist Thorakal Cerrahi (VATS) minimal, invazif bir yaklaşım olup postoperatif ağrıyı da anlamlı derecede azaltmaktadır fakat kronik rahatsızlıkların bu vakalarda da %63 oranında gelişmekte olduğu bildirilmektedir (2). Hastalığın kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla görüldüğü ve daha çok multimodal analjezi yaklaşımlarından iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

Torakotomilerde pek çok duysal afferent uyarı meydana geldiği için ağrı kontrolünü oluşturmak nispeten daha zordur çünkü tek analjezik teknik bu kaynakların tümüne uygulanamaz (Tablo-I). En ideal seçim hastaların bireysel farklılıklarına, cerrahi farklılıklara, mevcut sistemlere (ekipmanlar, monitörler, hemşire desteği vb.)

Tablo-I. Posttorakotomi Ağrı Kaynakları.

Posttorakotomi Ağrı Kaynağı	Duysal Afferent
Kostalar	İnterkostal sinirler 4 - 6
Göğüs tüpü	İnterkostal sinirler 5 - 8
Mediastinal Pleura	Vagus siniri
Diafragmatik Pleura	Frenik sinir
Aynı taraftaki omuz	Brakial plexus

bağlı olarak belirlenmelidir. İdeal posttorakotomi ağrı tedavisi tekniği 3 sınıf ilacı içermelidir. Opioidler, NSA-İİ'lar ve Lokal Anestezikler. Bunların haricinde krioaanaljezi, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve antikonvülzan gabapentin uygulamaları makul olanlardır (2).

Torakotomi sonrası oluşan akut ağrının genellikle hastaların %50'sinde bir haftada, %20'sinde ise 2 haftada geçmesi beklenmektedir (15). Ağrı tedavisi etkin şekilde preoperatif bilgilendirmeye başlamalıdır. İyi bilgilendirilmiş hastaların, bilgilendirilmeyenlere göre daha az analjezik ihtiyacı olduğu da tespit edilmiştir (18).

Etkin ağrı kontrolünün sağlanamadığı vakalarda öksürme ve derin solunumun uygun şekilde yapılamaması sonucu yüzeysel ve takipneik solunum oluşarak küçük hava yollarının kapanmasına neden olmakta ve intrapulmoner şantlar oluşarak hipoksi gelişebilmektedir. Doku oksijenizasyonu bozulduğunda atelektaziler ve derin ven trombozu gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmekte, mobilizasyon gecikerek hastanede kalış süresinin de artmasına neden olmaktadır (19, 20). Plazmada ağrı nedeniyle oluşan katekolamin düzeylerindeki artış sistemik vasküler direncin, kalp yükünün ve miyokard oksijen tüketiminin artmasına neden olmaktadır. Bu durum özellikle koroner arter hastalığı olanlarda mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır (15). Posttorakotomi solunumsal komplikasyonların sıklığı en düşük oranda tedavilerinin etkin şekilde uygulanması nedeni ile son dekatta < %10 daha azalmış ancak kardiyak komplikasyonların sıklığı ise değişmemiştir (2, 21).

Ağrı, mevcut veya potansiyel doku hasarıyla birlikte olan, hoş olmayan duysal ve emosyonel deneyim olarak tarif edilebilir. Lokal doku hasarı inflamasyona ve uyarının santral nervöz sistemde yayılmasına neden olmaktadır. Bu uyarı, uyarıcı N-metil D-aspartat (NMDA) ve inhibe edici (opiyat) yollar tarafından modüle edilir. Ağrı spinal kordu aşırı uyarmakta ve sonuçta algılanan ağrı seviyesinin artmasına neden olmaktadır. Bu süreç santral sensitizasyon veya "wind-up" fenomen olarak bilinir. Bu uyarılar afferent C lifleri boyunca uzanır ve NMDA reseptörlerine doğru glutamat ve aspartat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salınmasına neden olur (22, 23, 24). Elektrofizyolojik hayvan çalışmaları göstermiştir ki zararlı uyarı öncesi verilen düşük doz morfin spinal kordun aşırı uyarılmasını baskılamakta ancak uyarı sonrası verilen dozlar uyarıyı tamamen köreltememektedir (25). Bu nedenle NMDA antagonistleri (ketamin, deksmetorfan vb.) preemtif analjezi için mantıklı adaylardır (26).

Operasyon süresince kullanılan opioid ilaveli veya ilavesiz genel anestezi ve kullanılan rejyonal teknikler

postoperatif dönemdeki analjezik ihtiyacını etkilemektedir (27). Rejyonal anestezi altında kord, cerrahi sahadan gelen uyarıları almaz. Lokal anestezipler myelinsiz C liflerindeki yoğun sinir uyarılarını bloke eder ve spinal kord dorsal boynuzda refleks uyarılmanın genişleyerek yayılmasını önler. Opioidlerin yüksek dozları bile tek başlarına wind-up fenomeninin oluşmasını engelleyemezler veya etkin şekilde karşı koyamazlar (28).

Postoperatif peryotta da çeşitli ağrı kontrol yöntemleri kullanılabilmektedir. Genel olarak torakotomi sonrası ağrı yönetiminde kullanılan yöntemler şunlardır;

1. Sistemik Analjezikler
2. Nöroaksiyel Opioidler ve Lokal Anestezipler
 - a. Epidural yol
 - b. İntratekal yol
3. Rejyonal Analjezik Teknikler
 - a. İnterkostal sinir blokları ve kateterler
 - b. İnterplevral kateterler
 - c. Paravertebral sinir blokları ve kateterler
4. Adjuvan Tedaviler; TENS, Krioanaljezi vb.

Bu uygulamalardan torakal epidural analjezi "gold" standart olarak kabul edilmektedir (5, 29, 30). Bu teknik ile benzer etkinlikte kabul edilen diğer bir teknik paravertebral blok uygulamasıdır (30). Bu teknikler başarısız olursa veya çeşitli nedenlerden dolayı uygulanması kontrendike ise alternatif uygulamalar interkostal sinir blokları, intratekal opioid uygulamaları ve henüz gelişme aşamasında olan ve sonuçları çelişkili olarak değerlendirilen interplevral analjezi sayılabilmektedir (30). Avustralya'daki 27 hastanede uygulanan ağrı tedavi metodlarının etkinliğini araştıran bir çalışmada ise epidural analjezinin en sık kullanıldığı, sonrasında ise sıklıkla iv hasta kontrollü analjezi ve hemşire kontrollü i.v. opioid infüzyonlarının kullanıldığı krioanaljezi, interplevral blokaj, paravertebral blokaj, subaraknoid infüzyon, ketamin ve TENS uygulamalarının ise seyrek olarak kullanıldığı tespit edilmiştir (6). Bu çalışmada ayrıca kullanıcıların %79 oranında epidural analjeziyi seçtikleri %21 oranında ise i.v. PCA'yı en iyi yöntem olarak kabul ettikleri belirlenmiştir (6).

Opioidler ve lokal anestezipler postoperatif ağrı kontrolünde tek başlarına veya kombinasyon olarak yaygın şekilde sistemik, rejyonal veya lokal olarak kullanılan ana farmakolojik ajanlardır. Ketorolak, tromadol, COX-2 inhibitörleri ve ketamin diğer potansiyel alternatif veya adjuvan olarak kullanılan faydalı preparatlardır. İki ilacın kombine edilmesi hem analjezi kalitesini arttıracak hem de ilaçların yan etkilerini minimize edecektir. Genel olarak kullanılan bu ilaçların yan etkileri Tablo-II'de gösterilmiştir (1).

Tablo-II. Analjezik İlaçların Yan Etkileri

İlaçlar	Yan Etkiler
Opioidler	Solunum depresyonu
	Bulantı ve kusma
	Kaşıntı
	Üriner retansiyon
Lokal anestezipler	Nöbetler
	Hipotansiyon
	Kardiyak disritmiler
Ketorolak	Renal bozukluklar
	Platelet fonksiyon bozukluğu
	Gastrointestinal kanama
COX-2 inhibitörleri	Minimal yan etkiler
Ketamin	Halüsinasyonlar
	Deliryum
	Katekolamin salınımına bağlı hipertansiyon ve taşikardi
	İntrakranial basınç artması
	Sekresyonlarda artış

SİSTEMİK ANALJEZİ

Opioidler

Sistemik opioidler ağrı kontrolünü etkili bir şekilde sağlayabilirler fakat öksürük ve hareket ile oluşan ağrı komponenti belli bir plazma ilaç seviyesi gerektirir ki bu da pek çok hastada sedasyon ve hipoventilasyon oluşturabilmektedir. PCA kullanıldığında bile ağrı kontrolü genellikle zayıftır ve hastaların serum opioid seviyesi tedavi edici seviyenin altına düştüğünde uyku düzenleri kesintiye uğrayabilmektedir. Cuschieri ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ameliyat sonrası im opioid uygulanan hastalarda pulmoner komplikasyonların görülme oranı %64, epidural analjezi uygulananlarda ise %24 olarak bulunmuştur (15, 31). Genel olarak ameliyat sonrası analjezi için kullanılan eş opioid doz oranları intratekal, epidural ve sistemik uygulamalar için 1:10:100 olarak belirtilmektedir. Uygulama yollarına göre ise eş analjezik dozlar Tablo-III'de gösterilmiştir.

Tablo-III. Opioidlerin uygulama yollarına göre eş analjezik dozları

Opioid	Uygulama yolu	Eş analjezik doz
Morfin	Parenteral	10 mg
	Oral	30 mg
Meperidin	Parenteral	75 mg
	Oral	300 mg
Fentanil	Parenteral	100 µg
	Oral	-

Non-steroidal Anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ):

NSAİİ'lar analjezik ve antiinflamatuar etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek gösterirler. Bunun yanında platelet fonksiyonlarını azaltırlar, gastrik

erezyonlar, artmış bronşial reaktivite ve renal fonksiyonlarda azalma da oluşturmaktadırlar. Bilhassa yaşlı, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda genel olarak kullanım dozunun 1/3 veya 1/2 oranında azaltılması, özellikle kardiyovasküler sistem hastalıklarında koksib grubu ilaçlardan kaçınılması önerilmektedir (32). COX enzim sisteminde aslında COX-1 ve COX-2 alt komponentlerin olduğu tespit edilmiş ve bu enzimleri farklı oranlarda veya tek tek bloke edebilen ilaçlar geliştirilmiştir. En son tespit edildiği bildirilen COX-3 komponenti üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

COX-1 selektif inhibitörlerine örnek olarak asetil salisilik asit, indometazin, proksikam, tolmetin verilebilirken bunlar trombosit fonksiyonları ile etkileşerek üst gastrointestinal ve cerrahi prosedürlerdeki kanama riskini artırırlar.

Her iki enzim sistemini yaklaşık olarak eşit oranda etkileyen analjeziklere örnek naproksen, ibuprofen ve diklofenaktır.

COX-2 selektif inhibitörlerine örnek olarak ise etodolak, meloksikam, nimesulid ve koksibler (rofekoksib, valdekoksib, selekoksib vb.) verilebilir.

NSAİİ'ler torakotomi sonrası tek başlarına ağrı kontrolü için yeterli olmamakla birlikte daha çok opioidlerle kombine olarak veya opioidlerin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Torakotomi sonrası opioidlerle kombine kullanıldığında opioid dozunu > %30 oranında azaltabilmekte ve postoperatif sıklıkla bulunan aynı taraf omuz ağrısını geçirmekte özellikle faydalıdır. Bu omuz ağrısının büyük bir oranda muskuloskeletal kaynaklı olduğu, sistemik opioidler veya epidural analjeziyle zayıf bir şekilde kontrol edilebildiği bildirilmektedir (2). Bir NSAİİ olan asetaminofen zayıf bir COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapmaktadır. Oral veya rektal olarak günde 4 g uygulanan dozu omuz ağrısının tedavisinde oldukça etkilidir ve diğer NSAİİ'lara göre toksisitesi de daha düşüktür (2).

NSAİİ'lardan meloksikam gibi nispeten daha yeni olanlar COX-2 iso-enzimini daha potent olarak inhibe etmekte olup gastrointestinal yan etkileri ve platelet inhibisyonları daha azdır. Böbrek emniyeti açısından diğer NSAİİ'lar genelde eşit olarak görülmektedir (2).

COX-2 selektif inhibitörlerinden rofekoksibin kardiyovasküler ciddi yan etki potansiyelinin bulunduğu yönündeki araştırmalar nedeniyle üretici firması tarafından dünya genelinde piyasadan çekilmiş olup valdekoksibin ise Food and Drug Administration (FDA) tarafından satışı yasaklanmıştır. Günümüz itibarıyla koksib grubunun diğer üyelerinden biri olan selekoksib hakkında ise bu tip bir işlem bulunmamasına rağmen FDA tarafından prospektüs bilgileri genişletilerek ciddi uyarıların kon-

ması sağlanmış olup bu ilacın da kullanımı buna rağmen tartışılmaya devam etmektedir.

Ketamin:

Akut ağrıdaki etkisi iyi bilinmekte ve torasik cerrahide yardımcı ilaç olarak başarıyla kullanılmaktadır. Ketamin düşük dozda iv infüzyon şeklinde uygulanabilir ve diğer tedavilere dirençli veya genel tekniklerin kontrendike olduğu vakalarda faydalı olabilir (33). Suzuki ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada torakotomi sonrası çok küçük doz ketamin infüzyonu (0,05 mg kg⁻¹ sa⁻¹) morfin ve ropivakain analjezisi sırasında ek analjezik olarak uygulanmıştır. Torakotomi sonrası akut veya kronik ağrıda ağrının azaldığı tespit edilmiştir. Teoride ketamin opioid toleransını azaltmakta veya analjezik etkisini artırmaktadır. Ketamin ile psikometrik etkiler mümkündür ve daima endişe vericidir fakat subanestezik dozlarla nadir görülür ve bu çalışmada düşük doz ketamin infüzyonu ile hiçbir komplikasyon görülmemiştir (34).

Gabapentin (Neurontin):

Gabapentin bir antikonvülzan olmakla birlikte nöropatik ağrı tedavisinde başarılı bir şekilde kullanıldığı belirtilmektedir (35, 36). Etki mekanizmasının nöropatik ağrı gelişmesine karışmış olan dorsal boynuz hücrelerindeki Ca⁺⁺ ion kanallarının bozulması olduğu ileri sürülmüştür (37). Silhoe ve ark.'nın torasik cerrahi sonrası yaptığı bir çalışmada gabapentinin ağrı skorlarını anlamlı bir oranda (%42) azalttığı tespit edilmiştir (38). Genel olarak hastaların %73'ünde ağrıda azalma bildirilmiştir. Bu hastaların akut ağrı tedavilerinde faydalı olduğu ve nöropatik ağrı gelişmesini de zayıflatılabildiği bildirilmekte ve kullanımı önerilmektedir. Gabapentinin başlıca yan etkileri baş dönmesi, sersemlik, uyku hali ve diyaredir.

LOKAL ANESTEZİKLER

Nöroaksiyel analjezi rutin olarak son yüzyılda kullanıma başlamasına rağmen posttorakotomi hastalarında kullanımı nispeten yeni bir uygulamadır. Torakotomilerden sonra spinal opioid uygulamaları 24 saate kadar analjezi sağlayabilmektedir (30). Bu yolla tek başlarına lokal anestezi de kullanılabildiği gibi bu ilaçların kombine olarak veya infüzyon tarzında kullanılması da yaygın uygulamalardandır. Aynı zamanda bu sayede ilaç yan etkilerinin en aza indirilmesinin yanında daha konforlu bir postoperatif dönem geçirilmesi sağlanabilmekte, mortalite ve morbiditede de azalma oluşturulabilmektedir (39, 40).

Epidural Analjezi:

Torakotomi sonrası ağrı tedavisinde torokal epidural analjezi (TEA) uygulaması en yaygın olarak kullanılan ve en etkili yöntem olarak kabul edilerek kullanılması önerilen bir teknik olma özelliğini halen sürdürmekle

birlikte bu amaçla yaygın olarak lomber epidural analjezi (LEA) de kullanılabilmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda çeşitli tiplerdeki cerrahileri izleyen pulmoner komplikasyonları karşılaştıran bir meta-analizde yalnızca epidural tekniklerin solunumsal komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (41). Bu iki yöntemin etkinliğini karşılaştıran yeterli çalışma bulunmamasına rağmen Guinard ve ark.'ları gibi TEA uygulamasının daha etkin bir analjezi oluşturduğu ve hastaların solunum fonksiyonlarının daha hızlı düzeldiği, hastanede kalış süresini kısalttığını gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte analjezi kalitesinin eşit olduğunu ancak LEA'de solunum depresyonunun daha az tespit edildiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (33, 34, 35, 41, 42, 43).

Operasyon sonrası ağrı kontrolü için torakal epidural kateterler T3-T8 seviyesinde yerleştirilmekte ve bu seviyede uygulanan işlemlerde potansiyel olarak lomber epidural kateter uygulama esnasında bulunmayan medulla spinalis hasarı oluşturma riski oldukça yüksektir. Bu seviyedeki vertebral spinöz yapılarının caudad açılanmasının daha fazla olması kateterlerin yerleştirilme işleminin de teknik olarak lomber epidural kateter uygulamasından daha zor olmasına neden olmaktadır. Ayrıca genel olarak verilen anestezi eğitimlerinde lomber epidural kateter yerleştirme uygulamaları bilhassa doğum analjezisi eğitimlerinde yoğun bir şekilde verilebilirken torasik epidural kateter uygulama eğitimleri daha az sıklıkla verilebildiği için bu uygulamaların daha deneyimli kişilerce azami dikkat edilerek yapılmasına özen gösterilmelidir.

Opioid ve lokal anesteziklerin kombine olarak kullanıldığı vakalarda etki başlangıcı hızlanmakta ancak ilaç seçimlerine de bağlı olarak hipotansiyon ve motor blok gelişebilmektedir. Bu yönden dikkatli olunması ve tedavi sonrasında da hastaların takip edilmesinin ihmal edilmemesi daima akılda tutulmalıdır.

Lipid çözünürlüğü farklı opioidlerin kullanımı da küçük klinik farklı etkilerin oluşmasına neden olmaktadır. Fentanil, sufentanil gibi yüksek lipid çözünürlüğüne sahip olan ajanlar kullanıldığında küçük dermatomal yayılım, hızlı etki başlangıcı ve düşük bulantı/kaşıntı etkileri oluşturmakta ve bu etkiler adrenalin tarafından artırılabilir. Morfin, hidromorfin gibi yüksek suda çözünürlüğe sahip olan ajanlar ise daha yüksek dermatomal yayılım, daha yavaş bir etki başlangıcı ve yüksek oranda bulantı/kaşıntı oranı oluştururlar. Lipid çözünürlüğüne sahip ilaçlar epidural infüzyonla kullanıldıklarında anlamlı derecede sistemik etkiye de sahiptirler (2, 44).

Etkin ağrı kontrolü için epidural alana ilaç uygulamaları ile sistemik ilaç uygulamalarını karşılaştıran bir çalışmada PCA ile ilk 24 saatte i.v. morfin kullanımının

50–100 mg olduğu ancak epidural alana uygulanan 5 mg morfinin 12–24 saat boyunca etkin analjezi sağlayabildiğinin tespit edildiği bildirilmiştir (45, 46).

Torasik cerrahiden sonra meydana gelen mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli kardiyovasküler sebepler; oluşan aritmiler ve atrial fibrilasyondur (47, 48). Bu komplikasyonlar genel olarak %15 oranında görülmekte ve akciğer rezeksiyonlarından sonra hastane ölümlerinin %2-17'sini oluşturmaktadırlar. Bu kardiyovasküler komplikasyonların sağ kalp yüklenmesi ve sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla oluştuğu kabul edilmekte, yapılan insan ve hayvan çalışmalarında da TEA ile önlenemediğinin tespit edildiği bildirilmektedir (2, 47, 49, 50). Bu hastalarda peri-operatif miyokardiyal iske mi olma ihtimali de %5 olarak tespit edilmiştir. TEA'nin miyokardiyal iske mi tedavisinde etkin rolünü yaptığı sempatik blokaj nedeniyle miyokardın oksijen ihtiyacını ve sunumunu azaltarak gösterdiği bilinen bir özelliğidir. LEA ise miyokardın oksijen ihtiyacını etkilemediği halde sunumu azaltmaktadır. Torasik sempatik blokaj postoperatif hastalarda hipotansiyon oluşturarak çeşitli problemlere neden olabilir. Moniche ve ark. üst abdominal cerrahide TEA kullanmışlar ve gerek im, gerekse iv morfine göre daha iyi analjezi sağladıklarını, hastalarda dinlenirken, ayakta veya yürürken herhangi bir kan basıncı farklılığı tespit etmediklerini ancak TEA grubunda hafif düzeyde kalp hızında azalma tespit ettiklerini bildirmişlerdir (2, 51).

Epidural Hasta Kontrollü Analjezi:

Hasta kontrollü analjezi yönteminde hastanın ağrı tedavisini kendisinin düzenlemesi sağlanarak anksiyete ve stres komponentlerinin de azaltılması hedeflenmektedir. Nispeten daha yeni olan bu yöntemde mikroişlemci kontrollü bir pompadan oluşan mobil cihazlar kullanılmaktadır. Belli bir kullanım bilgisi gerekli olup, kullanılan ilaç çeşidine göre hemşire kontrollü olarak da kullanılabilmektedir. Cihazın düğmesine basıldığında önceden belirlenerek programlanmış oranda ilacın hastaya gitmesi sağlanır. Aynı zamanda cihazla devamlı infüzyon yapılabildiği gibi belli zaman aralığında planlanan ilaç miktarından daha fazla ilacın hastaya gitmesi de engellenebilmekte ve hastanın bu cihaz ile birlikte mobilizasyonu da sağlanabilmektedir. Bu tedavi metodunun torakotomi sonrası hastalarda hipotansiyon oluşturma potansiyeli nedeniyle uygulandığında daha yakın tansiyon takibinin yapılması gerektiği ve koroner arter hastalığı olmayan hastalar için daha uygun olduğu kabul edilmektedir (15, 29).

İnterkostal Blokaj:

Üst abdominal veya torasik cerrahi sonrasında analjezi sağlamak amacıyla uygulanabilen bir yöntemdir.

Perkütan olarak veya cerrahi sırasında görerek yapılabilenkte ayrıca kateter de konarak işlemin büyük dezavantajlarından olan tekrarlama gereksiniminden kurtulunabilmektedir. Diğer önemli bir dezavantajı ise pnömotoraks oluşturma potansiyelidir. Bunun yanında hipotansiyona ve motor bloğa neden olmaması ve kolay uygulanabilir olması ise avantajları olarak sayılabilir. Concha ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada interkostal blokaj ve iv hasta kontrollü analjezi uygulamasının epidural analjeziye yakın başarı sağladığı da bildirilmektedir (52-55). Debrececi ve ark. ise torakotomi sonrasında kontinü interkostal analjezinin epidural analjezi uygulamasına göre yetersiz ağrı kontrolü sağladığını bildirmişlerdir (56). Dauphin ve ark.'ları da yaptıkları bir çalışmada lumbal epidural analjezi ile kontinü interkostal blokajı karşılaştırmışlar ve interkostal blokajda daha fazla ek morfin ihtiyacı olduğunu tespit etmişlerdir (57).

İntraplevral Blokaj:

Bu blok asıl olarak paryetal ve visseral plevra yapıları arasında çok seviyeli interkostal blok oluşturulmasıdır. Bu nedenden dolayı daha doğru bir terim olarak interplevral blok olarak da kullanılmaktadır. İnterplevral analjezi operasyon sırasında veya sonrasında perkütan olarak interplevral aralığa kateter yerleştirilerek uygulanmaktadır. Bu tip analjezi hasta pozisyonuna, infüzyon volümüne ve cerrahi tipine son derece bağlıdır. Pek çok klinisyen bu yöntemin sınırlı bir etkiye sahip olduğuna inanmaktadır (1, 58). Kambam ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada posterior ve lateral torakotomi kesilerinde analjeziye etkisinin bulunduğunu ancak anterior kesilerde etkisinin olmadığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir (59). Sınırlı analjezi sebebi ise; lokal anestetikğin göğüs tüpünden kaybı, lokal anestetikğin kan ve plevral kavitede bulunan eksüdatif sıvı ile dilüe olması, lokal anestetikğin proteinlere bağlanması ve lokal anestetikğin inflamasyon ve cerrahi manüplasyon nedeniyle paryetal plevradan difüzyonunun değişmesine bağlanmakta olup bazı otörlerce işlem süresince göğüs tüpünün klemplenmesinin gerekliliği de ileri sürülmektedir (5, 59, 60).

Paravertebral blok:

Blokaj ekstraplevral paravertebral cebe operasyon sırasında görerek veya sonrasında perkütan yolla kateter yerleştirilerek gerçekleştirilir. Son dönemde ultrason yardımıyla kateter yerleştirme işlemi uygulamaları da geliştirilmiştir. Vertebral kolumun bitişiğinde paryetal plevranın dışında uzanan bu alan interkostal sinirler, dorsal ramus, rami komunikantes ve sempatik zinciri bulundurmaktadır. Uygulama çok seviyeli interkostal blokaj oluşturur ve düşük olasılıkla tek taraflı epidural

alana yayılma eğilimindedir. Lokal anestetik enjeksiyonu tek taraflı duyuşsal, motor ve az oranda sempatik blok gelişmektedir. Torokal paravertebral blok ile torakotomi, kolesistektomi, nefrektomi yapılan hastalarda ve çok sayıda kosta kırığı olan travma hastalarında yeterli analjezi sağlandığı bildirilmiştir (15, 61). Richardson ve ark.'nın paravertebral bloğu, torasik epidural kateter ile karşılaştırdıkları bir çalışmada torasik paravertebral grupta daha düşük ağrı skorları, daha az morfin sarfı ve pulmoner fonksiyonların daha iyi korunduğunu, ilaveten bulantı/kusma ve hipotansiyonun epidural grupta daha fazla problem oluşturduğunu tespit etmişlerdir (62). Bimston ve ark.'da uygun post operatif analjezi sağladıkları hastalardan epidural grupta üriner retansiyonun daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir (63). Davies ve ark.'da belirtilen araştırmacılarla benzer sonuçlara ulaştıklarını bildirmişlerdir (64). Bu yöntemin ayrıca yaygın görüş olarak koagülopatisi olan hastalarda dahi güvenle uygulanabileceği kabul edilmektedir. Genel olarak kullanılan doz (0,1 ml kg⁻¹ sa⁻¹ %0,5 bupivakain) düzeyindedir. Serum bupivakain toksik seviyesine 4 günde ancak ulaşıldığı bildirilmektedir (65).

DİĞER UYGULAMALAR

Krioanaljezi:

Periferik sinirlerin sıvı nitrojenle dondurulması işlemidir. İnterkostal sinirlere uygulanan teknik ile uzun süreli analjezi oluşturulabileceği, narkotik ilaç sarfını da azalttığı bildirilmiştir. Teknik sinir destek dokusuna hasar vermeksizin aksonal dejenerasyon oluşturur. Sinir yapıları ve fonksiyonları birkaç haftada düzelmeye başlar ve birkaç ay içinde düzelme tamamlanır. Nispeten yeni olan bu uygulama hakkında çelişkili bilgiler bulunmakla birlikte yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Video-Asist Torasik Cerrahi (VATS):

Bir torakoskopun küçük bir insizyonla göğüs içine sokularak göğüs içinin görüntülenmesi ve yapılan diğer küçük insizyonlardan (port) sokulan çeşitli cerrahi aletler yardımıyla operasyonun gerçekleştirilebildiği bir cerrahi işlemdir. Akciğer biopsisi ve periferik akciğer CA'larında kullanılan bu yöntemle postoperatif pulmoner fonksiyonların daha hızlı geri dönmesi, daha kısa postoperatif hastanede kalış süresinin sağlandığı, operasyon süresinin de kısaldığı bildirilmektedir (66). Kısmen yeni uygulanmaya başlayan bu yöntemle kombine olarak kosta rezeksiyonu olmadan sınırlı minitorakotomi uygulamalarının da klasik torakotomiye göre bilhassa çok daha az yoğunlukta ağrı oluşturarak daha avantajlı olduğu yönünde yayınlar bulunmaktadır (67).

Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS):

Düşük frekanslı (5–200 Hz) elektrik akımının ağrı bölgenin dermatom sahasından geçirilmesi esasına dayanmaktadır. Tekniğin etkinliği konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Genel olarak minitorakotomi ve VATS cerrahilerinde hafif şiddetteki ağrılarda tek başına dahi kullanılabildiği, orta şiddetteki ağrılarda ise analjezik tüketimini azalttığı ancak ağrı şiddetliyse etkisinin çok yetersiz olduğuna inanılmaktadır (15, 68).

Frenik Sinir İnfiltrasyonu:

Torasik cerrahi sonrası sıklıkla diafragma irritasyonu nedeniyle, sıklıkla da aynı tarafta omuz ağrısı oluşmaktadır. Bu ağrının torakotomi sırasında perifrenik yağ dokusu içine 10 ml %1 lidokain enjeksiyonuyla anlamlı derecede azaldığını gösteren plasebo kontrollü çalışmalar da bulunmaktadır (69).

N-Tip Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Ziconotide yeni geliştirilen ve FDA tarafından da ağrı sendromlarında kullanılması onaylanan balık avında kullanılan deniz salyangoz zehirinden elde edilen bir ajandır. Lokal anesteziklerle birlikte epidural ve subaraknoid uygulamalarının çok etkin olacağı yönünde çalışmalar devam etmektedir (70, 71).

Sonuç olarak; Torasik paravertebral bloğun sadece lokal anesteziklerle uygulanan torasik epidural blok kadar delillerle de desteklenen etkili bir yöntem olduğu kabul edilmektedir. Sistemik analjeziklerle kıyaslandığında torasik paravertebral blok ise postoperatif pulmoner komplikasyonları da azaltmaktadır. Torasik paravertebral bloktan başka tüm reyonel analjezik teknikler torasik epidural analjezinin altındadır. Eğer torasik epidural analjezi veya paravertebral blok herhangi bir nedenle uygulanamıyor veya uygulanması kontrendike ise diğer reyonel teknikler kullanılabilir. Bu durumda pek çok çalışmada sistemik analjeziyle karşılaştırıldığında lokal anestezikler ile interkostal sinir bloğunun kullanılması ağrının azaltılmasında tavsiye edilen yöntemdir. Diğer reyonel tekniklerin faydalarının sınırlı olduğu kabul edilmektedir. Alternatif olarak tek doz intratekal opioid, multimodal analjezi yaklaşımının bir parçası olarak tavsiye edilir. Tercihen opioidli iv hasta kontrollü analjezi ağrı azaltılmasını 24 saate kadar sağlayabilir. İntratekal opioid uygulamasının 24 saatten fazla ağrı kontrolü sağlayamadığı da akılda tutulmalıdır. Diğer reyonel tekniklerle karşılaştırıldığında özellikle interplevral lokal anestezinin toksisite ihtimali açısından lokal anestetik volümünün ve lokal anestetik kaybının da yüksek oranlarda olması, interplevral opioid uygulaması hakkında ise fazla çalışma bulunmaması nedeniyle kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Bu bilgilerin ışığında torakotomi sonrası oluşan mortalite ve morbiditeyi etkileyen ciddi ağrı tedavisinde preemptif olarak bilgilendirmeyle başlayan, peroperatif olarak çeşitli tekniklerle devam eden ve operasyon sonrası rehabilitasyonu da kapsayan multimodal bir yaklaşım kullanımının en akılcı ve uygun yöntem olacağı şüphesizdir.

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Ali SIZLAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., Ankara

E-posta (e-mail): asizlan@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Soto RG, Fu S E. Acute pain Management for Patients Undergoing Thoracotomy. Ann Thorac Surg 2003; 75:1349-57.
2. Slinger P, Kanellakos G.W. Post-operative Analgesia for Thoracic Surgery. Reference Section 2007;1-5. www.touchbriefings.com/pdf/2742/Kanellakos_reference.pdf.
3. Aşık İ, Demiralp S. Akut ağrı tedavisi. In: Ökten İ, Editör. Göğüs cerrahisi. cilt 1. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003;261-76.
4. Kruger M, McRae K. Pain management in cardiothoracic practice. Surg Clin North Am 1999;79:387-400.
5. Silimon M, Claus T, Huwer H, et al. Interpleural analgesia does not influence postthoracotomy pain. Anesth Analg 2000;91:44-50.
6. Asdourian C.P, Gupta S. Choices in Pain Management Following Thoracotomy. Chest 1999;115:122-4.
7. Katz J, Jackson M, Karanagh BP, et al. Acute pain after thoracic surgery predicts long term post-thoracotomy pain. Clin J Pain 1996;12:50-5.
8. d'Amours RH, Riegler FX, Little AG. Pathogenesis and management of persistent postthoracotomy pain. Chest Surg Clin North Am 1998;8:703-22.
9. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Filosso PL, Molinatti M, et al. Postoperative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. Ann Thorac Surg 1997;64:207-10.
10. Rogers ML, Duffy JP. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. Eur J Cardiothorac Surg 2000;18:711-6.
11. Khelemsky Y, Noto C. J. Preventing Post-Thoracotomy pain Syndrome. Mount Sinai Journal of Medicine 2012;79:133-9.
12. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic postthoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36:170-80.
13. Cerfolio RJ, Bryant AS, Maniscalco LM. A nondivided intercostal muscle flap further reduces pain of thoracotomy: a prospective randomized trial. Ann Thorac Surg 2008;85:1901-6.
14. Cerfolio RJ, Price TN, Bryant AS, et al. Intracostal sutures decrease the pain of thoracotomy. Ann Thorac Surg 2003;6:407-11.

15. Yeğin A, Erdoğan A, Hamidoğlu N. Toraks cerrahisinde ameliyat sonrası analjezi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;13(4): 418-25.
16. Kalso E, Perttunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery, *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:96-100.
17. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, et al., The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain, *Eur J Pain* 2001;5:89-96.
18. Eghert LD, Battit GE. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. *N Engl J Med* 1964; 270:825-7.
19. Babacan A, Günaydın B, Akçabay M, Günaydın S, Kaya K, Karadenizli Y. Torakotomi sonrası analjezide intramusküler sürekli ketorolak infüzyonu. *GKD Anest Yoğ Bak Derg* 1995;1:66-70.
20. Dağlı G, Süer H.A, Coşar A, Ergin A, Kurt E. Torakotomi uygulanan olgularda intraplevral bupivakain ile bupivakain+morfin uygulamalarının analjezi kalitesinin değerlendirilmesi. *Türk Anest Cem Mecmuası* 1995;23:491-6.
21. Cerfolio RJ, Allen MS, Trastek VF, et al. Lung resection in patients with compromised pulmonary function, *Ann Thorac Surg* 1996;62: 348-51.
22. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:279-362.
23. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988;33: 289-90.
24. McQuay HJ, Dickenson AH. Implications of nervous system plasticity for pain management. *Anaesthesia* 1990;45:101-2.
25. Woolf CJ, Wall PD. Morphine-sensitive and morphineinsensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986;64:221-5.
26. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:112-5.
27. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain-the effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. *Pain* 1988;33:291-5.
28. Akerman A, Arweström E, Post C. Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesth Analg* 1988;67:943-8.
29. Savage C, McQuitty C, Wang D, Zwischenberger JB. Postthoracotomy pain management. *Chest Surg Clin N Am* 2002;12:251-63.
30. Joshi G P, Bonnet F, Shah R, Wilkinson R C, Camu F, et al., A Systematic Review of Randomized Trials Evaluating Regional Techniques for Postthoracotomy Analgesia. *Anesth Analg* 2008;107(3):1026-40.
31. Cuschieri RJ, Morran CG, Howie JC, McArdle CS. Postoperative pain and pulmonary complications: comparison of three analgesic regimens. *Br J Surg* 1985;72:495-8.
32. Neumann M, Raj PP. Thoracoabdominal pain. In: Raj PP, editor. *Practical management of pain*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2000. p: 618-29.
33. Chow TKF, Penberthy AJ, Goodchild CS. Ketamine as an adjunct to morphine in post-thoracotomy analgesia, *Anesth Analg*. 1998; 87:1372-4.
34. Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, et al. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy, *Anesthesiology* 2006;105:111-9.
35. Nicholson B, Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000;101:359-71.
36. Laird MA, Gidal BE, Use of gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Ann Pharmacother* 2000;34:802-7.
37. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, et al. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2- delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271:5768-76.
38. Sihoe AD, Lee TW, Wan IY, et al., The use of gabapentin for postoperative and post-traumatic pain in thoracic surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:795-9.
39. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anesthesia: results from an overview of randomized trials. *Br Med J* 2000;321:1-12.
40. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia; their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82: 1474-506.
41. Ballantyne JC, Carr JB, deFerranti S, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86:598-612.
42. Guinard JP, Mavrocordatos P, Chiolerio R, et al. A randomized comparison of intravenous versus lumbar and thoracic epidural fentanyl for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1992; 77:1108-15.
43. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982;54:479-86.
44. Ginosar Y, Riley ET, Angst MS. The site of action of epidural fentanyl in humans: the difference between infusion and bolus administration. *Anesth Analg* 2003;97:1428-38.
45. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1086-90.
46. Ferrante FM. Acute postoperative pain management. In: Longnecker DE, Tinker JH, Morgan GE Jr, eds. *Principles and practice of anesthesiology*, 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby, 1998:2331-51.
47. Oka T, Ozawa Y, Ohkubo Y. Thoracic epidural bupivacaine attenuates supraventricular tachyarrhythmias after pulmonary resection. *Anesth Analg* 2001;93: 253-9.
48. Von Knorring J, Lepantalo J, Lindgren L, Lindfors O. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992;53: 547- 642.
49. Staats PS, Panchal SJ. Thoracic epidural analgesia for treatment of angina. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:105-8.
50. Backlund M, Laasonen L, Leptantalo M, et al., Effect of oxygen on pulmonary hemodynamics and incidence of atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery, *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1998;12:4221-8.
51. Moniche S, Hjortso NC, Blemmer T, et al. Blood pressure and heart rate during orthostatic stress and walking with continuous postoperative epidural bupivacaine/morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:65-9.

52. Concha M, Dagnino J, Cariaga M, Aguilera J, Aparicio R, et al. Analgesia after thoracotomy: epidural fentanyl/bupivacaine compared with intercostal nerve block plus intravenous morphine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:322-6.
53. Watson DS, Panian S, Kendall V, et al. Pain control after thoracotomy: bupivacaine versus lidocaine in continuous extrapleural intercostal nerve blockade. *Ann Thorac Surg* 1999;67:825-9.
54. Sabanathan S, Mearns AJ, Bickford Smith PJ, et al. Efficacy of continuous extrapleural intercostal nerve block on postthoracotomy pain and pulmonary mechanics. *Br J Surg* 1990;77:221-5.
55. Carabine UA, Gilliland H, Johnston JR, et al. Pain relief for thoracotomy. *Reg Anesth* 1995;20:412-7.
56. Debrececi G, Molnar Z, Szelig L, Molnar TF. Continuous epidural or intercostal analgesia following thoracotomy: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1091-5.
57. Richardson J, Sabanathan S, Eng J, et al. Continuous intercostal nerve block versus epidural morphine for postthoracotomy analgesia. *Ann Thorac Surg* 1993;55:377-80.
58. Schnieder RF, Villamena PC, Harvey J, et al. Lack of efficacy of intrapleural bupivacaine for post-operative analgesia following thoracotomy. *Chest* 1993;103:414-6.
59. Kambam JR, Hammon J, Parris WC, et al. Intrapleural analgesia for post-thoracotomy pain and blood levels of bupivacaine following intrapleural injection. *Can J Anaesth* 1989;36:106-9.
60. Scheinin B, Lindgren L, Rosenberg PH. Treatment of postthoracotomy pain with intermittent instillations of intrapleural bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:156-9.
61. Richardson J, Sabanathan S. Thoracic paravertebral analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:1005-15.
62. Richardson J, Sabanathan S, Jones J, et al. A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on postthoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *Br J Anaesth* 1999;83:387-92.
63. Bimston DN, McGee JP, Liptay, et al. Continuous paravertebral extrapleural infusion for post-thoracotomy pain management. *Surgery* 1999;126:650-6.
64. 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 Anesth* 2006;96(4):418-26.
65. Dauphin A, Gupta RN, Young JE, Morton WD. Serum bupivacaine concentrations during continuous extrapleural infusion. *Can J Anaesth* 1997;44:367-70.
66. Lewis RJ, Caccavale RJ, Bocage JP, Widmann MD. Video assisted thoracic surgical non-rib spreading simultaneously stapled lobectomy. *Chest* 1999;116:1119-24.
67. Nagahiro I, et al. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: a comparison of VATS and conventional procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;72:362-5.
68. Benedetti F, Amazano M, Casadio C. Control of postoperative pain by transcutaneous electrical nerve stimulation after thoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:773-6.
69. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293-9.
70. Chaplan S. Neuropathic pain: role of voltage-dependent calcium channels. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:285-95.
71. Atanassoff PG, Hartmannsgruber MW, Thrasher J, et al. Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25: 274-8.