

KAUDAL BUPİVAKAİN, BUPİVAKAİN-MORFİN VE BUPİVAKAİN-MİDAZOLAM KARIŞIMLARININ ÇOCUKLARDA PREEMTİF ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.

Mehmet Ali Özyılmaz*, Gönül Ölmez*, Azize Azra Deniz**

ÖZET:

Genel anestezi altında inguinal veya ürogenital cerrahi geçirecek 45 çocuk hasta 3 gruba ayrıldı. Grup I'e; kaudal yoldan %0.125'lik 0.75 ml/kg bupivakain, Grup II'ye % 0.125'lik 0.75 ml/kg bupivakain+0.03 mg/kg morfin sülfat kombinasyonu, Grup III'e %0.125'lik 0.75 ml/kg bupivakain+0.05mg/kg midazolam kombinasyonunun cerrahi işlemde önce uygulanması planlandı. Hemodinamik, respiratuar parametreler ve yan etkiler açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Erken postoperatif dönemde bupivakain-morfin grubunda sedasyon skoru daha yüksek, objektif ağrı skoru daha düşük bulundu. Gruplar arasında analjezi süresi ve ek analjezik ihtiyacı bakımından fark bulunmadı. Preemptif kaudal analjezide bupivakaine morfin veya midazolam eklenmesinin belirgin klinik fayda sağlamadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: preemptif, kaudal, midazolam, morfin, bupivakain.

COMPARISON OF CAUDAL BUPİVACAİNE, BUPİVACAİNE-MORPHİNE AND BUPİVACAİNE-MİDAZOLAM MIXTURES FOR PREEMPTİVE ANALGESİA İN CHILDREN.

SUMMARY

Fourty-five children undergoing inguinal or urogenital surgery were allocated randomly to three groups to receive a caudal injection of either 0.125% bupivacaine 0.75 ml/kg or bupivacaine plus morphine 0.03 mg/kg or bupivacaine plus 0.05 mg/kg midazolam presurgery under general anesthesia. There were no significant changes in hemodynamic or respiratory parameters or advers effects. Sedation sscore was higher and objective pain score was lower in the bupivacaine plus morphine group at early postoperative period. There were no significant differences at the duration of analgesia and requirement number additional analgesic. We were unable to demonstrate any significant benefit from administering morphine or midazolam adding to bupivacaine for preemptive analgesic efficacy.

Key words: preemptive, cudal, midazolam, morphine, bupivacaine.

GİRİŞ

Pediyatrik yaş grubunda postoperatif ağrı, hem hekim hem de ebeveyn için sorun oluşturmaktadır. Çocuğun operasyon sonrası duyacağı ağrı, onun hem hemodinamiğini hem de konforunu bozacaktır. Ambulatuvar olgularda, postoperatif dönemde ağrısı giderilmemiş çocuk, kısa sürede derlenip evine gönderilme şansını yitirmiş olacaktır. Klasik yöntemlerin dışında postoperatif analjezide son yıllarda önem kazanmaya başlayan kaudal teknik;

uygulanmasının kolay, başarı şansının yüksek olması ile tercih edilmektedir. Böylelikle analjezinin yanında, çocuklarda aileden ayrı kalma travması da önlenmiş olmaktadır (1, 2,3,4).

Bu çalışmada; pediyatrik olgularda, kaudal epidural yoldan uygulanan bupivakain, bupivakain+morfin ve bupivakain+midazolam kombinasyonlarının postoperatif analjezi üzerine etkilerini ve yan etkilerini araştırmayı planladık.

*Dicle Üniv. Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD.

**Devlet Hastanesi, Elazığ.



GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alındıktan sonra, hastanemiz de inguinal veya ürogenital cerrahi operasyonu planlanan, yaşları 2-8 yıl arasındaki 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ebeveyn ve sorumluları bilgilendirilip onayları alındı. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak planlandı.

Mevcut patolojileri dışında kardiyak, renal, hepatik, metabolik bozuklukları ve kas-iskelet sistemi patolojileri olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Operasyon salonuna alınan hastalara EKG, SpO₂, kapnografi ve NIBP'ı içeren monitörizasyon (criticare systems inc, 1100) uygulandı.

Damar yolu açılıp monitörize edilen hastalara induksiyon ajanı olarak propofol 2.5 mg/kg ve süksinilkolin 1.5 mg/kg dozunda kullanıldı. Hastaların endotrakeal entübasyonu gerçekleştirildikten sonra idamede de sevoflurane %2-4 MAC, rokuronyum 0.15 mg/kg dozunda kullanıldı. Operasyon sırasın da hastalara herhangi bir ek analjezik verilmedi.

Hastalarımız rastgele 3 gruba ayrılarak; Grup I'e; kaudal yoldan %0.125'lik 0.75 ml/kg bupivakain, Grup II'ye % 0.125'lik 0.75 ml/kg bupivakain ve 0.03 mg/kg morfin sülfat kombinasyonu, Grup III'e %0.125'lik 0.75 ml/kg bupivakain ve 0.05mg/kg midazolam kombinasyonu uygulanması planlandı.

Operasyona başlanmadan önce hastalar sol lateral pozisyona yatırıldı. Alt bacak hafifçe kalçadan fleksiyona, üst bacak daha fazla fleksiyona alındı. Aseptik koşullar sağlandıktan sonra girişim için 22-23 gauge kaudal iğne kullanıldı. Kornular palpe edilip sakral hiatus saptandıktan sonra iğne cilt ile 60° açı yapacak şekilde yönlendirildi. Sakrokoksigeal membrandan geçiş hissedildikten sonra iğnenin açısı 30° indirilip yaklaşık 0.5 cm kadar ilerletildi. Aspirasyonla kan veya BOS gelmediğinden ve ponksiyon yerinden emin olunduktan sonra hazırlanmış olan ilaç enjekte edildi. Hastaların vücut ağırlığına göre hesaplanan analjezik solüsyon maksimum 20 ml olarak sınırlandırıldı. Kaudal blok uygulaması bittikten sonra operasyon başlatıldı. Operasyon bitiminde hastalar 0.02 mg/kg atropin ve 0.05 mg/kg dozda neostigmin ile dekürarize edildiler. Operasyon süresince hastaların TA, Nb, SpO₂ parametreleri 5 dak ara ile kayıt edildi.

Cerrahi sonrası hastalar derlenme odasına transfer edildi. Servise dönmeden önce 1 saat süresince hemodinamik, solunumsal parametreler ve yan etkiler açısından takip edildiler. Erken postoperatif derlenme ve analjeziyi değerlendirmek

amacı ile Ramsey sedasyon skalası (RSS) ve Objektif pain skalası (OPS) kullanıldı. Sedasyon skoru, 2 ve altında olduğunda derlenme odasından ayrılmasına izin verildi

Tablo I : Ramsey Sedasyon Skalası (RSS).

Uyanık, huzursuz ve/veya ağlıyor	1
Uyanık, sakin, normal çevresini izliyor	2
Yorgun, uykulu, immobil, çevresi ile ilgisiz	3
Uyuyor fakat kolay uyandırılabilir	4
Uyuyor fakat zor uyandırılabilir	5

Tablo II: Objektif Pain Skalası.

Skor	0	1	2
Kan basıncı	Preoperatif değer± %10'u	Preoperatif değer %20'sinden büyük	Preoperatif değer %30'undan büyük
Ağlama	Ağlamıyor	Ağlıyor ama avutulabiliyor	Ağlıyor ancak avutulmuyor
Hareket	Hareketsiz	Hareketli	Aşırı hareketli
Ajitasyon	Sakin ve uyuyor	Ajite	Aşırı ajite
Ağrı	Uyuyor ve ağrı duymuyor	Ağrı duyuyor ve lokalize edemiyor	Ağrı duyuyor ve lokalize ediyor

OPS 5 ve üstü olduğunda veya hasta talep ettiğinde planlanan analjezik ajan (rektal parasetamol 20 mg/kg) hemşire tarafından uygulandı. Kaudal analjezi süresi; kaudal enjeksiyon zamanından ilk analjezik uygulama zamanına kadar olan süre olarak tanımlandı.

24 saat içinde oluşan; motor bloğun varlığı, aşırı sedasyon, kusma, pruritus ve diğer komplikasyonlar kaydedildi.

İstatiksel değerlendirmeler de; sonuçlar ortalaması±SD olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde X² testi, çoklu grupların karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis One- Way ANOVA testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastalarda demografik açıdan fark saptanmadı (Tablo III).

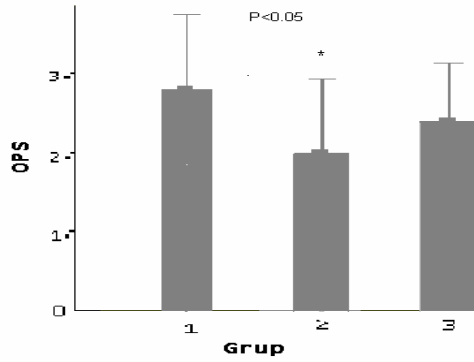
Tablo III: Olguların demografik özellikleri:

	Grup I (n: 15)	Grup II (n:15)	Grup III (n:15)
Ağırlık (kg)	16.2 ± 5.9	18.1 ± 6.4	17.3 ± 4.8
Cinsiyet (E/K)	15 / 0	14 / 1	15 / 0
Yaş (yıl)	4.2 ± 1.9	5 ± 2.3	4.4 ± 1.7

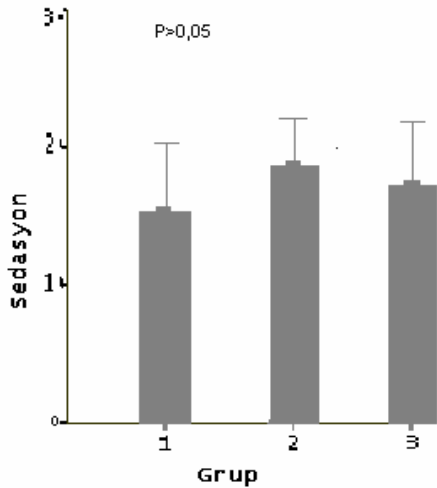
Operasyon süresi ve anestezi süresi açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

Guruplar arasında per ve postoperatif dönemde hemodinamik ve solunumsal parametreler açısından anlamlı fark bulunmadı.

Operasyondan sonra derlenme odasına alınan hastalar hemodinamik ve solunumsal parametreler açısından ve yan etkiler açısından takip edildi. 1. saatin sonun da OPS'ları ve RSS'ları ölçüldü. Grup II'nin OPS ortalamaları diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$) (Şekil 1). RSS ortalamaları açısından gruplar arasında fark olmamakla birlikte GII'de sedasyon skoru daha fazla hasta da yüksek bulundu (Şekil 2).



Şekil 1: Postoperative 60. dak. Grupların OPS ortalamaları.



Şekil 2: Postoperatif 60. dak RSS ortalamaları.

Her 3 grupta da uzamış analjezi saptanmıştır.

Grupların ilk analjezik ihtiyaç zamanları ortalamaları GI'de 492 ± 171 dak, GII'de 570 ± 06 dak, GIII'de 526 ± 168 dak olarak bulundu (bu analize sadece ek analjezik ihtiyacı olanlar dahil edildi). İlk analjezik ihtiyaç zamanı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo IV). Gruplar arasında istatistiksel açıdan belirgin bir fark saptanmadı.

Tablo IV: Olguların postoperatif ilk 24 saat içinde ek analjezik ihtiyaç sıklığı.

Ek Analjezik İhtiyacı	Grup I (n:15)	Grup II (n:15)	Grup III (n:15)
İhtiyaç duymadı	11 (%73)	14 (%93)	11 (%73)
1 kez	2 (%13)	1 (%7)	2 (%13)
2 kez	2 (%13)	0	2 (%13)

Her 3 grupta da en sık rastlanan yan etki tedavi gerektirmeyen bulantı-kusma oldu (GI'de 2 olgu, GII'de 4 olgu, GIII'de 3 olgu). Gruplar arasında yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Preemptif ağrı kontrolü son zamanlarda üzerinde durulan bir konudur. Bu yöntemle regional veya sistemik analjezikler cerrahi işlem başlamadan önce uygulanmaktadır. Bu şekilde ağrı yollarının sensitizasyonu önlenerek, analjezik gereksiniminin ve miktarının azaltılabileceği deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir (5,6,7). Dickenson ve Sullivan'ın (8) yaptıkları çalışmada ağrı oluşturmak amacıyla ratlara subkutan formalin uygulanmıştır. Preemptif opiat uygulanan ratlarda formalin sonrası uygulanan gruba göre ağrı cevapları daha iyi baskılanmıştır. Biz de preemptif analjezinin hem analjezi kalitesini arttıracığını hem de uyguladığımız ilaçların yeterli reseptör düzeyine ulaşması için yeterli zaman sağlayacağını düşündüğümüzden preemptif tekniği tercih ettik.

Çalışmamızda kaudal yolu seçmemizin sebebi pediatrik hasta grubunda en güvenilir, en basit teknik olması yanında başarı oranının da çok yüksek olmasıdır (9). Aynı amaçla lokal infiltrasyon ve sinir bloğu uygulanabilirse de bu yöntemlerde inkomplet blok oranı yüksektir ve bu yöntem dorsal boynuzu ağırlı uyaranlardan korumaz (10,11). Epidural teknik ise tek iğne enjeksiyonu ile lokal anestetik veya adjuvanların uygulanmasına ve efektif, uzamış postoperatif analjezi sağlanmasına olanak verir.



İnguinal, penil ve skrotal cerrahi sonrası bupivakainli kaudal blok erken postoperatif dönemde tek başına mükemmel analjezi sağlayabilir. Kaudal blokta lokal anesteziğin yüksek dozlarda kullanılmaları terapötik etkinliği arttırmaksızın yan etki insidansını arttırmaktadır (12). Bupivakain adjuvan eklenmesi ise lokal anestezi dozunu ve yan etkilerini azaltır. Aynı zamanda analjezi kalitesini ve süresini artırır (13-16). Çalışmamızda bupivakain ile morfin veya midazolam eklenmiş bupivakain kombinasyonunu analjezi kalitesi ve yan etkiler açısından karşılaştırdık.

Midazolam hayvanlar da ve insanlarda herhangi bir nörotoksik etki olmaksızın başarılı bir şekilde intratekal ve epidural yoldan uygulanmıştır (17,18). Nosisseptif uyarıların iletilmesinde çeşitli spinal reseptörler modülatör rol oynarlar. Bunlar arasında GABA reseptörleri de bulunmaktadır. GABA'nın spinal kord üzerinde antinosisseptif etkisi vardır (19). Midazolamın benzodiazepin reseptörüne bağlanmasının GABA'nın antinosisseptif etkisini potansiyalize ettiği düşünülmekte ve bu da segmenter analjezi ile sonuçlanmaktadır.

Midazolam'ın postoperatif analjezi üzerindeki etkileri pek çok klinik çalışma ile gösterilmiştir (13-15,20). Naquib ve arkadaşlarının (20) çalışmasında; unilateral herniotomi olan çocuklarda uygulanan 50 µg/kg kaudal midazolamın, 1 ml/kg %0.25'lik bupivakain eşdeğer analjezi sağladığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada midazolam grubun da diğer gruplara oranla yan etkilerde bir artış saptanmamıştır. Mahajan ve arkadaşlarının (14) yaptıkları çalışmada; hastalara kaudal yoldan preemtif amaçlı %0.25'lik 0.5 ml/kg bupivakain ile bupivakain ve midazolam (50 µg/kg) kombinasyonunu uygulamışlardır. Bupivakain-midazolam kombinasyonunun kaudal yoldan uygulanmasının postoperatif analjezi süresini uzattığını rapor etmişlerdir. Güleç ve arkadaşlarının (15) yaptıkları çalışmada cerrahi işlem bittikten sonra uygulanan kaudal bupivakain, bupivakain-midazolam ve bupivakain-morfini karşılaştırmışlardır. Sonuçta bupivakain-midazolam grubunun uzamış analjezi sağladığını göstermişlerdir. Midazolamın grubunda sedasyon skorları postoperatif dönemde 8-12 saat yüksek bulunmuştur.

Opidler analjezi kalitesini garantiler. Kaudal morfin tek başına postoperatif analjezi sağlayabilir (21). Krane ve arkadaşları (22) kaudal morfin, kaudal bupivakain ve iv morfinin analjezi süresi, kalitesi ve yan etkilerini karşılaştırmışlardır Kaudal

morfin 100 µg/kg dozunda kaudal yoldan uygulandıktan sonra cerrahi sonrası 8-24 saat süreyle tatminkar analjezi sağlanmıştır. Fakat dozun yüksekliğine bağlı olarak bulantı- kusma ve üriner retansiyon da artış rapor edilmiştir. Morfin dozunu azaltmak için ilaç kombinasyonları önerilmektedir. Kundra ve arkadaşları (6), pediatrik hastalardaki herni onarımında kaudal bupivakain ve düşük doz morfin'nin (20 µg/kg) preemtif olarak kullanılmasının postoperatif gruba göre daha avantajlı olduğu göstermişlerdir. Wolf ve ark. (16) 50 µg/kg morfin-bupivakain uyguladıkları hastalarının hiçbirinde postoperatif dönemde analjezik ihtiyacı olmamıştır. Yine Leong ve ark. (23) 25 ve 50 µg/kg morfin-bupivakain kombinasyonunu kaudal yoldan uygulamışlardır. Postoperatif analjezi ve yan etkiler açısından gruplar arasında fark bulmamışlardır. Bizim çalışmamız da; erken postoperatif dönem de morfin grubun da daha iyi analjezi ve sedasyon gözlenmiştir. Sedasyon skorlarının bu grupta daha yüksek olmasını daha efektif analjeziye bağladık. Nitekim daha iyi analjezi hastanın kendisini daha rahat hissetmesine yol açacaktır ki buda ilacın sedasyon yapıcı etkisi ile karıştırılabilir. Ancak çalışmamız da midazolam gibi farmakolojik olarak sedasyon yapıcı etki beklediğimiz hasta grubuna kıyasla daha yüksek sedasyon skorları elde etmemiz morfin grubundaki sedasyonu daha iyi analjeziye bağlamamıza yol açmıştır.

Her 3 grubumuzda da uzamış analjezi saptadık. Gruplar arasında analjezi süresi ve ek analjezik ihtiyacı açısından istatistiksel fark bulamadık. Ancak rölatif olarak morfin grubunda 24 saat süresince analjezik ihtiyacı olmayan olgu sayısı daha fazla idi ve ek analjezik ihtiyacı duyan olgu sayısı da daha az idi. Bu veriler morfin grubunu daha iyi analjezi sağladığının bir göstergesi olmakla birlikte daha kesin istatistiksel veriler elde etmemiz için olgu sayısının daha fazla olduğu araştırmalara ihtiyacımız vardır.

Çalışmamızda yan etki açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Grupların hiç birinde solunum depresyonu, motor blok, uzamış sedasyon görülmemiştir. Kaudal midazolam ve morfin ile ilgili yan etkiler doz bağımlıdır (24). 50 µg/kg midazolamın kaudal uygulanmasını takiben uzamış somnolans ve sedasyon görülmez (14,15,20,25). Çalışmamızda morfini tek başına kullanmak yerine bupivakainle birlikte kullanarak her ikisinin dozlarını azaltmış olduk. Amacımız analjezi kalitesini artırırken yan etkileri azaltmaktır. Sonuçta morfin grubunda yan etki açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Preemptif amaçla kaudal blokta kullanılan bupivakaine morfin veya midazolam eklenmesinin analjezi süresi ve ek analjezik ihtiyacı üzerine etkisi olmamakla birlikte morfin eklenmesinin erken postoperatif dönemde analjezi kalitesini ve hasta konforunu artırdığı sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Bhatt-Mehta V, Rosen DA. Management of acute pain in children. *Clin Pharm*. 1991;10:667-685.
2. Berkowitz RA, McDonald TB. Post-operative pain management. *Indian J Pediatr*. 1997;64:351-367.
3. Tobias JD. Postoperative pain management. *Pediatr Ann*. 1997;26:490-500.
4. Uguralp S, Mutus M, Koroglu A, Gurbuz N, Koltuksuz U, Demircan M. Regional anesthesia is a good alternative to general anesthesia in pediatric surgery: Experience in 1,554 children. *J Pediatr Surg*. 2002;37:610-613.
5. Splinter WM, Reid CW, Roberts DJ, Bass J. Reducing pain after inguinal hernia repair in children: caudal anesthesia versus ketorolac tromethamine. *Anesthesiology*. 1997;87:542-546.
6. Kundra P, Deepalakshmi K, Ravishankar M. Preemptive caudal bupivacaine and morphine for postoperative analgesia in children. *Anesth Analg*. 1998;87:52-56.
7. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia—treating post-operative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993;77:362-379.
8. Dickenson AH, Sullivan AF. Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre and post formalin. *Pain*. 1987;30:349-360.
9. Dalens B, Hasnaoui A. Caudal anesthesia in pediatric surgery: success rate and adverse effects in 750 consecutive patients. *Anesth Analg*. 1989;68:83-89.
10. Dierking GW, Dahl JB, Kanstrup J, dahl A, Kehlet H. Effect of pre vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after inguinal herniorrhaphy. *Br. J. Anaesth*. 1992; 68: 344-348.
11. Dahl V, Raeder JC, Erno PE, Kovdal A. Preemptive effect of pre-incisional versus post-incisional infiltration of local anaesthesia on children undergoing hernioplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40: 847-851.
12. Wolf AR, Valley RD, Fear DW, Roy WL, Lerman J. Bupivacaine for caudal analgesia in infants and children: the optimal effective concentration. *Anesthesiology*. 1988;69:102-106.
13. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Effects of adding midazolam on the postoperative epidural analgesia with two different doses of bupivacaine. *J Clin Anesth*. 2002;14:92-97.
14. Mahajan R, Batra YK, Grover VK, Kajal J. A comparative study of caudal bupivacaine and midazolam-bupivacaine mixtures for post-operative analgesia in children undergoing genitourinary surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001;39:116-120.
15. Gulec S, Buyukkidan B, Oral N, Ozcan N, Tanriverdi B. Comparison of caudal bupivacaine , bupivacaine-morphine and bupivacaine-midazolam mixtures for post-operative analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol*. 1998;15:161-165.
16. Wolf AR, Hughes D, Wade A, Mather SJ, Prys-Roberts C. Postoperative analgesia after paediatric archidopexy:evaluation of a bupivacaine-morphine mixture. *Br J Anaesth*. 1990;64:430-435.
17. Schwieger IM, Jorge-Costa M, Pizzolato GP, Forster A, Morel DR. Intrathecal midazolam reduces isoflurane MAC and increases the apnoeic threshold in rats. *Can J Anaesth* 1994; 41: 144-148.
18. Schoeffler P, Auroy P, Bazin JE, Taxi J, Woda A. Subarachnoid midazolam: histologic study in rats and report of its effect on chronic pain in humans. *Reg. Anesth*. 1991;16: 329-32.
19. Whitwam JG, Niv D, Loh L, Jack RD. Depression of nociceptive reflexes by intrathecal benzodiazepine in dogs. *Lancet* 1982;2: 1465.
20. Naguib M, el Gammal M, Elhattab YS, Seraj M. Midazolam for caudal analgesia in children: comparison with caudal bupivacaine. *Can J Anaesth*. 1995;42:758-764.
21. Serlin S. Single-dose caudal epidural morphine in children: safe, effective, and easy. *J Clin Anesth*. 1991;3:386-390.
22. Krane EJ, Jacobson LE, Lynn AM, Parrot C, Tyler DC. Caudal morphine for postoperative analgesia in children: a comparison with caudal bupivacaine and intravenous morphine. *Anesth Analg*. 1987;66:647-653.
23. Leong CK, Ng AS, Chew SL. Caudal morphine in paediatric patients: a comparison of two different doses in children after major urogenital surgery. *Ann Acad Med Singapore*. 1998;27:371-375.
24. Krane EJ, Tyler DJ, Jacobson LE. The dose response of caudal morphine in children. *Anesthesiology*. 1989;71:48-52.



25. Batra YK, Jain K, Chari P, Dhillon MS, Shaheen B, Reddy GM. Additionof intrathecal midazolam to bupivacaine produces better post-operative analgesia without prolonging recovery. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999;37:519-523.

