

İntratekal Morfin Uygulamasının Koroner Arter Bypass Greft Operasyonlarında Stres Yanıt ve Ağrı Kontrolü Üzerine Etkisi

The Effect of Intrathecal Morphine Application Upon Stress Response and Pain Control in The Operations of Coronary Arterial Bypass Graft

Dr. Emre Gürcü / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Tülay Kayacan Örki / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Füsün Güzelmeriç / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Atakan Erkinliç / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Evşen Ovat / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

Dr. Tuncer Koçak / Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Koroner arter bypass greft operasyonlarında intratekal morfin uygulamasının cerrahi travmaya stres, hemodinamik yanıt ve postoperatif ağrı üzerine etkileri değerlendirildi.

Prospektif, randomize bu çalışmaya etik komite izni ve hastaların bilgilendirilmiş onayı alındıktan sonra, ASA II-III grubu, elektif koroner arter cerrahisi planlanan, 35-70 yaş arası 40 hasta dahil edildi. Operasyon odasında L₂₋₃ aralığından intratekal yolla Grup ITM'ye 20 mcg kg⁻¹ morfin verildi. Grup K'ya hiçbir şey uygulanmadı. Tüm hastalara standart genel anestezi, cerrahi ve kardiyopulmoner bypass teknikleri uygulandı. Operasyon süresince kullanılan toplam fentanil miktarı kaydedildi. Ortalama arter basıncı, kalp hızı, SpO₂ değerleri ile plazma kortizol düzeyleri; anestezi induksiyon öncesi, sternotomi sonrası, KPİ ilk 5. dakika, AKK sırasında, KPİ ısınma sonu, hastanın (YBÜ) transferinden sonra, postoperatif 8. saat, postoperatif 1. gün olmak üzere kaydedildi. Hastalara postoperatif dönemde hasta kontrollü anestezi (HKA) cihazı takıldı. Ekstübasyon sonrası 0-6, 6-12, 12-24, 24-48. saatlerde kümülatif morfin miktarları kaydedildi. Hastaların ağrı düzeyi; ekstübasyondan hemen sonra ve ekstübasyon sonrası 6, 12, 24, 36, 48. saatlerde Vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede; t- Student testi; Ki-kare testi kullanıldı.

Demografik, intraoperatif ve hemodinamik veriler, postoperatif ekstübasyon süreleri, postoperatif komplikasyonlar açısından iki grup benzer bulundu. Operasyon süresince kullanılan fentanil miktarı Grup ITM'de Grup K'ya göre daha düşük bulundu. Postoperatif kümülatif morfin tüketimi ITM Grubunda K Grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. YBÜ'e transferden sonra, postoperatif 8. saat ve pos-

ABSTRACT

Aim: The effects of intrathecal morphine application upon surgical insult stress, hemodynamic response and postoperative pain in the operations of coronary arterial bypass graft have been evaluated.

Material and Method: After getting permission of ethics committee and informed consent of patients, a prospective randomized study was planned. A total of 40 patients (age range: 35-70 years) of whom elective coronary artery surgery (ASA II-III groups), have been planned were included into the study.

In the operating room, 20 mcg kg⁻¹ morphine has been given to Group ITM within the range of L₂₋₃ by the way of intrathecal. Group "K" received no treatment. Standard general anesthesia, surgical and cardiopulmonary bypass techniques have been applied to all patients. Total amount of fentanyl, used during the operation, has been recorded. The average of blood pressure, heart rate, SpO₂ values and the levels of blood plasma cortisol; before induction, after sternotomy, at the initial 5 minutes of CPB during AKK, at the end of CPB warm up, after transferring the patient to Intensive Care Unit (ICU) at postoperative 8th hour and postoperative 1st day have been recorded. Patient controlled anesthesia device has been mounted to patients during the postoperative period. After extubation, cumulative morphine portions have been recorded at 0-6, 6-12, 12-24, 24-48. hours. Soon after extubation and at 6, 12, 24, 36, 48. hours after etubation; pain levels of patients have been evaluated with Visual Analogue Scale (VAS). At statistical evaluation; t-Student test; chi square test has been used.

Results: Demographic, intraoperative and hemodyna-

tooperatif 1.gün alınan kan örneklerindeki serum kortizol düzeyleri Grup ITM'de K Grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Öksürme halindeki VAS değerleri Grup ITM'de Grup K'a göre ekstübasyon sonrası, ekstübasyondan sonra 6, 12, 24 ve 36. saatlerde anlamlı olarak düşük bulundu. ($p<0,05$).

Intratekal morfin uygulamasının kardiyak cerrahide postoperatif etkin ağrı kontrolü sağladığı, cerrahi travmaya stres ve hemodinamik yanıtı azalttığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Intra tekal morfin, kardiyak cerrahi, postoperatif ağrı

mic parameters, postoperative extubation terms have been found similar in the way of postoperative complications in two groups. Fentanyl dosage, used during the operation, has been found lower in group ITM compared to group K. In group ITM, consumption of postoperative cumulative morphine has been found significantly low compared to group K. Following the transfer to ICU, serum cortisol levels, in the blood samples drawn at postoperative 8th hour and postoperative 1st day, have been detected superior in ITM group to at group K. Shortly after extubation and at 6, 12, 24, 36 hours after extubation, VAS values during coughing have been detected significantly lower in group ITM compared to group K. ($p<0,05$).

Conclusion: It has been concluded that intrathecal morphine application provides postoperative effective pain control and reduces surgical insult stress in the cardiac surgery.

Key words: intrathecal morphine, cardiac surgery, postoperative pain

GİRİŞ

Kardiyak cerrahi, endojen katekolaminlerin ve stres hormonlarının oldukça fazla miktarda salgılanmasına neden olan bir cerrahi türüdür (1,3). Kardiyak cerrahi uygulanan hastalarda stres yanıtın azaltılması ameliyat sonrası morbiditenin azalmasına katkıda bulunmaktadır (4). Stres hormonlarında meydana gelen yükselmeler, ameliyat sonrası dönemde miyokardın oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengenin bozulmasına ve immun sistemde bozulmalara neden olurlar (5,6). Anestezi ve cerrahi, bir yandan stres yanıtı oluşturarak endokrin ve metabolik değişikliklere neden olurken, diğer yandan da uygulanan anestezi yöntemi bu yanıtı azaltabilir ve hatta önleyebilir (7).

Bu çalışmada koroner arter bypass greft operasyonlarında intratekal morfin uygulamasının cerrahi travmaya stres ve hemodinamik yanıtı ile postoperatif ağrı üzerine etkisi değerlendirildi.

MATERYAL VE METOD

Hastane etik kurul izni ve hastaların yazılı onayından sonra 35-70 yaş arası, ASA II-III sınıfı elektif koroner arter cerrahisi planlanan 40 hasta çalışmaya alındı. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 35' in altında olan, koroner arter hastalığı ile birlikte kalp kapak hastalığı bulunan, DM, KOAH, antikoagülan, antitrombotik tedavi alan, trombosit sayısı 100.000 altında olan ve spinal anestezi kontrendikasyonu bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Premedikasyonda tüm hastalara ameliyattan önceki gece p.o. 0,15 mg kg⁻¹ ve operasyondan yarım saat önce intramuskuler (i.m) 0,05 mg kg⁻¹ diazepam uygulandı.

Kortizol düzeylerini sabitlemek amacıyla sabah saat 08.00'de ameliyata alınan ilk hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara operasyon odasında periferik damar yolu açıl-

arak Ringer Laktat solüsyonu başlandı. Non invaziv olarak sistemik arter basınçları ölçüldükten sonra randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Intra tekal morfin (ITM) grubundaki olgulara; oturur pozisyonda L₂₋₃ aralığından 20 mcg kg⁻¹ morfin (steril serum fizyolojik ile 3 mL'e tamamlanarak) 25 G. spinal iğne ile intratekal olarak uygulandı. Kontrol (K) grubundaki hastalara hiçbir işlem uygulanmadı. İndüksiyon öncesi tüm hastalara allen testi yapıldıktan sonra lokal anestezi ile radyal artere 18 G kanül yerleştirilerek sistemik arter basınç monitörize edildi. EKG bağlandı. Periferik oksijen satürasyonunun izlenmesi için digital puls oksimetre probu takıldı. Periferik damar yolundan ringer laktat infüzyonuna devam edildi.

Tüm hastalara standart genel anestezi (indüksiyonda i.v 0,1 mg kg⁻¹ dormicum, 20 µg kg⁻¹ fentanil ve 0,6 mg kg⁻¹ rokuronyum uygulandı. Entübasyon sonrası hastalarda taze gaz girişi 5- 6 L dk⁻¹ ve tidal volüm 8-10 mL kg⁻¹, FiO₂ 0,7-0,8 olacak şekilde O₂/ hava karışımıyla volüm kontrollü mekanik ventilasyon sağlandı. Anestezi idamesinde sevofluran, rokuronyum ve 1-3 µg kg⁻¹ fentanil ile devam edildi. Hastaların hepsine sağ V. Jugularis interna'dan Seldinger tekniği ile santral venöz kateter (8F) takıldı.), cerrahi ve kardiyopulmoner bypass (KPB) teknikleri (KPB öncesi antikoagülasyon için 300 Ü kg⁻¹ heparin uygulaması, koroner arter cerrahi kanülasyonu, 32-34°C hipotermi, ortalama arter basıncı (OAB) 50-70 mmHg, Roller pompa, akım hızı 2,4 mL m²dk⁻¹ ve devamlı retrograd kan kardiyoplejisi) uygulandı. KPB döneminde hiçbir hastada ilave kan ihtiyacı olmadı ve rezervuara kan ilavesi yapılmadı. KPB sonlandıktan sonra hesaplanan protamin dozu ile heparin nötralize edildi. Hiç bir hastada pozitif inotrop ajan kullanımı gerekmedi. Operasyon sonrası yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınan hastalar monitörize edildi. Uygun şartlar sağlandıktan

sonra (normotermi, kas gücünün geri dönmesi, cerrahi revizyonu gerektirecek drenajın olmaması ve hemodinamiyi bozan ağır aritmi olmaması) tüm hastalar anestezi uzmanı tarafından ekstübe edilerek postoperatif ekstübasyon süreleri yazıldı.

Her iki gruptaki hastaların KPB, aorta kros klemp (AKK) süreleri ve operasyon süresince kullanılan toplam fentanil miktarı kaydedildi. OAB, Kalp hızı (KH), SpO₂ değerleri; anestezi induksiyon öncesi, sternotomi sonrası, KPB ilk 5. dakika, AKK sırasında, KPB ısınma sonu, hastanın (YBÜ) transferinden sonra, postoperatif 8. saat, postoperatif 1. gün olmak üzere 8 dönemde kaydedildi. Aynı dönemlerde alınan kan örneklerinden plazma kortizol düzeylerine Architect i1000SR (Abbott) cihazı kullanılarak "chemiluminescence" yöntemiyle bakıldı. Normal plazma kortizol düzeyleri 4,2- 38,4 ug dL⁻¹ olarak belirlendi.

YBÜ'de tüm hastalara ekstübasyon sonrası postoperatif ağrı kontrolü için hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı takıldı. HKA cihazı bolus doz: 1mg morfin, 4 saatlik limit doz: 20 mg, kilit süresi 10 dakika olarak ayarlandı ve cihaz 48 saatlik programlandı. Ekstübasyon sonrası 0-6, 6-12, 12-24, 24-48. saatlerde zamanlara göre kümülatif morfin miktarları kaydedildi. Postoperatif dönemde hastaların öksürme halinde iken ağrı düzeyleri ekstübasyondan hemen sonra, ekstübasyon sonrası 6, 12, 24, 36 ve 48. saatlerde olmak üzere Visüel analog skala (VAS) ile yoğun bakım doktoru tarafından değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede; t- Student testi ve Ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama değer ± standart sapma olarak verildi. p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik ve intraoperatif veriler, postoperatif ekstübasyon süreleri, hemodinamik veriler (OAB, KH, SpO₂) ve postoperatif komplikasyonlar açısından iki grup benzer bulundu (Tablo I, Tablo II, Tablo III).

Operasyon süresince kullanılan toplam fentanil miktarı Grup ITM'de Grup K'ya göre daha düşük bulundu (Tablo I) (p<0,05).

Her iki grup arasında ekstübasyon sonrası 0-6, 6-12, 12-24 ve 24-48. saatler arasında postoperatif kümülatif morfin tüketimi Grup ITM'de Grup K'a göre daha düşük saptandı (Grafik 1) (p<0,05).

Serum kortizol düzeyleri değerlendirildiğinde; preoperatif ve intraoperatif dönemlerde her iki grup arasında benzer bulunurken YBÜ'e transferden sonra, postoperatif 8. saat ve postoperatif 1.gün dönemlerinde serum kortizol düzeyi Grup ITM'de Grup K'a göre daha düşük bulundu (p<0,05) (Grafik 2).

Öksürme halindeki VAS değerleri ekstübasyon sonrası, ekstübasyondan sonra 6, 12, 24 ve 36. saatlerde Grup ITM'de Grup K'da anlamlı olarak daha düşük bulunurken (p<0,05), ekstübasyon sonrası 48. saatteki VAS değeri her iki grup arasında benzer saptandı (Grafik 3) (p>0,05).

TARTIŞMA

Kalp cerrahisi sonrasında postoperatif dönemde iyi ağrı kontrolünün mortalite ve morbiditeyi olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Major cerrahiye akut stres yanıt geniş immünolojik değişikliklere neden olur. Stres hormonlarından epinefrin ve kortizol strese bağlı immün depresyonda önemli rol oynarlar. Bu yüzden cerrahi hastalarda perioperatif stresin azaltılması büyük önem taşımaktadır (8). Preoperatif dönemde intratekal morfin uygulaması yeni bir yöntem değildir. Intratekal morfin uygulaması ile posterior spinal kord üzerinde bulunan substantia gelatinosa'daki opioid reseptörleri stimüle edilir ve uzun süreli analjezi sağlanabilir. Bu anestezi tekniğinin uygulama basitliği, düşük doz uygulanabilirliği ve sürekli bir kateterizasyon gerektirmemesi gibi avantajları vardır. Ayrıca postoperatif dönemde uzun süreli ağrı kontrolü sağlanması da iyi bir avantaj gibi gözükmektedir. Intratekal uygulamadan sonra analjezi 24 saatten daha fazla devam edebilmektedir (9-11) Kortizol inflamatuvar marker ve akut stres hormonudur. Serum kortizol düzeyinin yükselmesi koagülasyonu, kan viskozitesini, trombosit agregasyonunu ve endotel fonksiyonunu etkiler. Bütün bu etkiler sonucunda kolletral kapillerlerde mikrotrombozis ve iskemik değişiklikler oluşur. Hastalar iskemi, inflamasyon ve enfeksiyona daha yatkın olurlar. Kortizolün serum konsantrasyonu inflamasyon ve doku iskemisinin non-invaziv bir ölçümüdür (12).

Hall ve ark. (13) koroner arter bypass greft operasyonu geçiren hastalarda intratekal morfinin stres yanıt etkisini inceledikleri çalışmada; plazma epinefrin, norepinefrin, kortizol düzeylerine bakmışlardır. Çalışmanın sonunda plazma epinefrin ve norepinefrin düzeylerini iki grup arasında benzer bulduklarını, plazma kortizol düzeyini ise yoğun bakıma alınma ve ekstübasyon döneminde intratekal morfin uygulanan grupta daha düşük bulduklarını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda; kortizol değerinin YBÜ'e transferden sonra, postoperatif 8. saat ve postoperatif 1.gün dönemlerinde intra tekal morfin uygulanan grupta daha azalmış olarak saptadık. Morfinin yağda ki düşük çözünürlüğünden dolayı, intratekal enjeksiyon sonrası analjezik etkileri gecikmektedir ve yaklaşık enjeksiyondan 6 saat sonra en iyi düzeye ulaşmaktadır (14,15).

Çalışmamızda; preoperatif dönemde 20 mcg/kg intratekal morfin uygulaması ile postoperatif dönemde ağrı kontrolü için HKA ile morfin gereksinimi anlamlı olarak azalmış ve 36 saat boyunca etkin analjezi sağlamıştır. Røediger ve ark. (16) koroner arter cerrahisi geçiren hastalara 500 mcg intratekal morfin uygulamışlar ve postoperatif 24 saat boyunca etkin ağrı kontrolü sağladıklarını bildirmişlerdir. Mark ve ark.(17) koroner arter bypass greft operasyonu geçiren hastalarda yüksek doz intratekal morfin kullanarak stres yanıt ve ağrı kontrolü üzerine etkilerini incelemişler. Intratekal uygulanan 4 mg morfinin plazma epinefrin ve norepinefrin düzeylerini baskılamadığını ancak postoperatif ekstübasyonda gecikmeye neden olduğunu bildirmiş-

Tablo 1. Demografik ve intraoperatif veriler, postoperatif ekstübasyon süreleri ve intraoperatif kullanılan toplam fentanil miktarı.

	Grup ITM (n=20)	Grup K (n=20)
Yaş(yıl)	58,2±8,7	57,5±9,9
Cinsiyet (K/E)	5/15	9/11
Ağırlık (kg)	76,2±10,7	77,1±9,1
EF (%)	61,3±5,6	59,5±7,8
KPB süresi (dk)	84, 6±18,3	89,3±25,7
AKK süresi (dk)	51±16,8	51,7±17,8
Hipotermi (°C)	31,7± 1,2	31,8± 1,3
Ekstübasyon süresi (saat)	5,8±4,4	6,1±3,9
Fentanil (mg)	30,02±5,2	40,77±7,2*

*p< 0,05

AKK: Aorta kros klemp, KPB: Kardiyopulmoner bypass

Tablo 2. Hemodinamik Veriler

		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
OAB (mHg)	ITM	97,6±20,2	87,4±16,1	88,9±15,7	72,9±11,3	80,9±16,7	79,9±13,7	78,9±12,4	79,1±12,1
	Kontrol	98,4±16,6	88,1±15,7	87,1±13,1	74,2±10,1	82,1±13,4	80,1±12,1	79,5±8,5	79,6±12,0
KH(atım/dk)	ITM	85,4±15,8	76,4±14,3	84,4±17,6	84,1±15,6	85,4±14,6	84,4±11,6	87,7±15,5	84,3±13,1
	Kontrol	82,1±17,4	73,4±11,3	84,5±19,9	84,4±18,9	84,5±13,7	84,5±10,9	84,6±14,1	84,6±10,4
SpO (%)	ITM	98,2±1,6	99,3±0,7	98,6±1,3	98,6±1,2	98,4±0,5	98,3±0,9	98,7±0,9	98,9±0,9
	Kontrol	98,4±1,4	99,3±0,8	99,2±0,7	99,3±0,8	98,4±1,4	98,8±0,4	98,8±0,6	98,8±0,8

KH: Kalp hızı, OAB: Ortalama arter basıncı

T1: induksiyon öncesi, T2: sternotomi sonrası, T3: KPB ilk 5. dakika, T4: AKK sırasında, T5: KPB ısınma sonu, T6: hastanın YBÜ transferinden sonra, T7: postoperatif 8. saat, T8: postoperatif 1. gün

Tablo 3. Postoperatif komplikasyonlar

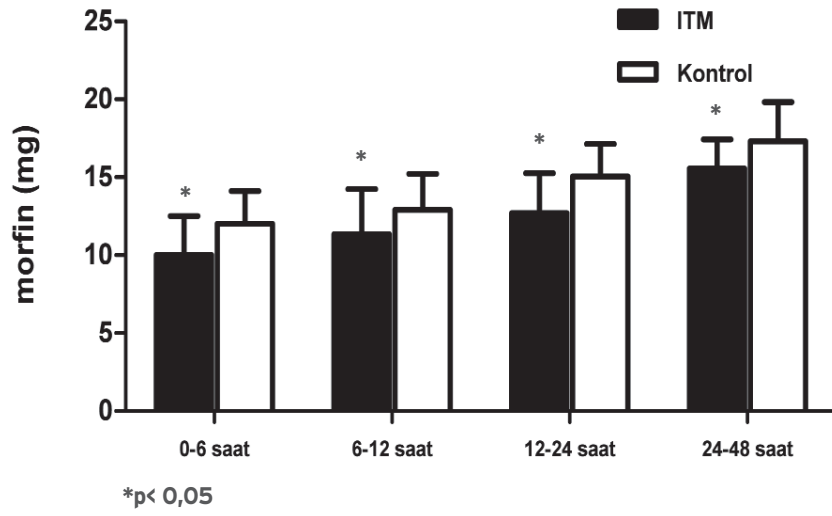
	Grup ITM (n=20)	Grup K (n=20)
Kaşıntı	2	0
Bulantı	5	3
Kusma	4	3
Üriner retansiyon	1	0
MI	1	2
Hematom	0	0
Ölüm	2	4

lerdir. Yüksek doz morfin uygulamalarında etkin analjezi 48 saat devam edebilmektedir (9-11). Chaney ve ark. (18) intratekal morfinin güvenilir bir postoperatif analjezi sağlıyor olmasına rağmen postoperatif dönemde erken ekstübasyonu geciktirebileceğini belirtmişlerdir. Boulanger ve ark. (19) kardiyak cerrahi geçiren hastalarda intratekal morfin uygulamasının erken trakeal ekstübasyonu engellediğini savunmuşlardır. Çalışmamızda; intratekal morfin kullanı-

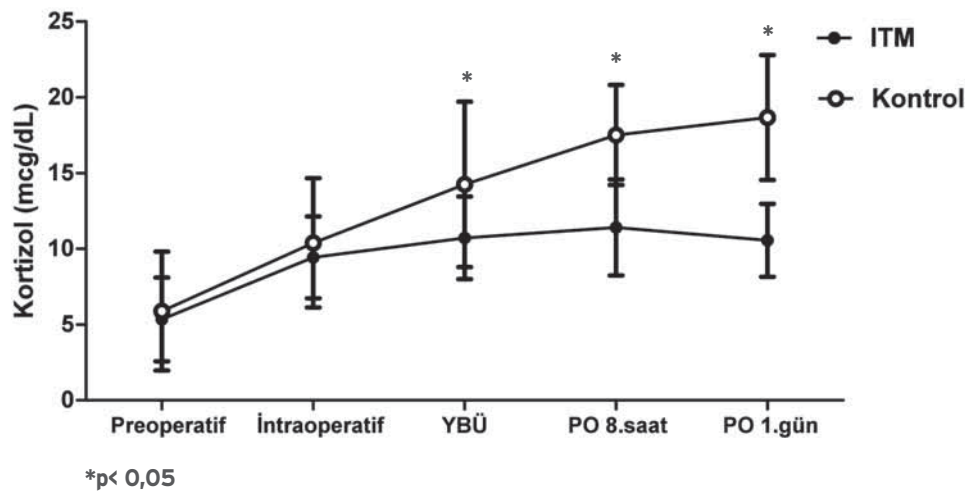
lan gruptaki hastalarda erken ekstübasyonda geçikme olmadığı tespit edildi. Sonuçlar Alhashemi ve ark. (20) yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Intratekal morfin uygulamasının klasik yan etkileri; kaşıntı, bulantı-kusma, üriner retansiyon, somnolans ve solunum depresyonudur (21). Çalışmamızda intratekal morfin kullanılan grupta 3 hastada kaşıntı, 1 hastada üriner retansiyon saptanmıştır. Hiçbir hastada somnolans veya solu-

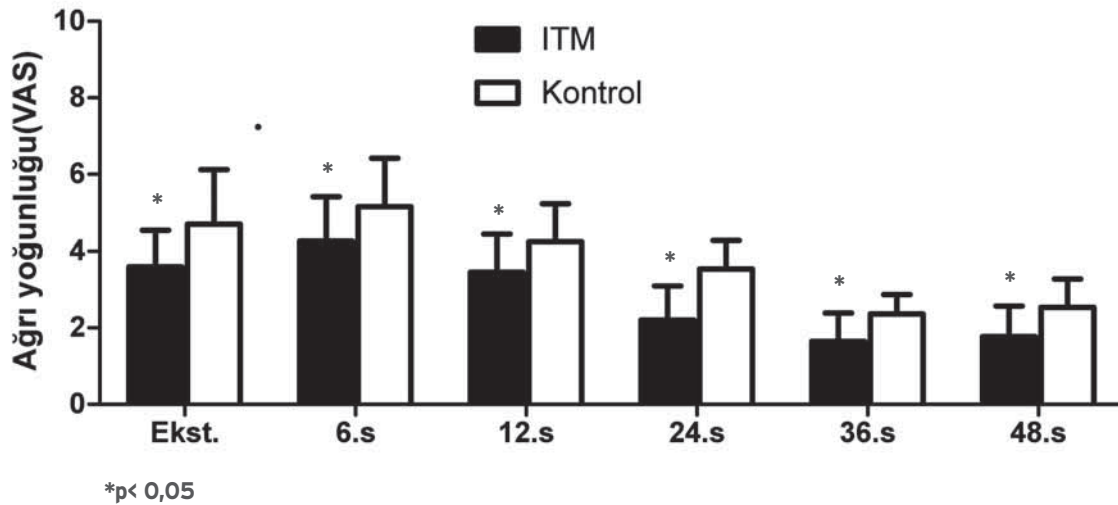
Grafik 1. Postoperatif kümülatif morfin tüketimi



Grafik 2. Grupların Serum Kortizol düzeyi



Grafik 3. Vizüel Analog Skala (VAS)



num depresyonu gelişmemiştir.

Kalp cerrahisinde intratekal morfin uygulaması heparinizasyondan en az 60 dakika önce gerçekleştirilmelidir. Tanı ya da tedavi nedeniyle yapılan lomber ponksiyonda, sistemik heparinizasyon uygulandığı zaman subaraknoid ve epidural hematoma neden olabilir. Kalp cerrahisindeki bu uygulamalarda subaraknoid veya epidural hematoma bildirilmese de risk yaklaşık binde 33 kadardır (22). Bu nedenle bilinen koagülopatisi olan hastalarda bu teknik kullanılmamalıdır. Eğer lomber ponksiyon sırasında kanama gözlemlenirse cerrahi 24 saat ertelenmelidir. Çalışmamızda lomber ponksiyon sırasında hiçbir hastada kanama gözlenmemiştir. Hiçbir hastada subaraknoid veya epidural hematoma gelişmemiştir. Fitzpatrick ve ark. (23) 3400 hastalık, Vans-trum ve ark. (24) 1000 hastalık serilerinde; hiçbir hastada subaraknoid veya epidural hematoma gelişmediğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; preoperatif 20 mcg/kg intratekal morfinin belirgin yan etki ve komplikasyonlar olmaksızın kardiyak cerrahide postoperatif dönemde etkin ağrı kontrolü sağladığı, cerrahi travmaya stres ve hemodinamik yanıtı azalttığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Liem TH, Booij LH, Gielen MJ, Hasenbos MA, van Egmond J. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 3: Adrenergic responses. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:162-167.
3. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, et al. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1982;66:49-55.
4. Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques: Part 2: Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:156-161.
5. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P, et al. Postoperative myocardial ischemia. Therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Anesthesiology* 1992;76:342-353.
6. Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992;326:1-9.
7. Kayhan Z. Klinik Anestezi II. Baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997;354-360.
8. Gill GN. Endocrine and reproductive Diseases. In: Wyngaarden B, Smith LH, Bennett JC, eds. Cecil Textbook of Medicine. 19, h ed. Philadelphia-W.B. Saunders, 1992: 1194-1397.
9. Jones SEF, Beasley JM, Macfarlane WR, et al. Intrathecal morphine for postoperative pain relief in children. *Br J Anesth* 1984;56:137-140.
10. Rawal N, Arner S, Gustafsson ,Allvin R. Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in Sweden. *Br J Anaesth* 1987;59:791.
11. Cousins MJ, Mather LE. Epidural and intrathecal administration of opioids .*Anesthesiology* 1984;61:276-310
12. Maestroni GJM , Conti A. Anti-stress role of the immuno- opioid network: Evidence for a physiological mechanism involving T cell-derived, immunoreactive b-endorphin and met-enkephalin binding to thymic opioid receptors. *Int J Neurosci* 1991; 61: 289-298.
13. Hall R, Natasha A. Does intrathecal morphine alter the stress response following CABG surgery. *Can J Anesth* 2000;47:5-463
14. Etches RC, Sandler AN, Daley MD. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anaesth* 1989;36:165-185
15. Nordberg G, Hedner T, Mellstrand T, Dahlstrom B. Pharmacokinetic aspects of intrathecal morphine analgesia. *Anesthesiology* 1984;60:448-454
16. Roediger L, Joris J, Senard M. The use of pre-operative intrathecal morphine for analgesia following CABG. *Anesthesia* 2006;61:838
17. Mark A, Chaney MD. Intrathecal and Epidural Anesthesia and Analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:45-64
18. Chaney MA, Furry PA, Fluder EM, Slogoff S. Intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting and early extubation. *Anesth Analg* 1997;84:241-248
19. Boulanger A, Perreault S, Choiniere M, et al. Intrathecal morphine after cardiac surgery. *Ann Pharm Fr* 2002;36:1337-1343.
20. Alhashemi JA, Sharpe MD, Harris CL, et al. Effect of subarachnoid morphine administration on extubation time after CABG surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:639-644
21. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995;42:891-903
22. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature, and discussion of anesthetic implications. *Anesth Analg* 1986;65:1201-1207.
23. Fitzpatrick GJ., Moriarty DC. Intrathecal morphine in the management of pain following cardiac surgery: a comparison with morphine i.v. *Br J Anesth* 1988; 60: 639-644
24. Vanstrum GS, Bjornson KM, Ilko R. Postoperative effects of intrathecal morphine in coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1988;67:261-267