

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU  
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ CERRAHİSİ SONRASI SUBFASİYAL BÖLGEYE  
UYGULANAN % 0.25 LEVOBUPİVAKAİN İNFÜZYONUNUN POSTOPERATİF  
ANALJEZİ VE MORFİN TÜKETİMİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÖKHAN AYSOLMAZ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. ŞEREF OTELCİOĞLU**

**KONYA 2007**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	i
<b>KISALTMALAR</b> .....	ii
1. <b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	4
2. <b>GENEL BİLGİLER</b> .....	5
<b>2.1. AĞRI</b> .....	5
2.1.1. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi.....	6
2.1.2. Ağrı şiddetinin ölçülmesi.....	10
<b>2.2. POSTOPERATİF AĞRI</b> .....	11
<b>2.3. AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ</b> .....	13
2.3.1 Non-opiyoid analjezikler.....	14
2.3.2. Opiyoid analjezikler.....	14
2.3.2.1. Opiyoidlerin sistemik etkileri.....	15
2.3.2.2. Morfin.....	17
2.3.3. Lokal anestezipler.....	18
2.3.3.1. Lokal anesteziplerin farmakokinetiği.....	19
2.3.3.2. Levobupivakain.....	22
<b>2.4. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)</b> .....	23
<b>2.5. SABİT HIZDA İNFÜZYON YAPAN POMPALAR</b> .....	25
3. <b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	28
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	30
4. <b>BULGULAR</b> .....	31
5. <b>TARTIŞMA</b> .....	45
6. <b>SONUÇLAR</b> .....	53
7. <b>ÖZET</b> .....	54
8. <b>SUMMARY</b> .....	55
9. <b>KAYNAKLAR</b> .....	56
10. <b>TEŞEKKÜR</b> .....	60

## KISALTMALAR

<b>IASP</b>	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı	<b>COX-1</b>	: Siklooksijenaz-1
<b>MS</b>	: Medulla spinalis	<b>COX-2</b>	: Siklooksijenaz-2
<b>SG</b>	: Substansiya gelatinoza	<b>EOS</b>	: Endojen opioid sistemi
<b>CGRP</b>	: Calcitonin gene related peptid	<b>ADH</b>	: Antidiüretik hormon
<b>STT</b>	: Spinotalamik trakt	<b>M3G</b>	: Morfin-3-glukuronid
<b>STS</b>	: Spinotalamik sistem	<b>Sc</b>	: Subkutan
<b>Nstt</b>	: Neospinothalamik yol	<b>İv</b>	: İntravenöz
<b>pSTT</b>	: Paleospinothalamik yol	<b>İm</b>	: İntramüsküler
<b>PAG</b>	: Orta beyin	<b>PABA</b>	: Paraaminobenzoik asit
<b>RVM</b>	: Rostroventral medulla	<b>LA</b>	: Lokal anestezikler
<b>DLF</b>	: Dorsalateral funikulus	<b>HKA</b>	: Hasta kontrollü analjezi
<b>T</b>	: Transmisyon	<b>PVC</b>	: Polivinil klorü
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografisi	<b>KAH</b>	: Kalp atım hızları
<b>VAS</b>	: Vizuel analog skala	<b>OAB</b>	: Ortalama arter basıncı
<b>FS</b>	: Yüz ifadesi skalası (face skala)	<b>SAB</b>	: Sistolik ortalama arter basıncı
<b>MPQ</b>	: Mc Gill Ağrı Sorgulaması	<b>DAB</b>	: Diastolik ortalama arter basıncı
<b>FEV1</b>	: 1. saniye zorlu ekspiryum volümü	<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Periferik oksijen saturasyonu
<b>KVS</b>	: Kardiyovasküler Sistem	<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal sistem	<b>PACU</b>	: Anestezi sonrası bakım ünitesi
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar		
<b>ASA</b>	: American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anestezistler Birliği)		

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrının patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki gelişmelere, bilgilerimizin derinleşmesine, yeni ilaçların ve karmaşık ilaç uygulama sistemlerinin kullanımda olmasına karşın, halen birçok hasta, cerrahi sonrası ağrıları için yetersiz tedavi görmeye mahkum edilmektedir (1, 2). Postoperatif ağrının yetersiz tedavi edilmesi hastaların ızdırabının yanı sıra, erken dönemde mobilizasyonu engelleyerek ek morbidite faktörlerinin oluşmasına ve maliyetlerin artmasına neden olmaktadır (3, 4). Postoperatif dönemde, hastalar % 30-75 oranında orta veya şiddetli ağrıdan yakınmaktadır (1).

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut ağrı tipidir. Ağrının, ameliyatla ortaya çıkan stres yanıtının oluşmasında çok önemli payı vardır. Cerrahinin tipi ve süresi de stres yanıtı etkilemektedir (5). Stres yanıtı; endokrin fonksiyonlarda değişiklik, hipermetabolizma ve enerji depolarından salgı maddelerinin salınımı ile belirlenen bir tablo olarak tanımlanmaktadır (6). Uygun ve yeterli şekilde yapılan postoperatif ağrı tedavisi; ameliyat sonrası derlenme ve iyileşmenin hızlanması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılmasına katkı sağlayan önemli bir faktördür (7, 8).

Operasyon sonrası ağrının engellenmesinde esas olarak; opioid analjezikler, non-opioid analjezikler ve lokal anestezi ilaçları kullanılmaktadır (4, 9). Postoperatif ağrı tedavisinin temelinde opioid analjezikler yer almaktadır. Oldukça etkin analjezi sağlamalarına rağmen; bağımlılık yapma risklerinden ve yan etkilerinden dolayı optimum dozda kullanılmamaları postoperatif analjezinin yetersizliğine neden olmaktadır (2, 10). Günümüzde, ameliyat sonrası ağrı tedavisinin etkinliğini arttırmak ve kullanılan ilaçların, özellikle de opioidlerin yan etkilerini en aza indirmek için dengeli analjezi uygulaması önem kazanmıştır (11, 12). Bu amaçla; opioidler ile non-steroid antiinflamatuar ilaçların ya da lokal anestezi uygulanan tekniklerin kombine edilmesi, opioidlere bağlı yan etkilerde azalma ve analjezi kalitesinde artma sağlamıştır (13). Lokal anestezi ağrı tedavisinde; infiltrasyon, pleksus blokajları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blok, subaraknoid blok yolu ile kullanılabilir (4). Lokal anestezi cerrahi sahaya infüze edildikleri yöntemler, pratik ve kolay uygulanabilmesi, etkili analjezi sağlaması nedeniyle son zamanlarda çeşitli cerrahi tiplerinde kullanılmaktadır (13).

Bu çalışmada, total abdominal histerektomi operasyonu yapılan hastalarda, abdominal fasiya altına yerleştirilen kateterlerden infüze edilen lokal anesteziğin postoperatif analjezi ve opioid tüketimi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AĞRI

Ağrı 'pain' latince Poena (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımını oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (14).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

Ağrıyı değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (1):

- 1) Tipine göre; fizyolojik veya klinik (fizyopatolojik) ağrı
- 2) Süresine göre; akut veya kronik ağrı
- 3) Kaynaklandığı bölgeye göre; somatik, visseral, sempatik ağrı
- 4) Mekanizmalarına göre; nosiseptif, reaktif, deafferentasyon, nöropatik, psikosomatik ağrı

Çeşitli uyaranlar genellikle de doğal uyaranların aşırı şiddette olanları ağrı uyandırmaktadır. Bu uyaranların ortak özellikleri dokulara zararlı olmalarıdır.

Bunlar; üç grupta toplanırlar (15):

- 1) Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyaranlar
- 2) Laktik asit birikimine neden olan iskemi
- 3) Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon

Son yıllarda hem ağrılı uyaranları algılayan reseptörlerin (nosiseptör) hem de ağrı uyandırarak veya ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediyatör işlevi gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır (15).

*Nosisepsiyon:* Ağrıyı tetikleyen impulsları hazırlayan duyuşal süreçtir. Doku hasarı hakkında bilgi sağlayan özelleşmiş duyuş reseptörlerinin (nosiseptör) aktivasyonu sonucu oluşan impulsların periferden kortekse kadar iletilmesi olayını kapsar. Kısaca ağrı nosisepsiyonun algılanmasıdır (16, 17).

*Endojen analjezik sistem:* İlk kez 1973'de gösterilen opiyoid reseptörleri beyin sapı, talamus, nükleus amygdalus, arka hipofiz ve medulla spinalis (MS) substansiya gelatinosunda (SG) yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opiyoidler bu reseptörlere spesifik

bir biçimde bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin opioidlerle veya elektrikle uyarılması sonucu analjezi meydana gelmekte ve bu etki antagonistlerle ortadan kaldırılmaktadır. Spesifik reseptörlerin bulunuşundan sonra bunlara bağlanan endojen opioid peptidlerin de varlığı ortaya konmuştur (18, 19).

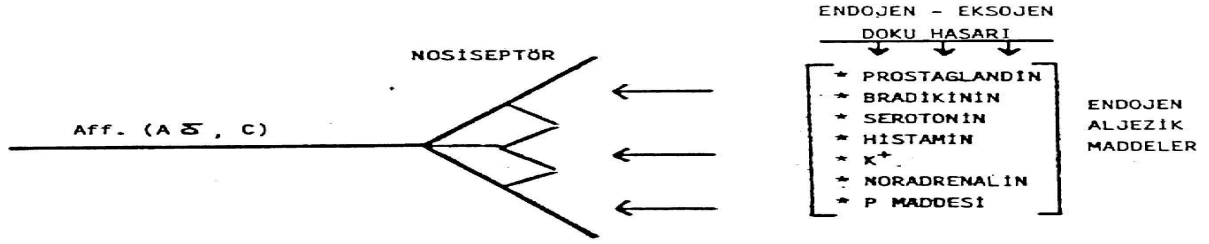
### 2.1.1. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Dekart'ın 1664'de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissinin, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (1).

Ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir;

- 1) Transdüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarılması
  - 2) Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi
  - 3) Modülasyon: Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu
  - 4) Persepsiyon: Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması
- Transdüksiyon ve transmisyon dört ana grupta incelenebilir:

1) Periferik sistem: Sensoryel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Ağrı reseptörleri, en yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalize olmuşlardır. Ağrı reseptörlerinin uyarılmaları, endojen ve eksojen doku hasarı sonucu açığa çıkan potasyum, bradikinin, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), serotonin, histamin, noradrenalin, P maddesi gibi endojen aljezik maddeler ile olur (*transdüksiyon*) (Şekil 1) (17, 20, 21). Nosiseptörler ile alınan ağrı bilgisi miyelinli A- delta ve myelinsiz C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna gelir (1.nöron,1.sinaps). A-delta liflerinin uçları mekanik ve termal uyanlara yanıt verirken, C lifleri mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarınlarla aktive olur (20, 21, 22). Visserler genel olarak A-delta ve C afferentlerine sahiptir. Kısaca A-delta liflerinin oluşturdugu ağrı, kaçınma ve refleks aktiviteye (koruyucu refleks), C liflerinin ortaya çıkardığı ağrı ise devam eden doku hasarını belirlemeye ve immobilizasyonu sağlamaya yöneliktir (17, 19).



Şekil 1: Transduksiyon

2) Spinal kord arka boynuzu: A- delta ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls aynı segmentteki antero lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor reflekse neden olur (*transmisyon*). Böylece oluşan spinal refleksler nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabını oluştururlar. Transmisyonda asıl önemli olan, arka boynuzda gelen nosiseptif impulsun aynı segmentte SG' yı çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral gadrant' da spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerlemesidir (22).

3) Assendan sistem: Nosiseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamus'a gelen (2. nöron) assendan sistem, (spinotalamik sistem - STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur. STS; filogenetik gelişimlerine, talamusta sonlanmalarına ve beynin bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki ayrı ana yoldan oluşmaktadır (11).

- *Neospinothalamik yol (nSTT)*; filogenetik olarak daha yenidir. Kalın liflerden oluşur. Talamus'un lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosiseptif sistemin 3. nöronu ile sinaps yaparak nosiseptif bilgiyi, somatosensoriel kortekse projekte eder Kalın liflerden oluştuğu için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağırlı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler vermektedir.

- *Paleospinothalamik yol (pSTT)*; paramedial assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden meydana gelmektedir. nSTT' nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapı gösterir.

4) Supraspinal Sistem: pSTT' nin taşıdığı impulsu formasyo reticularis'e, periaquaduktal gri maddeye, hipotalamus'a, limbik sisteme ve medial talamus'a projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur.

Ağırlı uyarının devam etmesi, şiddetine göre nosiseptif sistemde değişikliğe neden olur. Nosiseptif sistemde aşırı uyarın, hem transdüksiyon aşamasında ağırlı uyarının oluştuğu

yakın çevresinde (periferik sensitizasyon), hem de transmisyon aşamasında santralde sensitizasyona ve hipereksitasyona neden olur (23, 24).

*Periferik sensitizasyon:* Ağrılı uyarının olduğu bölgede artarak devam eden stimulus, doku mediyatörlerinin çok fazla açığa çıkmasına ve aşırı enflamatuvar yanıtı neden olur. Bu da hasar bölgesinde nosiseptör uyarılabilirliğinin artmasına, düşük şiddetteki uyarıların algılanmasına neden olur (primer hiperaljezi).

*Santral sensitizasyon:* Periferden meydana gelen aşırı stimulus santraldeki 1. sinapta çok sayıda enflamatuvar nörotransmitterlerin salınmasına neden olur. Bunun sonucunda aşırı miktarda ortaya çıkan glutamat, nöronal hücrelerden çok fazla kalsiyum salınımına neden olur (hipereksitasyon). Bu reaksiyonlar, spinal nöronda ağrı genlerinin ekspresyonuna neden olarak nosiseptif olmayan düşük mekanik uyarı eşikli A-beta stimulusları da algılar haline getirir. Sonuçta ağrılı uyarının olduğu bölgenin çevresindeki ağrısız bölge de ağrılı hale gelir (sekonder hiperaljezi) (24).

*Modülasyon:* Bu şekilde santral sinir sistemi içinde iletilen ağrı bilgisi, yine santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir.

Ağrının modülasyonu denilen bu olay santral sinir sisteminde yer alan 3 major anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır (18):

- 1) Orta beyin (PAG)
- 2) Pons: Lateral ve dorsal pontin tegmentum
- 3) Rostroventral medulla (RVM): Nukleus raphe magnus ve formatio reticularis

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda iner ve nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunun yüzeyel laminalarında (Lamina I, II, V) sonlanır (inen inhibe edici sistem).

DLF içerisinde spinal korda inen inhibe edici sistem liflerinin doğrudan PAG dan projekte olanları önemsiz kabul edilebilecek kadar azdır. Esas olan, pons ve RVM' den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM' den serotonerjik nöronlarla (nörotransmitter olarak serotonin kullanılarak), pons' dan da nöroadrenerjik nöronlarla (noradrenalin ile) spinal korda projekte olmaktadır. Serotonin spinotalamik hücrelere doğrudan ya da enkefalinerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder. Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki alfa- 2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir (18).

*Persepsiyon:* Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem persepsiyondur (algılama). Ağrı bilgisi, periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilmekte, arka boynuz, talamus ve korteks'deki nöronlar uygulanan ağrılı uyarın şiddeti ile orantılı yanıtlar vermektedir.

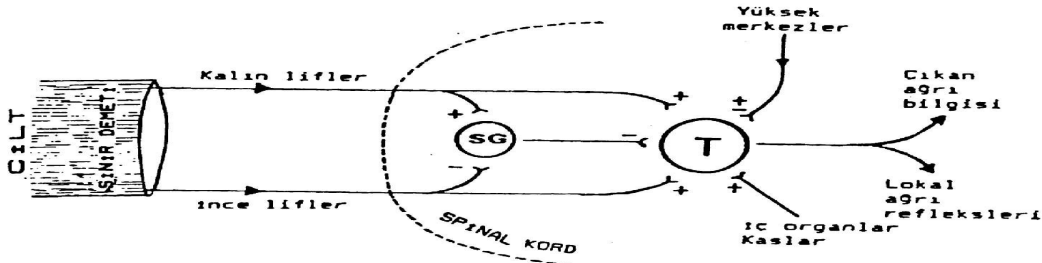


Psikofizik laboratuvarlarda yapılan deneysel çalışmalarda uyarın şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında ileri derecede korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda çok benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrı aynı korelasyonu göstermemekte kişiden kişiye, ortama ve duruma göre farklılık göstermektedir (25).

Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan “Kapı Kontrol Teorisi”, ağrılı uyarının spinal kordda kontrolü ve buradan üst merkezlere geçişi konusunda bugün de geçerliliğini sürdüren bir teoridir (22, 25).

*Kapı Kontrol Teorisi:* Bu teoriye göre, ağrılı uyarınlar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2, 3 ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, SG’ yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır.

Bu bilgilere dayanarak Kapı Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir (Şekil 2):



**Şekil 2:** Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarınların iletimi (SG: Substantia Gelatinosa, T: Transmisyon hücresi)

1) Afferent sinirlerle taşınan uyarınların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.

2) Kapı; kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).

3) T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağırlı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.

4) Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar.

### **2.1.2. Ağrı şiddetinin ölçülmesi**

Hastanın optimal tedavisi, ağrı sorunlarının ortak bir dil ile doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesine bağlıdır. Ağrı, hastanın kendisi tarafından veya bir gözlemci tarafından izlenebilir. Gözlemlerde hareket yeteneği, yüz ifadesi, davranış ve renk değişikliği önemlidir. Ağrı ölçümünde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu ölçümlerden tek birini alarak global ağrı değerlendirmesi yapmak genelde yetersizdir (14, 26, 27).

*Tip 1 ölçümler:* Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir (26);

1) Fizyolojik yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme

2) Nörofarmakolojik yöntemler: Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi)

3) Nörolojik yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisidir (PET).

*Tip 2 ölçümler:* Ağrının doğrudan ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. 2 grupta incelenir;

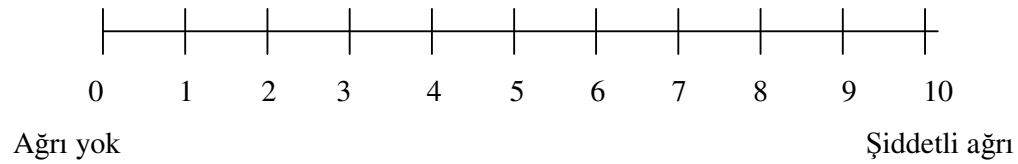
1) Tek boyutlu yöntemler: Kategori skalaları (sözel skalalar), sayısal skalalar, vizüel analog skala (VAS)' ları hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir. Günümüzde bu yöntemler, ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın memnuniyeti ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerinin ölçümünde de kullanılmaktadır.

• Kategori skalası; Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimedenden oluşur. Örneğin tanımlayıcı

kelime olarak hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi kelimeleri sıralanır. Bu skalaların en fazla eleştirilen yönü tanımlayıcı kelimelere eşit aralıkta numara verilmesidir (5, 14, 27, 28).

- Sayısal skalada; 0 (ağrı yok) - 100 (olabilecek en şiddetli ağrı)

• Vizüel analog skala' da (VAS); Basit etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir yöntemdir. Hasta, bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm lik bir cetvel üzerinde ağrısını işaretler (Şekil 3). VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliği taşımasıdır. Ancak postoperatif dönemde uykulu iken koopere olamayan hastalarda güvenilirliği yeterli değildir. Değerlendirmelerin anlık oluşu da bir dezavantajdır. Bu problem, aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir (8, 14, 27, 28).



**Şekil 3:** VAS cetveli

- Yüz ifadesi skalası (face skala –FS): Sıklıkla çocuklar için kullanılır.

2) Çok boyutlu yöntemler: En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı Sorgulaması (MPQ) olup, ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir. Hastanın yaşam kalitesinin sorgulandığı MPQ' nun kısa formu, MPQ' dan daha klasik sorular içeren West Haven-Yale çok boyutlu envanteri, kronik ağrılı hastalarda ağrı günlüğü gibi başka çok boyutlu skalalar da mevcuttur (27).

## 2.2. POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrıdır. Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu ağrı, çeşitli fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Cerrahi travmayla meydana gelen doku hasarından nosiseptif uyarılar çıkar. Periferik sinir iletimi A-delta ve C lifleriyle olur. Bu uyarılar spinal kord aracılığıyla yüksek merkezlere gider. Bazı uyarılar ise segmental refleks yanıtların oluşmasına neden olur. İskelet kas tonus artışı ve spazm, oksijen tüketiminde artış ve laktik asit birikimine neden olan bir segmental refleks yanıtıdır.

Post- operatif ağrı nedeniyle gelişebilecek fizyopatolojik değişiklikler 8 ana grupta toplanabilir;

1) *Solunum sistemi üzerine etkileri*: Hastalarda vital kapasitede azalma, birinci dakika zorlu ekspiryum volümünde (FEV1) azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, akciğer enfeksiyonları ve atelektazi sıklığında artma meydana gelebilir. Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden biridir. Toraks veya intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması ve immobilizasyon postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını arttıran risk faktörleridir (29).

2) *Kardiyovasküler Sistem (KVS)*: Potansiyel KVS riski olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı sempatik nöronların stimüle olması ve artmış katekolaminler nedeni ile taşikardi, strok volümde ve kardiyak outputta azalma olur. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve myokardial oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur (29, 30).

3) *Koagülasyon Sistemi*: Ağrı, hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (29).

4) *Gastrointestinal sistem (GİS)*: Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni gelişebilmektedir. Ağrı, üretra ve mesanede motilite azalmasına neden olarak idrar yapmayı güçleştirebilir (30, 31).

5) *İmmün Sistem*: Cerrahi sonrası hücrel ve humoral immün fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immunsupresif hastada daha da uzun sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonunun ve genel anesteziğin etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (29).

6) *Nöroendokrin sistem üzerine etkileri*: Plazma adrenalin, noradrenalin ve kortizol düzeylerindeki değişimler, nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin; cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır. Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyaranlar; vücut sıvılarındaki değişiklikler, doku ve kandaki hidrojen peroksit ve karbondioksit iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler, enfeksiyon, vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler, ruhsal etkilenmeler ve ağrıdır (32).

7) *İmmobilizasyon dolayısı ile gelişen komplikasyonlar*: Trombus, pulmoner emboli, dekübitüs ülserleri sıklığındaki artmalar (29).

8) *Psikolojik etkileri*: Sıkıntı, anksiyete, depresyon gelişebilir (29).

### 2.3. AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik sağlamak olmalıdır. Operasyon sonrası ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Bununla birlikte, ağrı 4-5 güne kadar uzayabilmektedir. Tedavinin bu süreyi kapsamaması gerekir (33, 34).

Postoperatif ağrı tedavisinde; hastanın fizik durumu, ağrının şiddeti, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklarla yöntemin hastaya getirebileceği riskler dikkate alınarak uygun yöntem seçildiğinde oluşabilecek komplikasyonların hemen hemen hepsini önlemek günümüzde artık olasıdır. Ağrının giderilmesinde en yüksek başarıya ulaşabilmek için tedavinin hastaya en uygun şekilde planlanması gerekir. Planlama yaparken aşağıdaki kavramları akılda tutmak uygun olabilir:

*Preemptif analjezi*, periferik ve santral sensitizasyonun anlaşılmasıyla ortaya atılmış bir hipotezdir. Amaç spinal nöron hipereksite olmadan baskılamaktır. Bu amaçla cerrahi öncesi rejyonel ya da sistemik analjezikler verilir (35, 36).

*Profilaktik analjezi*, lokal anesteziğin, opiyoidlerin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) intraoperatif verilerek postoperatif ağrının başlamasının geciktirilmesi ve analjezik tüketiminin azaltılmasının amaçlandığı bir yöntemdir (37).

*Dengeli analjezi*, postoperatif ağrı tedavisinin etkinliğini arttırmak ve analjeziklerin yan etkilerini en aza indirme amacı ile tanımlanmış, aynı yol üzerinden veya gerektiğinde farklı yollardan uygulanan çeşitli analjezikleri birlikte uygulama esasına dayanan bir yöntemdir. Amaç analjezi kalitesini yükseltmektir (11, 12).

Postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan temel ilaçlar NSAİİ'leri, lokal anesteziği ve opiyoidleri içerir (4, 9). Akut ve postoperatif ağrı tedavisinde uygulama yolları da şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Sistemik uygulama: İntramusküler, intravenöz, subkutan, oral, rektal, sublingual, intranazal
- 2) Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı: Periferik sinir blokları, yara infiltrasyonları (topikal ya da derin lokal anesteziği uygulanan yöntemler)
- 3) Santral sinir blokları - Spinal blok (narkotik ve non-narkotikler)  
- Epidural blok (narkotik ve non-narkotikler)

- 4) Santral analjezi (yüksek merkezler)
- 5) Bu yöntemlerin kombinasyonu

### **2.3.1 Non-opiyoid analjezikler**

Kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri, farklı heterojen bir gruptan oluşur. Analjezik etkilerini prostoglandin üretimini merkezi sinir sisteminde ve/veya periferde inhibe ederek gösterirler. Böylece prostaglandinin sebep olduğu primer ve sekonder hiperaljezinin önlenmesi hedeflenir. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bu ajanlar opiyatlardan farklı olarak bağımlılığa ve toleransa neden olmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına hafif ile orta şiddetli ağrılarda ya da adjuvanlarla beraber veya opiyoidler ile kombine edilerek şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde kullanılırlar (37).

Siklooksijenaz enzimi, araşidonik asidin prostaglandin F, D ve E, prostasiklin ve tromboksana dönüşümünü katalize eder. Siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olarak adlandırılan iki formu vardır. COX-1, kan damarlarında, midede ve böbrekte bulunan yapısal bir izoformdur; COX-2 ise, enflamasyon durumunda sitokinler ve enflamatuvar medyatörler tarafından uyarılır. NSAİİ'lerin çoğu selektif olmayan bir biçimde COX-1 ve COX-2 izoformlarını inhibe ederler ya da COX-1 için hafif bir selektifliğe sahiptirler. Öte yandan, nabumeton ve meloksikam gibi bazı yeni NSAİİ' lar spesifik olarak COX-2' yi inhibe ederler. COX-2 selektif NSAİİ' ların ülserojenik yan etki insidansları daha düşüktür. NSAİİ' ler gastrointestinal sistem problemlerine, renal yetersizliğe, trombosit disfonksiyonuna ve kognitif disfonksiyona yol açabilir (34). COX-2 selektiflerin mide etkileri az olmakla birlikte diğer yan etkilerinde farklılık bulunmamıştır (38). Parasetamol, klinikte kullanılan dozlarda prostoglandin sentezini inhibe etmeyen bu nedenle NSAİİ' lere göre daha az yan etkileri olan bir ilaçtır. Postoperatif ağrı tedavisinde, adjuvan olarak, oral ve parenteral formları NSAİİ' lere tercih edilebilir (33).

### **2.3.2. Opiyoid analjezikler**

Opiyoid reseptörlerinden bir veya daha fazlasına bağlanıp reseptörün aktivasyonuna yol açan maddelerdir. İn vivo etkilerini endojen opioid sistemini (EOS) aktive ederek yaparlar. EOS, merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opiyoid reseptörleri ve transmitterlerden, endojen opiyoid peptidlerden meydana gelir. Endojen opiyoid sistemi

sadece sinir sisteminde değil, üreme sistemi, kromafin hücreleri, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur (39).

Endojen ya da dışarıdan verilen opioidler EOS'un bir parçası olan reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Morfin gibi, reseptöre bağlanınca maksimal biyolojik cevap oluşturan opioidlere agonist denir. Naloksan gibi ajanlar agonistlerin reseptöre bağlanmasını engelleyerek onların etkilerini antagonize ederler. Bu tip ilaçlara opioid antagonistleri denir (13, 40). Opioid reseptörleri başlıca 5 ana gruptan oluşur (41, 42):

*Mü ( $\mu$ ) reseptörleri:* Spesifik agonisti morfindir. Morfinle uyarılır ve morfinin oluşturduğu supraspinal analjeziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori, kas rijiditesi ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunurlar.  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\mu_3$  olmak üzere üç alt grubu bulunur.

*Kappa ( $\kappa$ ) reseptörleri:* Spesifik agonistleri ketosiklazosin ve türevleri ile nalorfin ve pentazosindir. Spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan sorumludur.

*Sigma ( $\sigma$ ) reseptörleri:* Spesifik agonisti; SKF 10047 adı verilen opioiddir. Agonistleri disfori ve halusinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

*Delta ( $\delta$ ) reseptörleri:* Spesifik agonisti  $\beta$ -endorfin ve enkefalinlerdir. İşlevi kesin olarak bilinmemektedir. Motor entegrasyon ve idrar fonksiyonunda etkili olabilir.

*Epsilon ( $\epsilon$ ) reseptörleri:* Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır.

Opioid reseptörleri santral sinir sisteminde birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. Santral sinir sisteminde buldukları yerler; serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substansiya jelatinosa ve sempatik preganglionik sinirlerdir. En yüksek konsantrasyonda buldukları yerler ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır (41).

### **2.3.2.1. Opioidlerin sistemik etkileri**

**Kardiyovasküler Sistem:** Opioidlerin, analjezik dozlarda kan basıncına, kalp ritmine ve atım hızına direkt olarak önemli bir etkileri yoktur. Ancak baroreseptör reflekslerin azalması, histamin salınımı sonucu periferik vazodilatasyon olması nedeniyle ortostatik hipotansiyonla karşılaşılabilir. Opioidlerin minimal kardiyovasküler etkilerine karşın; uygulanmalarını takiben önemli hipotansiyon, hipertansiyon ve aritmi olabileceği unutulmamalıdır (41).

**Santral Sinir Sistemi:** Bu sisteme etkileri daha çok mü ( $\mu$ ) reseptörlerine bağlanarak sağlarlar (41).

• *Analjezi*: Bu ilaçlar, analjezik etkilerini kısmen, omurilikte substansiya gelatinosa' da, ağrı ile ilgili birinci duyusal nöronla ikincisi arasındaki sinapslardaki akson uçlarını ve bu sinapslarla ilişkili diğer akson uçlarını etkilemek suretiyle yaparlar (spinal analjezi). Kısmen de mezensefalonda periakuaduktal gri maddeyi ve beyin sapındaki çeşitli nukleusları (n. raphe magnus, n. reticularis gigantocellularis vb. gibi), oralardan omuriliğe inen yolakları ve muhtemelen daha üst merkezleri etkileyerek analjezik etki yaparlar (supraspinal etki). Ağrısı olmayan bir kişiye tedavi edici dozlarda morfin verildiğinde; bulantı, kusma, disfori, apati, fiziksel aktivitede azalma görülür. Ağrısı olan bir kişide ise yanıt farklıdır. Opioid analjezikler ağrının algılanmasını ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Hastalar sıklıkla ağrılı bir uyarana olduğunu söylerler ama bunu hoş olmayan bir duygu olarak algılamadıklarını belirtirler (43).

• *Öfori, disfori*: Opioid analjezikler, ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırır ve bir öfori hali yaratır. Ağrısı olmayan kişilerde ise huzursuzlukla birlikte disforiye neden olur.

• *Sedasyon*: Opioid analjezikler, uyku hali ve mental bulanıklıkla birlikte sedasyon da oluşturur. Tedavi edici dozlarda amneziye neden olmazlar.

• *Solunum depresyonu*: Bütün mü ( $\mu$ ) reseptör stimülatörü olan opioidler, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu, primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler, solunum merkezinin CO<sub>2</sub>' e cevap verme yeteneğini azaltırlar. Bunun sonucunda CO<sub>2</sub> cevap eğrisini sağa kaydırırlar. CO<sub>2</sub> apneik eşik ve istirahat end-tidal CO<sub>2</sub> seviyesini arttırırlar. Opioidler, hipoksiye karşı solunumsal yanıtı da azaltırlar. Opioidlerin solunum ritmini ayarlayan pons ve bulbustaki solunum merkezlerini etkilemesi sonucunda, solunum hızında yavaşlama olur, tidal volümde ise bazen artma görülebilir. Yüksek doz opioid kullanımı spontan solunumu total olarak bloke edebilir. Bunu bilinç kaybı oluşturmaksızın yapabilirler (42).

• *Öksürük refleksinin baskılanması*: Sekresyonların birikimi sonucu hava yolu tıkanması ve atelettazilere yol açabilir.

• *Miyozis*: Bütün opioid analjezikler pupillalarda konstriksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin iyi bir belirtisidir.

• *Kas rijiditesi*: Opioidler, kas tonüsünü arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonüsündeki progresif artmayla karakterizedir. Rijidite genellikle hastanın bilincini kaybetmesi ile başlar, ancak bilinçli hastada bile görülebilir.

• *Bulantı ve kusma*: Beyin sapındaki kemoreseptör trigger zonu uyararak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Bu etkide vestibüler sistemin de uyarılması rol alabilir.



• *Tolerans*: Uzun süreli kullanımla derecesi ve hızı doza bağımlı olmak üzere tolerans gelişir. Etki sağlamak için daha yüksek dozlara çıkmak gerekir ve bu durum bağımlılık ile sonuçlanabilir (15).

### 2.3.2.2. Morfin

Ağrı tedavisinde en çok tercih edilen doğal bir opiyoid olup, fenantren grubunun üyesidir. Opiyoidlerin karşılaştırılmasında, sistemik etkilerinin tanımlanmasında prototip olarak alınır (44). Morfinin analjezik etkinliğinin yanı sıra geniş klinik deneyim, doz fleksibilitesi, formülasyon ve verilmiş yollarının çeşitliliği morfin için tercih nedenidir (45).

Maksimum etkiye intravenöz yoldan uygulandığında yaklaşık 20 dakikada, intramüsküler uygulandığında ise 45-90 dakikada ulaşılır (44, 46). Ağızdan alındığında barsaktan tam absorbe edilir; fakat karaciğerden ilk geçişte önemli derecede eliminasyona uğradığı için sistemik biyoyararlanımı düşük ve değişkendir (15). Tüm yollarda etkisi 4-6 saat devam eder. Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi şeklinde sıralanabilir. Oluşturduğu hipotansiyonun mekanizmaları arasında vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi, vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı sayılabilir. Vazodilatasyon morfinin direkt olarak damar düz kasını etkilemesine de bağlı olabilir. Morfin, plazma histamin seviyesinde önemli bir artışa neden olur. Bu durum arteriyel kan basıncında ve sistemik rezistansta düşmeye neden olur. Morfin solunum depresyonuna yol açabilir. Morfin kullanımında solunum depresyonu, fentanile göre çok daha geç başlar ve daha uzun sürer. Bu da morfinin lipid eriyebilirliğinin daha az olmasına bağlıdır. Histamin salınımı solunum yollarında hiperreaktiviteye de neden olabilir. Morfin gastrointestinal sistem düz kas tonüsünü artırır ve ciddi sfinkter spazmına (oddi sfinkteri) neden olur. Böbrek üzerine antidiüretik hormon (ADH) salınımını artırarak etki gösterirler; ADH salınımı renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesiyle olur (45, 46).

Morfin glukuronidasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Glukuronidasyonun %30' u kadarı da böbreklerde yapılır. UDP glukuronozil izoenzim UGT2B7 esas morfini metabolize edici enzimdir. UGT1A8 ve UGT2A1 ile de düşük hızla metabolize edilir. Majör üç metabolit; normorfin, morfin-3-glukuronid (M3G), morfin-6-glukuronid (M6G) oluşur. M3G opiyoid resptörlerine bağlanamaz. M3G'nin analjezik aktivitesi yoktur. M6G hidrofilik bir metabolit olup morfinden 10-60 kat potenttir (45). Morfin; dozlaması hepatik yetmezlikten en az, renal yetmezlikten en fazla etkilenen opiyoidlerden biridir. Kreatinin klirensi ile morfin,

M3G ve M6G'nin renal klirensi arasında lineer bir ilişki mevcuttur (47). Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında ise morfin dozları dikkatle titre edilmelidir. Sirozda glukoronidasyon yaygın olarak etkisizdir. Karaciğer yetmezliğinde oral biyoyararlanım artar (48). Yaşlı bireylerde renal klirensin azalmasından dolayı morfin metabolitlerinin temizlenmesinde bir gecikme mevcuttur (49). Opiyoidler postoperatif analjezide; oral, rektal, sublingual, parenteral (i.v., subkutan) bolus veya infüzyon, spinal, epidural, intratekal, vajinal, topikal, aerosol şeklinde uygulanabilir (45).

### 2.3.3. Lokal anestezipler

Uygun yoğunlukta verildiklerinde sinir liflerinde, nöronlarda ve uyarılabilir dokularda depolarizasyon oluşumu ve yayılımını engelleyen, geçici duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybına yol açan maddelerdir (50, 51). Klinikte lokal anestezipler olarak kullanılan ajanlar ya aminoesterler ya da aminoamidlerdir. Lokal anesteziplerin blok yapan diğer ajanlardan temel farkı blokajın geri dönüşlü olması ve sinir lifi veya hücresinde hiç bir hasar oluşturmamasıdır. Lokal anestezipler sistemik olarak verilirse santral sinir sisteminde impulsların iletimi (kardiyovasküler fonksiyon, iskelet ve düz adaleler) ve kalbin özel iletim sistemi etkilenebilir (52).

Bir lokal anestezipler molekülü 3 ana yapıdan oluşur (50, 51, 52).

- Anestezik aromatik lipofilik grup: Moleküle lipofilik karakter verir.
- Ara zincir: Ester -CO- veya amid -CNH- bağı içerir. Lokal anestezipler bu kimyasal yapılarına göre ester veya amid bileşikler olarak sınıflandırılır.

- Tersiyer veya sekonder aminden oluşan hidrofilik grup: Amin grubu hidrofilik özellik gösteren zayıf bir bazdır (proton alıcısıdır), fizyolojik pH'da kısmen yüklenerek (proton alarak) yüklü grubu (iyonize şekli) oluşturur.

- *Ester Grubu Lokal Anestezipler*: Kokain, Prokain, Klorprokain, Tetrakain, Benzokain

- *Amid Grubu Lokal Anestezipler*: Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Bupivakain, Etidokain, Dibukain, Ropivakain, Levobupivakain

Her iki gruptaki LA' ler arasında kimyasal stabilite, metabolizma ve alerji oluşturma potansiyelleri bakımından farklılıklar bulunmaktadır. Ester bağı esterazlarla hidrolize uğrar. Metabolizma sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) nadir de olsa alerjik reaksiyon yapabilir. Amid grubundaki LA' lerdeki amid bağı ise karaciğerde mikrozomal

enzimlerce yıkılır. Amid grubundaki ilaçlar diğer gruba göre daha stabil olup alerjik reaksiyonlar daha nadir görülmektedir.

Her bir periferik sinir aksonu kendi hücre membranına (aksolemma) sahiptir. Aksolemma içinde aksoplazmayı içerir. Aksonal membran bimoleküler yapıda lipid bir matriks içerir. Bu lipid moleküllerin polar uçları iki ayrı sıvı ile temastadır; içte hücre sitoplazması, dışta ise ekstrasellüler sıvı mevcuttur. Membran proteinleri sodyum ve potasyumun membrandan geçmesi için gerekli olan kanalların çatısını oluştururlar ve spesifik lokal anestezi reseptörleri bu kanallarda yer alır. İstirahat halindeki sinirde hücre zarının içi ile dışı arasında (-60) - (-90) mV' luk bir potansiyel farklılık vardır. Bu potansiyel farklılık  $Na^+ - K^+$  pompası tarafından  $Na^+$  'un hücre dışına atılmasıyla sağlanır. Depolarizasyon devresinde, sinirin uyarılmasıyla birlikte istirahat potansiyeli -90 mV' dan -50 mV' a değişir ve  $Na^+$  a karşı geçirgenlik hızla artar,  $Na^+$  iyonlarının hücre içine hızla girişi sonunda membran potansiyeli +30 ile +40 mV arasına çıkar. Bu durumda aksiyon potansiyeli oluşur (51).

Lokal Anestezikler «membran stabilizasyonu» sağlayarak etki ederler, istirahat potansiyeli devam ederken uyarılara karşı cevap inhibe edilmiştir. Temel etkileri; hücre membranında bulunan sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek, hücre içine hızlı sodyum akımını konsantrasyona bağı olarak azaltmaktır. Bunun sonucu olarak sinir liflerinde ve diğer uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyelinin yükseliş hızı yavaşlar. Aksiyon potansiyelinin amplitüdü azalır veya tamamen ortadan kalkar, refraktör periyod uzar, uyarı iletim hızı düşer ve iletim tam olarak bloke olur (51, 53, 54). Lokal Anestezikler, ağrı, ısı, propriyoseptif duyu ve iskelet kas tonusu sırasıyla fonksiyon kaybı oluştururlar (51). Lokal anesteziklerin lokal etkileri sinirlerin yayılım alanlarında görülürken, sistemik etkileri doza bağımlı olarak enjekte edildiği yerden emilimi veya sistemik dolaşıma verilmesiyle ortaya çıkar.

### **2.3.3.1. Lokal anesteziklerin farmakokinetiği**

*Absorbsiyon:* Lokal anestezikler sağlam ciltten absorbe olmazlar, emilebilmeleri için LA' nın içerdiği su konsantrasyonunun yüksek olması, analjezi sağlamaları için de lipid çözünürlüğü yüksek olan bir baz içermesi gereklidir. Müköz membranlara topikal olarak veya çeşitli dokulara enjekte edilerek kullanılabilirler. Birçok müköz membran LA geçişine karşı zayıf bariyer oluşturur, bu durum da hızlı etki başlangıcına yol açar. Uygulanan anestezinin sistemik absorpsiyonu kan akımına bağıdır. Absorpsiyonu etkileyen diğer faktörler (50, 55);

●*Enjeksiyon yeri:* Uygulanan bölgenin kanlanması arttıkça LA emilimi artar. Buna göre emilim, çoktan aza doğru; intravenöz, trakeal, interkostal, kaudal, paraservikal, epidural, brakial pleksus, intratekal, siyatik, subkutanöz yollar şeklinde sıralanır.

●*Vazokonstriktör ilaçların eklenmesi:* Epinefrin ya da daha az sıklıkla fenilefrin, norepinefrin eklenmesi vazokonstriksiyon yaparak absorpsiyonu azaltır. Böylece nöronal alımın artar, analjezi kalitesi yükselir, etki süresi uzar ve toksik yan etkiler sınırlanır. Vazokonstriktör ajanlar lipid eriyebilirliği daha fazla olan uzun etkili lokal anesteziğin (bupivakain, etidokain gibi) etkisini çok az uzatırlar. Çünkü bunlar yüksek lipid eriyebilirlikleri nedeniyle enjekte edildikleri yerde büyük oranda dokuya bağlanırlar.

●*LA tipi:* Daha çok lipofilik olan LA' lar enjeksiyon yerinde dokuya daha çok bağlanarak daha az absorbe olurlar. Ayrıca kokain hariç hepsinin intrensek vazodilatatör etkisi vardır ve bunun derecesi de absorpsiyon hızını etkiler.

●*LA dozu:* Uygulanan doz ve tepe kan düzeyi arasında lineer bir ilişki vardır (56, 57).

*Dağılım:* LA' ların büyük bir kısmı plazmada proteinlere bağlanarak, bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve tutulur. Plazma proteinleri ile eritrositlere bağlanma arasında ters bir ilişki vardır. LA' lar alfa-1 asit glikoprotein ve albümine bağlanırlar. Bu proteinler kanser, kronik ağrı, travma, enflamasyon, üremi, ameliyat ve infarktüs sonrası dönemde artarken, yenidoğanda erişkinine göre daha düşüktür. Kan-beyin bariyerini kolayca aşarken midede absorbe olmazlar (53, 54). LA' ların organ dağılımını etkileyen diğer faktörler ise doku perfüzyonu, kan / doku dağılım katsayısı ve doku kitlesidir (54).

*Metabolizma ve Atımları:* Lokal anesteziğin metabolizması ve atımları ester grubu veya amid yapılı olmalarına göre değişiklik gösterir:

● *Amid grubu lokal anesteziğin:* Karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından hidrolize edilir. Metabolizma hızları; Prilokain > etidokain > Lidokain > mepivakain > Bupivakain şeklinde sıralanabilir. Karaciğer hastalığı olanlarda amid lokal anesteziğin metabolizması azalır ve bu nedenle karaciğer hastalarında sistemik toksik etki ihtimali artar (50, 54).

● *Ester grubu lokal anesteziğin:* Plazma kolinesterazı tarafından hidrolize edilerek suda eriyebilir amino alkollere veya karboksilik asite dönüştürülür. Ester hidrolizi çok hızlıdır, suda eriyen metabolitleri idrar ile atılır. Bu metabolitler farmakolojik olarak inaktif olmakla birlikte bir karboksilik asit olan paraamino benzoik asit alerjik reaksiyonlardan sorumludur. Metabolizma hızları şu şekilde sıralanabilir; Klorprokain > Prokain > tetrakain. Atipik plazma kolinesterazı olan homozigot hastalar ester grubu ajanları çok yavaş metabolize ederler. Kan seviyesi kolaylıkla yükselen bu hastalarda sistemik toksik reaksiyon ihtimali yüksektir (50, 54).

Lokal anesteziğin etki güçleri yapılarına göre değerlendirildiğinde şu kriterler önemlidir; sinir membranı lipoprotein yapısında olduğundan lokal anesteziğin etkinliğini belirleyen en önemli özelliği yağda eriyebilirliğidir (50, 54). Ajanın plazma ve membran proteinlerine afinitesi ve bağlanma yeteneği, periferik damar tonusu üzerine etkileri lokal anesteziğin etki sürelerini belirleyen faktörlerdir. Kokain, prokain, klorprokain zayıf güçte ve kısa etkili; lidokain, mepivakain, prilokain, artikain orta etkinlikte ve orta etki süreli; ametokain, etidokain, tetrakain, bupivakain, ropivakain, levobupivakain ise uzun etkili lokal anesteziğendir (50).

Sodyum kanallarının blokajı bütün organizmada aksiyon potansiyellerinin dağılımını etkilediğinden lokal anesteziğin sistemik etkileri ve buna bağlı olarak toksisitesinin de olması beklenir:

1) *Kardiyovasküler sistem:* Genel olarak lokal anesteziğin myokardın otomatik aksiyonunu inhibe eder (spontan IV. faz depolarizasyonu) ve refrakter periyodu kısaltır. Yüksek konsantrasyonları myokard kontraktilesini ve iletim hızını inhibe eder. Bu etkiler kalp kası membranındaki direkt etkiye (kardiyak sodyum kanal blokajı) ve otonom sinir sistemi inhibisyonuna bağlıdır. Düz kas gevşemesi bir ölçüde arteriyel dilatasyona neden olur. Bradikardi, kalp bloğu ve hipotansiyonun üst üste gelişi ile kardiyak arrest olabilir. Lokal anesteziğin doz aşımında kalp aritmileri ve dolaşım kollapsı izlenebilir (50, 54).

2) *Solunum sistemi:* Lokal Anesteziğin bronş düz kasını gevşetirler. Lidokain solunumun hipoksik uyarılışını inhibe eder (54).

3) *Santral sinir sistemi:* Kan-beyin bariyerini kolayca aştıkları için beyin dolaşımındaki LA düzeyinin yükselmesine çok duyarlıdır. Doz aşımının belirtileri; ağız çevresinde uyuşukluk, dilde parestezi, baş dönmesi, tinnitus, bulanık görme, sedasyon, nistagmus, bulantı, kusma, huzursuzluk, titreme ve kas seğirmeleridir. Ayrıca medular depresyon sonucu konvülsiyonlar, bilinç kaybı, apne, kollaps ve koma gelişebilir (50, 54).

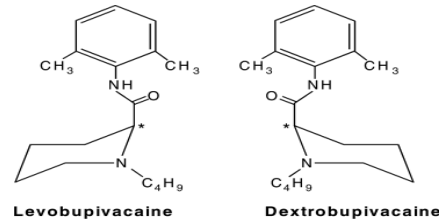
4) *İmmünolojik:* Lokal anesteziğe karşı gerçek aşırı duyarlılık çok nadirdir. Esterler p-aminobenzoik asit metabolitleri nedeniyle allerjik reaksiyon yapabilirler. Amid preparatları çoğunlukla metilparaben içerirler. Bu maddenin kimyasal yapısı p-aminobenzoik aside benzer. Bu koruyucu madde de nadiren allerjik reaksiyona neden olabilir (50).

5) *Kas-iskelet sistemi:* Doğrudan intramusküler enjekte edilirse lokal anesteziğin myotoksiktir (bupivakain>lidokain>prokain). Histolojik olarak myofibril hiperkonsantrasyonu izlenir; litik dejenerasyon, ödem ve nekroza kadar gidebilir. 3-4 haftada rejenerasyon görülür. Epinefrin veya steroidlerin birlikte enjeksiyonu myonekrozu artırır (53, 54).

Lokal Anestezikler ağrı tedavisinde; İnfiltrasyon, pleksus blokajları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blokaj, subaraknoid blokaj amacı ile kullanılabilir (55).

### 2.3.3.2. Levobupivakain

Uzun etkili ve potent bir lokal anestezik olması nedeniyle, bupivakain rejyonel ve diğer ağrı tedavisine yönelik girişimlerde yıllarca en çok tercih edilen ilaç olmuştur (58). Bununla birlikte; potansiyel kardiyotoksitesitesi bupivakainin karanlık yönü olarak kalmıştır (59). Bupivakainin toksisitesi araştırılırken steryokimyası ön plana çıkmıştır. Rasemik bupivakain karışımında iki adet enantiyomer bulunur. Bir steryoizomerin karşılıklı iki ayrı ayna görüntüsü enantiyomer demektir, steryoizomerler ise aynı atom ve bağ yapısına sahip fakat uzayda üç boyutlu görüntüsü farklı yapılardır. Bu yapıların fizikokimyasal özellikleri aynı olmakla birlikte biyolojik ortamlarda farklı reseptör özgüllüğü göstererek farklı etkiler oluştururlar. Rasemik karışımında R(+) ve S(-) olarak adlandırılan iki adet enantiyomer mevcuttur. R(+) enantiyomer D-Bupivakain (D=Dextrorotatory), S(-) enantiyomer L-Bupivakain olarak adlandırılmıştır. Yapılan hayvan deneylerinde rasemik karışım bupivakain verilenlere göre sadece S (-) enantiyomer verilenlerde ölüm oranı anlamlı azalmıştır (58).



**Şekil 4:** Rasemik bupivakainin kimyasal içeriği.

Levobupivakain amino amid tipi lokal anesteziklerdendir. Diğer lokal anestezikler gibi periferel sinirlerdeki voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke ederler (60). Levobupivakainin in vivo, in vitro ve gönüllü insan çalışmalarında bupivakain kadar duysal ve motor blok açısından potent olduğu gösterilmiştir. Bazı hayvan çalışmalarında bupivakaine göre daha uzun süren duysal blok olduğu tespit edilmiş bu da levobupivakainin intrinsek vazokonstriktör etkisine bağlanmıştır. Levobupivakain ropivakaine göre daha etkili ve uzun süren duysal ve motor blok yapmaktadır. İnaktif durumdaki sodyum kanallarını daha az bloke ettiği için bupivakaine göre kardiyovasküler sistem (KVS) üzerinde daha az toksik etkiler oluşturmaktadır. Her iki ilaç aynı dozda uygulandıkları zaman levobupivakainin, maksimal

depolarizasyon oranını düşürme, QRS aralığını genişletme ve aritmojenik potansiyeli daha düşük olduğu için KVS yan etkileri daha düşüktür. Ropivakain ile karşılaştırıldığında KVS yan etkileri açısından fark gözlenmemiştir. Santral sinir sisteminde iyon kanal blokajı inaktif durumdakilerde daha az olduğu için daha az deprese edici etki ve daha düşük konvülsojenik durum yaratmaktadır (61, 62). Levobupivakain göreceli olarak kullanıma daha yeni giren bir ilaç olduğu için çoğu bilgiler hayvan deneylerine dayanmaktadır. Kullanımdaki deneyimlerin artması ile birlikte uzun etkili lokal anestezipler arasındaki kesin tercih belirlenecektir (61).

Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu doza ve uygulama yerine bağlıdır çünkü uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesinden etkilenir. Plazmada % 97 oranında proteinlere bağlanır. Metabolizması karaciğerde CYP1A2 ve CYP3A4 sitokromları tarafından yapılmaktadır. Desbütıl ve 3-hidroksi-levobupivakain derivelerine dönüştürülen metabolitleri daha sonra glukoronid ve sülfat konjügelere metabolize edilerek % 71 oranında idrar ile % 24 oranında feçes ile atılır.

Etki başlangıç süresi 5-7 dakika arasındadır ve maksimum anestezi 20-25 dakika arasında sağlanır. Anestezi süresi bloğun tipine göre değişir; epidural blokta 3,5- 5,5 saat iken sinir bloklarında 6,5 saate kadar çıkar (59). Erişkinlerde uygulanan tek seferlik dozu 2,5 mg/kg' ı, günlük verilen toplam miktar 695 mg' ı geçmemelidir. Bu dozların üstü toksiste belirtilerine yol açabilir.

#### **2.4. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)**

“Hasta Kontrollü Analjezi” İngilizce “Patient Controlled Analgesia”dan kısaltılarak yaygın olarak PCA ile tanımlanan, kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı bir kapalı devre kontrol sistemidir. Yöntem; önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan (iv, sc gibi), hastanın bir düğmeye basmasıyla, önceden programlanan dozda uygulanmasını sağlayan ve özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon tekniğine dayanmaktadır. Pompadaki bir zamanlayıcı, belli bir süre geçmeden ek bir dozun uygulanmasını önleyerek aşırı doz verilmesini engeller (63).

Hasta Kontrollü Analjezi uygulamalarının doğru yapılabilmesi cihazda kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür. Cihaza ait tanımlamalar şunlardır:

- *Yükleme Dozu (Loading Dose):* Sistem çalışmaya başladığında olgunun ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

• *Bolus Doz (Demand Dose)*: Hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerir; HKA dozu veya idame dozu da denir. Hastanın cihaza kabloyla bağlı bir düğmeye basması ile bolus doz verilmeye başlanır.

• *Kilitli Kalma Süresi (Lockout time)*: Bu süre, HKA cihazının olgunun devam eden yeni isteklerine yanıt vermediği dönemdir. Hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Bu süre doz aşımı riskini engeller.

• *Limitler*: HKA cihazında emniyeti sağlamak için kullanılırlar. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Limitler bolus ve bazal dozları sınırlarlar.

• *Bazal İnfüzyon*: Hastaya verilen bolus doza ek olarak verilen sürekli infüzyon dozudur (63).

Örneğin morfin HKA'da bolus doz 1 mg, kilitli kalma süresi 6 dakika, konsantrasyon 1 mg/ml olarak ayarlanır (57).

Hasta ağrıyı hissettiğinde pompanın aktivasyon düğmesine basar. Pompa önceden programlanmış küçük miktardaki (bolus doz) analjezik ilacı hastaya verir ve kilitlenir. Önceden programlanan kilit süresi sona erene kadar aktivasyon düğmesine basılsa da pompa tekrar infüzyon yapmaz. Bu kilit süresinin sonunda hastanın ağrısı devam ediyor ise, hasta tekrar aktivasyon düğmesine basınca pompa yeniden bolus dozunu hastaya verir. Bu siklus böylece devam eder. HKA uygulamasında sıklıkla i.v. ve epidural yol tercih edilse de subkutan, oral, rektal, i.m. yollar kullanılabilir (51).

*İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezi*: HKA uygulamalarında en çok tercih edilen ve iyi araştırılmış bir yöntemdir. Bu yöntemde amaç ilacın analjezi sağlayacağı en düşük plazma konsantrasyonu sağlamaktır. Her hastada bu düzeyin farklı olması nedeni ile, bireysel analjezik ajan sensitivitesinin saptanmasında kullanılabilir geçerli bir doz rejimi belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle de intravenöz bolus veya sürekli intravenöz infüzyon yöntemlerinin HKA ile sağlanmasında plazma ilaç konsantrasyonunu belirleyen hastanın kendisidir (57, 63).

*Epidural Hasta Kontrollü Analjezi*: Epidural alana sürekli opiyoid ve lokal anestezi uygulandığı bir yöntemdir. Güvenlik sorun olarak kaldığı için epidural infüzyon sırasında opiyoid doz oranını en düşük düzeyde tutmak ve postoperatif dönem boyunca analjezi gereksinimleri değişebileceğinden bunu hastanın kişisel gereksinimine göre ayarlamak gerekli olmaktadır (63).



HKA cihazının kullanımında belirli avantajlarının yanında dezavantajlarının da olduğu bilinerek uygulanan cerrahiye göre başka yöntemlerin de beraber kullanılması ile dengeli analjezi sağlanır ve hastanın cihazdan kullandığı medikasyon daha da azalır (33, 59).

HKA' nın avantajları ve dezavantajları şu şekilde özetlenebilir (57, 63):

*Avantajları:* Hastaların bireysel farklılıklarından doğan her şiddette ağrıda hızlı bir kontrol sağlar, dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak tanır, ilacın plazma konsantrasyonu sürekli dir, hemşireye olan gereksinimi azaltır

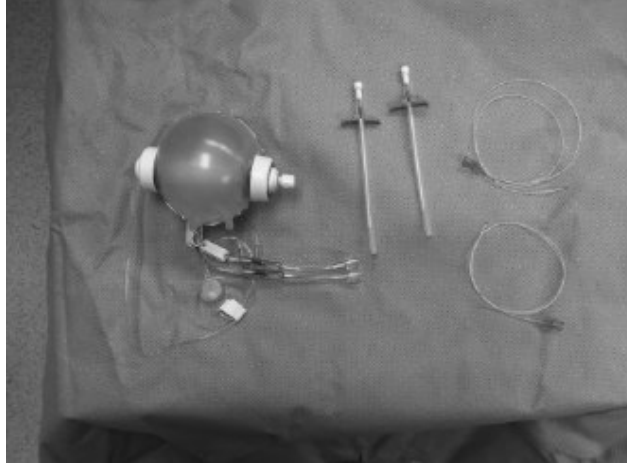
*Dezavantajlar:* HKA pompa maliyet fiyatları yüksektir. Mümkün olduğunca iyi korunup uzun süre kullanılabilmelidir, kullanılan ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmaz, diğerleri gibi akut ağrılı hastalarda solunum ve dolaşım için iyi bir monitörizasyon gerekir, hasta uykuda olduğu dönemlerde HKA modundaki kullanımda ilaç alamaz ve ağrı ile uyanabilir.

## **2.5. SABİT HIZDA İNFÜZYON YAPAN POMPALAR**

Sabit hızda infüzyon yapan pompalar, cerrahi sonrası ağrıyı kabul edilebilir düzeyde azaltmak ve narkotik ajan kullanımını sınırlandırmak üzere geliştirilmiş ve cerrahi alanda, cilt altı ya da derin bölgelere doğrudan lokal anestezi k uygulamak üzere planlanmışlardır (64, 65).

Pompaların geçmiş modellerindeki en önemli problem, uygulanan ilacın sabit hızda infüzyonunun yapılamaması olmuştur. Lokal anesteziğin toksik düzeye erişmesini engellemek için pompa ile kateter arasına klemp yerleştirilmiş ve bunun belirli aralıklarla açılıp kapanmasıyla doz ayarlanması sağlanmıştır. Geçmişte, bu tür cihazlar daha çok Fantom ağrısı gibi çeşitli ağrı sendromlarının yönetiminde kullanılmışlardır (13, 66). Günümüzde kullanılan tiplerinin imal edildikleri materyal sayesinde, sabit hızda infüzyon sorunu çözülmüştür. Bu tür pompalar, tüm lokal anestezi kler için kullanılmaktadır.

Pompalar yapıca, sabit hızda lokal anestezi k verilmesini sağlayan bir balon ve buna bağlı bir ya da daha çok kateterden oluşmuştur. Kateter sayısındaki tercih cerrahi alanın büyüklüğüne göre yapılır. Örneğin; abdominal operasyonlarda insizyon yeri daha geniş olduğu için çift kateterli pompalar tercih edilebilir (13) (şekil 5).

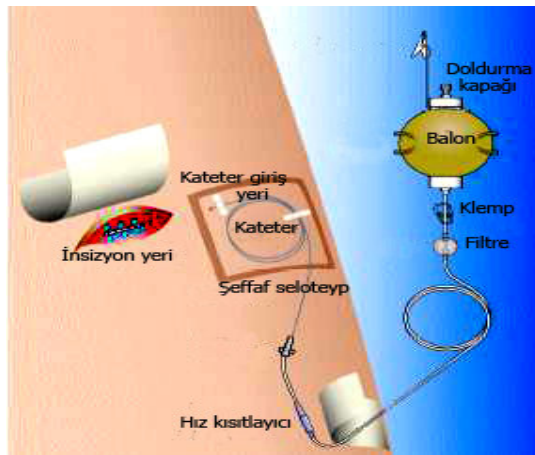


**Şekil 5:** Sabit hızda infüzyon yapan pompa

Pompanın balon kısmı üç ana membrandan oluşmuştur (67):

- İç membran; lateks içermeyen sentetik termoplastik bir yapıdır ve ilacı çevreler.
- Orta membran doğal lateksten üretilmiştir.
- Dış koruyucu membran koruyucu bir PVC tabakasına sahiptir.

En içteki membranın gerilimi 10 PSI'ik ortalama bir basınç sağlayarak içerideki ilacın, sabit hızla kateterlere ulaşması sağlanır. Ayrıca pompanın çıkışına takılan kapiller bir yapı ile akım hızı kısıtlanır. Sabit hızda infüzyon yapan pompalar, büyüklüklerine göre 30 ile 600 ml arasında hacim barındırabilmekte ve oniki saatten beş güne kadar süreyle uygulama yapabilmektedirler. Cerrahi alana uygulanan yabancı madde olması dolayısıyla kateterin yerleştirilmesi mutlaka steril ve aseptik bir teknik ile gerçekleştirilmelidir (şekil 6) (66, 67):



**Şekil 6:** Cerrahi alana yerleştirilmiş ağırlı pompası

- 1) Lokal anestezi ilaç steril olarak enjektöre çekilir.
- 2) Enjektördeki lokal anestezi ilaç elastomerik pompanın kapağı açılarak basınçlı bir biçimde doldurulur ve daha sonra pompanın kapağı kapatılır.
- 3) Cerrahinin sonunda insizyonun üç ila on santim uzağından kateter(ler) guide aracılığı ile itilerek delikli kısmın tüm operasyon sahasını kapsaması sağlanır. Kateterlerin konulduğu bölge operasyonun tipine göre değişir. Örneğin; abdominal histerektomi operasyonu sonucu meydana gelen ağrı daha çok rektus kasları, abdominal fasya ve periton ile ilgili olacağından, kateter, rektus kası üzerine yerleştirilir (68). Omuz cerrahisinde ise intraartiküler bölgeye konulması tercih edilir.
- 4) Cerrahi bitiminde kateter(ler) balon ile bağlantı bölgelerinden bağlanır ve klempleri açılarak pompanın çalışması sağlanmış olur.
- 5) Kateterlerin ciltten giriş bölgesi şeffaf bir pansuman malzemesi ile örtülür ve bu bölge insizyon pansumanından ayrılır. şeffaf kullanmanın amacı, yara bölgesine yapılan pansumanlarda ciltten giriş bölgesinin gözlenebilmesidir. Balonun dış yüzeyi PVC ve lateks içerdiğinden hasta ile temas etmeyecek şekilde muhafaza edilir ve hastanın hareketini kısıtlamayacak şekilde vücuda yerleştirilir.
- 6) Pompanın kullanım süresi bittikten sonra; aseptik biçimde kateterlerin giriş yerinden yavaşça çekilmesiyle uygulama sonlandırılır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra (Etik Kurul No: 2006/175) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Jinekoloji ameliyathanesinde total abdominal histerektomi ± bilateral salpingooferektomi operasyonu geçiren 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

ASA I - II risk gruplarına ait olgular çalışmaya dahil edilirken; lokal anestezi, opioid allerjisi olanlar, renal veya hepatik disfonksiyon, koagülasyon bozukluğu, patolojik obezite (vücut kitle indeksi>35), sepsis, regüle olmayan diyabet ve hipertansiyon, konvülsiyon hikayesi ya da nörolojik bozukluğu olanlar, çalışmaya dahil olmak istemeyenler, operasyon insizyonu pfannenstiel ya da alt abdominal dışında olanlar, operasyon esnasında bir üniteden fazla kanaması olanlar ya da başka komplikasyon gelişenler, operasyon süresi 120 dakikadan uzun olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara genel anestezi ve uygulanacak postoperatif ağrı tedavisi tekniği hakkında bilgi verilerek onay formu okutuldu ve onayları alındı, VAS ve HKA kullanımı öğretildi.

Hastaların operasyon öncesi fizik muayene ve vital bulguları değerlendirildi. Hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit düzeyleri, koagülasyon parametreleri, elektrolit değerleri, karaciğer enzim değerleri (SGOT, SGPT), BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, total bilirubin ve kortizol değerlerine bakıldı. 24. ve 48. saatlerde kan alınarak, kortizol ve lökosit değerlerine tekrar bakılması planlandı.

Hastalara, operasyondan bir gün önceki akşam diazepam 10 mg per oral ve operasyondan bir saat önce 10 mg diazepam i.m. premedikasyon uygulandı. Operasyon salonuna alındıklarında, EKG, periferik oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), non-invaziv kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Kalp atım hızları (KAH), sistolik (SAB) - diastolik (DAB) - ortalama arter basınçları (OAB) ve SpO<sub>2</sub> ölçümlerinin; preoperatif, indüksiyon sonrası, entübasyondan ve cerrahi insizyondan bir dakika sonra ve operasyon boyunca her on dakikada bir olmak üzere kaydedildi. Hastalara başlangıç mayisi olarak 5 ml/kg/saat hızında ringer laktat solüsyonu takıldı, % 100 O<sub>2</sub> ile üç dakika preoksijenizasyonu takiben anestezi indüksiyonuna 2 mg/kg propofol (Propofol / Fresenius / İrlanda) ve eş zamanlı olarak 0,5 µg/kg/dakika remifentanil'in (Ultiva™ / GlaxoSmithKline / Türkiye) üç dakikalık infüzyonu ile başlandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra 0,6 mg/kg rokuronyum (Esmeron® / Organon/ Hollanda) intravenöz puşe yapıldı. 120 saniye maske ile % 100 O<sub>2</sub> uygulanan hastalara orotrakeal entübasyon uygulandı. Entübasyon her iki akciğerin oskültasyonu ve end tidal CO<sub>2</sub> monitorizasyonu ile doğrulandı. Anestezi idamesi % 50 O<sub>2</sub> ve % 50 N<sub>2</sub>O karışımında 0,5 MAC

Sevofluran (Sevorane® / Abbott) ve remifentanilin 0,1 µg/kg/dakika infüzyonu ile sağlandı. Kas gevşemesi yetersiz kaldığında indüksiyon dozunun 1/5'i oranında ilave kas gevşetici yapılması planlandı. İndüksiyon öncesi kan basıncı değerlerine göre % 20 düşme olursa; remifentanil dozunun 0,05 µg/kg düşürülmesi, eğer düşme devam ederse sevofluran düzeyi % 0,2 MAC oranında azaltılması, kristaloid infüzyon hızının artırılması ve eğer OAB düzeyleri 60 mmHg'ın altına düşerse 5-10 mg efedrin yapılması planlandı. Değerler tam tersine artma gösterdiğinde; remifentanil infüzyon dozunun artış durana kadar iki kere 0,05 µg/kg oranında artırılması, bu yetersiz kaldığında sevofluran % 0,2 MAC yükseltilmesi ve eğer ortalama arter basıncı 90 mmHg'nın üzerine çıkarsa 1 µg/kg dozunda nitrogliserin'in (Perlinganit / Melitsin / Türkiye) intravenöz infüzyonu girilmesi, hastanın kalp atım hızı değeri 40 atım / dakika'nın altına düştüğünde 0,5 mg atropin iv puşe yapılması planlandı.

Operasyon alanının kapatılma aşamasında; preoperatif kapalı zarf yöntemiyle seçilmiş hastalara (Grup I), rektus kasları dikildikten sonra, insizyon yerinin 3-5 cm ilerisinden guide yoluyla iki adet, 18 G çapında kateter gönderilerek cerrahi sahaya yerleştirildi. Grup I hastalara, 270 ml hacimde sıvı alan balondan oluşan çift kateterli, saatte toplam 4 ml hızda infüzyon yapan elastomerik pompa uygulandı (The ON-Q® PainBuster® Post-Op Pain Relief System with Soaker Catheter™). Pompa içerisine, 135 ml salin ve 135 ml levobupivakain (Chirocaine® 50 mg/10 ml / Abbott) konularak her 1 mililitre volümde 2,5 miligram lokal anestezi olması sağlandı. Cilt dikişine geçilmeden pompanın klempleri açılarak lokal anestezi infüzyonuna başlandı. Bu grupta, subkutan bölge 20 ml % 0,25 levobupivakain ile yıkandı. Cilt kapatıldıktan sonra şeffaf bir pansuman malzemesi ile kateter giriş delikleri örtülerek cerrahi pansumandan ayrıldı. Diğer gruba (Grup II) postoperatif analjezi amacıyla, herhangi bir şekilde lokal anestezi uygulanmadı.

Her iki gruptaki hastaların cilt altı dikişlerinin sonunda sevofluran inhalasyonu, cilt dikişlerine başlandığında da remifentanil infüzyonu kapatıldı. Sevofluran inhalasyonunun kapatıldıktan sonra, 0,05 mg/kg iv morfin uygulandı. Kas gevşeticilerin 0,5 mg atropin ve 1 mg neostigmin ile antagonizasyonundan sonra hastaların refleksleri geri döndüğünde ekstübasyonları gerçekleştirildi.

Tüm hastalar, operasyon bitiminde anestezi sonrası bakım ünitesine alınarak 2 saat süreyle takip edildi. Bu süre boyunca KAH, SAB, DAB, OAB ve SpO<sub>2</sub> ölçümleri ve vizüel analog skorları (VAS) 10 dakikada bir kaydedildi. Hastaların VAS değerleri 4'ün altına düşene kadar 1 mg «kurtarma morfini» yapıldı. Fakat güvenlik sebepleri dolayısı ile uygulamalar arasında en az 10 dakika olmasına dikkat edildi. 10, 20, 40, 50, 60. dakikalarda VAS'ları ve uygulanan kurtarma morfin miktarları kaydedildi. Birinci saatin sonunda morfin

HKA cihazları (konsantrasyon: 1 mg, bolus doz: 1 mg, lockout: 6 dakika) takılan hastalar, 2. saatte servise alındılar. Hastaların, 1/2. ,2. , 6. , 12. , 24. , 48. saatlerde insizyon yerinde, derin visseral ve hareketle ağrılarıyla oluşan VAS değerleri, DEL (HKA cihazının hastaya verdiği miktar), DEM (hastanın cihazdan istek miktarı) miktarları kaydedildi. Bulantı- kusma, 4 puanlı (0: bulantı yok, 1: sadece bulantı, 2: öğürme, 3: kusma) (69) , sedasyon durumları da 5 puanlı (1: uyanık, 2: uyuyor fakat rahatlıkla uyandırılabilir, 3: zorlukla uyandırılabilir 4: somnolent, 5: uyandırılması imkansız) (70) skalalar ile değerlendirildi. Bulantı skalası 2 ve daha üstü olması veya bulantı skalası 1 olmakla birlikte hastanın bu durumdan rahatsız olması halinde, en az 6 saat aralıklarla antiemetik yapılması, sedasyon skoru 4 ya da 5 olanların çalışma dışı bırakılması planlandı. Yapılan antiemetik miktarları ve sedasyon durumları kaydedildi. Hastaların oturma ve ayağa kalkma süreleri de kaydedildi. Çalışmanın sonunda hasta ve cerrah memnuniyetleri (yetersiz-fena değil-iyi-mükemmel şeklinde) soruldu. Kateter giriş yeri yara pansumanları yapılırken gözlenerek enfeksiyon değerlendirmesi yapıldı. Hastalar lokal anestezi toksisitesi açısından her vizit saatinde sorgulandı ve servis hemşireleri bu konuda uyarıldı. Kateterler 48. saatte aseptik biçimde çekilerek mikrobiyolojik incelenmeye gönderildiler.

### 3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS 13.0 istatistik programına girildi. Her kontrol hastasına karşı bir deney hastası alınmasıyla ve sabit hızda infüzyon yapan pompa uygulanan hastalarda % 30 başarı sağlanacağı varsayılarak ( $\alpha < 0,05$ ), 50 hasta alınması durumunda çalışmanın gücünün 0,80' nin üstünde olacağı hesaplandı (beta= 0,20). Veriler, ortalama  $\pm$  standart sapma ve sayı n (%) olarak sunuldu ve  $p < 0,05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

Antiemetik kullanımı, kabızlık, sedasyon, bulantı, hasta memnuniyeti, cerrah memnuniyeti verilerinin değerlendirilmesinde *chi-square* testi (*Pearson'un chi-square testi*) uygulandı. Lökosit, kortizol, ortalama arter basınçları, oturma- ayağa kalkma süreleri ve VAS derin visseral ağrı- insizyon yerinde ağrı- hareketle ağrı *Student's T test* ile değerlendirildi. VAS dakika analizleri, kurtarma morfinleri için de *Wilcoxon signed test* kullanıldı.

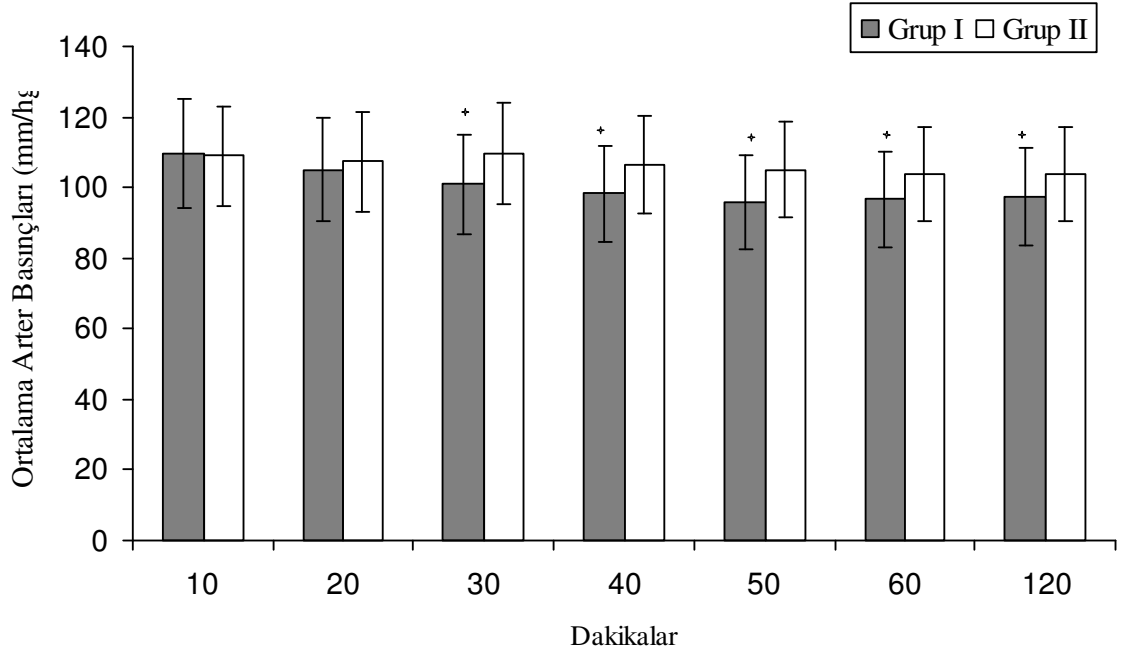
#### 4. BULGULAR

Çalışmada incelenen 50 kadın olgunun demografik özellikleri, cerrahi ve anestezi süreleri, cerrahi tipi, cerrahi kesi tipi Tablo 1’ de verildi. Gruplar arasında bu özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1:** Grupların demografik özellikleri, cerrahi ve anestezi süreleri, cerrahi tipi, cerrahi kesi tipi ( $p>0,05$ ) (Ort  $\pm$  SS).

	Grup I (n=25)	Grup II (n=25)
Yaş (yıl)	48,2 $\pm$ 8.8	47,2 $\pm$ 8,7
Ağırlık (kg)	75 $\pm$ 14	74 $\pm$ 12
Boy (cm)	162 $\pm$ 5	163 $\pm$ 5
Anestezi süresi (dk)	72 $\pm$ 21	75 $\pm$ 23
Cerrahi süre (dk)	65 $\pm$ 20	67 $\pm$ 18
Cerrahi tipi (n)		
TAH+BSO	22	21
TAH	3	4
Kesi tipi (n)		
Pfannenstiel	22	23
Alt abdominal	3	2

Cerrahi sonrası ilk 2 saatte Grup I ve Grup II' nin ortalama arter basınçları değerlendirildiğinde; 10. ve 20. dakikalarda istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). 30, 40, 50, 60 ve 120 dakikalardaki gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulundu ( $p<0,05$ ).



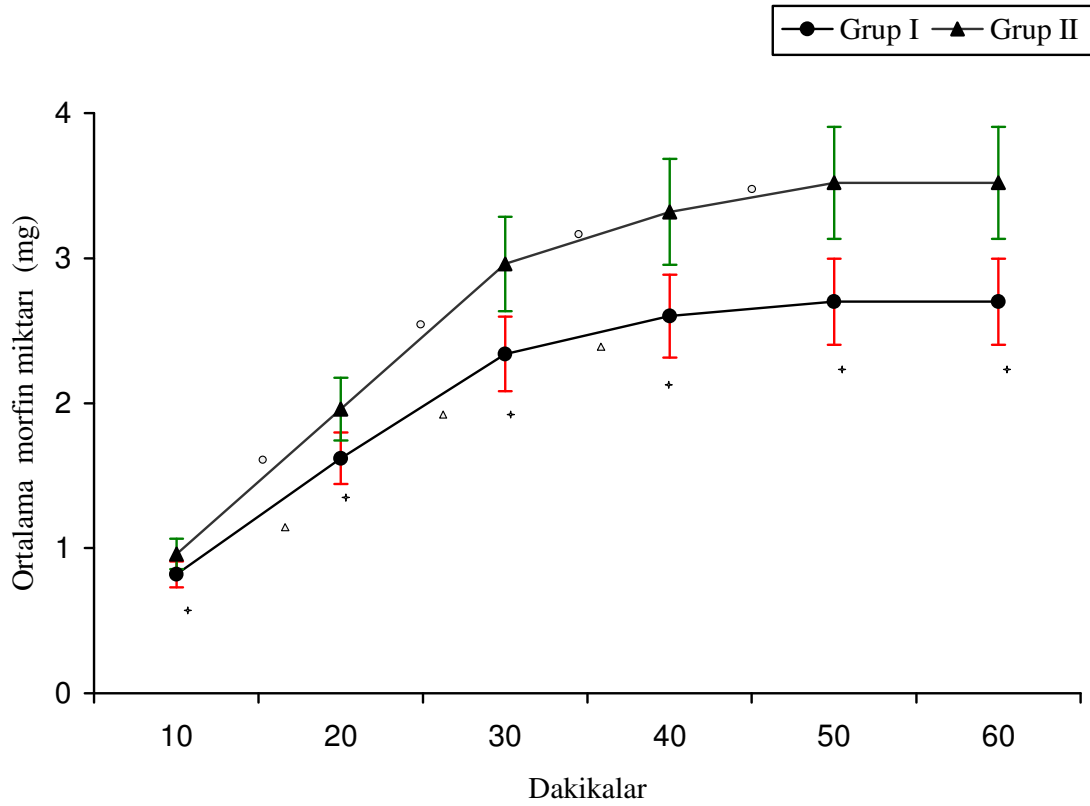
\*  $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

**Grafik 1:** Ortalama arter basınçları (Ort ± SS).



Cerrahi sonrası ilk 60 dakikada 10- 20. dakikalar, 20 - 30. dakikalar, 30 - 40. dakikalar değerlendirildiğinde; Grup I içinde yapılan kurtarma morfinleri giderek azaldı. Dakikalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). 40 - 50. dakikalar, 50 - 60. dakikalar arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Cerrahi sonrası 10 - 20. dakikalar, 20 - 30. dakikalar, 30 - 40. dakikalar, 40 - 50. dakikalar Grup II içinde değerlendirildiğinde; yapılan kurtarma morfinleri giderek azaldı. Dakikalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). 50- 60. dakikalar arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Cerrahi sonrası ilk bir saatte yapılan kurtarma morfinleri değerlendirildiğinde; tüm dakikalarda (10- 60. dakikalar) Grup II 'ye yapılan morfin miktarı Grup I' e göre daha fazla bulundu ( $p<0,05$ ) (Grafik 2).



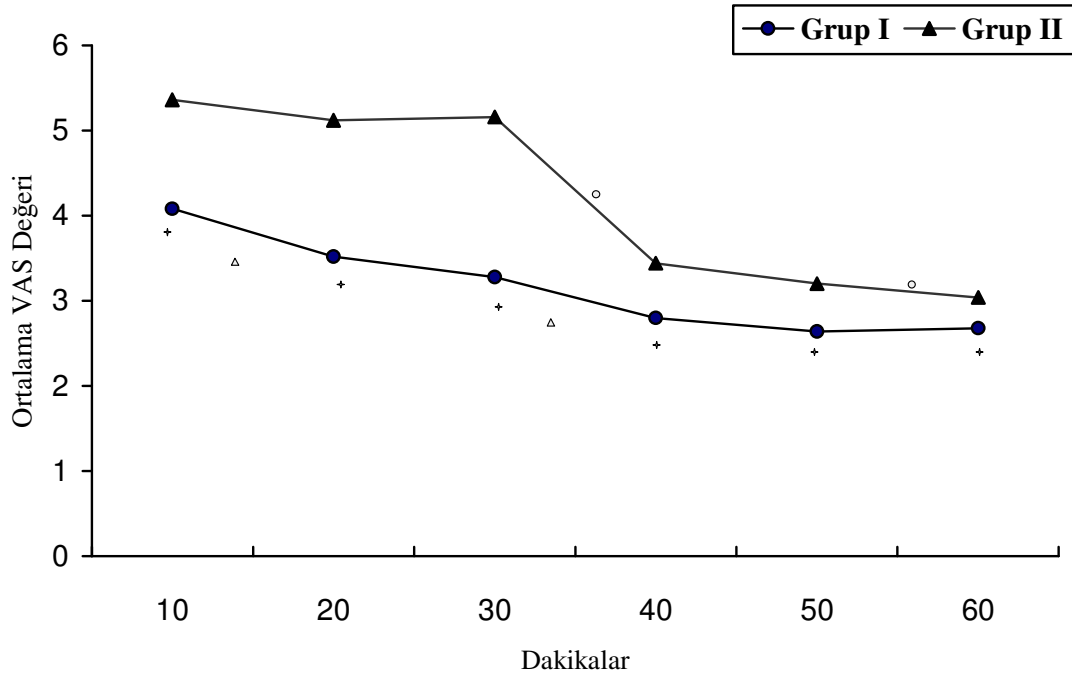
+  $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)  
 Δ °  $P<0,05$  (Bazal değere göre grup içi karşılaştırma Grup I-Grup II)

**Grafik 2:** İlk bir saatte yapılan kurtarma morfinleri (mg) (Ort ± SS).

Grup I' de cerrahi sonrası ilk 60 dakikanın VAS değerleri karşılaştırıldığında; 10. ile 20. dakikalar arasında ve 30. ile 40. dakikalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). 10. ile 30. dakikalardaki VAS değerleri, 20. ile 40. dakikalara göre daha yüksekti. 20- 30. dakikalar; 40- 50. dakikalar; 50- 60. dakikalar arasında VAS değeri açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Grup II değerlendirildiğinde; 30. ile 40. dakikalar arasında ve 50. ile 60. dakikalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). 30. ile 50. dakikalardaki VAS değerleri 40. ile 60. dakikalara göre daha yüksekti. 10- 20. dakikalar; 20- 30. dakikalar; 40- 50. dakikalar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Grup I' le Grup II ile karşılaştırıldığında; 10, 20, 30, 40, 50, 60 dakikalarda Grup I' in VAS değerleri Grup II' ye göre daha düşüktür. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

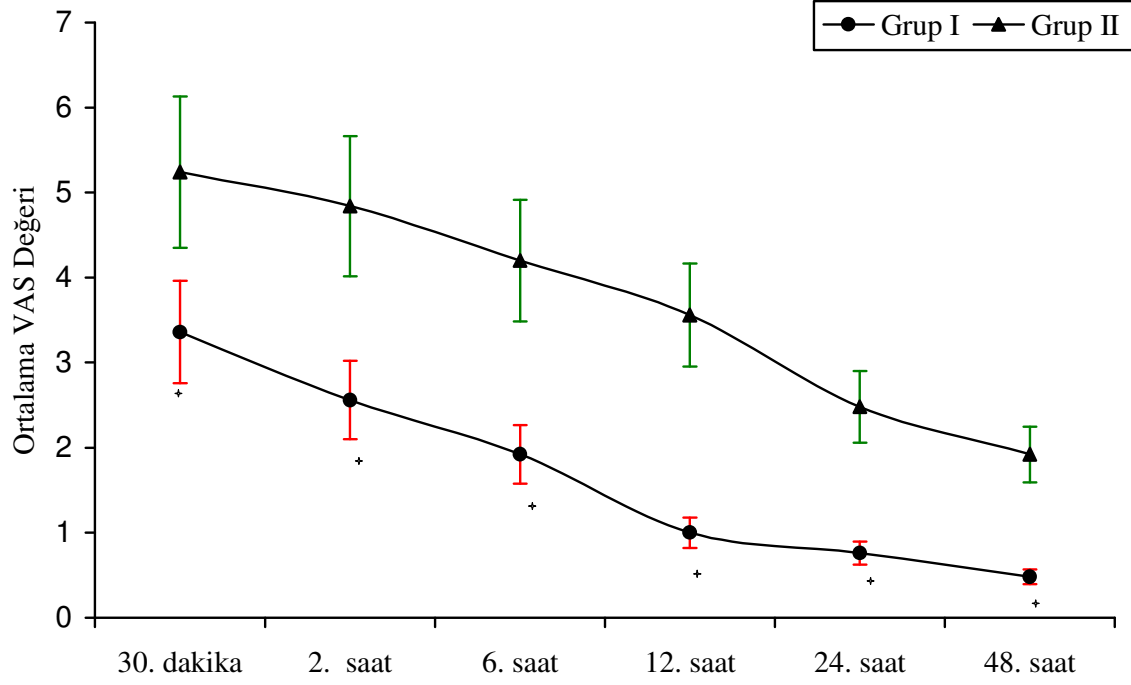


+  $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Δ °  $P<0,05$  (Bazal değere göre grup içi karşılaştırma Grup I-Grup II)

**Grafik 3:** Cerrahi sonrası ilk 60 dakikanın VAS değerleri (Ort ± SS).

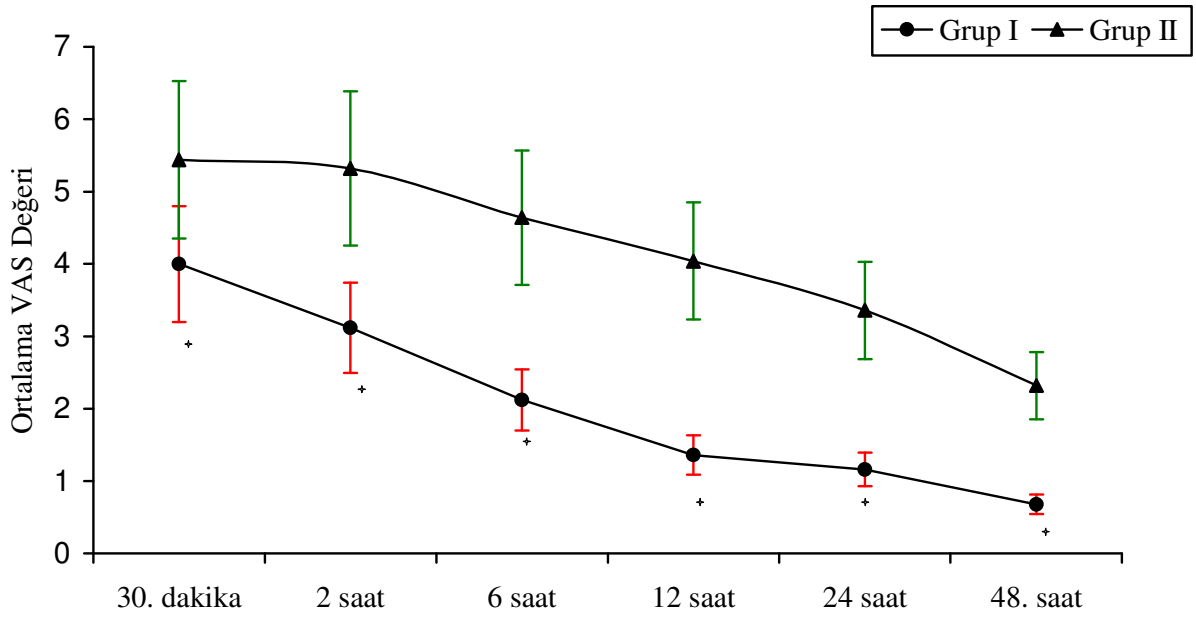
30. dakika-24. saatler arası insizyon yerindeki ağrı değerlendirildiğinde; 30. dakikada, 2. saatte, 6. saatte, 12. saatte, 24. saatte, 48. saatte Grup I' de VAS değerleri Grup II' ye göre düşük bulundu. Farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (  $p<0,05$ ).



\*  $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

**Grafik 4:** 30. dakika- 48. saatler arası insizyon yerindeki ağrı değerleri (Ort±SS).

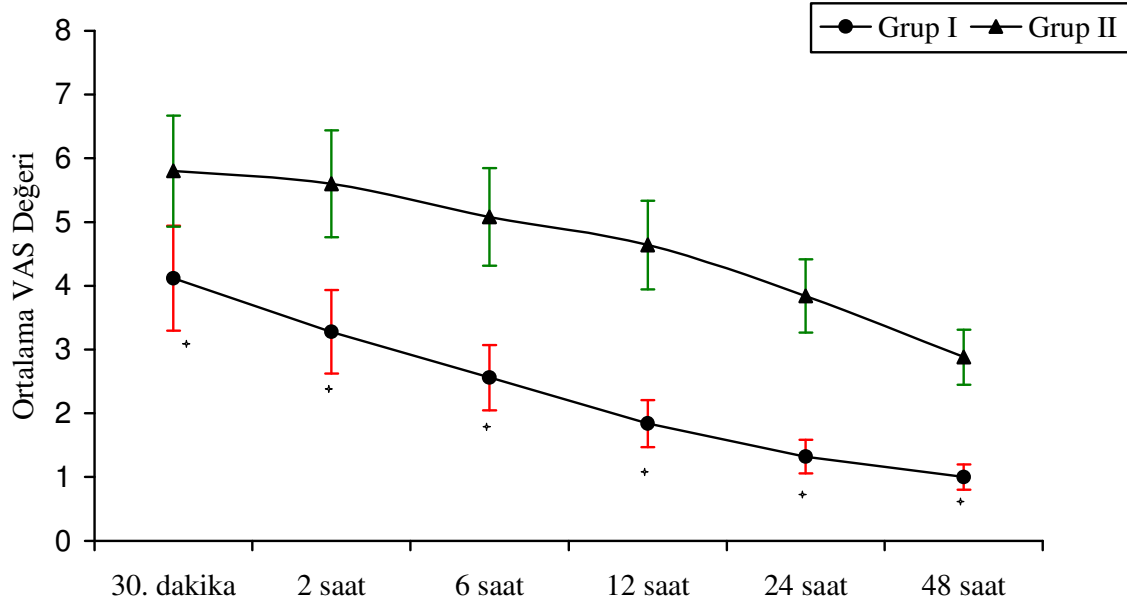
30. dakika- 48. saatler arası derin visseral ağrı değerlendirildiğinde; 30. dakikada, 2. saatte, 6. saatte, 12. saatte, 24. saatte, 48. saatte Grup I' de VAS değerleri Grup II' ye göre düşük bulundu. Farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).



\*  $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

**Grafik 5:** 30. dakika- 48. saatler arası derin visseral ağrı değerlendirilmesi (Ort  $\pm$  SS).

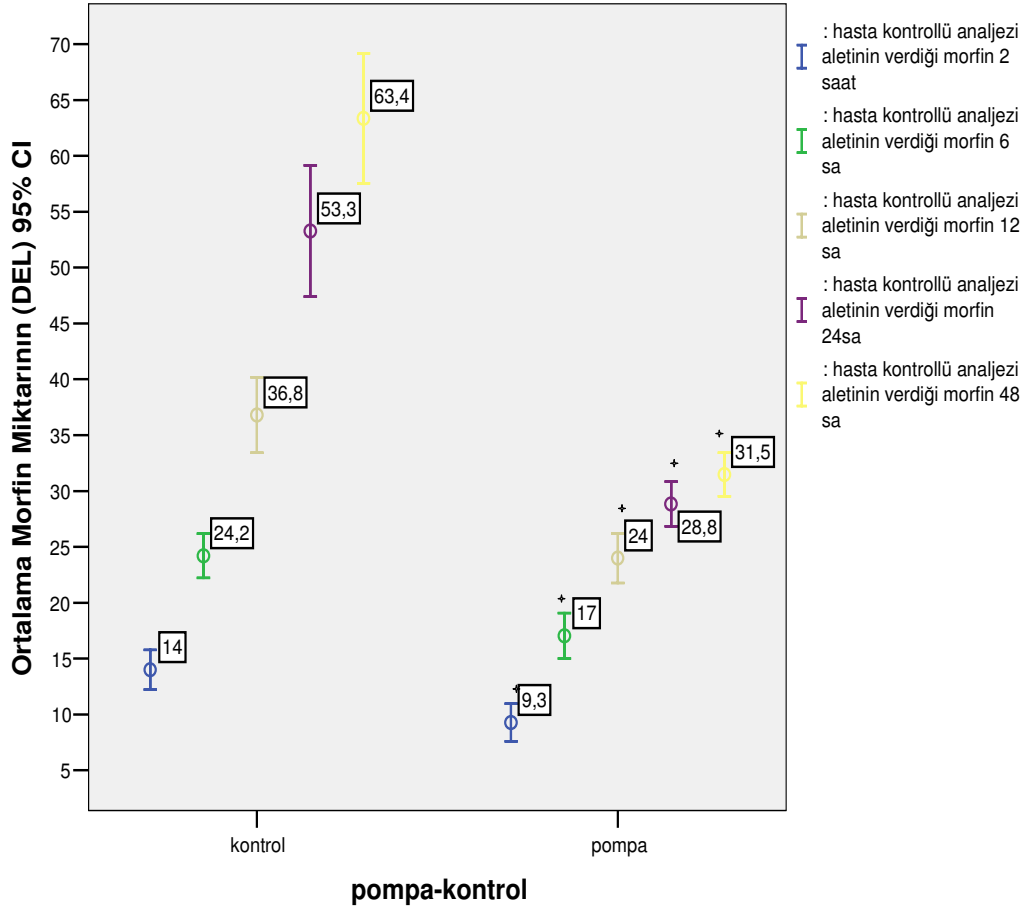
30. dakika- 48. saatler arası hareketle ağrı değerlendirildiğinde; 30. dakikada, 2. saatte, 6. saatte, 12. saatte, 24. saatte, 48. saatte Grup I' de VAS değerleri Grup II' ye göre düşük bulundu. Farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).



\*  $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

**Grafik 6:** 30. dakika- 48. saatler arası hareketle ağrı değerlendirilmesi (Ort±SS).

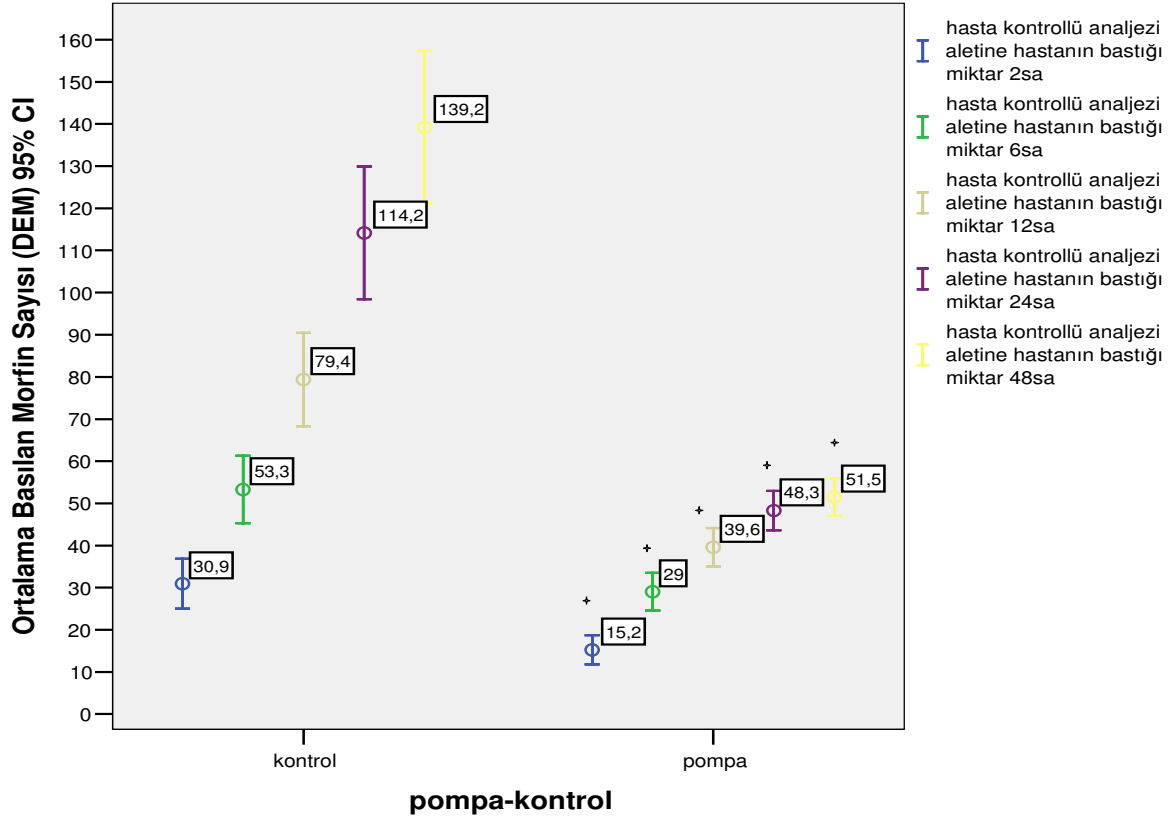
Grup I' in hasta kontrollü analjezi cihazından 2, 6, 12, 24, 48. saatlerde aldığı morfin miktarı, Grup II' ye göre daha düşüktü. Fark her saat grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Veriler gruplar arasında normal dağılım göstermektedir.



\*  $P < 0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

**Grafik 7:** Hasta kontrollü analjezi cihazından 2, 6, 12, 24, 48. saatlerde alınan ortalama morfin miktarı (mg) (DEL) (Ort  $\pm$  SS).

Grup I' in 2, 6, 12, 24, 48. saatlerdeki HKA cihazına ortalama istek miktarları, Grup II' ye göre daha düşüktü. Fark; her saat grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Veriler gruplar arasında normal dağılım göstermektedir.



+  $P < 0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

**Grafik 8:** 2, 6, 12, 24, 48. saatlerde HKA cihazından istek miktarı (DEM) (Ort±SS).

Cerrahi sonrası hastalarda bulantı-kusma değerlendirildiğinde; ilk 30.dakikada sadece bulantı Grup I' de %20, Grup II' de %12; bulantı ve öğürme Grup I' de %16, Grup II' de %28 oranında görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ( $p>0.05$ ). 60. dakika Grup I' de %4 oranında bulantı görülürken Grup II' de bu oran %48 bulundu. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). 2. saatte Grup I' de bulantı ve öğürmesi olanlar %8 oranında, Grup II' de %40 oranında görüldü. İki grup arasında fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ). 6. saatte Grup II' de bulantı ve öğürme oranı Grup I' de göre yüksek bulundu. Grup II' de bir kişide kusma oldu. 12. saatte iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmadı. 12. saatte Grup II' de bir kişide kusma görüldü. 24. saatte Grup II' de %64 oranında bulantı görüldü. 48. saatte Grup I' de bulantı görülmedi. Grup II' de ise %36 oranında bulantı oldu (6, 24, 48. saatlerde, gruplar arası dağılım çarpık olduğundan ki-kare testi uygulanamamış, yüzdelerle değerlendirilmiştir).

30. dakikada, Grup I' deki hastaların 4' üne Grup II' dekilerin de 8' ine antiemetik verildi. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ( $p>0.05$ ). 60. dakikada grup II' de 1 kişiye ilave antiemetik verildi. 2. saatte, Grup I' den 3 grup II' den de 11 kişiye antiemetik verildi. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemlidir ( $p<0.05$ ). 6. saatte, Grup II' de 3 Grup I' de 2 kez antiemetik kullanıldı. Farklılık istatistiksel olarak önemli değildir ( $p>0.05$ ). 12. saatte antiemetik kullanımı açısından istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). 24. saatte grup I' de 1 Grup II' de 8 kişide antiemetik ihtiyacı oldu. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemlidir ( $p<0.05$ ). 48. saatte grup II' de bir kez antiemetik verildi. Toplam antiemetik verilme miktarı Grup I' de 17, Grup II' de ise 35' dir. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemlidir ( $p<0.05$ ) (1, 24, 48. saatlerde, gruplar arası dağılım çarpık olduğundan ki-kare testi uygulanamamış, yüzdelerle değerlendirilmiştir).



**Tablo 4:** 30. dakika - 48. saatler arasında bulantı-kusma, verilen antiemetik miktarları (%±SS).

		Bulantı n(%)	Bulantı+Öğürme n(%)	Bulantı+Kusma n(%)	Antiemetik miktarı n(%)
30. dakika	Grup I	5 (%20)	4 (%16)	0 (%0)	4 (%16)
	Grup II	3 (%12)	7 (%28)	0 (%0)	8 (%32)
60. dakika	Grup I	* 1 (%4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	Grup II	12 (%48)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%4)
2. saat	Grup I	*6 (%24)	* 2 (%8)	0 (%0)	* 3 (%12)
	Grup II	12 (%48)	10 (%40)	0 (%0)	11 (%44)
6. saat	Grup I	4 (%16)	1 (%4)	0 (%0)	2 (%8)
	Grup II	14 (%56)	8 (%32)	1 (%4)	3 (%12)
12. saat	Grup I	9 (%36)	4 (%16)	0 (%0)	7 (%28)
	Grup II	9 (%36)	8 (%32)	1 (%4)	3 (%12)
24. saat	Grup I	0 (%0)	1 (0%4)	0 (%0)	* 1 (%4)
	Grup II	16 (%64)	3 (%12)	0 (%0)	8 (%32)
48. saat	Grup I	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	Grup II	8 (%32)	1 (%4)	0 (%0)	1 (%4)
Toplam	Grup I	25	12	0	17
	Grup II	74	37	2	35

\* P<0,05 (Gruplar arası karşılaştırma)

Sedasyon durumu değerlendirildiğinde; 30. dakikada Grup I' in tamamı, Grup II' nin sadece %32' si uyanıktı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir ( $p<0,05$ ). 60. dakikada, Grup I' in tamamı Grup II' nin %28'i uyanıktı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0,05$ ). 2. saatte Grup I' in %96'sı Grup II' nin %48' i uyanıktı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0,05$ ). 6. saatte Grup I' in %96' sı, Grup II' nin %76' sı uyanıktır. 12. saatte Grup I' in tamamı, Grup II' nin %80' i uyanıktı. 12. saat, 24. saat ve 48. saatlerde uyanıklık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. 24. ve 48. saatlerde hastalarda sedasyon tespit edilmedi (1, 24, 48. saatlerde, gruplar arası dağılım çarpık olduğundan ki-kare testi uygulanamamış, yüzdelerle değerlendirilmiştir).

**Tablo 5:** 30. dakika- 48. saat arası sedasyon durumu (%  $\pm$  SS).

		Sedasyon skalası		
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)
30. dakika	Grup I	* 25(%100)	* 0 (%0)	*0 (%0)
	Grup II	8(%32)	13 (%52)	4 (%16)
60. dakika	Grup I	* 25 (%100)	* 0 (%0)	*0 (%0)
	Grup II	7 (%28)	14 (%56)	4 (%16)
2. saat	Grup I	* 24 (%96)	* 0 (%0)	1 (%4)
	Grup II	12 (%48)	11 (%44)	2 (%8)
6. saat	Grup I	24 (%96)	1 (%4)	0 (%0)
	Grup II	19 (%76)	5 (%20)	1 (%4)
12. saat	Grup I	25 (%100)	0 (%0)	0 (%0)
	Grup II	20 (%80)	5 (%20)	0 (%0)
24. saat	Grup I	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
	Grup II	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
48. saat	Grup I	0(%0)	0 (%0)	0 (%0)
	Grup II	0(%0)	0 (%0)	0 (%0)

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Grup I ve Grup II' deki hastaların oturma süreleri değerlendirildiğinde; Grup II' deki hastaların oturma zamanı Grup I' e göre daha uzun sürede oldu. Fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ). Grup II' deki hastaların ayağa kalkma zamanı Grup I' deki hastalardan daha uzun sürede oldu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 6:** Hastaların oturma ve ayağa kalkma süreleri (Ort  $\pm$  SS).

	Hastanın Oturma Süresi (saat)	Hastanın Ayağa Kalkma Süresi (saat)
Grup I	+ 6,64 $\pm$ 1,68	+ 18,80 $\pm$ 3,29
Grup II	8,10 $\pm$ 0,64	24,96 $\pm$ 1,96

\* $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

Hasta ve cerrah memnuniyeti değerlendirildiğinde; Grup I' deki hastaların ve cerrahlarının Grup II' ye göre memnuniyetlerinin daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ).

**Tablo 7:** Hasta ve cerrah memnuniyeti (Ort $\pm$ SS).

		Grup I (n)	Grup II (n)
Hasta Memnuniyeti	Yetersiz	0	9
	Fena değil	3	14
	İyi	13	2
	Mükemmel	9	0
Cerrah memnuniyeti	Yetersiz	0	7
	Fena değil	0	16
	İyi	8	2
	Mükemmel	17	0

Hastalarda cerrahi öncesi ölçülen lökosit değerleri, cerrahi sonrası ölçülen lökosit değerlerinden daha düşüktü. Lökosit değerlerindeki artış, istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ). Cerrahi öncesi ve sonrası ölçülen lökosit değerleri ortalaması Grup I ve Grup II arasında fark göstermedi ( $p>0.05$ ).

Hastalarda cerrahi öncesi ölçülen kortizol değerleri, cerrahi sonrası ölçülen kortizol değerlerinden daha düşüktü. Kortizol değerlerindeki artış, istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ). Cerrahi öncesi ölçülen kortizol değerleri ortalaması Grup I ve Grup II arasında farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Cerrahi sonrası kortizol değerleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ( $p<0.05$ ). Grup II' nin ortalama kortizol değerleri daha yüksekti.

**Tablo 9:** Cerrahi öncesi ve sonrası lökosit (K/ $\mu$ L) ve kortizol değerleri ( $\mu$ g/dl) (Ort $\pm$ SS).

	Grup I (K/ $\mu$ L)	Grup II
Cerrahi öncesi lökosit (K/ $\mu$ L)	7468 $\pm$ 1703	8816 $\pm$ 3745
Cerrahi sonrası lökosit (K/ $\mu$ L)	10408 $\pm$ 1313	10452 $\pm$ 3352
Cerrahi öncesi kortizol ( $\mu$ g/dl)	12,24 $\pm$ 4,68	13,13 $\pm$ 2,91
Cerrahi sonrası kortizol ( $\mu$ g/dl)	*16,83 $\pm$ 4,64	24,15 $\pm$ 2,63

\*  $P<0,05$  (Gruplar arası karşılaştırma)

48. saat içerisinde çekilerek mikrobiyolojik incelemeye gönderilen kateterlerin hiç birinde üreme olmadı, yara bölgeleri gözlemlerinde enfeksiyona ait bulguya rastlanmadı. Vizit saatlerinde lokal anestezi toksisitesine dair bulgu görülmedi.

Taburcu olma süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu.

## 5. TARTIŞMA

Abdominal histerektomi sonrası ağrı, kesi yerinde ağrı, visseral yapılardan kaynaklanan ağrı, öksürme ve mobilizasyon gibi sebeplerle oluşan dinamik ağrı komponentlerinden oluşur. Ağrının bu komponentleri, hastalarca ayırdedilebilir ve bunlardan bir veya ikisi postoperatif farklı dönemlerde diğerlerine göre daha baskın hissedilebilir (71).

Çeşitli çalışmalarda lokal anesteziklerin kesi bölgesine uygulamasının, analjezi ve morfin tüketimine etkileri bazısında yeterli iken (71, 72), bazısında da yetersiz bulunmuştur (73, 74). Leung ve ark. (73) posthisterektomi ağrısı üzerine yaptıkları araştırmada, insizyondan önce lokal anesteziyle kesi yeri infiltrasyonunun cerrahi sonrası ağrı üzerine etkilerini 72 saat süreyle değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, bir gruba insizyondan önce % 0,25 bupivakain diğer gruba da normal salin infiltre ederek morfin kullanımlarını ve ağrının değişik bileşenlerini incelemişlerdir. Ağrının şiddeti ve morfin tüketimi açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Hastalarda, derin visseral ağrı, diğer bileşenlere göre 48 saat süreyle baskın seyretmiştir. Araştırmacılar, bu nedenle kesi yerine lokal anestezi uygulamasının yetersiz analjezi sağladığını rapor etmişlerdir. Leonlo ve ark. (74), abdominal histerektomi operasyonu yapılan hastaların bir grubunun ciltaltı bölgesine, elastomerik bir pompa üzerinden, 2 ml/saat hızında % 0,5 bupivakain infüze etmişler, ağrı düzeyleri ve morfin tüketim miktarlarında, lokal anestezi uygulanan ve uygulanmayanlar arasında fark bulamamışlardır. Araştırmacılar, kesi yerine lokal anestezi uygulamasının histerektomi sonrası ağrıya ek bir destek sağlamadığını, etkili postoperatif analjezinin derin visseral ağrı komponentine yönlendirilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Zohar ve ark. (71), lokal anesteziklerin kesi yerine hasta kontrollü uygulamasının visseral ve somatik ağrıya etkisini değerlendirmek için, total abdominal histerektomi operasyonu sonrası, hastaların ciltaltı bölgesine epidural kateter yerleştirmiş ve bunun ucuna 9 ml bolus doz ve 60 dakika kilitli kalma süresinde, % 0,5 bupivakain içeren HKA cihazı takmışlardır. Lokal anestezi uygulanan grupta, 4. saatte öksürük ve ayakları çekmekle olan ağrı daha düşük bulunmuş fakat 24. saat sonundaki değerler aynı kalmıştır. Bu grupta, 24. saat sonunda opioid ihtiyacı daha düşük bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise, elektif sezaryen operasyonu yapılan hastaların kesi bölgesine 20 G çapında epidural kateter yerleştirilmiş, elastomerik bir pompa aracılığıyla bir gruba % 0,2 ropivakain, diğerlerine de salin infüze edilmiştir. Hastalara preoperatif öğretildiği şekilde, ağrıları olduğunda 6 dakika süreyle pompanın klemplerini açmaları söylenmiştir. Güvenlik nedenleriyle hastaların 1 saatten kısa sürede kempleri açmaları engellenmiş, ilk 6 saat içerisinde, VAS değerleri 4' ün altına düşene kadar 10 dakika

aralıklar ile 2 mg iv kurtarma morfini yapılmıştır. İlk 6 saate kadar öksürme ve bacak hareketleriyle olan ağrı ve çalışma boyunca opioid tüketimi, lokal anestezi verilen grupta daha düşük seyretmiştir (72).

Moiniche ve ark. (75), kolesistektomi, abdominal histerektomi, inguinal herni operasyonları ve benzeri diğer abdominal cerrahi prosedürlerde, kesi yerine lokal anestezi infüzyonu yapılan çalışmaları sistematik olarak incelemişler, ağrı skorları, ilk analjezik verilme zamanları, toplam analjezik tüketim miktarlarını karşılaştırmışlardır. 26 çalışmanın değerlendirilmesi sonucu; kesi yerine verilen lokal anestezinin, sadece inguinal herni ameliyatlarında 2-7 saat süreyle klinik olarak etkili analjezi sağladığını, diğer operasyon tiplerinde ise postoperatif ağrı kontrolünde yeterli etki sağlanmadığını rapor etmişlerdir.

Viseral ağrının giderilmesi amacı ile intraperitoneal verilen lokal anesteziğin yeterli etkinlik sağlayabilmesi için cerrahi sonrası ağrı süresince, kavite içerisinde belirli bir volümde ve sabit konsantrasyonlarda bulunması gerekmektedir (76, 77). Ali ve ark.'nın (76) abdominal histerektomilerde yaptıkları çalışmada, 20 hastanın pelvik kavitesine 50 ml % 0,9 salin, diğer bir 20 hastaya 20 ml % 0,5 bupivakain ile birlikte 1/200000 oranında dilüe edilmiş adrenalin (30 ml salin ile sulandırılıp 50 ml volüme tamamlanmış), kalan 20 hastaya da 20 ml % 2 lidokain (1/ 200000' lik adrenalin ile toplam 50 ml volümde) uygulanmıştır. Hareketle ve istirahatle ağrı değerlendirilmiş, 48 saatlik periyod boyunca üç grup arasında fark tespit edilmemiştir. Narchi ve ark. (77), laparoskopik kolesistektomilerden sonra ağrının giderilmesi için çok yüksek volümler uygulanması gerektiğini, bu nedenle lokal anesteziğin intraperitoneal alanda yeterli etki oluşturacak volümünün sağlanması ve tek seferde verilen yüksek miktarların oluşturabileceği toksik dozların önlenmesi için uygulamaların infüzyonla yapılmasını önermişlerdir.

Yapılan bir çalışmada; abdominal histerektomi operasyonu yapılan hastalarda, periton kapatılmadan önce bir guide yoluyla kesi yerinin 1 cm uzağından supravajinal bölgeye bir kateter yerleştirilmiş ve elastomerik pompa ile intraperitoneal alana, bir gruba 12,5 mg/saat hızında % 0,25 levobupivakain, diğer gruba da aynı şekilde salin uygulanmıştır. Ameliyattan sonra 2 saat süreyle PACU' da gözlenen hastalara, VAS değerleri 4' ün altına düşene kadar 10 dakika aralıklarla 1 mg i.v. ketobemidon (morfin benzeri opioid) yapılmıştır. Kateterler 24. saatin sonunda çekilmiş, fakat çalışmadaki değişkenler 72 saat süreyle takip edilmiştir. İlk 4 saat içerisinde, insizyon yerindeki ağrı gruplar arasında fark göstermezken, visseral ve öksürükle ağrı, çalışma boyunca lokal anestezi uygulanan grupta daha düşük seyretmiştir. Bu grupta, 4- 24. saatlerde opioid tüketim miktarı da daha az bulunmuştur (78). Başka bir çalışmada, abdominal histerektomi operasyonu yapılan farklı hastaların intraperitoneal

bölgelerine; % 0,5 ropivakain, % 0,5 bupivakain ve % 2 lidokain infüzyonu yapılmıştır. Tüm infüzyonlar 2 ml/saat şeklinde uygulanmış ve 48 saat sonunda kateterler çekilmiştir. Bu üç gruptaki hastalar, opioid dışında başka bir analjezi uygulanmayan gruba; ağrı skorları, opioid kullanımı, yan etkiler, maliyet ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırılmıştır. Ropivakain ve bupivakain infüzyonu uygulanan hasta gruplarında tüm değerlendirme saatleri boyunca, ağrı skorlarında ve opioid tüketiminde anlamlı azalma tespit edilmiştir (79).

Ranta ve ark. (68) sezaryen operasyonu yapılacak hastalara, preoperatif epidural kateter takmışlardır. Operasyon için spinal anestezi uygulanan ve operasyonun sonunda abdominal fasiya altına (rektus kası üstü) kateter yerleştirilen hastaların bir grubuna, ağrıları olduğunda % 0,125' lik levobupivakainin 10 ml' lik çözeltisi epidural kateterden bolus olarak yapılmış aynı zamanda subfasiyal bölgeye de 10 ml salin uygulanmıştır. Diğer gruba, ağrıları olduğunda subfasiyal kateterden % 0,25 levobupivakain 10 ml uygulanmış, aynı zamanda epidural kateterden 10 ml salin verilmiştir. Ayrıca hastaların VAS' ları 3 ve altına düşene kadar, iki uygulama arasında 10 dakika aralık olacak şekilde, 0,05 mg/kg i.v. oxycodon verilmiştir. İlk 4 saatlik dönemde, VAS değerleri, yara bölgesine ilaç isteme miktarları ve oxycodon tüketimi, epidural kateterden lokal anestezi verilen grupta daha düşük seyretmiş, 24. saat sonunda iki grup arasında fark bulunmamıştır. Araştırmacılar, subfasiyal bölgeye lokal anestezi uygulamasının epidural analjezi kadar etkin olduğunu bildirmişlerdir.

Kristensen ve arkadaşları (80), abdominal histerektomi operasyonu yapılan hastalarda, periton kapatıldıktan sonra, periton ile rektus kası arasındaki bölgeye kateter yerleştirmişler, bir gruba 4 saat aralıklarla 15 ml % 0,25 bupivakain, diğer gruba da aynı şekilde salin uygulamışlardır. Ayrıca hastalar ağrı şikayetinden yakındıkları zaman 0,15 mg/kg im, ya da 0,075 mg/kg iv morfin uygulanmıştır. İki grup arasında, VAS düzeyleri ve morfin tüketimi benzer bulunmuştur. Araştırmacılar, suprapéritoneal bölgeye uygulanan lokal anestezinin üst katmanlara ulaşamaması, peritondan emilmesi nedeniyle etkili analjezi sağlanamadığını rapor etmişlerdir.

Direkt intraperitoneal uygulamalarda yeterli etki sağlanabilmekle birlikte, uygulanan bölgenin geniş sahayı içermesi ve lokal anestezi ilacın etki alanının dışındaki bölgelere dağılması nedeniyle daha yüksek dozlara gereksinim duyulmaktadır. Yüksek miktarda ilaç uygulanması ve peritondan emilim, kanda lokal anestezi düzeylerinin artışına sebep olarak toksisite tehlikesi oluşturmaktadır (76, 77, 80). Histerektomi ameliyatlarında sadece kesi bölgesine ciltaltı verilen lokal anestezi ilacın, çoğu çalışmada yeterli analjeziyi sağlayamaması, ilk 48 saat içerisinde derin visseral ağrının baskın olması ve intraperitoneal infüzyonun bahsedilen problemleri nedeniyle, bu çalışmada, kateter rektus kaslarının üstüne

(subfasiyal bölge) yerleştirildi. Subfasiyal bölgenin tercih edilmesinin diğer bir nedeni de sezaryanlarda yapılan bir çalışmada epidural analjezi kadar etkinlik sağlamış olmasıdır (68). Abdominal histerektomilerde, subfasiyal bölgeye lokal anestezi infüzyonuna literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, lokal anestezi verilen grupta, kontrol grubuna göre VAS değerlerinde anlamlı azalma oldu. Bununla birlikte; VAS değerleri ve yapılan kurtarma morfin miktarları grup içerisinde ilk saatlerde, diğer saatlere göre daha yüksek seyretti. Bahsedildiği üzere, postoperatif ilk saatlerde, kesi yerindeki ağrı baskın seyretmektedir. Çalışmada, cilt altı bölgesi 50 mg levobupivakain ile yıkanmış ve anestezi idamesi sonlandırıldıktan hemen sonra iv morfin yapılmış fakat kesi yerindeki ağrı tam olarak engellenememiştir. Bu çalışma sonrasında, insizyon bölgesine konulan ayrı bir kateterden verilecek lokal anestezikler ile kesi yeri ağrısının azaltılabileceği düşünülmüştür.

Cerrahi sonrası mortalite ve morbidite cerrahi travmaya patofizyolojik cevaba ve postoperatif komplikasyonlara bağlıdır (68). Önemli bir komplikasyon olan ağrının tedavisinde, opioidler genelde tek ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, kanda sabit ilaç konsantrasyonunun sağlanamaması ve opioid yan etkilerinin görülmesi gibi dezavantajları beraberinde getirmektedir (82). Lokal anestezi uygulanan teknik ile opioidlerin kombine edilmesi multimodal bir analjezi oluşturmaktadır. Multimodal analjezi, ağrının tek bir yöntemle azaltılmaya çalışıldığı tekniklere göre daha yüksek ve daha güvenilir bir etkinlik sağlamaktadır (3, 78, 82). Swami ve ark. (83), abdominal histerektomi operasyonlarında morfin HKA ile birlikte % 0,25 bupivakain uygulamasının yaygın bir analjezi sağladığı ve güvenli, etkili, kabul edilebilir bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmalarında, intraperitoneal bölgeye 30 ml ve cilt altı bölgesine 20 ml % 0,25 bupivakain (5 µg/mL adrenalin ile birlikte) uygulanmış, kontrol hastalarına da aynı şekilde ve miktarda salin verilmiştir. Kontrol grubunda morfin tüketimi  $62 \pm 9$  mg iken bupivakain grubunda  $44 \pm 8$  mg' dır. Çalışmada lokal anestezi yan etkisine rastlanmamıştır. Ranta ve ark.'nın (68) sezaryanlarda, epidural ve subfasiyal bölgeye lokal anestezi ilaç infüzyonunu karşılaştırdıkları çalışmada, 72 saat sonunda toplam oxycodon tüketimi epidural grupta 32 mg, subfasiyal grupta da 37 mg' dır; sonuç birbirine benzerdir. Oxycodonun tek analjezik olarak kullanıldığı çalışmalara göre tüketim miktarları daha düşük bulunmuştur. Zimberg ve ark.'nın (79) üç farklı lokal anesteziğin intraperitoneal infüzyonunun postoperatif analjezi üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada ise ropivakain ve bupivakain infüze edilen gruplarda opioid kullanımı 1/3 oranında azalmıştır. Gupta ve ark.'nın (78) intraperitoneal bölgeye % 0,25' lik levobupivakaini 12,5 mg/saat hızında infüze ettikleri çalışmada, lokal



anestezik verilen grupta 24 saatlik ketobemidon (morfine eşdeğer bir opiyoid) kullanımını  $30,5 \pm 15,4$  mg kontrol grubunda ise  $44,3 \pm 21,6$  mg bulunmuştur.

Bu çalışma verileri, bahsedilen çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Çalışmadaki verileri değerlendirme zamanı gün içerisinde yayılmış, literatürdeki benzeri çalışmalara göre daha geniş kapsamlı yapılmıştır (71, 73, 78, 83). Gupta ve ark. (78), 0-4, 4-24 saat şeklindeki karşılaştırmanın gün içerisindeki değişimleri yeterli derecede yansıtmadığını belirtmişlerdir. HKA cihazının kilitli kalma süresinde hastanın butona sık basması, hastanın aldığı morfin miktarını etkilemeyecek fakat hastanın o değerlendirme saatinde şiddetli ağrısı olduğunu gösterebileceğinden, bu çalışmada hastaların HKA cihazından istek miktarları da (DEM) değerlendirmeye alınmıştır. İstek miktarları ve opiyoid tüketimi, tüm değerlendirme saatlerinde, lokal anestezik verilen grupta daha düşük seyretmiştir.

Bu çalışmada levobupivakainin tercih edilme sebebi rasemik bupivakain solüsyonuna göre daha az kardiyotoksik olmasıdır (61). Bupivakainle ekuipotent dozlarda aynı etkiyi oluşturmasına rağmen toksisite oluşturan doz miktarı bupivakainin % 25-50 fazlasıdır (62). Murdoch ve ark.'nın (85) ortopedik cerrahilerde epidural levobupivakain infüzyonunun, 3 farklı konsantrasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada % 0.75' lik levobupivakain grubunda günlük toplam 470 mg infüzyon dozu kullanmışlar, hastalarda lokal anestezik yan etkisi saptanmamıştır. Levobupivakainin cerrahi alana uygulandığı çalışmalarda kullanılan % 0.25' lik konsantrasyon bazılarında etkiliyken bazılarında da da opiyoid kullanımında azalma ve yeterli analjezik etki oluşturmamıştır. Magnani ve ark. (85) sezaryan operasyonuna giren hastalara 24 saat süreyle 5 ml/saat hızında % 0.25 levobupivakain infüzyonu yapmışlar ve kontrol grubuna da aynı şekilde salın vermişlerdir. Kontrol grubuna, ek olarak 10 mg morfin ve 120 mg ketorolak verilmiştir. 24 saat sonunda VAS değerleri gruplar arasında fark göstermemiştir. Gupta ve ark.'nın (78) intraperitoneal bölgeye sabit hızda lokal anestezik uyguladıkları çalışmada, levobupivakain 12,5 mg/saat hızında verilmiş, 24 saat sonunda hastada toplam 300 mg levobupivakain kullanılmıştır. Başka bir çalışmada, subfasiyal bölgeye 50 mg' lık bolus dozlarla uygulama yapılmış, 24. saat sonunda  $102,5 \pm 50$  mg, 72 saat sonunda ise toplam  $206 \pm 51$  mg levobupivakain uygulanmıştır (68). Son iki çalışmanın sonuçlarında yeterli analjezi sağlanmış, 3 çalışmada da lokal anestezik toksisitesi görülmemiştir. Bu çalışmada, levobupivakainin % 0.25' lik solüsyonu 10 mg/saat hızında 48 saatlik süreyle infüze edilmiştir. Toplam verilen levobupivakain miktarı 24. saat sonunda 240 mg' dır, lokal anestezik toksisitesine rastlanmamıştır. Lokal anesteziklerin cerrahi alana, sadece 24 saat süreyle infüze edildikleri çalışmalarda, 24 ile 48. saatler arasında 20 mg' ın üstünde morfin ihtiyacı olmuştur (73, 78, 83). Çalışmada ise infüzyon 48 saat süreyle

yapılmış ve 24 - 48 saatler arası morfin tüketimi 2,6 mg bulunmuştur. Literatürde, abdominal histerektomilerde cerrahi alana levobupivakain infüzyonunun yapıldığı çalışmalar azdır. Yeni yapılacak çalışmalarla kullanılacak levobupivakainin konsantrasyonu, dozu ve uygulama süresi daha netleşecektir.

Jinekolojik operasyon geçiren hastalarda, bulantı - kusma insidansı yüksektir (86, 87, 88). Buna ek olarak; postoperatif ağrı ve tedavisinde yüksek dozlarda opioid kullanımı cerrahi sonrası derlenmeyi geciktiren yan etkilerde artışa sebep olur (81, 89). Abdominal histerektomilerde morfin ve petidin HKA' nın doz gereksiniminin, etkinliğinin, yan etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, 24 saatlik morfin tüketimi ortalama 70 mg olarak bulunmuştur. Çalışmadaki tüm hastalarda % 20 oranında rahatsız edici bulantı, % 10 oranında çeşitli seviyelerde sedasyon gözlenmiştir (87). Woodhouse ve ark.' nın (88) abdominal histerektomilerde, farklı HKA rejimleri uygulanan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, morfinin, doza bağlı olarak bulantı ve kusma üzerine etkisi araştırılmıştır. Bir gruba, 1 mg morfin, 5 dakikalık kilitli kalma süresiyle 40 saniye içerisinde, başka bir gruba da aynı miktar morfin, 1 dakikalık kilitli kalma süresi içerisinde 5 dakika içerisinde uygulanmıştır. Gruplar arasında, VAS değerlerinde ve bulantı-kusma insidansında fark bulunmamış, bulantının, her iki grupta da sadece opioid kullanılan diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek seyrettiği rapor edilmiştir.

Abdominal histerektomi ve sezaryan operasyonlarında lokal anesteziğin opioidler ile kombine edildiği çalışmalarda, genelde, opioidlere bağlı yan etkiler, lokal anesteziğin etkin analjezi oluşturduğu dönemde daha düşük seyretmiştir. Zohar ve ark.' nın (71) histerektomi sonrası kesi yerine hasta kontrollü bupivakain uyguladıkları çalışmada, ilk 6 saatte lokal anestezi verilen gruptaki hastalarda bulantı ve kusma insidansı ve antiemetik verilme miktarı kontrol grubuna göre düşüktür. Fakat 6-24. saatlerde bulantı kusma düzeylerinde fark bulunmamıştır. Leung ve ark.' nın (73) insizyondan önce kesi yerine lokal anesteziğin infiltrasyonu uyguladıkları çalışmada, antiemetik kullanımı ve bulantı-kusma düzeyleri arasında LA verilen ve verilmeyenler arasında fark yoktur. Leonlo ve ark.' nın (73) histerektomilerde kesi yerine lokal anesteziğin infüze ettikleri çalışmadaki sonuçlar, Leung ve ark.' nın (73) araştırmasıyla benzerdir. Bu iki çalışmada lokal anesteziğin opioid kullanımını azaltıcı etki göstermemiştir. Operasyonun kapatılma aşamasında intraperitoneal bölgeye % 0,25 bupivakain uygulanan başka bir çalışmada, bulantı- kusma, antiemetik verilme miktarı, sedasyon düzeyleri ilk 4 saat içerisinde lokal anestezi verilen grupta daha düşük seyretmiştir. Sonuçlar 24. saatte de anlamlıdır (83). Gupta ve ark.' nın (78) intraperitoneal bölgeye % 0,25 levobupivakain infüzyonu uyguladıkları çalışmada, 0-4 saatlik

dönemde bulantı açısından LA verilen grupta fark bulunmamış, fakat 4-24. saatler arasında daha düşük seyretmiştir. Kusma insidansı, antiemetik verilme miktarı ve sedasyon düzeyleri gruplar arasında fark göstermemiştir. Ranta ve ark.'nın (68) posthisterektomi ağrısında epidural ve subfasiyal lokal anestezi uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmada tüm değerlendirme saatlerinde, gruplar arasında, bulantı, kusma, antiemetik verilme miktarı ve sedasyon değerlerinde fark yoktur. Zimberg ve ark.'nın (79) farklı lokal anesteziğin intraperitoneal infüzyonunu değerlendirdikleri çalışmada da 48 saat boyunca bulantı, kusma, sedasyon, antiemetik verilme insidansı, bupivakain ve ropivakain verilen grupta anlamlı azalma göstermiştir. Bu çalışmada, subfasiyal lokal anestezi infüzyonu tüm değerlendirme saatlerinde yeterli etki sağladığı için yan etki insidansı Grup I' de daha düşük seyretmiştir. 30. dakikada her iki grupta da yüksek seyreden bulantı düzeyleri, operasyon sonunda yapılan morfine bağlanmıştır.

Abdominal histerektomiler sonrası epidural kateterden verilen bupivakain ve morfin kombinasyonunun gastrointestinal fonksiyonlar üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, epidural analjezinin bulantı, kusma gibi yan etkilerde yeterli azalmaya yol açmadığını rapor edilmiştir (86). Başka bir çalışmada da epidural verilen opioidlerin kaşıntı, bulantı ve kusma gibi yan etkileri artırarak hastaların erken mobilize olmasını engellediği belirtilmiştir (90). Wheatley ve ark.'nın (91) yaptıkları abdominal operasyonlarda epidural analjezinin değerlendirildiği sistematik incelemede, geçmiş yıllarda ideal analjezik olarak kabul edilen bu yöntemin doz ayarlamasında hatalara bağlı olarak seviyenin üst segmentelere yükselmesi, nadir de olsa santral bir enfeksiyon oluşturması gibi önemli riskler taşıdığını rapor etmişlerdir. Ranta ve ark. (68) sezeryanlarda subfasiyal levobupivakain uygulamasının, epidural yola göre daha basit bir yöntem olduğunu, epidural kadar etkin bir analjezi sağladığı için hastalar tarafından travmatik kabul edilen bu işleme gerek kalmadığını belirtmişlerdir.

Yüksek miktarlarda opioid tüketiminin yorgunluk, bulantı- kusma, uyku hali nedeni ile geç mobilizasyona neden olduğu rapor edilmiştir (80, 87, 88). Lokal anestezi ile opioidlerin kombine edildiği bazı çalışmalarda yan etkilerde azalmaya bağlı olarak, hastalar daha erken mobilize olmuşlardır. Zimberg ve ark.'nın (79) çalışmasında, bupivakain ve ropivakain uygulanan hastalarda, oturma süresi ve ayağa kalkma süresi, intraperitoneal lidokain infüzyonu ve sadece morfin verilen gruplara göre daha kısa sürede olmuştur. Ranta ve ark.'nın (68) çalışmasında, subfasiyal grupta oturma süresi 12,9, ayağa kalkma süresi 19,2 saat bulunmuştur. Bu iki çalışmadaki süreler, bu çalışmanın sonuçlarıyla benzerdir. Gupta ve ark.'nın (78) çalışmasında, oturma süresi 17,6 ve ayağa kalkma süresi 24 saat bulunmuştur.

Vizüel analog skala, hastanın kendisine özgü ağrı şiddetini tanımladığı, anlaşılması basit bir skaladır. Oransal özellik taşıması nedeniyle, ağrı şiddeti ve değişimlerinin takibinde avantaj sağlamaktadır (14, 24). VAS ağrı değerlendirmesinde, tek başına yeterli olmakla birlikte, bu çalışmada, lokal anestezi uygulananak sağlanabilecek analjezinin, ağrı sonucunda meydana gelen stres cevaba etkisi araştırıldı. Akural ve ark. (92) abdominal histerektomilerde epidural yoldan preoperatif ve postoperatif verilen sufentanilin, postoperatif ağrı, opioid tüketimi ve 4, 8, 24. saatlerdeki ACTH ve kortizol düzeylerine etkisini karşılaştırmışlardır. Preoperatif sufentanil verilen grupta VAS değerleri ve 24. saat kortizol değerleri daha düşüktür. Kılıçkan ve ark. (93) abdominal histerektomilerde, preoperatif verilen morfinin postoperatif stres hormonlarına etkisini araştırmışlardır. Postoperatif morfin tüketimi preemptif analjezi yapılan grupta daha düşük seyretmiş fakat stres hormonları 4, 8, 12, 24. saatlerde tüm hastalarda, preoperatif değerlerine göre yüksek seyretmiştir. Literatürde, histerektomilerde lokal anestezi verilen çalışmalarda stres hormon değerlendirmesine rastlanmamıştır. Bu çalışmada, gruplar arasında preoperatif kortizol düzeyleri arasında fark yokken 24. saat değerleri lokal anestezi verilen grupta daha düşük bulundu.

Lokal anestezi uygulamasının yeterli analjezik etkinlik sağladığı bazı araştırmalarda, bu çalışmaya benzer olarak hastaların memnuniyetinde artış olmuştur (68, 71, 72, 79, 83). Diğer çalışmalarda rastlanılmayan bir değerlendirme olan cerrahların memnuniyeti de yüksek bulunmuştur. Taburculuk sürelerinin değerlendirmeye alındığı çalışmaların bazılarında süre kısalmışken (68, 79), bazılarında da aynı kalmıştır (71, 78). Jinekoloji servisinde abdominal histerektomi yapılan tüm hastalar genel alışkanlıklar doğrultusunda, postoperatif 4. günde taburcu edildiği için bu çalışmaya herhangi bir sonuç yansımamıştır. Tartışılan çalışmaların hiçbirinde, gruplar arasında enfeksiyon oranlarında fark bulunmamıştır (68, 71, 72, 73, 78, 79, 80).

## 6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmada, her iki grup arasında demografik özellikler, cerrahi ve anestezi süreleri, cerrahi tipi, cerrahi kesi tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi.
- 2) İlk 1 saat içerisinde yapılan kurtarma morfin miktarları ve VAS değerleri, Grup I' de, Grup II' ye göre anlamlı olarak daha düşük seyretti.
- 3) 30. dakika-48. saatler arasında, insizyon yerinde ağrı, derin visseral ağrı, hareketle ağrı şeklinde sorgulanan VAS değerleri Grup I' de, anlamlı olarak daha düşüktü.
- 4) 30. dakika-48. saatler arasında, morfin tüketimleri ve hasta kontrollü analjezi cihazına basma miktarları Grup I' de, anlamlı olarak daha azdı.
- 5) 30. dakika, 1, 2, 6, 24, 48. saatlerde bulantısı olan hastalar Grup I' de, Grup II' ye göre daha az görüldü. 6. ve 12. saatlerde Grup II' de iki hastada kusma oldu.
- 6) 30. dakika, 1, 2, 24. saatteki ve toplam antiemetik verilme miktarları, Grup I' de, Grup II' ye göre anlamlı olarak daha azdı.
- 7) 30, 60, 120. dakikalarda sedasyon düzeyleri, Grup I' de, Grup II' ye göre anlamlı olarak daha düşüktü.
- 8) Oturma ve ayağa kalkma süreleri Grup I' de, Grup II' ye göre anlamlı olarak daha kısaydı.
- 9) Hasta ve Cerrah memnuniyeti Grup I' de, Grup II' ye göre anlamlı olarak daha yüksekti.
- 10) Preoperatif kortizol düzeyleri arasında her iki grup arasında fark görülmezken, postoperatif 24. saatteki kortizol düzeyleri Grup I' de, Grup II' ye göre anlamlı olarak daha düşük seyretti.
- 11) Hastalarda enfeksiyon ve lokal anestetik toksisitesine ilişkin bulgu saptanmadı.

Çalışmada, abdominal histerektomi vakalarında rektus kasları üstüne yerleştirilen kateterden uygulanan % 0,25 levobupivakain infüzyonu ile birlikte hasta kontrollü morfin uygulamasının, postoperatif güvenilir ve etkin analjezi sağladığı, opiyoid kullanımı ve buna bağlı bulantı, kusma gibi yan etkileri azalttığı ve erken mobilizasyon sağladığı sonucuna varıldı.

## 7. ÖZET

Çalışmada, total abdominal histerektomi operasyonu yapılan hastalarda abdominal fasya altına (subfasiyal) uygulanan % 0,25 levobupivakain infüzyonunun postoperatif ağrının çeşitli komponentlerine ve opioid tüketim miktarına etkisi araştırıldı.

Çalışmaya ASA I-II risk grubundaki 50 hasta dahil edildi ve randomize olarak eşit sayıda iki gruba ayrıldılar. Operasyonun kapanma aşamasında, Grup I' deki hastaların rektus kaslarının üzerine iki adet kateter yerleştirildi ve elastomerik bir pompaya bağlanarak 4 ml/saat hızında % 0,25 levobupivakain infüzyonu başlatıldı. Tüm hastalara, operasyondan sonraki 1 saat içerisinde VAS' ları 4' ün altına düşene kadar 10 dakika aralıklarla 1mg kurtarma morfini yapıldı ve 1. saat sonunda morfin HKA takıldı. Grup II' deki hastalara başka bir analjezi yöntemi uygulanmadı. Hastaların ilk 1 saat içerisindeki VAS' ları ve kurtarma morfin miktarları, 1/2, 2, 6, 12, 24 ve 48. saatlerde; kesi yerinde ağrı, derin visseral ağrı, hareketle ağrı şeklinde sorgulanan VAS değerleri, DEL (HKA cihazının hastaya verdiği miktar), DEM (hastanın cihazdan istek miktarı), bulantı, kusma, verilen antiemetik miktarları, sedasyon skorları ve postoperatif 24. saatteki kortizol değerleri kaydedildi. Ayrıca oturma ve ayağa kalkma süreleri, hasta ve cerrah memnuniyetleri tespit edildi. 48. saatte kateterler çekilerek mikrobiyolojik incelemeleri yapıldı.

Her iki grup arasında demografik özellikler, cerrahi ve anestezi süreleri, cerrahi tipi, cerrahi kesi tipi açısından istatistiksel anlamlı fark belirlenmedi. İlk 60 dakikadaki VAS değerleri, kurtarma morfin miktarları, 1/2, 2, 6, 12, 24. ve 48. saatlerdeki kesi yerinde ağrı, derin visseral ağrı, hareketle ağrıları ve DEL - DEM miktarları, 1, 2, 6, 24. saatlerdeki bulantı düzeyleri ve toplam antiemetik verilme miktarları, 30, 60, 120. dakikalardaki sedasyon skorları, 24. saatteki kortizol değerleri, Grup I' de, Grup II' ye göre anlamlı olarak azdı. Oturma ve ayağa kalkma süreleri Grup I' de daha kısa sürede oldu ve hasta ve cerrah memnuniyeti bu grupta daha yüksek seyretti. Hastalarda enfeksiyona veya lokal anestezi toksisitesine dair bulguya rastlanmadı.

Sonuç olarak; abdominal histerektomilerde % 0,25 levobupivakainin subfasiyal uygulamasının, postoperatif, güvenilir ve etkin analjezi sağladığı ve morfin tüketimini azalttığı saptandı.

## 8. SUMMARY

In this study, the effect of 0.25% levobupivacaine infusion applied under abdominal fascia (subfascial) for patients undergoing total abdominal hysterectomy operation on various components of postoperative pain and opioid consumption amount was examined.

50 patients in ASA I-II risk group were included in the study; and they were divided into two equal randomized groups. For patients in Group I, at closing phase of the operation, two catheters were placed on rectus muscles and 0.25 % levobupivacaine infusion at 4 ml/hr speed was started by an elastomeric pump connection. For all patients, 1 mg of rescue morphine at 10 minutes interval was applied within 1 hours after operation until VAS values dropped under 4; and at the end of first hour, morphine PCA was connected. No other analgesia method was applied for patients in Group II. Within the first hour, VAS and rescue morphine value; and at 1/2, 2nd, 6th, 12th, 24th and 48th hours, VAS value as pain in incision point-deep visceral pain-pain caused from movement, DEL (that is applied to patient by PCA machine), DEM (that is demanded by patient from the machine), nausea, vomiting, applied antiemetic amounts, sedation scores; and cortisol value at postoperative 24th hour were recorded for all patients. Moreover, seating and stand up time, patient and surgeon satisfactions were determined. At the end of 48th hour, catheters were removed and sent for microbiologic examination.

No significant statistical difference among the two groups was determined for demographic properties, surgery and anesthesia durations, surgery type and surgical incision type. VAS value at first 60 minutes; rescue morphine amounts; pain at incision point, deep visceral pain, pain caused by movement and DEL – DEM amounts at 2nd, 6th, 12th, 24th and 48th hours; nausea levels at 1st, 2nd, 6th and 24th hours and total applied antiemetics; sedation scores at 30th, 60th and 120th minutes and cortisol value at 24th hour decreased significantly at patients in Group I, compared to patients in Group II. Seating and stand up times were observed to be quicker at patients in Group I; and patient and surgeon satisfaction were recorded to be higher. No infection or local anesthetic toxicity were encountered for the patients. As a result, it was found that subfascial application of 0.25% levobupivacaine for abdominal hysterectomies provided postoperative, reliable and effective analgesia and decrease morphine consumption.

## 9. KAYNAKLAR

1. Erdine S: Postoperatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul 2003: 33-43.
2. Pirim A, Karaman S: Abdominal histerektomilerde postoperatif analjezide intravenöz hasta kontrollü analjezi ile morfin uygulamasına ketamin infüzyonunun eklenmesi. Ağrı 2006; 18: 1.
3. White PF, Rawal S, Latham P, Chi L: Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. Anesthesiology 2003; 99: 918-23.
4. Keskin A, Operatif stratejide ağrının rolü. Ağrı 2004; 16 (2): 42-43.
5. Bonica JJ: The management of pain. Vol (1). 2. ed. Lea and Febiger Philadelphia 1990: 461-80.
6. Howard L, Fields MD Pain. New York, Mc Graw Hill Book Company 1987: 520-565.
7. Benumof JL. Management of postoperative pain. In: Benumof JL, ed. Anesthesia for Thoracic Surgery (2. ed.). Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1995: 756-774.
8. Mitchell RVD, Smith G: The Control of acute post-operative pain. British Journal Anaesthesia 1988; (63): 58-62.
9. Micaela M, Buckley T, Brogden NR: DRUGS. Focus on ketorolac. London 1990; 39: 86-109.
10. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hofman VLH, Mertens E, Adriaenssens HF: Postoperative analgesia with i.v. patient controlled morphine: Effect of adding ketamine. Br J Anaesth 1999; 83: 393-396.
11. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesthesia Analgesia 1993; 77: 1048-56.
12. Kehlet H. Controlling acute pain- role of preemptive analgesia, peripheral treatment and balanced analgesia and effects on outcome. Pain 1999-an updated review, M Mitchell. IASP Pres, Seattle 1999: 459-62.
13. Pinzur M, Gupta P, Pluth T: Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after amputation of the lower extremity: a randomized clinical trial. J Bone Joint Surg Am 1996; 78: 1501-5.
14. Paige D, Cioffi AM: Pain assesment and measurement. In: Acute pain mechanisms and management. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (ed.). Mosby Year Book, Boston 1992: 70-77.
15. Kayhan Z. , Ağrı, Klinik Anestezi (2. baskı) İstanbul 1997: 759- 769.
16. Jones SL: Anatomy of pain. In: Woolf CJ, Cheong M: Preemptive analgesia- treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesthesia Analgesia 1993; 77: 362- 79.
17. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM: Acute pain mechanisms and management. Mosby year book, Boston 1992: 8-28.
18. Moskowitz A, Goodman RR: Autoradiographic distribution of MU1 and MU, and Delta Opiyoid binding in the central nervous system of C- 57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptor deficient) mice brain, Res1985; 360: 108-29.
19. Collins VJ (ed.) Mechanisms of pain and control. In: Principles of anesthesiology general and regional anesthesia. Lea and Febiger, Philadelphia 1993; 1317-49.
20. Erdine S: Ağrının Nörofizyolojisi. Sinir blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul 1993: 25-48
21. Erdine S: Ağrı mekanizmaları: Ağrı. Birinci baskı. Erdine S (ed) Alemdar Ofset, Türkiye 2000: 20-9.
22. Akerman B, Arwestrom E, Post C: Lokal anesthetics potantiate spinal morphine antinociception. Anesthesia Analgesia 1988; 67: 943-948.
23. Nagy I, Rice ASC. Applied physiology of inflammatory pain. Clinical Pain Management Acute Pain, DJ Rowbotham, PE Macintyre. Arnold, London, 2003: 17-47.
24. Woolf CJ, Cheong MS. Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesthesia Analgesia 1993; 77: 362-63.
25. Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, American Journal of Medicine1980; 80: 3-9.



26. Önal A: Algoloji. Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. Yücel A; (ed) Nobel mat. , İstanbul, 2004; 21-9.
27. Türkoğlu M: Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi. Ağrı tedavisi. Yeğül İ, (ed.) Yapım matbaa, İzmir 1993: 19-27.
28. Katz J, Melzack R: Measurement of pain. Surg Clin North Am 1999; 79: 231-52.
29. Ready LB: Acute perioperative pain. Anesthesia. Beşinci baskı. Miller RD (ed) Churchill Livingstone 2000: 2323-50.
30. Concha M, Dagnino J, Cariaga, Aguilera J, Aparicio R, Guerrero M: Analgesia after thoracotomy: Epidural fentanyl/ bupivacaine compared with intercostal nevre block plus intravenous morphine. Churchill Livingstone 2004: 322-6.
31. Mather LE, Dennis H, Chang T: Cardiotoxicity with modern local anesthetics. Drugs 2001; 61: 333-42.
32. Kurt N. : Akut ve kronik yara bakımı, İstanbul. 2003: 17-20.
33. Aydınlı I: Geriatrik olgularda postoperatif ağrı tedavisi. T Klinik Anest Reanim 2003; 1: 47-58.
34. Pasero C, McCaffery M: Postoperative pain management in the elderly. IASP Press Seattle 1996; 45-68.
35. Woolf CJ, Cheong MS. Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesthesia Analgesia 1993; 77: 1-18.
36. Kissen I: Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. Anesthesiology 1996; 84: 1015-29.
37. Royal Collage of Anaesthetists: Guidelines for the use of non- steroidal anti- inflammator drugs in the perioperative period. London: Royal Collage of Anaesthetists 1998.
38. Hawkey C. COX 2 inhibitors. Lancet 1999; 353: 307-15.
39. Baden JM, Rice SA. Metabolism and toxicity of inhaled anesthetics. İn: Miller RD (ed.). Anesthesia. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000: 147-73.
40. Erdine S: Ağrı tedavisi: Opiyoidler. Birinci baskı. Erdine S (ed) Alemdar Ofset, Türkiye 2000: 65-69.
41. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE: Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu-opiyoid analgesic, in anesthetized dogs. J Pharmacol Exp Ther 1992; 263: 84-91.
42. James MK, Feldmann PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ: Opiyoid receptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. J of Pharmacol Exp Ther, 1991; 259: 712-18.
43. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MS, Larson CP Jr. Sp. Klinik Farmakoloji. Klinik Anesteziyoloji. (Çev. Ed: Tulunay M, Cuhruh H) 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 127-69.
44. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J: The burden of acute postoperative pain and the potential role of COX- 2 specific inhibitors. Rheumatology 2003; 42: 40-52.
45. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M: Morphine in cancer pain management: A practical guide. Support Care Cancer 2002; 10: 13-15.
46. Slover RB, Phelps RW: Opiyoid and non opiyoid analgesics. İn: Brown DL. Regional anesthesia and analgesia 2. edition, Philedelphia- Pennsylvania: Mao foundation 1996; 319-56.
47. Milne RW, Nation RL, Somogy AA, Bochner F, Griggs WM: The influence of renal function on the renal clearance of morphine and its glucoronide metabolites in intensive care patients. Br. J clin. Pharmacol 1992; 34: 153-159.
48. Tegeder I, Lootsch J, Geisslinger G: Pharmacokinetics of opioids in liver disease. Clin. Pharmacokinet 1999; 37: 17-40.
49. Baillie SP, Bareman DN, Coates PE, Woodhouse KW: Age and the paharmacokinetics of the morphine. Age and Ageing 1989; 18: 258-62.
50. Pertunnen K, Nilsson E, Heionen J, Hirvasolo E, Salo J, Kalso E: Extradural paravertebral and intercostal nerve blocks for postthoracotomy pain. Br J Anaesth 1995; 75: 541-47.
51. Collins VJ: Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3. edition. Collins VJ (ed.). Lea& Febiger Philadelphia 1993. 1232-81.

52. King M: An introduction to local anaesthesia: Primary Anaesthesia. 2nd edition. King M (ed.). Oxford University Press 1993. 23-9.
53. Berde CB, Strichartz GR: Local anesthetics: In Anesthesia. 5th edition. Miller RD (ed.) Churchill Livingstone 2000: 491-521.
54. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed.). Local Anesthetics. Clinical Anesthesiology. 3rd edition Appleton & Lange Los Angeles 2002: 233-41.
55. Kayaalp SO: Lokal Anestezikler: Tıbbi farmakoloji. Dokuzuncu baskı. Kayaalp SO (ed.) Feryal Matbaacılık. Ankara 2000: 789-803.
56. Mather L, Copeland S, Clintsud M, Leigh A: Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 553-66.
57. Kayhan Z: Lokal Anestezikler. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 2. baskı. Logos yayıncılık. İstanbul 1997: 435-53.
58. Burke D, Henderson D. J, Simpson A: Comparison of 0.25% S(-) bupivacaine with 0.25% RS-bupivacaine for epidural analgesia in labour. *British Journal of Anaesthesia*; 83 (5): 750-755.
59. Covino BG, Vassallo HG. In: Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use: Grune and Stratton. New York 1976.
60. Bardsley H, Gristwood R, Baker H: A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br. J of Clin. Pharm.* 1998; 46: 245-9.
61. Foster R, Markham A: Levobupivacaine, a review of its pharmacology and use of local anesthetics. *Adis Drug Evaluation Drugs* 2000 March; 59 (3): 551-579.
62. McLeod A, Gennery B, Brennan N: Levobupivacaine: Improved safety for obstetric anesthesia. *Advances in Anesthesia*; 18.
63. Yücel A: Hasta kontrollü analjezi. Ağrı. Serdar Erdine (ed.). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2000: 150-63.
64. Barber FA, Herbert MA: The effectiveness of an anesthetic continuous-infusion device on postoperative pain control. *Arthroscopy* 2002;18:76-81.
65. Givens V, Lipscomb G, Meyer N: A Randomized trial of postoperative wound irrigation with local anesthetic for pain after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1188-91.
66. Sutherland ID: Continuous sciatic nerve infusion: expanded case report describing new approach. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 496-501.
67. LeBlanc KA, Bellanger D, Rhynes VK, Hausmann M: Evaluation of continuous infusion of 0,5 % bupivacaine by elastomeric pump for postoperative pain management after open inguinal hernia repair. *J Am Coll Surg.* 2005; 200 (2): 198-202.
68. Ranta P O, Ala-Kokko TI, Kukkonen JE: Incisional and epidural analgesia after caesarean delivery: a prospective, placebo-controlled, randomised clinical study. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2006; 15: 189-194.
69. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu Ş: Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006; 18: 3.
70. Gürses E, Simay S, Tomatır E: Tramadole bağlı bulantı kusmayı önlemede metaklopropamid, droperidol, ve ondansetronun karşılaştırması. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2003; 2: 23-28
71. Zohar E, Fredman B, Phillipov A: The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. *Anesth Analg* 2001; 93: 482-7.
72. Fredman B, Shapiro A, Zohar E: The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation after Cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000; 91:1436-40.
73. Leung CC, Chan YM, Ngai SW. Effect of pre-incision skin infiltration on post-hysterectomy pain-a double-blind randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2000;28: 510-6.
74. Leong WM, Lo WK, Chiu JW. Analgesic efficacy of continuous delivery of bupivacaine by an elastomeric balloon infusor after abdominal hysterectomy: a prospective randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42: 515-8.
75. Møiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB: A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *Br J Anaesth* 1998; 81: 377-83.

76. PB Ali, BR Cotton, KM Williamson, G Smith: Intraperitoneal bupivacaine or lidocaine does not provide analgesia after total abdominal hysterectomy. *British Journal of Anaesthesia*. London Feb 1998; 80( 2): 245-48.
77. Narchi P, Benhamou D, Fernandez H: Intraperitoneal local anaesthetic for shoulder pain after day-case laparoscopy. *Lancet* 1991; 338: 1569-1570.
78. Gupta A, Perniola A, Axellson K: Postoperative Pain After Abdominal Hysterectomy: A Double-Blind Comparison Between Placebo and Local Anesthetic Infused Intraperitoneally. *Anesth Analg* 2004; 99: 1173-9.
79. Zimberg S, Guillermio D, Seilor J: ON-Q pain relief system in elective abdominal hysterectomy surgery, a pilot clinical outcomes study evaluating length of stay, postoperative pain, narcotic analgesia use and impact on costs and adverse effects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; 99 (4) (supplement).
80. Kristensen B, Dorte M.D, Christensen S. Lack of Postoperative Pain Relief After Hysterectomy Using Preperitoneally Administered Bupivacaine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1999; 24 (6): 576-580.
81. Naughton C, Prowrozyk A, Feneck R: Reasons for prolonged hospital stays following heart surgery. *Br J Nurs* 1999; 8: 1085-7.
82. Grayson H, Rosenbaum D, Paul M: Improved pain management outcomes with continuous infusion of local anesthetic after thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Aug;130 (2): 464-8.
83. Ng A, Swami A, Smith G: The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivacaine with epinephrine after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2002; 95:158-62.
84. Murdoch J, Dickson U, Wilson P: The Efficacy and Safety of Three Concentrations of Levobupivacaine Administered as a Continuous Epidural Infusion in Patients Undergoing Orthopedic Surgery. *Anesth Analg* 2002; 94: 438-44.
85. Magnani E, Corosu R, Borgia ML: Postoperative analgesia after cesarean section by continued administration of levobupivacaine with the On-Q Painbuster System over the fascia vs ketorolac+ morphine i.v. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33 (4): 223-5.
86. Jorgensen H, Formsgaard J, Dirks J: Effect of epidural bupivacaine vs combined epidural bupivacaine and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery. *Br J of Anaesth* 2001; 87 (5): 727-33.
87. Stanley G, Appadu B, Mead M: Dose requirements ,efficacy and side effects of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery. *Br J of Anaesth* 1996; 76: 484-86.
88. Woodhouse A, Mather L: The effect of duration of dose delivery with patient controlled analgesia on the incidence of nausea and vomiting after hysterectomy. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 57-62.
89. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubernovitch J, d'Athis F: Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 8-15.
90. Cooper D, Saleh U, Taylor M: Patient-controlled analgesia: Epidural fentanyl and i.v. morphine compared after caesarean section. *Br J of Anaesth* 1999; 82 (3): 366-70.
91. Wheatley R, Schug S, Watson D: Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J of Anaesth* 2001; 87 (1): 47-61.
92. Akural E, Salomaki T, Tekay A: Pre-emptive effect of epidural sufentanil in abdominal hysterectomy. *Br J of Anaesth* 2002; 88 (6): 803-8.
93. Kılıçkan L, Toker K: The effect of preemptive intravenous morphine on postoperative analgesia and surgical stress response. *Panminerva Med* 2001 Sep; 43 (3): 171-5.

## TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD' daki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli öğretim üyelerim; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Doç. Dr. Sema TUNCER, Doç. Dr. Alper YOSUNKAYA, Doç. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Doç. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Jale Bengi ÇELİK, Doç. Dr. Ateş DUMAN, Yrd. Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Yrd. Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR' a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı; Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Öğretim Üyeleri, Prof. Dr. Metin ÇAPAR, Doç. Dr. Ali ACAR ve Doç. Dr. Çetin ÇELİK' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince uzunca bir süreyi beraber paylaştığımız araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Ameliyathane, Reanimasyon Servisi ve Ağrı Bilim Dalı' nda görevli hemşire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve aileme teşekkürlerimi borç bilirim.

**Dr. Gökhan AYSOLMAZ**

## TIPTA UZMANLIK SINAVI JÜRİ TEZ DEĞERLENDİRME BELGESİ

Fakültemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma görevlisi Dr. Gökhan AYSOLMAZ tarafından hazırlanmış olan "**Abdominal Histerektomi Cerrahisi Sonrası Subfasiyal Bölgeye Uygulanan % 0.25 Levobupivakain İnfüzyonunun Postoperatif Analjezi Ve Morfin Tüketimine Etkisi.**"konulu tıpta uzmanlık tezinin yapılan değerlendirilmesi sonucunda tez; bilimsel, içerik ve yazım kuralları açısından savunulmaya uygundur.

İş bu tez değerlendirme belgesi hep birlikte imza altına alındı.

20.03.2007

Tez İnceleme Jüri Başkanı  
Prof.Dr.Şeref OTELCİOĞLU

Tez İnceleme Jüri Üyesi  
Prof.Dr.Nedret DOĞAN

Tez İnceleme Jüri Üyesi  
Doç.Dr.Sema TUNCER

Tez İnceleme Jüri Üyesi  
Yrd.Doç.Dr. Aybars TAVLAN

Tez İnceleme Jüri Üyesi  
Yrd.Doç.Dr.Melih Cem BÖRÜBAN

Tez İnceleme Jüri Üyesi  
Yrd.Doç.Dr.Ahmet TOPAL

Tez İnceleme Jüri Üyesi  
Yrd.Doç.Dr.Kadir ACAR