

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**SEZARYEN OPERASYONLARINDA
İNTRAPERİTONEAL BUPİVAKAİN İLE
BİRLİKTE LİDOKAİN UYGULAMASININ
YARA YERİ İNFİLTRASYONU İLE
KARŞILAŞTIRILMASI: RANDOMİZE,
ÇİFT-KÖR, PLASEBO KONTROLLÜ
ÇALIŞMA**

Dr. Gözdenur DAĞAŞAN ÇETİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayşenur DOSTBİL

ERZURUM-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ONAY	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
GRAFİKLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Postoperatif Analjezi İçin Plan Oluşturma.....	4
2.2. Sezaryen Doğum Sonrası Ağrı Kontrolü Seçenekleri.....	6
2.3. Sezaryen Seksiyo İçin Anestezi	19
2.3.1. Genel Anestezi	20
2.3.2. Rejyonel Anestezi.....	20
2.3.2.1. Etki Mekanizması	21
2.3.2.2. Spinal Anestezi	21
2.3.2.2.1. Blok Seviyesini Etkileyen Faktörler	22
2.3.2.3. Spinal Anestezi Endikasyonları.....	23
2.3.2.4. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları	24
2.3.2.4.1. Mutlak Kontrendikasyonları	24
2.3.2.4.2. Rölatif Kontrendikasyonları	24
2.3.2.5. Spinal Anestezik Ajanlar	24
2.3.2.6. Spinal Anestezinin Komplikasyonları	25
2.3.2.6.1. Blok Sırasında Görülen Komplikasyonlar.....	25
2.3.2.6.2. Blok Sonrası Görülen Komplikasyonlar.....	26
2.3.2.7. Epidural Anestezi	26
2.3.2.8. Kombine Spinal-Epidural Anestezi	27
3. MATERYAL METOD	28
4. BULGULAR.....	33

5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR	47



ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Gözdenur DAĞAŞAN'a ait “Sezaryen Operasyonlarında İntraperitoneal Bupivakain İle Birlikte Lidokain Uygulamasının Yara Yeri İnfiltrasyonu İle Karşılaştırılması: Randomize, Çift-Kör, Plesebo Kontrollü Çalışma” isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 01.10.2020 tarih ve 8 nolu toplantı ve 5 nolu kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 20.08.2020 tarih, 8 nolu oturum ve 25 nolu kararı ile onaylanmıştır.



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demografik Veriler	34
Tablo 2. Operatif- Postoperatif Veriler	35
Tablo 3. İstirahat VAS Skorları.....	36
Tablo 4. Hareketle VAS Skorları	37
Tablo 5. VAS Skoru Farklarının Grup Kıyaslaması	38
Tablo 6. Postoperatif Opioid Tüketimi ve İlk Analjezik İhtiyaç Zamanına İlişkin Veriler.....	39
Tablo 7. İntraoperatif komplikasyonlar	39
Tablo 8. Postoperatif Hasta Memnuniyeti.....	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gebelikte pelvik genişleme ve bunun sonucunda oluşan lateral pozisyonda baş aşağı tilt pozisyonu.	23
Şekil 2. CONSORT akış şeması	33



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. İstirahat VAS Skorları	36
Grafik 2. Hareketle VAS Skorları.....	37



KISALTMALAR DİZİNİ

C/S	: Sezaryen
CD	: Sezaryen doğum
EA	: epidural anestezi
ERAS	: Enhanced Recovery After Surgery
IPLA	: İntraperitoneal lokal anestezi .
İV	: İntravenöz
KSEA	: kombine spinal-epidural anestezi
LWI	: Lokal yara infiltrasyonu
NSAIDS	: non steroid anti inflamatuvar ilaçlar
PCA	: hasta kontrollü analjezi
QL	: quadratus lumborum
SA	: Spinal anestezi
TAP	: transversus abdominis plan

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık eğitimimde sevgi, hoşgörü, sabır ve samimiyetlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan saygıdeğer hocalarım; tez hocam sayın Prof. Dr. Ayşenur DOSTBİL'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nazım DOĞAN'a ve değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD'a, Prof. Dr. Canan ATALAY'a, Doç. Dr. İlker İNCE'ye, Doç. Dr. Mehmet AKSOY'a, Doç. Dr. Ali AHİSKALIOĞLU'na, Doç. Dr. Elif ORAL AHİSKALIOĞLU'na, Doç. Dr. Özgür ÖZMEN'e, Doç. Dr. E.Cem ÇELİK'e, Doç. Dr. İrem ATEŞ'e, Doç. Dr. Muhammed Enes AYDIN'a, Dr. Öğretim Üyesi A. Murat YAYIK'a, istatistik konusunda desteklerini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Kamber Kasalı'ya; birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakımda beraber görev yaptığımız tüm teknisyen, hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni yetiştiren, sabır, sevgi ve fedakarlıkla destekleyen, her zaman yanımda olan canım anneme, sevgili babama, abilerime ve tüm aile fertlerime sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden beri hayatımı güzelleştiren, benden sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen ve yanımda olan sevgili eşime teşekkür ve saygılarımla.

ÖZET

Sezaryen Operasyonlarında İntraperitoneal Bupivakain İle Birlikte Lidokain Uygulamasının Yara Yeri İnfiltrasyonu İle Karşılaştırılması: Randomize, Çift-Kör, Plasebo Kontrollü Çalışma

Amaç: Spinal anestezi (SA) altında elektif sezaryen uygulanan kadınlarda lokal yara yeri infiltrasyonu ve intra peritoneal lokal anestezik uygulamalarının postoperatif analjezi üzerine olan etkinliğini karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: Bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma; spinal anestezi altında elektif sezaryen operasyonu planlanan 150 gebe kadın üzerinde yapıldı. Hastalar randomize olarak; intra peritoneal lokal anestezik damlatılan grup, lokal yara yeri infiltrasyonu ve kontrol grubu olarak 3 eşit grubu ayrıldı. Spinal anestezi 7mg izobarik bupivakain+15 µcg fentanil içeren solüsyon kullanılarak gerçekleştirildi. İntra peritoneal lokal anestezik damlatılan gruptaki hastalara 10 ml %0.5'lik bupivakain +10 ml %2 lidokain içeren toplam 20 ml solüsyon uterin peritoneal kaviteye damlatıldı ve insizyon yerine cerrahi bitiminde 20 ml salin subkütan infiltrasyon şeklinde uygulandı. Lokal yara yeri infiltrasyonu grubundaki hastalara operasyon bitiminde cilt kapatılmadan önce, insizyon yerine 10 ml %0.5'lik bupivakain +10 ml %2 lidokain içeren toplam 20 ml solüsyon lokal yara yeri infiltrasyonu şeklinde subkütan uygulandı ve 20 ml salin uterin peritoneal kaviteye damlatıldı. Kontrol grubundaki hastalara ise 20 ml salin lokal yara yeri infiltrasyonu şeklinde uygulandı ve 20 ml salin uterin peritoneal kaviteye damlatıldı.

Primer amacımız postoperatif 24.saatteki hareket sırasındaki ağrı skorları, sekonder amacımız ise 2.,12.,24. saatlerdeki istirahat ve hareket halindeki ağrı skorları, postoperatif ilk 24 saatteki toplam fentanil tüketimi, bulantı,kusma, kaşıntı insidansı ve ilk analjezik ihtiyaç zamanı idi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik veriler açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Gruplar arasında Postoperatif 2., 12. Ve 24. Saatte istirahat sırasındaki ağrı skorları (sırasıyla $p= 0,314$, $p= 0,343$ ve $p= 0,735$), ve 12. ve 24. saatte hareket

sırasındaki ağrı skorları (sırasıyla $p= 0,318$ ve $p= 0,642$) arasında anlamlı fark bulunamadı. Hareket sırasında 2. Saatteki ağrı skorları intra peritoneal lokal anestezi damlatılan grupta, diğer 2 gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü. ($p=0,047$). Postoperatif 24 saatteki toplam fentanil tüketimi, bulantı,kusma, kaşıntı insidansı ve ilk analjezik ihtiyaç zamanı açısından anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Bupivakain+ lidokain kullanılarak uygulanan intra peritoneal lokal anestezi damlatılmasının sezaryen sonrası 2. Saatteki ağrı skorunu azalttığı, 12. Ve 24. Saatteki ağrı skorlarını değiştirmedeği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: sezaryen, post operatif analjezi, lokal anestezi, yara infiltrasyonu, intraperitoneal lokal anestezi

ABSTRACT

Comparison of the Application of Lidocaine With Intraperitoneal Bupivacaine in Cesarean Operations Wound Infiltration: Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study.

Objective: To compare the effectiveness of local wound infiltration and intraperitoneal local anesthetic applications on postoperative analgesia in women undergoing elective cesarean section under spinal anesthesia.

Materials and Methods: This prospective randomized placebo-controlled double-blind study was conducted on 150 pregnant women scheduled elective cesarean section. Patients were randomized; three equal groups were divided as intraperitoneal local anesthetic instillation group, local wound infiltration and control group. Spinal anesthesia was performed using a solution containing 7mg isobaric bupivacaine + 15 µcg fentanyl. A total of 20 ml of solution containing 10 ml of 0.5% bupivacaine + 10 ml of 2% lidocaine was dripped into the uterine peritoneal cavity to the patients in the group in which intraperitoneal local anesthetic instilled, and 20 ml of saline was administered as a subcutaneous infiltration to the incision site at the end of the surgery. Before the skin was closed at the end of the operation, a total of 20 ml of a solution containing 10 ml of 0.5% bupivacaine + 10 ml of 2% lidocaine was applied subcutaneously to the patients in the local wound infiltration group as local wound infiltration, and 20 ml of saline was dripped into the uterine peritoneal cavity. In the control group, 20 ml of saline was applied as local wound infiltration and 20 ml of saline was dripped into the uterine peritoneal cavity. Our primary goal is pain scores during movement at the postoperative 24th hour, our secondary goal is 2nd, 12th, 24th. Pain scores at rest and in motion at 24 hours, total fentanyl consumption in the first 24 hours postoperatively, incidence of nausea, vomiting, pruritus, and time to first analgesic need.

Results: There was no significant difference between the groups in terms of demographic data. There was no significant difference between the groups in the pain scores at rest at the 2nd, 12th and 24th postoperative hours ($p=0.314$, $p=0.343$ and $p=$

0.735, respectively) and in the pain scores during movement at the 12th and 24th hours (respectively $p=0,318$ ve $p=0,642$). Pain scores at the 2nd hour during movement were significantly lower in the group that received intraperitoneal local anesthetic drops compared to the other 2 groups. ($p=0.047$). There was no significant difference in terms of total fentanyl consumption, incidence of nausea, vomiting, pruritus, and time to first analgesic requirement in the postoperative 24 hours.

Conclusion: We concluded that intraperitoneal instillation of local anesthetic using bupivacaine + lidocaine reduced the pain score at the 2nd hour after cesarean section, but did not change the pain scores at the 12th and 24th hours.

Keywords: cesarean section, post operative analgesia, local anesthetics. wound infiltration, intraperitoneal local anesthetic

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebe kadınlarda en sık uygulanan cerrahi prosedür sezaryendir (1). Sezaryen (C/S) operasyonlarında genel anestezi veya rejyonel anestezi teknikleri (spinal anestezi (SA), epidural anestezi (EA), kombine spinal-epidural anestezi (KSEA)) uygulanmaktadır. SA günümüzde C/S operasyonu için en sık kullanılan tekniktir.

Spinal anestezi hızlı ve yoğun bir duyuşsal blok sağlar ve lokal anesteziklerin daha düşük dozlarda kullanılmasıyla ciddi sistemik ilaç toksisite riski azaltılmış olur (2).

Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için postoperatif ağrı kontrolü önemlidir ve bu sezaryen sonrası daha da önem kazanır. Ağrısı olan bir anne yenidoğanı beslemekte zorlanır (3). Ayrıca şiddetli postpartum ağrı, kronik ağrı ile de ilişkilidir ve anne, ağrısı hafif olanlara kıyasla 2.5 kat artmış kronik ağrı ve 3 kat artmış postpartum depresyon riski ile karşı karşıyadır (4).

İyi bir anestezi uygulamasının en önemli özelliklerinden biri iyi bir postoperatif ağrı yönetimidir. Bu yönetim postpartum dönemde daha da zordur. Çünkü kullanılan temel analjezikler opioidlerdir ve süte geçtiklerinden dolayı yenidoğan bu ilaçların yan etkilerine maruz kalabilir (5). Bu nedenle ağrı yönetiminde multimodal yaklaşım önerilmekte ve bu sayede opioid kullanımı en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Multimodal analjezide, ilaçlar birbiri ile etkileşerek sinerjik ve additif bir etki gösterir ve böylece daha az yan etki ile daha iyi bir ağrı kontrolü sağlanır (6).

Nöroaksiyal bloklar, periferik sinir blokları, non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAIDS), yara yerine lokal anestezik infiltrasyonu ve intraperitoneal lokal anestezik damlatılması multimodal yaklaşımın bir parçası olarak kullanılmıştır (7).

Lokal anestetikğin cerrahi yaraya infiltrasyonu (LWI) , multimodal analjezinin önemli bir bileşenidir (8). Operasyondan kaynaklanan ağrının bir kısmı cerrahi insizyona inflamatuvar yanıtta kaynaklanır; bu nedenle inflamasyonun azaltılması daha iyi bir analjezi sağlayabilir ve yan etkileri de minimize eder (9).

İntraperitoneal lokal anesteziklerin (IPLA) damlatılması tekniği, kullanım kolaylığı ve güvenliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu teknik akut postoperatif ağrının tedavisi için opioid bazlı analjezik rejimlere yararlı bir alternatif haline gelmiştir. Postoperatif multimodal analjezinin etkili bir adjuvanı olarak, jinekolojik cerrahi ve açık abdominal histerektomi de dahil olmak üzere açık batin operasyonlarında kullanımları bildirilmiştir (10) (11, 12).

1975 yılında Ranney ve arkadaşları sezaryen ile doğum yapan 218 hastada IPLA uygulamasını tanımlamış. Bu yayının ardından IPLA çok az ilgi görmesine rağmen, son yayınlarda intraoperatif ağrının tedavisinde kullanılabileceği, postoperatif bulantıyı önleyebileceği, erken postoperatif ağrıyı ve opioid gereksinimini azaltabileceği ve hastanede kalış süresini kısaltabileceği gösterilmiştir (13).

Zohar ve ark., hem somatik hem de visceral ağrı ile ilişkili cerrahi işlemlerden sonra IPLA'nın etkinliğini değerlendirmiş ve hasta kontrollü IPLA'nın bilateral salpingooferektomi ile total abdominal histerektomi sonrası opioid gereksinimini azalttığını göstermişlerdir (14).

Bu çalışmadaki amacımız, SA altında elektif sezaryen uygulanan kadınlarda LWI ve IPLA uygulamalarının postoperatif analjezi üzerine olan etkinliğini karşılaştırmaktır.

Hipotezimiz, H0, üç grup arasında hareket sırasında 24. saattaki ortalama postoperatif ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı,

H1, üç grup arasında hareket sırasında 24. saattaki ortalama postoperatif ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu idi.

Primer amacımız, postoperatif 24.saatte hareket sırasındaki ağrı skorları idi.

Sekonder amacımız; ilk analjezik ihtiyaç zamanı, postoperatif istirahat ve hareket halindeki 2.,12. ve 24. saatteki maternal ağrı skorları, postoperatif ilk 24 saatteki toplam fentanil tüketimi, iv fentanil gerektirmeyen hasta sayısı, bulantı, kusma

ve kaşıntı insidansı, ilk ambulasyon zamanı, bağırsak hareketlerinin geri dönüş zamanı, yara yerinde lokal inflamasyon, postoperatif 24. saatteki hasta memnuniyeti (5'li Likert ölçeği mükemmel, çok iyi, iyi, kötü ve çok kötü) idi.



2. GENEL BİLGİLER

Sezaryen doğum (CD) sonrası postoperatif ağrı kontrolü hastalar ve sağlık çalışanları için önemli bir konudur. CD, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık gerçekleştirilen cerrahi prosedürdür(15). Diğer ameliyatlar için yapılan postoperatif analjeziden farklı olarak, CD sonrası analjezi planı anne ve yenidoğan arasındaki bağı kolaylaştırmalı ve güvenli emzirmeye izin vermelidir. Bu hedeflere, çoğu hasta için sistemik opioidlerin kullanımını en aza indirirken uzun etkili nöroaksiyel opioidlerin kullanımına dayanan multimodal analjezi yoluyla ulaşılır.

2.1. Postoperatif Analjezi İçin Plan Oluşturma

Çoğu hasta için, CD sonrası ağrı kontrolü stratejisi; nöroaksiyel opioid ve planlı nonopioid analjeziklerden (asetaminofen ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar [NSAID'ler]) oluşmalıdır, sistemik opioidler ise şiddetli ağrı için kullanılmalıdır. CD için genel anestezi alan hastalarda ve ciddi postoperatif ağrı için risk faktörleri olan hastalarda alternatif planlar gerekli olabilir (örneğin, kronik ağrısı olan ve/veya kronik olarak opioid kullanan hastalar).

İdeal olarak, hastalar özel ihtiyaçlarına uygun farklı analjezik rejimleri almak için preoperatif olarak sınıflandırılmalıdır. Preoperatif ağrı tahmin araçlarının kullanımı da dahil olmak üzere hasta odaklı karar verme yaklaşımları(16, 17) ve taburculuk sonrası opioidler için bireyselleştirilmiş opioid reçeteleme uygulamalarını(18) içeren bir dizi strateji incelenmiştir(19).

Ağrı için uygun anne beklentilerinin belirlenmesi ve opioid kullanımına ilişkin eğitim verilmesi hasta ile preoperatif görüşmenin önemli unsurlarıdır.

CD sonrası analjezi için hedefler aşağıdaki gibidir:

- Annenin yeni doğan bebeğiyle bağ kurmasına izin verilmesi,
- Tromboemboli riskini azaltmak için postoperatif mobilizasyonun kolaylaştırılması,

- Annenin bebeğine bakma yeteneğinin korunması,
- Opioid kullanımının en aza indirilmesi,
- Yenidoğana minimum analjezik transferi ile güvenli emzirmeye izin verilmesi.

Bu hedefler, Obstetrik Anestezi ve Perinatoloji Derneği'nin sezaryen sonrası ERAS protokolü ile tutarlıdır(20).

Multimodal Analjezi

CD sonrası analjezi için tüm hastalara multimodal, opioidden koruyucu analjezi kullanımı önerilmektedir. Multimodal analjezi, farklı etki mekanizmalarını kullanan iki veya daha fazla ilaç sınıfının veya tekniğinin kullanımını içerir. Bu strateji, çeşitli bileşenlerin aditif veya sinerjistik etkileri yoluyla analjezi kalitesini artırır, daha düşük analjezik dozların kullanılmasına izin verir ve yan etkilerin insidansını ve şiddetini azaltır.

Nöroaksiyal anestezi uygulanan hastalarda;

- Nöroaksiyel morfin veya hidromorfon
- Düzenli olarak verilen oral veya intravenöz (IV) asetaminofen
- Düzenli olarak verilen oral veya IV nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (örneğin, ibuprofen veya ketorolak)
- Gerektiğinde oksikodon analjezi için kullanılabilir.

Genel anestezi alan hastalar

Genel anestezi (ör., nöroaksiyel anestezinin aciliyeti veya kontrendikasyonu) veya uzun etkili nöroaksiyel opioidler olmaksızın nöroaksiyel anestezi uygulanan hastalar için yaklaşım:

- Düzenli olarak verilen oral veya IV asetaminofen

- Düzenli olarak verilen oral veya IV NSAID'ler (örneğin, ibuprofen veya ketorolak)
- Bilateral periferik sinir bloğu (örn. transversus abdominis plan [TAP] veya quadratus lumborum [QL])
- Morfin veya hidromorfon ile IV hasta kontrollü analjezi (PCA), [24 saate kadar devam edilmesi, ardından postoperatif 1. günde oral opioidlere geçilmesi önerilir]

PCA'ya iyi bir alternatif olarak, şiddetli ağrı için IV opioidlerle birlikte, operasyondan hemen sonra oral opioidlere başlanabilir.

Şiddetli veya devam eden ağrı durumunda; genel anestezi uygulanan tüm hastalar, operasyondan sonraki gün (veya gerekirse ondan önce) analjezinin yeterliliği ve ağrı kontrol rejiminin yan etkileri açısından değerlendirilmelidir. Şiddetli veya devam eden ağrı tedavisinde kullanılacak seçenekler arasında IV opioidler (aralıklı bolus veya PCA ile), bilateral TAP veya QL blokları ve/veya seçilmiş hastalar için oral gabapentin bulunur. Gabapentin alan hastalarda, anne ve bebek için sedasyon sebebiyle solunum depresyonu açısından daha fazla monitörizasyon gerekebilir.

2.2. Sezaryen Doğum Sonrası Ağrı Kontrolü Seçenekleri

Asetaminofen

-Asetaminofen, NSAID'ler ve nöraksiyel opioidler ile birlikte uygulandığında olumlu yan etki profili ve etkinliği nedeniyle, CD sonrası multimodal analjezinin önemli bir bileşenidir(21). Maksimum etkinlik için, asetaminofen günün her saatinde düzenli olarak planlanmış bir şekilde uygulanmalıdır(22).

Kombine opioid/asetaminofen preparatları (örn., oksikodon/asetaminofen) önerilmemektedir. Ayrı dozlama, önerilen maksimum günlük asetaminofen dozunu aşma olasılığını ve toplam günlük opioid dozunu azaltabilir.

Önerilen Doz:

- Cerrahi kapatma sırasında 1 gr IV.
- İntraoperatif dozdan altı saat sonra başlayarak, her altı saatte bir oral 650 mg (veya oral ilaç alamayan hastalar için IV) veya intraoperatif dozdan sekiz saat sonra başlayarak, postoperatif 48 ila 72 saat boyunca her sekiz saatte bir oral 1000 mg , maksimum 3 gr/gün.

Non Steroid anti-inflamatuvar ilaçlar

NSAID'ler, kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara CD sonrası postoperatif analjezi için uygulanabilir. NSAID'lere (örneğin alerjiler) mutlak kontrendikasyonlar nadirdir. Preeklampsi ve/veya hipertansiyonu olan hastalar da dahil olmak üzere CD'den 48 saat sonra NSAID'ler rutin olarak kullanılabilir ve trombositopeni veya ciddi kanama için diğer risk faktörleri olan hastalarda NSAID'lerden kaçınmak gerekir.

Yan etkiler

- **Hipertansiyon** – NSAID'ler postoperatif ağrıyı azaltmak için yeterli dozlarda, hem normotansif hem de hipertansif gebe olmayan hastalarda kan basıncını değişken derecelerde artırabilir. Bununla birlikte, Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Kongresi'nden bir 2020 Uygulama Bülteni, preeklampsi dahil hipertansif bozuklukları olan hastalarda doğum sonrası ağrı için opioidlere tercihen NSAID'lerin kullanılmasını önermektedir(23). Preeklampsili hastalarda NSAİİ kullanımına ilişkin birkaç çalışma, NSAİİ'ler ile doğum sonrası kan basıncı yükselmesi veya diğer yan etkiler arasında bir ilişki bulamamıştır(24-27).

Trombosit fonksiyonu üzerindeki etkiler

Non selektif NSAID'ler trombosit fonksiyonunu inhibe eder ve önceden trombosit defekti tanısı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Diğer cerrahi uzmanlık alanlarındaki prospektif çalışmalar, intraoperatif ketorolak'ın tahmini kan kaybını artırmadığını göstermiştir(28). Obstetrik popülasyonda kanıt olmamasına rağmen, non-selektif NSAID'ler, CD sonrası analjezi için standart uygulama olarak yaygın kullanılmaktadır. Siklooksijenaz 2 (COX-2)-spesifik inhibitörlerin erişkinlerde trombosit fonksiyonu üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur. CD'de veya sonrasında kanama riski yüksek olan hastalarda teorik olarak non selektif NSAID'lere tercih edilebilir(29, 30).

Yenidoğan üzerindeki etkiler

NSAİİ'lerin anne sütüne geçişi düşüktür ve emziren kadınlara uygulanması, özellikle düşük hacimlerde anne sütü üretildiğinde doğumdan sonraki ilk 24 ila 72 saat içinde genellikle güvenlidir(31). Bununla birlikte, duktal bağımlı kardiyak lezyonları olan bebeklerin anneleri için NSAID'ler (COX-2 inhibitörleri dahil) dikkatle kullanılmalıdır(32). COX-2 inhibitörleri teorik olarak trombositopeni veya trombosit disfonksiyonu olan bebeklerin anneleri için tercih edilebilir, ancak veriler sınırlıdır.

NSAID Seçimi

IV ketorolak ve oral ibuprofen en sık kullanılan preparatlardır, ancak diğer NSAID'ler (örn., naproksen ve diklofenak) makul seçeneklerdir.

Ketorolak - hemostaz sağlandıktan sonra intraoperatif 15 ila 30 mg IV; oral ilaç alamayan hastalar için intraoperatif dozdan altı saat sonra başlanarak postoperatif her altı ila sekiz saatte bir 15 mg IV kullanılabilir.

İbuprofen - intraoperatif ketorolak dozundan altı ila sekiz saat sonra başlayarak, postoperatif 48 ila 72 saat boyunca oral olarak altı saatte bir 600 mg veya sekiz saatte bir 800 mg.

- Naproksen – her 12 saatte bir oral 500 mg.
- Selekoksisib – 12 saatte bir oral 200 ila 400 mg.

Nöroaksiyel opioidler

CD için nöroaksiyel anestezi alan hastalarda, multimodal, postoperatif analjezik stratejinin temeli olarak sistemik opioidler yerine uzun etkili (hidrofilik) nöroaksiyel opioidlerin kullanılması önerilir. Koruyucu içermeyen bir hidrofilik opioid (morfin veya hidromorfon), spinal anestezi için kullanılan ilaç çözeltisinin bir parçası olarak tek bir enjeksiyon veya epidural anestezi sırasında tek bir epidural doz olarak uygulanır. Epidural morfin veya hidromorfon, ilacın fetüse geçme ihtimalini ortadan kaldırmak için genellikle yenidoğanın doğumundan sonra uygulanır. Nöroaksiyel lipofilik opioid (fentanil veya sufentanil) genellikle cerrahi anesteziyi güçlendirmek ve morfin veya hidromorfonun pik etkisinden önce postoperatif analjezi sağlamak için intraoperatif olarak uygulanır.

Faydalar ve etkinlik

Asetaminofen ve NSAID'lerle birlikte kullanıldığında, nöroaksiyel opioidler, sistemik opioid ihtiyacını en aza indirirken, operasyondan yaklaşık 24 saat sonra analjezi sağlar. Tek enjeksiyon tekniği, sürekli epidural analjezi veya IV hasta kontrollü analjezi (PCA) için gerekli olacak kateter ve pompa ihtiyacını ortadan kaldırarak hasta mobilizasyonunu kolaylaştırır. CD'den sonra sistemik opioidlerle karşılaştırıldığında, nöroaksiyel opioidler, daha iyi hasta memnuniyeti, daha düşük ağrı skorları ve ilk rescue analjezik isteğine kadar geçen süre ile ilişkilidir, ancak kaşıntı ve mide bulantısı insidansını artırmaktadır(33). Nöroaksiyel opioidler sistemik opioid ile karşılaştırıldığında, emziren bir annede yenidoğana opioid maruziyetini azaltarak benzer analjezi elde etme avantajına sahiptir.

Nöroaksiyel opioidlerin etkinliğini sistemik opioidlerle karşılaştıran literatür sınırlıdır. Yayınlanmış çalışmaların çoğu, multimodal analjezi kullanılmadan önce yapılmıştır ve birçok nöroaksiyel opioid dozu, mevcut uygulamada kullanılanlardan daha fazla kullanılmıştır.

Lipofilik opioidler: Lipofilik nöroaksiyel opioidler (örn., fentanil veya sufentanil) etkisi hızlı başlar ve genellikle intraoperatif analjeziyi iyileştirmek için

nöralksiyel lokal anesteziyelere (LA) eklenir. Nöralksiyel morfinin pik etkisi ortaya çıkmadan önce, uygulamadan sonra birkaç saat boyunca analjezi sağlayabilirler.

Hidrofilik opioidler: (morfin ve hidromorfon) Morfin, nöralksiyel uygulama için en yaygın kullanılan hidrofilik opioiddir. Morfin yoksa, hidromorfon makul bir alternatiftir. İki ilacın eşdeğer dozlardaki yan etki profili benzerdir(34). Nöralksiyal uygulama için koruyucu içermeyen preparatlar kullanılmalıdır.

Morfin

İntratekal ve epidural morfinin optimal dozları, analjezi ve yan etkiler arasında bir dengeyi temsil eder. Hem intratekal hem de epidural morfinin analjezik dozları için tavan etkileri vardır, oysa yan etkiler esas olarak doza bağlıdır.

Düşük dozda nöralksiyel morfin alan gebelerde gecikmiş, klinik olarak anlamlı solunum depresyonu oldukça nadirdir. Bununla birlikte, nöralksiyel opioid verilen tüm hastalar için solunum depresyonunun izlenmesine yönelik bir protokol bulunmalıdır. Solunum depresyonu için postoperatif izlemenin mümkün olmadığı ortamlarda, ultra düşük dozlarda 50 mcg intratekal veya 1 mg epidural morfin daha güvenli alternatifler olabilir(35).

İntratekal ve epidural morfin: Analjezi kalitesi ve intratekal morfinin yan etkilerinin görülme sıklığı, klinik olarak ilgili dozlarda epidural uygulamaya benzer(36, 37). İntratekal uygulama ile analjezi başlangıcı daha hızlıdır ve intratekal morfin, epidural uygulamaya göre daha düşük sistemik opioid seviyeleri ile sonuçlanır.

Nöralksiyel uygulama yolunun seçimi genellikle uygulanan nöralksiyel anesteziyel (yani spinal veya epidural) tarafından belirlenir. Kombine spinal epidural anestezi alan hastalarda, daha düşük bir opioid dozu gerektiğinden, opioid uygulamasının spinal yolu tercih edilir.

Intratekal morfin

- Doz – 75 ila 150 mcg.

150 mcg'nin üzerindeki dozlar, CD'den sonraki ilk 24 saatte ağrı skorlarını iyileştirmez(38). Daha yüksek intratekal morfin dozları analjezi süresini artırır, ancak yan etkileri de artırır.

Epidural morfin

Doz – 1.5 to 3 mg.

Epidural 3.75 mg morfinde analjezi pik seviyeye ulaşır(39). 2 ila 3 mg'ın üzerindeki dozlar, analjeziyi daha fazla artırmadan yan etkileri artırabilir. Epidural morfin multimodal analjeziklerle birlikte uygulandığında daha düşük dozlar bile etkili olabilir.

Hidromorfon — Hidromorfon, morfiden daha az hidrofilik olduğundan, nöroaksiyel hidromorfon kullanılıyorsa, etki başlangıcı daha hızlıdır ve etki süresi teorik olarak daha kısa olmalıdır.

Intratekal

- Doz– 75 mcg(40)

Epidural (41-43)

Doz– 0.4 to 1 mg

Yan etkiler ve komplikasyonlar — Nöroaksiyel opioidlerin yan etkileri, en düşük etkili dozlar kullanılarak en aza indirilebilir. Kaşıntı ve bulantı, nöroaksiyel opioidlerin en sık görülen yan etkileridir.

Kaşıntı – Kaşıntı, nöroaksiyel opioid uygulamasının yaygın bir yan etkisidir. Bilinmeyen nedenlerden dolayı, diğer hasta popülasyonlarına kıyasla hamile ve doğum sonrası kadınlarda kaşıntı meydana gelme olasılığı daha yüksektir(44). Nöroaksiyel opioid uygulamasından sonra kaşıntı insidansı doza bağlıdır; CD sonrası

analjezi için kullanılan dozlarda, kaşıntı hastaların yüzde 50 ila 80'inde görülür(45) Nöroaksiyel opioid kaynaklı kaşıntının etiyolojisi belirsizdir, ancak histamin salınımından kaynaklanmaz. Bu nedenle, bir antihistaminiğin herhangi bir yararlı etkisi muhtemelen sedasyondan kaynaklanmaktadır.

Opioid kaynaklı kaşıntı için en etkili tedavi, nalokson (40 ila 80 mcg IV veya 0.25 ila 1 mcg/kg/saat IV'te infüzyon), naltrekson (oral olarak 6 mg) veya mix opioid agonist-antagonist nalbuprin (2.5 ila 5 mg IV) gibi küçük bir opioid antagonisti dozunun uygulanmasıdır. Herhangi bir opioid antagonistinin daha yüksek dozları veya infüzyonu analjeziyi tersine çevirebilir. kaşıntı tedavisi için Nalbuprin 2.5 mg IV uygulanabilir ve profilaktik tedavi önerilmez.

Bulanti ve kusma – Nöroaksiyel veya genel anestezi ile CD uygulanan hastalarda intraoperatif ve postoperatif bulanti ve kusmanın (POBK) profilaksisi için monoterapi yerine kombinasyon tedavisi (örn. ondansetron artı deksametazon) önerilir. POBK, profilaksi için kullanılan farklı bir sınıftan (örn., glukokortikoid, 5-HT₃ reseptör antagonisti, antidopaminerjik) bir ilaçla, başlangıç dozundan sonraki altı saat içinde hemen tedavi edilmelidir(46).

CD'den sonrası bulanti ve kusma yaygındır ve etiyoloji multifaktöriyeldir. Nöroaksiyel opioid alan hastaların yaklaşık üçte birinde postoperatif bulanti ve/veya kusma görülür(5, 33, 45, 47). Çoğu çalışma, nöroaksiyel opioidlerden sonra POBK insidansının doza bağlı olduğunu bildirmiştir(39, 48). 42 randomize çalışmanın bir meta-analizinde, nöroaksiyel anestezi ile CD uygulanan kadınlarda, postoperatif bulanti ve kusma için üç sınıf müdahalenin etkili olduğu sonucuna varılmış:

5HT₃ reseptör antagonistleri (örn. ondansetron 4 ila 8 mg IV veya granisetron 1 ila 3 mg IV),

dopamin antagonistleri (örneğin, metoklopramid 10 mg IV)

antihistaminikler (örneğin, dimenhidrinat 50 mg IV)(49).

Özellikle nöroaksiyel opioid alan hastalarda, CD sırasında birden fazla ajanla POBK profilaksisinin etkinliği hakkında çok az veri vardır. Bununla birlikte, multimodal profilaksinin kullanımı, diğer cerrahi operasyonlarda POBK profilaksisi için standart haline gelmiştir (50).

Solunum depresyonu– CD sonrası ağrı kontrolü için nöroaksiyel opioid alan tüm hastalarda doğum sonrası solunum takibi için bir protokol yürürlükte olmalıdır. Opioidler, nöroaksiyel enjeksiyon da dahil olmak üzere herhangi bir yolla uygulandığında solunum depresyonu bir risktir. Nöroaksiyel opioidler, sistemik opioidlere kıyasla solunum depresyonu riskini artırmaz(35, 51).

Bir lipofilik opioidin (örneğin, fentanil veya sufentanil) nöroaksiyel bolusundan sonra, yaklaşık iki saat içinde solunum depresyonu beklenir. Hidrofilik opioidin (örn., morfin veya hidromorfon) nöroaksiyel uygulamasından sonra solunum depresyonu gecikir ve enjeksiyondan 12 saat sonrasına kadar ortaya çıkabilir(52).

Solunum depresyonu insidansı - Gecikmiş, klinik olarak anlamlı solunum depresyonu, düşük dozda nöroaksiyel morfin alan gebelerde oldukça nadirdir. Güncel dozlarda nöroaksiyel morfin veya diamorfin ile bildirilen solunum depresyonu vakalarının 2018 sistematik incelemesinde, klinik olarak ilgili solunum depresyonu insidansı 10.000'de 1.08 ile 1.63 arasında bulunmuştur(52).

Solunum depresyonu için monitorizasyon – Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği ve Amerikan Rejyonel Anestezi Derneği'nden alınan nöroaksiyel opioidlerden sonra postoperatif solunum monitorizasyon yönergeleri, genellikle sağlıklı olan ve tek doz intratekal veya epidural morfin alan obstetrik hastalar için geçerli olmayabilir. Bu nedenle, Obstetrik Anestezi ve Perinatoloji Derneği (SOAP), CD analjezisinde nöroaksiyel morfin uygulamasının ardından izleme konusunda bir konsensus yayınlamıştır(35). Postoperatif takip, uygulanan opioid dozuna ve solunum depresyonu için hasta risk faktörlerine göre (örn., şiddetli obezite [vücut kitle indeksi >40 kg/m²],], obstrüktif uyku apnesi, kardiyopulmoner veya nörolojik hastalık, kronik opioid kullanımı, hipertansiyon, magnezyum uygulaması) solunum izlemesini sınıflandıran SOAP bildirisinde görünen önerilere benzer.

Solunum depresyonu için risk faktörleri olmayan hastalarda; düşük doz nöroaksiyel morfin (yani >50 mcg ve ≤ 0.15 mg intratekal veya >1 mg ve ≤ 3 mg epidural) uygulamasında ilk 12 saat boyunca solunum hızı ve sedasyon her iki saatte bir değerlendirilmelidir.

Solunum depresyonu açısından yüksek risk altında olan veya daha yüksek dozlarda nöroaksiyel opioid (örn., morfin >150 mcg intratekal veya >3 mg epidural) alan hastalarda, ilk 12 saat boyunca her saat başı ve sonraki 12 saatte iki saatte bir solunum hızı ve sedasyon değerlendirilmelidir. daha yoğun izleme gerektirebilir (örn., nabız oksimetresi ve kapnografi).

Nöroaksiyel adjuvanlar — Klonidin ve deksmedetomidin gibi nöroaksiyel adjuvanlar, postoperatif analjeziyi uzatmak veya arttırmak için kullanılmıştır, ancak bu ilaçların rutin kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur.

Rejyonel anestezi teknikleri — Uzun etkili (hidrofilik) nöroaksiyel opioidler, CD sonrası analjezi stratejinin temel taşıdır. Diğer rejyonel analjezi teknikleri ise şu şekildedir:

Kontinue epidural analjezi

Postoperatif epidural infüzyonu, şiddetli postoperatif ağrı riski yüksek olan hastalar (örneğin, kronik opioid kullanımı, opioid kullanım bozukluğu) için kullanılmalıdır. Postoperatif epidural infüzyon; azalmış anne mobilitesi, artan hemşire iş yükü, artan maliyet ve tromboprofilaksiste kesintilerle ilişkilidir. Ancak seçilmiş hastalarda faydalı olabilir.

Epidural infüzyon protokolleri seçilen ilaçlara bağlıdır ve kuruma özeldir.

Örnek uygulama şu şekilde olabilir.

%0,1 Bupivakain ile 2 mcg/mL fentanil kullanılarak hasta kontrollü epidural analjezi (PCEA) yapılabilir. Sürekli infüzyon: 10 ila 15 mL/saat, PCEA talep dozu: 5

ML, Kilitleme aralığı: 15 dakika, Bir saatlik maksimum sınır: 30 ila 35 ML şeklinde ayarlanabilir.

Periferik sinir blokları

Nöroaksiyel opioid alamayan hastalar veya postoperatif şiddetli ağrı için rescue tedavi olarak periferik sinir blokları (örn. transversus abdominus plan bloğu, kuadratus lumborum [QL] bloğu) kullanılabilir. Transversus abdominis plan (TAP) bloğu, CD sonrası analjezi için en sık kullanılan periferik sinir bloğudur. Diğer blokların (örneğin, quadratus lumborum ve erektör spina blokları) başarılı kullanımını açıklayan literatür hızla artmaktadır.

Lokal anestezi sistemik toksisitesi (LAST), nispeten büyük hacimlerde LA gerektiren bu interfasyal plan bloklarını gerçekleştirirken her zaman bir endişe kaynağıdır. Hamile kadınlar yüksek LAST riski altındadır.

TAP ve QL blokları

Blok uygularken yakalanan en iyi ultrason görüntüsüne göre TAP veya lateral QL blok uygulanabilir. QL bloklarının iddia edilen bir avantajı, TAP bloklarına kıyasla daha iyi viseral analjezi sağlama olasılığıdır. Bununla birlikte, CD sonrası analjezi için QL'ye karşı TAP bloklarının nispi faydalarına ilişkin literatür çelişkilidir.

Özellikle anterior QL veya QL3 yaklaşımı gibi lomber pleksus yakınında LA uygulamasını içeren daha merkezi yaklaşımlarla QL'den sonra, alt ekstremitte zayıflığı ortaya çıkabilir(53).

TAP blok

Nöroaksiyel hidrofilik opioid kullanılmamış veya postoperatif şiddetli ağrısı olan hastalarda rescue analjezisi için TAP blok yapılabilir(54). LAST riskini en aza indirmek için TAP blokda LA dozunu her iki tarafta 20 mL %0.25 bupivakain veya

%0.2 ropivakain ile sınırlandırılması önerilir. CD sonrası analjezi için daha yüksek dozların analjezik yararı yoktur(55).

Opioidler, klonidin, deksmedetomidin ve deksametazon gibi adjuvan ilaçların tümü CD sonrası TAP blokları için tanımlanmıştır, ancak şu anda rutin kullanımlarını önermek için kanıtlar yetersizdir(56-58).

QL bloğu

CD sonrası ağrı için ultrason eşliğinde QL bloğunun çeşitli varyasyonları tanımlanmıştır (anterior QL, lateral QL, posterior QL) (59-61).

İntratekal morfin kullanılmayan hastalarda, QL blokları opioid kullanımında azalma ile ilişkilidir(60-63).

QL blokları, özellikle daha santrale yakın LA enjeksiyonunu yapılan tekniklerde (anterior QL) alt ekstremitte zayıflığına neden olabilir(53).

Diğerleri

– Diğer sinir bloklarının kullanımı (örn., erektör spina bloğu [ESP], ilioinguinal iliohipogastrik blok [IIH], transversalis fasya plan bloğu) tanımlanmıştır ve nöroaksiyel morfin kullanılmayan hastalar için faydalı olabilir. Mevcut literatür sınırlıdır.

Yara Yeri infiltrasyonu

LA yara infiltrasyonu veya infüzyonu, nöroaksiyel opioid kullanılmayan hastalarda orta derecede fayda sağlayabilir. Yara infüzyonu için protokoller değişiklik gösterir. Tipik bir prosedür, yara kapanması sırasında fasya altına multi orifisli bir kateter yerleştirilmesini, ardından bir bolus LA (örn., 15 mL %0,2 ropivakain) ve aynı LA solüsyonunun 30 saat boyunca 10 mL/saat infüzyonunu içerir(64). Otörler yaradan LA sızıntısını en aza indirmek için daha düşük oranda ve daha konsantre bir solüsyon kullanır (örneğin, %0.5 ropivakain veya 4 ila 5 mL/saat'te bupivakain). Preoperatif LA

infiltrasyonunun, yara kapanması sırasındaki infiltrasyona kıyasla CD sonrası ağrıyı azalttığı gösterilmemiştir(65, 66).

CD sonrası analjezi için LA ile yara infiltrasyonunu değerlendiren 21 randomize çalışmanın 2016 meta analizi (11 LA infüzyonu denemesi, 10 tek enjeksiyon denemesi), yara infiltrasyonu ile 24 saatte opioid tüketiminin azaldığını (ortalama fark -9.7 mg morfin eşdeğerleri, %95 GA -14,8 ila -4.5)) bulmuştur. Yara infiltrasyonu ile istirahatle ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak alakasız bir azalma tespit edilmiş ve opioid ile ilişkili yan etkiler gruplar arasında benzer bulunmuştur. Kateter teknikleri kullanıldığında; subfasyal yerleştirme daha etkiliyken; single-shot tekniklerine göre kateter kullanımının yararı gösterilmemiştir(67).

Intraperitoneal lokal anestezi

LA'nın intraperitoneal uygulaması (20 mL %2 lidokain gibi) operasyondan iki saat sonra erken postoperatif ağrı skorlarını iyileştirebilir(68). Ancak bu konudaki çalışmalar küçük ölçekte ve sınırlıdır.

Diğer uygulama yolları ile birlikte intraperitoneal LA kullanılıyorsa LAST bir endişe kaynağı olabilir.

Sistemik opioidler

CD sonrası opioid ihtiyacı hastalar arasında büyük farklılıklar gösterir ve bazı hastalar, nöroaksiyel opioidlerin hala etkisi altındayken bile postoperatif ilk 24 saat içinde opioidlere ihtiyaç duyabilirler. Opioid kullanımının bir amacı da , ihtiyacı olmayan hastalara fazla reçete yazmaktan kaçınmak olmalıdır.

Oral opioidlere karşı IV opioidler - Oral alımı tolere eden hastalarda intravenöz (IV) opioidler yerine oral opioidler kullanılması önerilir. CD'den sonra oral opioidleri IV PCA opioidleriyle karşılaştıran bir çalışma, oral opioid grubunda daha az bulantı ve sedasyon ile daha iyi bir analjezi sağlanmıştır(69).

Opioid seçimi

●**Oral opioidler** – Bu ilaçların CYP2D6 ultra metabolizörlerinde kullanılmasının anne sütünde aşırı miktarda morfingeçişine neden olabileceği bu nedenden dolayı yenidoğanda solunum depresyonu potansiyeline yol açabileceği endişeleri nedeniyle, CDlarda postoperatif analjezi için kodein ve tramadolden kaçınılmalıdır. Obstetrik Anestezi ve Perinatoloji Derneği'nin, emziren kadınlarda CD sonrası şiddetli ağrı için tercih edilen rescue opioidlerinin oral oksikodon veya hidrokodon olduğu konusunda bir konsensüsü bulunmaktadır.

Tek ilaçlı (örneğin, oksikodon) haplar, asetaminofen-opioid (örneğin, oksikodon-asetaminofen) haplarının kombinasyonuna tercih edilir ve asetaminofen günün her saati ayrı olarak verilir.(70).

●**IV opioidler** - IV opioidler bir hemşire tarafından veya IV PCA şeklinde uygulanabilir. Kullanım şekli kaynaklara ve personele bağlıdır. PCA kullanımı için morfin ve hidromorfon, yüksek düzeyde hasta memnuniyeti ile etkili analjezi sağlar. Hidromorfonun aktif metabolitleri yoktur ve emziren kadınlarda tercih edilebilir(70, 71). Morfinin uzun bir güvenli kullanım geçmişi vardır ve fentanil ile karşılaştırıldığında daha az ek bolus veya PCA ayarlarında değişiklik gerektirir(72).

Adjuvan analjezikler — Opioidlerle ilişkili yan etkilerin yanı sıra kalıcı opioid kullanım potansiyeli göz önüne alındığında, opioid etkili olmayan adjuvan ajanların(gabapentin, deksametazon, ketamin, alfa 2 agonistleri) belirlenmesine büyük ilgi vardır. Bu ajanların analjezik yararları hakkında mevcut literatür yetersizdir.

●**Gabapentinoidler** – Yarar kanıtı olmaması ve sedasyon riski nedeniyle, CD sonrası analjezi için gabapentinin rutin kullanımı önerilmemektedir(73-75). CD sonrası şiddetli ağrısı veya artan opioid gereksinimleri olan seçilmiş hastalar için rescue analjezik olarak gabapentin kullanılabilir. Kullanılacaksa, doğum sonrası uygulama tercih edilir ve anne sütüne geçme potansiyeli nedeniyle yenidoğan sedasyonu için daha fazla monitorizasyon gerektirebilir(76, 77).

Gabapentin, şiddetli ağrı riski taşıyan hastalar için kişiselleştirilmiş analjezik yönetiminde rol oynayabilir, ancak uygun kullanımı tanımlamak için daha fazla kanıt gereklidir(16, 19).

Deksametazon – Deksametazonun postoperatif ağrı için faydalı etkileri belirsizdir ve muhtemelen belirli prosedürlerde geçerlidir. Nöroaksiyel opioid almayan hastalarda deksametazonun faydalı olup olmayacağı belirsizdir.

Ketamin –CD sonrası Multimodal analjezinin bir parçası olarak rutin olarak ketamin uygulanmaz. ketamin kullanımına ilişkin literatür yetersizdir. Ketaminin faydalı etkileri varsa, bunlar az sayıda ve CD sonrası analjezi için hangi hasta popülasyonlarının fayda sağlayabileceği açık değildir(78). Bireysel çalışmalar CD sırasında subanestetik dozlarda ketamin ile artan huzursuzluk veya uyuşukluk insidansı bildirmiş olsa da, meta-analiz bulantı, kusma, kaşıntı veya psikomimetik etkiler de dahil olmak üzere nörolojik semptomlar oranlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir(78, 79).

Alfa-2 agonistleri - Nöroaksiyel klonidin uygulaması, CD den sonra analjeziyi artırabilir, ancak artmış intraoperatif hipotansiyon ve sedasyon ile ilişkilidir. Ağrı kontrolünde güçlük çekmesi beklenen bazı hastalarda olası yan etkiler göz önüne alındıktan sonra uygun olsa da mevcut verilere göre rutin kullanım önerilmemektedir.

Sınırlı literatür, CD sonrası analjezi için IV veya intratekal deksmedetomidinin rutin kullanımını desteklememektedir(80, 81).

2.3. Sezaryen Seksiyo İçin Anestezi

Sezaryen ameliyatı; abdominal yolla uterusu kesi yapılarak fetus, plasenta ve membranların doğurtulmasıdır. Birçok ülkede sezaryen, normal doğuma tercih edilmektedir ve insidansı giderek artmaktadır.

Sezaryen operasyonlarında genel anestezi ve rejyonel anestezi teknikleri (SA, EA, KSE) uygulanmaktadır. Sezaryen için seçilecek anestezi teknik; doğum

endikasyonu, aciliyeti, hasta ve obstetristin tercihi ve anesteziistin becerisini içeren birçok faktöre bağlıdır. Spinal anestezi (SA) günümüzde C/S operasyonu için en sık kullanılan tekniktir. (2)

2.3.1. Genel Anestezi

Genel anestezi çok hızlı ve güvenilir başlangıç, hava yolu ve ventilasyonun kontrolü, iğne ve cerrahiden aşırı derecede korkan gebeler için daha iyi bir konfor ve rejyonel anesteziden daha az hipotansiyon sağlar. (2) Mide içeriğinin pulmoner aspirasyonu ve başarısız endotrakeal entübasyon, genel anestezi sırasında anne mortalitesi ve morbiditesinin en büyük nedenleridir. Tüm hastalar indüksiyondan 30-45dk önce 30ml 0.3M sodyum sitrat profilaksisi almalıdır. Morbid obezite, gastroözefagial reflü semptomları, zor hava yolu olasılığı veya elektif bir açlık dönemi bulunmayan, acil cerrahi doğum gibi aspirasyona yatkınlık oluşturacak ek risk faktörü varlığında; indüksiyondan 1-2st önce 10 mg metoklopramid verilmelidir.(82)

Gebelerde daha yüksek olan başarısız entübasyon insidansı hava yolu ödemi, dişlerin tam olması veya kısa boyunlu hastalarda büyük memelerle laringoskop sapının hareketinin engellenmesinden kaynaklanabilir. Obez hastalarda omuzların kaldırılması, servikal omurganın fleksiyonu ve atlantookspital eklemin ekstansiyonu ile baş ve boyna özel pozisyon verilmesi entübasyonu kolaylaştırabilir.(82)

2.3.2. Rejyonel Anestezi

Son yıllarda anesteziye bağlı sezaryen ameliyatlarında mortalite gittikçe azalmaktadır (83, 84). Bunun en önemli nedeni rejyonel anestezinin daha fazla kullanılmasıdır. Rejyonel anestezinin uygulamasının kolay olması, komplikasyonların azalması, annenin uyanık olması, hava yolunun açık olması, mide içeriğinin aspirasyonunun en aza indirilmesi, cerrahi travmaya bağlı stres cevabının azalması, annenin daha kısa sürede mobilize olması, postoperatif ağrı kontrolünün sağlanması, yenidoğanın depresan ilaçlara daha az maruz kalması ve anestezi maliyetinin daha az olması gibi birçok avantajları mevcuttur (85).

Rejyonel anestezinin dezavantajları olarak uygulama için anestezistin deneyiminin olması ve zaman gerektirmesi, nörolojik komplikasyon riskinin olması, kullanılan lokal anestezi ilacının toksisite riskinin olması sayılabilir (85).

Sezaryen seksiyon T4ü içeren üst dermatomların anestezize edilmesini gerektirir. Eşlik eden sempatik blokaj nedeniyle, tüm hastalar nöral blokaj öncesinde Ringer laktat gibi intravenöz kristaloid (genellikle 1000-1500) veya kolloid (genellikle 250-500 ml) bolusu almalıdır. Lokal anestezi enjeksiyonundan sonra, kan basıncını bazalin %20si içinde tutmak için fenilefrin titre edilebilir. Kan basıncında yaklaşık %10 bir düşüş beklenir. Efedrin (5-10 mg) uygulanması kalp hızı azalmış hipotansif hastalarda gerekli olabilir.(82)

2.3.2.1. Etki Mekanizması

Spinal ve epidural anestezinin mekanizması hala kuramsaldır. Lokal anestezi BOS içine veya epidural aralığa enjekte edilir ve sırası ile subaraknoid veya epidural aralıktaki sinir köklerini tutar. Spinal anestezi için lokal anestezinin direkt BOSa enjeksiyonu göreceli olarak düşük doz ve hacimde lokal anestezikle yoğun duyu ve motor blok oluşmasına olanak sağlar.

2.3.2.2. Spinal Anestezi

Spinal anestezi (SA) subaraknoid aralığa lokal anestezi ilacının verilmesiyle elde edilen rejyonel anestezi tekniğidir.

Enjeksiyondan sonra, spinal anestezi solüsyonları sinir köklerini subaraknoid aralıktan geçtikleri bölgede bloke eder. Zamanla, lokal anestezi spinal korda ve muhtemelen içinde yerleşik diğer hedeflere sızar. Spinal subaraknoid aralık foramen magnumdan erişkinlerde S2 seviyesine çocuklarda S3 seviyesine uzanır. Lokal anestetiklerin erişkinde L1 ve çocuklarda L3 seviyesinin altına (konus medullarisin bitiminin altı) uygulanması spinal korda direkt travmayı önlemeye yardımcıdır. Spinal anestezi bazen subaraknoid blok olarak da adlandırılır ve intratekal enjeksiyonun bir sonucu olarak gelişir.(86)

Spinal anestezi uygulaması için çeşitli iğneler kullanılır. Bu iğnelerin hepsinde lümenlerine sıkıca oturarak epitel hücrelerinin subaraknoid aralığa taşınmalarını önleyecek birer mandren bulunmalıdır. Kabaca, keskin (kesici) uçlu veya künt uçlu olarak gruplanabilirler. Quincke iğne keskin uçludur ve enjeksiyon yerinin uçta olduğu modeldir. Künt uçlu (kalem uçlu) iğnelerin kullanıma girmesi dura ponksiyonu sonrasında ortaya çıkan baş ağrısı olasılığını belirgin şekilde azaltmıştır. Whitacre ve diğer kalem uçlu iğnelerin uçları yuvarlaktır ve enjeksiyon yeri yandadır. Sprotte uzun açıklığı olan ve yandan enjeksiyon yapılan bir iğnedir. Aynı kalınlıktaki iğnelerle karşılaştırıldığında daha fazla BOS akımı sağlama avantajı vardır. Ancak, bu iğnelerde açıklığın distal bölümü subaraknoidde iken (serbest BOS akımı mevcut), proksimal kısmı durayı geçmemiş olabilir ve uygulanan ajanın tam dozu uygun aralığa verilemeyip başarısız blok oluşabilir. Genellikle, iğnenin açıklığı ne kadar küçükse, baş ağrısı insidansı o kadar düşüktür.

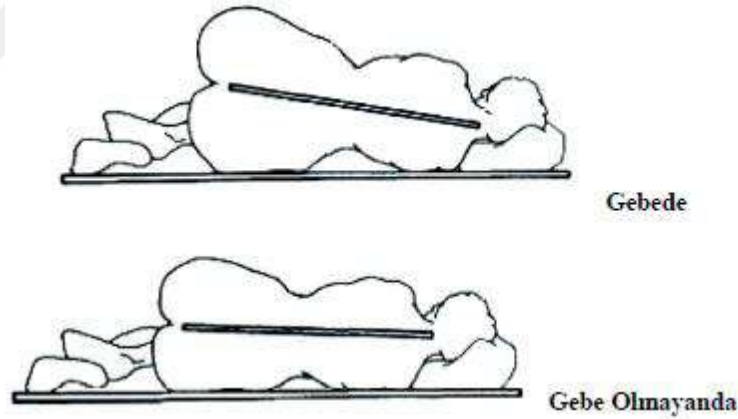
2.3.2.2.1. Blok Seviyesini Etkileyen Faktörler

En önemli belirleyiciler lokal anestezi solüsyonun barisitesi, hastanın enjeksiyon sırasında ve hemen sonrasındaki pozisyonu ve ilaç dozudur. Genel olarak, ilacın dozu ve uygulama seviyesi ne kadar yüksekse, o kadar yüksek anestezi düzeyi elde edilecektir. Dahası, lokal anesteziğin BOS içinde sefale doğru yayılımı, ajanın BOS'a göre görece yoğunluğuna (barisite) bağlıdır. Hiperbarik bir lokal anestezi solüsyon BOS'dan daha yoğun (ağır)'dur, oysa hipobarik bir lokal anestezi solüsyon BOS'dan daha az yoğun (hafif)'dur. Lokal anestezi solüsyonlar glukoz eklenerek hiperbarik, steril su veya fentanil eklenerek hipobarik hale getirilebilir.

Böylece, baş aşağı pozisyonundaki bir hastada, hiperbarik bir solüsyon sefale ve hipobarik bir solüsyon kaudale yönelir. Baş-yukarı pozisyon hiperbarik bir solüsyonun kaudale, hipobarik bir solüsyon ise sefale yerleşir. Benzer şekilde, hasta eğer lateral pozisyonunda kalmaya devam ederse, bir hiperbarik spinal solüsyon dependent (aşağıda kalan) tarafta daha büyük bir etki oluşturacaktır, oysa hipobarik bir solüsyon nondependent (yukarıda kalan) bölgede daha yüksek seviyeye ulaşır. Bir izobarik solüsyon enjeksiyon bölgesinde kalma eğilimindedir. Anestezi ajanlar BOS'la karıştırılarak (en az 1:1 oranında) izobarik hale getirilir. Nöral blokaj seviyesini

etkileyen diğer faktörler enjeksiyon seviyesi, hastanın boyu ve vertebral kolonun anatomisidir.(86)

Gebelikte lumbar lordozda artış meydana gelmesi sonucunda interspinöz mesafe azalır ve bu durum rejyonel anestezi uygulamasını zorlaştırır. Pelvisteki genişlemeden dolayı lateral pozisyonundaki gebelerde baş aşağı tilt oluşur (Şekil 7). Bunun sonucunda lokal anestezikler, özellikle hiperbarik olanlar yukarı doğru subaraknoid yayılım gösterirler. Epidural venlerin genişlemesi ile lumbosakral BOS volümünde azalma meydana gelir (83). Gebelerde spinal korddaki nörotransmitterler, endojen analjezik ve hormonal sistemlerde meydana gelen değişikliklerden dolayı sinirlerin lokal anesteziklerin etkisine daha hassas olduğu ileri sürülmektedir (85). Gebelerde spinal BOS volümünde azalma, lokal anesteziklere artmış duyarlılık, lateral pozisyonunda artmış rostral yayılım ve lomber lordozda artıştan dolayı lokal anestezi ihtiyacı azalmıştır (87).



Şekil 1. Gebelikte pelvik genişleme ve bunun sonucunda oluşan lateral pozisyonunda baş aşağı tilt pozisyonu.

2.3.2.3. Spinal Anestezi Endikasyonları

- Obstetrik cerrahiler, Perianal bölge ameliyatları,
- Lomber vertebra cerrahileri,
- Rektal cerrahiler,
- Perianal bölge ameliyatları,
- Jinekolojik cerrahiler,

- Ürolojik cerrahiler,
- Alt ekstremitte ameliyatları,
- Göbek hattı altındaki bütün ameliyatlarda (83, 88).

2.3.2.4. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları

2.3.2.4.1. Mutlak Kontrendikasyonları

- Hastanın reddetmesi , uyumlu olmaması
- Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon olması
- Koagulopati veya diğer kanama diyetezleri
- İntrakraniyal basıncın yüksek olması
- Ciddi hipovolemi
- Ciddi aort darlığı
- Ciddi mitral darlık(86)

2.3.2.4.2. Rölatif Kontrendikasyonları

- Önceden mevcut nörolojik defisit
- Demiyelinizan lezyonlar
- Stenotik kalp kapağı hastalığı
- Sol ventrikül dışakımı obstrüksiyonu (hipertrofik obstrüktif kardiomyopati)
- Ciddi spinal deformite
- Sepsis
- Kooperasyon kurulamayan hasta

2.3.2.5. Spinal Anestezik Ajanlar

Geçmişte spinal anestezi için çeşitli lokal anestezikler kullanılırken günümüzde sadece bir kaç ajan kullanımdadır. Sadece prezervatifsiz lokal anestezik solüsyonlar kullanılır. Vazokonstriktörlerin (a-adrenerjik agonistler, 0,1-0,2 mg epinefrin) ve opioidlerin eklenmesi spinal anestezinin kalitesini artırır ve/veya

süresini uzatır. Vazokonstriktörler BOS'tan lokal anesteziğin emilimini geciktirir ve zayıf spinal analjezik özellikleri olabilir. Opioidler ve klonidin de subaraknoid boşluğun hem kalitesini hem de süresini arttırmak için benzer şekilde spinal analjeziklere eklenebilir. Hiperbarik bupivakain ve tetrakain spinal anestezide en sık kullanılan iki ajandır. Her ikisinin de etkisi göreceli olarak yavaş başlar (5-10 dk) ve uzun bir etki süresi (90-120 dk) vardır. Her iki ajan da benzer duyu seviyelerde blok oluşturursa da, spinal tetrakainle bupivakainin eşdeğer dozu ile oluşandan daha fazla motor blok gelişir. Spinal bupivakaine epinefrin eklenmesi etki süresini sadece orta derecede artırır. Buna karşılık, epinefrin tetrakain anestezisinin süresini %50den fazla uzatabilir. Fenilefrin de tetrakain anestezisinin süresini uzatır, fakat bupivakainle spinal blok üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Spinal anestezide ropivakain de kullanılmıştır, fakat bu ajanla deneyim oldukça sınırlıdır. Lidokain ve prilokainin etkileri göreceli olarak hızlı (3-5 dk) başlar ve kısa (60-90 dk) sürer. Etkileri vazokonstriktörlerle sadece orta derecede uzar. Lidokain spinal anestezisi dünyada yaygın olarak kullanılsa da, bazı uzmanlar geçici nörolojik semptomlar ve kauda ekuina sendromu (KES) nedeniyle bu ajanı artık kullanmamaktadır. **“Başarısız” bir ilk bloktan sonra tekrarlanan lidokain dozlarından kaçınılmalıdır.** Gerçekten, lokal anesteziğin kötü dağılımı, lokal anestezinin yeterli bir BOS konsantrasyonuna rağmen başarısız spinal anestezide yol açabilir.

2.3.2.6. Spinal Anestezinin Komplikasyonları

2.3.2.6.1. Blok Sırasında Görülen Komplikasyonlar

- Başarısız spinal anestezi
- Yüksek ya da total spinal blok
- Kardiyak arrest
- Solunum arresti
- Hipotansiyon
- Bulantı-kusma
- Bradikardi (83, 87, 88).

2.3.2.6.2. Blok Sonrası Görülen Komplikasyonlar

- Baş ağrısı
- Menenjit veya menengismus
- Nörolojik sekeller
- İdrar retansiyonu
- Sırt Ağrısı
- Kauda Equina Sendromu
- Spinal hematoma
- Anterior Spinal Arter Sendromu
- Enfeksiyon

2.3.2.7. Epidural Anestezi

Sezaryen için epidural anestezi genellikle, gerektiğinde anesteziye ekleme yapılmasına olanak sağlayan ve postoperatif opioid uygulaması için mükemmel bir yol oluşturan bir kateter kullanılarak gerçekleştirilir. Bir negatif test dozundan sonra, sistemik lokal anestezi toksisite riskini azaltmak için 5 mL artışlar halinde total 15-25 mL lokal anestezi yavaşça enjekte edilir. 50-100 mcg fentanil veya 10-20 mcg sufentanil ilavesi bloğun şiddetini artırır ve yeni- doğan sonuçlarını olumsuz şekilde etkilemeksizin süresini uzatır. Bazı anestezi uzmanları lokal anestezi solüsyonlara (1 mEq/10 mL lidokain) sodyum bikarbonat (%7.5 veya %8.4 solüsyon) da ekleyerek noniyonize serbest baz konsantrasyonunu arttırmak suretiyle daha hızlı bir başlangıç ve epidural anestezinin daha hızlı yayılmasını sağlar. Eğer duyu seviyesi düşmesine bağlı ağrı gelişirse, T4 duyu seviyesini sürdürmek için 5 mL artışlarla ilave lokal anestezi verilir. Bebeğin doğumundan önce “yamalı” anestezi 10-20 mg intravenöz ketamin 1-2 mg midazolam veya %30 nitroz oksit kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Doğumdan sonra, aşırı sedasyon ve şuur kaybından kaçınmak koşuluyla intravenöz opioid ilavesi de yapılabilir. Görünüşte yeterli olduğu düşünülen duyu seviyesine rağmen ağrı tolere edilemezse ve bu yöntemlere yanıt alınamazsa, endotrakeal entübasyonlu genel anestezi gerekir. Bulantı intravenöz 4 mg ondansetron gibi bir 5-HT₃-reseptör antagonisti ile tedavi edilebilir.

Cerrahinin bitiminde epidural morfin (5 mg) postoperatif dönemde 6-24 st mükemmel ağrı kontrolü sağlar. Bazı çalışmalarda epidural morfini izleyen 2-5 günde tekrarlayan herpes simpleks labialis insidansında bir artış (%3.5-30) olduğu bildirilmiştir. Postoperatif analjezi 25-75 mcg/st fentanil veya 5-10 mcg/st sufentanil, yaklaşık 10 mL/st hacim hızında devamlı epidural anestezi ile de sağlanabilir. 2 mg epidural butorfenol da etkin postoperatif ağrı kontrolü sağlar fakat belirgin somnolans sık görülen bir yan etkidir.(86)

2.3.2.8. Kombine Spinal-Epidural Anestezi

Sezaryen seksiyo için, epidural kateterin fleksibilitesiyle, spinal anestezinin hızlı, güvenilir, güçlü blokajını birleştirir. Kateter ayrıca anesteziik maddenin eklenmesine olanak sağlar ve postoperatif analjezi için kullanılabilir. Daha önce bahsedildiği gibi, epidural olarak verilen ilaçlar dikkatle ve titre edilerek uygulanmalıdır, çünkü spinal iğne tarafından açılan dural delik epidural ilaçların BOS'a girişini kolaylaştırır ve etkilerini artırır.(86)

3. MATERYAL METOD

Bu prospektif randomize plesebo kontrollü çift kör çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi etik kurul onayı ve hastaların yazılı onamı alındıktan sonra ASA I-II, ≥ 34 . gestasyon haftasında olan spinal anestezi altında Pfannenstiel insizyonla sezaryen ameliyatı geçirecek 18-50 yaşında 150 gebe kadın üzerinde planlandı. Çalışma aynı zamanda ClinicalTrials.gov adresinde NCT04856735 numarasıyla kayıtlıdır.

Nöroaksiyel anestezi yapılmasının kontrendike olduğu, çalışmada kullanılacak ilaçlara karşı allerjisi olanlar, BMI >35 kg/m², diabet, preeklamsi, kardiovasküler hastalığı, kronik ağrısı ve nöropatik ağrısı olanlar, intraoperatif ağrı nedeniyle operasyonda opioid verilenler, spinal anestezinin başarısız olup genel anesteziye geçilen hastalar, operasyon sırasında aşırı kanaması, uterus atonisi olanlar, infiltrasyon yapılacak olan dren bölgeye yerleştirilenler, spinal anestezi istemeyen, VAS'ı anlayamayan, uyuşturucu bağımlılığı öyküsü ve psikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyondan önce, hastalara çalışmanın prosedürü, amacı, VAS'ın ne olduğu ve postoperatif dönemde nasıl kullanılacağı açıklandı. Hastalar ameliyattan sonra herhangi bir zamanda ağrı hissedерlerse analjezik isteyebilecekleri konusunda bilgilendirildi.

Hastaya operasyon odasına geldiğinde 20 numara branül kullanılarak intravenöz (iv) damaryolu açıldı ve elektrokardiyogram (EKG), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ve non-invaziv kan basıncından oluşan rutin monitörizasyon yapıldı. Cilt steril olarak hazırlanıp, %2'lik lidokain ile lokal infiltrasyon yapıldıktan sonra, hastalara oturur pozisyonda L3-L4 veya L4-L5 aralığından ve orta hattan, spinal anestezi uygulandı. 7mg izobarik bupivakain+15 µcg fentanil içeren solüsyon, 30 saniye içinde spinal aralığa verildi. İşlem bittikten sonra hastalar hemen 15° sola eğim olacak şekilde sağ kalçasının altına yükseklik konularak supin pozisyona alındı. Hastaların soğuk duyu kaybı ile kontrol edilen sensoryal blok seviyeleri T4'e ulaştığında operasyon başlatıldı. Tüm olgularda, cerrahi Pfannenstiel insizyonu ile

gerçekleştirildi. Hipotansiyon, sistolik kan basıncının bazal değerin %20 altına düşmesi olarak tanımlandı. Hipotansiyon meydana geldiğinde, tansiyon başlangıç değerine gelene kadar efedrin (başlangıç dozu 10 mg, intravenöz) ve hızlı kolloid veya kristaloid infüzyonu ile tedavi edildi. Hipotansiyonun devam etmesi veya tekrarlaması durumunda, vazopresör tedavisi her 1 dakikada bir tekrarlandı. Bradikardi kalp hızının 50 atım/dk olması olarak tariflendi ve bu durumda 1mg iv atropin verildi.

Hastalar randomize olarak Grup IPLA, Grup LWI ve Grup C olmak üzere 3 eşit gruba ayrıldı. Bunun için bilgisayarlı rastgele sayılar tablosu kullanıldı. Çalışma ilaçları, çalışmadan haberi olmayan veya çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde yer almayan bir anestezi uzmanı tarafından steril bir şekilde hazırlandı.

Grup IPLA'ya, yenidoğan ve plasentanın doğumundan sonra, uterus dışarı alınarak kapatılıp, pelviste biriken kan, cerrahi havlularla dikkatlice silinip, hemostaz tam olarak sağlandıktan sonra, 10 cc %0.5'lik bupivakain +10 cc %2 lidokain içeren toplam 20 ml solüsyon ve 20 ml salin içeren 2 enjektör steril olarak hazırlanarak cerraha verildi. Bupivakain ve lidokain içeren 20 ml solüsyon parietal periton veya fasyanın kapatılmasından önce uterusun dört bir kadranına 5'er mL damlatılarak uterin peritoneal bölgeye verildi. Parietal periton tabakası, cerrahın tercihine göre sütüre edildi veya açık bırakıldı. 20 ml salin içeren solüsyon ise operasyon bitiminde cilt kapatılmadan önce insizyon yerine LWI şeklinde subkutan olarak uygulandı.

Grup LWI'ye ise 20 ml'lik salin içeren solüsyon uterusun dört bir kadranına 5'er ml, bupivakain ve lidokain içeren 20 ml solüsyon ise operasyon bitiminde cilt kapatılmadan önce insizyon bölgesine LWI şeklinde subkutan olarak uygulandı.

Grup C'ye de, steril şekilde hazırlanan 20 ml salin içeren iki enjektörden biri, uterin peritoneal bölgeye, diğeri ise LWI şeklinde insizyon bölgesine uygulandı.

Çalışma tasarımı, araştırmanın başlamasından önce kadın doğum uzmanlarıyla bir toplantıda tartışılarak standardize edildi. Çalışma, çalışma ilaçlarını uygulayan kişi hangi ilacı uyguladığını ve sonuçları değerlendiren kişi de hangi grubu değerlendirdiğini bilmediğinden kör olacak şekilde dizayn edildi.

Randomizasyondan istatistiksel analizlerin tamamlanmasına kadar hasta, sorumlu anestezi uzmanı ve veri toplamaktan sorumlu araştırmacı grupların içeriğinden haberdar değildi.

Operasyon bitmeden 30 dk önce hastalara Parasetamol 1g ve Deksketoprofen 50 mg intravenöz olarak uygulandı. Operasyondan sonra da tüm hastalara 24 saat boyunca 6 saatte bir 15mg/kg dan parasetamol ve 12 saatte bir ise 50 mg deksketoprofen ile multimodal analjezi uygulandı. Operasyon bitiminde hastalara iv PCA başlandı. 10dk kilitli kalma süresi ayarlanarak 25µg fentanil iv bolus $VAS \geq 30$ olduğunda uygulandı.

Hareketle ve dinlenme sırasındaki ağrı, visual analog skoru (VAS) (0-100) kullanılarak değerlendirildi.

Mide bulantısı ve kusma 0 ila 3 arası bir ölçekle değerlendirildi:

0 =bulantı veya kusma yok

1=tedavi gerektirmeyen hafif derecede bulantı

2= tedaviye yanıt veren orta derecede bulantı

3= tedaviye yanıt vermeyen şiddetli bulantı veya kusma.

Kaşıntı da 0 ila 3 arasında bir ölçekte derecelendirildi:

0=kaşıntı yok

1= tedavi gerektirmeyen hafif derecede kaşıntı

2= tedaviye cevap veren orta derecede kaşıntı

3= tedaviye yanıt vermeyen şiddetli kaşıntı.

Bu değerlendirmeler intratekal anesteziden sonraki 2.,12., ve 24.,saatlerde yapıldı. Bulantı ve kusma olması durumunda, 4 mg iv ondansetron uygulanması ve gerekirse 8 saatte bir tekrarlanması, kaşıntı durumunda ise , 10mg'lık bir setirizin tablet ile tedavi edilmesi planlandı.

Hastaların yaş, kilo, boy, BMI, gebelik haftası, operasyon süresi, ilk analjezik ihtiyaç zamanı, (Spinal anestezi yapılmasından ilk fentanil ihtiyacına kadar geçen süre), postoperatif ilk 24 saatteki toplam fentanil tüketimi, IV fentanil gerektirmeyen hasta sayısı, ilk ambulasyon zamanı, bağırsak hareketlerinin geri dönüş zamanı, yara yerinde lokal inflamasyon, ameliyattan 24 saat sonra 5'li Likert ölçeği ile değerlendirilen hasta memnuniyeti (mükemmel, çok iyi, iyi, kötü ve çok kötü) kaydedildi.

Bu tez çalışmasındaki amacımız, SA altında elektif sezaryen uygulanan kadınlarda LWI ve IPLA uygulamalarının postoperatif analjezi üzerine olan etkinliğini karşılaştırmaktı.

Primer amacımız, postoperatif 24.saatte hareket sırasındaki ağrı skorları idi. Sekonder amacımız, ilk analjezik ihtiyaç zamanı, postoperatif 2.,12. Ve 24. Saatlerdeki istirahat ve hareket halindeki maternal ağrı skorları, postoperatif ilk 24 saatteki toplam fentanil tüketimi, iv fentanil gerekmeyen hasta sayısı, bulantı, kusma ve kaşıntı insidansı, ilk ambulasyon zamanı, bağırsak hareketlerinin geri dönüşü, yara yerinde lokal inflamasyon, operasyondan 24 saat sonraki hasta memnuniyeti (5'li Likert ölçeği mükemmel, çok iyi, iyi, kötü ve çok kötü) idi.

Kontrol grubunda VAS skoru 25 ± 15 mm (ort $\pm$ std) ve çalışma grubunda ise VAS skoru (ort $\pm$ std) 17 ± 15 (effect size=0,569) kabul edildiğinde bu değerler arasındaki farkın %80 power ve %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için her bir grupta 50 hastanın çalışmaya dahil edilmesi G*power programı ile hesaplanmıştır (15) .

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı.

Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk-W testi ve Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı.

İkiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı.

ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı.

Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı.

İkiden fazla bağımlı grup değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda Repeated Measures ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Friedman testi kullanıldı.

Repeated Measures testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı.

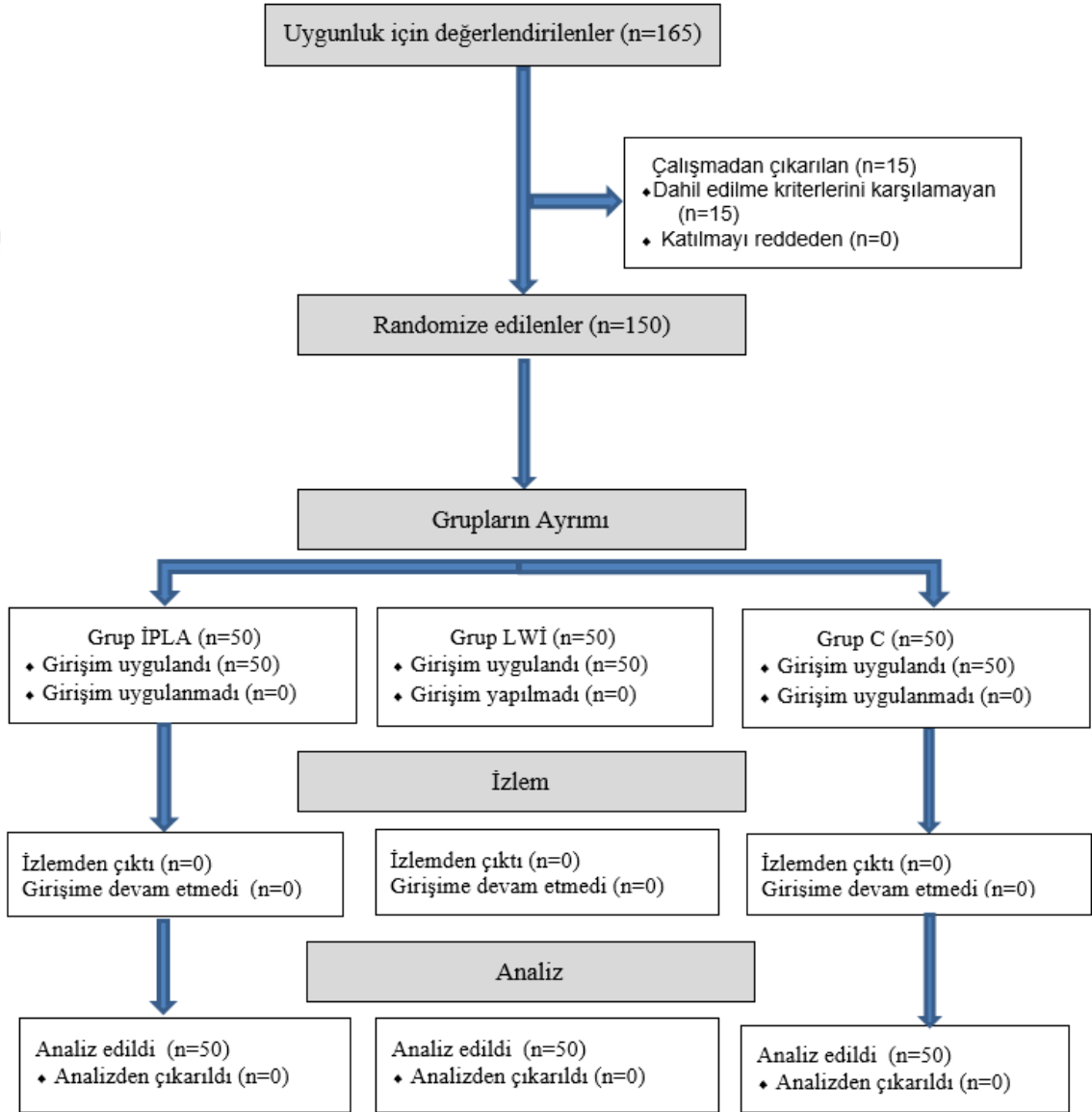
Friedman testi sonrası post-hoc testler için Friedman 2-way ANOVA by ranks (k samples) testi kullanılarak yapıldı.

Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

165 hasta değerlendirilerek çalışmaya alındı. Bunlardan 15 tanesi dren konduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma her grupta 50 hasta olmak üzere toplam 150 hasta ile tamamlandı.



Şekil 2. CONSORT akış şeması

1. Demografik Veriler

Hastaların demografik bulgularına ait veriler Tablo 1’de gösterilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet, ağırlık, boy, BMİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Hastaların yaşları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.04$). Bu farklılık grup LWİ ve Grup C arasında idi.

Tablo 1. Demografik Veriler

	Grup LWİ (n=50)		Grup İPLA (n=50)		Grup C (n=50)		p	post-hoc
	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)		
Yaş (yıl)	29,10±5,61	28 (20-41)	30,20±5,61	29 (20-43)	31,76±5.08	31,50 (24-50)	0.04 ^{¶*}	1-3
Kilo (kg)	77,22±9,11	75 (58-100)	77,06±9,96	78 (50-95)	75,42±9,28	75 (58-96)	0.57 [€]	
Boy (m)	1,62± 0,06	1,62 (1,50-1,75)	1,62±0,05	1,60 (1,51-1,72)	1,61±0,06	1,60 (1,50-1,75)	0.690 [€]	
BKİ (kg/m ²)	29,47± 3.50	29.22 (22.10-35.3)	29.54±3.66	30.04 (19.53-35.1)	29.09±3.34	29.05 (20.8-37.1)	0.653 [¶]	

Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C- Kontrol grubu.

[¶]Kruskal Wallis test istatistik değeri [€]ANOVA test istatistik değeri * $p<0.05$

2. Operatif- Postoperatif Veriler

Cerrahi süre, ilk analjezik ihtiyaç zamanı, ilk ambulasyon ve bağırsak hareketlerinin geri dönüş zamanı ile ilgili veriler Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2. Operatif- Postoperatif Veriler

	Grup LWİ (n=50)		Grup İPLA (n=50)		Grup C (n=50)		P
	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	
Operasyon süresi (dk)	47±10.35	45 (30-60)	50.70±9.53	50 (30-75)	50.5±10.06	50.00 (25-60)	0.121 ^φ
Analjezi süresi (dk)	189.0±63.64	180 (60-360)	183.60±59.89	180 (60-360)	203.20±66.47	180 (20-360)	0.249 ^φ
Ambulasyon zamanı (h)	7.44± 2.61	7.00 (4.00-20.00)	7.50±2.52	6.50 (4.00-18.00)	7.04±1.98	6.00 (3.00-16.0)	0.683 ^φ
Bağ. Hareketleri (h)	7.78± 3.55	8.00 (2.00-22.00)	7.86±3.97	6.50 (3.00-21.00)	7.10±3.62	6.50 (2.00-18.0)	0.395 ^φ

Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C- Kontrol grubu

^φKruskal Wallis test

3. Postoperatif VAS Skorlarına İlişkin Veriler

Hastaların postoperatif 2., 12. ve 24. Saatteki istirahat ve hareket sırasındaki VAS skorları tablo 3-4 ve grafik 1-2 de gösterilmiştir.

Postoperatif 2., 12. ve 24. Saatte istirahat sırasındaki VAS skorları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Grup LWİ, Grup İPLA ve Grup C’de postoperatif 2.,12. Ve 24. Saatlerdeki istirahat sırasında değerlendirilen VAS skorlarının zamanla değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p=0.008$, $p<0.001$, $p=0.002$). Bu anlamlı farklılık tüm gruplarda 2.-12. Saat ve 2.-24. saatler arasında idi.

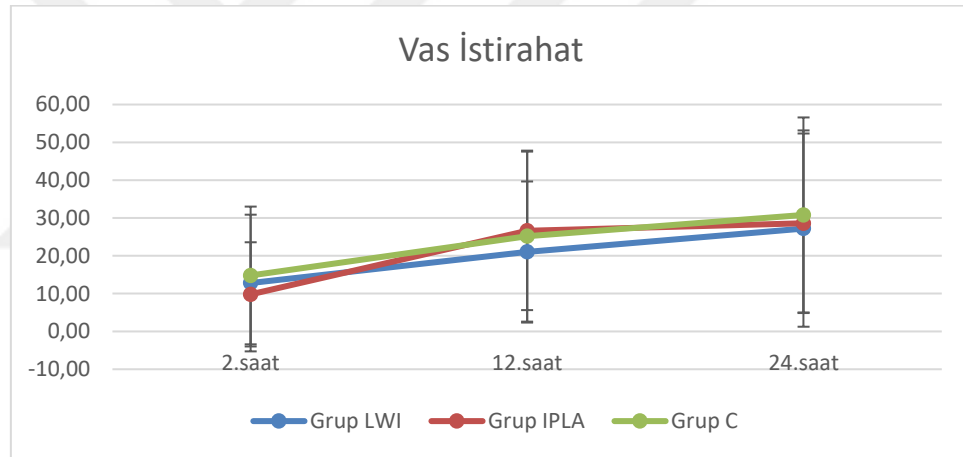
Tablo 3. İstirahat VAS Skorları

	Grup LWİ (n=50)		Grup İPLA (n=50)		Grup C (n=50)		P
	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	
2.saat	12.8±18.1	10 (0-100)	9.8±13.8	0 (0-50)	14.8±18.2	10 (0-70)	0.314 [¶]
12. saat	21.0±18.7	20 (0-100)	26.6±21.0	20 (0-90)	25.2±22.6	20 (0-80)	0.343 [¶]
24. saat	27.2± 26.0	20 (0-100)	28.6±23.7	20 (0-90)	30.8±25.8	30 (0-80)	0.735 [¶]
P	0.008 ^{¥*}		0.000 ^{¥*}		0.002 ^{¥*}		
Post-hoc	2-12,2-24		2-12,2-24		2-12,2-24		

Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C: Kontrol grubu

[¶]Kruskal Wallis test

[¥]Friedman test *p<0.05



Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C- Kontrol grubu

Grafik 1. İstirahat VAS Skorları

Hareketle 2. Saatteki VAS skorları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0.047$). Gruplar arasında 2. saatteki bu anlamlı farklılık grup İPLA ve Grup C arasında idi. Grup LWİ ile Grup C arasında ve Grup LWİ ile Grup İPLA arasında ise bu açıdan anlamlı bir fark yoktu.

Postoperatif 12. ve 24. saatlerdeki hareket sırasındaki VAS skorları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$).

Grup LWİ, Grup İPLA ve Grup C’de postoperatif 2.,12. Ve 24. Saatlerdeki hareket sırasında değerlendirilen VAS skorlarının zamanla değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Bu anlamlı farklılık tüm gruplarda 2.-12. Saat ve 2.-24. saatler arasında idi.

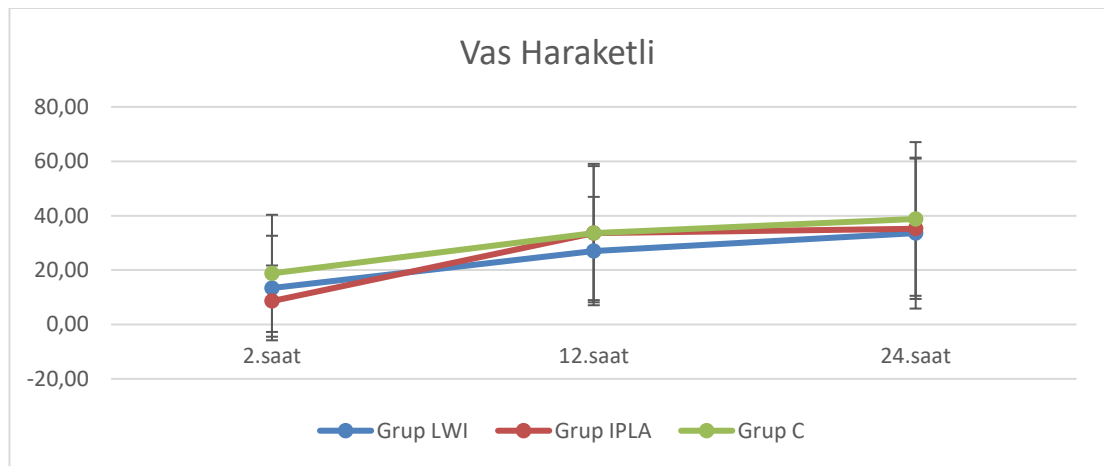
Tablo 4. Hareketle VAS Skorları

	Grup LWİ(n=50)		Grup İPLA (n=50)		Grup C(n=50)		P	Post-hoc
	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)		
2.saat	13.4±19.2	10 (0-100)	8.6±13.1	0 (0-50)	18.8±21.5	10 (0-80)	0.047*	2-3
12. saat	27.0±19.9	20 (0-100)	33.6±25.5	30 (0-100)	33.6±24.6	30 (0-90)	0.318	
24. saat	33.6± 27.8	30 (0-100)	35.2±25.8	30 (0-90)	38.8±28.3	40 (0-90)	0.642	
P	0.000 [§]		0.000 [§]		0.000 [§]			
Post-hoc	2-12,2-24		2-12,2-24		2-12,2-24			

Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C: Kontrol grubu

Kruskal Wallis test * $p<0.05$

Friedman test [§] $p<0.05$



Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C- Kontrol grubu

Grafik 2. Hareketle VAS Skorları

Tablo 5. VAS Skoru Farklarının Grup Kıyaslaması

		Grup LWİ (n=50)		Grup İPLA (n=50)		Grup C (n=50)		P
		Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	
İstirahatte	2-12	-08,2±19,1	-10 (-80-30)	-16,8±24,4	-20 (-90-30)	-10,4±26,9	-5 (-80-70)	0,226
	2-24	-14,4±29,6	-10 (-70-40)	-18,8±27,6	-20 (-90-30)	-16,0±28,2	-10 (-80-60)	0.761
Hareketle	2-12	-13,6± 21,8	-10 (-90-30)	-25,0±27,7	-25 (-100-20)	-14,8±30,9	-10 (-90-70)	0.114
	2-24	-20,2±29,7	-15 (-80-30)	-26,6±28,1	-20 (-90-10)	-20,0±31,4	-15 (-90-50)	0,525

Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C Kontrol grubu
Kruskal Wallis test

Zamanlara göre VAS skoru farklarının gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir. İstirahat sırasında ve hareketle, postoperatif 2.-12., 2.-24. ve 12.-24. saatler arasında VAS skoru değişiminde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$).

4. Postoperatif Opioid Tüketimi ve İlk Analjezik İhtiyaç Zamanına İlişkin Veriler

Postoperatif 24. saatteki toplam fentanil tüketimi ve ilk analjezik ihtiyaç zamanına ait veriler Tablo 9'da gösterilmiştir. Bu özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 6. Postoperatif Opioid Tüketimi ve İlk Analjezik İhtiyaç Zamanına İlişkin Veriler

	Grup LWİ (n=50)		Grup İPLA (n=50)		Grup C(n=50)		P
	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	Mean±SD	Med (Min-Max)	
Fentanil tüketimi (mcg)	402.50±447.0	325 (50-3225)	380.50±205.49	337.50 (75-900)	350.0±154.53	325.0 (50-675.0)	0.882
Analjezi süresi	189±63.64	180 (60-360)	183.60±59.89	180 (60-360)	203.20±66.47	180 (20-360)	0.249

Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C: Kontrol grubu
Kruskal Wallis test

5. İntraoperatif Komplikasyonlar

İntraoperatif hipotansiyon ve bradikardi insidansı ile efedrin ve atropin kullanımı Tablo 7’de gösterilmiştir. Bu açıdan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır ($p > 0.05$)

Tablo 7. İntraoperatif komplikasyonlar

	Grup LWİ n:50	Grup İPLA n:50	Grup C n:50	ki-kare	p
Hipotansiyon	%20,4 (10/39)	%16,0 (8/42)	%24,0 (12/38)	0,998	0,607
Bradikardi	%2,0 (1/49)	%4,0 (2/48)	%2,0 (1/49)	0,680	1,000
Efedrin	%22,0 (11/39)	%18,0 (9/41)	%24,0 (12/38)	0,556	0,757
Atropin	%2,0 (1/49)	%4,0 (2/48)	%2,0 (1/49)	0,680	1,000

Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C- Kontrol grubu. Ki-kare testi

Postoperatif 2.,12. ve 24. saatlerde, hastaların hiçbirinde bulantı, kusma ve kaşıntıya rastlanmadı.

6. Postoperatif Hasta Memnuniyeti

Postoperatif 24. saatte 5li likert ölçeğine göre (mükemmel, çok iyi, iyi, kötü ve çok kötü) değerlendirilen hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.04$). Bu fark Grup LWİ ile Grup C arasında idi. Hasta memnuniyeti açısından Grup LWİ ile Grup İPLA ve Grup İPLA ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 8. Postoperatif Hasta Memnuniyeti

		Grup LWİ (n=50)	Grup İPLA (n=50)	Grup C (n=50)	P	Post- hoc
Hasta Memnuniyeti	Mükemmel, çok iyi, iyi	43 (%86)	37 (%74)	32 (%64)	0.04*	LWİ-C
	Kötü, çok kötü	7 (%14)	13 (%26)	18 (%36)		

Grup LWİ: yara yeri infiltrasyonu, Grup İPLA: İntraperitoneal lokal anestezi, Grup C: Kontrol grubu

Ki- kare $p^*<0.05$

5. TARTIŞMA

Alt segmental sezaryen sonrası postoperatif ağrı, herhangi bir abdominal ameliyatta olduğu gibi, değişik seviyelerde yer alan nosiseptörlere bağlıdır. Bunlar; peritoneal seviyede bulunan majör visseral ağrı lifleri, muskulofasiyal ve yüzeysel seviyede bulunan subkutan dokunun ve cildin ağrısını taşıyan somatik ağrı lifleridir. Bu konuyu ele almak için kullanılan çeşitli analjezik modaliteler olsa da, tatmin edici bir analjezi sağlamak için sıklıkla multimodal analjezik teknik kullanılır.

Lokal anesteziklerin doğrudan intraperitoneal boşluğa verilmesi yöntemi ilk olarak 1951 yılında Griffin tarafından tanımlanmıştır(89). IPLA'nın çeşitli mekanizmalarla etkili olduğu varsayılmıştır. Bunlardan biri IPLA'nın peritonda sonlanan serbest afferent sinir liflerini bloke etmesidir. Lokal anesteziğin peritoneal kaviteden sistemik absorpsiyonu da nosisepsiyonun azalmasında rol oynayabilir. Lokal anestezi peritona bolus damlatıldıktan kısa bir süre sonra sistemik dolaşımda saptanabilir. Lokal anesteziklerin antiinflamatuvar etkileri olduğu da bilinmektedir. Bu kanıt akılda tutularak cerrahların ve anesteziistlerin, IPLA'yı multimodal analjezinin bir parçası olarak değerlendirmeleri beklenmektedir(90).

Bu prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışma SA altında sezaryen operasyonu geçiren gebelerde İPLA ve LWİ uygulamasının postoperatif ağrı skorları üzerine olan etkilerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Cerrahi bitiminde İPLA uygulanan hastalarda postoperatif 2. saatte hareket sırasında değerlendirilen VAS skorlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulduk. Grup LWİ ile Grup C arasında ve Grup LWİ ile Grup İPLA arasında ise bu açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Grup LWİ, Grup İPLA ve Grup C'de istirahat ve hareket sırasında değerlendirilen VAS skorlarının zamanla değişimleri karşılaştırıldığında postoperatif 2.-12. Saat ve 2.-24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

Patel ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan randomize çift kör bir çalışmada; spinal anestezi altında elektif sezaryen geçiren 193 hasta randomize bir şekilde lidokain ve plasebo olarak 2 gruba ayrılmış. Operasyon bitiminde, lidokain grubundaki hastalara 20 ml %2 lidokain ve 1:200000 epinefrin, plasebo grubundaki

hastalara 20 ml normal salin uterin peritoneal bölgeye instile edilmiş. Operasyon sonunda 30 mg ketorolak IV ve 1300 mg asetaminofen rektal uygulanmış. Sonrasında 48 saat boyunca her 8 saatte bir oral 50 mg diklofenak ve 6 saatte bir 1000 mg asetaminofen verilmiş. Hastalara post-op ilk 24 saatte şiddetli ağrı durumunda her 5 dakikada bir 2 mg morfin IV uygulanmış. Post-op 2.,24.,48. saatlerde istirahat ve hareketle VAS skorları, ve anne memnuniyeti kaydedilmiş. Post-op 2. saatte hem istirahatte hem de hareket halinde ağrı skorları lidokain grubunda daha düşük bulunurken maternal VAS memnuniyet skoru açısından her iki çalışma grubu arasında fark bulunamamış (68). İPLA'nın multi modal analjezinin bir komponenti olarak uygulanmasının postoperatif erken dönemde ağrı skorlarını düşürmesi çalışmamızdaki sonuçlarla benzerdir. Fakat anne memnuniyeti açısından çalışmamızda LWİ grubunda kontrol grubuna göre küçük de olsa istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. İPLA grubu ile kontrol grubu ve İPLA ile LWİ arasında böyle bir fark tespit edilememiştir. Bu çalışmada lokal anestezi ajanı olarak lidokain+epinefrin kombinasyonu kullanılırken; çalışmamızda hızlı etki başlangıcı ve daha uzun süreli etkinlik elde etmek için lidokain+bupivakain kombinasyonu kullanıldı. Fakat bu kombinasyonlara rağmen her iki çalışmada da post-op 24 ve 48. saatlerdeki VAS skorlarında anlamlı bir fark bulunamadı.

Şahin ve ark. tarafından 2010 yılında, intraperitoneal lidokain insitilasyonunun sezaryen sonrası ağrı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan randomize çift kör bir çalışmada, sezaryen endikasyonu olan 370 gebe, spinal anestezi altında paryetal periton kapatılarak opere edilmiş. Tüm hastalarda visseral periton açık bırakılmış. Hastalar randomize bir şekilde kontrol ve lidokain grubu olarak 2'ye ayrılmış. Lidokain grubuna 10ml %2 lidokain içeren solüsyon, kontrol grubuna da 10ml %0.9 steril salin intraperitoneal instilasyon şeklinde uygulanmış. Hastalara postoperatif ilk 36 saat 6 saatte bir 1 gr intravenöz asetaminofen uygulanmış. İlk 72 saat boyunca rektal 10 mg ibuprofen ve ardından her 4 ila 6 saatte bir 400 mg oral olarak verilmiş. Şiddetli ağrı durumunda 2 mg intravenöz morfin kullanılmış. Postoperatif 1. ve 15. günlerde ağrı skorları kaydedilmiş. Postoperatif 1. günde kontrol grubunda, lidokain grubuna göre VAS skorları daha yüksek bulunmuş fakat postoperatif 15.günde 2 grupta da eşitlenmiş(91). Bu çalışmada kullanılan lokal

anestezik miktarı çalışmamızdakinden daha düşük olduğu halde İPLA uygulamasının postoperatif 24. saatte VAS skorlarını düşürdüğü sonucuna varılırken çalışmamızda 20 ml lidokain+ bupivakain karışımı uygulanmasına rağmen post-op 24. saatteki VAS skorlarında anlamlı bir fark tespit edilemedi. Bu farkın mevcut çalışmada tüm vakalarda periton kapatılmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Marks ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan, jinekolojik laparoskopik cerrahide İPLA kullanımının postoperatif ağrı üzerine etkisini değerlendiren 7 çalışmanın meta analizinde; postoperatif 1 ila 2. saatler ve 4 ila 6. saatlerde değerlendirilen VAS skoru İPLA kullanılan grupta plaseboya göre daha düşük bulunmuş. 24. saatte ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamış. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde İPLA grubunda 2. Saatte hareketle değerlendirilen VAS skoru daha düşük bulunmuş, 12. ve 24. Saatteki VAS skorundaysa anlamlı bir farklılık bulunamamıştır(10). Çalışmamızda 4-6. saatlerde herhangi bir değerlendirme yapılmadığından bu saatlerdeki VAS skorları açısından bir karşılaştırma yapılamadı.

LA ile yara infiltrasyonu, CD sonrası ağrı için somatik analjezi sağlamanın basit bir yöntemidir. CD için tek doz yara infiltrasyonunun etkilerini araştıran çalışmalar; kullanılan LA'lar, hacimler ve konsantrasyonlar açısından heterojendir.

Çalışmamız sonucunda postoperatif 24. Saatte 5 li likert ölçeğine göre değerlendirilen hasta memnuniyeti, küçük bir farkla olsa da kontrol grubuna göre LWİ grubunda daha yüksek bulundu. Hasta memnuniyeti açısından Grup LWİ ile Grup İPLA ve Grup İPLA ile Grup C arasında ise anlamlı fark yoktu.

Demiraran ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan randomize, çift kör bir çalışmada genel anestezi altında elektif sezaryen planlanan 90 hasta; plasebo grubu, levobupivakain grubu ve tramadol grubu şeklinde 3 gruba ayrılmış. Operasyon bitiminde insizyon hattı boyunca subkutan olarak plasebo grubuna 20 ml %0.9 salin solüsyonu, levobupivakain grubuna 20 ml %0.25 levobupivakain ve tramadol grubuna %0.9 salin çözeltisi içinde 1.5 mg/kg tramadol 20 mL ile lokal yara infiltrasyonu uygulanmış. Tüm hastalara postoperatif tramadol içeren PCA uygulanmış. Postoperatif 15. dakikada, VAS değerleri tramadol ve levobupivakain grubunda,

plasebo grubundan daha düşükken, gruplar arasında 2, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24. saatlerde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bulantı, kusma, kaşıntı gibi yan etkiler açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(92). Biz de çalışmamızda bu çalışmayla benzer şekilde postoperatif 2., 12. ve 24. saatlerdeki VAS skorlarında ve yan etki insidansında diğer gruplarla karşılaştırıldığında LWİ grubunda anlamlı bir fark bulamadık.

Corsini ve ark tarafından 2012 yılında yayınlanan plasebo kontrollü, randomize çift kör bir çalışmada spinal anestezi altında sezaryen operasyonu geçiren 140 hasta randomize olarak 2 gruba ayrılmış. Grup L'ye 30ml %0.5 levobupivakain ve Grup P'ye 30ml salin operasyon bitiminde insizyon yerine subkutan infiltrasyon şeklinde uygulanmış. Tüm hastalara operasyon bitiminde ve sonraki ilk 24 saatte 6 saatte bir 1gr parasetamol İV uygulanmış. Şiddetli ağrı durumunda kullanılmak üzere morfin içeren PCA uygulanmış (1 mg bolus, on dakika kilitli kalma süresi maksimum doz 20 mg/4 saat olacak şekilde). Postoperatif ilk 24 saatte 6., 8., 12., ve 24. saatlerdeki morfin tüketimi karşılaştırılmış. Grup L'de plasebo grubuna göre postoperatif 6., 8., ve 12., saatlerdeki morfin tüketiminin daha az olduğu 24. saatte herhangi bir fark olmadığı bulunmuş(93). Bizim çalışmamızda saatlik opioid tüketimi ayrıca kaydedilmedi fakat bu çalışmayla benzer şekilde postoperatif 24 saatlik toplam opioid tüketimi açısından LWİ grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Shaman Bhardwaj ve ark tarafından 2017 yılında yapılan randomize çift kör çalışmada spinal anestezi altında sezaryen geçiren 60 hasta 2 gruba ayrılmış. Grup A'daki hastalara %0,75 ropivakain 3mg/kg salinle total volüm 40 ml olacak şekilde dilue edilerek, grup B'deki hastalara %0,75 ropivakain 3mg/kg ve 1.5 mcg/kg deksmedetomidin, salinle total volüm 40 ml olacak şekilde dilue edilerek, subkutanöz infiltrasyon şeklinde uygulanmış. Hastalara postoperatif dönemde VAS>4 olması durumunda 100mg iv tramadol yavaş enjeksiyon şeklinde uygulanmış. Ağrının devam etmesi halinde; toplam doz 6 saatte 250mg, 24 saatte 400 mg geçmeyecek şekilde

50mg tramadol iv uygulanmış. İlk rescue analjezik uygulama zamanı, sayısı ve postoperatif 24 saat içinde tüketilen toplam rescue analjezik miktarı kaydedilmiş.

Grup A da rescue analjezik ihtiyacı olan hasta sayısı ve rescue analjezik miktarı grup B den daha fazla bulunmuş(94). Bu çalışmada lokal anestezi ağına dexmedetomidin eklenerek hızlı başlangıçlı ve uzun süreli bir analjezi hedeflenirken; biz de çalışmamızda aynı amaçla bupivakain + lidokain kullandık. Fakat postoperatif toplam opioid tüketimleri açısından anlamlı bir fark bulamadık.

CD sonrası analjezi için LA ile yara infiltrasyonunu değerlendiren 21 randomize çalışmanın 2016 meta analizi (11'i kateterle LA infüzyonu, 10'u single-shot enjeksiyon şeklinde), yara infiltrasyonu ile 24 saatte opioid tüketiminin azaldığı sonucuna varmıştır. Single-shot infiltrasyon yapılan grupta, istirahatle değerlendirilen ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı çok küçük bir azalma tespit edilmiştir ve klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Hareketle değerlendirilen ağrı skorlarında, single-shot veya infüzyon tekniği uygulanan hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Opioid ile ilişkili yan etkiler gruplar arasında benzer bulunmuştur. Kateter teknikleri kullanıldığında; subfasyal yerleştirme daha etkiliyken; single-shot tekniklerine göre kateter kullanımının yararı gösterilmemiştir(67).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda spinal anestezi (SA) altında elektif sezaryen uygulanan kadınlarda LWİ ve İPLA uygulamalarının postoperatif analjezi üzerine olan etkinliğini karşılaştırdık ve intra peritoneal lokal anestezi damlatılmasının sezaryen doğum sonrası erken postoperatif ağrı yönetimini iyileştirdiği sonucuna vardık.

Postoperatif 24. saatte değerlendirilen hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak küçük de olsa anlamlı bir fark mevcuttu. Bu fark Grup LWİ ile Grup C arasında idi. Hasta memnuniyeti açısından Grup LWİ ile Grup İPLA ve Grup İPLA ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Cerrahi süre, ilk analjezik ihtiyaç zamanı, ilk ambulasyon ve bağırsak hareketlerinin geri dönüş zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır.

İntraoperatif hipotansiyon ve bradikardi insidansı ile efedrin ve atropin kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır.

Postoperatif 24. saatteki toplam fentanil tüketimi ve bulantı, kusma, kaşıntı insidansı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Her ne kadar çalışma başlamadan önce ünitemizdeki cerrah grubuyla tekniği tartışarak, çalışma solüsyonunun damlatma yöntemini standartlaştırmaya çalışsak da peritonun kapatılıp kapatılmamasını cerrahın tercihine bırakmamız veya cerrahi teknikteki diğer küçük varyasyonları kontrol edemeyişimiz çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Periton kapatılan-kapatılmayan hastalar kaydedilerek ağrı skorları değerlendirilebilirdi. Bir diğer limitasyon da postoperatif fentanil tüketiminin 2.,12. ve 24. saatlerde ayrıca kaydedilmemesidir. Ayrıca postoperatif takiplerimiz 24. saatte sonlandığından kronik ağrı insidansı açısından herhangi bir veri elde edemedik. Literatürde İPLA ve LWİ'yi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalara daha fazla ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Betrán AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, Van Look P, et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(2):98-113.
2. John F. Butterworth Dcm, John D. Wasnick. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Cuhruk Pdfh, Editor: Mcgraw- Hill; 2015 2015. 855 p.
3. Klaus MH, Kennell JH, Plumb N, Zuehlke S. Human maternal behavior at the first contact with her young. *Pediatrics.* 1970;46(2):187-92.
4. Nikolajsen L, Sørensen HC, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(1):111-6.
5. Dahl JB, Jeppesen IS, Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 1999;91(6):1919-27.
6. Pan PH. Post cesarean delivery pain management: multimodal approach. *Int J Obstet Anesth.* 2006;15(3):185-8.
7. Sujata N, Arora D, Panigrahi BP, Hanjoora VM. A sequential compression mechanical pump to prevent hypotension during elective cesarean section under spinal anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21(2):140-5.
8. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2012;116(2):248-73.
9. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth.* 1995;75(2):125-31.
10. Marks JL, Ata B, Tulandi T. Systematic review and metaanalysis of intraperitoneal instillation of local anesthetics for reduction of pain after gynecologic laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(5):545-53.
11. Gupta A, Perniola A, Axelsson K, Thörn SE, Crafoord K, Rawal N. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anesth Analg.* 2004;99(4):1173-9.

12. Kahokehr A, Sammour T, Soop M, Hill AG. Intraperitoneal local anaesthetic in abdominal surgery - a systematic review. *ANZ J Surg.* 2011;81(4):237-45.
13. Ranney B, Stanage WF. Advantages of local anesthesia for cesarean section. *Obstet Gynecol.* 1975;45(2):163-7.
14. Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A. The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. *Anesth Analg.* 2001;93(2):482-7, 4th contents page.
15. Pfunter A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2011: Statistical Brief #165. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
16. Carvalho B, Sutton CD, Kowalczyk JJ, Flood PD. Impact of patient choice for different postcesarean delivery analgesic protocols on opioid consumption: a randomized prospective clinical trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;44(5):578-85.
17. Carvalho B, Mirza F, Flood P. Patient choice compared with no choice of intrathecal morphine dose for caesarean analgesia: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 2017;118(5):762-71.
18. Holland E, Bateman BT, Cole N, Taggart A, Robinson LA, Sugrue R, et al. Evaluation of a Quality Improvement Intervention That Eliminated Routine Use of Opioids After Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):91-7.
19. Carvalho B, Habib AS. Personalized analgesic management for cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2019;40:91-100.
20. Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. *Anesth Analg.* 2021;132(5):1362-77.
21. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg.* 2010;110(4):1170-9.

22. Valentine AR, Carvalho B, Lazo TA, Riley ET. Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-cesarean pain management. *Int J Obstet Anesth.* 2015;24(3):210-6.
23. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e60.
24. Viteri OA, England JA, Alrais MA, Lash KA, Villegas MI, Ashimi Balogun OA, et al. Association of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Postpartum Hypertension in Women With Preeclampsia With Severe Features. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):830-5.
25. Penfield CA, McNulty JA, Oakes MC, Nageotte MP. Ibuprofen and Postpartum Blood Pressure in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1219-26.
26. Blue NR, Murray-Krezan C, Drake-Lavelle S, Weinberg D, Holbrook BD, Katukuri VR, et al. Effect of ibuprofen vs acetaminophen on postpartum hypertension in preeclampsia with severe features: a double-masked, randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):616.e1-.e8.
27. Wang B, Yang X, Yu H, Man X. The comparison of ibuprofen versus acetaminophen for blood pressure in preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-6.
28. Gobble RM, Hoang HLT, Kachniarz B, Orgill DP. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(3):741-55.
29. Carvalho B, Chu L, Fuller A, Cohen SE, Riley ET. Valdecoxib for postoperative pain management after cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2006;103(3):664-70.
30. Lee LH, Irwin MG, Lim J, Wong CK. The effect of celecoxib on intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing Caesarean section. *Anaesthesia.* 2004;59(9):876-80.
31. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg.* 2013;116(5):1063-75.
32. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132(3):e796-809.

33. Bonnet MP, Mignon A, Mazoit JX, Ozier Y, Marret E. Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14(9):894.e1-9.
34. Sharpe EE, Molitor RJ, Arendt KW, Torbenson VE, Olsen DA, Johnson RL, et al. Intrathecal Morphine versus Intrathecal Hydromorphone for Analgesia after Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1382-91.
35. Bauchat JR, Weiniger CF, Sultan P, Habib AS, Ando K, Kowalczyk JJ, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement: Monitoring Recommendations for Prevention and Detection of Respiratory Depression Associated With Administration of Neuraxial Morphine for Cesarean Delivery Analgesia. *Anesth Analg*. 2019;129(2):458-74.
36. Sarvela J, Halonen P, Soikkeli A, Korttila K. A double-blinded, randomized comparison of intrathecal and epidural morphine for elective cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2002;95(2):436-40, table of contents.
37. Dualé C, Frey C, Bolandard F, Barrière A, Schoeffler P. Epidural versus intrathecal morphine for postoperative analgesia after Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2003;91(5):690-4.
38. Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs*. 2011;71(14):1807-19.
39. Palmer CM, Nogami WM, Van Maren G, Alves DM. Postcesarean epidural morphine: a dose-response study. *Anesth Analg*. 2000;90(4):887-91.
40. Sviggum HP, Arendt KW, Jacob AK, Niesen AD, Johnson RL, Schroeder DR, et al. Intrathecal Hydromorphone and Morphine for Postcesarean Delivery Analgesia: Determination of the ED90 Using a Sequential Allocation Biased-Coin Method. *Anesth Analg*. 2016;123(3):690-7.
41. Halpern SH, Arellano R, Preston R, Carstoniu J, O'Leary G, Roger S, et al. Epidural morphine vs hydromorphone in post-caesarean section patients. *Can J Anaesth*. 1996;43(6):595-8.

42. Henderson SK, Matthew EB, Cohen H, Avram MJ. Epidural hydromorphone: a double-blind comparison with intramuscular hydromorphone for postcesarean section analgesia. *Anesthesiology*. 1987;66(6):825-30.
43. Chestnut DH, Choi WW, Isbell TJ. Epidural hydromorphone for postcesarean analgesia. *Obstet Gynecol*. 1986;68(1):65-9.
44. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29(3):303-7.
45. Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B. The Effect of Intrathecal Morphine Dose on Outcomes After Elective Cesarean Delivery: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2016;123(1):154-64.
46. Tan HS, Habib AS. The optimum management of nausea and vomiting during and after cesarean delivery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(4):735-47.
47. George RB, Allen TK, Habib AS. Serotonin receptor antagonists for the prevention and treatment of pruritus, nausea, and vomiting in women undergoing cesarean delivery with intrathecal morphine: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2009;109(1):174-82.
48. Palmer CM, Emerson S, Volgoropolous D, Alves D. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*. 1999;90(2):437-44.
49. Griffiths JD, Gyte GM, Paranjothy S, Brown HC, Broughton HK, Thomas J. Interventions for preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(9):Cd007579.
50. Macones GA, Caughey AB, Wood SL, Wrench IJ, Huang J, Norman M, et al. Guidelines for postoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations (part 3). *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):247.e1-.e9.
51. Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth*. 2004;93(2):212-23.

52. Sharawi N, Carvalho B, Habib AS, Blake L, Mhyre JM, Sultan P. A Systematic Review Evaluating Neuraxial Morphine and Diamorphine-Associated Respiratory Depression After Cesarean Delivery. *Anesth Analg.* 2018;127(6):1385-95.
53. Wikner M. Unexpected motor weakness following quadratus lumborum block for gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia.* 2017;72(2):230-2.
54. Mirza F, Carvalho B. Transversus abdominis plane blocks for rescue analgesia following Cesarean delivery: a case series. *Can J Anaesth.* 2013;60(3):299-303.
55. Ng SC, Habib AS, Sodha S, Carvalho B, Sultan P. High-dose versus low-dose local anaesthetic for transversus abdominis plane block post-Caesarean delivery analgesia: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(2):252-63.
56. Varshney A, Prabhu M, Periyadka B, Nanjundegowda DC, Rao A. Transversus abdominis plane (TAP) block with levobupivacaine versus levobupivacaine with dexmedetomidine for postoperative analgesia following cesarean delivery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(2):161-4.
57. Ramya Parameswari A, Udayakumar P. Comparison of Efficacy of Bupivacaine with Dexmedetomidine Versus Bupivacaine Alone for Transversus Abdominis Plane Block for Post-operative Analgesia in Patients Undergoing Elective Caesarean Section. *J Obstet Gynaecol India.* 2018;68(2):98-103.
58. Joseph B, Zachariah SK, Abraham SP. The comparison of effects of fentanyl and dexmedetomidine as adjuvants to ropivacaine for ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative pain in cesarean section under spinal anesthesia -A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020;36(3):377-80.
59. Blanco R, Ansari T, Riad W, Shetty N. Quadratus Lumborum Block Versus Transversus Abdominis Plane Block for Postoperative Pain After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(6):757-62.
60. Blanco R, Ansari T, Girgis E. Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(11):812-8.

61. Krohg A, Ullensvang K, Rosseland LA, Langesæter E, Sauter AR. The Analgesic Effect of Ultrasound-Guided Quadratus Lumborum Block After Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* 2018;126(2):559-65.
62. Mieszkowski MM, Mayzner-Zawadzka E, Tuyakov B, Mieszkowska M, Żukowski M, Waśniewski T, et al. Evaluation of the effectiveness of the Quadratus Lumborum Block type I using ropivacaine in postoperative analgesia after a cesarean section - a controlled clinical study. *Ginekol Pol.* 2018;89(2):89-96.
63. Hussain N, Brull R, Weaver T, Zhou M, Essandoh M, Abdallah FW. Postoperative Analgesic Effectiveness of Quadratus Lumborum Block for Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. *Anesthesiology.* 2021;134(1):72-87.
64. Lalmand M, Wilwerth M, Fils JF, Van der Linden P. Continuous Ropivacaine Subfascial Wound Infusion Compared With Intrathecal Morphine for Postcesarean Analgesia: A Prospective, Randomized Controlled, Double-Blind Study. *Anesth Analg.* 2017;125(3):907-12.
65. Pavy TJ, Paech MJ, Evans SF. The effect of intravenous ketorolac on opioid requirement and pain after cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2001;92(4):1010-4.
66. Kessous R, Wiznitzer A, Polachek H, Weintraub AY, Zlotnik A, Pariente G, et al. Preoperative analgesia with local lidocaine infiltration for post cesarean delivery pain management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1131-4.
67. Adesope O, Ituk U, Habib AS. Local anaesthetic wound infiltration for postcaesarean section analgesia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(10):731-42.
68. Patel R, Carvalho JC, Downey K, Kanczuk M, Bernstein P, Siddiqui N. Intraperitoneal Instillation of Lidocaine Improves Postoperative Analgesia at Cesarean Delivery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2017;124(2):554-9.
69. Davis KM, Esposito MA, Meyer BA. Oral analgesia compared with intravenous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):967-71.

70. Reece-Stremtan S, Campos M, Kokajko L. ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017. *Breastfeed Med.* 2017;12(9):500-6.
71. Martin E, Vickers B, Landau R, Reece-Stremtan S. ABM Clinical Protocol #28, Peripartum Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. *Breastfeed Med.* 2018;13(3):164-71.
72. Howell PR, Gambling DR, Pavy T, McMorland G, Douglas MJ. Patient-controlled analgesia following caesarean section under general anaesthesia: a comparison of fentanyl with morphine. *Can J Anaesth.* 1995;42(1):41-5.
73. Short J, Downey K, Bernstein P, Shah V, Carvalho JC. A single preoperative dose of gabapentin does not improve postcesarean delivery pain management: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding trial. *Anesth Analg.* 2012;115(6):1336-42.
74. Monks DT, Hoppe DW, Downey K, Shah V, Bernstein P, Carvalho JC. A Perioperative Course of Gabapentin Does Not Produce a Clinically Meaningful Improvement in Analgesia after Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology.* 2015;123(2):320-6.
75. Felder L, Saccone G, Scuotto S, Monks DT, Carvalho JCA, Zullo F, et al. Perioperative gabapentin and post cesarean pain control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;233:98-106.
76. Moore A, Costello J, Wiczorek P, Shah V, Taddio A, Carvalho JC. Gabapentin improves postcesarean delivery pain management: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg.* 2011;112(1):167-73.
77. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Gabapentin and breastfeeding: a case report. *J Hum Lact.* 2006;22(4):426-8.
78. Heesen M, Böhmer J, Brinck EC, Kontinen VK, Klöhr S, Rossaint R, et al. Intravenous ketamine during spinal and general anaesthesia for caesarean section: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(4):414-26.

79. Bauchat JR, Higgins N, Wojciechowski KG, McCarthy RJ, Toledo P, Wong CA. Low-dose ketamine with multimodal postcesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(1):3-9.
80. Fernandes HS, Bliacheriene F, Vago TM, Corregliano GT, Torres ML, Francisco RP, et al. Clonidine Effect on Pain After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial of Different Routes of Administration. *Anesth Analg*. 2018;127(1):165-70.
81. Nie Y, Liu Y, Luo Q, Huang S. Effect of dexmedetomidine combined with sufentanil for post-caesarean section intravenous analgesia: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(4):197-203.
82. Mikhail M. JOHN F. BUTTERWORTH DCM, JOHNN D. WASNICK, editor: McGraw-Hill; 2015. 856-60 p.
83. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5th edition: McGraw-Hill Education; 2013.
84. Farragher R, Datta S. Recent advances in obstetric anesthesia. *Journal of anesthesia*. 2003;17(1):30-41.
85. Erdine S. Sinir bloklari: Emre Matbaacilik; 1993.
86. Mikhail M. John F. Butterworth Dcm, John D. Wasnick, Editor: Mcgraw-Hill; 2015. 940-50 p.
87. Miller RD. Miller's Anesthesia: Elsevier/Saunders; 2015.
88. Kayhan Z. Klinik anestezi: Logos; 1997.
89. Griffin EM, Prystowsky H, Hingson RA. The use of topical anaesthesia of the peritoneum in poor risk surgery and in augmenting inadequate vertebral conduction anaesthesia. *N Z Med J*. 1951;50(275):31-3.
90. Kahokehr A. Intraperitoneal local anesthetic for postoperative pain. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(1):5.
91. Shahin AY, Osman AM. Intraperitoneal lidocaine instillation and postcesarean pain after parietal peritoneal closure: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2010;26(2):121-7.
92. Demiraran Y, Albayrak M, Yorulmaz IS, Ozdemir I. Tramadol and levobupivacaine wound infiltration at cesarean delivery for postoperative analgesia. *J Anesth*. 2013;27(2):175-9.

93. Corsini T, Cuvillon P, Forgeot A, Chapelle C, Seffert P, Chauleur C. [Single-dose intra-incisional levobupivacaine infiltration in caesarean postoperative analgesia: a placebo-controlled double-blind randomized trial]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(1):25-30.
94. Bhardwaj S, Devgan S, Sood D, Katyal S. Comparison of Local Wound Infiltration with Ropivacaine Alone or Ropivacaine Plus Dexmedetomidine for Postoperative Pain Relief after Lower Segment Cesarean Section. *Anesth Essays Res.* 2017;11(4):940-5.

