

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK HİSTEREKTOMİLERDE
ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE UYGULANAN PLAN
BLOKLARININ (ESP & OSTAP) PERİOPERATİF ANALJEZİ
ÜZERİNE ETKİSİ



TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilan AKTAN

TEZ DANIŞMANI
Dr. ÖĞRETİM ÜYESİ Nazan KOCAOĞLU

BALIKESİR-2024

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK HİSTEREKTOMİLERDE
ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE UYGULANAN PLAN
BLOKLARININ (ESP & OSTAP) PERİOPERATİF ANALJEZİ
ÜZERİNE ETKİSİ



TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilan AKTAN

TEZ DANIŞMANI
Dr. ÖĞRETİM ÜYESİ Nazan KOCAOĞLU

BALIKESİR-2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİSTEREKTOMİ.....	3
2.1.1.1. Abdominal Histerektomi.....	3
2.1.1.2. Vaginal Histerektomi.....	3
2.1.1.3. Laparoskopik Histerektomi.....	4
2.2. AĞRI.....	5
2.2.1. Tanımı.....	5
2.2.2. Postoperatif Ağrı.....	5
2.2.2.1. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi.....	6
2.2.2.2. Postoperatif Ağrı Tedavisi.....	10
2.3. LOKAL ANESTEZİKLER.....	19
2.3.1. Lokal Anesteziklerin Farmakodinamiği.....	21
2.3.2. Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği.....	22
2.3.3. Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi.....	29
2.4. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ.....	32
2.5. BATIN ANATOMİSİ.....	33
2.6. REJYONAL BLOKLAR.....	35
2.6.1. Batın Duvarı İlişkili Bloklar.....	37
2.6.1.1. TAP Blok.....	37
2.6.1.2. ESP Blok.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	43
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	54

6. KISITLAMALAR.....	57
7. SONUÇ.....	58
8. ÖZET.....	58
9. SUMMARY.....	59
10. KAYNAKÇA.....	61
11. TEŞEKKÜR.....	74



KISALTMALAR

ASA	Amerikan Anesteziyoloji Derneği
ASRA	American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine
C	Servikal
Ca	Kalsiyum
cm	Santimetre
COX	Siklooksijenaz
CGRP	Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
DAB	Diyastolik arter basıncı
dk	Dakika
ESM	Erektör spina kası
ESP	Erektör spina planı
FDA	Food and Drug Administration
IM	İntramüsküler
IV	İntravenöz
K	Potasyum
KBAS	Kompleks bölgesel ağrı sendromu
KBP	Kardiyopulmoner by-pass
KHD	Kadın hastalıkları ve doğum
HKA	Hasta kontrollü analjezi
kg	Kilogram
l	Litre
L	Lomber
LAST	Lokal anestezi sistemik toksisitesi
LH	Laparoskopik histerektomi

MAK	Minimum alveolar konsantrasyon
MAOi	Monoamin oksidaz inhibitörü
M.	Musculus (kas)
mg	Miligram
mcg / μ g	Mikrogram
ml	Mililitre
mV	Milivolt
N.	Nervus
Na	Sodyum
NMDA	N-metil D-aspartat
nn.	Nervi
NO	Nitrik Oksit
NRS	Numerik rating skala
OAAS/S	Gözlemcinin uyanıklık ve sedasyon değerlendirme skalası
OAB	Ortalama arter basıncı
OSTAP	Oblik subkostal transversus abdominus plan
PACU	Postoperatif derlenme ünitesi
PEEP	Solunum sonu ekspiratuar basınç
p.o.	Perioral
s	Saat
SAB	Sistolik arter basıncı
SIMV	Senkronize intermittan zorunlu ventilasyon
sn	Saniye
SpO ₂	Periferik oksijen saturasyonu
SSS	Santral sinir sistemi
T	Torakal
TIVA	Total intravenöz anestezi

TNS	Geçici nörolojik semptom
TOF	Train of four
USG	Ultrasonografi
VAS	Vizüel analog skala
VKİ	Vücut kitle indeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Opioidlerin Sınıflandırılması.....	14
Tablo 2. Opioid peptidler ve reseptörleri.....	15
Tablo 3. Demografik Özellikler ve ASA sınıflaması.....	48
Tablo 4. Anestezi, operasyon ve derlenme süreleri açısından değerlendirme.....	51
Tablo 5. Postoperatif istirahat halinde NRS skorları.....	51
Tablo 6. Postoperatif NRS hareket ağrı skorları.....	51
Tablo 7. Postoperatif HKA istem sayısı.....	52
Tablo 8. Postoperatif HKA verilen sayısı.....	52
Tablo 9. Total morfin tüketimi, remifentanil tüketimi miktarları.....	53
Tablo 10. Postoperatif bulantı-kusma ve OAAS/S.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Numerik Rating Skala.....	7
Şekil 2: Vizüel Analog Skala.....	7
Şekil 3: Verbal Ağrı Skalası.....	8
Şekil 4: Revize Yüz Ağrı Değerlendirme Ölçeği.....	8
Şekil 5: Lokal anesteziğin molekül yapısı.....	19
Şekil 6: LAST diyagramı.....	31
Şekil 7: Akış diyagramı.....	47
Şekil 8: İntraoperatif Sistolik Arter Basınç Değerleri.....	48
Şekil 9: İntraoperatif Ortalama Arter Basınçları.....	49
Şekil 10: Postoperatif Sistolik Arter Basınç Değerleri.....	49
Şekil 11: Postoperatif Diastolik Arter Basınç Değerleri.....	50
Şekil 12: Postoperatif Ortalama Arter Basınç Değerleri.....	50

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Anterior abdominal duvar anatomisi.....	34
Resim 2: Abdominal duvar innervasyonu.....	34
Resim 3: Petit Üçgeni.....	37
Resim 4: TAP blok uygulama anatomisi (subkostal yaklaşım)	38
Resim 5: Oblik Subkostal TAP blok USG yaklaşım görüntüsü.....	39
Resim 6: Erektör spina kas grubu anatomisi.....	40
Resim 7: ESP blok uygulanacak alan ve sonoanatomisi.....	42



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uterusun cerrahi olarak çıkarılması histerektomi adını alır; sezaryenden sonra en sık uygulanan jinekolojik operasyondur. Endikasyonları arasında myoma uteri, anormal uterin kanama, servikal intraepitelyal neoplazi, kronik pelvik ağrı, desensus uteri, opere meme kanseri ve endometriyal hiperplazi sayılabilir. Günümüzde abdominal, vajinal ve laparoskopik yöntemlerle yapılabilmektedir (1).

Laparoskopik histerektominin (LH) diğer histerektomi biçimlerine göre çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Kısa iyileşme süresi ile birlikte yara yeri enfeksiyonunun daha az görülmesi, hastane yatış süresinin kısalması, postoperatif analjezi ihtiyacının daha az olması avantajları arasında sayılabilir. Uzun operasyon süresi ve üriner komplikasyon riskinin artması ise dezavantajlarını oluşturmaktadır (2).

Laparoskopik histerektomilerde, pnömoperitonyum, intraabdominal basınç artışı, port giriş yeri, batında hematoma gelişimi ve pelvik bölge diseksiyonuna bağlı olarak ağrı oluşabilir. Laparoskopik yöntemlerle tedavi edilen hastaların, yetersiz analjezik kullanımı nedeniyle majör cerrahilere göre daha fazla postoperatif ağrı hissettikleri gözlemlenmiştir (3).

Laparoskopik operasyonlar sonrası ağrı yönetimi kritik bir öneme sahiptir. Postoperatif ağrının iyi yönetilememesi morbidite ve mortaliteyi artırır. Atelektazi, pnömoni, kardiyak disfonksiyonlar, bulantı-kusma gibi gastrointestinal disfonksiyonlar, üriner retansiyon, immüsupresyon, anksiyete, depresyon ve nöroendokrin sistem disfonksiyonları görülebilir (4). Postoperatif ağrı yönetimi cerrahi alan ve işlem tipine, hastanın analjezi ihtiyacına ve tercihine göre farklı yöntemler ile yapılabilir. Bu uygulamalar arasında oral (p.o.), intravenöz (IV) veya intramüsküler (IM) medikasyon ve sinir blokları yer almaktadır. Analjezik tedavide kullanılan opioidlerin solunum depresyonu, bulantı-kusma, letarji, konstipasyon, kaşıntı gibi yan etkilerini azaltmak ve analjezik etkiyi arttırabilmek için multimodal analjezi yöntemi kullanılmaktadır (5). Bu yöntem ile opioidler, non-opioid analjeziklerle ya da periferik sinir-alan blokları ile kombine edilmektedir (6). Laparoskopik histerektomilerde analjezi sağlamak amacıyla OSTAP, TAP, ESP ve kuadratus lumborum blok ile yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur (7, 8, 9).

Biz de, literatürde laparoskopik histerektomilerde daha sınırlı sayıda araştırılmış ESP ve OSTAP blok uygulamalarını incelemek istedik.

Abdominal saha bloklarından biri olan transversus abdominis plan (TAP) blok ilk kez 2001 yılında Rafi ve ark. (10) tarafından tanımlanmıştır. Hebbard ve ark. (11), 2007 yılında ultrasonografi (USG) eşliğinde TAP bloğun daha etkin ve güvenilir uygulanabileceğini belirtmiştir. Bu blok antero-lateral, posterior ve oblik subkostal olarak üç farklı yaklaşım ile yapılabilmektedir. TAP bloğun histerektomi, sezaryen ve kolorektal cerrahilerden sonra postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (12).

Erektör spina plan (ESP) bloğu, ilk kez Forero ve ark. (13) tarafından 2016 yılında kronik nöropatik ağrısı olan bir hasta üzerinde tanımlanmıştır. Temel teknik, USG eşliğinde paraspinal olarak uygulanmaktadır. Meme, toraks cerrahileri, herni onarımı, dorsal kolon, abdomen ve kalça cerrahisinde postoperatif analjezi amacıyla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, genel anestezi altında total laparoskopik histerektomi operasyonu geçiren hastalarda, USG eşliğinde uygulanan ESP ve OSTAP blok uygulamalarının perioperatif ağrı ve opioid tüketimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Histerektomi

Uterusun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Malinite dışı olgularda en sık uygulanan operasyonlardan birisidir (14). Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık leiomyom nedeni ile uygulanmaktadır (15). Ortalama her dokuz kadından biri histerektomi operasyonu geçirmektedir (16). Leiomyoma dışında, disfonksiyonel uterin kanamalar, endometriyum maliniteleri, servikal displazi gibi prekanseröz durumlar, prolapsus, kronik pelvik ağrı, endometriozis, adenomyozis gibi nedenlere bağlı olarak yapılmaktadır. Histerektomiler, geleneksel olarak abdominal ve vajinal yöntemler ile yapılırken, 1980'lerden itibaren laparoskopik cerrahi ile de uygulanmaktadır (17).

2.1.1. Histerektomi Seçenekleri

Vajinal, abdominal veya laparoskopik yöntem ile supraservikal veya subtotal, total ve radikal olarak uygulanabilir (18). Cerrahi endikasyon, hastanın yaşı, anatomik yapısı, operatörün deneyimine göre seçilebilir.

2.1.1.1. Abdominal Histerektomi

Alt batin bölgesinde yapılan bir kesi yardımı ile uterus ve serviksin çıkarılmasıdır. Bu yöntem benign vakalarda halen en sık kullanılan yöntemdir (19). Genellikle yoğun kanama, şiddetli geçen menstrüal siklüsler, fibroidler, endometriozis, serviks veya rahim kanseri, pelvik bölgedeki ağrı ve organ sarkmaları için önerilebilir (1). Cerrahi kesi 7 cm altında ise minimal abdominal histerektomi olarak bilinir (20).

2.1.1.2. Vajinal Histerektomi

Genellikle ekstrapitoneal olarak uygulanması nedeniyle postoperatif ileus daha az görülür. Yaşlı ve komorbiditeleri daha fazla olan hastalarda uygulandığında yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir (21,22).

2.1.1.3. Laparoskopik Histerektomi

Minimal invaziv cerrahi yöntemlerden biridir. Laparoskopik tekniklerin tarihçesi, endoskopik metodların gelişimiyle başlar. Bu yöntem özellikle 1990'larda popülerlik kazanmıştır (23).

Laparoskopik destekli asiste vajinal histerektominin tanımlanmasından sonra supraservikal laproskopik ve total laparoskopik olmak üzere modifiye olarak uygulanmıştır (20, 21).

2.1.1.3.1. Laparoskopik Histerektomi Endikasyonları

- 1) İyi huylu uterus tümörü (myoma uteri)
- 2) Uterus ve pelvik organların sarkması
- 3) Kronik pelvik ağrı ve/veya enfeksiyon (endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık)
- 4) Anormal uterin kanama
- 5) Uterus ve eklerinde atipik değişiklikler
- 6) Obstetrik nedenler

2.1.3.2. Laparoskopik Histerektomi Avantajları

Geleneksel açık cerrahi yöntemleri ile kıyaslandığında intraoperatif kan kaybını azaltır, hastanede yatış süresini kısaltır. Doku hasarının daha az olması nedeniyle enfeksiyon oranı daha düşüktür, postoperatif ağrı diğer yöntemlere göre daha azdır ve kozmetik sonuçlar daha iyidir (24).

2.1.3.3. Laparoskopik Histerektomi Dezavantajları

Özellikle cerrahi tecrübenin yetersiz olduğu vakalarda operasyon süresi uzar; kanama, enfeksiyon, batın içi organ yaralanmaları ve anesteziye bağlı komplikasyonlar artar (24). Laparoskopik cihazların bakım gerekliliği nedeni ile maliyet artabilir (25,26). Teknik ekipman ve yardımcı personel eksikliği diğer dezavantajlardır (25,26,27) .

2.2. AĞRI

2.2.1. TANIMI

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain) tarafından "gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilgili veya bu hasarla tanımlanan, hoş gitmeyen duyuşsal veya duygusal deneyim" olarak tanımlanır (27). Bireylere göre değişkenlik gösterebilen subjektif bir duygudur. Algısal ve duyuşsal bileşenlerinin yanı sıra, kültürel farklılıklar, deneyimler ve beklentiler de ağrı deneyimini etkileyebilir. Bu nedenle ağrı, sadece fiziksel bir olgu değil; karmaşık psikolojik ve sosyal bileşenlere sahiptir (28). Vücudun herhangi bir sorunu bildiren ve kişiyi potansiyel tehlikeye karşı koruyan önemli bir uyarı sistemidir (29).

2.2.2. POSTOPERATİF AĞRI

Cerrahi girişimle başlayıp doku iyileşmesiyle azalan bir akut ağrıdır. Tüm opere hastaların yaklaşık %75' inde orta – yüksek şiddette gelişebilmektedir (30). Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı, preoperatif dönem hazırlığı, cerrahi yeri, tipi ve süresi, meydana gelen komplikasyonlar gibi pekçok faktörden etkilenir (42,3).

Üç ana bileşeni bulunmaktadır (31):

- Keskin kütanöz ağrı
- Yaygın, derin somatik ağrı
- Künt- yaygın visseral ağrı

Ağrının kronikleşmemesi amacıyla, postoperatif yönetimde non-farmakolojik, farmakolojik veya girişimsel yöntemler kullanılabilir.

Optimal farmakolojik tedavi, multimodal analjezi yaklaşımı ile tekil analjeziklerden başlayarak hastanın ihtiyacına göre kombine edilen basamak tedavisi ile planlanabilir. Tedavi seçenekleri arasında ilk sırada parasetamol kullanımı yer alır. NSAİİ (non-steroid antiinflatuar ilaç) ile kombine edilirse, etkileri artar. Ketoprofen, ibuprofen ve indometazin diklofenak alternatifi olarak kullanılabilir. Şiddetli postoperatif ağrı tedavisinde opioid ajanlar eklenebilir. Ancak hastaya opioid verildiğinde hipotansiyon gelişebilir ve solunum baskılanabilir. Hemşire kontrollü opioid verilmesi uygun bir seçenek olabilir. Bu yöntem alternatif olarak HKA (hasta

kontrollü analjezi) de uygulanabilir. Spinal, epidural ve kombine spinal epidural gibi rejyonel blok yöntemleri uygulanabilir. Hareket ile artan ağrının kontrolü için çeşitli sinir ve alan blokları uygulanabilir. Akut postoperatif ağrıların büyük bir bölümü kronikleşebilir. Uygun ve yeterli analjezi uygulanan hastalarda da nöropatik ağrı oluşabilir.

Akut postoperatif ağrıda, önce metabolik yavaşlama ardından hızlanma görülmektedir. Hormonal bir yanıt da oluşur; katabolik hormonlar olan adrenokortikotropik hormon (ACTH), growth hormon (GH), kortizol, katekolaminler, antidiüretik hormon (ADH), renin- anjiotensin- aldosteron artış eğiliminde iken; insülin ve diğer anabolik hormonlar azalır. Analjezi, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan stres yanıtı azaltır (32).

Laparoskopik histerektomi sonrası ağrıyı etkileyen preoperatif özellikler arasında yaş, obezite varlığı, anksiyete düzeyi, hasta mesleği, pelvik adhezyonlar; intraoperatif özellikler arasında ise torakar giriş sayısı, laparoskopik gaz insuflasyonu, trendelenburg pozisyonu, operasyon süresi, cerrahi kanama miktarı ve karşılaşılan komplikasyonlar yer alır. Somatik ve visseral nedenlerle abdomen, omuz, sırtta ve lomber ve perineal ağrı görülebilir. Postoperatif akut ağrı, özellikle ilk üç gün içinde uygun şekilde tedavi edilmezse kronikleşebilir ve hastanın hayat kalitesi azalabilir. Ağrının visseral bileşeni, karakteristik olarak somatik ağrıya göre daha baskın niteliktedir. Visseral ağrı, bağırsak hareketleri ile bağlantılı olarak künt nitelikte, kesi ağrısı ise batma şeklinde hissedilebilir (3, 33, 34, 35, 36, 37).

2.2.6.1. POSTOPERATİF AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

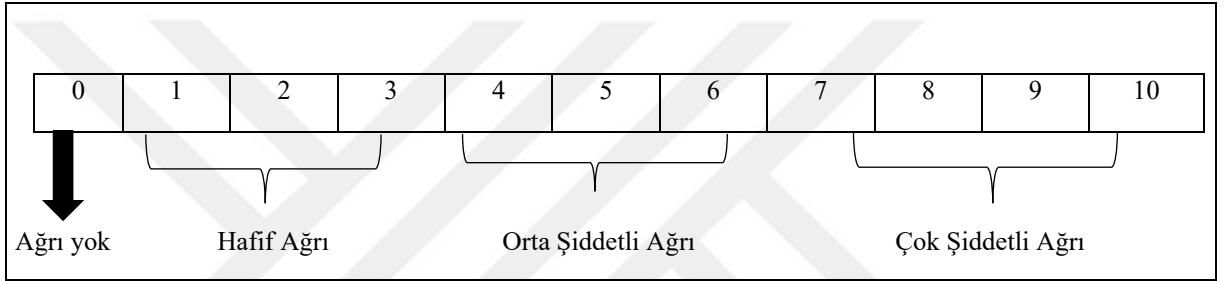
Hasta memnuniyetini sağlayabilecek ağrı yönetimi, istenmeyen etkilerin önlenmesi ve bu etkiler ortaya çıktığında ne yapılabileceğinin önceden planlanması ile sağlanır. Hastanın sürece aktif katılımı ile anamnez alınarak ağrının detayları ölçüm skalaları ile değerlendirilmelidir. Bu ölçüm yöntemleri tek boyutlu ve çok boyutlu yöntemler olarak gruplandırılabilir (4). Beklenmeyen bir ağrı artışı durumunda cerrah ile postoperatif komplikasyon gelişim riski açısından iletişime geçilmelidir. Beklenmeyen ağrı artışı durumunda da ağrı tedavisi modifiye edilmelidir.

2.2.6.1.1. Tek boyutlu yöntemler

a. Kategori skalaları: Sözel yanıtı olan skalalarda, kelimeler ile ağrı şiddetinin tanımlanması istenir. Targerson ve Melzack (38) ağrı şiddetini tanımlamak amacı ile hafif, can sıkıcı, rahatsızlık veren, berbat, çok şiddetli sözcüklerini kullanmışlardır.

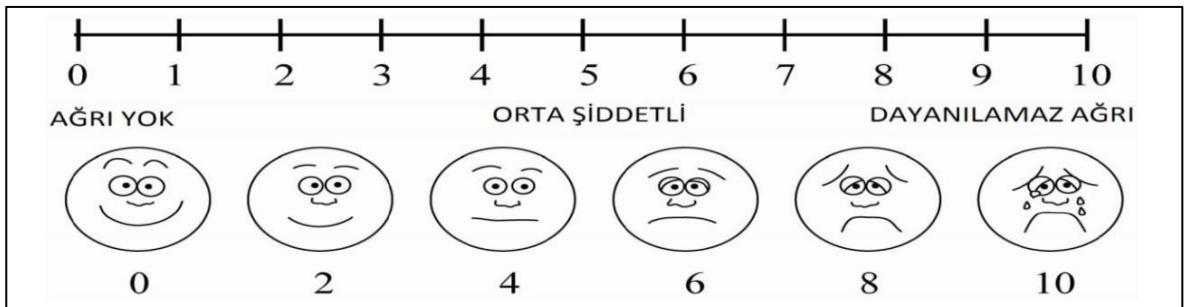
b. Sayısal skalalar:

- **Numerik Rating Skala (NRS):** Subjektif ağrı değerlendirmesinde en sık tercih edilen, basit ölçüm şeklidir. Hiç ağrının olmadığı zaman dilimine 0, en yüksek şiddetteki ağrıya 10 veya 100 puan verilir (Şekil 2) (39).



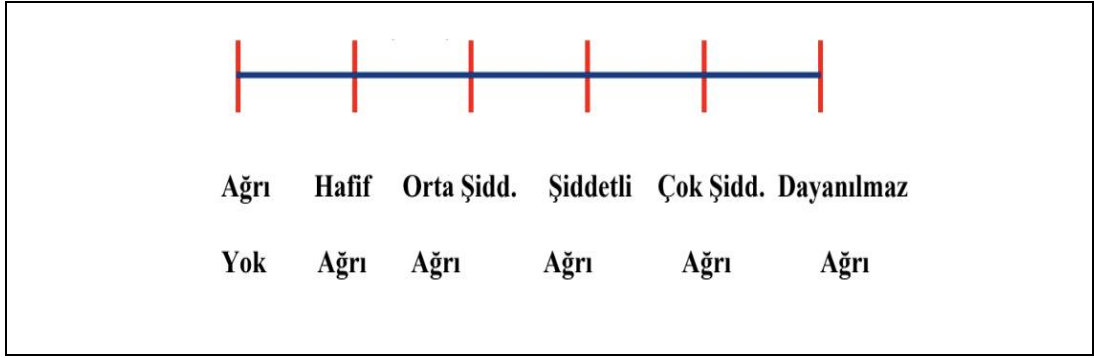
Şekil 1: Numerik Rating Skala (39)

- **Vizüel Analog Skala (VAS):** Ağrı, 10 cm'lik bir cetvel üzerinde 0 ve 10 arasında puanlanır (Şekil 3) (40).



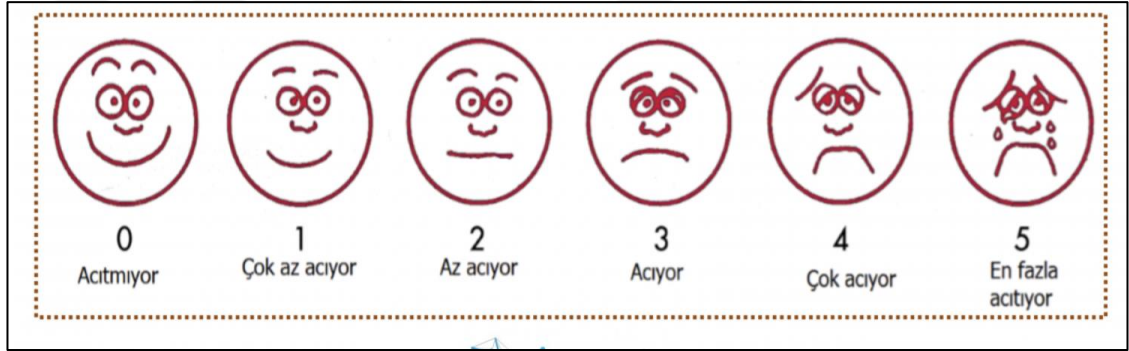
Şekil 2: Vizüel Analog Skala (40)

- **Verbal (sözel) Değerlendirme Skalası (VRS):** Sözel olarak ağrı 0-3, 0-5, 0-6 skala üzerinden ağrı hafif, orta, şiddetli olarak değerlendirilir (Şekil 4) (41).



Şekil 3: Verbal Ağrı Skalası (41)

- **Yüz İfadesi Ağrı Skalası:** Kendini ifade edemeyen ve mental retarde olan hastalarda kullanılabilir.(42)



Şekil 4: Revize Yüz Ağrı Değerlendirme Ölçeği (42)

Ebeveyn kontrollü tek boyutlu ağrı değerlendirme araçları, FPS: Faces pain scale (yüz ifadesi ağrı skalası) ve FLACC Skalası (Face, Legs, Activity, Crying, Consobility) [yüz, bacak hareketliliği, aktivite, ağlama, teselli edilebilirlik] kullanılabilir (41).

Yoğun bakım ünitelerinde, Davranışsal Ağrı Skalası (behavioral pain scale: BPS) ve yoğun bakım ağrı gözlem aracı (Critical Care Pain Observation Tool: CPOT) güvenle kullanılacak ölçeklendirme yöntemleridir (43,44).

- **Dermatomal Ağrı Çizimi:** Vücut dermatom haritası hasta tarafından ağrı şiddetine göre işaretlenip renklendirilerek tedavide yol gösterici olabilir (31).

2.2.6.1.2. Çok Boyutlu Yöntemler

Ağrı değerlendirilirken, şiddeti ile birlikte karakteri, yeri sorgulanmalı; kişinin aktivitesi ya da duygusal durumu üzerindeki etkileri dikkate alınmalıdır. Psikososyal bileşenlerin olması nedeniyle çok boyutlu yöntemlerle ele alınmalıdır (31).

a. Mc Gill Ağrı Soru Formu (McGill Pain Questioner) ile ağrının şiddeti, sensöriyel ve afektif boyutu değerlendirilir. Montreal – Kanada’da Dr. McGill Üniversitesi’nde Dr. Melzack geliştirmiştir. Hastanın sorulara yanıtına göre 0 – 78 puan aralığında değerlendirilir(45).

b. West Haven Yale çok boyutlu ağrı soru formu: Psikometrik yaklaşım ile ağrı ölçümü esastır. Bir test yöntemi olarak 3 bölüm ve 52 adet sorudan oluşmaktadır. Hastanın rutin aktiviteleri ile ağrı arasındaki bağlantı sorgulanır. Kişinin aile, iş ve sosyal ilişkilerin kapsayan sorular içerir (46).

c. Kısa Form 36 (SF-36) (Yaşam Kalitesi Ölçümü): Amaç hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Fiziksel fonksiyonları sürdürme, duygusal edinilen rol, sosyal fonksiyon yetileri, zihin sağlığı, yaşamsallık ölçeği ve genel sağlık ölçeği farklı sorular ile değerlendirilir.

d. Ağrı Günlüğü: Evdeki hasta davranışı ile ilgili genel bir bilgi sağlayan bir günlük sayesinde ağrı deneyimi ile ilgili anlık yanlış değerlendirmenin önüne geçilir.

Doku hasarının nosiseptörler ile algılanarak nörotransmitterler aracılığı afferent nöronlar ile dorsal boynuzdan laminalara, medulla spinalise ve üst merkezlere iletilir. Bilgi işlenerek yanıt oluşturmak üzere end-organına ulaşır. Reseptörler termal, mekanik ve kimyasal uyaranlara duyarlıdır. Bu esnada refleks yanıtlar da devreye girebilir. Hastalarda ağrı şiddetine göre yanıt oluşur. Hafif ağrı hastada davranış değişikliğine yol açmazken orta şiddette ağrı, iştahsızlık ve kilo kaybına neden olabilir. Hasta gergin, sinirli, hareket ile ağrı duyabileceği için konumunu korumaya meyilli, uyku bozukluğuna sahip ve endişeli olabilir. Ağrının değerlendirilmesi için fizyolojik değişiklikler yardımcı olabilir. Kardivasküler sistem stimülasyonu, takipne ve buna bağlı gelişen respiratuvar alkaloz, ateletazi, vital kapasitenin azalması, öksürük refleksinin baskılanması, hipoksi, hiperglisemi, antidiüretik hormon artışı ve azalmış

diürece bağlı olarak su ve sodyum tutulumu, koagülopati ve yara iyileşmesinde bozulma görülebilir (4).

2.2.2.2. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

Hastanın ağrısının çeşitli skalalar (NRS, VAS, termal ölçüm skalası vb.) ile değerlendirilip en uygun tedavi modalitesinin belirlenmesi amaçlanır. Postoperatif süreçte, hastaların %66 'sı taburcu olduktan sonra, %9'u iki hafta içinde orta veya şiddetli derecede ağrı yaşamaktadır. Günübirlik cerrahilerde orta ve şiddetli ağrı sıklığı, gerçekleştirilen cerrahi müdahalenin türüne bağlı olarak %25-65 arasında değişmektedir (47). Optimal ağrı yönetimi için komorbiditeler, geçmiş operasyonlar, cerrahinin yeri, ilaç reaksiyonu öyküsünün sorgulanması gerekir. Ağrı kontrolünü sağlayabilmek için çeşitli yaklaşımlardan faydalanılabilir:

- **Pre – emptif analjezi:** Preoperatif dönemde, ağrılı girişimden önce başlayan analjezi yöntemidir. Bu uygulama ile cerrahi strese bağlı afferent uyarıda meydana gelen artışa bağlı olarak nöral hücrelerde eşik değerlerde oluşan değişimin ve postoperatif sensitizasyonun azaltılacağı düşünülmektedir (48).
- **Preventif analjezi:** Pre-emptif analjeziyi de kapsayarak cerrahi öncesi başlar. Tedavinin uygulandığı zamandan daha önemli olarak preoperatif, intraoperatif ve/veya postoperatif uyarıların nosiseptif etkilerini azaltmak hedeflenir. Etkinliği, kullanılan ilacın beklenenden daha uzun süreli olması ile anlaşılır. Bu uzun süreli etki, yalnızca ilacın analjezik özellikleriyle değil, aynı zamanda ağrının algılanması ve iletimindeki patofizyolojik değişikliklerin önlenmesi, yani santral sensitizasyonun blokajı ile açıklanabilir (49).
- **Multimodal analjezi:** Çoklu ilaçların aynı ya da farklı teknik ve tercihini içerir. Analjezik ajanların sinerji halinde olduğu ve yan etki potansiyellerinin azaldığı yaklaşımdır (50). Bu amaçla kullanılan yöntem ve medikasyonlar arasında infiltrasyon analjezisi, nöroaksiyel ve periferik bloklar, nonsteroid ajanlar, steroidler, gabapentin ve pregabalin, ketamin ve $\alpha 2$ agonistler

(deksmedetomidin ve klonidin) bulunur (49). Tüketilen opioid miktarında ve yan etki (bulantı, kusma, kabızlık) insidansında azalma hedeflenir.

Avrupa reyonel anestezi ve ağrı derneğinin 2020 yılında PROSPECT (şpesifik postoperatif ağrı yönetimi prosedürü) grubunun hazırlamış olduğu laparoskopik histerektomiler için postop analjezi rehberinde erken postoperatif analjeziyi sağlamak amacı ile perioperatif olarak sunduğu öneriler arasında; parasetamol, NSAİİ ya da selektif COX-2 inhibitörü ve tek doz IV deksametazon uygulanması, postoperatif parasetamol ve NSAİİ veya selektif COX-2 inhibitörü ve kurtarıcı opioid kullanımı yer alır. Bu rehberde önerilmeyen girişimler arasında pregabalin uygulaması, alfa-2 adrenerjik agonistler (deksmedetomidin), ketamin, IV lidokain, TAP blok, intraperitoneal lokal anestezi kullanımı ve port giriş yeri infiltrasyonu yer almaktadır (51).

2.2.6.2.1. Asetoaminofen:

Parasetamol olarak da bilinen, analjezik ve antipiretik olarak kullanılan farmakolojik ajandır (52). Oral, IV ve rektal yolla uygulanabilir. Çocuk ve gebelerde kullanılabilmesi nedeni ile ağrı tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Reçetesiz ulaşılabilir. Şiddetli olmayan ağrı tedavisinde tercih edilir. Bu ajan günlük 4 gramı (gr) geçmeyecek şekilde her 6 saatte bir 1 gr olmak üzere uygulanabilir. Etki mekanizmasını siklooksijenaz (COX) inhibisyonu ile sağlar. Özellikle, merkezi etkinlik ile COX-3 inhibisyonu gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Nonsteroid ajanlar ve COX-2 inhibitörleri ile kombine edilebilir (53, 54). Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile elimine edilir. Yüksek dozda kullanımında, yaşlı ve alkol kullanan hastalarda karaciğerde ve renal tübüllerde nekroz gözlemlenebilir (4, 55, 56). Preoperatif dönemde profilaktik olarak alınmasının postoperatif komplikasyonları (emezis, ağrı, opioid gereksinimi) azalttığı gösterilmiştir (57).

2.2.6.2.2. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar ve Spesifik Siklooksijenaz-2 İnhibitörleri:

Postoperatif ağrı tedavisinde po, IM ve IV olarak uygulanabilirler. Ağrıya karşı merkezi ve periferik sensitizasyon, COX enzim sistemini bloke edilerek

engellenir. COX-1' in temel görevleri arasında, mukoid salgının yapımı ile asit pH' dan mideyi korumak ve plateletlerin kümelenmesinde etkili olan tromboksan A2' nin oluşturulmasını teşvik etmektir (58). Bu nedenle enzim inhibisyonuna bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir. Gastrik ülser oluşumu, kemik gelişiminde bozukluklar, hava yolunda duyarlılık artışı meydana gelebilir. Selektif COX-2 inhibitörlerinin kardiyak yan etkileri olabileceği düşünülmektedir (59). NSAİ ajanların yaşlı, bronkospazmı mevcut ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir. Samter triadı (astım, rinit, burunda polip) bulunan hastaların genel durumları bu ilaçların kullanımı ile kötüleşebilir (58). İntranazal olarak uygulanan ketoralak hızlı etkinlik sağlaması sebebi ile dental işlemlerde faydalı olabilir.

Nonselektif COX inhibitörleri: Naproksen, Diklofenak, İbuprofen, Tenoksikam, Ketoprofen, Deksketoprofen, Lornoksikam

COX-1 Selektifler: Aspirin, Ketorolak, İndometazin, Flurbiprofen

COX-2 Selektifler: Etodolak, Tenoksikam, Meloksikam, Nimesulid

COX-2 Spesifikler: Selokoksib, Rofekoksib, Etorikoksib, Parekoksib, Lumarokoksib

COX-3 Selektifler: Parasetamol, Metamizol

2.2.6.2.3. Glukokortikoidler: İnflamasyonu baskılama sürecinde enzimatik düzeyde etki ederler. Prostonoidlerin oluşumunda etkili, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini inhibe ederek etki gösterirler. Bu sınıflamaya dahil olan deksametazon bulantı-kusmayı azaltır ancak kan şekeri artırabilir. Perioperatif dönemde uygulanan tez doz deksametazonun operasyon sonrasında analjeziyi önemli ölçüde azaltabileceğine yönelik bir metaanaliz örneği de mevcuttur (60).

2.2.6.2.4. N-Metil D-Aspartat Antagonistleri: Ketamin bu özellikte bir farmakolojik ajandır. Multimodal analjezi yönetiminde subanestezi dozlarında etkin olduğu gösterilmiştir (61). Önerilen doz 250-500 mcg/kg bolus ve 0.2-0.3 mg/kg/saat (4-5 mcg/kg/dk) infüzyon şeklindedir (62). Ketamin talamolimbik disosiasyon yapması sebebi ile halisünasyon ve kabuslara neden olabilir. Hipertansiyon, taşikardi ve salivasyon artışına dikkat edilmelidir.

2.2.6.2.5. a-2 agonistler: Medulla spinalis arka boynuz ve locus cereleus bölgesinde sedoanaljezik etki gösterirler (63). Deksmetomidin ve klonidin bu gruptadır. Deksmetomidin klonidine göre daha selektif, etki süresi daha kısa ve daha güçlü sedoanaljeziktir, ventilasyonu korur.

2.2.6.2.6. Gabapentinoidler: Nöropatik ağrı ile başvuran hastalarda temel tedavi basamağını gabapentin ve pregabalin oluşturur. Analjezik etkinliklerini voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının a2-delta alt birimine bağlanarak etki gösterirler. Kalsiyum iyonlarının, sinaps öncesi veya sonrası salınımını engelleyerek santral uyarı akışını engellerler (64).

2.2.6.2.7. OPIOİDLER

Orta ve şiddetli ağrı yönetiminde sıklıkla kullanılırlar. Santral sinir sisteminde kendilerine ait reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Böylece ağrılı uyarıların nosiseptif özellikteki sinir hücrelerinden, uyarıcı nitelikteki kimyasal mediatörlerin salgılanmasını ve nöron sinapsı sonrasında verilecek cevabı bloke ederler

Opioidleri farklı özelliklerine göre gruplanabilir (65, 66) (Tablo 1).

- **Doğal opioidler**
 - Fenantren türevleri: Morfin, kodein, tebain
 - Benzilzokinolin türevleri: Papaverin
- **Sentetik opioidler**
 - Morfinan türevleri: Levorfanol - Difenilpropilamin veya metadon türevleri: Metadon, D-propoksifen
 - Benzomorfan türevleri: Pentazosin, Fenazosin - Fenilpiperidin türevleri: Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidin
- **Yarı sentetik opioidler:** Tebainden türetilenler (oksimorfon ve oksikodon), eroin, dihidromorfon/morfinon.

Opioid reseptörleri (mü, kappa, delta, sigma ve epsilon), merkezi sinir sisteminde daha fazla olmak üzere beyin sapı, talamus, hipotalamus, limbik merkez ve bağışıklık hücrelerinde bulunurlar (65) (Tablo 2). Bu reseptörlerin tümü G protein

aracılı ve adenilat siklaz inhibitörüdür. İyonoforlar üzerindeki etkiler ile hücre içine Ca^{++} transpotunu azaltıp, K^{+} 'un hücre dışına çıkışını engeller. Böylece nörotransmitterler sentez edilemez (67).

Tablo 1: Opioidlerin Sınıflandırılması (68)

Doğal	Semisentetik	Sentetik
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Morfin	<input type="checkbox"/> Buprenorfin	<input type="checkbox"/> Fentanil
<input type="checkbox"/> Kodein	<input type="checkbox"/> Hidromorfon	<input type="checkbox"/> Meperidin
	<input type="checkbox"/> Hidrokodon	<input type="checkbox"/> Methadon
	<input type="checkbox"/> Oksikodon	<input type="checkbox"/> Tapentadol
	<input type="checkbox"/> Oksimorfon	<input type="checkbox"/> Tramadol

Opioid reseptörlerinin etkileri:

Mü (μ): Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, bağımlılık (fiziksel), kas rijiditesi, öfori, myozis, üriner retansiyon, konstipasyon

Delta (δ): Spinal analjezi, epileptojenik etki, üriner retansiyon, bulantı-emezis

Kappa (κ): Spinal analjezi, sedasyon

Sigma (σ): Huzursuzluk, disfori ve halüsinasyon

Epsilon (ϵ): Hormonal etkiler, disfori, analjezi

Tablo 2: Opioid peptidler ve reseptörleri (69)

Endojen Peptidler	Mü	Delta	Kappa
Enkefalinler	Agonist		
β -endorfinler	Agonist	Agonist	Agonist
Dinorfin-A	Agonist	Agonist	
Agonistler			
Morfin	Agonist		
Kodein	Zayıf Agonist	Zayıf Agonist	
Fentanil	Agonist	Agonist	Zayıf agonist
Meperidin	Agonist		
Metadon	Agonist		
Antagonistler			
Nalokson	Antagonist	Zayıf Antagonist	Antagonist
Naltrekson	Antagonist	Zayıf Antagonist	Antagonist

Opioid reseptör spesifik agonistlerin çeşitli sistemler üzerindeki etkileri:

Kardiyovasküler: Ağrının azalmasına sekonder olarak kalp tepe atımı ve kan basıncında azalma gözlenir. Doz bağımlı olarak vagal tonustaki artışlar ile bradikardi meydana gelebilir. Morfin salınımına bağlı histamin salınımı ile hipotansiyon ve sekonder olarak da taşikardi olabilir. Bu ajanlar bazen kardiyak baskılayıcı nitelikte olabilir ancak genellikle kardiyak kasılma üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahiptirler (meperidin kardiyak kontraktileteyi artırabilir) (70, 71).

Solunumsal: Karbondioksit artışına bağlı oluşabilecek yanıtı azaltırlar ve bunu tidal volümden çok solunum sayısında azalma yaparak gerçekleştirirler. Bu durumda dakika ventilasyonu azalır. Antitüssif etkileri, öksürmede aktif olan refleks arkını baskımları ile ortaya çıkar. Opioidlerin yüksek dozda kullanımları, benzodiazepinlerle önlenir; toraks duvarında paralizisi eşlik etmeyen kas rijiditesi oluşturabilir (72).

Oftalmolojik: Edinger- Westphal çekirdeğinin uyarılması ile myozis net etkidir (73).

Gastrointestinal: Kemoreseptörler aracılığıyla Trigger Zone uyarılmasıyla mide stazı olan hastalarda bulantı kusma, konstipasyon, oddi sfinkterinde spazm meydana getirebilir (meperidin oddi sfinkter spazmını azaltabilir) (74).

Endokrin: Yüksek dozda kullanımında testosteron düzeylerinde ve stres yanıtlarda azalmaya neden olur (75).

Obstetri – Yenidoğan: Plasenta geçişleri olması sebebi ile solunum baskılayabilirler (76).

Genitoüriner: Üreterlerde tonus artışı ile idrar retansiyonu oluşabilir (77).

Merkezi Sinir Sistemi: Sedoanaljezi, öfori, ajitasyon, disfori, solunum sayısındaki baskılanma kontrol edilemez düzeyde olduğunda intrakranial basınç artabilir. Bağımlılık ve ilacın ani kesilmesi durumunda yoksunluk semptomları gelişebilir (78).

Deri: Morfin ve meperidine bağlı histamin salınımı ile ürtiker semptomları ortaya çıkabilir (79).

İleus, kaşıntı, konstipasyon, emezis, solunumun baskılanması, sersemlik, baş dönmesi gibi yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır (66). Ayrıca tolerans gelişebilir ve hiperanaljezi oluşabilir. Bu nedenle adjuvan ajanlar ile şiddet düzeyi yüksek ağrı tedavisinde kullanılmalıdırlar (49).

2.2.6.2.7.1. Morfin

Opioid ajanların tanımlanmasında temel alınan ilaçtır. Fenantren türevidir. Esas olarak μ -opioid reseptörleri üzerinden agonizma yolu ile etki eder. Oral, IM, IV yolla uygulanabilir. Epidural (2-4 mg) ve spinal yolla (0.2-1 mg) uygulandığında solunum depresyonuna dikkat edilmelidir (80, 81). Lipid çözünürlüğünün az olması nedeniyle kan – beyin bariyerini yavaş geçer, uzun etkilidir (82).

Hepatik konjugasyon ile metabolize edilir. Morfin-3-glukuronid (toksik) ve morfin-6 glukuronid (2-4 kat daha güçlü) yan ürünüdür. Eliminasyonu renal yolla gerçekleşir. Morfin-3-glukuronid türevi de minimal renal yetersizlikte atılamayıp birikir. Bu durumda doz ayarı yapılmalıdır (83). Suda çözünen opioidlerin doz ayarı vücut ağırlığına göre, yağda çözünenlerin ideal vücut ağırlığına uygun yapılması gerekmektedir (82).

Klinik olarak visseral ağrılar üzerinde etkili olmasına rağmen yüzeysel ve keskin ağrıdaki etkisi daha kısıtlıdır. Bu nedenle ağrı yönetiminde seçici davranılmalıdır.

2.2.6.2.7.2. Fentanil

Feniliperidin (feniletıl-propionıl-anılınopiperidin) ailesi üyesi olan fentanil en yaygın kullanılan opioidlerden biridir. Fentanil, anestezi uygulamasına ek olarak postoperatif ağrı kontrolünde de çok önemlidir. Analjezik etki bakımından morfinden yaklaşık 75-125 kat daha güçlüdür. Aynı subgrupta alfentanil, sufentanil ve remifentanil yer alır. Ancak bu ilaçlar, farklı özelliklere sahiptirler. Esas üye fentanil ile kıyaslandığında alfentanilin hem etki gücü daha azdır hem de etki süresi kısadır. Bununla birlikte sufentanilin etki kuvveti fentanilden ortalama 5-7 kat kadar fazladır. Morfine göre lipide çözünürlüğü yüksek olduğundan etkisi daha hızlı (merkezi sinir sisteminde yaklaşık 5 dakika içerisinde) başlar. Etki süresi yaklaşık 30 dakika ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2-7 saattir. Plazma pH'ı fentanil bağlanmasını değiştirir, pH: 7.4 iken %80 civarında, pH:7.2 iken yaklaşık %60 oranındadır (84, 85).

Periferik sinir bloklarında da lokal anestezi ajanlarına eklenerek adjuvan görevi görür; blok etkinliği ve süresini artırırlar. Eliminasyonu karaciğerdedir ve metabolitleri aktif değildir. Klinik olarak analjezik, subanestezi ve anestezi dozlarında kullanımı vardır. Analjezi oluşturmak için: 1-2 µg/kg, laringoskopiye karşı oluşacak sempatik yanıtı stabilize etmek için 2-10 µg/kg, genel anestezide ise; 2 / 50-100 µg/kg (maksimum) IV kullanılır. TİVA (total intravenöz anestezi) planlanıyor ise IV yükleme dozu 4-20 µg'dır. İnfüzyon dozu ise 2-10 µg/kg/saattir (86). Algoloji kliniklerinde, maliniteye sekonder gelişen ağrı tedavisinde transdermal fentanil bantları basamak tedavisinde kullanılmaktadır.

2.2.6.2.7.3. Remifentanil

FDA (Food and Drug Administration) onayını 1996'da alarak kullanıma giren yapay özellikte piperidin türevi opioiddir. Propanoik asit metil esterdir. Bu opioid türevi IV bolus ve infüzyon yolları ile kullanılabilir (87). Sedoanaljezide 0.05-0.25 µg/kg/dk, genel anestezide ise 2 µg/kg bolus ve idamede 0.1-1µg/kg/dk dozunda infüzyon olarak kullanılır. TCI (Target Controlled Infusion) ile kullanımı sıktır.

Kırılganlık düzeyi yüksek >65 yaş hastalarda başlangıç dozunun yarıya indirilmesi, vital değerlere göre titrasyon yolu doz ayarlanması önerilmektedir (88). Piyasada çeşitli dozlarda (1, 2, 5 mg) bulunmaktadır. İnfüzyon yolu ile IV kullanımı önerilirken, intraketal ve epidural kullanımı piyasa formlarında MSS'de inhibitör özelliği olan glisin aminoasidinin eklenmesi nedeniyle önerilmez. Bu konjuge form geri dönüşümlü olabilen, motor nöron hastalığına neden olabileceğinden önerilmemektedir (89). Mü reseptörlerine yüksek oranda bağlanır, etkisi birkaç dakika içerisinde başlayıp 10 dakikada sonlanır. Kısa etki süresi nedeni ile postopratif ağrı kontrolünde tercih edilmezken, kullanım süresi 1.5 saati aştığında paradoksal olarak hiperanaljeziye neden olabilir (90). Yarışmalı reseptör antagonizması nalokson ile sağlanabilir (91). Kısa etki süresi ve kan-doku estarazları ile çok kısa sürede elimine edilmesi nedeniyle kontrollü hipotansif anestezi uygulamasında önemli yeri bulunmaktadır (58).

2.2.6.2.7.4. Tramadol

Sentetik bir opioid olan tramadol hidroklorik asit ile konjuge üretilmiş, olan fenilsikloheksanol türevi bir pro-ilaçtır. Merkezi sinir sistemindeki etkisini zayıf ve selektif mü reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir; morfinin yaklaşık 10'da biri güce sahiptir (92). Analjezik etkisini, seratonini arttırıp noradrenalinin eliminasyonunu inhibe ederek sağlar (93). Intravenöz, IM, rektal, eklem içi uygulanabilir. 1-2 mg/kg IV, p.o kapsül formunda 50-100 mg/4-6 saat, retard formunda 100-200 mg/12 saat dozlarda kullanımı önerilir. Oral alımı takiben 1 saatte etkisi başlar; 2-3 saatte maksimum düzeye erişir. Toplam etki süresi yaklaşık 6 saattir. Günlük maksimum doz 400 mg'dır (94). Solunum depresyonu yapabilir, nalokson ile kısmi olarak antagonize edilebilir.

Epileptik hastalarda ve trisiklik antidepresanslar eşliğinde nöbet eşliğini düşürebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Bağımlılık yapıcı etkisi az da olsa mevcuttur. Serotoninin geri alınımında blok oluşturması nedeni ile MAOi (monoamin oksidaz inhibitörü) alan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (95).

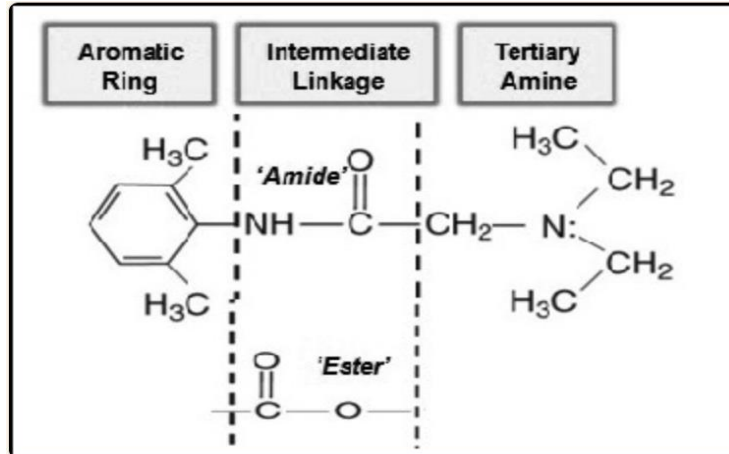
2.2.6.2.7.5. Opioid Antagonistleri

Saf opioid antagonistleri arasında nalokson, naltrekson ve nalmefen sayılabilir. Mü reseptörlerine afiniteleri daha fazladır. Farmakokinetik açıdan, IV uygulanan ve yarılanma süresi yaklaşık 2 saat olan naloksonun metabolizması glukronid konjugasyonu ile olmaktadır. Naltrekson ise p.o. alınabilir. Yarıömrü yaklaşık 10 saattir. İntravenöz formuna nalmefen adı verilmektedir. Etki süresi yaklaşık 10 saattir.

Nalokson hızlı etkilidir. Opioid intoksikasyonunda, başlangıçta 0.1 – 0.4 mg, idamede 0.4-0.8 mg dozlarda verilmektedir. Etki süresinin sonunda santral sinir sisteminde depresif bulgular görülebilir. Neonatal uygulama dozu, 5-10 mcg/kg' dan başlayıp 25 mcg/kg' a kadar çıkabilmektedir (96).

2.3. LOKAL ANESTEZİKLER

Nöral dokuda, belirli konsantrasyonda uygulandığında duysal, otonomik ve motor fonksiyonları kısmen veya tamamen, geçici süre ile bloke eden ilaç grubudur.



Şekil 5: Lokal anesteziğin moleküler yapısı (97)

Tüm canlı hücrelerin dinlenme halindeki membran potansiyelleri yaklaşık -60 milivolt (mV)' tur. Sodyum – Potasyum pompasının ($\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz) çalışma prensibinde, hücre içine iki potasyum (K^+) iyonu geçişine karşılık, üç sodyum (Na^+) iyonu hücre dışına atılır. Bu durumda konsantrasyon farkı oluşur; sodyum ve potasyum iyonlarının şifti kolaylaşır. Membran istirahat potansiyelinin negativitesinden sorumlu olan bu durum hücre membranının K^+ iyonlarına daha geçirgen olmasından kaynaklanır (58). Kalsiyum (Ca^{++}), K^+ ve G protein aracılı kanal blokajı ile Ca^{++} girişini önler; kontraksiyonlar azalır. Bu etki özellikle myokarda görülür.

Lokal anestezi ajanlar sınıflandırılmasını, lipofilik kısım ile hidrofilik kısmı birbirine bağlayan ara zincirin yapısı belirler. Amino-ester ise lokal anestezi ajan ester ($-\text{COO}-$) grubu, amino amid yapısında ise amid ($-\text{NHCO}-$) grubu adını alır.

Kimyasal moleküler yapısı 3 bileşenden oluşur (Şekil 6):

- a) Lipofilik aromatik halka: Potens ve etki süresini belirleyen genel olarak benzen halkasından oluşur.
- b) Ara ester veya amid bağlantısı: Su ve yağda çözünürlüğünü belirler.
- c) Tersiyer amin: Ara bağlantıyı sağlar.

Bu bileşenlerin her biri moleküle farklı klinik özellikler katar (98).

ESTER grubu (Benzoik asit esterleri): Plazmadaki asetilkolin esterase tarafından metabolize olan paraaminobenzoik asit türevleridirler.

- Kokain
- Prokain
- Klorprokain
- Tetrakain
- Benzokain

AMİD grubu: Karaciğerde metabolize olurlar.

- Lidokain
- Mepivakain
- Prilokain
- Bupivakain

- Levobupivakain
- Etidokain
- Dibukain

Etki sürelerine göre lokal anesteziikler: Yağda çözünen lokal anesteziiklerin yarı ömrü daha uzundur (58).

- Kısa etki süreli
- Orta etki süreli
- Uzun etki süreli

İnfiltrasyon anesteziisi, intravenöz rejyonel anesteziisi, periferik sinir blokları, topikal anesteziisi (en sık benzokain ve lidokain), tümestant (şişirme) anesteziisinde (özellikle plastik cerrahide liposuction esnasında subkütan olarak adrenalin veya diğeri ajanlar ile dilüe edilerek) ve nöropatik ağrıda kullanılabilirler.

2.3.1. LOKAL ANESTEZİKLERİN FARMAKODİNAMİKLERİ

Suda çözünen formları zayıf bazik özellik taşıır. Hidrofobik özellikteki sıvılarda çözümlenir. Çoğu klor tuzları şeklinde hazırlanmıştır. Lokal anesteziik ajan solüsyonu ne kadar bazik ise o derece etkin bir sinir blokajı yapar (99).

Diğeri bazik çözeltiler gibi lokal anesteziik ajanların da belli pKa değerleri vardır. Asidik iyonlaşma sabiti olan pKa negatif bir logaritmik değerdir; çeşitli pH değerlerinde ilgili iyonun çözümlülük ve emilimi ile ilgili bilgi sunar. Orta derecede hidrofobik özellikteki lokal anesteziik ajanların hem hidrofilik hem de ileri düzeyde hidrofobik ajanlardan daha çabuk aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bunun nedeni hem membran geçirgenliklerinin yüksek olması hem de dokuya daha az bağlanmalarıdır.

Lokal Anesteziiklerin Elektrofizyolojik Etkileri

İstirahat membran potansiyelini minimal düzeyde etkiler (100). Sinir kılıfının yakınına enjekte edildikten sonra diffüzyon ile penetre olur; aksoplazmada yoğunlaşır; voltaj kapılı sodyum kanalları bloke edilerek aksiyon potansiyelinin oluşumu engellenir. Ağrı, duysal ve motor iletimde, doz bağımlı geçici blokaja neden olur. Antienflamatuvar etki ile vazodilatasyon, ağrı, ısı artışı, şişlik gibi tepkilere karşı koruma sağlanabilir.

2.3.2. LOKAL ANESTEZİKLERİN FARMAKOKİNETİĞİ

Plazma konsantrasyon değerleri; verilen ve absorbe edilen miktar, biyotransformasyon ve atılımından etkilenir. Hastanın yaşı, ek sistemik hastalıkların varlığı, kardiyovasküler ve hepatik fonksiyonel durum kan konsantrasyonu üzerinde etkilidir.

2.3.2.1. ABSORBSİYON

Uygulama yeri, ilacın dozu ve lokal anesteziğe ilave edilecek vazokonstrüktör ajanın varlığına ait farmakolojik özellikler ile belirlenir. Özellikle uygulama yerindeki damarsal ağ ve lipid doku, emilimi değiştirir.

Dokularda lokal anestezi emilim hızı sırası ile şu şekildedir: intravenöz> trakeal> interkostal> kaudal> paraservikal> epidural> brakial pleksus> siyatik> subkutan (58, 101). Lokal anestezi ajanının uygulanmasında belirtilen dozlara uyulması kadar enjeksiyon bölgesindeki damar ağların yoğunluk derecesi de önemlidir. Bu bölgelerde kabul edilebilir lokal anestezi ajan konsantrasyonlarına uyulsa bile santral sinir sistemi için potansiyel toksisite ihtimali göz ardı edilmemelidir. Proteinlere yüksek oranda bağlanan ve lipid eriyebilirliği yüksek olan ajanlarda, maksimum konsantrasyon ve sistemik emilim düşüktür (58).

Solüsyonlar sıklıkla 5-20 µg/mL arasında değişen konsantrasyonda epinefrin (adrenalin) içermektedir. Adrenalin, farklı uygulama yollarında vasküler emilim hızını azaltarak anestezi etki süresini artırır (83). Ayrıca vazokonstrüktör ilavesi, lokal anesteziğin kan düzeyini % 30 kadar azaltarak toksisite riskini de azaltmaktadır (83).

Epinefrin ile kombine lokal anestezi dokuda geri dönüşümsüz nekroz ve hasara neden olabileceğinden dolaşımın sınırlı olduğu end-organlara (akral bölgeler, kulaklar, burun ve penis gibi arter sonlanma noktası olan dokulara uygulanmaz (102).

Lokal anestezi topikal amaçla muköz membranlarda ve korneada kullanılır (102). Bu topikal ajanların etki gösterebilmesi için uygulandığı bölgedeki cilt bariyerini aşması gerekmektedir. Bu lokal anestezi ajanların ya enjeksiyon için gerekenden daha yüksek bir dozda uygulanması veya düşük pKa değeri olan bir ilaç kullanımı ile mümkündür (103).

2.3.2.2. DAĞILIM

Lokal anesteziğin vücutta dağılımı, organların kitlesine ve kanlanma düzeyine, alınan ilaç miktarına, plazma proteinlerine bağlanma oranına ve doku/kan partiyon katsayısına bağlıdır.

İntravenöz olarak verilen lokal anesteziğin öncelikle kalp, beyin, karaciğer, böbrek ve akciğer gibi yüksek miktarda kanlanan organlara, daha sonra az kanlanan iskelet kası, cilt ve yağ dokusuna dağılır. Kas doku lokal anesteziğin ajanları için rezervuar görevi yapar. Bu nedene lokal anesteziğin konsantrasyonu yüzde olarak en fazla iskelet kasındadır (104).

Proteine yüksek oranda bağlanma eğilimi gösteren lokal anesteziğin kanda uzun süre kalır, lipid eriyebilirliği yüksek olan ilaçlar ise dokuya daha kolay alınır. Lokal anesteziğin denge durumundaki dağılım hacmi VD_{ss} ile ifade edilir (104). Akciğerden geçerken hızla parçalanırlar, bu nedenle pulmoner vasküler geçiş esnasında lokal anesteziğin kan konsantrasyonları belirgin olarak azalır (105,106).

2.3.2.3. BİYOTRANSFORMASYON VE ATILIM

Ester yapıda olan lokal anesteziğin plazma psödokolin esterazları ile, amid türevi olan ajanlar ise enzimatik olarak karaciğerde yıkılıp böbrek aracılığı ile atılır.

Lokal anesteziğin çeşitli organlara etkileri:

Nörolojik sistem: Kan beyin bariyerini geçebildikleri için uyanık hastada ilk olarak nörolojik semptomlar ortaya çıkar. Başlangıçta eksitasyon bulguları beklenir. Ağız, dil ve çevresinde uyuşukluk, metalik tat, kulakta çınlama, baş dönmesi, sersemlik ve daha sonra inhibitör yolağın aktivasyonu gerçekleşebilir. Böylece koma ve solunumun durmasına kadar giden klinik seyir görülebilir (107).

Kardiyovasküler sistem: Myokarda kasılma ve iletim hızında azalmaya neden olabilirler. Damar düz kasları dışında vazodilatasyon yaparlar. Önce eksitasyon sonra inhibisyon etkileri gözlenebilir. Hipertansiyon, taşikardi, ekstrasistolik yanıtlar ve hipotansiyon, bradikardi, iletim blokları, asistoli ve kardiyak arrest bu bulgular arasında yer almaktadır (107,108).

Respiratuvar sistem: Bronkodilatasyon yaparlar; lidokain, parsiyel oksijen basıncının düşmesine yanıt olarak solunumun uyarılmasını engelleyebilir. İnterkostal ve frenik sinirlerin felci apne oluşturabilir (107).

İskelet ve kas sistemi: Kas içine doğrudan enjeksiyonu miyotoksiktir (107).

İmmünolojik sistem: Yüksek konsantrasyonda hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilir (107).

Hematolojik sistem: Lidokain fibrinolizisi arttırabilir (107).

LİDOKAİN

Tarihsel olarak anestezikleri karşılaştırmak için ölçüt olarak kabul edilir. Amid (N-dietilaminoasetil-2,6-ksilidin hidroklorür) yapıdadır. Etkisi 90 saniyede başlar, adjuvan ajanların eklenmesi ile 2.5 saate kadar sürebilir (109). Lokal infiltrasyon, topikal anestezi, majör ve minör sinir blokları, spinal, kaudal ve epidural anestezide tercih edilebilir (109). Majör sinir bloklarında % 1-2 konsantrasyonda 30-50 ml genel hacimde maksimum dozu epinefrinsiz 350 mg, epinefrinli 500 mg'dır. Minör sinir bloklarında (ulnar ve radial gibi tek sinir blok prosedürleri) ise %1 konsantrasyonda 5-20 ml genel hacimde maksimum 200 mg olacak şekilde saf solüsyonu 120 dk, epinefrinli solüsyonu 180 dk etki eder. İnfiltrasyon anestezisinde orta süreli etki istenen durumlarda %0.5-1 konsantrasyonda saf solüsyonunun 300 mg, epinefrinli solüsyonunun ise maksimum dozu 500 mg olmak üzere kullanılır. Epidural anestezide %1-2 konsantrasyonda 15-30 ml genel hacimde epinefrinsiz maksimum doz 350 mg, epinefrinli (1/200.000) maksimum doz 500 mg kullanılır; etki 15 dk'da başlar. Spinal anestezide %1.5-5 konsantrasyonda 1-2 ml hacimde 30-100 mg toplam dozda, hiperbarik (%7 glukoz konsantrasyonu) etki süresi 90 dk olarak kullanılır (110). Spinal anestezi esnasında geçici nörolojik semptomlar (TNS) ile karşılaşılabilir. Hızlı başlangıçlı, orta etki süresine rağmen, lidokainin daha düşük yan etki oranlarıyla karşılaştırılabilir etkinlik sunan daha yeni alternatifleri vardır (83).

KLOROPROKAIN

Sistemik toksisite ve fetal maruziyet riski, hızlı hidrolizi nedeniyle azaldığından obstetrik anestezide epidural bir ajan olarak yaygın kabul görmüştür. Ancak epidural yüksek dozların yanlış intratekal uygulamasına bağlı nörolojik yaralanma raporları nedeniyle kullanımı neredeyse terk edilmiştir. Spinal uygulanan kloroprokainin, lidokainden bile daha kısa etki başlangıcı ve süresi vardır; TNS riski

minimumdur. Spinal anestezide güvenilirliğinin kanıtlanabilmesi için daha fazla deneyime ihtiyaç vardır (83).

Minör sinir bloklarında (ulnar ve radial gibi tek sinir blok prosedürleri) %2 konsantrasyonda 5-20 ml, genel hacimde maksimum 400 mg olacak şekilde saf solüsyonu 30 dk, epinefrinli solüsyonu 60 dk'da etki eder. İnfiltrasyon anestezisinde kısa etki istenen durumlarda %1-2 konsantrasyonda saf solüsyonu 800 mg, epinefrinli solüsyonu ise maksimum 1000 mg dozda kullanılır. Etki süresi 30 dk'dır. Epidural anestezide %2-3 konsantrasyonda, 15-30 ml genel hacimde epinefrinsiz maksimum doz 700 mg, epinefrinli (1/200.000) maksimum doz 900 mg kullanılır; etki 15 dk'da başlar, 90 dk sürer (110).

LEVOBUPİVAKAİN

Bupivakainin S (-) enantiyomeri, rasemik karışıma göre daha az kardiyotoksiktir. Etki gücü ve etki süresi daha azdır (83). Majör sinir bloklarında %0.25-5 konsantrasyonda, 30-50 ml genel hacimde maksimum dozu epinefrinsiz 200 mg, epinefrinli 225 mg'dır. Etkisi 30 dk içinde başlayıp 720 dk kadar sürebilir. Epidural anestezide %0.25-0.75 konsantrasyonda 15-30 ml genel hacimde epinefrinsiz maksimum doz 200 mg, epinefrinli (1/200.000) maksimum doz 250 mg kullanılır; etki 20 dk'da başlar, 350 dk sürer. Spinal anestezide %0.5 konsantrasyonda izobarik 3-4 ml ve %0.75 hiperbarik konsantrasyonda 2-3 ml hacimde 20 mg toplam dozda hiperbarik etki süresi 200 dk olarak kullanılır (110).

ETİDOKAİN

Blok esnasında olumsuz özellikleri kullanımını sınırlandırmıştır. Bupivakain gibi diğer anesteziiklerle karşılaştırıldığında, duyuşal bloğa göre daha fazla motor blok oluşturarak ters diferansiyel bloğa neden olabilir (83).

KOKAİN

Kokainin çağdaş klinik uygulaması, kulak, burun, boğaz prosedürlerinde güçlü vazokonstriktif özellikleri nedeniyle kanamayı azaltmak amacıyla topikal kullanımı ile sınırlıdır. Sistemik toksisite riski ve maddenin kullanımıyla ilgili lojistik zorluklar bulunmaktadır (83).

MEPIVAKAİN

Yapısal olarak bupivakain ve ropivakaine benzemekle birlikte, mepivakain lidokain ile karşılaştırılabilir klinik özellikler gösterir. Vazokonstriksiyon eğilimi göstermektedir. Bu özellik, marjinal olarak uzamış etki süresine katkıda bulunur; periferik bloklar için bir seçenek haline getirir. Kademeli fetal metabolizması nedeni ile gebelerde epidural analjezide tercih edilmez. Spinal anestezide mepivakain, lidokaine göre daha düşük TNS insidansına sahiptir (83).

Majör sinir bloklarında % 1-1.5 konsantrasyonda 30-50 ml genel hacimde maksimum dozu epinefrinsiz 350 mg, epinefrinli 500 mg'dır. Etkisi 20 dk içinde başlayıp 300 dk kadar sürebilir. Minör sinir bloklarında (ulnar ve radial gibi tek sinir blok prosedürleri) %1 konsantrasyonda 5-20 ml genel hacimde maksimum 200 mg olacak şekilde saf solüsyonu 120 dk, epinefrinli solüsyonu 180 dk etki eder. İnfiltrasyon anestezisinde orta etki istenen durumlarda %0.5-1 konsantrasyonda saf solüsyonunun 300 mg, epinefrinli solüsyonunun ise maksimum dozu 500 mg olmak üzere kullanılır. Etki süresi 120 dk kadar sürer. Epidural anestezide %1-2 konsantrasyonda 15-30 ml genel hacimde epinefrinsiz maksimum doz 350 mg, epinefrinli (1/200.000) maksimum doz 500 mg kullanılır; etki 15 dk'da başlar, 180 dk sürer. Spinal anestezide %4 hiperbarik konsantrasyonda 1-2 ml hacimde 80 mg toplam dozda etki süresi 90 dk olarak kullanılır (110).

BENZOKAİN

Yüksek lipofilitesi nedeniyle uzun süre kullanılmakla birlikte son yıllarda tercih edilmemektedir. Bu durum methemoglobinemiye indüklemeye potansiyeline ilişkin artan endişelere bağlanabilir. Methemoglobinemi, fetal hemoglobinemi benzokain veya nitritler gibi oksitleyici ajanlara bağlı olarak meydana gelebilir (83).

PRILOKAİN

Sistemik toksisite riskini önemli ölçüde azaltan oldukça yüksek klirens oranı nedeniyle amino-amid anestezikler arasında öne çıkmaktadır. Metabolitlerinden, oksitleyici bir ajan olan orto-toluidin birikimine bağlı methemoglobinemi görülebilir.

Spinal anestezide lidokaine göre etki süresi daha uzundur ve düşük TNS insidansını gösteren sınırlı veri bulunmaktadır (83).

Majör sinir bloklarında % 1-2 konsantrasyonda 30-50 ml genel hacimde maksimum dozu epinefrinsiz 400 mg, epinefrinli 600 mg'dır. Etkisi 20 dk içinde başlayıp 300 dk kadar sürebilir. Minör sinir bloklarında (ulnar ve radial gibi tek sinir blok prosedürleri) ise %1 konsantrasyonda 5-20 ml genel hacimde maksimum 200 mg olacak şekilde saf solüsyonu 120 dk, epinefrinli solüsyonu 180 dk etki eder. İnfiltrasyon anestezisinde kısa etki istenen durumlarda %1-2 konsantrasyonda saf solüsyonunun 500 mg, epinefrinli solüsyonunun ise maksimum dozu 600 mg olmak üzere kullanılır. Etki süresi 45 dk kadar sürer. Epidural anestezide %1-3 konsantrasyonda 15-30 ml genel hacimde epinefrinsiz maksimum doz 350 mg, epinefrinli (1/200.000) maksimum doz 500 mg kullanılır; etki 15 dk'da başlar. Spinal anestezide %10 hiperbarik konsantrasyonda 1-2 ml hacimde 200 mg toplam doz uygulanabilir; etki süresi 60 dk'dır (110).

ROPİVAKAİN

Mepivakain ile birlikte homolog bir seride yer alan bir S(-) enantiyomer olan ropivakain, piperidin halkasından bir propil grubuna sahiptir. Daha düşük kardiyotoksikite riski, yüksek hacimli periferik bloklar için uygun olmasını sağlamıştır. Doğum ve ameliyat sonrası ağrıyı yönetmek için epidural infüzyon yapılabilir. Bupivakaine kıyasla daha elverişli bir diferansiyel blok sunabileceğine dair bazı veriler mevcuttur ancak klinik gücün eşdeğer olmaması nedeniyle iki anestezi arasında doğrudan karşılaştırma yapılması daha zordur (83).

Majör sinir bloklarında %0.2-0.5 konsantrasyonda 30-50 ml genel hacimde; maksimum dozu epinefrinsiz 200 mg, epinefrinli 250 mg'dır. Etkisi 30 dk içinde başlayıp 720 dk kadar sürebilir. Minör sinir bloklarında (ulnar ve radial gibi tek sinir blok prosedürleri) ise %0.2-0.5 konsantrasyonda 5-20 ml genel hacimde maksimum 100 mg olacak şekilde saf solüsyonu 360 dk, epinefrinli solüsyonu 420 dk etki eder. İnfiltrasyon anestezisinde uzun etki istenen durumlarda %0.2-0.5 konsantrasyonda saf solüsyonunun 200 mg, epinefrinli solüsyonunun ise maksimum dozu 250 mg olmak üzere kullanılır. Etki süresi 240 dk kadar sürer. Epidural anestezide %0.2-0.75 konsantrasyonda 15-30 ml genel hacimde epinefrinsiz maksimum doz 200 mg,

epinefrinli (1/200.000) maksimum doz 250 mg kullanılır; etki 20 dk'da başlar, 350 dk sürer. Spinal anestezide %0.5 izobarik konsantrasyonda 3-4 ml hacimde 20 mg toplam dozda etki süresi 200 dk ve %0.75 hiperbarik konsantrasyonda 2-3 ml genel hacimde toplam 20 mg ve etki süresi 200 dk olarak kullanılır (110).

EMLA

Ötektik karışımların, bileşenlerine göre daha düşük bir erime sıcaklığı vardır. EMLA, lidokain ve prilokainin ötektik karışımından oluşmuştur. Bileşiminde %2,5 lidokain ve prilokain bulunan bu formül, keratinize deri tabakasında penetrasyonu kolaylaştırarak lokal anestezi sağlar. Pediatrik IV kateter yerleştirilmesi için, ponksiyondan önce cildi uyuşturmak için uygulanır (83). Sağlam ciltte kullanılmalıdır. Krem formdadır. Bunun dışında TAC (tetrakain %0.5, epinefrin 1/200.000 ve kokain 11.8) ve LET (Lidokain %4, epinefrin 1/200.000 ve tetrakain %0.5) solüsyonları da topikal olarak uygulanabilir (110).

BUPIVAKAİN

Amid yapıda olup, kimyasal formülünde 1N butil-DL-piperidin-2-karboksilik asit-2,6 dimetilanilidin hidroklorür içerir. Epidural, spinal, infiltrasyon, periferik sinir blok uygulamalarında kullanılır. Sodyum kanal blokajı yapar, etki süresi uzundur. Kısa etkili lokal anesteziyelere göre daha lipofiliktir (83).

Plazmada toksik doz konsantrasyonu 4-5 mcg/ml'dir. Bolus doz 3 mg/kg'dır. Erişkin hastalar için maksimum doz 200 mg'dır ancak adrenalin eklenecek ise bu doz 250 mg'ı geçmemelidir. Mevcut bupivakain konsantrasyonları; %0.25, %0.5, %0.75'tir. Etkisi 30 dk içinde başlayıp 720 dk kadar sürer. İnfiltrasyon anestezisinde, uzun etki istenen durumlarda %0.25- 0.5 konsantrasyonda saf solüsyonu 175 mg, epinefrinli solüsyonu maksimum 200 mg kullanılır. Etki süresi 240 dk kadar sürer. Karaciğerde glukronid konjugasyonu ile metabolize olur. Çok az miktarda böbrekten atılır (111). Bupivakain kardiyotoksik özelliğe sahiptir; kalbin iletim sisteminde birikerek re-entry mekanizmasını aktifler ve ventriküler aritmiler ortaya çıkabilir.

2.3.3. LOKAL ANESTEZİK SİSTEMİK TOKSİSİTESİ

Güvenli doz aralığında kullanılsalar bile her işlemde lokal anestezi sistemik toksisite (LAST) riski mevcuttur. Santral bloklarda 1-2/10.000, periferik bloklarda ise 2-2.8/10.000 oranında LAST meydana gelebilir (112,113).

Üç farklı şekilde olabilir:

- 1- İntravasküler alana lokal anestezi uygulanması veya absorpsiyon yoluyla geçmesi ile kardiyovasküler ve santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir.
- 2- Kas ve sinir çevresine yapılan uygulamalar sonrasında nörotoksisite ve miyotoksisite gelişebilir. Azalan sıklık ile intravasküler alan, pektoral, interkostal, paraservikal, epidural, brakial pleksus, siyatik sinir ve subkütan alanlara uygulamalar esnasında toksisite bulguları meydana gelebilir. Özellikle son yıllarda plan bloklarında bilateral, yüksek doz ve volümde uygulama artışı ile LAST daha sık karşımıza çıkmaktadır.
- 3- Yapılarındaki para-amino-benzoik asit ve paraben nedeni ile alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

LAST gelişiminde bireysel risk faktörleri çok önemlidir. Pedyatrik ve geriyatrik hasta grubunda; kas kitlesi düşük ve malabsorpsiyonu olan bireylerde serbest ilaç fraksiyonu artacağı için risk artar. Ayrıca kardiyak disfonksiyonda, karaciğer hastalıklarında, asidoz, hiperkarbi, metabolik hastalıklar ve gebelerde risk artabilir (114). Son yıllarda santral nöroaksiyel bloklardan periferik olanlara yönelim ile ilaç dozları ve volümünün artması, istenmeyen intravasküler enjeksiyonlar nedeni ile LAST sıklığı artış göstermiştir. Ancak küçük ilaç dozlarında bile karnitin eksikliği gibi metabolik nedenler ile LAST gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (115).

Mümkün olan en düşük doz ve konsantrasyonda ajan kullanarak LAST oluşma sıklığı azaltılabilir. Kör teknikle, katater ve tek seferde yüksek volümle uygulanan fasyal plan blok uygulamalarında risk artışı görülmüştür. Uygulamalar standart ASA monitörizasyonu altında yapılmalıdır. Blok sık aspirasyon ve test dozu yapılarak uygulanmalıdır. Hasta ile sözel iletişim halinde olunmalı, derin anestezi altında blok uygulamalarından kaçınılmalıdır.

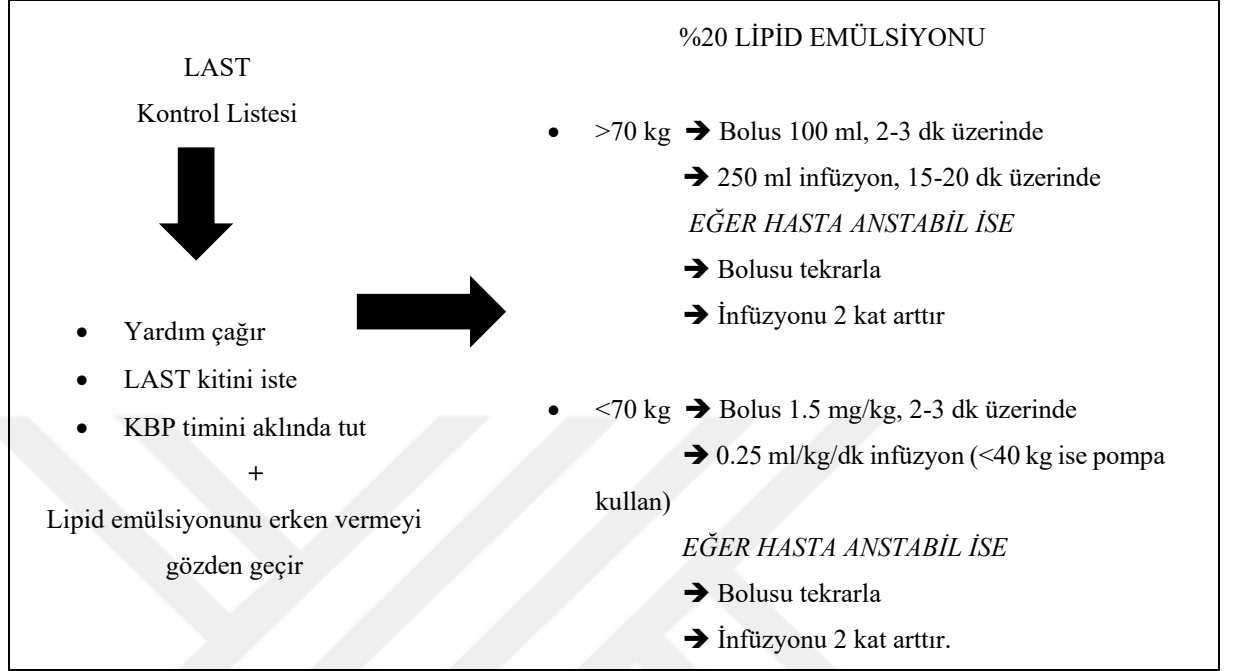
ASRA (American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine) 2020 yılında yayınlanan kılavuzlarında, LAST gelişen hastaların takip, tedavisi ile ilgili önerilerde bulunmuştur. LAST'tan şüphelenildiğinde, ilk yapılması gereken enjeksiyonu durdurup yardım istemektir. Daha sonra hastanın vital fonksiyonları stabilize edilmeli, havayolu güvence altına alınmalı, %100 oksijen ile ventile edilmelidir. Asidoz, hipoksi ve hiperkapniden kaçınılmalıdır. Nöbet kontrolü için benzodiyazepinler tercih edilmelidir. Propofol, %20 lipid solüsyonu ve nöromusküler blokerler bu kapsamda önerilmez. Hastayı kardiyo-pulmoner by-pass'a alacak ekip de aynı zamanda hazırlanmalıdır. LAST geliştiğinde uzun süreli resüsitasyon önerilmektedir (116,117). Gelişebilecek disritmi ve aritmi tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri, vazopressin, beta-bloker ve lokal anesteziğin kullanılması önerilmemektedir. Disritmi tedavisinde amiodoron kullanılabilir. Epinefrinin 1 mcg/kg'nin altındaki dozlarda kullanılması önerilmektedir.

LAST tedavisinde 2006'dan bu yana insan çalışmalarında etkinliği gösterilmiş olan %20' lik lipid emülsiyon tedavisi en önemli basamaktır. İntravenöz 1.5 ml/kg'dan (yaklaşık 100 ml bolus), ardından IV 0.25 ml/kg/dk (yaklaşık 250 ml) 15-20 dakikada gidecek şekilde infüzyonu sağlanır. Ritm normale dönmez ise ikinci bolus yapılmalı ve infüzyon dozu iki katına çıkarılmalıdır. Uygulanabilecek maksimum lipid emülsiyon tedavi dozu 12 ml/kg'dır. Kardiyovasküler stabilite sağlandıktan 15-20 dakika sonra lipid infüzyonu sonlandırılabilir. Bu hastalar mutlaka "*Lipid Resque*" adlı global sisteme bildirilmelidir. Kardiyovasküler kollaps ve nörolojik değişiklikler gösteren hastalar en az 12 saat gözlem altında tutulmalıdır (118).

LAST'da lipid solüsyonlarının kullanımı lipid sink teorisi ile açıklanmaktadır. Bu teoriye göre lipid solüsyonları, shuttle etkisi ile lokal anesteziği karaciğere taşıyarak metabolizmalarını hızlandırır ve etkilerini sonlandırırlar. Lipid solüsyonlar sitoprotektif etki gösterirler, endotelial nitrik oksit salınımını inhibe ederek vazodilatasyonu engellerler, kardiyak myozitlerde kalsiyum artışı ile kardiyak kontraktilitiyeye artırırlar (119).

Lipid emülsiyon çözeltisi kullanılırken dikkat edilmelidir. Laboratuvar değerlerinde, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), hemoglobin, bikarbonat düzeyleri hatalı sonuç verebilir. Ayrıca rebound etki, tromboflebit, mikrobiyal kontaminasyon, anafilaktik reaksiyonlar, fat overload syndrome (FOS),

hiperlipidemiye bağlı olarak pankreatit ve pulmoner hipertansiyon gözlemlenebilir (120–125).



Şekil 6: LAST diyagramı (126)

Konvülziyon;

- Havayolunu sağla
- Benzodiyazepinleri tercih et
- Sadece propofol var ise, 20 mg artan dozlar şeklinde düşük dozlar

Aritmi/ hipotansiyon:

- Farkında ol, LAST resüsitasyonu İYD (ileri yaşam desteği)' den farklıdır!
- ADRENALİN gerekirse normal dozlardan daha düşük doz tercih et (<1 mcg/kg)
- KAÇIN; Lokal anestezi, betablocker, kalsiyum kanal blokeri, vasopressin

Stabil

- Hemodinamik stabiliteden sonra >15 dk lipid emülsiyonuna devam et
- Maksimum doz 12 mg/kg
- Stabilleşince GÖZLE; konvülziyon sonrası 2 sa, kardiyovasküler instabilite sonrası 4-6 sa, kardiyak arrest sonrası uygun görüldüğü kadar

2.4. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)

Philip Sechzer, 1960 yılında hastaların kontrol edebileceği bir analjezi yöntemi önermiştir. Sonraki yıllarda, kullanılan kapalı devreler mikroçip teknolojisi ile geliştirilmiştir (127). Uygun dozda analjezi, hekim tarafından programlanarak hastanın tedaviye aktif olarak katılması sağlanır.

Bazal infüzyon yapılma durumuna göre 2 ana grupta incelebilen ağrı yönetiminin kendine has bir terminolojisi bulunmaktadır (128).

Bazal infüzyonlu HKA: Amaç ağrı ortaya çıkmadan sürekli infüzyon ile analjezinin devamlılığını sağlamaktır. Devam eden infüzyona ilave hasta infüzyon pompasına basarak ek analjezik dozları ile araya girebilmektedir. Analjezik etkinliğin kalitesinin artırılması nedeni ile tercih edilebilir.

Bazal infüzyonsuz HKA: Hasta sadece butona basarak ağrısının yoğun olduğu dönemlerde analjezik uygulamış olur.

Yükleme dozu (Loading dose): Hastanın ihtiyacı olan analjezik etkin dozun hızla verilmesi amacı ile uygulanır.

Bolus doz (Demand dose): Hastanın analjezi butonuna basması ile verilen dozdur. İstenen doz olarak da adlandırılır. Kilit süresinde talep edilen doza başarısız istek adı verilir. Böylece hastanın HKA' yi nasıl kullandığı, stres ve anksiyete düzeyi hakkında bilgi sahibi olunur.

Kilitli kalma süresi (Lockout time): Analjezi butonuna yanıt verilmeyen dönemdir.

Maksimum doz: Belirli bir zaman aralığında (genellikle 1 saatlik süre) ne kadar analjezik verileceğini belirleyen doz miktarıdır (129).

Bu yöntem ile ilacın plazmadaki miktarı sabit tutularak, hızlı ve sürekli ağrı kontrolü sağlanır Hastalar tarafından kolayca öğrenilir; yardımcı sağlık personeline ihtiyaç azalır. Erken mobilizasyon ve erken taburculuk sağlanabilir. Dezavantajları arasında; infüzyon pompasının maliyet açısından yük oluşturması, hızlı başlayacak ilaç etkisinin komplikasyon başlangıç hızını da arttırması, yakın takip gerektirmesi, yetersiz pil, hasta uyurken ağrının başlayabilmesi gibi faktörler sayılabilir.

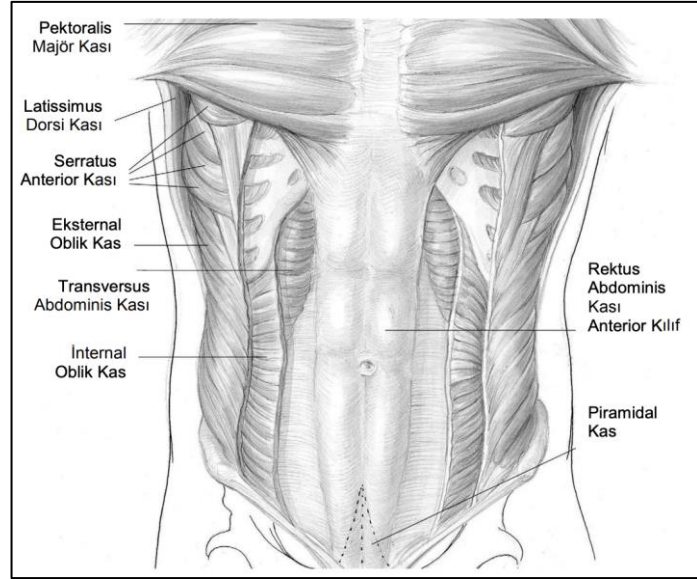
Kişinin psikiyatrik gözlem altında olması ve bağımlılık öyküsü, ilaç duyarlılığı, HKA tedavisinin reddedilmesi, ekip tecrübesinin yeterli olmaması, 24 saat içinde taburculuk planlanması kontrendikasyonlar arasında sayılabilir (130).

2.5. BATIN ANATOMİSİ

Karın duvarı, ön, arka ve yan kenarlardan batın boşluğunu çevrelemekte olan muskulo-aponörotik yapıdadır Anterolateral sınırları, kranialde ksifoid çıkıntı ve kaburgalar, lateralde medial aksiller çizgi, kaudalde anterior ilium ve pubik kemik tarafından çizilir.

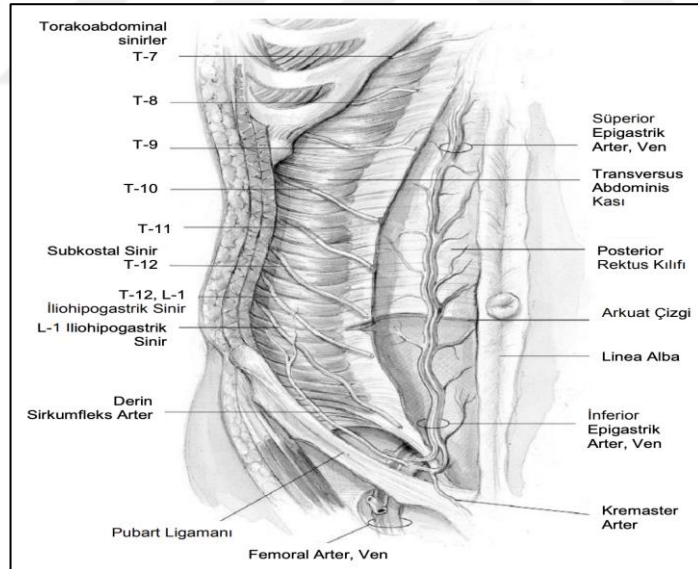
Batın ön ve yan duvarının tabakaları (önden arkaya) – deri – deri altı yüzeysel fasya (tela subcutanea abdominis). Yüzeysel fasya; göbeğin üzerinde ince, tek tabakayı oluşturan deri altı dokudur. Göbeğin altında iki katmana ayrılır: Camper fasyası adı verilen yağlı yüzeysel katman ve scarpa fasyası adı verilen derin katman. Kan damarları ve sinirler bu iki katman arasında yer alır. M. obliquus externus abdominis – M. obliquus internus abdominis – M. transversus abdominis – M. rectus abdominis ve vagina musculi recti abdominis – Fascia transversalis – Preperitoneal yağ dokusu – Pariyetal periton olarak haritalandırılabilir (131, 132). Batın ön duvarı merkezinde, orta hatta prosesus ksifoideus ile simfizis pubis arasında uzanan belirgin anatomik yapıya linea alba adı verilir; kaslar parçası batın yan duvarındaki kasların insersiyosunu oluşturur. Umbilikus, linea albanın üst 3/5'i ile alt 2/5'inin bileşkesinde yer alır (133).

Karın ön duvarında ise M. rectus abdominis ve M. pyramidalis kasları yer alır. Karın ön-yan duvarı kasları: karın organlarının korunması, ekspiriyuma katkı ve iç basıncın dengelenmesiyle ıkınma gerektiren işlevlerin yerine getirilmesini sağlarlar. Ayrıca gövdenin fleksiyonu ve rotasyonunda da çalışırlar.



Resim 1: Anterior abdominal duvar anatomisi (134)

Karın ön yan duvarı kasları Nn. İntercoastales (T7-T11), N. Subcostalis (T12), N. iliohypogastricus ve ilioinguinalis tarafından innerve edilirler (133).



Resim 2: Abdominal duvar innervasyonu (134)

2.6. REJYONAL BLOKLAR

Rejyonel anestezi; nöral iletimin geçici süre ile engellenerek ağrılı uyarının ortadan kaldırılması amacı ile uygulanır. Genel anesteziden farklı olarak hastalarda bilinç kaybı ve amnezi oluşmaz. Havayaolu refleksleri korunur, postoperatif erken mobilizasyon ve düşük tromboemboli insidansı vardır. Sensöriyel, otonom ve motor blok komponentlerinden oluşur. Santral bloklar; epidural, spinal ve kaudal bloklar olarak sınıflandırılabilir (135).

Bazı anatomik nirengi noktaları santral blok uygulamaları esnasında önemlidir: Boyun fleksiyonunda en çıkıntılı servikal vertebra C7'dir. T7 vertebra korpusu her iki skapulayı birleştiren hayali çizgiye, L1 vertebra 12. kaburga alt kenarından çizilen hayali çizgiye, L4 vertebra ise krista iliyaka hizasındaki hayali çizgiye denk gelmektedir (136).

Spinal kord, erişkinde foramen magnum–L1, çocuklarda L3 seviyesine kadar uzanır. Spinal sinirler, L1 altında kauda equinayı oluşturur; serebrospinal sıvı içinde yüzerler. Spinal blokta, subaraknoid aralığa lokal anestezi verilir; sinir kökleri ve dorsal gangliyonları etkiler. Duyusal blok, motor bloktan genellikle 2 segment daha yüksektir. Pregangliyonik sempatik sinir lifleri, motor ve duysal liflere göre daha az lokal anestezi konsantrasyonu ile etkilendiğinden sempatik blok seviyesi daha yüksektir. Lomber ponksiyon genellikle L3-L4 seviyesinden yapılır. Spinal anestezi etkisi, kullanılan lokal anesteziğe bağlı yaklaşık 5 dk içinde başlar. Spinal anesteziye bağlı olarak hipotansiyon, bradikardi, kardiyak arrest, bulantı-kusma, sistemik toksik reaksiyon, baş ve bel ağrısı, menenjit-meningismus, idrar retansiyonu ve nörolojik sekeller ortaya çıkabilir (137).

Epidural boşluk kafa tabanından sakrokoksigeal membrana uzanır. Subaraknoid aralığa göre biraz daha geniştir. Epidural boşluğun sınırlarını ön tarafta ligamentum longitudinalis posterior, intervertebral diskler ve sinir kökleri; yanlarda vertebra pedikül periostu; arkada ise ligamentum flavum sınırlar. Oturur veya lateral dekübit pozisyonda Crawford veya Touhy iğnesi aracılığı ile epidural aralığa lokal anestezi, opioidler ve α -2 agonistler uygulanır. Epidural anestezi sonrasında ilaçlara bağlı komplikasyonlar, teknik ve anatomik sorunlar, sırt ağrısı, postdural ponksiyon baş ağrısı, mesane disfonksiyonu, nörolojik sekeller ve menenjit gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (138).

Kaudal blok lokal anestezi ve/veya opioid ajanın sakral hiyatus yolu ile sakral epidural aralığa verilmesidir. Pediyatrik vakalarda, sakral kemiklerin posteriorları henüz birleşmediği için daha kolay uygulanabilir. Lateral, yüzüstü veya diz-dirsek pozisyonunda uygulanabilir. Çocuklarda 23-25 gauge (G), erişkin hastalarda ise 22 G iğne tercih edilmelidir. Erişkinlerde sakral kalsifikasyon nedeni ile daha zor uygulanabilir (139).

Periferik sinir blokları, santral bloklar dışında kalan; baş ve boyun, üst ve alt ekstremiteler ve gövde bloklarını içerir.

- Baş-boyun blokları supraorbital, supratrokleer, infratrokleer, infraorbital, zigomatikotemporal, zigomatikofasyal, total maksiller, mandibular, mental, infraalveolar, skalp, oksipital sinir bloğu gibi blokları kapsar.
- Üst ekstremiteler blokları brakial pleksusu etkileyen interskalen, supraklavikular, infraklavikular, aksiller ve minör sinir bloklarını (radial, ulnar sinirlerin teker teker blokajı) kapsar.
- Alt ekstremitelerde lomber ve sakral pleksus ve dalları blokları, iliyak kompartman bloğu, adduktor kanal bloğu, diz ve diz altı periferik sinir (popliteal, fibular, ayak bileği) bloklarını kapsar.
- Trunkal rejyonel anestezi ise göğüs duvarı ve abdominal duvarda uygulanan bloklar olarak iki ana grupta toplanabilir. *Göğüs duvarı* anterior/lateralinde uygulanan bloklar: parasternal sinir, klaviopektoral fasyal, pektoralis, eksternal oblik interkostal fasyal plan ve serratus plan bloğunu kapsar. Göğüs duvarı posterior duvarda ise paravertebral, interkostal sinir, ESP, rhomboid, interkostal plan bloğu uygulanabilir. *Abdominal duvar* anterior/lateralde rektus kılıf, TAP, ilioinguinal, iliohipogastrik sinir blokları yer alırken, posteriorde kuadratus lumborum, ESP ve retrolaminar blok ağrı yönetiminde uygulanabilir (140).

Periferik blokların etkili olabilmeleri için öncelikle doğru bölgeye uygulanmaları gerekir. Uygun blok seçimi ve sedasyon altında tüm yaş grubundaki hastalara uygulanabilirler.

Blok uygulamalarında, sinir yerlerinin belirlenmesi için kullanılan yöntemler arasında; fasyayı geçme hissi, parestezinin hissedilmesi, perivasküler ve transarteriyel enjeksiyon, elektriksel stimülasyon, alan infiltrasyonu, USG, manyetik rezonans (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve floroskopi yer alır (141).

Günümüzde periferik sinir blokları; sinir stimülatörü ve USG eşliğinde anatomi ve sinirlerin gözlenebilmesi, blok iğnesinin takip edilmesi ve lokal anesteziğin dağılım alanının görülmesi sayesinde daha güvenilir uygulanmaktadır.

İyi bir anatomi bilgisine sahip blok uygulayıcısı USG kullanımı ile damar yaralanması gibi komplikasyonlardan kaçınmış olur ve uygulanan bloğun başarısı artar (142).

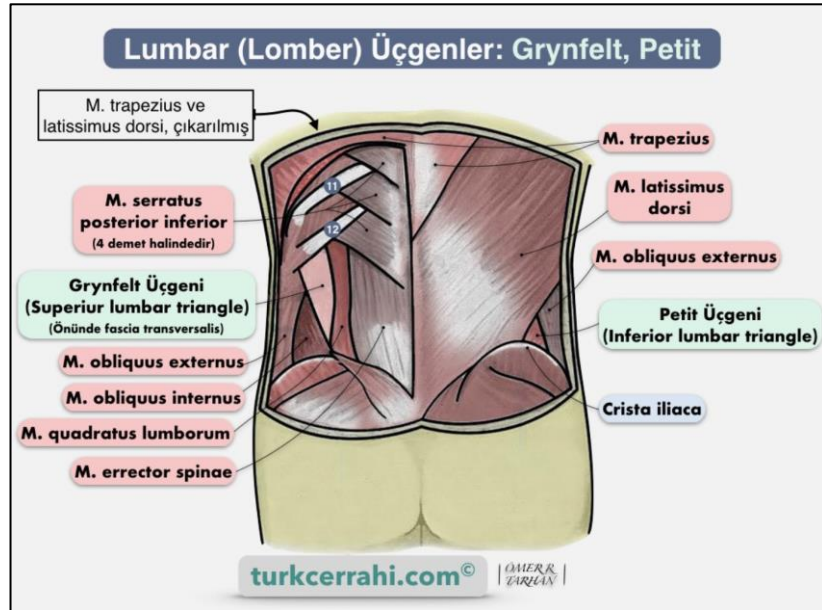
2.6.1. BATIN DUVARI İLİŞKİLİ BLOKLAR

2.6.1.1. TRANSVERSUS ABDOMİNİS PLAN BLOK

Anatomi

Abdominal saha bloklarından biri olan transversus abdominis plan (TAP) blok ilk kez 2001 yılında tanımlanmıştır. Hebbard ve ark. (11) 2007 yılında USG eşliğinde TAP bloğun daha etkin ve güvenilir uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Antero-lateral, posterior ve oblik subkostal olarak üç farklı yaklaşım ile yapılabilmektedir.

Blok esnasında “Petit üçgeni” olarak adlandırılan krista iliya, latissimus dorsi ve abdominal eksternal oblik kas arasındaki bulunan anatomik bölge hedeflenir.



Resim 3: Petit üçgeni (143)

İliokostal (T9-T11), subkostal (T12), iliohypogastrik (L1) ve ilioinguinal (L1) sinirlere lokal anestetik ajanın ulaşması aracılığı ile hem post-operatif analjezi hem de anestezi amaçlı kullanılabilir.

Endikasyonlar

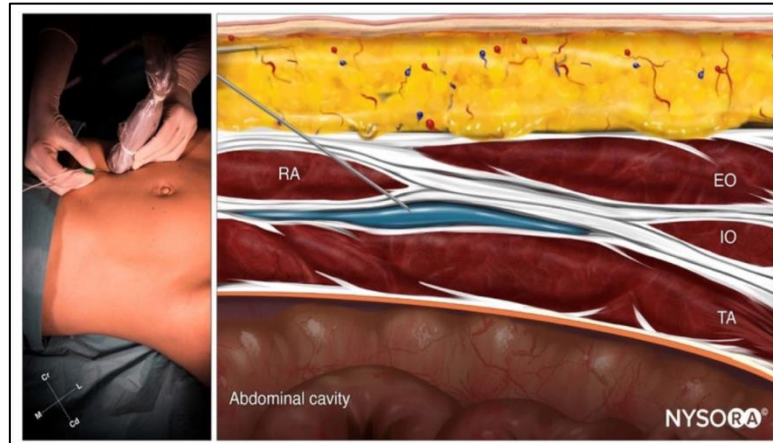
Postoperatif abdominal cerrahilerde somatik analjezi sağlar. Histerektomi, sezaryen, herniorafi, prostatektomi ve kolorektal cerrahi sonrası ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (12).

Kontrendikasyonlar:

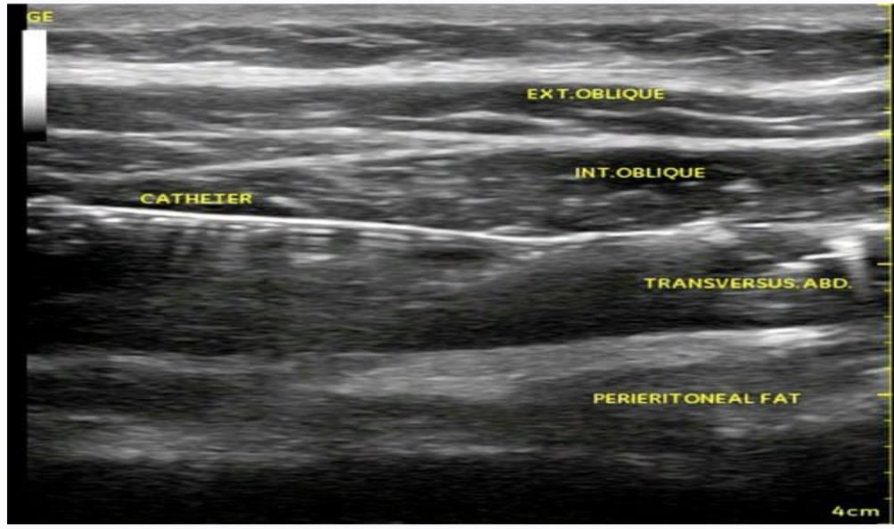
- Bloğun uygulanacağı cilt bölgesinde enfeksiyon
- Hastanın blok istememesi
- Lokal anestetik alerjisi
- Majör koagülopati
- Hepatomegali ve splenomegalisi olan hastalarda blok uygulanır iken organ yaralanması açısından dikkatli olunmalıdır.

Blok Tekniği

İğne ve USG probu aynı düzlemde yerleştirilmeli ve internal oblik kas ile transversus abdominis kası arasındaki fasyanın lokal anestetik yayılımı ile fermuar şeklinde açıldığı görülmelidir. Obez hastalarda yağ ve kas dokunun daha geniş olması nedeniyle blok uygulaması, tabakaların birbirinden ayrılmasını nedeni ile zor olabilir. Transversus abdominis kasının en ince, internal oblik kasın da en kalın kas yapısı olduğu bilinmelidir . Oblik subkostal yaklaşımda ise rektus ve transversus abdominis kasları arasın lokal anesyezik yayılımı sağlanır(144). Uygun teknik ve konsantrasyonda lokal anestetik ile 24-48 saat etkin analjezi sağlanmaktadır (145).



Resim 4: TAP blok uygulama anatomisi (subkostal yaklaşım) (146)



Resim 5: Oblik Subkostal TAP blok ultrasonografi görüntüsü (146)

Komplikasyonlar

- Organ yaralanmaları (kör teknik ve USG ile blok)
- Periton içi enjeksiyonda hematom
- Geçici femoral sinir paralizi
- Lokal anestezi toksisitesi (sık aspirasyon ile intravasküler enjeksiyon engellenebilir)
- Enfeksiyon
- İğnenin yanlış yerleşimi
- İğne ilişkili ağrı
- İlaç alerjisi

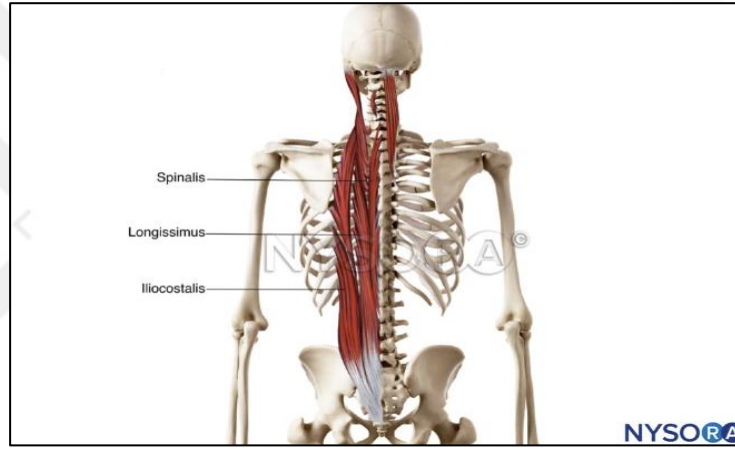
2.6.1.2. EREKTÖR SPİNA PLAN BLOK

ESP blok, ilk kez 2016 yılında metastatik kosta hastalığına bağlı kronik nöropatik ağrısı olan bir hasta üzerinde tanımlanmıştır (13). Tek enjeksiyon ve katater uygulaması ile lokal anestezi infüzyonu uygulanabilir.

Anatomi

Erektör spina iliocostalis, iliolongissimus ve iliospinalis kaslarını içeren bir grup kasta oluşur. Kas grubu vertebraların transvers ve spinöz prosesleri arasında doldurmaktadır. İnsersiyosu distalde kalın ve sağlam bir ligamentöz yapı olan aponörözdan oluşmuştur. Gövdeyi dik tutan, iki taraflı kontraksiyonunda vertebral kolunu geriye çekerken, tek taraflı kontraksiyonda aynı tarafa çekerler (147). Kafa tabanından pelvis ve sakral bölgeye uzanması nedeni ile geniş bir blok uygulanabilir.

Üst torasik seviyelerde (T5 üzerinde) erekteör spina kas grubu yüzeyinde rhomboid majör ve trapezius yer alırken, daha alt torasik seviyelerde transvers proses yüzeyinde sadece trapezius ve erekteör spina seyrederek.



Resim 6: Erekteör spina kas grubu anatomisi (148)

Endikasyonlar

Yeni bir blok olan ESP bloğunun etki mekanizması ve endikasyonları henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak lokal anestezi ajanının spinal sinirlerin posterior dallarına doğru interfasiyal yayılımı ve paravertebral boşluğa anterior difüzyonun da olabildiği düşünülmektedir.

Hem erişkin hem çocuk hastada vertebral kolon boyunca abdomen, toraks ve lomber bölgede ağrı yönetimi amacıyla kullanılabilir (149).

Temel teknik USG eşliğinde paraspinal olarak; *üst torakal bölgede*; kosta kırıkları ve servikal baş ağrılarında (150), *orta torakal bölgede*; torakotomi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), meme cerrahisi, kardiyak cerrahide (151) *alt torakal bölgede*; nefrektomi, radikal sistektomi ve prostatektomi, laparoskopik

kolesistektomi, sezaryen ve bariyatrik cerrahide (152) *lomber bölgede*; omurga ve kalça cerrahi gibi birçok girişimde postoperatif analjezi amacıyla uygulanır (153).

Kontrendikasyonlar:

Diğer periferik blok uygulamalarındaki kontrendikasyonlar ile benzerdir.

- Bloğun uygulanacağı cilt bölgesinde enfeksiyon
- Hastanın blok istememesi
- Majör koagülopati
- Lokal anestezi alerjisi

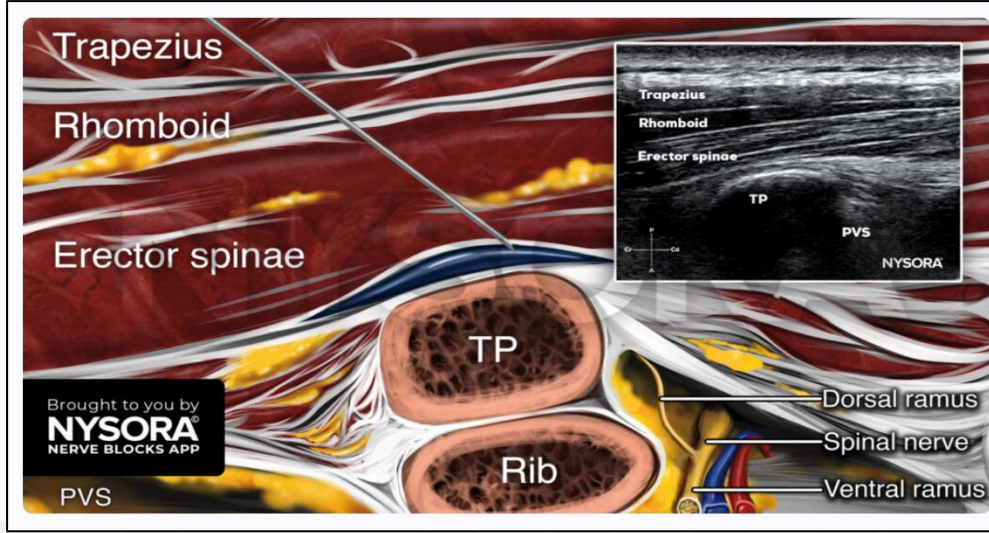
Blok Tekniği

Oturur, lateral dekübit ve prone pozisyonda kullanılabilir (154). ESP blok, USG aracılığı ile lineer bir proba orta hatta spinöz çıkıntı gözlendikten sonra yaklaşık 3 cm lateralde transvers çıkıntı tespit edilir. İğne ile prob yaklaşık 30 – 45 derece açılacak şekilde cilt girişi yapılır(154). Lokal anestezi ajanın, vertebra transvers prosesine komşu olan erektor spina kasının altına enjekte edilmesi ile kranyo-kaudal planda fermuar açılırcasına üç ile dört vertebral seviyeye yayılarak tamamlanır. Uygulanan her lokal anestezi ajanın her 3-4 ml'si bir dermatoma karşılık gelecek şekilde yayılır. Somatik ve visseral analjezi sağlar. Hedef bölge ön ve arka spinal sinir dallarıdır (13, 155).

Komplikasyonlar:

Erektor spina plan bloğu minimal invaziv bir girişim olmasına rağmen her tıbbi işlemde farklı nitelikte oluşabilecek komplikasyon riskine sahiptir.

- Kanama
- Hematom ve/veya seroma oluşumu
- Pnömotoraks
- Enfeksiyon
- Nörolojik hasar
- Lokal anestezi sistemik toksisitesi
- Alerjik reaksiyonlar
- İğnenin yanlış yerleşimi
- İğne ilişkili ağrı



Resim 7: ESP blok uygulama alanı ve sonoanatomisi (148)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma tasarımı ve etik onay

Prospektif, çift kör, randomize kontrollü bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Karar No: 2022/126) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından (Karar No: 22-AKD-87) onaylanmıştır.

Hasta seçimi ve randomizasyon

Genel anestezi altında elektif laparoskopik histerektomi planlanan 18-65 yaş arası, VKİ ≤ 30 kg/m², ASA I-II gönüllü 117 hasta araştırmaya dahil edildi. Mental yetersizliği mevcut, lokal anesteziye allerjisi, blok uygulama yerinde enfeksiyonu veya koagülopatisi olan ve cerrahi planın (komplike/açık cerrahi) değiştiği hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaya yapılacak blok uygulamasını bilmeyen bir anestezi uzmanı tarafından preoperatif kapalı zarf usulü randomizasyon uygulandı. Erektör spina plan bloğunun uygulanacağı hastalar Grup I (n=58), oblik transversus abdominis plan bloğunun uygulanacağı hastalar ise Grup II (n=59) olarak adlandırıldı. Anestezi indüksiyonu ve plan blokları aynı anestezi uzmanı tarafından, intraoperatif ve postoperatif veri kaydı ve hasta değerlendirmesi ise çalışma gruplarını bilmeyen farklı bir anestezi uzmanı tarafından yapıldı.

Operasyon öncesi, preoperatif hazırlık odasında araştırmaya katılan tüm hastalara blok uygulamaları, HKA (Hasta kontrollü analjezi) ve NRS (Numeric Rating Scale-Sayısal ağrı derecelendirme ölçeği) hakkında bilgi verildi. İntravenöz yol 20 G kanül ile sağlandıktan sonra, 10 ml/kg dengeli kristalloid sıvı infüzyonu başlatıldı. Premedikasyon için 0.03 mg/kg midazolam yapıldı.

Anestezi uygulaması

Operasyon odasına alınan hastalara standart ASA monitörizasyonu (EKG, kalp atım hızı, non invaziv kan basıncı, SPO₂, sıcaklık) ve Train of Four (TOF) ile nöromusküler monitörizasyon uygulandı. İntraoperatif 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 105 ve 120. dk ve postoperatif 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde tüm veriler olgu rapor formuna kaydedildi.

Tüm hastalara standart genel anestezi protokolü uygulandı. İndüksiyonda 2 mg/kg propofol (Propofol-pf %1 200 mg/20 ml – Polifarma) ve 1µg/kg remifentanil 60 sn içinde IV bolus olarak uygulandı. Analjezi idamesi 0.05-0.25 µg/kg/dk remifentanil (Rentanil 2 mg – VEM ilaç) infüzyonu ile sağlandı. Kas gevşemesi 0.6 mg/kg roküronyum (Muscobloc 50 mg/5 ml – Polifarma) IV ile sağlandı. Train of four rate (TOFR) yanıtı sıfır olduğunda orotrakeal olarak entübe edildi. Nöromuskuler bloker gereksiniminde 0.1 mg/kg IV roküronyum ilave olarak uygulandı. Anestezi idamesi 0.5 l/dk taze gaz akışı, inspiratuar oksijen düzeyi 40-45 arasında olacak şekilde oksijen konsantrasyonu, minimum alveolar konsantrasyon (MAK) 1.0 olacak şekilde sevofluran (Sevorane %100 inhalasyon çözeltisi – AbbVie tıbbi ilaç) ile uygulandı. Mekanik ventilasyon Volüm-Auto Flow mod ile ETCO₂ 35-40 mmHg arasında olacak şekilde yapıldı.

Blok teknikleri:

ESP blok: İndüksiyon sonrası lateral dekübit pozisyonunda asepsi-antisepsi kurallarına uygun olarak USG eşliğinde , lineer 6-13 mHz probu T9 spinöz çıkıntının yaklaşık 3 cm lateraline sagittal düzlemde yerleştirilerek ve in-plane yaklaşımla transvers çıkıntının hiperekoik gölgesi ve erektör spina kası (ESM) tanımlandıktan sonra 22 G, 80 mm (Stimuplex ® Ultra 360®) iğne, erektör spina üzerinden nazikçe T9 spinöz çıkıntıya temas sağlamak için sefalokaudal yönde yerleştirildi. Transvers çıkıntı ve ESM arasına negatif basınç aspirasyonu sonrası 1-2 ml lokal anestezi enjekte edilerek, sefalokaudal yönde yayılımı gözlemlendikten sonra toplam 20 ml 0.25 mg/ml bupivakain her 4-5 ml’de aralıklı aspire edilerek verildi. Aynı işlem karşı tarafa da uygulandı.

OSTAP blok: İndüksiyon sonrası supin pozisyonunda asepsi-antisepsi kurallarına uygun olarak USG eşliğinde, lineer 6-13 mHz prob ön aksiller çizgide, ksifoid ile anterosuperior iliyak çıkıntı arasında subkostal alt kenara yerleştirilerek rektus abdominis ve transversus abdominis kasları görüntülendi. Daha sonra 22 G, 80 mm Stimuplex®Ultra 360® iğne rektus abdominis kasının 2-3 cm medialinden in-plane olarak yönlendirilerek, transversus abdominis ve rektus abdominis kasları arasına negatif basınç aspirasyonu ile 1-2 ml lokal anestezi enjekte edildi. Lokal

anestezik yayılımı gözlemlendikten sonra toplam 20 ml 0.25 mg/ml bupivakain (Buvikaine %5- Polifarma) her 4-5 ml'de aralıklı aspire edilerek verildi. Aynı işlem karşı tarafa da uygulandı.

Cerrahi insizyon, blok uygulamasından 15 dk sonra yapıldı. Hastalara standart cerrahi prosedür (45° trendelenburg pozisyonu & pnömoperitonyum basıncı 10-12 mmHg) uygulandı.

Hemodinamik parametreler başlangıç değerine göre (\pm)%15 değiştiğinde, remifentanil infüzyon dozuna (belirtilen aralıklarda arttırılıp azaltılarak) müdahale edildi; operasyon sonunda intraoperatif dönemde tüketilen remifentanil miktarı kaydedildi. Sistolik arter basıncı başlangıç değerine göre %30 oranında azaldığında hipotansiyon olarak tanımlandı. Tedavide öncelikle 250 ml %0.9 NaCl hızlı infüzyon yapıldı. Yanıt alınmadığında 10 mg efedrin (Efedrin Hidroklorür 0.05 g/1 ml) IV olarak verildi. Bradikardi meydana geldiğinde remifentanil infüzyonu durdurularak (kalp atım hızı \leq 50 atım/dk) 0.5 mg atropin (Atropin sülfat Onfarma 0.5 mg/ml) IV uygulandı.

Cilt insizyonundan cerrahi işlem bitinceye kadar geçen süre "*Operasyon Süresi*" olarak kaydedildi. Operasyon bitiminden 15 dakika önce sevofluran akışı ve remifentanil infüzyonu sonlandırıldı. Operasyon sonunda taze gaz akışı 8 l/dk olacak şekilde arttırıldı ve nöromusküler blokajın sonlanması için posttetanik sayım (PTC) 1-2 olduğunda 4 mg/kg sugammadex (Brimadex 200 mg/2 ml – Polifarma) IV olarak yapıldı. TOFR \geq 0.9 olduğunda ekstübe edilerek postoperatif derlenme ünitesine (PACU) nakledildi. Sevofluran akışının sonlandırılması ile ekstübasyon arası süre "*Ekstübasyon süresi*", anestezi indüksiyonu ve ekstübasyon arası geçen süre ise "*Anestezi Süresi*" olarak kaydedildi. Modifiye Aldrete skoru \geq 9 olan hastalar servise taburcu edildi. Hastanın PACU'ya alınışıyla servise taburculuğu arasında geçen süre "*Derlenme Süresi*" olarak kaydedildi.

Postoperatif analjezi ve monitörizasyon

Operasyon sonlanmadan 15 dk önce hastalara 50 mg deksketoprofen trometamol (Arfen 50 mg/2 ml – Pharmavision) IV ve 1 gr parasetamol (Partemol 1 gr/100 ml – VEM ilaç) IV infüzyon uygulandı.

Hastaların postoperatif istirahat ve hareket durumundaki ağrı şiddeti, sedasyon düzeyi ve bulantı-kusma skoru çalışma gruplarını bilmeyen bir anesteziist tarafından 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde değerlendirildi.

Ağrının şiddeti istirahat ve hareket halinde olmak üzere NRS ile değerlendirildi. (0: Ağrı yok 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10: Dayanılmaz ağrı) $NRS \geq 4$ ise kurtarıcı analjezik olarak deksketoprofen trometamol (Arfen 50 mg/2 ml-Pharmavision) 50 mg IV uygulandı.

Sedasyon düzeyinin takibi için "Gözlemcinin Uyanıklık ve Sedasyon Değerlendirme Skalası" (Observers Assessment of the Alertness/Sedation Scale (OAA/S)) (5: Normal ses tonunda adıyla seslenince cevap veriyor 4: Normal ses tonunda adıyla seslenince uykulu cevap veriyor 3: Yüksek ses tonunda adını tekrarlayınca cevap veriyor 2: Hafif sarsınca veya sallayınca cevap veriyor 1: Trapezius kasını sıkınca cevap veriyor 0: Trapezius kasını sıkınca bile cevap vermiyor) kullanıldı.

Bulantı 4 kategorik puanlama sistemiyle ölçüldü. (Bulantı yok: 0, Hafif: 1, Orta: 2, Ciddi: 3) Tedavide 4 mg ondansetron (Kemoset 4 mg/2 ml – Deva ilaç) IV olarak uygulandı.

PACU'da her iki grup hastaya HKA ile morfin infüzyonu yapıldı. Morfin protokolü; 5 ml (50 mg) Morfin Hidroklorür + 45 ml serum fizyolojik ile 1 mg/ml olacak şekilde hazırlandı. Bazal infüzyon yapılmadan aralıklı bolus 1 mg olmak üzere, 20 dakika kilitli kalma süresi ile uygulandı. Postoperatif 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde hastanın HKA talep ve başarılı bolus dozları ve verilen morfin miktarı kayıt altına alındı.

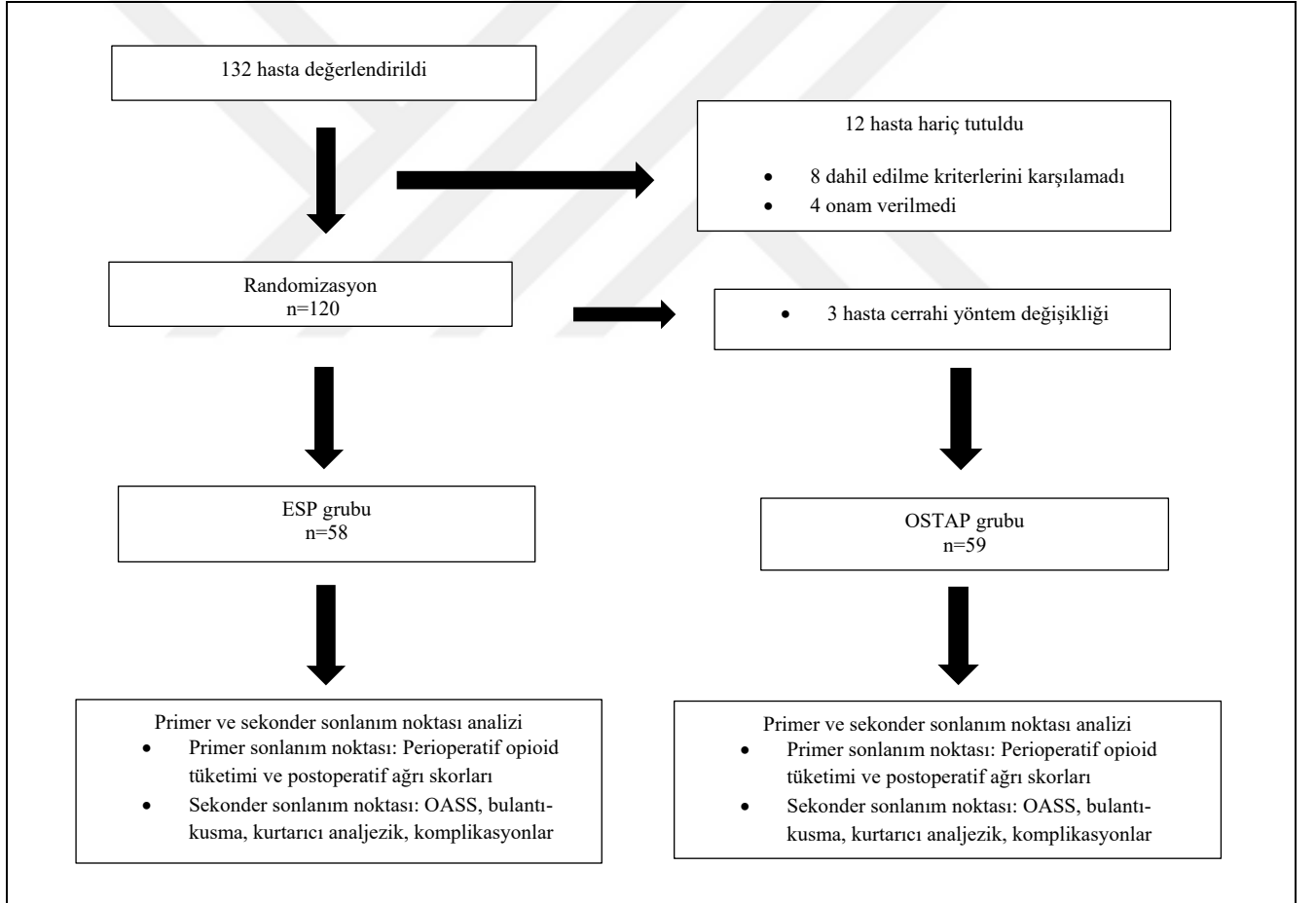
Örneklem büyüklüğü ve istatistiksel yöntem

G*Power (Versiyon 3.0.8) programı kullanılarak Şimsek ve ark. (156) ve Cui ve ark. (157) yaptıkları çalışmalar referans alındı. Etki büyüklüğü $d = 0.50$ iken, güç %80 ve alfa değeri 0.05 ile her grupta 60 gönüllü olmak üzere toplam 120 hasta ile çalışılması uygun bulundu. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS 25.0 paket program kullanıldı. Kategorik değişkenlerin frekans tabloları, sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Kategorik verilerin gruplar açısından incelenmesinde Pearson ki-kare testi veya Fisher'in Exact testi, sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığının incelenmesinde Shapiro-Wilk normallik testi kullanıldı. Gruplar arası

karşılaştırmada, veriler normal dağıldığında bağımsız iki grupta t-testi, normal dağılmadığında ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Tüm hipotez testlerinde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi ameliyathanesinde, 2023 Nisan-Eylül ayları arasında, genel anestezi altında laparoskopik histerektomi geçiren 120 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 7). Cerrahi yöntemin (açık histerektomi) değiştiği 3 gönüllü çalışma dışı bırakılarak 117 hastanın verileri değerlendirildi.



Şekil 7: Akış şeması

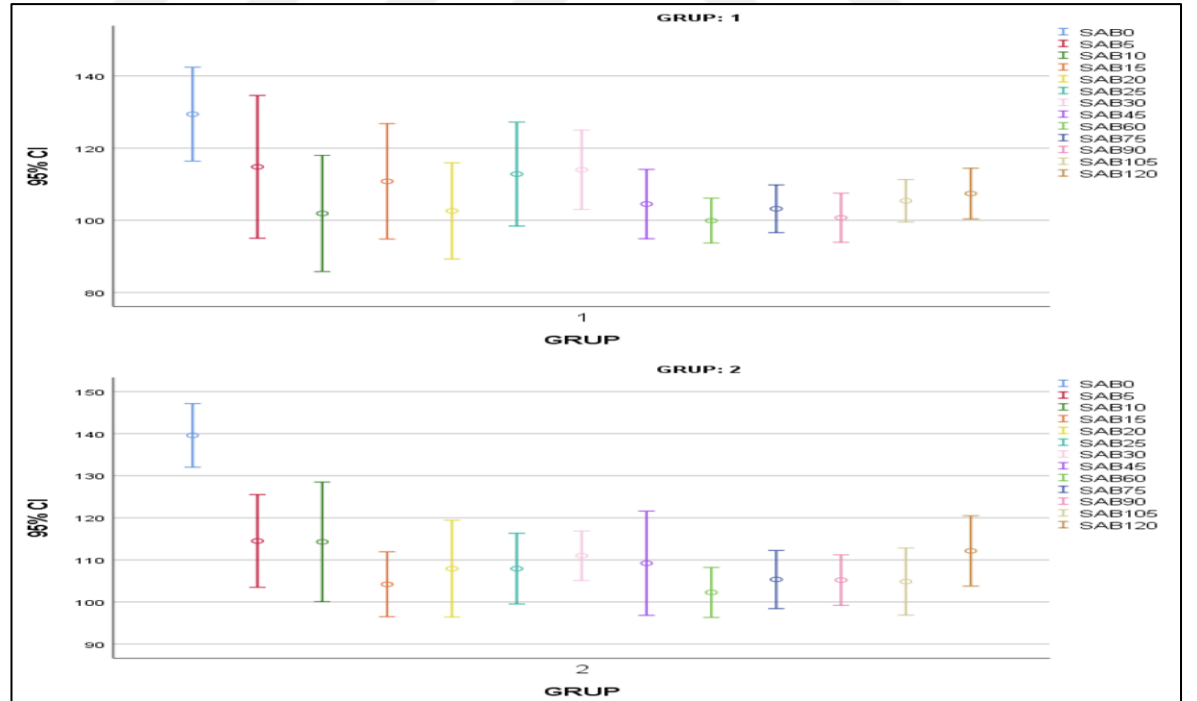
Demografik veriler ve ASA skorlaması açısından gruplar arası yapılan karşılaştırmada Grup II’de VKİ Grup I’e göre daha yüksekti ($p<0.05$). Diğer veriler açısından farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Demografik veriler ve ASA sınıflaması

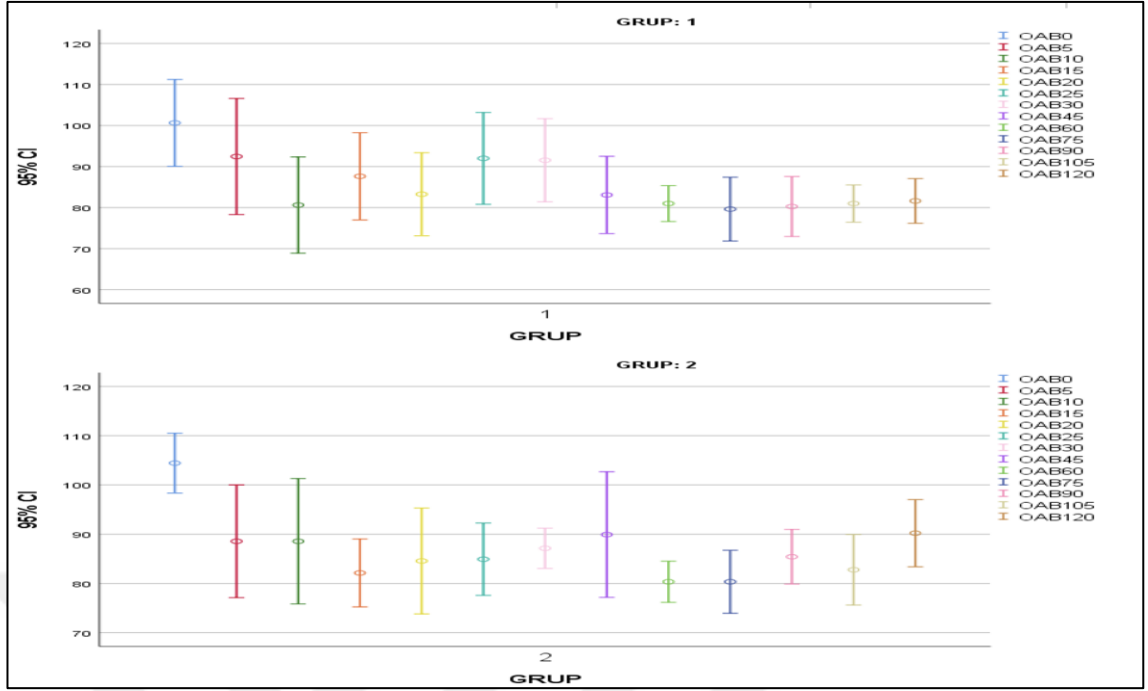
	Grup I (n= 58)	Grup II (n=59)	p değeri
Yaş (yıl)	48.09±7.27	49.27±6.674	0.433
Boy (cm)	163.84±5.83	163.34±5.21	0.506
Kilo (kg)	68.24±8.91	71.25± 7.44	0.056
VKİ (kg/m ²)	25.39±2.82	26.67±2.15	0.007
ASA I	16 (%27.6)	17 (%28.8)	0.883
ASA II	42 (%72.4)	42 (%71.2)	

Sayısal değerler Ort±SD ve % olarak verilmiştir. n= hasta sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, $p<0.05$.

İntraoperatif sistolik ve ortalama arteryel basınç değerleri, T0’da Grup II ‘de Grup I’e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Şekil 8, Şekil 9) diğer zaman aralıklarında istatistiksel farklılık bulunamadı.

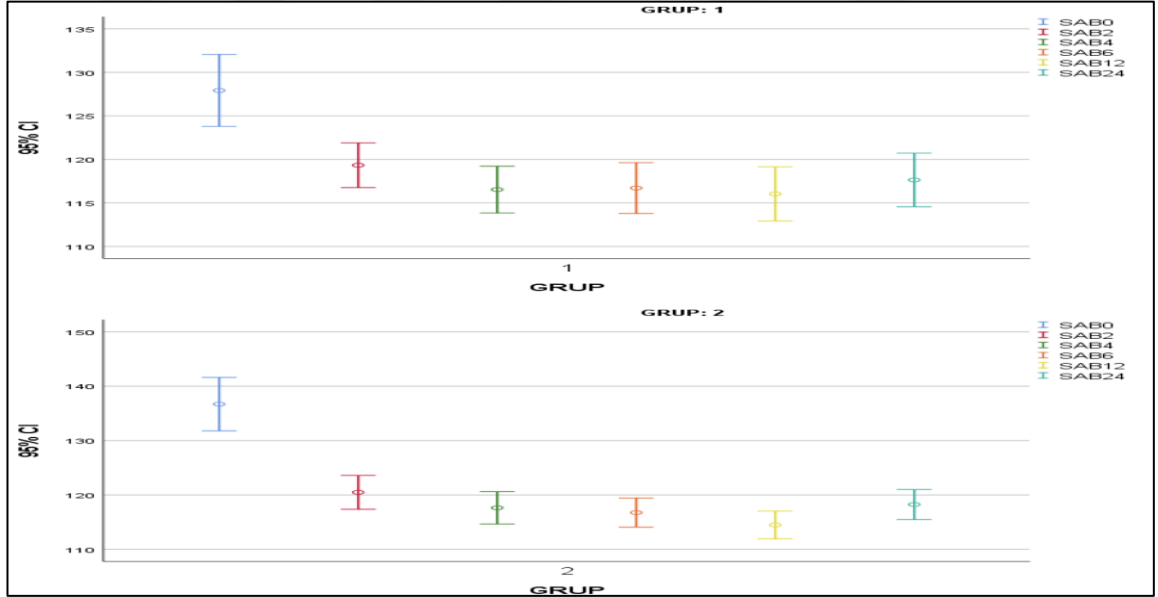


Şekil 8: İntraoperatif Sistolik Arter Basınç Değerleri

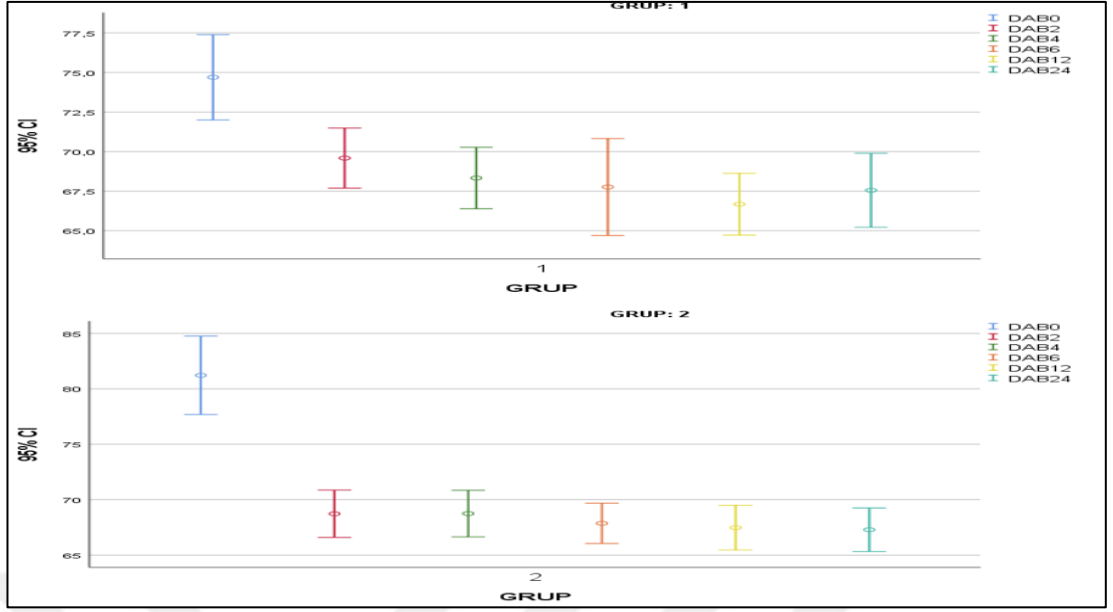


Şekil 9: İntrooperatif Ortalama Arter Basınçları

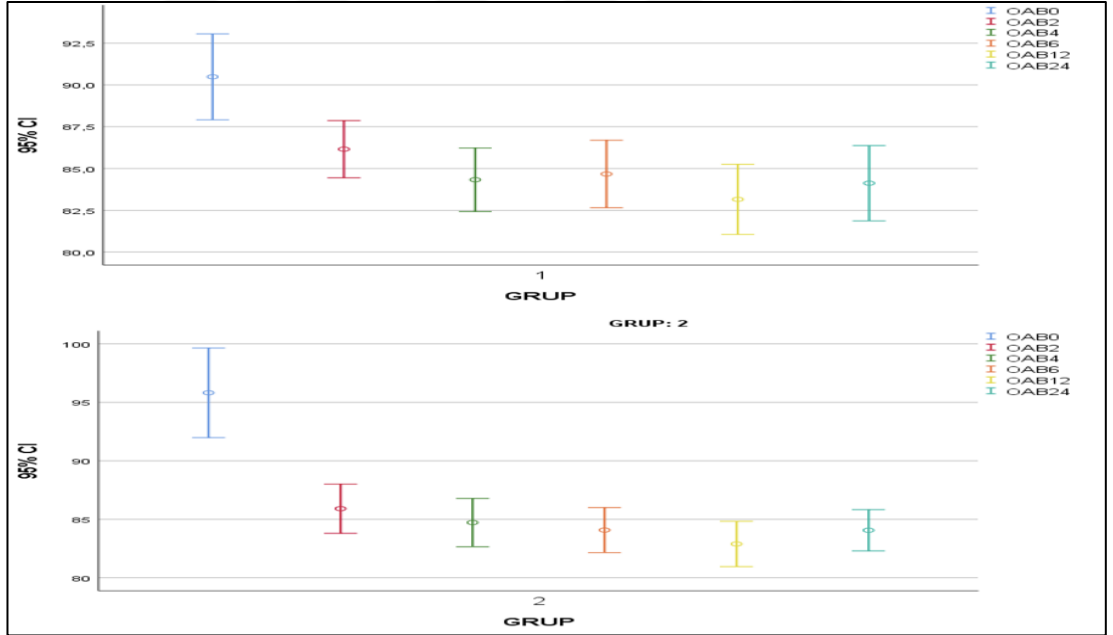
Postoperatif 0. saatte SAB, DAB ve OAB değerleri Grup II'de Grup I'e göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$) (Şekil 10, Şekil 11, Şekil 12).



Şekil 10: Postoperatif Sistolik Arter Basınç Değerleri



Şekil 11: Postoperatif Diastolik Arter Basınç Değerleri



Şekil 12: Postoperatif Ortalama Arter Basınç Değerleri

Anestezi, operasyon, ekstübasyon ve derlenme süreleri açısından, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Anestezi, operasyon ve derlenme süreleri

Zaman (dk)	Grup I (n=58)	Grup II (n=59)	p değeri
Anestezi süresi	99.98±27,06	97.86±25.98	0.468
Operasyon süresi	80.97 ± 27.65	81.75 ± 27.02	0.909
Ekstübasyon süresi	7.43±3.39	7.97± 4.15	0.427
Derlenme süresi	8.98± 5.39	7.58± 4.15	0.164

Sayısal değerler Ort±SD olarak verilmiştir. n= hasta sayısı, p<0.05.

Postoperatif dönem, istirahat ve hareket halindeki NRS ağrı skorlarında tüm zamanlarda gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5, Tablo 6).

Tablo 5. Postoperatif NRS istirahat ağrı skorları

Zaman (saat)	Grup I (n=58)	Grup II (n=59)	p değeri
0	4±1.91	4.19±2.03	0.676
2	3.79±1.83	3.85±1,97	0.940
4	2.64±1.05	3.17±1.63	0.068
6	2.28±1.21	2.63±1.41	0.104
12	2.17±1.35	2.68±1.74	0.178
24	1.78±1.18	1.92±1.29	0.493

Sayısal Değerler Ort±SD olarak verilmiştir. n= hasta sayısı, NRS: Numeric Rating Scala, p<0.05

Tablo 6. Postoperatif NRS hareket ağrı skorları

Zaman (saat)	Grup I (n=58)	Grup II (n=59)	p değeri
0	4.98±1.93	5.22±1.97	0.083
2	5.05±1.87	4.78±1.96	0.627
4	3.79±1.34	4.14±1.65	0.089
6	3.43±1.46	3.64±1.54	0.801
12	3.16±1.43	3.68±1.83	0.746
24	2.81±1.38	2.47±1.54	0.663

Sayısal Değerler Ort±SD olarak verilmiştir. n= hasta sayısı, NRS: Numeric Rating Scala, p<0.05.

Tablo 7. Postoperatif HKA analjezik istem sayısı

Zaman (saat)	Grup I (n=58)	Grup II (n=59)	p değeri
0	1±0.01	1.05±0.22	0.083
2	12.41±21.65	12.34±17.89	0.712
4	8.10±14.17	11.46±17.20	0.316
6	10.34±18.70	7.88±12.38	0.736
12	10.16±19.13	9.10±12.56	0.728
24	12.69±13.02	11.32±12.24	0.331

Sayısal Değerler Ort±SD olarak verilmiştir. n= hasta sayısı, HKA: Hasta kontrollü analjezi, p<0.05.

Tablo 8. Postoperatif HKA verilen analjezik sayısı

Zaman (saat)	Grup I (n=58)	Grup II (n=59)	p değeri
0	1±0.01	1.05±0.22	0.565
2	2.81±1.58	2.73±1.73	0.383
4	2.26±1.59	3±1.80	0.089
6	2.52±1.95	2.47±1.63	0.330
12	3.93±3.25	4.15±3.42	0.201
24	6.59±4.76	6.31±4.88	0.876

Sayısal Değerler Ort±SD olarak verilmiştir. n= hasta sayısı, HKA: Hasta kontrollü analjezi, p<0.05.

Postoperatif dönem, tüm zamanlarda HKA aracılığıyla talep edilen ve verilen analjezik sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildi (Tablo 7, Tablo 8).

Postoperatif dönem 4. saatte, Grup II'de uygulanan kurtarıcı analjezik miktarı Grup I'e göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0.05), diğer zaman aralıklarında iki grup arasında anlamlı fark mevcut değildi.

İntraoperatif remifentanil tüketimi ve postoperatif 24 saatlik total morfin tüketimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Total remifentanil ve morfin tüketimi

Total opioid tüketimi	Grup I (n = 58)	Grup II (n = 59)	p değeri
Remifentanil (mcg)	385.52±103.55	434.56±169.41	0.276
Morfin tüketimi (mg)	19.10±9.67	19.81±10.28	0.789

Sayısal Değerler Ort±SD olarak verilmiştir. n= hasta sayısı, p<0.05.

Tablo 10. Postoperatif bulantı – kusma ve OAAS/S

Zaman (saat)	BULANTI- KUSMA			OAAS/S		
	Grup I (n=58)	Grup II (n=59)	p değeri	Grup I (n=58)	Grup II (n=59)	p değeri
0	0.069±0.36	0.102±0.44	0.665	3.897±1.00	3.593±1.08	0.119
2	0.466±0.77	0.542±0.89	0.622	4.638±0.51	4.627±0.52	0.911
4	0.190±0.54	0.322±0.72	0.269	4.655±0.47	4.814±0.43	0.064
6	0.379±0.79	0.390±0.78	0.943	4.810±0.39	4.831±0.42	0.790
12	0.224±0.59	0.169±0.53	0.600	4.655±0.47	4.542±0.50	0.217
24	0.069±0.36	0.001±0.01	0.153	4.983±0.13	4.932±0.25	0.179

Sayısal Değerler Ort ± SD olarak verilmiştir. n= hasta sayısı, OAAS/S: Observer's assesment of alertness sedation scale, p<0.05.

Postoperatif dönemde, tüm zamanlarda bulantı – kusma skoru ve OAAS/S açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık mevcut değildi (Tablo 10).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, genel anestezi altında yapılan laparoskopik histerektomilerde, ESP ve OSTAP bloğun perioperatif analjezik etkinliklerinin benzer olduğu tespit edildi.

Erektör spina ve oblik subkostal transversus abdominis plan bloğu gibi interfasiyal plan blok teknikleri; teknik açıdan basit ve kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle multimodal analjezi yöntemlerinin önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Multimodal analjezi, postoperatif ağrı kontrolünde opioid dozunu azaltarak analjezik etkiyi artırmayı ve yan etkileri en aza indirmeyi amaçlar. Bu yaklaşım, farklı ağrı kontrol mekanizmalarının sinerjik bir şekilde eş zamanlı olarak kullanılmasını içerir. Nosisepsiyon, birçok yolak ve mediatör aracılığıyla gerçekleşir. Sistemik ve rejyonal anestezi kombinasyonları kullanılarak, farklı mekanizmalarla analjezik etkinlik artırılabilir (4).

Ultrason eşliğinde uygulanan TAP blok, operasyon türlerinin çeşitliliği, teknik açıdan yaklaşımların farklı olması ve lokal anestezi dağılımının ve hacminin değişkenliği nedeniyle tartışılmaktadır. Subkostal, lateral ve posterior olarak uygulanabilen bu blok ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (158). Şimşek ve ark. (156) laparoskopik histerektomi planlanan 58 hasta OSTAP ve kontrol grubu olarak eşit olarak ikiye ayırarak, OSTAP grubuna 40 ml % 0.25 bupivakain ile blok uygulanmışlardır. Postoperatif 0, 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde VAS ağrı skorlarının ve opioid tüketiminin kontrol grubuna göre daha az olduğunu bildirmişlerdir ($p<0.05$). Wong ve ark. (159) TLH yapılan 384 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Hastaların 242'sine (%63) TAP blok uygularken, 142'sine (%37) blok uygulamamışlardır. TAP blok uygulanan hastalarda postoperatif daha düşük ağrı skorları tespit etmişlerdir ($p<0.05$).

ESP blok, 2016 yılında Ferero ve ark. (13) tarafından ilk kez uygulanmıştır; nispeten yeni bir blok olması nedeniyle literatür bilgisi daha sınırlıdır. Toraks, meme ve laparoskopik cerrahilerde postoperatif ağrı kontrolü ve komplikasyonlar üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla ESP ve diğer plan bloklarını karşılaştıran çalışmalar giderek popülerlik kazanmaktadır. Teknik yaklaşımların farklılığı (uygulandığı

seviye), kullanılan lokal anestezi ve adjuvan ajan miktar değişiklikleri, oturur ve lateral dekübit pozisyonunda uygulanması üzerine çeşitli tartışmalar halihazırda devam etmektedir.

Hamed ve ark. (160) elektif açık abdominal histerektomi geçiren 100 hasta üzerinde bupivakain ve normal salin ile yapılan ESP blok uygulamasında; bupivakain uygulanan blok grubunda etkin analjezi sağladığını belirtmişlerdir. Zhou ve ark. (161) 154 hastayı içeren laparatomik radikal histerektomilerde, ekstübasyondan önce USG eşliğinde ESP (T9 seviyesi transvers çıkıntı 3 cm laterali) ve TAP blok uygulanan gruplarda postoperatif ağrı skorları ve opioid tüketimini karşılaştırmışlardır. ESP blok grubunda postoperatif istirahat VAS skorlarının daha düşük ve total analjezik tüketiminin daha az olduğunu göstermişlerdir ($p<0.05$). Kamel ve ark. (162) total abdominal histerektomilerde 48 hastayı içeren bir çalışmada, ekstübasyon öncesi, bilateral ESP (T9 seviyesi orta hat 3 cm laterali) ve TAP blok uygulamışlar. ESP blok grubunda, postoperatif VAS skorlarını daha düşük bulmuşlardır ($p<0.05$). Ayrıca ESP blok uygulananlarda postoperatif dönemde ilk morfin uygulama zamanının daha geç ve 24 saatlik tüketim miktarının daha az olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Çalışmamızda laparoskopik histerektomilerde ESP ve OSTAP blok uygulanan hastalar arasında, postoperatif ağrı skorları ve perioperatif opioid tüketimi arasında fark gözlemlenmedi. Açık histerektomilerdeki ESP blok üstünlüğü, cerrahi kesi alanının daha geniş olması ve lokal anestezinin tüm spinal kanal boyunca yayılma kapasitesi ile açıklanabilir. Ancak laparatomik ve laparoskopik histerektomi sonrası ağrı düzeyleri farklı olacağından bu çalışmalar ile araştırma sonuçlarımızı kıyaslamak doğru olmayacaktır.

Frassanito ve ark. (163) total laparoskopik histerektomi planlanan 10 hasta üzerinde yaptıkları vaka serisinde (oturur pozisyon, T10 seviyesi) USG eşliğinde ESP blok uygulamışlar ve etkin analjezi sağlamışlardır. Rosato ve ark. (164) çok merkezli bir çalışmada, elektif laparoskopik histerektomi (salpingooferektomi veya lenfadenektomi veya bunlar olmadan elektif laparoskopik histerektomi) planlanan 76 hastaya genel anestezi indüksiyonundan 20 dk önce posterior TAP ve ESP blok (T8 seviyesi) uygulamışlardır. Posterior TAP blok grubunda intraoperatif remifentanil tüketimi ve yalnızca postoperatif 0. dk NRS skorlarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Bu çalışmada, genel anestezi indüksiyonundan sonra ESP (T9

seviyesi) ve OSTAP blok uyguladık. Gruplar arasında intraoperatif ve postoperatif opioid tüketimi birbirine benzerdi, postoperatif kullanılan kurtarıcı analjezik miktarı üzerine etkileri olmadığı tespit edildi. Sonuçlarımız, Rosato ve ark.(164)'nın bazı bulgularıyla uyumluluk göstermemektedir. Önceki çalışmada, TAP bloğu posterior yaklaşımla uygulamışlardır. Literatürde, posterior TAP blok uygulamasının, lokal anestezi ajanının paravertebral boşluğa posterolateral yayılımı nedeniyle, postoperatif ağrının sadece somatik ve pariyetal bileşenlerini değil, aynı zamanda visseral bileşenlerini de etkileyen duyuşal blok ürettiğini bildirmektedirler. Ayrıca anestezi ajan, vasküler ve lenfatik sistem yolu ile taşınarak sistemik analjezi de sağlayabilir (165,166). Biz TAP blok uygulamasını, oblik subkostal yaklaşımla ve genel anestezi indüksiyonu sonrası uyguladık. Laparoskopik histerektomilerde OSTAP blok ile yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. Uygulama tekniklerinin farklı olması, lokal anesteziğin yayılma alanı ve süresi üzerine etkili olabilir. Warner ve ark..(9) laparoskopik histerektomi geçiren 77 hastada, indüksiyon sonrası USG eşliğinde ESP blok (T8 ve T12 seviyesi) ve TAP (posterior ve subkostal) blok uygulamışlar, bilateral 20 ml Exparel (lipozomal bupivakain) ve 60 ml %0.125 konsantrasyonda bupivakain solüsyonu kullanmışlardır. Blok sonrası 1, 24 ve 48. saatlerde VAS ağrı skorları ve tüketilen total opioid miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık tespit etmemişlerdir. Sonuçlarımız bu çalışmanın bulgularıyla benzeşmekle birlikte, ESP blok uygulama seviyesi ve uygulanan lokal anestezi volüm ve konsantrasyonu açısından farklıdır.

Altıparmak ve ark. (167) laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda, ESP ve OSTAP blok uygulamasını karşılaştırmışlardır. ESP blok uygulanan grupta, tüm zaman dilimlerinde NRS ağrı skorları ve postoperatif tramadol tüketimini daha düşük bulmuşlardır ($p<0.05$). Ancak uygulanan kurtarıcı analjezik miktarı, gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Sonuçlarımıza göre, postoperatif 4. saatte OSTAP blok grubunda uygulanan kurtarıcı analjezik miktarını daha fazla iken ($p<0.05$), diğer zaman aralıklarında fark tespit etmedik. Çalışmamızda hedef organ farklıydı. Postoperatif dönemde laparoskopik kolesistektomilerde, eksizyon ağrısının visseral bileşeninin daha etkili olması, postoperatif NRS ağrı skorları ve opioid tüketiminde iki çalışma arasındaki değişen sonuçları açıklayabilir (168).

Postoperatif dönemde bulantı–kusma meydana gelmesi hasta memnuniyetini anlamlı derecede azaltır, hastanede kalış süresini uzatarak maliyet artışına neden olur. Genel anestezi altında elektif açık total abdominal histerektomi yapılacak 30 hastayı içeren bir çalışmada; ESP blok (T9 seviyesi) uygulanan grupta, postoperatif ağrı skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiş ($p<0.05$). Ayrıca analjezik etki süresinin ve postoperatif 24 saatte tüketilen analjezik miktarının ESP blok grubunda daha düşük olduğu tespit edilmiş ($p<0.05$). Çalışmadaki hastaların hiçbirinde bulantı ve kusma gelişmemiş (169). Başka bir çalışmada (170), 50 hasta üzerinde ESP ve TAP blok uygulamışlar, postoperatif VAS skorları, kurtarıcı analjezik miktarı, ilk mobilizasyon ve hastanede kalış süresi, bulantı – kusma oranı dahil olmak üzere 2 grup arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemişlerdir. Altıparmak ve ark. (167) postoperatif bulantı profilaksisi için 4 mg ondansetron ve 8 mg deksametazon uygularken, Shukla ve ark. (169) operasyondan önce 300 mg ranitidin ve 10 mg/kg glikopirolat vermişlerdir. Biz çalışmamızda bulantı – kusma önleme amaçlı profilaksi ve mide koruyucu ajan kullanmadık; gruplar arasında tüm zaman aralıklarında bulantı–kusma skorları arasında diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde istatistiksel farklılık yoktu.

ESP blok ve intravenöz analjezik ajanların uygulandığı kontrol grubunun karşılaştırıldığı 86 hastayı içeren bir çalışmada, modifiye OAAS/S skoru ESP blok grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca intraoperatif ve postoperatif 48 saate kadar olan opioid tüketiminin daha az olduğu gösterilmiştir ($p<0.05$) (171). Sonuçlarımızda, gruplar arasında opioid tüketimleri ve OAAS/S skorları arasında fark gözlemlenmedi.

Çalışmamızda plan bloklarını USG eşliğinde uyguladık; hiçbir hastada intraoperatif ve postoperatif komplikasyon tespit etmedik. Kör teknikle uygulamaya göre, USG eşliğinde anatomik yapıların ayırt edilerek blok uygulanması komplikasyon oranını azaltmaktadır.

6. KISITLAMALAR

Tek merkezde ve yalnızca tek etnik popülasyon üzerinde yapılması bu çalışmayı sınırlayan etmenlerden biridir. İkinci olarak, bir müdahale kontrol grubu bulunmamaktadır. Ayrıca preoperatif dönemde ağrı skorları ölçülmedi ve plan bloklar genel anestezi altında uygulandığı için duysal blok değerlendirmesi yapılamadı. Son

olarak laparoskopik histerektomi operasyonları farklı cerrahlar tarafından uygulandı; postoperatif dönemde sedasyon değerlendirmesi tek bir anestezi uzmanı tarafından yapılmadı.

7. SONUÇ

Genel anestezi altında, laparoskopik histerektomi geçiren hastalarda ESP ve OSTAP bloklarını karşılaştırdığımız bu çalışmada, perioperatif analjezik etkinlik açısından benzer sonuçlar elde ettik

ESP ve OSTAP blok, total laparoskopik histerektomi geçirenlerde perioperatif analjezi amacıyla güvenle kullanılabilir. Gelecekte, farklı uygulayıcılarla geniş hasta grupları üzerinde, çok merkezli araştırmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

8.ÖZET

Giriş ve Amaç:

Laparoskopik histerektomi sonrası ağrı yönetimi son derece önemlidir. Plan blokları analjezinin önemli bir bileşenidir. Bu çalışmada, genel anestezi altında total laparoskopik histerektomi operasyonu geçiren hastalarda, USG eşliğinde uygulanan ESP ve OSTAP blok uygulamalarının perioperatif ağrı ve opioid tüketimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler:

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Karar No: 2022/126) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından (Karar No: 22-AKD-87) onay alınarak elektif laparoskopik histerektomi planlanan 18-65 yaş arası, VKİ ≤ 30 kg/m², ASA I-II gönüllü 120 kadın hasta araştırmaya dahil edildi. Operasyon öncesi randomizasyon uygulanarak ESP (Grup I) ve OSTAP (Grup II) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalar genel anestezi indüksiyonu sonrası orotrakeal olarak entübe edildi. Grup I’de lateral dekübit pozisyonunda, USG eşliğinde ESP blok uygulanırken, Grup II’de supin pozisyonunda USG eşliğinde OSTAP blok uygulandı. Cerrahi insizyon, blok uygulamasından 15 dk sonra yapıldı. Ağrının şiddeti istirahat ve hareket halinde olmak üzere NRS ile değerlendirildi. Postoperatif 0, 2, 4,

6, 12 ve 24. saatlerde hastanın HKA talep ve başarılı bolus dozları ve verilen morfin miktarı kayıt altına alındı.

Bulgular:

Grup I ve Grup II arasında intraoperatif remifentanil tüketimi ve postoperatif 24 saat total morfin tüketimi açısından istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Postoperatif 0. 2. 4. 6. 12. 24. saatlerde HKA aracılığıyla talep edilen ve verilen analjezik sayıları, istirahat ve hareket halinde NRS, bulantı – kusma skoru ve OAAS/S gruplar arasında anlamlılık göstermedi.

Sonuç:

Laparoskopik histerektomi geçiren hastalarda ESP ve OSTAP blokları perioperatif analjezinin önemli bir bileşeni olarak kullanılabilir. Çok merkezli, farklı hasta grupları ve uygulayıcılarla, daha geniş katılımlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Erektör spina plan blok, oblik subkostal transversus abdominus plan blok, laparoskopik histerektomi, analjezi, opioid.

9. SUMMARY

Introduction and Objective:

Pain management after laparoscopic hysterectomy is extremely important. Plane blocks are an important component of multimodal analgesia. In the present study, it was aimed to evaluate the effect of USG-guided ESP and OSTAP blocks on perioperative pain and opioid consumption in patients undergoing total laparoscopic hysterectomy under general anaesthesia.

Materials and Methods:

After approval by the Clinical Research Ethics Committee of Balıkesir University Faculty of Medicine (2022/126) and the Turkish Medicines and Medical Devices Agency (22-AKD-87), 117 patients aged 18-65 years, BMI \leq 30 kg/m², ASA I-II volunteers, scheduled for elective laparoscopic hysterectomy were included in the study. The patients were divided into 2 groups as ESP (Group I) and OSTAP (Group II) by preoperative randomisation. After general anaesthesia was induced, the patients were intubated orotracheally. In Group I, ESP block was performed in the lateral

decubitus position under USG guidance, while in Group II, OSTAP block was performed in the supine position under USG guidance. Operative incision was performed 15 minutes after the block application. Assessment of pain intensity was performed by NRS at rest and on movement. The patient's PCA demand and successful bolus doses and the amount of morphine given at 0, 2, 4, 6, 12 and 24 hours postoperatively were recorded.

Results:

There was no statistical significance between Group I and Group II in terms of intraoperative remifentanyl consumption and postoperative 24 h total morphine consumption. The number of analgesics requested and administered through the PCA at 0, 2, 4, 6, 12, 24 hours postoperatively, NRS at rest and on movement, nausea and vomiting score and OAAS/S did not show statistical significance between the groups.

Conclusion:

In patients undergoing laparoscopic hysterectomy, ESP and OSTAP blocks can be used as an important component of perioperative analgesia. We think that multi-centered studies with different patient groups and practitioners should be carried out with wider participation.

Key words: Erector spina plane block, oblique subcostal transversus abdominus plane block, laparoscopic hysterectomy, analgesia, opioid.

10. Kaynakça

1. Desforges JF, Carlson KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for Hysterectomy. *N Engl J Med.* 25 Mart 1993;328(12):856-60.
2. McCracken G, Hunter D, Morgan D, Price JH. Comparison of laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy, total abdominal hysterectomy and vaginal hysterectomy. *Ulster Med J.* 2006;75(1):54.
3. Choi JB, Kang K, Song MK, Seok S, Kim YH, Kim JE. Pain Characteristics after Total Laparoscopic Hysterectomy. *Int J Med Sci.* 2016;13(8):562-8.
4. REISLI R, AKKAYA ÖT, ARICAN Ş, CAN ÖS, ÇETİNGÖK H, GÜLEÇ MS, vd. Akut postoperatif ağrının farmakolojik tedavisi: Türk Algoloji-Ağrı Derneği klinik uygulama kılavuzu. *AgriJournal Turk Soc Algol* 2021;33.
5. Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced Analgesia: What is it and What are its Advantages in Postoperative Pain? *Drugs.* 1999;58(5):793-7.
6. Pinzur MS, Garla PGN, Pluth T, Vrbos L. Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. A randomized clinical trial. *JBJS.* 1996;78(10):1501.
7. Shin JH, Balk EM, Gritsenko K, Wang A, Plewniak K, Shaparin N. Transversus Abdominis Plane Block for Laparoscopic Hysterectomy Pain: A Meta-Analysis. *JSL S J Soc Laparosc Robot Surg.* Haziran 2020;24(2):e2020.00018.
8. Hansen C, Dam M, Nielsen MV, Tanggaard KB, Poulsen TD, Bendtsen TF, vd. Transmuscular quadratus lumborum block for total laparoscopic hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 01 Ocak 2021;46(1):25-30.
9. Warner M, Yeap YL, Rigueiro G, Zhang P, Kasper K. Erector Spinae Plane Block Versus Transversus Abdominis Plane Block In Laparoscopic Hysterectomy. *Pain Manag.* Kasım 2022;12(8):907-16.
10. Lissauer J, Mancuso K, Merritt C, Prabhakar A, Kaye AD, Urman RD. Evolution of the transversus abdominis plane block and its role in postoperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(2):117-26.
11. Hebbard PD, Barrington MJ, Vasey C. Ultrasound-guided continuous oblique subcostal transversus abdominis plane blockade: description of anatomy and clinical technique. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(5):436-41.
12. Abdallah FW, Chan VW, Brull R. Transversus abdominis plane block: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37(2):193-209.
13. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The erector spinae plane block: a novel analgesic technique in thoracic neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(5):621-7.

14. Baskett TF. Hysterectomy: evolution and trends. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(3):295-305.
15. Whiteman MK, Hillis SD, Jamieson DJ, Morrow B, Podgornik MN, Brett KM, vd. Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):34-e1.
16. Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, Nguyen TV, Visco AG. Hysterectomy rates in the United States, 2003. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1091-5.
17. Tıraş Mb, Taşkıran Ç, Onan A, Dilek Tuk, Biri A, Bozkurt N, Vd. Total Laparoskopik Histerektomi İle Eş Zamanlı Yapılan Laparoskopik Burch Operasyonunun Sonuçlarının Değerlendirilmesi.
18. Torpy JM, Lynn C, Glass RM. Hysterectomy. *JAMA.* 2004;291(12):1526-1526.
19. Öztürk Ö, Çift T, Karaşin SS. THE EFFECT ON OVARIAN RESERVE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN HYSTERECTOMY ACCORDING TO THE TYPE OF SURGERY. *J Istanbul Fac Med.* 2023;86(2):123-9.
20. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C, Admon D, Nezhat AA. Proposed classification of hysterectomies involving laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1995;2(4):427-9.
21. Moen MD, Richter HE. Vaginal hysterectomy: past, present, and future. *Int Urogynecology J.* 01 Eylül 2014;25(9):1161-5.
22. Sheth SS. Vaginal hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(3):307-32.
23. Spaner SJ, Warnock GL. A Brief History of Endoscopy, Laparoscopy, and Laparoscopic Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* Aralık 1997;7(6):369-73.
24. Salman S, Ayanoğlu YT, Bozkurt M, Kumbasar S, Kavşi B, Sertoğlu E, vd. Kliniğimizde Yapılan Total Laparoskopik Histerektomi Operasyonlarının Değerlendirilmesi. *J Acad Res Med [İnternet].* 2015 [a.yer 11 Ekim 2024];5(1).
25. Schwaibold H, Wiesend F, Bach C. The age of robotic surgery—Is laparoscopy dead? *Arab J Urol.* 2018;16(3):262-9.
26. Sheetz KH, Claflin J, Dimick JB. Trends in the adoption of robotic surgery for common surgical procedures. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1918911-e1918911.
27. Ağrının Sınıflandırılması ve Ağrı Tipleri Doç. Dr. Saliha Eroğlu Demir <https://drsalihaerogludemir.com> › blog › agrinin-siniflan... 13 May 2022 .
28. Bailey R, Mokonogho J, Kumar A. Racial and ethnic differences in depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* Şubat 2019;Volume 15:603-9.

29. Bilsel Beyza Aslı*, Durusoy Ebru **, Mutuş Rıfat *** Ağrı Ve Bellek Igusabder, 19 (2023): 290-301 Ağrı Ve Bellek Dergipark <https://dergipark.org.tr> › Article-File › 2962472.
30. Suner ZC, Kalayci D, Sen O, Kaya M, Unver S, Oguz G. Total abdominal histerektomi sonrası postoperatif analjezi: Transversus abdominis plan bloğu etkili midir? Niger J Clin Pract. 2019 Nisan; 22 (4):478-484.
31. Uyar M. Postoperatif Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümü. Postoperatif Analjezi. 2004;1:27-37.
32. Aydın ON. Current Inspect To Pain And Pain Mechanism. Meandros Med Dent J. 01 Ağustos 2002;3(2):37-48.
33. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AGH, Peters ML, Geurts JW, vd. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. Clin J Pain. Şubat 2010;26(2):87-94.
34. Pinto PR, Vieira A, Pereira D, Almeida A. Predictors of Acute Postsurgical Pain After Inguinal Hernioplasty. J Pain. 01 Ağustos 2017;18(8):947-55.
35. Pinto PR, McIntyre T, Nogueira-Silva C, Almeida A, Araújo-Soares V. Risk factors for persistent postsurgical pain in women undergoing hysterectomy due to benign causes: a prospective predictive study. J Pain. Kasım 2012;13(11):1045-57.
36. Brandsborg B. Pain following hysterectomy: Epidemiological and clinical aspects.
37. Wu Q, Zhou Y, Sun S, Li H, Cao S, Shou H. Clinical analysis of acute postoperative pain after total laparoscopic hysterectomy for adenomyosis and uterine fibroids – a prospective observational study. Ann Med. 12 Aralık 2023;55(2):2281510.
38. Melzack R, Katz J. The McGill Pain Questionnaire: appraisal and current status. 2001 [a.yer 01 Ekim 2024]; Erişim adresi: <https://psycnet.apa.org/record/2001-05101-003>
39. ResearchGate [İnternet]. [a.yer 10 Ekim 2024]. Fig. 4. Numerical rating Scale (NRS) [14]. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/figure/Numerical-rating-Scale-NRS-14_fig2_322361419
40. Visual Analogue Scale | Yale Assessment Module Training [İnternet]. [a.yer 10 Ekim 2024]. Erişim adresi: <https://assessment-module.yale.edu/impalliative/visual-analogue-scale>
41. Yöntemleri Ö, İlaçlar MPATK, Analjezi OCP, İnan N, Tuncer S, Bigat Z, vd. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ KILAVUZU Güncelleme tarihi: Şubat 2020.

42. Raşsan Dilek Okyay, Hilal Ayoğlu. Postoperative Pain Management In Children. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ad; Zonguldak. 414257 *Pediatr Pract Res* 2018; 6(2):16-25. Doi: 10.21765/Pprjournal.
43. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Vd. Assessing Pain In Critically Ill Sedated Patients By Using A Behavioral Pain Scale. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2258-63.
44. Gündoğan O, Bor C, Korhan EA, Demirağ K, Uyar M. Erişkin Yoğun Bakım Hastasında Ağrı Değerlendirmesi: Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) Ölçeğinin Türkçe Versiyonunun Geğerlik Güvenirlik Araştırması. 2016.
45. The McGill Pain Questionnaire.
46. Ertunç G. Bel Ağrılı Hastalarda West Haven-Yale Çok Boyutlu Ağrı Envanteri Türkçe Formunun Geğerlik ve Güvenirliğinin Araştırılması.
47. Gramke HF, De Rijke JM, Van Kleef M, Raps F, Kessels AG, Peters ML, Vd. The Prevalence Of Postoperative Pain In A Cross-Sectional Group Of Patients After Day-Case Surgery In A University Hospital. *Clin J Pain*. 2007;23(6):543-8.
48. Yazkan FÖ. PRE-EMPTİF ANALJEZİ. *Med J Süleyman Demirel Univ*. 01 Mart 2018;25(1):123-4.
49. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, Preventive, Multimodal Analgesia: What Do They Really Mean? *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4S-2):85S-93S.
50. Francis T&. *The Future Of Pain Medicine: Emerging Technologies, Treatments, And Education*.
51. Laparoskopik Histerektomi Prospect Grubu Önerileri.
52. Bateman DN. Changing The Management Of Paracetamol Poisoning. *Clin Ther*. 2015;37(9):2135-41.
53. Hong JY, Won Han S, Kim WO, Kil HK. Fentanyl Sparing Effects Of Combined Ketorolac And Acetaminophen For Outpatient Inguinal Hernia Repair In Children. *J Urol*. Nisan 2010;183(4):1551-5.
54. 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.
55. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative Risk Of Upper Gastrointestinal Complications Among Users Of Acetaminophen And Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Epidemiol Camb Mass*. Eylül 2001;12(5):570-6.

56. Ostapowicz G. Results Of A Prospective Study Of Acute Liver Failure At 17 Tertiary Care Centers In The United States. *Ann Intern Med.* 17 Aralık 2002;137(12):947.
57. Apfel CC, Bacher A, Biedler A, Danner K, Danzeisen O, Eberhart LHJ, vd. Eine faktorielle Studie von 6 Interventionen zur Vermeidung von Übelkeit und Erbrechen nach Narkosen. *Anaesthesist.* 2005;54(3):201-9.
58. Morgan GE, Michael SM, Murray MJ. *Lange Klinik Anesteziyoloji* 2015. Bölüm. 47:1025-7.
59. Wickerts L, Brattwall M, Jakobsson J. Coxibs: is there a benefit when compared to traditional non-selective NSAIDs in postoperative pain management? *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(11):1084-98.
60. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib A. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013;110(2):191-200.
61. Buvanendran A, Fiala J, Patel KA, Golden AD, Moric M, Kroin JS. The incidence and severity of postoperative pain following inpatient surgery. *Pain Med.* 2015;16(12):2277-83.
62. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol Res.* 2012;65(4):411-29.
63. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *J Am Soc Anesthesiol.* 1991;74(3):581-605.
64. Hurley RW, Chatterjea D, Rose Feng M, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *J Am Soc Anesthesiol.* 2002;97(5):1263-73.
65. Whalen K. Lippincott® illustrated reviews: pharmacology. Wolters kluwer india Pvt Ltd; 2018
66. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain.* 2002;3(3):159-80.
67. Howland RD, M.M., Lippincott Farmakoloji. 3. Baskı. (Çev. Onat F.). İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2006.
68. Del Vecchio G, Spahn V, Stein C. Novel Opioid Analgesics and Side Effects. *ACS Chem Neurosci.* 16 Ağustos 2017;8(8):1638-40.
69. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008;11(2S):S133.

70. Ezekiel MR. Anesteziyoloji el kitabı. Current Clinical Strategies; 2006.
71. Chen A, Ashburn MA. Cardiac Effects of Opioid Therapy. Pain Med. 01 Ekim 2015;16(suppl_1):S27-31.
72. Yamanaka T, Sadikot RT. Opioid effect on lungs. Respiriology. 2013;18(2):255-62.
73. Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. Clin Neurophysiol. 01 Haziran 2008;119(6):1358-64.
74. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. Regul Pept. 05 Haziran 2009;155(1):11-7.
75. Vuong C, Van Uum SHM, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The Effects of Opioids and Opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems. Endocr Rev. 01 Şubat 2010;31(1):98-132.
76. Marsh DF, Hatch DJ, Fitzgerald M. Opioid systems and the newborn. Br J Anaesth. 01 Aralık 1997;79(6):787-95.
77. Mercadante S. A peripheral opioid antagonist for treating urinary retention induced by opioids: A case report. Palliat Med. 01 Eylül 2022;36(8):1313-5.
78. Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M, Nissapatorn V, Wilairatana P, Spetea M, vd. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. Pharmaceuticals. Kasım 2021;14(11):1091.
79. Nguyen E, Lim G, Ross SE. Evaluation of Therapies for Peripheral and Neuraxial Opioid-induced Pruritus based on Molecular and Cellular Discoveries. Anesthesiology. 01 Ağustos 2021;135(2):350-65.
80. Málek J, Ševčík P, Bejšovec D, Gabrhelík T, Hnilicová M, Křikava I. Postoperative pain management. 3rd ed. Mlada Fronta; 2017.
81. Klimas R, Mikus G. Morphine-6-glucuronide is responsible for the analgesic effect after morphine administration: a quantitative review of morphine, morphine-6-glucuronide, and morphine-3-glucuronide. Br J Anaesth. 2014;113(6):935-44.
82. Austrup ML, Korean G. Analgesic agents for the postoperative period: opioids. Surg Clin North Am. 1999;79(2):253-73.
83. Katzung BG and White PF. Local Anesthetics. In Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ed. Basic and Clinical Pharmacology. 12th Edition, New York, McGraw-Hill Medical, 2012, pp 449-464.
84. Mather LE, Gourlay GK. Pharmacokinetics of Fentanyl. İçinde: Lehmann KA, Zech D, editörler. Transdermal Fentanyl [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1991 [a.yer 11 Ekim 2024]. s. 73-97.

85. Lüllmann H, Martins Bs, Peters T. Ph-Dependent Accumulation Of Fentanyl, Lofentanil And Alfentanil By Beating Guineapıg Atria. *Br J Anaesth*. Temmuz 1985;57(10):1012-7.
86. Stoelting Rk, Hillier Sc. Opioid Agonists And Antagonists. *Pharmacol Physiol Anesth Pract*. 1999;4:88-9.
87. Torres Lm, Calderón E, Velázquez A. [Remifentanil. Indications İn Anesthesia]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 01 Şubat 1999;46(2):75-80.
88. Rudner R, Jalowiecki P, Kawecki P, Gonciarz M, Mularczyk A, Petelenz M. Conscious Analgesia/Sedation With Remifentanil And Propofol Versus Total İntravenous Anesthesia With Fentanyl, Midazolam, And Propofol For Outpatient Colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(6):657-63.
89. Scott Lj, Perry Cm. Remifentanil: A Review Of İts Use During The Induction And Maintenance Of General Anaesthesia. *Drugs*. 2005;65(13):1793-823.
90. Hwang W, Lee J, Park J, Joo J. Dexmedetomidine Versus Remifentanil İn Postoperative Pain Control After Spinal Surgery: A Randomized Controlled Study. *Bmc Anesthesiol*. Aralık 2015;15(1):21.
91. Mason P. Remifentanil. *Intensive Crit Care Nurs*. 2002;18(6):355-7.
92. Biası G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol İn The Fibromyalgia Syndrome. *Int J Clin Pharm Res*. 1998;13:13-9.
93. Subedi M, Bajaj S, Kumar Ms, Mayur Yc. An Overview Of Tramadol And İts Usage İn Pain Management And Future Perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:443-51.
94. Shadnia S, Brent J, Mousavi-Fatemi K, Hafezi P, Soltaninejad K. Recurrent Seizures İn Tramadol Intoxication: Implications For Therapy Based On 100 Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Ağustos 2012;111(2):133-6.
95. Raffa Rb, Friderichs E. Profile Of Tramadol And Tramadol Analogues. İçinde: *Pain* [İnternet]. Crc Press; 2003 [A.Yer 01 Ekim 2024]. S. 752-63.
96. Aj P. Katzung Bg, Masters Sb, Trevor Aj. *Basic & Clinical Pharmacology*. Ch. 8. New York: Mcgraw-Hill; 2012.
97. Becker De, Reed Kl. Local Anesthetics: Review Of Pharmacological Considerations. *Anesth Prog*. 2012;59(2):90-102.
98. Mama Kr. 12 Local Anesthetics. *Handb Vet Pain Manag-E-Book*. 2008;231.
99. Trevan Jw, Boock E. The Relation Of Hydrogen İon Concentration To The Action Of The Local Anaesthetics. *Br J Exp Pathol*. 1927;8(4):307.

100. Courtney KR, Kendig JJ, Cohen EN. The rates of interaction of local anesthetics with sodium channels in nerve. *J Pharmacol Exp Ther.* 1978;207(2):594-604.
101. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(3):198-202.
102. Goodman LS. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. C. 1549. McGraw-Hill New York; 1996 .
103. Çakir Z. Lokal ve Topikal Anestezi. *Turk Klin Emerg Med - Spec Top.* 2020;6(1):37-40.
104. Liu SS. Local anesthetics. *Clin Anesth.* 2006;453-71.
105. LÖFSTRÖM JB. Tissue distribution of local anesthetics with special reference to the lung. *Int Anesthesiol Clin.* 1978;16(4):53-72.
106. Löfström JB, Alm BE, Bertler A, Jorfeldt L, Lewis D, Post C. Lung uptake of lidocaine [proceedings]. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1978;70:80-2.
107. Özsancahtar ÖB. Torakotomi Sonrası Yara Yerine Lokal Anestezik İnfüzyonunun Postoperatif Ağrıya Etkisinin Retrospektif Olarak İncelenmesi. 2016;
108. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: to whom it may concern. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(6):698-705.
109. Ayas M, Işık B. Düşük Doz Lidokain Konvülsiyon Yapar mı? *Turk J Anesth Reanim.* 2014;42(2).
110. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Cohen NH, Leslie K, Johnson-Akeju O. Miller's Anesthesia, 2-Volume Set [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2024.
111. Catterall WA and Mackie K. Local anesthetics. In Brunton L, ed. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th edition, McGraw-Hill Professional, 2011, pp 565-582.
112. Macfarlane AJR, Gitman M, Bornstein KJ, El-Boghdadly K, Weinberg G. Updates in our understanding of local anaesthetic systemic toxicity: a narrative review. *Anaesthesia.* Ocak 2021;76(S1):27-39.
113. Auroy Y, Benhamou D, Bargues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier F, vd. Major complications of regional anesthesia in France: the SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *J Am Soc Anesthesiol.* 2002;97(5):1274-80.

114. Englesson S. The Influence Of Acid-Base Changes On Central Nervous System Toxicity Of Local Anaesthetic Agents I: An Experimental Study In Cats. *Acta Anaesthesiol Scand*. Haziran 1974;18(2):79-87.
115. Ok SH, Kang D, Lee SH, Kim HJ, Ahn SH, Sohn JT. Lipid Emulsions Attenuate The Inhibition Of Carnitine Acylcarnitine Translocase Induced By Toxic Doses Of Local Anesthetics In Rat Cardiomyoblasts. *Hum Exp Toxicol*. Ocak 2022;41:096032712110659.
116. Weinberg GL. Current Concepts In Resuscitation Of Patients With Local Anesthetic Cardiac Toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(6):568-75.
117. Long WB, Rosenblum S, Grady IP. Successful Resuscitation Of Bupivacaine-Induced Cardiac Arrest Using Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg*. 1989;69(3):403-6.
118. Neal JM, Neal EJ, Weinberg GL. American Society Of Regional Anesthesia And Pain Medicine Local Anesthetic Systemic Toxicity Checklist: 2020 Version. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(1):81-2.
119. Robben JH, Dijkman MA. Lipid Therapy For Intoxications. *Vet Clin Small Anim Pract*. 2017;47(2):435-50.
120. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence Of Cardiotoxicity After Lipid Rescue From Bupivacaine-Induced Cardiac Arrest. *Anesth Analg*. 2009;108(4):1344-6.
121. Redline RW, Redline SS, Boxerbaum B, Dahms BB. Systemic Malassezia Furfur Infections In Patients Receiving Intralipid Therapy. *Hum Pathol*. 1985;16(8):815-22.
122. Weiss SJ, Schoch PE, Cunha BA. Malassezia Furfur Fungemia Associated With Central Venous Catheter Lipid Emulsion Infusion. *Heart Lung J Crit Care*. 1991;20(1):87-90.
123. Heijboer AC, Bouman AA, Blankenstein MA, Roelandse-Koop EA. Intralipid Causes Falsely Increased Glucose Concentrations With The Hemocue Glucose Analyzer. *Cclm*. 01 Mayıs 2010;48(5):737-8.
124. Turner-Lawrence DE, Kerns W. Intravenous Fat Emulsion: A Potential Novel Antidote. *J Med Toxicol*. Haziran 2008;4(2):109-14.
125. Takifuji K, Tanimura H. Adverse Effects Of Intravenous Fat Emulsion Administration. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1998;99(3):171-5.
126. Asra 2020 Local Anesthetics Checklist.
127. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-Controlled.

128. Cook TM. The Separate Needle Is Superior To The Needle-Through-Needle Technique For Combined Spinal Epidural Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2001;56(12).
129. Collier CE, Jacobsen WK. Pain Management In The Pacu. *Man Post Anesth Care Phila WB Saunders Co*. 1992;195-211.
130. Ripamonti C, Bruera E. Current Status Of Patient-Controlled Analgesia In Cancer Patients. *Oncol Williston Park NY*. 1997;11(3):373-80.
131. Carriquiry CE. Anatomy And Physiology Of The Abdominal Wall. *Oper Tech Plast Reconstr Surg. Şubat* 1996;3(1):2-6.
132. Jelinek LA, Scharbach S, Kashyap S, Ferguson T. Anatomy, Abdomen And Pelvis: Anterolateral Abdominal Wall Fascia. İçinde: *Statpearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2024
133. Standring S., *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis Of Clinical Practice*. 40 Th Ed. 150 Th Anniversary, Elsevier (Churchill Livingstone), London, 2008.
134. Burger P. Incisional Hernia: Etiology, Prevention, Treatment.
135. Valentin N, Lomholt B, Jensen JS, Hejgaard N, Kreiner S. Spinal Or General Anaesthesia For Surgery Of The Fractured Hip? A Prospective Study.
136. Mahadevan V. Anatomy Of The Vertebral Column. *Surg - Oxf Int Ed*. 01 Temmuz 2018;36(7):327-32.
137. Acosta JAH, Hidalgo FOZ, León MFC, Castañeda JJ, Acosta JAH, Hidalgo FOZ, Vd. Complications In Spinal Anesthesia. İçinde: *Advances In Regional Anesthesia - Future Directions In The Use Of Regional Anesthesia [Internet]*. Intechopen; 2024.
138. Hernandez ANA, Hendrix JM, Singh P. Epidural Anesthesia. İçinde: *Statpearls . Statpearls Publishing*; 2024.
139. Durmaz F. Çocuk Hastalarda Kaudal Blokaj. *Pediatr Pract Res*. 31 Aralık 2018;6(3):26-30.
140. Kuş A, Gürkan Y. Postoperatif Ağrı Tedavisinde Periferik Sinir Blokları. *Turk Klin Anesthesiol Reanim - Spec Top*. 2017;10(2):139-42.
141. Tapar H, Süren M, Kaya Z, Arici S, Karaman S, Kahveci M. Üst Ekstremité Periferik Blok Anestezisi Ve Komplikasyonları *Peripheral Block Anesthesia Of Upper Extremity And Its Complications*. *J Contemp Med*.
142. Marhofer P, Greher M, Kapral S. Ultrasound Guidance In Regional Anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005;94(1):7-17.

143. Turkcerrahi.Com | Genel & Laparoskopik Cerrahi [İnternet]. Karın Duvarı Ve Herniler | Turkcerrahi.Com. Erişim Adresi: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/karin-duvari-ve-herniler/>
144. Tekelioğlu ÜY, Demirhan A, Koçoğlu H. Transversus Abdominis Plan TAP Bloğu. *Abant Med J.* 2013;2(2):156-60.
145. Suresh S, Chan VWS. Ultrasound Guided Transversus Abdominis Plane Block İn Infants, Children And Adolescents: A Simple Procedural Guidance For Their Performance. *Pediatr Anesth.* Nisan 2009;19(4):296-9.
146. Operater. NYSORA. 2018 [A.Yer 12 Ekim 2024]. Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane And Quadratus Lumborum Nerve Blocks. Erişim Adresi: <https://www.nysora.com/techniques/truncal-and-cutaneous-blocks/ultrasound-guided-transversus-abdominis-plane-quadratus-lumborum-blocks/>
147. Ocak M, Uzuner MB, Geneci F. Sobotta Anatomi Konu Kitabı (Sobotta Anatomy Book). 2017 Mar.
148. NYSORA. Erector Spinae Plane Nerve Block. Erişim Adresi: <https://www.nysora.com/erector-spinae-plane-block/>
149. Hernandez MA, Palazzi L, Lapalma J, Forero M, Chin KJ. Erector Spinae Plane Block For Surgery Of The Posterior Thoracic Wall İn A Pediatric Patient. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):217-9.
150. Forero M, Rajarathinam M, Adhikary SD, Chin KJ. Erector Spinae Plane Block For The Management Of Chronic Shoulder Pain: A Case Report. *Can J Anesth.* 2018;65(3):288-93.
151. La Cuadra-Fontaine D, Carlos J, Concha M, Vuletin F, Arancibia H. Continuous Erector Spinae Plane Block For Thoracic Surgery İn A Pediatric Patient. *Pediatr Anesth.* 2018;28(1).
152. Temirov T, Ben-David B, Mustafin A, Viderman D. Erector Spinae Plane Block İn Management Of Pain After Kidney Transplantation. *Pain Med.* 2019;20(5):1053-4.
153. Ueshima H, Inagaki M, Toyone T, Otake H. Efficacy Of The Erector Spinae Plane Block For Lumbar Spinal Surgery: A Retrospective Study. *Asian Spine J.* 2019;13(2):254.
154. Kılıçarslan A, Şalvız EA. Ultrasonografi Eşliğinde Gövde Blokları. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2019.
155. Malawat A, Verma K, Jethava D, Jethava DD. Erector Spinae Plane Block And Transversus Abdominis Plane Block For Postoperative Analgesia İn Cesarean Section: A Prospective Randomized Comparative Study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020;36(2):201-6.

156. Şimşek T. Ultrasound guided oblique subcostal transversus abdominis plane block for patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a prospective randomized controlled study. *South Clin Istanb Eurasia* 2022.
157. Cui Y, Wang Y, Yang J, Ran L, Zhang Q, Huang Q, vd. The Effect of Single-Shot Erector Spinae Plane Block (ESPB) on Opioid Consumption for Various Surgeries: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Res.* 06 Mart 2022;15:683-99.
158. Siddiqui MRS, Sajid MS, Uncles DR, Cheek L, Baig MK. A meta-analysis on the clinical effectiveness of transversus abdominis plane block. *J Clin Anesth.* Şubat 2011;23(1):7-14.
159. Wong J, Lim S, Rasugu D, Broach A, Song A, Sobolewski C. The impact of transversus abdominis plane (TAP) blocks for total laparoscopic hysterectomy on postoperative pain and recovery time: a retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Nisan 2024;230(4):S1244.
160. Hamed MA, Boules ML, Mahmoud MAEM, Abdelghaffar RA. The effect of erector spinae plane block on fentanyl consumption during open abdominal hysterectomy: a randomised controlled study. *BMC Anesthesiol.* 05 Haziran 2023;23(1):194.
161. Zhou H, Ma X, Pan J, Shuai H, Liu S, Luo X, vd. Effects of transversus abdominis plane blocks after hysterectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.* Ekim 2018;Volume 11:2477-89.
162. Kamel AAF, Amin OAI, Ibrahem MAM. Bilateral ultrasound-guided erector spinae plane block versus transversus abdominis plane block on postoperative analgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain Physician.* 2020;23(4):375.
163. Frassanito L, Zanfini BA, Catarci S, Sonnino C, Giuri PP, Draisci G. Erector spinae plane block for postoperative analgesia after total laparoscopic hysterectomy: case series and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020.
164. Rosato C, Santonaso DP, Maltoni A, De Chiara A, Mezzatesta L, Solfrini S, vd. Efficacy of ultrasound-guided erector spinae plane block versus transversus abdominis plane block for intraoperative and postoperative pain control in total laparoscopic hysterectomy: Results of the ARTEMIDE randomised controlled trial. *Acute Care Med Surg Anesth.* 2023;1(1).
165. Carney J, Finnerty O, Rauf J, Bergin D, Laffey JG, Mc Donnell JG. Studies on the spread of local anaesthetic solution in transversus abdominis plane blocks*. *Anaesthesia.* Kasım 2011;66(11):1023-30.

166. Furuya T, Kato J, Yamamoto Y, Hirose N, Suzuki T. Comparison of dermatomal sensory block following ultrasound-guided transversus abdominis plane block by the lateral and posterior approaches: A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34(2):205-10.
167. Altıparmak B, Toker MK, Uysal AI, Kuşçu Y, Demirbilek SG. Ultrasound-guided erector spinae plane block versus oblique subcostal transversus abdominis plane block for postoperative analgesia of adult patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: Randomized, controlled trial. *J Clin Anesth*. 2019;57:31-6.
168. Chin KJ, Malhas L, Perlas A. The Erector Spinae Plane Block Provides Visceral Abdominal Analgesia in Bariatric Surgery: A Report of 3 Cases. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(3):372-6.
169. Shukla U, Yadav U, Singh AK, Tyagi A. Randomized comparative study between bilateral erector spinae plane block and transversus abdominis plane block under ultrasound guidance for postoperative analgesia after total abdominal hysterectomy. *Cureus [Internet]*. 2022 [
170. Ghielmini EM, Greco L, Spampatti S, Kubli R, Saporito A, La Regina D. Erector Spinae Plane Block versus Transversus Abdominis Plane Block for Robotic Inguinal Hernia Repair: A Blinded, Active-Controlled, Randomized Trial. *Pain Physician*. 2024;27(1):27-34.
171. Kanna RM, Ramachandran K, Subramanian JB, Shetty AP, Rajasekaran S. Perioperative analgesic efficacy and safety of erector spinae plane block in posterior cervical spine surgery-a double blinded, randomized controlled study. *Spine J Off J North Am Spine Soc*. Ocak 2023;23(1):6-13.

11. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, yetenek ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamda desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nazan Kocaoğlu'na,

Eğitimime başladığım ilk günden itibaren bizlere nitelikli bir eğitim ve çalışma imkânı sağlayan, mesleki deneyimlerini cömertçe paylaşan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Özlem Sağır'a,

Çalışma disiplini ve duruşlarıyla bizlere örnek olan, çok değerli Sayın Prof. Dr. Ahmet Köroğlu'na,

Bilgi ve deneyimlerini bilimsel bir sorumluluk anlayışıyla benimle paylaşan, asistanlık sürecimde karşılaştığım zorluklarda sosyal ilişkiler konusundaki tecrübeleriyle destekleyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fisun Demir'e,

Deneyim ve iyi dilekleri ile yanımda olan bölümümüzdeki tüm hocalarıma,

Bu zorlu ve keyifli süreçte birçok deneyimi birlikte paylaştığım asistan hekim arkadaşlarıma, anestezi teknikerleri ve personeline,

Çalışmamda destek olan Kadın Hastalıkları Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, asistan hekim arkadaşlarıma, hemşire ve personeline,

Yanyana olmasam da hep yanımda olduklarını bildiğim Tuba İlhan Karaaslan, Yekbun Bulun Çaltılı'ya ve canım arkadaşım Duygu Lafcı'ya,

Hayatım boyunca yanımda olan beni en çok motive eden çok kıymetli annem Fatma Aktan'a, sevgili babam Cemal Aktan'a ve canım kardeşim Özgün Aktan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



