

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>SAYFA</b>
1. KISALTMALAR.....	3
2. ÖNSÖZ.....	5
3. ÖZET.....	7
4. SUMMARY.....	9
5. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
6. GENEL BİLGİLER.....	13
6.1. SERVİKS VE UTERUSUN NÖROANATOMİSİ.....	13
6.1.1. Anatomi.....	13
6.1.2. İnnervasyon.....	14
6.1.2.1. Pelvisin Otonom Sinirleri.....	14
6.2. ANORMAL UTERİN KANAMALAR (AUK).....	19
6.2.1. Organik Nedenli Anormal Uterin Kanamalar.....	20
6.2.2. Disfonksiyonel Uterin Kanamalar (DUK).....	21
6.2.3. Endometrial Örnekleme Teknikleri.....	22
6.2.3.1. Dilatasyon ve Küretaj (D&C).....	22
6.2.3.2. Probe Küretaj.....	26
6.2.3.3. Fraksiyone Küretaj.....	30
6.3. ENDOMETRİAL BİOPSİ VE AĞRI.....	30
6.3.1. Ağrı.....	31
6.3.1.1. Ağrı Sınıflaması.....	31
6.3.1.2. Ağrı Nörofizyolojisi.....	33
6.3.1.3. Ağrılı Uyarının İletiminde Birinci Basamak.....	33
6.3.1.4. Ağrılı Uyarının İletiminde İkinci Basamak.....	36
6.3.1.5. Ağrı İletiminde Rol Alan Supraspinal Sistemler.....	37
6.3.1.6. Merkezi Sinir Sistemindeki Kontrol Mekanizmaları.....	38
6.3.1.7. Ağrı Modülasyonunda Opioidlerin Rolü.....	39
6.3.1.8. Nonopioid Spinal Analjezi.....	40
6.3.1.9. Yansıyan Ağrı.....	40

## SAYFA

6.3.1.10. Ağrı Hafızası.....	41
6.3.2. Endometrial Biopside Analjezi ve Anestezi.....	42
6.3.2.1. Paraservikal Blok.....	42
6.3.2.2. İntrauterin Lokal Anestezi.....	43
6.3.2.3. Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ).....	43
6.3.3. Endometrial Biopside Kullanılan Farmakolojik Ajanlar.....	43
6.3.3.1. Prilokain.....	45
6.3.3.2. Lidokain.....	46
6.3.3.3. Etodolak.....	46
6.3.4. Ağrı Davranışının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler.....	48
6.3.4.1. Ağrı Ölçümleri.....	49
6.3.4.2. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler.....	50
6.3.4.3. Vizüel Analog Skala (VAS).....	50
6.3.4.4. Kategori Derecelendirme Skalaları.....	51
6.3.4.5. Sayısal Derecelendirme Skalaları.....	52
6.3.4.6. Kutu Skalası.....	54
6.3.4.7. Kategori ve VAS Skalalarından Türetilen Ölçümler.....	54
6.3.4.8. Klinik Ağrının Fizyolojik Göstergeleri.....	55
7. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
7.1. Olgu Formu.....	58
7.2. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	59
8. BULGULAR.....	60
9. TARTIŞMA.....	68
10. SONUÇ.....	74
11. KAYNAKLAR.....	75
12. ÖZGEÇMİŞ.....	85
13. ETİK KURUL KARARI.....	86

## **KISALTMALAR**

- D&C** : Dilatasyon ve küretaj
- mm** : Milimetre
- cm** : Santimetre
- GVA** : Genel visseral afferent
- a.** : Arter
- v.** : Ven
- ggl.** : Ganglion
- n.** : Nervus
- lig.** : Ligamentum
- tr.** : Traktus
- ml** : Mililitre
- DUK** : Disfonksiyonel uterin kanama
- FSH** : Folikül stimüle edici hormon
- LH** : Lüteinize edici hormon
- mg** : Miligram
- SF** : %0.9 NaCl
- PG** : Prostaglandin
- IASP** : Uluslar arası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
- PAG** : Periaquaduktal gri madde
- SSS** : Santral sinir sistemi
- GABA:** Gaba amino bütirik asit
- VIP** : Vazoaktif intestinal peptit
- G** : Gauge

**m** : Metre

**sn** : Saniye

**mcg** : Mikrogram

**COX** : Siklooksijenaz

**NSAİİ** : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

**VAS** : Vizüel analog skala

**NRS** : Sayısal derecelendirme skalası (Numeric rating scale)

**VRS** : Sözel derecelendirme skalası (Verbal rating scale)

## 2. ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin tanı koymak amacıyla çok sık başvurduğu bir yöntem olan endometrial örnekleme, ilk olarak dilatasyon ve küretaj metoduyla ve yaklaşık 150 yıl önce yapılmıştır. Zaman içerisinde D&C metoduyla örnekleme eleştirilere maruz kalmış ve insanlar daha kolay uygulanabilen, doğruluk oranı yüksek, ucuz ve her şeyden önemlisi hastaya daha az ağrı ve rahatsızlık veren yeni yöntemlerin arayışı içine girmişlerdir. Pipelle biopsi aleti de bu arayışların sonunda ortaya çıkan onlarca alet ve yöntemden bugün en popüler olanıdır. Ancak her ne kadar pipelle ile biopsi ağrısız bir yöntem olarak bilinse de yapılan araştırmalar anestezi uygulanmadığı zaman hastaların çoğunun bu yöntemle de orta şiddette ağrı ve rahatsızlık duyduğunu göstermiştir. Biz de bu çalışmamızda pipelle ile endometrial örneklemede hastanın ağrısını en etkin şekilde dindirecek yöntemi belirlemeyi amaçladık. Bu amaçla çalışmamızda 1925'ten itibaren jinekoloji ve obstetride yaygın olarak kullanılan paraservikal blok, nisbeten yeni bir metot olan intrauterin lokal anestezi ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçları karşılaştırdık.

Öncelikle bu tezin ortaya çıkmasıyla ilgili olarak bir çok kimseye teşekkür etmek istiyorum. “Amerika cumhurbaşkanı Abraham Lincoln bir kabine toplantısında idi. Devrin tanınmış bir ilim adamından bahsedilirken, kabine üyelerinden biri onu öve öve bitiremez şekilde anlatmaya başladı ve şöyle bir cümle de kullandı:

- Bizim neslimiz arasında bilgi kuyusuna onun kadar derin dalmış kimse yoktur!

Bilgisinden başkalarını yararlandırmak konusunda hiçbir gayreti olmayan bu ilim adamını Lincoln hiç sevmezdi. Bu sebeple bu övgülü söze şu ilaveyi yaptı:

- Ve onun kadar da kupkuru çıkan!”

Bilgi gereği yapıp hayata geçirilmedikçe, yaşanıp yaşatılmadıkça; kuru bir iddiadan, gurur ve üstünlük vesilesi yapılmaktan öteye bir anlam ifade etmez. Bu bağlamda düşündüğümde burada geçirdiğim 5 yıllık eğitimim süresince bilgi, beceri, tecrübe, sevgi ve desteklerini bizlerden esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mansur KAMACI başta olmak üzere, tez konusunun belirlenmesinde ve tezin hazırlanmasındaki her aşamada yol gösteren tez danışmanım ve sevgili hocam Sayın Doç. Dr. Güler ŞAHİN'e, tezimin son halini almasında özveriyle destek olan Yrd. Doç. Dr. Evrim ERDEMOĞLU'na ve eğitimimde katkısı bulunan Yrd. Doç. Dr. Ali KOLUSARI'ya

teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yürütülmesi ve yazımı aşamasında yardımlarını gördüğüm sevgili arkadaşlarım Dr. Beyhan YILDIZBAŞ ve Dr. Zehra KÜÇÜKAYDIN'a gönülden teşekkür ederim. Ayrıca klinikte birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine ve personeline de teşekkür ederim.

Kendilerine olan sevgimi ve üzerimde olan haklarını hiçbir kelimeyle ifade edemeyeceğim ve bugünlere gelmem ve yetişmemde emeklerinin karşılığını ömrümün sonuna kadar ödeyemeyeceğim anneme ve babama sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ayşe GÜLER  
12 Aralık 2006

### 3. ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada birincil olarak, jinekoloji pratiğinde sıkça başvuru alan ve ağrılı bir teşhis yöntemi olan endometrial biopsi paraservikal blok, intrauterin lidokain ve oral etodolakın ağrıyı azaltmadaki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmada ikincil olarak ise bu yöntemlerin yan etkileri ile nabız ve kan basıncı üzerindeki olası etkilerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Nisan 2006 ve Ekim 2006 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya herhangi bir endikasyonla endometrial biopsi alınması gereken ve çalışma kriterlerine uyan 120 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak paraservikal blok (1. grup), intrauterin lidokain (2. grup), oral etodolak (3. grup) ve herhangi bir yöntemin uygulanmadığı kontrol (4. grup) gruplarına ayrıldılar. Birinci gruba 3 ml %2'lik prilokain (Citanest flakon; AstraZeneca, İstanbul, Türkiye) ile paraservikal blok, 2. gruba ise intrauterin olarak 5 ml %2'lik lidokain (Aritmal ampul %2; Biosel, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Üçüncü gruba biopsi işleminden 1-1.5 saat önce oral olarak 400 mg etodolak (Etol fort film tablet; Nobel, İstanbul, Türkiye) verildi. Dördüncü gruba herhangi bir yöntem uygulanmadı. Endometrial örnekleme pipelle endometrial örnekleme aleti ile tüm hastalara aynı kişi tarafından yapıldı.

Biopsi işlemi tamamlandıktan sonra spekulum çıkarılmadan önce hastalardan işlem esnasında duydukları ağrının şiddetini "6-nokta VRS (Verbal Rating Scale)" ye göre derecelendirmeleri istendi. Biopsi işleminden önce, işlem esnasında ve işlemden yarım saat sonra hastaların nabız ve tansiyonları aynı kişi tarafından ölçüldü. Biopsiden sonra 1 saat boyunca klinikte gözlem altında tutulan hastalara 1. saatin sonunda ilave bir analjeziye ihtiyaç duyup duymadıkları soruldu. Alınan endometrial doku örnekleri hastanemizin patoloji laboratuvarında değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 for Windows paket programı kullanılarak Student's-*t* , Kruskal-Wallis, Post-hoc LSD, Chi-square testleri ve Tek Yönlü Varyans analizi ile Spearman korelasyon ve ordinal regresyon analizi uygulanarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için *p* değerinin 0.05'ten küçük olması kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 120 olgunun yaşları 20-67 arasında olup ortalama yaş 46.1±9.3 yıl idi. Yüz yirmi olgunun 92 (%77)'si premenopozal, 28 (%13)'i ise

postmenopozal dönemde idi. Çalışma grupları arasında yaş, gravida, parite ve yaşayan çocuk sayısı veya menopoz durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Ağrı skorları bakımından karşılaştırıldığında, intrauterin lidokain grubunun (2. grup) ağrı skorları diğer 3 grubun ağrı skorlarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu ( $p>0.05$ ). Paraservikal blok (1. grup) ve etodolak (3. grup) gruplarının ağrı skorları arasındaki fark ile etodolak ve kontrol gruplarının skorları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p>0.05$ ), paraservikal blok ve kontrol gruplarının skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.004$ ).

Endometrial biopsinin endikasyonu, endometriumun 5 mm'den ince veya kalın olması ve kullanılan anestezi tipi ağrı skorunu etkileyen faktörler olarak bulundu. Endikasyonun menoraji olması ile endometriumun 5 mm'den kalın olması ağrı skorunu artırırken, intrauterin lidokain veya paraservikal blok uygulanması ağrı skorunu önemli derecede azaltmaktaydı ( $p<0.05$ ).

Hastaların işlem öncesinde, işlem esnasında ve işlem sonrasında ölçülen sistolik kan basınçları ortalaması sırasıyla  $125.3\pm 11.7$  mmHg,  $123.9\pm 11.6$  mmHg ve  $123.2\pm 9.9$  mmHg idi. Diastolik kan basıncı ortalamaları sırasıyla  $79.9\pm 7.4$  mmHg,  $80.6\pm 7.6$  mmHg ve  $78.7\pm 9.3$  mmHg; nabızları ise ortalama  $83.9\pm 7.1$  vuru/dakika,  $82.8\pm 5.2$  vuru/dakika ve  $83.8\pm 4.2$  vuru/dakika olup kan basınçları ve nabızlar bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Kan basıncı ve nabızlar bakımından işlem öncesi değerler ile işlem esnası ve işlem sonrasında ölçülen değerler arasında klinik bakımdan anlamlı fark saptanmadı.

Biopsi işleminden 1 saat sonra olguların ek analjeziye ihtiyaç duyması bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hiçbir hastada işlem esnasında veya işlemden sonraki 1 saat süresince herhangi bir komplikasyona rastlanmadı.

**Sonuç:** Pipelle ile endometrial biopsi alınmasında intrauterin lidokain anestezisi, paraservikal blok veya oral etodolaktan daha etkin biçimde ağrıyı azaltmaktadır. Menoraji endikasyonu ile biopsi alınacak hastalarda ve endometriumu 5 mm'den kalın olgularda ağrı skorlarının rölatif olarak yüksek olması öngörülebilir. İntrauterin lidokain anestezisi pipelle ile endometrial örneklemede komplikasyonlara yol açmadan yeterli anestezi sağlayabilen, uygulanması kolay ve ağrısız olan bir anestezi yöntemi olmakla birlikte yöntemin rutin olarak endometrial biopsi ve diğer jinekolojik-obstetrik müdahalelerde de güvenle kullanılabilmesi için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 4. SUMMARY

**Objective:** Primary aim of this study was to compare the efficacy of paracervical block, intrauterine lidocaine and oral etodolac in decreasing the pain caused by endometrial sampling, a painful diagnostic method that is frequently used in gynecology practice. Secondary aim of the study was to determine the adverse effects and compare possible effects of these methods on pulse and blood pressure.

**Material and Method:** The study was performed between April 2006 and October 2006 in Obstetrics and Gynecology department of Van Yüzüncü Yıl University Research Hospital. One-hundred twenty patients who fulfilled the inclusion criteria and required endometrial biopsy to be taken for any indication were enrolled in the study. The subjects were randomized for paracervical block (1st group), intrauterine lidocaine (2nd group), etodolac (3rd group) and control (4th group) groups. In the 1st group, paracervical block was performed with 3 ml 2% prilocaine (Citanest flacon; AstraZeneca, İstanbul, Türkiye) solution. In the 2nd group, 5 ml of 2% lidocaine solution was instilled through the endocervix into the uterine cavity. In the 3rd group, subjects received 400 mg oral etodolac tablet 1-1.5 hour before the procedure. In the 4th group no methods of anesthesia was used. Endometrial sampling of all subjects was performed by the same person using pipelle endometrial sampling device.

After completion of the procedure, but before the speculum was taken out, all patients were asked to score the severity of pain they felt during the procedure according to the “6-point Verbal Rating Scale (VRS)”. Blood pressures and pulse rates of all subjects were measured before, during and 30 minutes after the procedure. All subjects were observed in the clinic during the first hour after the procedure and were asked at the end of this time if they needed additional analgesia. Endometrial tissue samples were examined in pathology laboratory of Van YYU Research Hospital.

Statistical analysis of data was performed using SPSS 13.0 for Windows package programme with Student's-*t* test, Post-hoc LSD test, Chi-square test, One-way ANOVA and Spearman correlation analysis tests.

**Results:** Ages of 120 subjects included in the study were between 20-67 and mean age was 46.1±9.3 years. Of the 120 subjects, 92 (77%) were premenopausal and 28 (13%) were postmenopausal. There were no statistically significant differences in age, gravidity,

parity, number of living children or menopausal status of the groups. Mean systolic blood pressure of subjects measured before, during and 30 minutes after the procedure were  $125.3 \pm 11.7$  mmHg,  $123.9 \pm 11.6$  mmHg and  $123.2 \pm 9.9$  mmHg, respectively. Mean diastolic blood pressures were  $79.9 \pm 7.4$  mmHg,  $80.6 \pm 7.6$  mmHg,  $78.7 \pm 9.3$  mmHg and mean pulse rates were  $83.9 \pm 7.1$  beat/minute,  $82.8 \pm 5.2$  beat/minute and  $83.8 \pm 4.2$  beat/minute, respectively. No statistically significant differences among groups were found in terms of blood pressures and pulse rates. For blood pressures and pulse rates, there were no clinically significant differences between measurements before and during or after the procedure.

When pain scores of groups were compared, scores in intrauterine lidocaine group (2nd group) were found statistically significantly lower than the other three groups ( $p > 0.05$ ). While the difference between pain scores of paracervical block (1st group) and etodolac (3rd group) groups, and between pain scores of etodolac and control (4th group) groups were not statistically significant ( $p > 0.05$ ), the difference between the scores of paracervical block and control groups was statistically significant ( $p = 0.004$ ).

Indication of endometrial biopsy, thickness of endometrium being less or more than 5 mm and, the method of anesthesia/analgesia that was used were all the factors which affected the pain scores. While menorrhagia and endometrial thickness more than 5 mm increased pain scores, intrauterine lidocaine application or paracervical block decreased the scores significantly ( $p < 0.05$ ).

There was no statistically significant difference among groups in terms of additional analgesia requirement. No complications occurred in any of the subjects neither during nor in one hour after the procedure.

**Conclusion:** Intrauterine lidocaine anesthesia technique decreases pain in endometrial sampling with pipelle more efficiently than paracervical block or oral etodolac. High pain scores can be estimated in patients before the procedure, when their endometrial thickness is more than 5 mm and biopsy indication was menorrhagia. Although intrauterine lidocaine anesthesia is painless and easy to apply and can provide sufficient anesthesia without causing any complications in endometrial sampling with pipelle device, for the routine application of the method in endometrial sampling and other gynecological and obstetrical procedures, more studies with large number of subjects are needed to assess the safety.

## 5. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial biopsi; anormal uterin kanama başta olmak üzere, postmenopozal kanama, anormal sitoloji, hormon tedavisinin takibi ve infertilite gibi birçok durumda sıkça başvurulmuş bir tanı yöntemidir. Hastadan hastaya hekimin yaklaşımı ve izleyeceği algoritma farklı olabilmekle birlikte genellikle uterin patolojinin teşhisinde günümüzde ilk basamak değerlendirme ultrason ile olmakta ve ultrasonda tespit edilen endometrial lezyonun kesin histopatolojik tanısı için de endometrial örnekleme yapılmaktadır. Günümüzde endometrial örnekleme/probe küretaj poliklinik koşullarında güvenli bir şekilde yapılabilmektedir.

Endometrial kaviteye ilk olarak D/C yoluyla ulaşılmış ve zaman içinde giderek daha hızlı, basit, güvenilir, ekonomik ve hastaya daha az rahatsızlık veren çeşitli örnekleme teknikleri geliştirilmiştir. Karman kanüller, Vabra aspiratör, Accurette, Tis-U-trap, Pipelle, Z-sampler ve Explora bunlardan sadece birkaçıdır. Maliyet ve hastanın duyduğu rahatsızlık hissi yöntemden yöntemle değişmekle birlikte yöntemlerin başarı oranı birbirine yakındır. Bu endometrial örnekleme araçlarının en popüler olan pipelle 3.1 mm çaplı esnek plastik bir kanüldür. Pipelle; en yeni yöntemlerden biri olup, yeterli doku elde edebilen, hasta tarafından kolay tolere edilebilen, hastaları hastaneye yatırmadan ayaktan tedavide uygulanabilen, uygulaması kolay ve ucuz bir araç olarak bir çok araştırmacı tarafından tavsiye edilmektedir (1,2,3). 2000 yılında yayınlanan ve 1966-1999 yılları arasındaki literatürü inceleyen bir meta analizde pipelle ile endometrial biopsinin endometrial kanser ve atipik hiperplaziye tespit etmede diğer biopsi tekniklerine göre daha üstün olduğu, ayrıca pipelle'in postmenopozal kadınlarda premenopozal olanlara göre daha kesin sonuçlar verdiği belirtilmektedir (4).

Her ne kadar pipelle ile biopsi alınması konvansiyonel metotlara göre ağrısız ya da çok az ağrı veren bir işlem olarak bilirse de hastaların yaklaşık yarısı işlem esnasında orta ile şiddetli arasında değişen derecede ağrı duyduğunu ifade etmektedir (5). Ancak işlem esnasında yeterli analjezi sağlayacak metotlarla ilgili literatürde sadece birkaç çalışma mevcuttur (6). Pipelle ile biopsi alınmasında duyulan ağrıyı azaltmak için yaygın olarak kullanılan paraservikal blok iyi bilinen ve birçok jinekolojik müdahale sırasında sıkça başvurulmuş bir yöntemdir. Literatürde son zamanlarda daha ziyade histeroskopide kullanımıyla gündeme gelen ve nispeten yeni bir yöntem olan intrauterin lokal anesteziyi kullanan çalışmalara rastlamak mümkündür. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar da

dismenore, kronik pelvik ağrı, postoperatif ağrı ve birinci trimester abortus sonrası ağrı gibi birçok obstetrik-jinekolojik ağrının tedavisinde etkisi kanıtlanmış ilaçlardır.

Yapılan randomize çalışmada endometrial biopsi alınacak hastalar dört gruba ayrıldı. Gruplara işlem öncesi paraservikal blok, intrauterin lidokain veya 400 mg oral etodolak uygulanarak ya da herhangi bir yöntem uygulanmayarak pipelle ile endometrial doku örnekleme yapıldı. Çalışmada pipelle ile endometrial örneklemede farklı anestezi yöntemleri uygulandığında duyulan ağrının değerlendirilmesi ve bu yöntemlerin ağrıyı azaltmadaki etkinlik, komplikasyonlar ile nabız ve kan basıncı üzerine etkileri bakımından birbirleriyle karşılaştırılması amaçlandı.

## 6. GENEL BİLGİLER

### 6.1. SERVİKS VE UTERUSUN NÖROANATOMİSİ

#### 6.1.1. Anatomi

Kalın duvarlı, ters armut şeklinde duran, içi boş bir organ olan uterus, normalde küçük pelvis içinde bulunur. Korpus uteri denilen kısmı, mesanenin üzerine oturur. Serviks uteri kısmı ise mesane ile rektum arasında bulunur. Erişkinde genellikle uterus, vaginaya göre anteversiyon pozisyonundadır. Ayrıca korpus uteri, serviks uteriye göre antefleksiyon pozisyonundadır. Uterusun pozisyonu mesanenin ve rektumun doluluk derecesi ile ilgili olarak değişir. Korpus uteri, uterusun üst 2/3'lük kısmını, serviks uteri ise gebelik dışında 1/3'lük alt kısmını oluşturur. İçindeki kanala kanalis servikalis denilir. İnternal orifis vasıtasıyla uterin kaviteye açılır (7).

Serviks uteri iki kısımdan meydana gelir:

1. Portio vaginalis: Vagina içine doğru giren kısımdır. Vagina ile arasında vajen boşluğu içinde çepeçevre fornix vaginae denilen bir çıkma oluşur. Fornix vaginae üç bölüme oluşur; fornix anterior, posterior ve lateralisler. Fornix posterior en derin yeri olup ve hemen üzerinde Douglas çıkması denilen excavatio rectouterina yer alır. Douglas çıkması kadınlarda periton boşluğunun en derin yeridir. Buraya yapılacak girişimlerde fornix posterior kullanılır. Kopulasyonda meni buraya atılır. Bu nedenle buraya receptaculum seminis de denilir (8).

2. Portio supravaginalis: Önde mesane ile komşudur. Arka yüzü peritonla örtülüdür. Periton burada rektuma atlar ve Douglas çıkması oluşur (8).

Kanalis servikalis aşağıda eksternal servikal orifis vasıtasıyla vaginaya açılır. Kanalis servikalisin eksternal orifisi uterusu aşağıdan gelebilecek mikroorganizmalara karşı korumak ve alkali vasıfta olması nedeniyle de spermiumların uterus içine girmesini kolaylaştıracak bir mukus tıkacı ile kapatılmıştır. Ostium uteri nulliparlarda yuvarlak, doğurmuşlarda ise yarık şeklindedir (8).

Uterusun tabakaları:

1. Endometrium: Uterusun iç yüzünü döşeyen mukoza tabakasıdır. Myometriuma sıkıca tutunmuştur.

2. Myometrium: Kas dokusundan oluşan en kalın tabakadır. Gebelik dışında sert yapıda ve 2 cm kalınlıktadır. Uterusun kan damarları ve sinirlerinin ana dalları myometrium içinde bulunurlar.
3. Perimetrium: Uterusun dışını örten periton tabakasıdır (8).

### 6.1.2. İnnervasyon

Sinir sistemi fonksiyon yönünden primer olarak istemli aktiviteleri kontrol eden somatik ve istemsiz aktiviteleri kontrol eden otonom (visseral) sinir sisteminden oluşmaktadır (9).

Hem sempatik ve hem de parasempatik sinirler içerisinde, organlardan gelen duyuları taşıyan Genel Visseral Afferent (GVA) lifler vardır. Genel visseral duyuların bir kısmı thalamus aracılığı ile cortex cerebri'ye dolayısıyla şuura ulaşır; ancak büyük bir kısmı medulla spinalis ve beyin sapı (medulla oblongata, pons ve mesencephalon) seviyesindeki bazı visseral merkezlerde sonlanarak otonomik reflekslerin oluşmasında rol oynar (9).

Uterusun parasempatikleri sakral parasemparicus'tan (S2-4), (Şekil 1 ve 3), sempatikleri ise T11-12, L1'den plexus hypogastricus inferior (plexus pelvici) vasıtasıyla gelir (Şekil 1 ve 2), (8).

#### 6.1.2.1. Pelvisin Otonom Sinirleri

1. Pars pelvica trunci symphatici: Truncus symphaticusun bu bölümü a. ve v. iliaca communis'lerin arkasında pelvis girimini çaprazlar. Dört adet ganglionu bulunur. Truncus symphaticus'un her iki taraftaki bölümü, coccyxin ön tarafında ggl. impar denilen küçük bir ganglionda birleşirler. Pars pelvica trunci symphatici bütün sakral sinirlere somatik, plexus hypogastricus inferiora da visseral dallar verir (8).

2. Plexus hypogastricus superior (plexus presacralis): Bifurcatio aortanın altında L5 vertebra ve promontoriumun önünde a. iliaca communis'lerin arasında yer alır (8).

3. Nervus hypogastricus: Plexus hypogastricus superior'dan ayrılan ve pelvis boşluğuna inen sağ ve sol bir çift sinirdir. Bu sinirler plexus hypogastricus inferiora katılır(8).



4. Nervi splanchnici pelvini (nervi errigentes): Sakral parasempatik (medulla spinalis S2-S4) çıkan preganglionik parasempatik nöronların aksonlarının oluşturduğu sinirlerdir. Bu lifler spinal sinirlerden ayrılarak presakral aralıkta seyrederek. Bu sinir demeti rektumun yan tarafında ligamentum sacrouterinanın lateralinde n. hypogastricus vasıtasıyla gelen sempatiklerle karışarak plexus hypogastricus inferioru oluştururlar (8).

5. Plexus hypogastricus inferior (Plexus pelvici): Sağ ve sol plexus n. hypogastricus ve n. errigentes ile gelen parasempatikler tarafından oluşturulur. Bu plexus kadınlarda rectum, serviks, arka fornixler ve mesanenin arka yüzü ile komşudur. Bu plexustan ayrılan sekonder dallar pelvis organlarına dağılır. Bu otonom sinir ağı rectum ve uterosacral ligamentin lateralinde bulunur. Tüm dalları visseraldir. Bu dallar miksiyon, defekasyon ve orgazmı kontrol ederler. Bunlar kadınlarda;

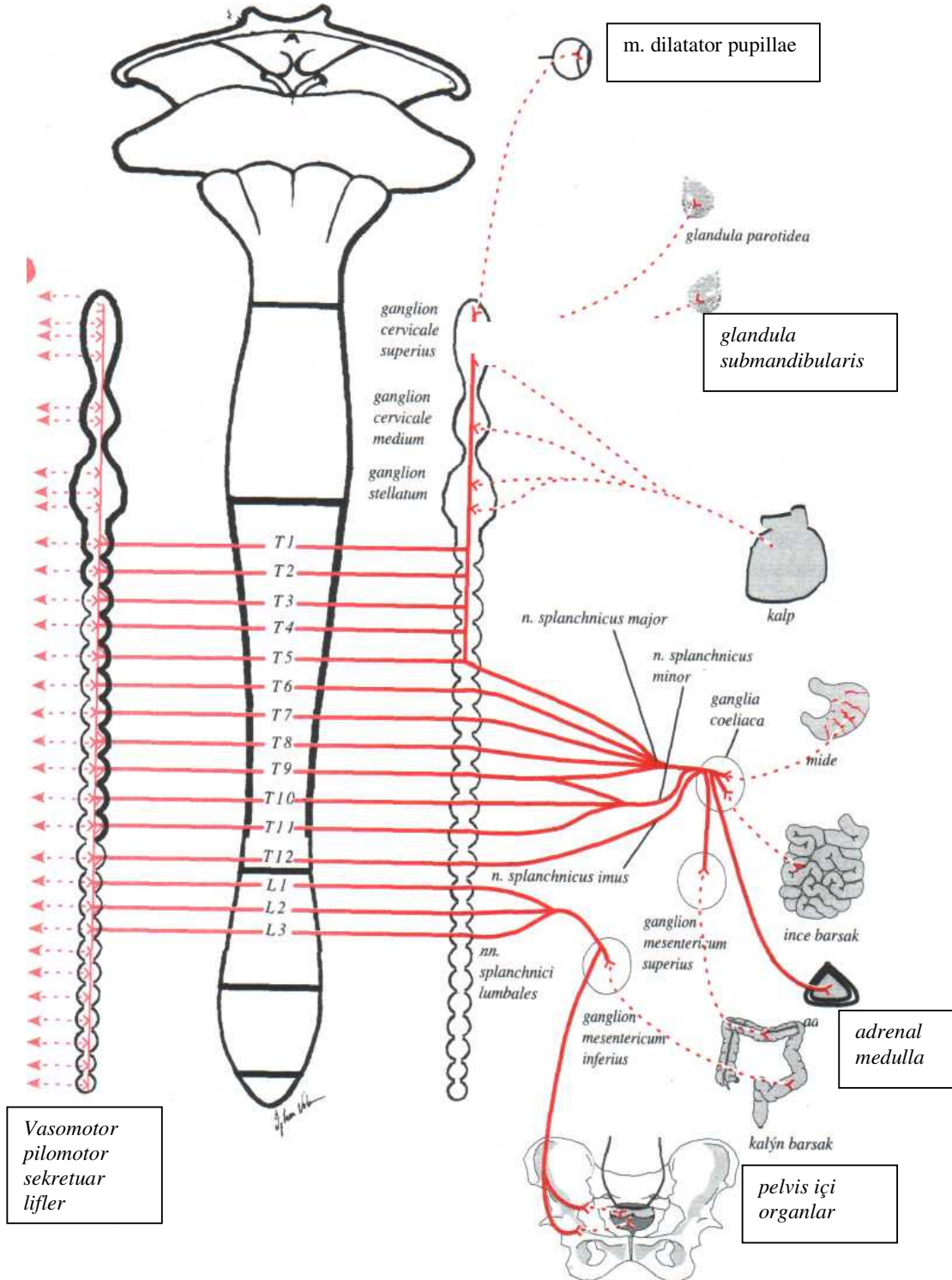
- Plexus rectalis medius
- Plexus vesicalis
- Plexus uterovaginalis (Frankenhauser Ganglionu)'tir (10).

Bu önemli fonksiyonları nedeniyle radikal cerrahilerde sinir koruyucu yaklaşım kabul görmeye başlamıştır. Plexus hypogastricus inferiorundan ayrılan bazı lif demetleri lig. latum uteri içerisine sokulurlar ve plexus uterovajinalisi oluştururlar. Plexus uterovajinalis uterus, vajina, clitoris ve bulbus vestibulileri innerve eder. Bu plexus içinde yer alan Frankenhauser ganglionu serviksin her iki yanında yer alır. Otonom liflerle taşınan ve bu gangliondan geçen ağrı lifleri özellikle serviks uteri ile ilgilidir. Bu gangliona yapılan blokaj serviks bölgesinden kaynaklanan ağrının ortadan kalkmasını sağlar (8).

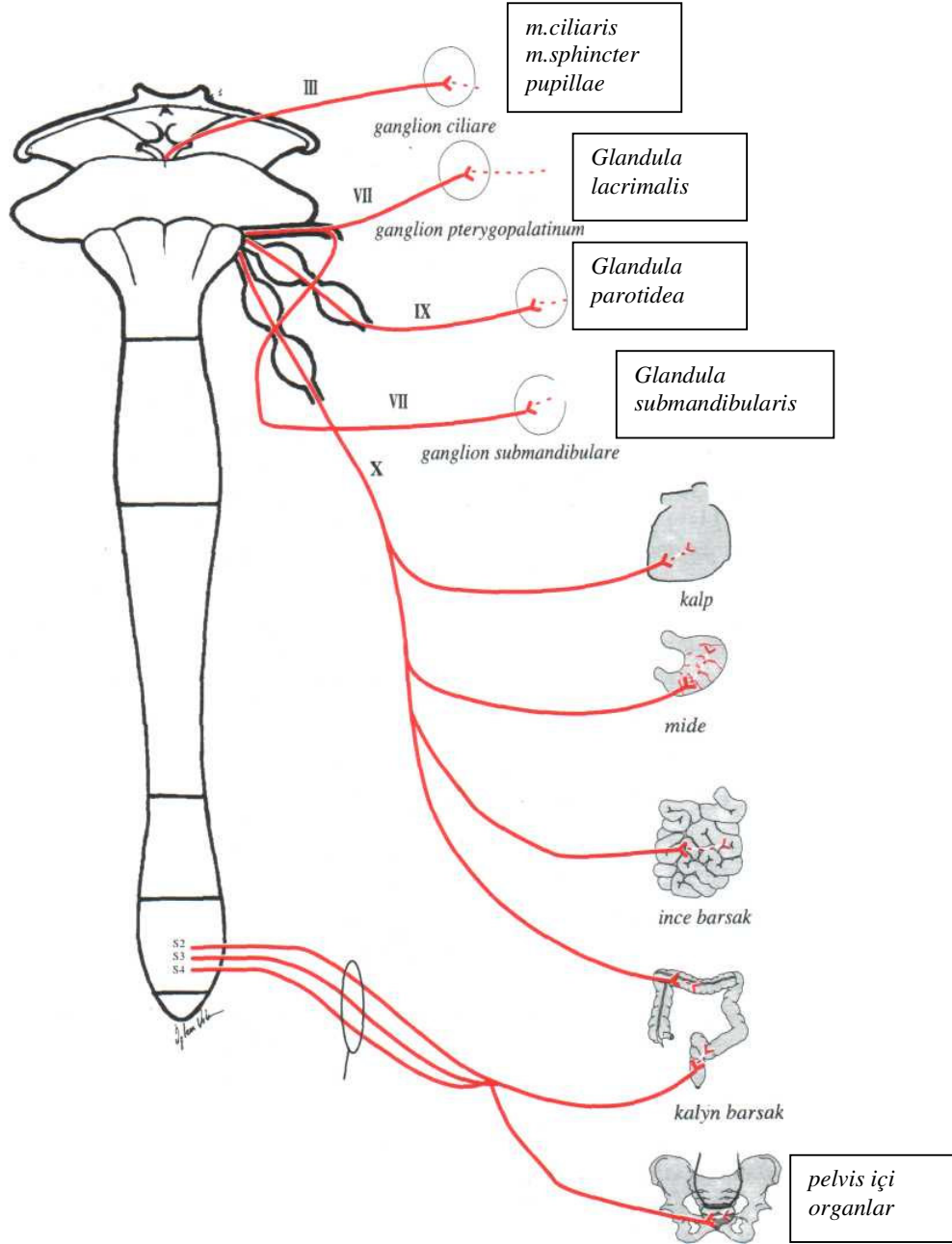
Uterusun sinirleri plexus uterovaginalisten gelir. Bu pleksus, lig. latum uterinin tabanı ile lig. transversum cervicisin üst bölümünün birleşme yerinde a. uterina ile birlikte seyrederek. Plexus uterovaginalis, plexus hypogastricus inferiorundan pelvis içi organlara uzanan pleksuslardan birisidir. Sempatik, parasempatik ve visseral afferent lifler bu pleksustan geçerler. Sempatik lifler, alt torakal medulla spinalis segmentlerinden çıkar ve sırasıyla n. splanchnici lumbalisler, plexus intermesentericus ve plexus uterovaginalis aracılığı ile, parasempatik lifler ise S2-S4 medulla spinalis segmentlerinden çıkar ve sırasıyla n. splanchnici pelvici, plexus hypogastricus inferior ve plexus uterovaginalis aracılığı ile uterusu gelirler (Şekil 1). Fundus uterinin ağrı duyusunu taşıyan visseral afferent lifler, sempatik sinirlere katılarak retrograd olarak alt torakal/üst lumbal spinal ganglionlara, serviks uteri ve

vaginanın üst bölümünün ağrı duyusunu taşıyan lifler ise, parasempatik sinirlere katılarak sakral ganglionlara, bu ganglionlardan ise medulla spinalise giderler (7).

Şekil 2: Sempatik sinir sistemi (9)



Şekil 3: Parasempatik sinir sistemi (9)



Pelvik organlar sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir. Uterus, Fallop tüplerinin medial kısmı ve vajenin üst kısmından kaynaklanan ağrı impulsları visseral afferentler aracılığıyla Frankenhauser'in paraservikal plexusuna gelir. Bu plexustan uyarılar sırasıyla plexus hypogastricus inferior, medius ve superior'a ve oradan da lomber ve alt torasik sempatik zincire ulaşır. Buradan T10-L1 düzeyinde arka sinir kökleriyle medulla spinalise giren impulslar çeşitli modülasyonlara uğrayabilecekleri

tr. dorsolateralise (Lissauer traktına) ve cornu posteriusa gelirler. İletilen impulsların bir kısmı duyuşal cortexe ulaşmak üzere tr. spinothalamicus lateralis içerisinde seyrederler. Over, Fallop tüplerinin lateral kısmı ve lig. latum uterinin peritonundan kalkan sempatik sinirler ovarian damarlar boyunca ilerler ve aortik plexusa girer (11).

Pelvik organlardan kalkan parasempatik lifler pudental sinir boyunca ilerler ve S2, S3, S4 düzeyinde medulla spinalise girer. Pelvik organların herhangi birinden kaynaklanan ağrı aynı spinal segmentin somatik afferent lifleri tarafından innerve edilen cilt bölgelerinde de hissedilir. Buna yansıyan ağrı denir. Yani overlerden kaynaklanan ağrı uyluk cildinin ön kısmına yansıyabilir. Uterus ve serviksin ağrısı 12. torasik sinirle innerve edilen alt karın duvarına, mesane ve vajenin ağrısı da pubik kemik üstüne ve kasık cildine yansımaktadır. Ayrıca uterus ve serviksin ağrısı bu bölgelerin çift innervasyonlu (S2, S3, S4) olmasından dolayı sakrumun arka kısmının cildine yansıyabilir (11).

Mesane de dahil olmak üzere tüm pelvik organların Frankenhauser'in plexusu tarafından innerve ediliyor olması, Wertheim histerektomi gibi majör cerrahiden sonra mesanede fonksiyon kaybı görülmesini açıklar (11).

## **6.2. ANORMAL UTERİN KANAMALAR (AUK)**

Anormal uterin kanama deyimi menstrüel kanama miktarındaki azalma (hipomenore), artma (hipermenore), kanama sıklığının azalması (oligomenore) ya da artması (polimenore), menstruasyon kanamasının sürdüğü günlerin uzaması (menoraji) ve menstrüel sikluslar arası sık intervallerle ortaya çıkan düzensiz kanamaları (metroraji) kapsayacak şekilde kullanılır. Tanım düzensiz aralıklarla ortaya çıkan uzamış kanamaları da kapsar. Normal menstrüel siklus  $28\pm 7$  günde bir tekrarlar. Kanamanın  $4\pm 2$  gün sürmesi ve bu süre içerisinde  $40\pm 20$  ml'lik kan kaybı normal kabul edilir (12,13).

Anormal uterin kanamalar reproduktif sistemle ilgili patolojilerden kaynaklanacağı gibi jinekolojik olmayan nedenlerden de kaynaklanabilir. Organik herhangi bir nedenin bulunamadığı anormal uterin kanamalar disfonksiyonel uterin kanamalar (DUK) olarak

değerlendirilmektedir (12,14). Tablo 1’de AUK nedenleri sınıflandırılmıştır.

**Tablo 1:** Anormal uterin kanamaların sınıflandırılması (12).

Anormal Uterin Kanamalar
A. Organik nedenler
1. Reprodüktif sistem hastalıkları
a. Gebelik komplikasyonları
b. Malignite
c. Enfeksiyon
d. Benign pelvik lezyonlar
2. Sistemik hastalıklar
a. Koagülasyon bozuklukları
b. Hipotiroidi
c. Siroz
3. İatrojenik nedenler ve yaşam biçimi
B. Organik nedenin bulunamadığı durumlar (DUK)

### 6.2.1. Organik Nedenli Anormal Uterin Kanamalar

**Gebelik komplikasyonları:** Reprodüktif yıllarda görülen anormal uterin kanamalarda başka bir neden yoksa daima bir gebelik komplikasyonunun olabileceği akılda tutulmalıdır. Ektopik gebelik, düşük tehdidi, missed abortus, trofoblastik hastalıklar, plasental polipler, plasental alanın subinvolusyonu anormal uterin kanamaya neden olan gebelik komplikasyonlarıdır (12,15).

**Maligniteler:** Endometrium kanseri, serviks kanseri, daha az sıklıkla olmak üzere vajinal, vulvar ve tubal kanserler, östrojen salgılayan over tümörleri premenopozal ve perimenopozal dönemdeki AUK’nın kaynağı olabilmektedirler (12,16).

**Enfeksiyonlar:** Endometrit ve salpenjit enfeksiyonlu olgular AUK ile başvurabilirler. Gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve şiztozoma gibi paraziter enfestasyonların çok nadir de olsa AUK’ya neden oldukları bildirilmiştir (12,17,18).

**Benign pelvik lezyonlar:** Vajinanın travmatik lezyonları, şiddetli vaginal enfeksiyonlar, yabancı cisimler (özellikle puberte öncesi), servikal polipler, uterusun submüköz myomları, adenomyosis ve endometrial polipler gibi benign nedenler özellikle

ovulatuvar AUK olan kadınlarda akla gelmelidir (12,15,19).

**Sistemik hastalıklar:** Koagülasyon bozuklukları, hipotiroidizm ve siroz AUK nedeni olarak karşımıza çıkabilir (12).

### **6.2.2. Disfonksiyonel Uterin Kanamalar (DUK)**

Anormal uterin kanamaların büyük bir kısmını DUK'lar oluşturur. En sık puberte ve perimenopozal dönemde görülürken, yetişkinin reproduktif yıllarında daha az görülür ve en sık dile getirilen jinekolojik şikayetlerden biridir (20). Disfonksiyonel uterin kanama tanımının içine hem ovulatuvar hem de anovulatuvar kanamalar dahildir (12,21).

**Ovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalar:** Tüm DUK'ların %10'unu oluşturur. Bunlar foliküler fazın uzaması veya kısalmasına bağlı olarak oligomenore ya da polimenore, siklus ortası östrojen düzeyindeki düşüşle siklus ortası lekelenme, luteal faz yetmezliğine bağlı premenstrüel lekelenme ya da korpus luteum aktivitesinin uzamasında da oligomenore veya menoraji DUK şeklinde ortaya çıkabilir (12,21-23).

**Anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalar:** Menarş sonrası dönem ile menopoz öncesi dönemde, özellikle obez bireylerde ve polikistik over hastalığında da sıklıkla ortaya çıkan kanamalardır. Adolesanlarda puberte sonrası yaklaşık iki yıllık süre içerisinde hipotalamo-hipofizer-over aksının tam olarak gelişmemesi nedeniyle DUK sık rastlanan yakınmalardandır (12,24,25). Bu dönemde overlerden östrojen sentezletecek ve bunun sonucunda endometriumda proliferasyonu gerçekleştirecek kadar FSH salgısı mevcuttur. Ancak hipotalamo-hipofizer-over aks folikül gelişimini tam olarak sağlayıp ovulasyonu gerçekleştirecek ve menstrüel siklusları idame ettirecek kadar matür değildir (12,26). Estrojen uyarısı altındaki endometrium sürekli prolifer olmakta, progesteronla karşılanmadığından da düzenli menstrüel kanamalar oluşmamaktadır (12,27).

Polikistik over hastalığında hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi LH salgılanmasını arttırmakta, artan LH hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksı bozarak anovulasyon, oligomenore ve amenoreye neden olmaktadır (12,28).

Perimenopozal dönemde düzensiz over fonksiyonları sonucunda uygun olmayan foliküler gelişim ile birlikte artmış FSH anovulasyona sebep olarak DUK'a neden olmaktadır (12,29,30). Tüm anormal uterin kanamalarda endometriumun incelenmesinin asıl amacı intrauterin bir patolojiyi, özellikle endometriyal kanseri ekarte etmektir (12,31). Aksel ve Jones tarafından yapılan çalışmada disfonksiyonel uterin kanamalı hastalardan alınan endometrial biopsi sonuçlarında %63 endometrial hiperplazi, %17 sekretuar endometrium ve kalan %20'de ise postmenstrual veya atrofik endometrium tespit edilmiştir (32,33).

### **6.2.3. Endometrial Örneklem Teknikleri**

Endometriumu değerlendirmek amacıyla farklı yöntemler tercih edilebilir. Bu yöntemler;

1. Dilatasyon ve küretaj (D&C)
2. Probe küretaj
3. Fraksiyone küretaj

#### **6.2.3.1. Dilatasyon ve küretaj (D&C)**

Recaimer metrorajinin sık bir nedeni olduğuna inandığı intrauterin fungal büyümeyi ortadan kaldırmak için, 1843 yılında metal bir alet ile uterus kavitesini kazımış ve bu işleme küretaj adını vermiştir. Küretaj endometrial patolojilerin tanısında 1900'lü yılların başına kadar kabul görmemiştir. Antisepsinin sağlanıp mikroskopun kullanım alanına girmesiyle çok sık yapılan bir işlem olmaya başlamıştır. Kelly 1924'te belirli bazı durumlarda anestezi verilmeden de endometriumun diagnostik biopsisinin ayaktan hastalarda uygulanabileceğini belirtmiştir (34). Bundan sonra uterusun diagnostik küretajı yaygınlaşmış ve günümüzde en sık yapılan jinekolojik müdahale olmuştur (35). Yalnız tanısıl amaçlarla değil tedavi amacıyla da kullanılmıştır. Doğru tanı değeri %97'nin üzerindedir (36).

D&C; gebelik dışında ve gebelikte farklı amaçlarla yapılır. Endikasyonları son 20

yılda yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi nedeniyle değişmiş olup şöyle sıralanabilir (37,38).

**A. Gebelik dışında D/C endikasyonları:**

Tanısal amaçlı:

1. Anormal uterin kanamada endometrial patolojiyi saptamak,
2. Anormal sitoloji (endoservikal küretaj öncesinde),
3. Histerektomi öncesi ( endometrial patolojiyi ekarte etmek amacı ile), (37).

Tedavi amaçlı:

1. Menometroraji,
2. Endometrial patolojiler (endometrial hiperplazi, endometriyal polip, küçük pedinküllü submukozal myom),
3. Uterin kavite drenajı (hematometra, pyometra),
4. Akkiz veya konjenital servikal stenoz,
5. İntrauterin veya intraservikal radium ve cesium uygulaması,

**B. Gebelikte D&C endikasyonları:**

Birinci ve ikinci trimesterde;

1. Abortuslarda (Missed, inkomplet, terapötik),
2. Mol hidatiform,
3. Yapısal veya kromozom anomalili fetüs tahliyesi (37).

**D&C tekniği:** Hasta mesanesi boş olarak litotomi pozisyonunda hazırlanır. İşlem öncesi dikkatli bir şekilde bimanuel pelvik muayene ile uterusun pozisyonu saptanır. Vajene spekulum veya vajinal valf yerleştirilir. Vajen povidone-iodine solüsyonu ile temizlenir. Serviks saat 11 veya 12 hizasından tek dişli ile tutulur. Retrovert uteruslarda serviks saat 6 hizasından tutulabilir.

Serviksi görüntülemek için farklı spekulumlar kullanılabilir. Uterusu tespit etmek ve serviko-vajinal açığı düzeltmek amacı ile serviks ön veya arka servikal dudaktan tek dişli (tenakulum) ile tutulur. İşlemin endikasyonuna bağlı olarak paraservikal, epidural, spinal veya genel anestezi uygulanabilir. En sık kullanılan anestezi tipi paraservikal

anesteziidir. Servikal kanalın ve uterin kavitenin yönü ve uterin kavitenin uzunluğunu saptamak amacı ile nazikçe histerometri kullanılabilir. Histerometri, uterin kavite içinde dirençle karşılaşınca kadar ilerletilir, dirençle karşılaşılınca işaret parmağı ile eksternal servikal os'taki yer işaretlenerek kavitenin uzunluğu ölçülür. Kavite içinde sağa-sola zorlamadan hareket ettirilerek, kavitenin şeklini bozan septum, submukoz myom, sineşi gibi oluşumların varlığı araştırılır.

D&C hekimin kaviteyi kendi görüş alanı dışında incelediği cerrahi bir işlemdir. Bu nedenle cerrahın palpasyon kabiliyetine dayanan bir sanattır. Uterusun şekil, büyüklük ve devamlılığındaki varyasyonlar, anamnez ve fizik muayene ile anlaşılabilir. Bu faktörlerin yanlış teşhis edilme riskleri vardır.

Servikte yapılacak işleme ve gebeliğin varlığına bağlı olarak serviks farklı yöntemler kullanılarak dilate edilir. Serviks kullanılacak küret veya kanülün uterin kaviteye girişini ve kavite içinde rotasyonunu sağlayacak kadar dilate edilmelidir. Dilatasyon sırasında bujiler başparmak ile işaret parmağı arasında keman yayı tutar gibi tutularak servikse uygulanacak güç kontrol edilir (37). Servikal dilatasyonun amacına yönelik olarak farklı aletler ve yöntemler kullanılabilir.

#### A. Mekanik dilatasyon yöntemleri:

1. Bujiler: Hegar, Pratt ve Hank bujileri kullanılabilir. Pratt dilatatörleri Hegar dilatatörlerinden daha esnek, plastikten yapılmış oldukları için serviksi travmatize etmeden dilate olmasını sağlarlar. Bu nedenle tercih edilirler. Bujiler 1-26 numaralar arasında farklı çaplarda yapılmışlardır. Numaralar bujilerin çaplarını (Hegar) veya çevresini (Pratt) gösterir. Tanısal küretaj için 8-10 mm'lik dilatasyon yeterlidir (37,38).

2. Laminarialar: Osmotik dilatasyon yöntemi olup serviksin 3 cm'den daha fazla dilate edilmesi gereken işlemlerde kullanılırlar. Laminaryalar sentetik olanlar ve doğal olanlar olmak üzere iki gruptur. Jinekolojide kullanımı bu nedenle sınırlıdır, genellikle 2. trimester düşüklerinde tercih edilirler. Servikal veya vajinal uygulamalardan 2-4 saat sonra servikal dilatasyon gerçekleşir. Osmotik dilatatörlerle yavaş dilatasyon servikte metal dilatatörlere oranla 5 kez daha az yaralanmaya neden olur. Dilatasyon sırasında servikal yırtılmaların meydana gelme riski yüksek olan adolesanlar ve

postmenopozal kadınlarda tercih edilirler. İşlemden 8-12 saat önce servikal kanala yerleştirilirler. Lamicel, 450 mg MgSO<sub>4</sub> içeren polivinyl alkol polimerinden oluşan sünger yapısındadır. Çapı 3-5 mm'dir. Servikal kanala yerleştirildikten sonra çevre dokulardan sıvı çekerek 12-20 mm çapa kadar genişleyebilir. Dilapan, polyacrylate içeren 4 mm çaplı silindirik yapıda dilatatördür. Sıvı çekerek 8-15 mm çapa ulaşabilir (37).

**3. Kateterler:** Farklı kateterler mevcut olmakla birlikte en sık kullanılan Foley kateterdir. Servikal kanaldan geçebilen kalınlıktaki Foley kateter servikal kanaldan geçirilerek uterin kaviteye yerleştirilir. Balon 50 cc SF ile şişirilir. Servikal dilatasyon 8-12 saat içinde gerçekleşir. Foley kateter uygulaması sırasında ekstraamniotik alana steril serum fizyolojik veya %0.1'lik etacrine (rivanol) solüsyonu verilerek dilatasyon hızlandırılabilir. Bu yöntem 2. trimester düşüklüğü için kullanılır. Ekstraamniotik alana verilen sıvı miktarı gebelik haftasına +10 cc şeklinde hesaplanır. En fazla 200 cc verilebilir (39,40,41,42,43).

## **B. Farmakolojik dilatasyon yöntemleri:**

### **1. Prostaglandinler:**

- a. PGE<sub>2</sub> (Dinoproston):** intravajinal jel, intravajinal çubuk, intraservikal jel
- b. PGE<sub>1</sub> (Misoprostol):** vajinal. oral, sublingual, rektal tablet
- c. PGF<sub>2α</sub> (Carboprost):** intraservikal jel

En sık kullanılanlar PGE<sub>2</sub> içeren Dinoprostone ve PGE<sub>1</sub> sentetik analogu olan Misoprostol'dür. PGE<sub>2</sub> ( Prepidil 0.5mg. ) servikal jel ve (Cervidil 10mg) vajinal çubuk şeklinde 2 formu vardır. Prepidil 6 saat ara ile 24 saatte toplam 1.5 mg uygulanır. Cervidil vajen arka fornixe uygulanır. 12 saat süresince 0.3 mg/saat Dinoprostone salgılanır. Uterin kontraksiyonlar ve dilatasyon başlayınca veya 12 saat sonra Cervidil vajenden çıkarılır. Misoprostol tabletleri 200 mg Misoprostol içerirler. Çeşitli amaçlarla gebeliğin her trimesterinde ve gebelik dışında da servikal dilatasyon amacı ile oral, vajinal, rektal ve sublingual olarak kullanılabilir. Kullanım amacına ve yoluna göre farklı dozlar uygulanabilir (37,44-50).

**2. Hormonlar:** Mifepriston (RU-486) progesteron reseptörüne bağlanarak antagonist etki gösterir (37).

**D&C komplikasyonları:** Dilatasyon ve küretajın üç önemli komplikasyonu vardır. Bunlar; perforasyon, hemoraji ve enfeksiyondur. Mackenzie'ye göre komplikasyon %1.7'dir (55). Perforasyon küretaj öncesi dilatasyon sırasında dilatatörle veya küret ile oluşabilir. Perforasyon oranı her 1000 küretajda 6-13 arasındadır. Uterus perforasyonunun iki önemli tehlikesi kanama ve abdominal organlardaki yaralanmadır. Küretaj sonrası hemoraji insidansı %0.4 (35), febril morbidite insidansı %0.5'tir (32).

Tenakülümün çekilmesi sonucu serviks yırtılabilir. İnternal servikal os altındaki yırtıklar fazla kanamıyorsa sütür konmadan ring forseps yardımıyla bir spanç ile tampon yapılarak kanama durdurulur. Kanama tampona rağmen durmuyor veya anatomik bütünlük bozulmuş ise sütür atmak gerekir (37).

**D&C'nin sensitivite ve spesifitesi:** D/C'nin veya başka bir yöntemin sensitivitesini ve spesifitesini saptamak zordur. Çünkü endometrial lezyonun gerçek insidansının saptanması için cerrahi olarak çıkartılan uterusun incelenmesi gerekmektedir. Stock ve Konbour'un küretajın kaviteden doku elde etmedeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmasında; 50 olguda histerektomiden hemen önce küretaj yapılmış ve daha sonra alınan uterusun kavitesi incelenmiş, olguların %60'ında kavitenin yarısından azının, %16'sında ise endometrial kavitenin 1/4'ünden daha azının kürete edildiği görülmüştür (52). Dolayısıyla bu metodun doğruluğu sorgulanmaya başlamıştır.

### **6.2.3.2. Probe Küretaj**

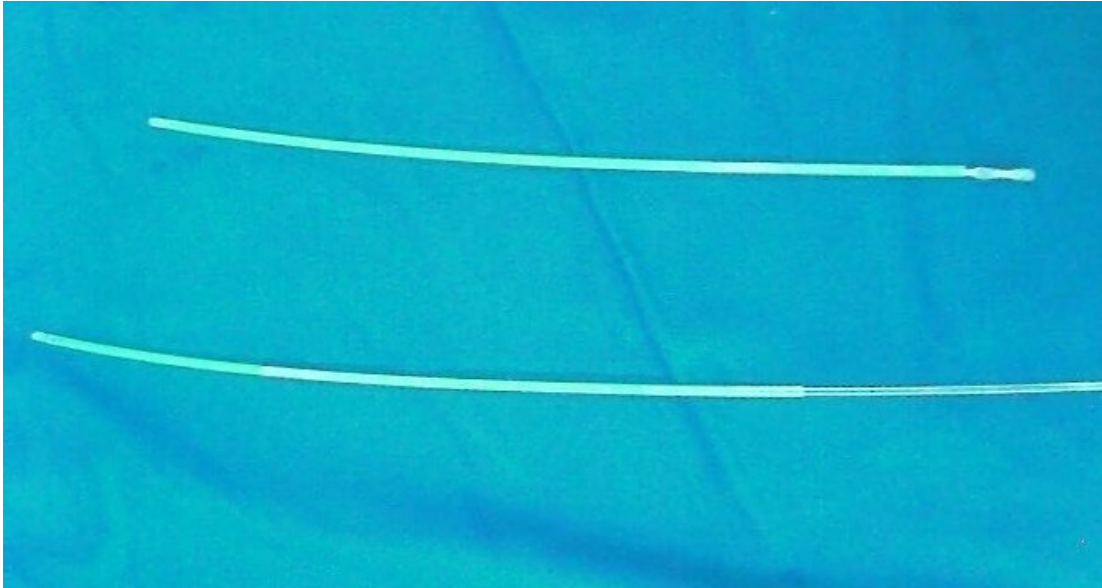
Endometriumun tanısal amaçlı örneklenmesidir. Endometrial örnekleme ile %87-100 histopatolojik tanı için yeterli materyal alınır. Ancak fokal lezyonların örneklenmesi %5-10 olguda yeterli olmayabilir. Bunun nedeni uterin kavitenin her yerinden örnek alınamamasıdır. Histerektomi öncesi yapılan endometrial biopsilerde, endometrial kavitenin ancak %50-60'nın örneklenebildiği gösterilmiştir. Probe küretaj bir tarama metodu değil, tanı yöntemidir (37,53,54,55). Endometriumun örneklenmesi için farklı yöntemler kullanmak mümkündür.

Endometriumun histopatolojik değerlendirilmesinde kullanılan alet ve yöntemler (56):

- |   |               |
|---|---------------|
| 1- Karman kanülü ve şırıngası             | 7- Tis-U-Trap |
| 2- Novak küreti                           | 8- Pipelle    |
| 3- Vabra aspiratör                        | 9- Z-Sampler  |
| 4- Accurette                              | 10- Explora   |
| 5- Masterson endometrial biopsi sistemi   | 11- Gynoscann |
| 6- Double endometrial aspirasyon biopsisi |               |

**Pipelle endometrial biopsi:** Pipelle küreti ilk defa Fransa'da Cornier tarafından geliştirilmiş ve 1990'lı yılların başlarında yeni bir endometrial biopsi alma aracı olarak piyasaya sunulmuştur. Pipelle (Unimar, İnc.Wilton CT, USA) adı verilen bu alet, propilenden yapılmış şeffaf ve esnek bir dış kılıf ile içindeki bir pistondan ibarettir (Şekil 4). İnternal pistonu ile negatif basınç oluşturarak dokuyu aspire eder. Dış çapı 3.1 mm,

**Şekil 4:** Pipelle endometrial biopsi aleti



iç çapı 2.6 mm, uzunluğu 23.5 cm olup materyalin emildiği 2.44 mm çapında bir distal yan çıkış vardır (56,57,58,59). Örnekleme sırasında serviksin tenekülüm ile tutulmasına ve servikal dilatasyona gerek duyulmaz. Endometrium yüzeyinin %4.2'sini örnekler (60,61). Pipelle'in endometrium kanseri için literatürdeki belirleyicilik oranı %67 ile %98 arasında

değişmektedir (60).

**Vabra Aspiratör:** yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır. 4 mm çapında, 24 cm uzunluğunda esnek plastikten yapılmış distal ucu aspiratöre bağlı disposable bir çubuktur (56,59). Kavitedeki uç döndürülürken diğer yandan da ileri geri hareket ettirilerek endometrial örneğin alınması sağlanır. Yeterli doku alma oranı %84 olmasına rağmen ağırlı bir işlemdir (35,56,62).

Kaunitz ve ark. 26 endometrial kanser için yüksek riskli hasta ve 30 anormal uterin kanamalı olgu üzerinde pipelle ile Vabra aspiratörün etkinliğini araştırmışlardır. Her iki teknikte de olguların %91'inde yeterli doku elde edilmiş, %89 oranında doğru tanı konulmuştur. Pipelle ile Vabra'dan daha fazla doku elde edilmiştir. Hastaların %89'u pipelle ile daha az ağrı olduğunu belirtmiştir (56,63).

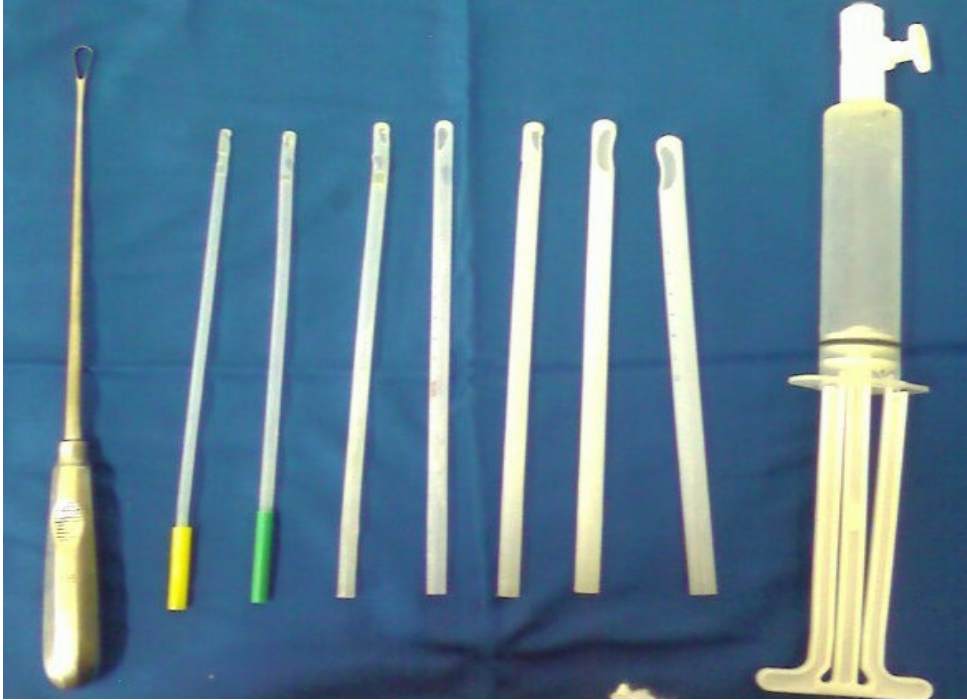
**Karman kanül:** Endometrial biopsi amacıyla kullanılmakla birlikte en çok gebeliklerin sonlandırılmasında kullanılan farklı çaplardaki plastik kanüller ve negatif basınç oluşturan plastik bir enjektörden oluşur (Şekil 5). Kanül uterin kaviteye yerleştirildikten sonra enjektörün pistonu serbestleştirilir, oluşan negatif basınç (60 cmH<sub>2</sub>O) doku alınmasını sağlar. Ucunda 2 adet deliği olan kanül uterin kavitede 90° döndürülerek kavitenin her yerinden örnek alınmasına çalışılır (37). Ağırlı bir işlemdir. Yeterli doku alabilme oranı %84' tür (56,62).

**Novak küret:** Endometriumun birkaç yerinden örnek alabilen 4 mm çapında, distal ucunda testere görünümünde kesici dişleri bulunan, luer lock enjektöre adapte olmuş küret sistemi olup özellikle endometrial siklusun günlendirilmesinde kullanılan bir alettir (56,57,64). Oldukça ağırlı bir yöntemdir, doğru tanı değeri %92' dir (56,58,65).

**Tis-U-trap:** Üç-dört mm çapında, 24 cm uzunluğunda doku filtresi olan, flexible, plastikten veya paslanmaz çelikten yapılmış, vakum kaynağı olarak bir pompa kullanan popüler bir aspirasyon aletidir. Endometrial biopsi amacıyla Tis-U-trap ve pipelle endometrial biopsi cihazını karşılaştıran randomize, klinik bir çalışmada hem endometrial örneğin yeterliliği hem de kalitesi benzer bulunmuştur. Fakat pipelle'in daha az ağrıya neden olduğu belirtilmiştir (59).

**Z-sampler:** Pipelle'e benzer bir başka endometrial örnekleme sistemidir. Z-sampler şeffaf, flexible, dış çapı 3.1 mm, iç çapı 2.6 mm, ortalama uzunluğu 23.5 cm olan polypropylen bir araçtır. İnternal pistonu çekildiğinde negatif basınç yaratarak endometrial materyali distal uçtan 8 mm uzaklıktaki 2 mm'lik delikten absorbe eder. Larson ve arkadaşları endometrial kanserli hastalarda Novak küretle Z-sampler endometrial biopsi sistemini karşılaştırmış ve her iki yöntemin diagnostik doğruluk ve örnekleme yeteneğinin benzer olduğunu bildirmişlerdir (66).

**Şekil 5:** Keskin küret, Karman kanüller ve aspiratör



**Accurette:** Dörtgen biçimli genişleyebilir, 36 mm uzunluğunda, iç ve dış çapları sırasıyla 3.2 ve 4 mm olan dört kenardan ibarettir (67).

**Explora:** Dizaynı pipelle'e benzer. Ancak dış çapı 3 mm ve kanülü oldukça rijittir. Lipscomb ve ark. 248 vakalık serilerinde pipelle, accurette ve explora endometrial örnekleme sistemlerinin tanısal doğruluğunun aynı olduğunu, fakat accurette biopsilerinde yetersiz materyal ve başarısız girişimin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (68).

### **6.2.3.3. Fraksiyone Küretaj:**

Endoservikal kanaldan ve endometriumdan ayrı ayrı örnek alınması amacı ile yapılır. Servikal dilatasyon öncesi endoservikal kanaldan doku küret ile alınır. Sonra serviks dilate edilir ve endometriumdan örnek alınır. Endometrium kanserinin anatomik sınırlarını saptamada, endoservikal tutulumu belirlemede endometrium ve servikal kanalın ayrı kürete edilmesi ve materyalin ayrı fiksatiflere konması gerekir. Tüm perimenopozal kanamalarda histolojik değerlendirme fraksiyone küretaj ile yapılmalıdır (37).

Küretaj ile endometrial biopsi alınmasında servikal dilatasyon gerekmez. Postmenopozal kanamalarda kavitenin dikkatli değerlendirilebilmesi ve servikal dilatasyonun rahat yapılabilmesi için işlem genel anestezi altında uygulanabilir. Küret kullanılacaksa vajen arka duvarına üst ucu arka fornikse kadar uzanacak şekilde spanç yerleştirilir. Böylece doku örneklerinin kolay toplanması sağlanır (37).

İşlem sırasında uterin kavitenin şeklini bozan submukoz myom, septum ve polipler tanınabilir. Küretle örnekleme sırasında uterusun ön, arka, yan ve son olarak da üst duvarı küret elde kalem gibi tutulup kontrollü güç uygulanarak kürete edilir (37).

## **6.3. ENDOMETRİAL BİYOPSİ VE AĞRI**

D&C ve diğer ayaktan örnekleme teknikleri hastalarda şiddetli ağrı ve rahatsızlığa neden olabilmektedir. En az ağrılı işlem olarak bilinen pipelle ile endometrial biopsi bile hastaların yaklaşık yarısı işlem sırasında orta ile şiddetli arasında değişen derecelerde ağrı duyduklarını ifade etmektedir (5,69). Endometrial biopsi alınmasında duyulan ağrı serviksin tek dişli ile tutulmasına, biopsi aletinin serviksten geçirilirken yaptığı servikal dilatasyona, işlem sırasında endometrial mukoza içindeki sinir uçlarının uyarılmasına veya lokal prostaglandin salınımına bağlı olabilir. Endometrial biopsi sırasında duyulan ağrıyı daha iyi anlayabilmek için ağrının tipleri, ağrıyı oluşturan uyaranlar, ağrının iletim yolları, iletimde rol oynayan nörotransmitterler ve merkezi sinir sistemindeki ağrı merkezleri ile ilgili de kısaca bilgi sahibi olmak gerekir.

### 6.3.1. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) Taksonomi Komitesi tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre “Ağrı vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel ve sensoryal bir duyumdur” (70).

Ağrı her zaman subjektiftir. Her birey bu sözcüğün anlamını yaşamı boyunca edindiği deneyimlerle kavrar. Biyologlar ağrının doku harabiyetiyle ortaya çıktığını kabul ederler. Bir çok hasta doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklikler olmadan da ağrı duyduğunu belirtir. Bu duyuyu doku harabiyeti ile ortaya çıkan duyudan ayırdetmek mümkün değildir. Eğer hasta bir duyuyu ağrı olarak tanımlıyorsa, hekim bunu ağrı olarak kabul etmek zorundadır (71).

Twycross, ağrı üzerindeki emosyonel/psikososyal etkileri incelemiştir. İngiltere’de hastanede yatmakta olan hastalarda ağrı eşiğini (verilen bir uyarının ağrı oluşturduğu an) etkileyen faktörleri araştırmıştır. Rahatsız bir durumda olmak, uykusuzluk, yorgunluk, anksiyete, korku, öfke ve depresyon hastanın ağrı eşiğini düşüren faktörlerdir. Öte yandan, ağrının giderilmesi, dinlendirici bir uyku, gevşeme, sempati ve anlayış, ruhsal durumunun düzeltilmesi ağrı eşiğini yükseltmektedir (72,73).

Ağrı, nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel yönleri olan çok boyutlu bir deneyimdir. Sınıflaması oldukça karmaşık, tedavisi ise en kötü olasılıkla imkansız, en iyi olasılıkla zordur. Orijinal patoloji ortadan kalksa bile fizyolojik, anatomik ve çevresel inatçı değişiklikler varlıklarını sürdürebilir (72).

#### 6.3.1.1. Ağrı Sınıflaması:

Ağrı; zamana, mekanizmalarına ve kaynaklandığı bölgeye göre olmak üzere üç şekilde sınıflandırılabilir (71).

1. Zamana göre ağrı; akut ve kronik ağrı olarak iki şekilde ele alınır. Ağrı üç, kimilerine göre altı aydan uzun sürerse “kronik ağrı” olarak tanımlanmaktadır (71).

2. Mekanizmalarına göre ağrı ise;

- a. Nositif ağrı
- b. Nöropatik ağrı
- c. Deaferentasyon ağrısı

**d. Reaktif ağrı**

**e. Psikosomatik ağrı olarak sınıflandırılabilir.**

Nosiseptif ağrı; fizyopatolojik olayların, ağrı reseptörlerini (nosiseptörler) uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Birçok somatik ve visseral ağrı nosiseptif ağrıya örnek olarak verilebilir.

Nöropatik ağrı; periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalık sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Disk hernisine bağlı ağrılar ya da diabetik nöropati sırasında ortaya çıkan ağrılar nöropatik ağrıya örnek olarak verilebilir.

Deaferentasyon ağrısı; periferik ya da merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyarıların merkezi sinir sistemine iletiminin kesilmesi ile ortaya çıkan ağrılardır. Thalamik ağrı ya da brachial plexus avülsiyonu sonucu ortaya çıkan ağrılar, fantom ağrısı deaferentasyon ağrılarına örnek olarak verilebilir.

Reaktif ağrı; motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Miyofasyal ağrılar örnek olarak verilebilir.

Psikosomatik ağrı; psişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır (Ör. Somatizasyon ve hipokondriazis) (71).

**3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı üçe ayrılır:**

**a. Somatik ağrı**

**b. Visseral ağrı**

**c. Sempatik ağrı**

**a. Somatik ağrı:** Keskin, iyi lokalize edilebilen bir ağrıdır. Daha önce de belirtildiği gibi sinir köklerinin yayılım yerinde ya da periferik sinirler boyunca algılanır. Somatik ağrı; cilt, cilt altı dokuları fasya, kas dokularından kaynaklanır ve iyi lokalize edilir (71).

**b. Visseral ağrı:** Lokalizasyonu zor olan, bazen kolik ve kramp tarzında seyreden, olaydan çok uzak spinal segmentleri de içine alabilecek bir ağrıdır (Tablo 1). Visseral ağrı mekanizmaları ile ilgili son yıllarda önemli çalışmalar yapılmaktadır. Visseral ağrı, barsak, mesane, rektum, uterus, overler tubalar gibi karın içi organlardan gelen uyarılarla oluşur. Bu ağrılar;

a. İçi boş organ disfonksiyonu veya anormal muskuler kontraksiyonu,

b. Solid organların kapsüllerinin ani gerilmesi,

c. Visserlerdeki hipoksi, nekroz,

- d. Aljezik madde üretimi (prostoglandin gibi),
- e. Visseral sinir uçlarının kimyasal irritasyonu,
- f. Damar ve ligament basısı,
- g. İnflamasyon gibi olaylar sonucu meydana gelir (10).

c. Sempatik ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Damarsal kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler sempatik kökenli ağrılardır. Yanma tarzındadır. Hasta ağrıyan bölgede soğukluk ve üşümeden yakınır. Distrofik değişimler vardır (71).

**Tablo 1:** Visseral ve somatik ağrı karşılaştırması

Yer	Somatik	Visseral
Dağılım	İyi lokalize	Kötü lokalize
Karakteri	Keskin, belirgin	Yaygın uzak bölgelere
Uyaranla ilişkisi	Dış etkenlerle ilgili uyaranlar ağrıyı artırır	Uyaranlarla ilgilidir.
Zamanla bağlantısı	Genellikle sabit	Periodik, bazen
İlgili semptomlar	Bulantı	Bulantı, kusma, halsizlik

### 6.3.1.2. Ağrı Nörofizyolojisi

İnsan sinir sistemi ağrılı (noxious) stimulusları sezen ve cevap veren mekanizmalar içerir. Bu sistemler stimulusu tanıyan reseptörler, bunları üst merkezlere iletmek için gerekli yollar, bir santral mekanizma ve bir cevap mekanizması içermelidir (Şekil 6). Cevap mekanizması; geri çekme refleksi, hareketten kaçınma, bilgi edinme ve otonom cevabı içerir (74).

### 6.3.1.3. Ağrılı Uyaranın İletiminde Birinci Basamak

**Nosiseptörler:** Cilt ve diğer organlar yalnızca ağrılı stimulusları algılayan spesifik reseptörlere (nosiseptör) sahiptir. Bu reseptörler serbest sinir uçlarında yer alır ve yüksek şiddetteki mekanik, termal, kimyasal stimuluslara karşı hassastır. Ağrılı uyaran ilk olarak, serbest sinir uçlarındaki bu reseptörler tarafından algılanır. Reseptörün nasıl aktive edildiği bilinmemektedir. Ancak, stimulus reseptör membranının yapısını değiştirerek onun depolarize olmasını sağlamakta ve primer afferent sinir lifinde aksiyon potansiyeli

oluşturmaktadır. Bazı olgularda bu, membranın mekanik deformasyonu sonucu oluşabilir. Diğer olgularda ise doku hasarı, reseptör membranının özelliklerini etkileyen bazı kimyasal maddelerin salınmasına neden olur. Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı A-delta ve C lifleri ile iletilir. Tablo 2’de sinir liflerinin sınıflandırılması gösterilmektedir (75).

Ağrı algılanması periferden merkeze doğru sırasıyla transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olmak üzere dört aşamadan geçer. Transdüksiyon ve transmisyon periferde, modülasyon spinal kordda, persepsiyon ise daha üst merkezlerde gerçekleşir (71).

Nosiseptörler ağrılı uyarana duyarlılık gösteren primer afferent sinirlerin periferik terminalleridir. Primer afferent nosiseptörlerin transmisyon ve transdüksiyon olmak üzere başlıca iki temel fonksiyonu vardır (71).

**Tablo 2:** Sinir liflerinin sınıflandırılması

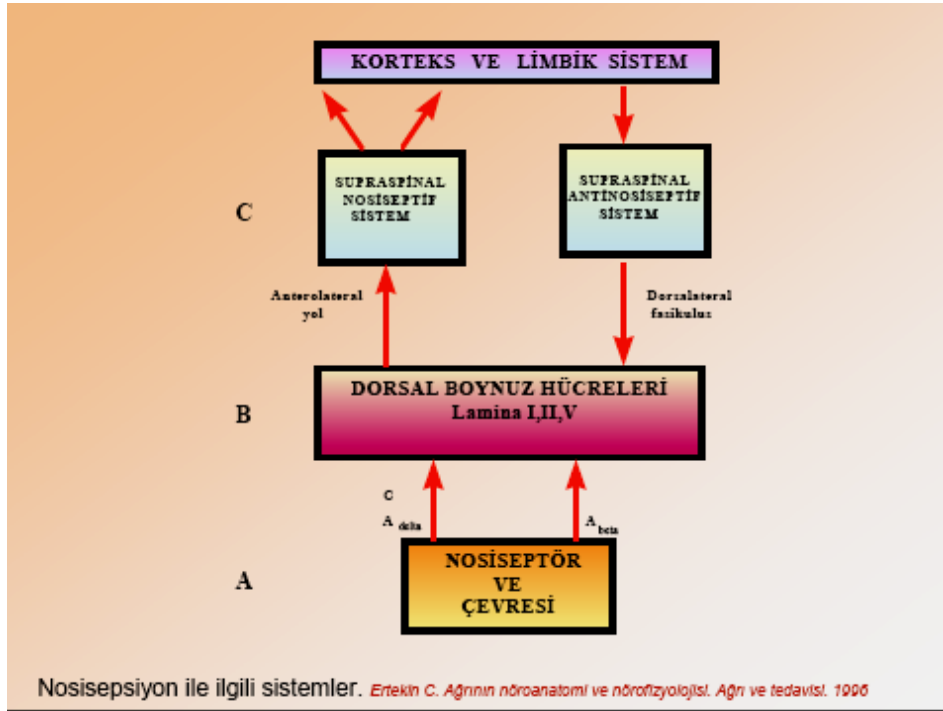
SİNİR LİFİ	MİYELİN	ÇAP	İLETİM HIZI	LOKALİZASYONU	FONKSİYONU
<b>A (alfa)</b>	(+)	6 - 22	30 - 120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Proprioception & motor
<b>(β)</b>	(+)	6 - 22	30 - 120m/sn	Kas, eklemlerin motor aff & eff	Proprioception & motor
<b>(gamma)</b>	(+)	3 - 6	15 - 35m/sn	Kas lifleri efferenti	Adale tonüsü
<b>(delta)</b>	(+)	<b>1 - 4</b>	<b>5 - 25 m/sn</b>	<b>Afferent duyu siniri</b>	<b>Ağrı, Isı, Dokunma</b>
<b>B</b>	(+)	3	3 - 15 m/sn	Pregang. sempatik	Otonom fonksiyon
<b>C (sC)</b>	(-)	1	0,1 - 2 m/sn	Postgang. sempatik	Otonom fonksiyon
<b>(d C)</b>	(-)			<b>Afferent duyu siniri</b>	<b>Ağrı, Isı, Dokunma</b>

Transdüksiyon duyuusal bir reseptörün belirli bir uyarana cevap verme işlevini bir enerji biçiminden diğer bir enerji biçimine dönüştürmesidir. Örneğin mekanik, kimyasal ve termal bir uyarın kendileri ile ilgili reseptörleri uyardığı gibi nosiseptörleri de etkiler. Bu uyarınların elektrik enerjisine dönüştürülmesine transdüksiyon adı verilir. Transdüksiyon sürecinin reseptör düzeyinde nasıl ortaya çıktığı henüz tam olarak açıklanamamıştır (71) .

Transmisyon ise ilgili yapılardaki kodlanmış bilginin merkez sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyon yani iletimin birinci aşamasında iletim spinal korda kadardır. Spinal kordda primer afferentlerin aktivitesi ağrı mesajını beyne ileten spinal nöronları harekete geçirir (71).

Nosiseptörler tarafından algılanan uyarının spinal korda kadar iletimi genellikle miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri tarafından sağlanır. Miyelinli A delta lifleri hızlı ileten liflerdir (20 m/san) İnce uçlu iğne ve forseps gibi aletlerin uyarılarına hassastırlar. Reseptif alanları küme kümedir (71).

**Şekil 6:** Ağrı iletiminde yer alan basamaklar



Miyelinsiz C liflerinin ileti hızı 2 m/san kadardır. Reseptif alanı küçüktür. İnsanda C liflerinin tümüne yakınının nosiseptör özelliği taşıdığı sanılmaktadır. C lifleri polimodal özelliğe sahiptirler. Yani yalnızca mekanotermal uyarılara değil, hem mekanik hem termal hem de kimyasal uyarılara karşı duyarlıdırlar. Nosiseptör alanları küme şeklinde değil, dağınıktır. C nosiseptörleri de sensitizasyon gösterirler (71).

Visseral ve kütaneal reseptörler arasında önemli klinik farklılıklar vardır. Visserlerdeki reseptör sayısı cilttekine göre çok daha azdır ve bu reseptörler farklı bir

aktivasyon şekli gösterirler. Örneğin, mezenterin, uterus serviksini veya diğer visseral organların kesilmesi ve yakılması klinik ağrı oluşturmazken traksiyon, distansiyon veya iskemi ağrıya neden olur. Bu ağrı genellikle yaygındır, zor lokalize edilir ve önemli bir otonomik komponenti vardır. Visseral ağrı ile ilgili bilgi omuriliğe otonom liflerle, en sıklıkla sempatik liflerle (B lifleri) taşınır (duyusal lifler sempatik efferentlerle birlikte seyreder). Bunlar, arka boynuzda somatik afferentlerle aynı bölgeye götürülür. Visseral reseptörler omurilikte bir çok spinal segmentte geniş bir dağılım ve geniş bir reseptif alana sahiptir. Bu durum visseral ağrının kesin olarak lokalize edilmesini önler ve yansıyan ağrı fenomenini açıklayabilir. Torasik ve lomber arka boynuz hücrelerinin %75'i hem visseral hem de somatik afferentlerden birbirine yakın gelen bilgiyi alır. Visseral afferent input bir kez arka boynuza ulaştınca, bundan sonraki iletim ve gidiş somatik iletimle aynı genel kalıbı izler. Yine de, iletimin karışması enderdir (75).

#### **6.3.1.4. Ağrılı Uyarının İletiminde İkinci Basamak**

**Spinal Kord:** Merkezi sinir sistemi periferik sinir sistemine göre daha karmaşık bir yapı göstermektedir. Merkezi sinir sistemi ile ilgili bilgiler daha azdır. Primer afferentler çok dar bir alanı kapsarken merkez sinir sistemi nöronları çok geniş bir algılama alanına sahiptir. Merkezi sinir sistemi nöronlarının ağrılı uyarana cevabı farklıdır. Beyindeki inhibitör etkiler de işe karışır. Kural olarak primer afferent nöronlar spinal kordda aynı tarafta ve arka köklerde sonlanırlar. Buna karşın bir kısım afferent lifler karşı tarafa geçebilir. Afferent liflerin büyük bölümü arka köklerde sonlanmasına rağmen Bell ve Magendie kanununa göre bir kısmı da ön köklere girer. Dorsal rizotomiden sonra ağrının tekrar ortaya çıkmasının primer afferent nöronların bir kısmının ön köklerle spinal korda girmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (71).

Geçmişte spinal kord, ağrılı uyarının iletiminde yalnızca bir durak olarak kabul edilirdi. Bugünkü bulgular ışığında ağrılı uyarın iletiminin modülasyonunun önemli ölçüde spinal kordda gerçekleştiği bilinmektedir (71).

Primer afferentler arka köke ulaştıklarında miyelinli ve miyelinsiz aksonlar kökün ventrolateral kısmında ayrılırlar. Miyelinli lifler mediale, ince miyelinsiz lifler ise inen ve çıkan dallara ayrılarak spinal gri maddenin dorsolateral kısmına giderler

ve burada Lissauer traktusunu oluştururlar (71).

Merkezi sinir sistemi ve periferik afferentler arasındaki ilk durak primer afferentler ve spinal kord nöronları arasındaki sinapslardır. Bu sinapslarda periferden gelen bilginin iletiminde önemli rol oynayan kimyasal maddeler vardır. Bu maddelere nörotransmitter maddeler adı verilir (71).

**Spinal kordun laminer yapısı:** Spinal kordun gri maddesi rostrokaudal ekseninde uzanan tabakalı bir yapıya sahiptir. 1854 yılında Rexed tarafından ilk kez tanımlanan bu laminer yapı nöronların yapısına göre 10 tabakadan (laminadan) oluşur. Miyelinsiz lifler spinal korda arka kökün yanından girerek lamina 1 ve lamina 2'de sonlanırlar. Miyelinli kalın lifler ise lamina 3 ve daha derinlere ulaşırlar. Bazı A-delta ve C aksonlarının lamina 1 ve lamina 2'de sonlanmak üzere ön köklerden de girdiği bilinmektedir. Lamina 2 ve lamina 3 beraberce "Substantia Gelatinoza" adını alır. Spinal kordda ağırlı uyarının algılanmasında genellikle lamina 1, 2, 3, ve 5 etkin olmaktadır (71).

**Çıkan yollar:** Ağırlı uyarınlar periferden miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri ile arka köklerdeki spinal ganglionlardaki birinci nörona gelirler. Buradan önemli bir bölümü substantia jelatinozadaki ikinci sıra nöronlara taşıırlar. Substantia jelatinozada bulunan ikinci nöronun aksonları spinal kord düzeyinde karşı tarafa geçerek beyaz cevherin ön yan funikulusunda seyreden iki çıkan yolu oluştururlar (71):

1. Neospinothalamic yol (spinothalamic yol)
2. Paleospinothalamic yol

### **6.3.1.5. Ağrı İletiminde Rol Alan Supraspinal Sistemler**

Spinothalamic traktus aksonları thalamic çekirdeklerde belirli bölgelerde sonlanmakta ve buradan farklı korteks bölgelerine uzanmaktadır (71).

Ağrı iletiminde beyin sapının, medüller retiküler formasyonun, mezensefalik retiküler formasyonun, diensefalonun ve korteksin önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Ağırlı uyarının değerlendirilmesinde ise korteksin önemli rol oynadığı, özellikle somatosensoryal korteksin yeri olduğu düşünölmektedir. Kortekste iki işlev ortaya çıkmaktadır:

1. Ağrılı uyarının duyulması ve algılanması
2. Ağrıya karşı reaksiyon

Ağrının bilinçli olarak algılanması korteksin tamamını kapsayan bir beyin etkinliğine bağlıdır. Ağrılı uyarının algılanması doku hasarının yanısıra bu bilginin taşınmasındaki modifikasyona bağlıdır. Bu olayda kişisel özellikler önemli rol oynamaktadır ve ağrı duyusu kişinin geçmişteki deneyimleri ve kişilik yapısı ile ilişkili olarak algılanmaktadır (71).

Ağrının sensoryal ve affektif komponentleri her zaman birbiri içine geçmektedir. Bu nedenle birlikte ele alınması gerekir. The International Association for the Study of Pain (IASP) derneğinin sınıflandırma komitesi ağrıyı bir deneyim olarak tanımlamıştır. Bu, kişiler ile tek tek konuşmadıkça, hiçbir kişi diğerinin deneyimini bilemez gerçeğini ortaya koyar. Çünkü ağrının kendisini objektif olarak ölçmek mümkün değildir. Bu nedenle hekim hastanın ağrı yakınmasına güvenmeli ve yardım edebilmek için hastaya inanmalıdır (76).

### **6.3.1.6. Merkezi Sinir Sistemindeki Ağrı Kontrol Mekanizmaları**

Spinal kord düzeyinde primer afferentleri deprese ederek ağrılı uyarıyı kontrol altında tutan bu sisteme inen kontrol sistemi adı verilmektedir (71). Sistem en az üç yapının biraraya gelmesi ile oluşmaktadır:

1. Periaqueductal gri maddedeki (PAG) nöronlardan başlayan ve bulbus retiküler formasyonundaki nukleus rafe magnusta sinaps yapan yol.
2. Pons ve bulbustaki retiküler formasyonun medial kısmındaki nukleus retikularis gigantoseleularis ve nukleus retikularis paragigantoseleularisten başlayan inisi yol.
3. Lokus seruleusta, inen bir noradrenerjik yol aracılığı ile ağrılı impulsların omurilik arka boynuzundan üst merkezlere iletimi engellenmektedir (71).

İnen kontrol sisteminin çalışmasında ve diğer yapıları harekete geçirmesinde çeşitli kimyasal maddelerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Santral sinir sisteminin kendi hücreleri arasında veya SSS ile endokrin sistem arasında iletişimde rol alan bu maddelere nöroregülatuar maddeler adı verilir (71).

Nöroregülatuar maddeler nörohormonlar ve nörotransmitterler olarak ikiye ayrılır. Nörotransmitterler (nöromediatörler) yalnızca sinapslar arasındaki birkaç yüz Angströmlük

mesafede etkili olurken nörohormonlar çok daha uzak mesafelere mesaj iletme özelliği taşırlar. Nörohormonların diğer hormonlardan farkı ise endokrin hücrelerden değil, sinir uçlarından salgılanmalarıdır. Nörohormonlara örnek olarak, hipotalamustaki bazı nöron uçlarından, hipotalamohipofizer portal sisteme salgılanan hipofizotropik hormonlar ile hipotalamustan arka hipofize gelen sinir uçlarından salgılanan vazopressin ve oksitosin verilebilir. Bu hormonların ağrı mekanizması içinde nöromodülasyonda görev aldıkları düşünülmektedir (71).

Nöromediatörler kimyasal olarak üç grupta incelenirler:

1. Aminoasit yapısında olanlar:

GABA, glisin, glutamik asit, aspartik asit

2. Amin yapısında olanlar:

Dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin, histamin

3. Peptid yapısında olanlar:

P maddesi, endojen opioid peptidler, somatostatin,

VİP (vazoaktif intestinal peptid) (71).

Bu nöromediatörlerin dokulardaki muhtemel dağılımı ise şöyledir:

İnen kontrol sisteminde; noradrenalin, serotonin, dopamin, enkefalin.

İnternöronlarda; GABA, asetilkolin, P maddesi, somatostatin, enkefalin.

Primer afferent terminallerinde; VİP, somatostatin ve P maddesi (71).

### **6.3.1.7. Ağrı Modülasyonunda Opioidlerin Rolü**

1970'li yıllarda opioidlerin beyin ve omurilikte belirli bölgelerde bulunan reseptörlerle etki ettiği ortaya konmuştur. Beyinde mikroenjeksiyon teknikleri ve elektriksel uyaran verilmesi halinde gelişen analjezinin opiat antagonistleri ile ortadan kaldırılması merkez sinir sisteminde opioid benzeri mediatörlerin bulunduğunu göstermiştir (71).

Opioidlerin etkilerini, endojen opioid peptidler tarafından da etkilenen opioid reseptörler üzerinde gösterdikleri artık kabul edilen bir gerçektir. Bu reseptörlerin iki işlevi vardır. Birincisi kimyasal olarak verilen maddeyi tanıma, ikincisi biyolojik etki göstermedir (71).

Opioid reseptörleri beyin, omurilik ve vücudun çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır. Beyinde periakvaduktal gri madde, rostral ve ventral medulla, spinal kord arka boynuzunda yer alırlar. Bu reseptörler opioidlerin analjezi dışındaki etkilerinden de sorumludur. Bu nedenle opioid reseptörlerinin de kendi içlerinde sınıflandırılması gerekmiştir. Bugüne kadar altı grup opioid reseptörü saptanmıştır. Bu reseptörler içinde analjezik etki en çok mü reseptörü tarafından sağlanmaktadır (71).

#### **6.3.1.8. Nonopioid Spinal Analjezi**

Son yıllarda opioid sistemler dışında başka sistemlerin de nosiseptif uyarının kontrolünde rol oynayabileceği görüşü ileri sürülmektedir.

Opioid sistemler dışında etkili olan sistemler şunlardır:

1. Adrenerjik
2. Serotonerjik
3. Gabaerjik
4. Nörotensin
5. Kolinerjik

Akut ağrılı hasta dikkatle izlenmeli, ağrının yeri, niteliği, yayılımı, ağrıyı azaltan ve arttıran etkenler saptanmalıdır. İlk aşama; ağrının somatik ya da visseral olup olmadığının araştırılmasıdır (71).

#### **6.3.1.9. Yansıyan Ağrı**

Yüzeyel ağrılar genellikle keskin ve yanma şeklindedir. Derin dokulardan gelen ağrılar, ister somatik ister visseral olsun daha künt ve sızlama şeklindedir. Visseral ağrı başka bölgelere yansıma şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Örneğin apandisit ağrısı tüm batında algılanabilmektedir. Uterus, tüpler, overler ve barsakların ağrıya yol açacak stimulusların çoğuna duyarsız olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla termal, kimyasal ve taktil duyuların bu organlardan kaynaklanan ağrıya neden olması beklenmez. Nörofizyolojideki bu anomaliyi açıklayan ise, visseral ağrının bir “yansıyan ağrı” olduğu gerçeğidir. Yansıyan ağrıda ciltte hiperestezik alanlar vardır. Bu alanlar hastalarda belirgin benzerlik gösterir (77).

Yansıyan ağrı ile ilgili çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bu teorilerin hiç birisi yansıyan ağrının bütün yönlerini açıklığa kavuşturamamaktadır (71).

Medulla spinalisteki bir segment pelvik bir organa giden otonom lifleri innerve ederken aynı zamanda somatik sinirlerle de bir dermatomu innerve eder. Patolojik bir olayın gerçekleştiği organdan çıkan otonomik impulslar spinal kordda odak oluşturur ve somatik alandan impulslar alan hücrelerini de uyarır. Bu uyarılar ilgili santral sistemi bölgelerine iletilir ve yansıdığı süperfisyel alanda ağrı olarak algılanır (77).

#### **6.3.1.10. Ağrı Hafızası**

İnsanların hafızasının toplamı kültürünü oluşturur. Hastaların ve sağlık çalışanlarının ağrıya karşı cevabı bu kültürel ve çevresel faktörlerden etkilenir. Yakın zamana kadar Kore'de cerrahi sonrasında eğer postoperatif analjezi uygulanırsa yaraların daha geç iyileşeceği gibi bir kanı yaygındı. Bu nedenle de hasta ve yakınları ağrı ile kendileri başa çıkmaya çalışırlardı (78).

Ağrı hafızasının boyutu ve şiddeti çeşitli etkenlere bağlıdır. Hastanın ağrıyı değerlendirmesi ve yargılaması ağrının süresinden çok şiddeti ile ilgilidir. Ağrının şiddeti ile ilgili olarak akut ve kronik ağrı konusunda yapılan prospektif bir çalışmada hastaların ağrının süresini değil şiddetini hatırladıkları ortaya çıkmıştır. Bu noktada ağrı hafızasını belirleyen çeşitli etkenler vardır:

- a. Ağrının o andaki şiddeti
- b. Emosyonel durum
- c. Ağrıya karşı beklentiler
- d. Daha önceki ağrının ilk şiddeti (78).

Ağrının şiddetinin kronik ağrının gelişimini de etkilediği düşünülmektedir. Örneğin fantom ağrısı daha önce ağrı çekenlerde %69 oranında, ağrı çekmeyenlerde ise %7 oranında görülmektedir. Yani neredeyse 10 misli bir artış söz konusudur. Bu noktada sadece periferik yöntemlerin değil, hastanın emosyonel ve psikolojik durumunun da işin içine girdiği görülmektedir (78).

### **6.3.2. Endometrial Biopsi Analjezi ve Anestezi**

Endometrial biopsi; uygulanan biopsi tekniğine ve kullanılan anestezi-aneljezi yöntemine bağlı olarak hastalarda farklı derecelerde ağrı ve rahatsızlığa neden olan invaziv bir işlemdir. Serviksin tek dişli ile tutulması ve traksiyonu, biopsi işleminde kullanılan aletin (kanül veya küret) kavite içerisinde hareket ettirilmesi ağrı veren basamaklardır. Özellikle servikal dilatasyon sırasında hastanın ileri derecede ağrı ve rahatsızlık duyduğu gözlemlenir. Duyulan ağrının şiddeti hastadan hastaya değişebileceği gibi, hastanın o anki psikolojik durumuna ve yapılacak işlemle ilgili önceki benzer ağrılı deneyimlerine de bağlıdır.

Biopsi alınmasında küret veya aspirasyonun kullanılması, kullanılan kanüllerin çapı ve hangi maddeden yapılmış olduğu da duyulan ağrı şiddetini etkileyen faktörlerdir. Genel olarak metalden yapılmış olan uçları keskin küretler daha fazla ağrıya neden olmaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan ofis endometrial örnekleme teknikleri içerisinde en popüler olanı pipelledir. Pipelle yöntemler arasında en az ağrıya neden olan ya da hiç ağrı vermeyen yöntem olarak bilinse de yapılan çalışmalarda hastaların orta şiddette ağrı duydukları saptanmıştır (5). Endometrial örnekleme sırasında duyulan ağrıyı önlemek amacıyla farklı çareler aranmıştır. Bunlardan en yaygın kullanılanı paraservikal bloktur. Son yıllarda bazı çalışmacılar tarafından denenen intrauterin lokal anestetik enjeksiyonun da etkili olduğuna dair çalışmalar yayınlanmış ve yine aynı amaçla nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar da denenmiştir.

1. Paraservikal blok
2. İntrauterin lokal anestetik enjeksiyonu
3. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

#### **6.3.2.1. Paraservikal Blok**

Bu anestezi şekli küçük jinekolojik cerrahi işlemlerde ve doğumun erken safhalarında kullanılabilen bir yöntemdir. Uygulama noktaları saat 4 ve 8 hizası olup serviks ve vajen birleşim yerinde submukozal olarak uygulanır (79). Lokal anesteziğin uygulama noktaları bazı kaynaklarda saat 3-5-7-9 veya 3-9 olarak da önerilmektedir. Lokal anestetik olarak %1 lidocaine veya 2-klorprokain kullanılabilir. 20 cc lokal anestetik ilaç hazırlanır ve her noktaya 5'er cc yapılır. Enjeksiyon öncesi iğne ucunun damar içinde olup olmadığı enjektörün pistonu geri çekilerek kontrol edilir. İğne

girişinin acısı 21 G iğne ucu kullanılarak ve özellikle saat 3-9 hizasına infiltrasyon yapılırken iğne servikse iyice yaklaştırıldıktan sonra hasta öksürtülerek bu sırada iğne ucunun mukozaya girişi sağlanıp azaltılabilir. Anestetik enjeksiyonundan sonra yeterli anestezinin sağlanabilmesi için en az 3 dakika beklenmelidir (37).

### **6.3.2.2. İntrauterin Lokal Anestezi**

Spekulum uygulanıp serviks vizüalize edildikten sonra kavite içine bir kateter yardımıyla (18-gauge anjiokateter) enjektöre çekilmiş olan lokal anestetik madde serviksten endometrial kaviteye yavaş olarak infüze edilir. Bu amaçla çalışmalarda genellikle %1-2'lik 5 ml lidokaine (5,6,80,81,82,83) veya %2-4'lük mepivakain 2-5 ml (84,85) kullanılmıştır. Kateter çekilmeden önce en az 3 dakika beklenir.

### **6.3.2.3. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ'lar enflamasyon ve ağrıya yol açan lokal mediyatörlerin doku seviyesinde inhibisyonu ve periferel sensitizasyonunun önlenmesi ile analjezik etki oluştururlar. Doku hasarı yapabilen uyarılar çeşitli inflamatuvar nörotransmitterlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bunlardan biri olan prostaglandinler nosiseptörlerin uyarılma eşiğini düşürmektedirler. Bununla birlikte santral olarak spinal kordda COX inhibisyonu ile periferel inflamasyondan kalkan nöronal uyarıların azaltılması da bu etkide rol oynuyor olabilir (86,89,90,91).

Endometrial biopside paraservikal blok, intrauterin lokal anestezi ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç uygulamalarında kullanılan ilaçların farmakolojik özellikleri, etki mekanizmaları ve yan etkilerini bilmek gerekir.

### **6.3.3. Endometrial Biopside Kullanılan Farmakolojik Ajanlar**

**Lokal Anestezikler:** Lokal anestezi, duyuşal iletinin vücudun bir yerinden SSS'ne ulaşamaması durumudur. Lokal anestezikler ise uyarılabilir dokuların sodyum kanallarını bloke eden, kimyasal olarak birbirine benzer bir ajanlar grubudur. Günümüzde kullanılan bütün lokal anestezikler en az bir amin fonksiyon taşırlar ve zayıf baz yapılarıdadırlar. Bir proton ( $H^+$ ) kazanıp şarj durumuna geçerler; iyonizasyon derecesi ilacın pKa'sı ve ortamın pH'sına bağlıdır .

Lokal anestezipler sinir iletimini reversibl olarak kesen ajanlardır. Klinikte lokal anestezi olarak kullanılan ajanlar ya aminoesterler ya da aminoamidlerdir. Bu kimyasal karakteristikleri ve etki sürelerine göre alt gruplara ayrılırlar (86).

Kısa etkili (Prokain)

Orta etkili (Lidokain, Mepivakain, Prilokain, Klorprokain)

Uzun etkili (Tetrakain, Bupivakain, Etidokain)

Birçok kısa etkili lokal anestezi, uygulama sonrası enjeksiyon alanından hızla kana absorbe olur. Bölgeye kan akımı azaltılmadığı sürece lokal etkinin süresi kısıtlı olur. Lokal anestezi ajana bir vazokonstriktör (genellikle bir alfa agonist) eklenerek bu etki arttırılır. Kokain intrensek sempatikomimetik etkiye sahip olduğundan bu kurala önemli bir istisna teşkil eder (sinir uçlarındaki norepinefrin geri emilimini inhibe eder). Bu nedenle kokain ilave vazokonstriktör gerektirmez (86,87).

**Etki Mekanizması:** Lokal anestezipler, voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederler ve sodyum iyonlarının girişini azaltırlar. Böylece membran depolarizasyonunu engeller ve aksiyon potansiyelinin iletisini bloke ederler .

Lokal anestezipler, reseptörlerine sitoplazmadan veya hücre membranından ulaşırlar. İlaç molekülü sitoplazmaya ulaşmak için lipid membranı geçmek zorunda olduğundan, yüksek lipid çözünürlüğe sahip (non iyonize, yüksüz) formlar etkili intraselüler konsantrasyonlara, iyonize formlardan daha çabuk erişirler. Diğer taraftan bir kez akson içine girdikten sonra, ilacın iyonize formu (yükli) daha etkin blok yapar. Yani ilacın hem iyonize olmayan hem de iyonize formlarından birincisi reseptör bölgesine erişimde, ikincisi etki göstermede önemli rollere sahiptir. Lokal anestezipler genellikle küçük cerrahi girişimler için kullanılırlar. Spinal anestezi ve iskemik durumlarda otonomik blokaj için de kullanılırlar. Postoperatif analjezi için düşük konsantrasyonda, yavaş epidural infüzyon başarı ile kullanılır (epidural opioid infüzyonu ile aynı şekilde). Ancak anestezi dozlarında tekrarlanan epidural enjeksiyonlarla taşiflaksi gelişebilir (86).

**Toksisite:** Lokal anestezipler uygulama yerlerinden absorbe edilerek çeşitli organları etkileyebilirler ve istenmeyen yan etkilere neden olabilirler. Dolaşan kanda lokal anestezi konsantrasyonu eksitabl hücrelerde membran stabilizasyonu yapacak kadar

yükseldiğinde, santral sinir sistemi, kalp ve solunum merkezi gibi yaşamsal önemi olan yapılar, konsantrasyona bağımlı bir şekilde etkilenebilirler. Bütün lokal anestezipler, baş dönmesi veya sedasyon, huzursuzluk, nistagmus ve tonik-klonik konvülsiyonlar gibi santral etki spektrumuna sahiptirler. Ciddi konvülsiyonlar sonrasında, solunum ve kardiyovasküler depresyon ile koma olabilir. Böyle bir etkilene, ilacın aşırı dozda lokal uygulanması sonucu absorpsiyonla dolaşıma fazla geçmesine bağlı olarak veya yanlışlıkla ilacın damar içine enjeksiyonu sonucu meydana gelir. Bu yan etkileri önlemek için lokal anestezi ve vazokonstriktör dozuna dikkat etmek, en dilüe dozu kullanmak ve damar içi enjeksiyonu önlemek için aspirasyon yapmak gerekir (86).

Prilokainin bir metabolizma ürünü methemoglobinüri yapabilir. Ester tipi lokal anesteziplerin metabolizasyonu sonucu oluşan ürünler, bazı hastalarda antikor etkisi yapabilir. Lokal anesteziplere karşı allerjik reaksiyonlar enderdir ve genellikle amid alt grubundan bir ajan kullanarak engellenebilir (86,87).

Ciddi toksisite tedavisi semptomatiktir. Konvülsiyonlar genellikle intravenöz diazepam veya thiopental gibi kısa etkili barbitürat ile tedavi edilir. Oksijen ile hiperventilasyon yararlıdır. Bazen şiddetli konvülsiv aktiviteyi kontrol etmek için nöromusküler bloker ilaç kullanılabilir (87).

### **6.3.3.1. Prilokain (Citanest % 2)**

Yüzde 2'lik Citanest, 1 mililitrede 20 mg Prilokain içerir. Prilokain "amid" tipi, orta etkili bir lokal anesteziptir. Prilokainin %1'lik solüsyonu lokal infiltrasyon, %1-1,5'lük solüsyonu periferik sinir bloku, %1-2' lik solüsyonu epidural ve kaudal bloklarda kullanılabilir .

Prilokainin etkisi lidokaine benzer, ancak sistemik toksisitesi çok daha düşüktür. Prilokainin kardiyovasküler sistem ve solunum sistemindeki etkileri lidokaine göre daha azdır. Prilokain hidroklorid, hafif vazokonstriktör etkisinden dolayı lidokainden daha yavaş absorbe edilir, fakat kandaki yarı ömrü lidokainden daha kısadır (Lidokainin yarı ömrü yaklaşık 10 dakika, eliminasyon yarı ömrü ise yaklaşık 2 saattir.). Prilokain, karaciğerde ve böbrekte amidaz enzimleri tarafından doğrudan metabolize edilir (87).

Prilokainin maksimum dozu 8 mg/kg ya da total 600 mg'dır. Altı yaş altındaki çocuklara verilmez. Gebe kadında paraservikal blok ve pudental blok için önerilmez. Çocuklarda ve yenidoğanda methemoglobin oluşma riski fazladır (106).

Prilokain anemi veya konjenital ya da edinsel methemoglobinemisi olanlarda kullanılmamalıdır. İlaç, gerektiğinde acil resüsitasyon için yeterli ilaç ve donanım imkanlarının olduğu koşullarda uygulanmalıdır. Uygulamadan önce mutlaka bir damaryolu açık bulundurulmalıdır. İlacın kazayla intravasküler enjekte edilmemesi için maksimum hassasiyet gösterilmelidir. Böyle bir durumda hastada ani gelişen belirgin huzursuzluk, titreme, apne ve kardiyovasküler kollaps ile sonuçlanabilen konvülsiyonlar görülebilir (106).

### **6.3.3.2. Lidocaine (Jetokain ampul)**

Bütün lokal anestezi çeşitleri için kullanılabilen, etkisi çabuk başlayan ve dokuda iyi yayılan ve etkisi nispeten güçlü ve uzun olan amid yapılı bir lokal anesteziktir. Yüzde 64'ü proteine bağlanır. Plazma yarı ömrü 1.6 saattir. Adrenalinli ve adrenalinli olarak bulunur. Etki süresi 1-1.5 saattir. Maksimum dozu 4.4 mg/kg ya da total 300 mg'dır. Vazokonstriktörsüz injeksiyonluk solüsyonu i.v. yoldan antiaritmik olarak kullanılabilir (86).

### **6.3.3.3. Etodolak (Etol fort)**

Etodolak romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit ile postoperatif ağrının dindirilmesi için kullanılan non-steroid antiinflamatuvar bir ilaçtır. Etodolak diğer ağrı tiplerinin, örneğin guta bağlı durumlardan kaynaklanan veya travmatik yaralanmaya bağlı ağrıların rahatlatılmasında da kullanılır. Tüm endikasyonlarında etodolak diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar kadar etkili bulunmuştur (92).

**Farmakodinamik Özellikler:** Etodolak piranokarboksilik asitten derive analjezik aktivitesi olan bir non-steroid antiinflamatuvar ilaçtır. Siklooksijenazı inhibe eden, lipooksijenazı ise etkilemeyen veya çok düşük etkileyen bir ajan olarak bilinmektedir. Diğer nontsteroid antiinflamatuvarlar gibi Etodolak da siklooksijenaz enziminin inhibisyonu yoluyla prostaglandinlerin biyosentezini inhibe eder, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikler gösterir. Hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiye göre ilaç prostaglandin sentezini tercihan inflamasyon bölgelerinde inhibe etmektedir (93). Ağrı reseptörlerinin, inflamasyonun mediatörleri olan histamin, serotonin ve kininlere karşı duyarlılığını azaltır. Etodolak'ın analjezik ve antiinflamatuvar aktivitesi aspirinden üç kat fazladır (92,93).

**Farmakokinetik Özellikler:** Oral 200 ve 400 mg Etodolak uygulandıktan sonra 2 saat içerisinde 12-15 mg/L ve 21 mg/L doruk serum konsantrasyonlarına ulaşır (92,95). Etodolak oral yoldan alındığında iyi absorbe olur ve %99'dan fazla oranda plazma proteinlerine bağlanır (92,96). Besinlerle birlikte alınımı absorpsiyon hızını azaltabilir ancak miktarını değiştirmez (92,97). Tahmini dağılım hacmi 0.41 L/kg'dır (92,98). Etodolak'ın atılımı primer olarak renal yolla olur ve 24 saat içinde alınan dozun yaklaşık %60'ı, 7 gün içinde ise %73'ü çoğunlukla konjuge Etodolak ve hidroksile metabolitleri şeklinde olmak üzere idrarla atılır (92,99). Sağlıklı kişilerde Etodolak'ın yarı ömrü yaklaşık 6 saattir (92,100). Etodolak'ın yaşlılarda ve renal (son evre renal yetmezlikler dahil) ya da hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda farmakokinetik profili sağlıklı genç hastalardakine benzerdir. Etodolak hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmaz (92,101).

**Terapötik Kullanımı:** Klinik çalışmalar Etodolak'ın romatoid artrit ve osteoartrit tedavisinde efektif bir analjezik ve antiinflamatuvar ajan olduğunu ortaya koymuştur. Bu endikasyonlarda Etodolak aspirin kadar etkilidir ve indometazin, naproksen, piroksikam, diklofenak ve bir kısım hastalarda sulindak ile benzer etkinliktedir. Bir yıl veya daha uzun süren romatoid artrit ve osteoartrit tedavisinde Etodolak etkinliğini korumaktadır (92).

Post-operatif ağrıda 100-400 mg Etodolak aspirine eşit veya daha iyi analjezi sağlamaktadır. Bir çalışmada 400 mg Etodolak, 60 mg kodein ve 600 mg parasetamol kombinasyonundan daha üstün bulunmuştur (92).

Gut, tendinit, bursit, akut spor yaralanmaları ve ortopedik patolojilerden kaynaklanan ağrılarda Etodolak, diklofenak, naproksen veya piroksikam kadar etkilidir (92).

**Kontrendikasyonları:** Etodolak'a duyarlı kişilerde, peptik ülser hikayesi olan veya aktif peptik ülserli hastalarda kullanılmamalıdır. Olası bir çapraz reaksiyondan dolayı aspirin veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi sırasında astma, rinit veya ürtiker gelişen hastalarda da kullanılmamalıdır (102).

**Yan etkileri:** Etodolak klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Diğer NSAİİ'larda olduğu gibi en sık görülen yan etkiler, gastrointestinal yakınmalardır. Dispepsi, epigastrik ağrı, diyare, gaz, konstipasyon hastaların %14'ünde görülmüştür. Bu etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Yapılan çalışmalarda Etodolak'ın diğer NSAİİ'lara oranla gastrointestinal sistemde daha az kanamaya neden olduğu belirtilmektedir.

Başağrısı, baş dönmesi, yorgunluk gibi nörolojik etkileri %3 hastada, pruritis ve döküntü gibi dermatolojik reaksiyonlar da %3 hastada görülmüştür (92,103). Karın ağrısı ve dispepsi dışındaki etkilerin etodolak tedavisi sırasındaki insidansı plaseboyla görülenle benzerdir. Dispepsi dışındaki yan etkilerin insidansı yaşlı hastalarda artış göstermemektedir (92,104).

Etodolak'ın GİS tolerabilitesi sulindak veya piroksikam kadar iyi, aspirin ve indometazinden ise daha iyidir. GİS ülserasyonu ve diğer ciddi olayların Etodolak ile birlikte görülme oranı düşüktür (92,104).

**Doz ve Uygulama:** Kronik eklem ağrısı için Etodolak'ın önerilen dozu 400 mg ile bölünmüş olarak maksimum 1200 mg/gündür. Akut ağrılarda gerektiğinde her 6-8 saatte bir 200-400 mg doz önerilmektedir. Eş zamanlı oral antikoagülan alan hastalar protrombin zamanı üzerine olası bir etki için monitörize edilmelidir (92).

#### **6.3.4. Ağrı Davranışının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler**

Klinik ağrı bir davranış olarak tanımlandığı zaman, davranışların değerlendirilmesi objektif bir ölçüm olarak kullanılabilir. Hastanın kullandığı analjezik miktarı, hastane ortamında hastanın ağrı davranışının objektif bir ölçümü olarak kullanılabilir. Bununla beraber kullanılan analjezik miktarı hastanın ifadesine dayanarak belirleniyorsa yanıltıcı olma payı daima mevcuttur (hastalar genellikle gerçekte kullandıklarından daha azını söyleme eğilimi gösterirler). Davranışın seyri veya görülme sıklığına göre skorlanması da mümkündür. Ağrı davranışları değerlendirilirken, değerlendirme ağrı oluşturmeyen, ancak ağrı davranışı oluşturan aktiviteler sırasında yapılmalıdır. Bel ağrısı olan hastalar için bu aktivite yürüme, pozisyon değişikliği, fasyal ağrısı olanlar için ise konuşma ve yemeyi içerebilir. Ağrı davranışlarının sıklığının yanında, ilgili bölgede ağrının sık görülen belirtilerinin (surat buruşturma, oğuşturma, dokunma v.b) görülme/görülme sıklığı da kaydedilmelidir. Bu tip değerlendirmelerde gözlemcilerin tutarlılığı ile yöntemlerin güvenilirlik ve geçerliliğinin test edilmesi de temel kurallardan biridir. Geçerlilik, tedaviden önce ve sonra tahmin edilen değişikliklerin karşılaştırılması, hastanın kişisel raporundaki ağrı davranış skorları ile gözlemcinin skorları arasındaki ilişkinin incelenmesi ve hedef grup ile diğer bölgelerde ağrısı olan hastalar ve ağrısı olmayan hastalar arasındaki davranış oranlarında beklenen farkların saptanması ile değerlendirilir (105).

Ağrı davranışının kaydedilmesi ve analiz edilmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiş çeşitli yöntemler mevcuttur. Kişisel izlem yöntemleri, otomatik kayıtlar ve Gözlem yöntemleri bu amaçla kullanılabilir (105).

#### **6.3.4.1. Ağrı Ölçümleri**

Ağrı ölçüm işlemleri, hasta, hekim veya ikisi tarafından yapılabilir. Ölçümlerin yapılmasını güçleştiren çeşitli sınırlayıcı faktörler mevcuttur ve bunların başlıcaları şunlardır (105):

1. Ağrı sübjektiftir. Ağrının değerlendirilmesi sırasında objektif davranış göstergelerinin seçilmesi halinde bile, bu yöntemin güvenilirliğinin, sübjektif ağrı raporları ile test edilmesi gereklidir (105).

2. Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir. Bu nedenle örneğin ağrının vizüel analog skala (VAS) ile ölçülmesi, sadece tek boyutunun yani şiddetinin değerlendirilmesini sağlar. Oysa ki tekrar tekrar vurgulandığı gibi ağrının duyusal, emosyonel, motivasyonel, bilişsel ve davranışsal boyutları mevcuttur (105).

3. Ağrının özellikleri, incelenen hasta popülasyonuna, değerlendirmenin amacına ve belki de araştırmacının bilimsel varsayımına bağlı olarak değerlendirilir. Ağrı klinik bir problem olarak çeşitli şekillerde değerlendirilebilir. Ancak maalesef sağlıkla ilgili tüm bireylerin kullanımına eşit derecede uygun evrensel bir ağrı indeksi henüz mevcut değildir (105).

4. Ağrı sübjektif bir deneyim olduğundan ve sübjektif yöntemlere dayanarak ölçüldüğünden, diğer sübjektif olaylarda karşılaşılan güçlüklerle sahiptir. Ağrı ölçümünden elde edilen sayılar ancak değerlendirilmek istenen parametre ile birebir ilişkide olduğunda güvenilir olabilir. Ağrı değerlendirmesinde güvenilirliği test etmek bu nedenle güçtür. Sonuç olarak da hastalardan veya ölçüm yöntemlerinden elde edilen sayıların gerçek ağrı skorlarını güvenilir şekilde yansıtmaması olasılığı daima mevcuttur (105).

### **6.3.4.2. Ağrı Ölçümünde Kullanılan Tek Boyutlu Yöntemler**

Ağrı, tek boyutlu veya çok boyutlu ölçüm yöntemleri kullanılarak ölçülebilir. Tek boyutlu yöntemler ile daha çok ağrının şiddeti ve ağrı azalışı ölçülür. Bu yöntemlerin başlıcaları vizüel analog skala (VAS), kategori derecelendirme skalaları (sözel tanımlayıcı skalalar, resim skalaları) ve sayısal derecelendirme skalalarından (numeric rating scale:NRS) oluşur. Ağrının şiddeti, genellikle bir kişinin ne kadar çok ağrı çektiğini yansıtır. Hasta için ağrının şiddetinin ölçülmesi bir derecelendirme işlemidir. Hastalar genellikle ağrı şiddeti ölçümlerini hızla tamamlayabilirler. Değişik yöntemlerle ağrı şiddeti ölçümleri arasında istatistiksel olarak da önemli korelasyon mevcuttur. Bu nedenle ağrı şiddeti ölçümlerine homojen ve çoğu kişinin kolayca yapabileceği işlemler gözü ile bakmak mümkündür (105).

### **6.3.4.3. Vizüel analog skala (VAS)**

Ağrı ölçümlerinde kullanılan tek boyutlu yöntemler (VAS, sayısal derecelendirme skalaları ve kategori skalaları) yakın zamana kadar ağrının yalnızca şiddetinin ölçülmesinde kullanılan ve ağrının tedavi ile değişen tek kalitesi olduğunu varsayan yöntemlerdir. Günümüzde ise bu yöntemler, ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın tatminkarlığı ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerin ölçümünde de kullanılmaktadır (105).

VAS son derece basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir. Klinik ve laboratuvar koşullarında ağrı şiddetinin hızlı bir şekilde ölçülmesinin istendiği durumlarda VAS'a sık başvurulur. Günümüzde VAS, ağrının şiddeti yanında affektif komponentinin ölçülmesinde de (ağrı nedeni ile kendinizi ne kadar kötü hissediyorsunuz?) kullanıldığından çok yönlü bir ölçüm olduğu kabul edilir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin iki ucunda subjektif kategorinin iki ekstrem tanımlayıcı kelimesi bulunur (ağrı yok, olabilecek en kötü ağrı ya da hayal edilebilen en kötü ağrı), (Tablo 3), (105).

Hastaya bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere bu çizgiyi kesecek şekilde bir işaret koyması söylenir. En düşük VAS düzeyinden hastanın işaretine kadar olan mesafe bir cetvel ile ölçülerek cm veya mm cinsinden hastanın ağrı şiddetinin sayısal indeksi elde edilir. İşaret koyamayacak kadar düşükün veya yaşlı hastalarda, bir

kalem VAS'in en düşük düzeyinden diğer ucuna doğru ilerletilirken hastanın başı ile onayladığı noktaya işaret konularak hastanın ağrı şiddeti ölçülebilir (105).

VAS'ın kullanılması oldukça kolay olmakla beraber güvenilir verilerin elde edilebilmesi için VAS'in, özellikle de uç noktaların hastalara iyice açıklanması şarttır. VAS, hastaya uygun, standardize edilmiş kısa ifadeler ile açıklanmalıdır (lütfen çizgi üzerine, şu anda algıladığınız ağrının şiddetini gösteren bir işaret koyunuz gibi). Açıklamada standardizasyon önemlidir, çünkü ifade tarzındaki küçük değişikliklerin skalanın performansını değiştirdiği gösterilmiştir (105).

VAS, ağrı deneyimini değiştiren farmakolojik ve nonfarmakolojik işlemlere hassastır ve sayısal derecelendirme skalası ve sözel derecelendirme skalası ile iyi bir korelasyon gösterir (105).

#### **6.3.4.4. Kategori Derecelendirme Skalaları**

Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar (verbal descriptor scale), artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimedenden ibarettir. Örneğin Melzack ve Torgerson tarafından tanımlanan sözel tanımlayıcı skalada, tanımlayıcı kelimeler şu şekilde sıralanmıştır: Hafif, huzursuz edici, rahatsızlık verici, korkunç, işkence edici. Bunun dışında ağrı yok, hafif, orta şiddette, şiddetli (4 nokta ağrı şiddeti kategori skalası) kelimelerinden oluşmuş 4 nokta ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da mevcuttur. Hastaların çoğu 4 nokta ağrı şiddeti kategori skalalarındaki kelimelerin kendi ağrı şiddetlerini yansıtmakta yetersiz kaldığını belirtirler. Bu skalaların en fazla eleştirilen yanlarından biri de tanımlayıcı kelimelere eşit aralıklarla numara verilmesidir. Örneğin normal olarak şiddetli ağrı ile orta şiddetli ağrı arasında, orta ve hafif şiddetli ağrı arasındaki şiddet farkından daha fazla fark mevcuttur. Oysa kategori skalasında bu kelimelerin sayısal ekivalanları arasında farklılık yoktur yani 3 ile 4 arasındaki farkla 2 ile 3 arasındaki fark aynıdır. Bu durum testin hassasiyetinin azalmasına neden olur (105).

Kategori skalalarının sözel olmayan şekilleri de mevcuttur. Değişik şiddette ağrısı olan kişilerin yüz ifadelerini gösteren 8 yüz çiziminden oluşmuş resim skalaları (picture scale) geliştirilmiştir. Gerek sözel skalalarda ve gerekse yüz ifadelerini gösteren skalalarda, kelimeler ve resimlerin sayısal bir değeri vardır. Bu sayılar (Örneğin ağrı yok:0, çok şiddetli ağrı:5) ağrının şiddetinin skorunu gösterir (Tablo 3).

Resim skalaları okuma yazması olmayan hastalarda ya da okuma yazması olmasına rağmen yazılı lisanda problemi olan hastalarda kullanılır. Bu tip kategori skalalarının, kelimeler için yazılı bir form gerektirmeleri, hatırlamayı gerektirmeleri ve verilecek cevapların listedeki kelimeler ile sınırlanması gibi önemli bazı dezavantajları mevcuttur. Ayrıca, kategori skalalarından elde edilen verilerin istatistiksel analizi parametrik olmayan yöntemler ile sınırlıdır ki, bu da skalaların doğruluğunu azaltır. Üstelik hastalar bu tip skalaları kullanırken genellikle uçlardaki kelimelerden çok ortadaki kelimeleri seçme eğilimi gösterirler. Bu eğilim, değerlendirmenin güvenilirliğini etkiler ve ölçümlerin tekrarlanması halinde de kullanılacak yanıtların dar limitler içinde kalmasına neden olur. Resim skalaları, etki-yüklü olduklarından skala ağrının afektif komponenti ile de ilişkilidir. Ağrının yüz ifadesi ile değerlendirilmesinde etnik veya kültürel farklılıklar dikkate alınmadığından, yüz skalalarının ağrının şiddetinin ölçümünde güvenilirliğinin ve geçerliliğinin test edilmesine gereksinim vardır (105).

Sözel derecelendirme skalasından elde edilen verilerin, çapraz modalite karşılaştırma işlemleri kullanılarak daha yüksek oran özellikleri olan skalalar haline dönüştürülmesi ve bu nedenle de şiddet farklarının daha gerçek bir biçimde ortaya konması mümkün olabilir (105).

#### **6.3.4.5. Sayısal derecelendirme skalaları (NRS)**

VAS'a benzer ancak bir çizgi üzerine eşit aralıklarla yerleştirilmiş giderek büyüyen sayıları içerir (Tablo 3). Sayılar 0-5 (6 nokta NRS), 0-10 (11 nokta NRS) veya 0-100 (101 nokta NRS) arasındaki sayılar olabilir. Hastalardan ağrı şiddetlerini belirleyen sayıyı örneğin 0-10 arasındaki (0:ağrı yok, 10:hayal edilebilen en kötü ağrı) bir skala üzerinde işaretlemeleri istenir. Çok düşükün hastalarda NRS'nin, VAS'ta olduğu gibi yazılı olmayan versiyonları da sözel olarak kullanılabilir. NRS diğer ölçüm yöntemleri ile pozitif korelasyon gösterir. NRS, sübjektif ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde sık kullanılan basit yöntemlerden biridir (105).

Bir çalışmada, bilişsel-davranışsal tedavinin etkilerine VAS'ın, 11 noktalı NRS'den (0-10) daha hassas olduğu saptanmıştır. 101 noktalı NRS'yi kullanırken, hastalara skalanın üst hududunun 100 olduğu vurgulanarak hatırlatılmalıdır. Hastaların çoğu 11 nokta NRS (0-10) kullanılmasına alışık ve bu nedenle de 101 noktalı NRS'yi 11 noktalı NRS gibi kullanma eğilimi gösterirler (105).

Verbal ve sayısal skalaların genellikle bir ucuna ağrı yok öbür ucuna ise ağrının aşırı derecede olduğunu gösteren bir kelime veya cümle yerleştirilir (olabilecek en şiddetli ağrı, hayal edebileceğiniz en kötü ağrı, dayanılmaz ağrı, hayal edilebilen en şiddetli ağrı duygusu şiddetli gibi). Şiddetli ağrıyı yansıtmak üzere kullanılan bu kelime veya cümlelerin bazıları ağrı şiddetini ifade ederken (hayal edebileceğiniz en şiddetli ağrı) bir kısmı ağrının afektif boyutunu (örneğin dayanılmaz) ve diğer bir kısmı ise her ikisinin kombinasyonunu (örneğin olabilecek en kötü ağrı) yansıtırlar. Farklı tedaviler ağrının şiddetini ve afektif boyutunu farklı şekilde etkileyebileceğinden bu ikisini en iyi ayıran kelime veya cümlelerin hangi kelime veya cümle olduğunu belirleyecek çalışmalara gereksinim vardır. Benzer şekilde uç noktalarda

**Tablo 3:** Ağrı şiddetini belirlemek amacıyla kullanılan skalalar (106).

A) Sözel skala (VRS)	B) Sayısal skala (NS)	C) Görsel skala (VAS)
<b>A.</b> 0: Hiç ağrı yok 1: Hafif ağrı 2: Orta şiddette ağrı 3: Şiddetli ağrı 4: Çok şiddetli ağrı 5: Dayanılmaz ağrı	<b>B.</b> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ----- Hiç ağrı yok Dayanılmaz ağrı	<b>C.</b> ----- Hiç ağrı yok Dayanılmaz ağrı

kullanılan farklı kelimelerin psikometrik özellikleri ile uygulanan tedavinin etkisine duyarlılıkları ve diğer psikososyal sonuçlar ile birliktelikleri de araştırılmalıdır. Seymour ve arkadaşları, uç noktalarında sıkıcı ağrı, perişan edici ağrı, şiddetli ağrı, hayal edilebilecek en kötü ağrı, dayanılmaz ağrı yazan VAS'lar ile 5, 10, 15 ve 20 cm uzunluğundaki VAS'ları karşılaştırmıştır. Bu araştırmacılar 10 ve 15 cm uzunluğundaki VAS'ların en az ölçüm

hatasına yol açtığını ve "hayal edilebilecek en kötü ağrı" cümlesinin yazıldığı VAS'ın da ağrı düzeylerinin karşılaştırılmasında diğerlerine üstün olduğunu saptamışlardır (105).

#### **6.3.4.6. Kutu skalası**

Sayısal derecelendirme skalalarının bir diğer şekli olup yukarıdan aşağıya doğru sıralanmış, içlerinde 0'dan 10'a kadar rakamların yer aldığı kutulardan ibarettir. Hastalara 0'ın ağrının olmadığını, 10'un ise olabilecek en kötü ağrıyı gösterdiği söylenir ve kendi ağrılarını en iyi yansıtan rakamın üstüne çarpı işareti koymaları istenir (105).

#### **6.3.4.7. Kategori ve VAS Skalalarından Türetilen Ölçümler**

Son yıllarda analjezik çalışmalarında, kategori ve VAS skorlarından hesaplanarak elde edilen bazı skorlar da kullanılmaktadır. Bunlardan biri, belli bir ölçüm dönemindeki ağrı şiddetinin kategori skoru veya VAS skorunun, başlangıç skorundan çıkarılması ile elde edilen "ağrı şiddeti farkı (PID: pain intensity difference)" dır. Bu hesaplamalardan elde edilen PID'ler örneğin saatlik PID'ler istatistiksel analizde, VAS ve kategori skoru yerine kullanılır. Pozitif PID skorları ağrının azalmasını göstererek PID'i ağrı azalması skorunun analogu yaparken negatif PID skorları ağrının şiddetlendiğini gösterir. Gözlem boyunca elde edilen çeşitli PID veya ağrı azalması skorları genellikle toplanarak toplanmış ağrı şiddeti farkı (SPID:summed pain intensity difference) veya total ağrı azalması (TOTPAR: total pain relief) skorları elde edilir. Daha sonra bu toplanmış değişkenlerin zaman-etki eğrisinin altında kalan alanları (AUC: area-under curve) hesaplanır. Ağrı çalışmalarında nisbeten daha hassas olduğundan verilerin istatistiksel değerlendirmesinde genellikle AUC ölçümleri kullanılır. Saatlik ağrı şiddeti ölçümleri veya peak skorlar arasında fark olmaması halinde bile AUC ile istatistiksel anlam bulunabilir. Bununla beraber ağrı çalışmalarında istatistiksel değerlendirmede AUC ölçümlerinin kullanılmasının dezavantajları da mevcuttur. Bunlar AUC testinin kullanılması halinde analjezik etkinin derecesi, süresi ve başlangıcının öneminin yitirmesidir. Bu nedenle de bu yöntemin kullanılması ile örneğin, kısa etkili oldukça etkin bir ajanı uzun etkili daha zayıf bir ajandan ayırmak mümkün olmayabilir (105).

Hesaplanan diğer parametreler peak PID veya peak ağrı geçiş skorudur. Bu

parametreler özellikle tedaviye dirençli hastalarda özel öneme sahiptir. İki farklı tedavi arasındaki farkın belirlenmesinde peak skorlardan faydalanmak isteniyorsa fazla sayıda ölçüm yapılması zorunludur (105).

#### **6.3.4.8. Klinik Ağrının Fizyolojik Göstergeleri**

Akut veya kronik ağrının değerlendirmesinde fizyolojik yaklaşımlardan faydalanmak da mümkündür. Fizyolojik yaklaşımlar genellikle ağrının göstergesi olabilecek çeşitli fizyolojik değişikliklerin yorumlanmasına dayanır. İncelenen fizyolojik parametreler; hormonlar ve metabolitleri, endorfinler, kalp hızı, solunum sayısı ve kan basıncı gibi vital bulgular ve terlemeyi içerir. Bu parametrelerde oluşan değişikliklerin tek başına ağrıdan kaynaklandığını iddia etmek olanaksızdır. Bu konudaki çalışmaların hemen çoğu invazif işlemler veya cerrahi girişim sırasında oluşan ağrıya odaklanmıştır. Bu nedenle de araştırılan bu parametrelerdeki değişiklikler, aynı zamanda strese bağlı uyanç (arousal) yanıtları ile ilişkilidir. Çalışmaların çoğu pediatrik hasta popülasyonunda yapılmıştır. Bu popülasyonda yapılan çalışmaların çoğu, fizyolojik parametrelerdeki değişikliklerin, stres ve ağrı yanıtının aynası olduğunu göstermesine karşın bu yanıtların ağrı ile direkt korelasyon gösterdiğini öne sürmek mümkün değildir (105).

## 7. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan-Ekim 2006 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yürütüldü. Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. Çalışmaya alınan kadınlara çalışma hakkında bilgi verilerek sözlü ve yazılı onamları alındı.

Polikliniğe başvuran veya servise yatırılan hastalar arasından kriterlere uyan toplam 120 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Endometrial biopsi endikasyonu olan hastalar dahil edilme kriterlerine göre değerlendirildi. Şiddetli medikal hastalığı (kalp yetmezliği, hipertansiyon..v.s.) olanlar, servikal stenozu olanlar, gebeler, servikal veya vajinal enfeksiyonu olanlar, fraksiyone küretaj gereken olgular, lidokain veya prilokaine alerjisi olanlar, peptik ülseri ya da etodolaka bilinen duyarlılığı olan olgular, daha önce endometrial biopsi aldirmiş olanlar ve endometrial biopsi alınırken tenakulum kullanmak zorunda kaldığımız hastalarla servikal dilatasyon yapılması gereken olgular çalışma dışı bırakıldı.

Uygun hastalar için biopsi işlemi öncesinde hazırlanmış olgu formları dolduruldu. Olgu formunda hastanın yaşı, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı, özgeçmiş ve soygeçmiş, sigara ve ilaç kullanımı ile alerji öyküsü sorgulandı. Hastanın şikayeti, mevcut şikayetinin öyküsü, menstruasyon veya menopoz durumu hastadan öğrenilerek forma kaydedildi.

Hastalara önce bimanuel pelvik muayene yapılarak, fundus ve serviksin pozisyonu ve durumu tayin edildi. Steril bir spekulum takıldıktan sonra vajen povidone-iodine solüsyonu ile temizlendi. Daha iyi explorasyon sağladığı ve işlemi kolaylaştırdığı için yandan açılan “Collin” tipi spekulum tercih edildi.

Hastalar uygulanacak anestezi tipine göre kur'a yöntemiyle randomize edilerek 1- paraservikal blok, 2- intrauterin lidokain, 3- etodolak p.o. ve 4- kontrol gruplarına ayrıldılar. Paraservikal blok grubunda olan hastalara serviks tek dişli ile tutulmadan iğnesi 0.70 mm çaplı enjektör kullanılarak saat 4 ve 8 hizasından, serviks ile vajen duvarlarının birleşim noktasından mukozanın yaklaşık 0.5-1 cm derinliğine 3'er ml %2'lik prilocaine (Citanest flakon; AstraZeneca, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Lokal anestetiğin etkisinin başlaması için 3 dakika beklendi.

İntrauterin lidokain grubunda, serviks vizüalize edildikten sonra mavi renkli (2.70 mm çaplı) feeding kateter steril bistüri veya makasla yaklaşık 20 cm kalacak şekilde kısaltıldı. Kateterin ucu endoserviksin birkaç cm ilerisine kadar serviksten endometrial kaviteye ilerletildi. Enjektöre çekilmiş olan 5 ml %2'lik lidokain (Aritmal ampul %2; Biosel, İstanbul, Türkiye) ucu kavite içinde olan feeding kateterle yavaş yavaş verilerek endometrial kaviteye gönderildi. Kateter çekilmeden önce 3 dakika beklendi.

Etodolak grubunda ise ilaç alındıktan yaklaşık 1.5-2 saat sonra serum peak düzeyine ulaştığı için hastalara biopsi işleminden 1-1.5 saat önce 400 mg etodolak (Etol fort film tablet; Nobel, İstanbul, Türkiye) tablet bir miktar su ile yutturuldu.

Kontrol (Dördüncü gruba) grubuna ise herhangi bir anestetik yöntem uygulanmadı.

Biopsi alma işlemi tek kullanımlık pipelle kanüllerle (Rampipella model-RI.MOS., ROTA Tıbbi Malzemeler) gerçekleştirildi. Çapı 3.1 mm olan steril kanül servikal ostan fundusa değinceye kadar ilerletildi. Kanülün içindeki piston kanülün proksimal ucundaki engele takılıncaya kadar geri çekilerek negatif basınç oluşturuldu. Kanüle fundus ve internal servikal os arasında ileri geri ve rotasyon hareketleri yaptırılarak endometrium dokusu örneklendi. Pipelle kanül serviksten çıkartıldıktan sonra distal 1.5 cm lik kısmı kesildi, piston ileri itilerek kanül içindeki materyal %10 formalin içeren patoloji kabına boşaltıldı.

Hastaların biopsi için jinekolojik masaya alınmadan önce, biopsi alınırken ve işlem bittikten 30 dakika sonra olmak üzere toplam 3 kez tansiyon ve nabızları aynı hemşire tarafından ölçüldü ve ölçümler olgu formuna kaydedildi.

Pipelle kanül çekildikten sonra spekulum çıkartılmadan hastalara işlem esnasında duydukları ağrının şiddeti soruldu. Hastalara 0- hiç ağrı olmamasını, 1- hafif ağrıyı, 2- orta şiddette ağrıyı, 3- şiddetli ağrıyı, 4- çok şiddetli ağrıyı, ve 5- dayanılmaz ağrıyı ifade etmek üzere kendilerinin hissettiği ağrıyı bunlardan hangisinin en iyi tanımladığını belirtmeleri istendi. Hastaların cevapları formlara kaydedildi. Biopsi işleminden sonra hastalar 1 saat boyunca serviste müşahade edildiler. 1 saat sonunda ağrılarının olup olmadığı, ağrı duyuyorlarsa analjezik bir ilaç isteyip istemedikleri soruldu. Hastaların cevabı olgu formlarına işlendi.

## 7.1. Olgu Formu

TARİH:../.../.....

BARKOD:

AD-SOYAD:

YAŞ:

G:

P:

A:

Y:

DÖ:

ÖD:

ŞİK:

ÖZGEÇMİŞ:

ALLERJİ:

SİGARA:

KULLANDIĞI İLAÇ:

LAKTASYON:

PELVİK MUAYENE:EGO:

V/V:

KORPUS:

ADNEKS:

SPEKULUM:

TV US:

TÜMÖR MARKERLARI:

ENDOMETRİAL BİOPSİ ENDİKASYONU:

ANESTEZİ YÖNTEMİ:1. PARASERVİKAL BLOK ( )

2. İNTRAUTERİN LİDOKAİN ( )

3. ETODOLAK ( )

4. KONTROL ( )

MÜDAHALE NOTU:

ÖNCE

İŞLEM SIRASINDA

İŞLEM SONRASI

TA:

NABİZ:

PATOLOJİ SONUCU:

MÜDAHALE SONRASI ANALJEZİK TALEBİ : OLDU ( ) OLMADI ( )

AĞRI SKORU:

- 0 : HİÇ AĞRI YOK
- 1 : HAFİF AĞRI
- 2 : ORTA ŞİDDETTE AĞRI
- 3 : ŞİDDETLİ AĞRI
- 4 : ÇOK ŞİDDETLİ AĞRI
- 5 : DAYANILMAZ AĞRI

## 7.2. Sonuçların Değerlendirilmesi

Hastalara ait veriler bilgisayar ortamında SPSS 13.0 for Windows paket programına aktarıldıktan sonra istatistiksel analizi yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  Standart sapma veya Standart hata şeklinde verildi. Parametrik gruplara Student's-*t* testi, Tek yönlü varyans analizi, gruplar arası anlamlılığı ölçmek için Kruskal-Wallis ve Post-hoc LSD (least significant difference) testleri uygulandı. Non-parametrik gruplara ise Ki-kare (Chi-square) testi ve Spearman korelasyon (ilişki) analizi uygulandı. İstatistik anlamlılık için *p* değerinin 0.05'ten küçük olması kabul edildi.

## 8. BULGULAR

Çalışmaya katılan 120 hastanın yaşları 20 ile 67 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $46.1 \pm 9.3$  yıl idi. Grupların ayrı ayrı yaş ortalamaları incelendiğinde 1. grubun (Paraservikal Blok grubu) yaş ortalamasının  $43.3 \pm 10.4$  yıl, 2. grubun (İntrauterin Lidokain grubu)  $44.8 \pm 8.8$  yıl, 3. grubun (Etodolak grubu)  $48.5 \pm 8.3$  yıl ve 4. grubun (Kontrol grubu) yaş ortalamasının ise  $47.8 \pm 9.2$  yıl olduğu görüldü. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0.09$ ).

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbiri nullipar değildi. Tüm hastalarda ortalama gravida  $8.1 \pm 3.9$ , ortalama parite  $6.9 \pm 3.4$ , ortalama abortus sayısı  $0.7 \pm 1.1$ , yaşayan çocuk sayısının ortalaması ise  $5.8 \pm 2.8$  olarak bulundu. Gruplar tek tek incelendiğinde ise ortalama gravida 1. grupta  $8.7 \pm 4.1$ , 2. grupta  $7.4 \pm 3.6$ , 3. grupta  $8.7 \pm 3.5$  ve 4. grupta ise  $7.6 \pm 4.3$  olarak hesaplandı (Tablo 4).

**Tablo 4:** Grupların demografik özellikleri

	<b>1. Grup</b> (n=30)	<b>2. Grup</b> (n=30)	<b>3. Grup</b> (n=30)	<b>4. Grup</b> (n=30)	<b>p değeri</b>
Yaş (yıl)*	$43.3 \pm 10.4$	$44.8 \pm 8.8$	$48.5 \pm 8.3$	$47.8 \pm 9.2$	$p=0.099$
Gravida*	$8.7 \pm 4.1$	$7.4 \pm 3.6$	$8.7 \pm 3.5$	$7.6 \pm 4.4$	$p=0.364$
Parite*	$7.0 \pm 3.3$	$6.2 \pm 3.4$	$7.7 \pm 3.3$	$6.6 \pm 3.5$	$p=0.362$
Abortus *	$0.6 \pm 1.0$	$0.9 \pm 1.6$	$0.5 \pm 0.6$	$0.7 \pm 1.3$	$p=0.552$
Yaşayan *	$5.9 \pm 3.1$	$5.1 \pm 2.6$	$6.6 \pm 2.3$	$5.6 \pm 2.9$	$p=0.163$
Menopozal durum					
Premenopozal (%)	23 (76.7)	23 (76.7)	23 (76.7)	23 (76.7)	$p=1.000$
Postmenopozal (%)	7 (23.3)	7 (23.3)	7 (23.3)	7 (23.3)	$p=1.000$

\* Ort $\pm$ SS

Gravida bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0.36$ ). Parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.36$ ,  $p=0.55$ ,  $p=0.16$ ).

Çalışmaya dahil edilen olguların 92'si (%77) premenopozal, 28'i (%23) postmenopozal dönemdeydi. Menopoz durumu bakımından da gruplar arasında fark yoktu ( $p=1.00$ )

Hastaların biopsi öncesi değerlendirmeleri sırasında vajinal prob ile yapılan ultrason incelemesinde endometrium kalınlıkları ölçüldü. Olgulardan 31'inde (%25.8) endometriumun 5 mm'den ince, 89'unda (%74.2) ise 5 mm'den kalın olduğu saptandı.

Tablo 5’de grupların endometrium kalınlıklarına göre dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Olguların endometrium kalınlıklarına göre gruplardaki dağılımı.

Gruplar	Endometrium Kalınlığı		n (%)
	< 5 mm	> 5 mm	
1. Grup	1 (3.3)	29 (96.7)	<b>30 (100)</b>
2. Grup	10 (33.3)	20 (66.7)	<b>30 (100)</b>
3. Grup	11 (36.7)	19 (63.3)	<b>30 (100)</b>
4. Grup	9 (30)	21 (70.0)	<b>30 (100)</b>
<b>Toplam</b>	<b>31 (25.8)</b>	<b>89 (74.2)</b>	<b>120 (100)</b>

Endometrium kalınlıkları bakımından gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0.03).

Tablo 6’da olguların endometrial biopsi endikasyonlarına göre gruplardaki dağılımı gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Biopsi endikasyonlarına göre olguların gruplardaki dağılımı.

Biopsi endikasyonu	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Menoraji</b>	3 (10.0)	3 (10.0)	4 (13.3)	3 (10.0)
<b>Metroraji</b>	3 (10.0)	6 (20.0)	1 (3.3)	1 (3.3)
<b>Menometroraji</b>	10 (33.3)	6 (20.0)	12 (40.0)	15 (50.0)
<b>Postmenopozal kanama</b>	7 (23.3)	5 (16.7)	6 (20.0)	5 (16.7)
<b>Prehisterektomi biopsi</b>	7 (23.3)	10 (33.3)	7 (23.3)	6 (20.0)
<b>Toplam (%)</b>	<b>30 (100)</b>	<b>30 (100)</b>	<b>30 (100)</b>	<b>30 (100)</b>

Olguların biopsi öncesinde, biopsi alınması esnasında ve biopsi işleminden 30 dakika sonra ölçülen sistolik arterial kan basıncı ortalama değerleri sırasıyla Tablo 7’de görülmektedir. Tüm hastaların sistolik kan basıncı değerlerinin ortalaması işlem öncesinde 125.3±11.7 mmHg, işlem esnasında 123.9±11.6 mmHg, işlem sonrasında 123.2±9.9 mmHg olarak bulundu.

Diastolik kan basınçlarının ortalaması işlem öncesinde 79.9±7.4 mmHg, işlem esnasında

80.6±7.6 mmHg ve işlem sonrasında 78.7±9.3 mmHg idi. Olguların işlem öncesi, işlem esnası ve işlem sonrasında ölçülen diastolik kan basıncı bakımından gruplar arasında istatistiksel anlamda farklı bulunmadı (p>0.05).

Gruplar arasında işlem öncesi, işlem esnası ve işlem sonrasındaki nabız ölçümleri bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. Tüm olgularda nabızların ortalama değerleri işlem öncesinde 83.9±7.1 vuru/dakika, işlem esnasında 82.8±5.2 vuru/dakika ve işlem sonrasında 83.8±4.2 vuru/dakika bulundu. Tablo 8’de tüm grupların kan basıncı ve nabızları ile bu ölçümlerin işlem öncesi değerlerinin işlem esnası ve işlem sonrası ölçülen değerlerle karşılaştırılması gösterilmiştir.

Ağrı skorları bakımından incelendiğinde toplam 26 (%21.7) olgunun ağrı skoru “0-Hiç ağrı yok.”, 44 (%36.7) olgunun “1-Hafif ağrı”, 26 (%21.7) olgunun “2-Orta şiddette ağrı”, 13 (%10.8) olgunun “3-Şiddetli ağrı.”, 7 (%5.8) olgunun “4-Çok şiddetli ağrı” ve 4 (%3.3) olgunun ise “5-Dayanılmaz ağrı” şeklinde olduğu saptandı. Ağrı skorlarının gruplara göre dağılımı Tablo 7’de ve Şekil 7’de gösterilmektedir.

**Tablo 7:** Ağrı skorlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	AĞRI SKORU						Total
	0-hiç ağrı yok	1-hafif ağrı	2-orta şiddette ağrı	3-şiddetli ağrı	4-çok şiddetli ağrı	5-dayanılmaz ağrı	
1.Grup	8	15	0	5	1	1	30
2.Grup	13	8	8	0	0	1	30
3.Grup	3	12	7	4	3	1	30
4.Grup	2	9	11	4	3	1	30
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>44</b>	<b>26</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>120</b>

Gruplar ağrı skorları bakımından Kruskal-Wallis Analizi ile karşılaştırıldığında gruplar arası farklardan en az ikisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Birinci grup ile 2. grup arasında (p=0.004), 1. grup ile 4. grup arasında (p=0.004), 2. grup ile 3. grup arasında (p=0.015) ve 2. grup ile 4. grup arasında (p=0.008) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tablo 12’de grupların ağrı skorları bakımından birbirleriyle karşılaştırılması sonucu bulunan anlamlılık değerleri (p değeri) gösterilmiştir.

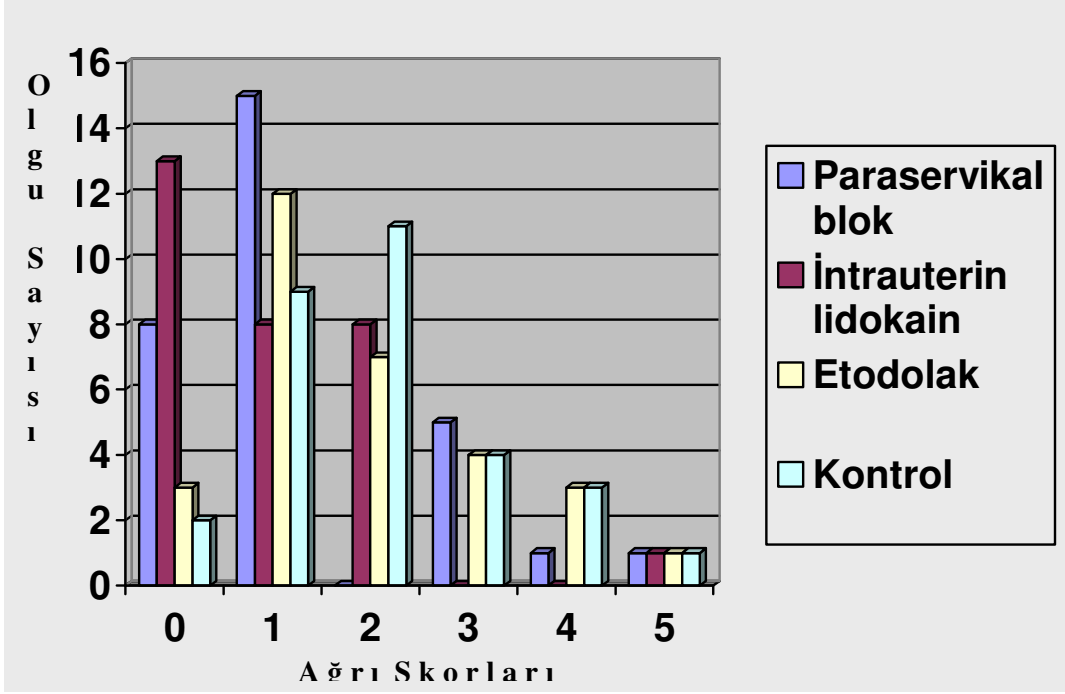
**Tablo 8:** İşlem öncesi sistolik, diastolik kan basınçları ile nabız ölçümlerinin işlem esnası ve işlem sonrası ölçümlerle karşılaştırılması.

Gruplar	Parametreler	İşlem Öncesi (1)	İşlem esnası (2)	<i>p</i> değeri
			İşlem sonrası (3)	
Grup 1	Sistolik basınçlar (S) (mmHg)	S1 123.7±9.6	S2 122.0±11.9	0.326
			S3 122.33±9.7	0.423
	Diastolik basınçlar (mmHg)	D1 78.5±7.3	D2 78.0±7.6	0.750
			D3 78.0±5.5	0.777
	Nabızlar (vuru/dakika)	N1 85.3±9.7	N2 83.5±5.5	0.387
			N3 84.9±4.9	0.831
Grup 2	Sistolik basınçlar (mmHg)	S1 123.7±14.7	S2 125.3±12.2	0.433
			S3 123.3±10.9	0.856
	Diastolik basınçlar (mmHg)	D1 79.7±8.5	D2 81.7±7.0	0.206
			D3 79.3±6.9	0.813
	Nabızlar (vuru/dakika)	N1 83.3±6.1	N2 83.3±5.0	0.961
			N3 82.7±4.2	0.545

**Tablo 8'in devamı:**

Gruplar	Parametreler	İşlem Öncesi (1)	İşlem esnası (2)	<i>p</i> değeri
			İşlem sonrası (3)	
Grup 3	Sistolik basınçlar (S) (mmHg)	S1  125.0±12.8	S2  123.7±12.5	0.380
			S3  122.7±10.8	0.182
	Diastolik basınçlar (mmHg)	D1  79.0±7.6	D2  80.0±8.7	0.476
			D3  79.0±8.0	1.000
	Nabızlar (vuru/dakika)	N1  83.0±6.2	N2  82.8±4.0	0.864
			N3  84.7±4.0	0.124
Grup 4	Sistolik basınçlar (mmHg)	S1  128.7±8.6	S2  124.7±10.1	<b>0.005</b>
			S3  124.33±8.2	<b>0.003</b>
	Diastolik basınçlar (mmHg)	D1  82.3±5.7	D2  82.7±6.4	0.787
			D3  78.6±14.4	0.171
	Nabızlar (vuru/dakika)	N1  84.1±5.9	N2  81.6±6.2	0.066
			N3  83.0±3.2	0.251

Şekil 7: Graplardaki olguların ağrı skorları.



İntrauterin lidokain uygulanan 2. grupta ağrı skorları diğer tüm gruplara göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Birinci grup ile 3. grup arasındaki fark ( $p = 0.057$ ) ve 3. grup ile 4. grup arasındaki farklar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.91$ ), (Tablo 9).

Tablo 9: Ağrı bakımından grupların karşılaştırılması.

KARŞILAŞTIRILAN GRUPLAR	P DEĞERLERİ
Grup 1-Grup 2	<b>p=0.004</b>
Grup 1-Grup 4	<b>p=0.004</b>
Grup 1-Grup 3	p=0.057
Grup 2-Grup 3	<b>p=0.015</b>
Grup 2-Grup 4	<b>p=0.008</b>
Grup 3-Grup 4	p=0.911

Ordinal regresyon analizinde ağrı skorunu etkileyebilecek prediktörler (menopozal durum, parite, endometrium kalınlığı, biopsi endikasyonu ve uygulanan anestezi tipi) incelendi. Bunlardan biopsi endikasyonu, endometrium kalınlığının <5 mm veya >5 mm olması ve kullanılan anestezi tipi ağrı skorunu etkileyen faktörlerdi. Bu faktörler ağrı skorunun “0- Hiç ağrı yok” , “1,2,3- Hafif, orta, şiddetli ağrı” ve “4,5- Çok şiddetli, dayanılmaz ağrı” olmasını etkilemektedir. Ancak ağrı skoru 1-3 olanlar arasında herhangi bir belirleyici rol oynamamaktaydı.

Bu regresyon analizinde prediktörlerin ayırdığı bu gruplar klinik açıdan da anlamlıdır; bu faktörlere göre hastanın “hiç ağrısı olmaması” ya da “çok şiddetli dayanılmaz ağrısı” olup olmayacağı belirlenecektir.

Endikasyonlardan menorajinin olması ağrı skorunu arttıran bir faktördür (p=0.02). Paraservikal blok ve intrauterin lidokain uygulaması ağrı skorunu önemli derecede azaltan (p<0.0001) faktörlerdir. Endometriumun 5 mm’den kalın olması ise ağrı skorunu arttıran (p=0.03) bir faktördür.

Olgular biopsi işleminden 1 saat sonra analjezi ihtiyacı olup olmaması bakımından incelendiğinde 1. grupta 2 hastanın, 2. grupta 0 hastanın, 3. grupta 5 hastanın ve 4. grupta ise 2 hastanın “herhangi bir analjezik” talebi olduğu görülmektedir. Tüm olgular arasında 9 (%7.5) hastanın analjezi talebi olurken, 111 (%92.5) hastanın herhangi bir analjezik talebi olmamıştır. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise analjezi talebi olması bakımından istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Tablo 10’da işlemden 1 saat sonra analjezi talebi olan ve olmayan hastaların gruplardaki dağılımı gösterilmiştir.

Gravida ile ağrı skoru (p=0.31) ve parite ile ağrı skoru (p=0.50) arasında bir ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Her ikisi de anlamlı bulunmadı (p>0.05).

**Tablo 10:** İşlemden 1 saat sonra analjezi talebi olması bakımından gruplardaki dağılım

Gruplar	Analjezik İhtiyacı		n (%)
	İhtiyaç var (%)	İhtiyaç Yok (%)	
1. grup	2 (6.7)	28 (93.3)	30 (100)
2. grup	0 ( 0)	30 (100)	30 (100)
3. grup	5 (16.7)	25 (83.3)	30 (100)
4. grup	2 ( 6.7)	28 (93.3)	30 (100)
<b>Toplam</b>	9 (7.5)	111 (92.5)	<b>120 (100)</b>

Olguların patoloji sonuçları Tablo 11’de gösterilmiştir. Çalışmada toplam 16 (%13) olguda Pipelle ile yeterli doku elde edilemedi.

**Tablo 11:** Olguların patoloji sonuçları

	1. grup n=30	2. grup n=30	3. grup n=30	4. grup n=30
1. İlaç etkisinde endometrium.....	3	1	2	2
2. İltihaplı nekrotik desidua.....	2	0	0	2
3. Proliferatif endometrium.....	4	6	9	10
4. Sekretuar endometrium.....	6	5	3	7
5. Basit atipisiz endometrial hiperplazi.....	0	1	0	1
6. İnkomplet mol.....	1	0	0	0
7. Disordered proliferatif endometrium.....	0	0	0	1
8. Atrofik endometrium.....	2	4	4	0
9. Mukoid materyal arasında ..... parçalanmış halde küçük endometrium	1	3	4	1
10. Kronik endometrit.....	3	4	6	0
11. Kan-fibrin-mukus.....	2	3	1	0
12. Materyal alınamadı.....	6	3	1	6
<b>Toplam.....</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>30</b>

## 9. TARTIŞMA

Birçok jinekolojik muayenede tanısal amaçla endometriumun incelenmesi gerekmektedir. Premenopozal ve perimenopozal dönemde anormal uterin kanama, postmenopozal kanama, ultrason ile tespit edilen endometrial lezyonların varlığı ve histerektomi öncesinde herhangi bir endometrial patolojinin ekarte edilmesi ihtiyacı endometriumun örneklenmesini gerektiren belli başlı durumlardır. Geleneksel olarak endometrium D&C yapılarak değerlendirilmiştir (59,107,106). D&C yıllarca sadece teşhis amaçlı değil aynı zamanda bilinen terapötik etkileri için de kullanılmış ve dünyanın birçok yerinde en sık kullanılan cerrahi prosedür haline gelmiştir (107).

D&C işlemi ameliyathane koşullarında ve genel anestezi altında yapılması önerilmekle birlikte genel olarak işlem paraservikal blok ile lokal anestezi altında uygulanmaktadır (108). Lokal anestezi uygulansa bile D&C kimi zaman hastaya ileri derecede rahatsızlık veren ağrılı bir işlem olabilmektedir. Ayrıca bu işlemin nadiren de olsa serviks laserasyonları, internal os yırtıkları, hemoraji, enfeksiyon ve perforasyon gibi komplikasyonları olabilmektedir (37).

1950'lerin sonlarına kadar yaygın kabul gören D/C, "kanıta-dayalı-tıp" bilinci oluşmaya başladıktan sonra sorgulanmaya başlanmıştır. Bu yöntemin tanı ve tedavideki yetersizliği, maliyetinin ve az da olsa komplikasyonlarının olması ve hastalar tarafından kabul edilebilirliğindeki sorunlar, pek çok araştırmacıyı alternatif metotların bulunması çabalarına itmiş ve son 30 yılda birçok yeni teknik geliştirilmiştir (111,112,113,114,115,116). Artık günümüzde jinekoloji pratiğinde daha az invaziv olan ve anestezi gerektirmeyen ofis yöntemler standart hale gelmeye başlamıştır (107). Pipelle bu yöntemlerin en popüler olanıdır. Pipelle ile biopsi dilatasyon gerektirmeyen, nispeten ağrısız, morbiditesi düşük ve kanserdeki sensitivitesi %97.5 olan bir yöntemdir (117). Çalışmamızda endometrial biopsi alımında pipelle'i tercih ettik. Çünkü pek çok çalışmada pipelle'in daha az ağrıya neden olması, maliyetinin düşüklüğü, taşınabilirliği ve periferal kullanım için uygunluğu nedeniyle tercih edildiği bildirilmiştir.

Pipelle ile endometrial biopside paraservikal blok, intrauterin lidokain ve etodolak uygulamalarının ağrıyı azaltmadaki etkinliklerini birbirleriyle ve herhangi bir anestezi/analjezi yönteminin uygulanmadığı 4. grupta karşılaştırdığımız bu çalışmamızda; ağrı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı.

İntrauterin lidokain uyguladığımız grupta ağrı skorları diğer 3 gruptaki ağrı skorlarından belirgin olarak daha düşük bulundu. Paraservikal blok uygulanan grupta hiçbir yöntem uygulanmayan 4. gruba göre daha etkin şekilde anestezi sağlandı ve ağrı skorları paraservikal blok grubunda daha düşük bulundu. İşlemden 1 saat önce oral olarak etodolak verilen gruptaki ağrı skorları ise hiçbir yöntem uygulanmayan gruptaki ağrı skorları ile benzerdi. Pipelle her ne kadar ağrısız bir işlem olarak tanımlansa da Trolice ve arkadaşlarının çalışmalarında da anestezi uygulanmadığında hastaların bu işlem sırasında genellikle orta şiddette ağrı duydukları bildirilmiştir (6). Hastaların duydukları ağrı bakımından pipelle ve konvansiyonel D&C'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise pipelle ile biopsi sırasında herhangi bir medikasyon uygulanmamış, konvansiyonel D&C uygulanacak hastalar ise intravenöz Dolo-adomon (noramidzofen 2.5 m+adomon 25 mg) medikasyonu ve jetokain ampul ile paraservikal blok yapılmasına rağmen pipelle uygulanan gruptan anlamlı derecede daha fazla ağrı duymuşlardır (118). İntrauterin anestezi son yıllarda bazı araştırmacılar tarafından farklı jinekolojik müdahalelerde denenilen ve etkinliğine dair farklı sonuçlar rapor edilen bir yöntemdir. Güney ve arkadaşları 2006 yılında yayınlanan bir çalışmalarında intrauterin lidokainin “kayıp RİA” yı çıkartmada etkili bir anestezi yöntemi olabileceğini belirtmişlerdir (119). Edelman ve arkadaşları'nın 40 hasta ile yaptıkları çalışmalarında birinci trimester elektif abortuslarında standart paraservikal blok yapıldıktan sonra endometrial kaviteye %4'lük 5 ml lidokain verilerek servikal dilatasyon ve aspirasyon yöntemiyle küretaj yapıldığında plaseboya göre anlamlı derecede ağrıyı azalttığı ifade edilmektedir (120). Bu çalışmaların planı bizim çalışmamızdan farklı olmakla birlikte intrauterin anestezi uygulamasının birçok jinekolojik prosedürde ağrıyı azalttığını göstermeleri bakımından dikkat çekicidir.

İntrauterin topikal anesteziye dair literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcut olup çalışmaların çoğunda intrauterin anestezinin ya tek başına histeroskopide veya histeroskopi ile kombine edilmiş endometrial biopsi alınmasında etkinliği araştırılmıştır (80,84,85,117,122). Endometrial biopsi ile histeroskopinin birlikte yapılması tek başına biopsi alınmasına göre daha invaziv ve potansiyel olarak daha fazla rahatsızlık verici bir prosedürdür. Çünkü histeroskopi sırasında uterusun distansiyonu da söz konusudur ki bu esnada duyulan ağrı ve rahatsızlık topikal anesteziye daha az yanıt verir (85). Sadece endometrial biopsi alınmasının histeroskopiye göre daha basit ve daha az ağrıya neden olacağı göz önünde bulundurulursa bu çalışmalara dayanarak intrauterin lidokainin

endometrial biopside de ağrıyı kesmesi beklenir. Nitekim bizim çalışmamızda da bu anestezi yöntemi etkin bulundu.

Cicinelli ve arkadaşlarının iki ayrı çalışmasında; postmenopozal hastalarda intrauterin anestezinin diagnostik histeroskopi ve endometrial biopside ağrıyı azaltmadaki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmaların ilkinde (121) plaseboyla intrauterin anestezi arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamış ancak daha fazla sayıda olguyu içeren ikinci çalışmada ise intrauterin anestezi uygulamasının plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha etkin anestezi sağladığı saptanmıştır (85). Hasta grubumuzda hem premenopozal hem de postmenopozal hastalar bulunmakla birlikte Cicinelli ve ark.nın ikinci çalışması bizim çalışmamızın sonucunu desteklemektedir.

Zupi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; çalışmamızın sonucuyla benzer şekilde intrauterin olarak uygulanan 5 ml %2'lik mepivakainin histeroskopi sırasında alınan endometrial biopside ağrıyı etkin biçimde azalttığı rapor edilmiştir (84).

Lau ve arkadaşları iki ayrı çalışmada ise histeroskopi ve endometrial biopside ağrıyı azaltmada paraservikal blok ve intrauterin anestezinin her ikisinin de plaseboya göre etkin olmadığı bulunmuştur (80,122).

Çalışmamızla benzer şekilde Chanrachakul ve arkadaşları da intrauterin lidokainin fraksiyone küretajda komplikasyonlara yol açmadan ağrıyı azalttığını bildirmişlerdir (82).

Endometrial biopsi alınmasında intrauterin lidokain uygulamasının etkinliğini araştıran literatürdeki ilk çalışma Trolice ve arkadaşlarına aittir. Trolice ve arkadaşları pipelle ile biopsi alınması sırasında intrauterin lidokain kullanımının ağrıyı dindirmede kullanılabilir basit ve etkin bir yöntem olduğunu ileri sürmüşler ve çalışmada 41 premenopozal ve postmenopozal hastaya intrauterin olarak 5 ml %2' lik lidokain ya da plasebo olarak salin uygulayarak hastaların işlem sırasında duydukları ağrı 20 cm lik VAS ile değerlendirmişlerdir. Lidokain grubundaki hastaların ağrı skorları plasebo grubundakilere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (6). Trolice ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların demografik özellikleri, endometrial biopsi sırasındaki ağrıyı araştırmış olmaları, intrauterin 5 ml %2 lidokain kullanmaları ve de sonuçları bakımından çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak kullandıkları ağrı değerlendirme skalası bakımından farklılık göstermektedir. Çalışmamızda farklı sosyo-kültürel düzeydeki olguların yer alması göz önünde bulundurulduğunda, tüm hastalara kolayca uygulanabilen 6 Kelimelik Sözel Ağrı Skalası (6 Point Verbal Rating Scale)'nın

kullanılması farklılığın göstergesidir. “6 kelime VRS”, NRS (Numeric Rating Scale)’nin sözel versiyonudur. NRS diğer ağrı ölçüm yöntemleri ile pozitif korelasyon gösteren bir skaladır ve subjektif ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde sık kullanılan basit bir yöntemdir (105). Bu özellikleri nedeniyle çalışmamızda bu skalayı tercih ettik.

Nagele ve arkadaşları çalışmalarında mefenamik asitin ofis histeroskopi işleminden sonra duyulan ağrıyı anlamlı derecede azalttığını, ancak işlem esnasında duyulan ağrıyı azaltmada yetersiz kaldığını belirtmişlerdir (123). Prostaglandin sentez inhibitörleri olan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların teorik olarak endometrial biopsinin neden olacağı krampları önlemesi beklenir. Çalışmamızda işlemden 1 saat önce verdiğimiz nonsteroidal antiinflamatuvar ilacın işlem sırasındaki ağrıyı azaltmadığını gördük. Çalışmamızda gruplar işlemden sonra analjezi ihtiyacı olması bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Anlamlı olmamakla birlikte en fazla analjezi talebi olan grup etodolak grubuydu. Ancak vaka sayılarının az olması nedeniyle bu konuyla ilgili kesin yorum yapabilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda anestezi yöntemleri kombine edilmeyerek tek tek uygulandı ve tek başına nonsteroidal antiinflamatuvar tablet kullanımının pipelle ile biopsi alınmasında yeterli analjezi sağlamadığı görüldü. Herhangi bir yöntem uygulanmayan grup ile etodolak tablet uygulanan grupta ağrı skorları benzer bulundu.

Yöntemlerin tek tek kullanımlarıyla ağrıyı azaltmada her zaman tatmin edici sonuçlar elde edilememesi nedeniyle bazı çalışmalarda intrauterin anestezi, paraservikal blok ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar farklı şekillerde kombine edilerek anestetik etki artırılmaya çalışılmıştır. Örneğin Suprpto ve Reed’in çalışmasında bir grup hastada 1. trimester elektif abortusu için işlemden 1-2 saat önce 550 mg naproksen sodyum verilmiş ve daha sonra %1 lidokain ile paraservikal blok yapılarak aspirasyon yöntemi ile küretaj gerçekleştirilmiştir. Hastalara küretaj sırasında, küretajdan 15 ve 30 dakika sonra duydukları ağrının şiddeti sorularak sonuçları plasebo verilen ve herhangi bir ilaç kullanılmayan diğer iki grupta karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda naproksen sodyum alan hasta grubunda ağrı skorları her üç değerlendirmede de diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (123). Bu çalışmada paraservikal bloka eklenen nonsteroidal antiinflamatuvar tabletin ağrının azaltılmasına anlamlı ölçüde katkı sağladığı gösterilmiştir.

Rattanachaiyanant ve arkadaşları fraksiyone küretaj yaptıkları hastalarda

paraservikal blok tekniği ile paraservial blok ve intrauterin lidokain anestezisinin birlikte kullanımını karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda sonuçlarımızla benzer şekilde intrauterin anestezinin ağrıyı yan etkilerde artışa neden olmadan azalttığı rapor edilmiştir (81).

Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında ise intrauterin lidokain ve oral naproksen sodyumun pipelle ile endometrial biopsi sırasında duyulan ağrıyı azaltmadaki etkinlikleri birbirleriyle ve bunların kombine kullanımıyla karşılaştırılmıştır. Kırk kişiiden oluşan 4 gruba intrauterin olarak verilen 5 ml %2'lik lidokain veya 5 ml saline ilaveten 550 mg naproksen sodyum tablet veya plasebo tablet verilmiştir. Pipelle ile biopsi alındıktan sonra hastaların duyduğu ağrı 10 cm'lik vizuel analog skala ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda, işlemden 1 saat önce oral olarak verilen naproksen sodyum ile kombine edilmiş intrauterin lidokain uygulamasının pipelle ile biopsi alınmasına bağlı ağrıyı istatistiksel olarak anlamlı lde azalttığı saptanmıştır. Naproksen sodyum ve intrauterin lidokain ayrı ayrı uygulandıklarında her birisi ağrıyı plaseboya göre eşit, ancak istatistiksel olarak anlam ifade etmeyecek şekilde azaltmıştır. Fakat ikisi birden uygulandığında plaseboya göre ve her birinin tek olarak uygulanmasına göre ağrıyı istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaltmıştır (5).

Çalışmamızda daha önce denenmiş olan naproksen sodyumu kullanmak yerine yine bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç olan ve naproksenle benzer derecede etkinliği olan ancak daha önce hiç kullanılmayan etodolak'ın pipelle ile endometrial biopsi alınması sırasında ağrıyı azaltmadaki etkinliğini araştırmak istedik. Çalışmamızda kullanılan NSAİİ'nin farklı olduğu göz önünde bulundurulmak koşulu ile işlemden 1 saat önce NSAİİ verilen grup ile herhangi bir anestezi ya da analjezik yöntemin uygulanmadığı kontrol grubu arasında ağrı skorları bakımından anlamlı bir fark saptamadık. Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında da naproxen grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine bu çalışmada bulgularımızdan farklı olarak tek başına intrauterin lidokain uygulaması plasebo veya naproksen sodyum verilmesine göre etkin bulunmamıştır. Fakat alışmamızda aynı dozlarda uyguladığımız intrauterin lidokainin paraservikal blok ve etodolaka göre belirgin bir biçimde anestezi sağladığı saptandı.

Intrauterin lidokain uygulaması basit, paraservikal blokta olduğu gibi uygulama sırasında ağrıya neden olmayan, kısa sürede uygulanabilen ve olumsuz etkileri olmayan nispeten yeni bir yöntemdir. Bir dezavantajı lidokainin kavite içine verildikten sonra

kateter serviksten çıkarılmadan en az 3 dakika beklenmesi zorunluluğu olabilir. Ancak, paraservikal blokta da ilaç verildikten sonra yine en az 3 dakika beklenmektedir. Ayrıca ağrıyı azaltmadaki etkinlik zaman faktörünün önüne geçmelidir. İntrauterin lidokain, paraservikal bloktaki damar içi enjeksiyon veya vazovagal reaksiyon risklerini taşımamaktadır. İntrauterin lidokainin diğer ağrılı jinekolojik-obstetrik müdahalelerde kullanılabileceğini gösterecek daha fazla sayıda hastayı içeren geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Yöntem rutin olarak kullanılmaya başlamadan önce olası komplikasyonları bakımından araştırılmalıdır.

Zupi ve arkadaşlarının çalışmasında intrauterin anestezi grubunda vazovagal reaksiyon görülmezken plasebo grubundaki 2 olguda vazovagal reaksiyon görülmüştür (84). Cicinelli ve arkadaşlarının postmenopozal hastalarda intrauterin anestezi uyguladığı iki ayrı çalışmada da vazovagal reaksiyon sıklığı plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az görülmüştür (85,121). Histeroskopi ve endometrial biopside paraservikal blok ile plasebonun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise paraservikal blokun bradikardi ve hipotansiyon riski taşıdığı sonucuna varılmıştır (122).

Bulgularımızın analizi sonucunda nabız ve tansiyon ölçümleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca ölçüm zamanları arasında da (işlem öncesi, işlem esnası ve işlem sonrası ölçümler) anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda hastalar biopsi alındıktan sonra 1 saat boyunca müşahade altında tutuldu ve bu gözlem süresi içerisinde hiçbir hastada baş dönmesi, uyuşukluk hissi, bayılma hissi, bradikardi, çarpıntı, terleme bulantı veya kusma gibi etkiler görülmedi. Hiçbir hastanın sistolik kan basıncında bazal ölçümün %20'sinden fazla düşme görülmedi. Sistolik kan basıncı ortalamaları ve ortalama nabız değerleri bakımından çalışma grupları arasında sadece istatistiksel olarak anlamlı bulunan değerler fizyolojik sınırlar içerisinde kaldığından dolayı klinik bir önem taşımadığını düşündük.

Sonuç olarak; intrauterin lidokain anestezisi pipelle ile endometrial örneklemede ciddi komplikasyonlara yol açmadan yeterli anestezi sağlayabilen, uygulanması ağrısız ve kolay uygulanabilir bir anestezi yöntemidir. İntrauterin lidokain anestezisi kadın-doğum pratiğinin vazgeçilmezi olan endometrial örnekleme başta olmak üzere diğer jinekolojik-obstetrik müdahalelerde de güvenle kullanılabilecek etkin bir yöntem olabilir. Bu konuda daha bilimsel verilere ulaşmak için daha çok sayıda olgu ile yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu tartışılmazdır.

## 10. SONUÇ

1. Pipelle ile endometrial biopsi alınmasında işlemden 1 saat önce etodolak tablet verilmesi ile herhangi bir yöntem uygulanmaması arasında fark yoktur.
2. Prilokain ile paraservikal blok uygulanarak endometrial biopsi alınmasında herhangi bir yöntem uygulanmamasına göre ağrıyı anlamlı şekilde azaltmaktadır.
3. İntrauterin lidokain uygulaması pipelle ile endometrial biopside paraservikal bloktan daha etkin biçimde ağrıyı azaltmaktadır.
4. İntrauterin lidokain, paraservikal blok ve biopsiden 1 saat önce verilen oral etodolak tablet pipelle ile biopsi alınması sırasında ve biopsi işleminden sonraki 1 saat boyunca hiçbir komplikasyona yol açmamıştır.
5. Hastaların işlem öncesinde, işlem sırasında ve işlem sonrasında ölçülen kan basınçları ve nabızları arasındaki değişimler fizyolojik sınırlar içinde kalmıştır.
6. Endometrial biopsi endikasyonu, biopsi öncesinde endometriumun 5 mm'den ince veya kalın olması ve uygulanan anestezi ya da analjezi metodu ağrı skorunu belirleyen faktörlerdir.
7. Endometriumun 5 mm'den kalın olması ve biopsi endikasyonunun menoraji olması durumunda ağrı skorları artmaktadır.

## 11. KAYNAKLAR

1. Baruch B.G., Seidman D.S., Schiff E., Moran O., Menczer J.: Outpatient endometrial sampling with the pipelle curette. *Gynecol Obstet Invest.*; 37:260-262, 1994.
2. Batool T., Reginal P.W., Hughes J.H.: Outpatient pipelle endometrial biopsy in the investigation of postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.*; 101:545-546, 1994.
3. Brumsted J.R., Riddick D.H.: Menstruation and Disorders of Menstrual Function, In "Danforth's Obstetrics and Gynecology" Eds. J.R. Scott, P.J. Disaina, C.B. Hammond, W.N. Spellacy, 7th edition, 665-679, JB Lippincott Company, Pennsylvania, 1994.
4. Dijkhuizen F.P., Mol B.W., Brölmann H.A., Heintz A.P.: The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis, *Cancer*; 89(8):1765-72, 2000.
5. Doğan E., Celiloğlu M., Sarihan E., Demir A.: Anesthetic effect of intrauterine lidocaine plus naproxen sodium in endometrial biopsy, *Obstet Gynecol*; 103(2):347-51, 2004.
6. Trolice M.P., Fisburne C. Jr., McGrady S.: Anesthetic efficacy of intrauterine lidocaine for endometrial biopsy: a randomized double-masked trial, *Obstet Gynecol.*; 95(3):345-7, 2000.
7. Moore K.L., Agur A.M.R.: *Temel Klinik Anatomi. 2. baskı*, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006.
8. Tekdemir İ., Ersoy M., Erdemoğlu E.: Kadın Genital Sisteminin Anatomisi, In "Klinikte Obstetrik ve Jinekoloji" Eds. M.N. Çiçek, M.T. Mungan, 1. Baskı, 9-26, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006.
9. Taner D.: *Fonksiyonel Nöroanatomi, Birinci Baskı*, METU Press, Alp Ofset Matbaacılık, Ankara, 1998.
10. Arıncı K.: *Anatomi. 2. Cilt, Birinci Baskı*, Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.
11. Seski J.C., Diokno A.C.: Bladder dysfunction after radical abdominal hysterectomy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 128:643-651, 1979.

12. Kumru S.: Anormal Uterin Kanamalar, In “Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi” Ed.M.N. Çiçek, C. Akyürek,Ç. Çelik, A. Haberal, 1.Baskı, 1561-1570, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006.
13. Vasilenko P., Kraicer P.F., Kaplan R., deMasi A., Freed N.: A new and simple method of measuring menstrual blood loss, J Reprod Med.; 3:293-7,1988.
14. Van Eijkeren M.A., Christiaens G.C., Sixma J.J., Haspels A.A.: Menorrhagia: a review. Obstet Gynecol Surv.; 6:421-9,1989.
15. Paul F. and Brenner M.D.: Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding, Am J Obstet Gynecol.; 175:766-9,1996.
16. Atasü T., Şahmay S.: Disfonksiyonel uterus kanamaları, In “Jinekoloji (Kadın Hastalıkları)” Ed. T. Atasü, S. Şahmay, 453-63, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
17. Namavar Jahromi B., Parsanezhad M.E., Ghane-Shirazi R.: Female genital tuberculosis and infertility. Int J Gynaecol Obstet.; 3:269-72, 2001.
18. Boers K.E., Sastrowijoto P.H., Elzakker van E.P., Hermans M.P.: Schistosomiasis of the uterus in a patient with dysmenorrhoea and menorrhagia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.; 1:106-8, 2003.
19. Ferenczy A.: Pathophysiology of endometrial bleeding. Maturitas; 1:1-14, 2003.
20. Strickler R.C.: Dysfunctional uterine bleeding in ovulatory women. Postgrad. Med.; 77:241, 1985.
21. Şahmay S.: Disfonksiyonel Uterin Kanamalar, In “Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite” Ed. E. Ertüngealp, 85-93, Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 1995.
22. Cameron I.T.: Dysfunctional uterine bleeding. Baillieres Clin Obstet Gynaecol.; 2:315-27, 1989.
23. Şahmay S., Arvas M., Aydınlı K., Yedigöz V., Erel T., Atasü T.: Korpus luteum kanamalarının değerlendirilmesi. Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüşler;1-25,1990.
24. Casey M.L., MacDonald P.C.: The endothelin-parathyroid hormone-related protein vasoactive peptide system in human endometrium: modulation by transforming growth factor-beta. Hum Reprod.; 11 Suppl 2:62-82, 1996.
25. Foley M.E., Griffin B.D., Zuzel M, Aparicio S.R., Bradbury K., Bird C.C., Clayton J.K., Jenkins D.M., Scott J.S., Rajah S.M., McNichol G.P.: Heparin-like activity in uterine fluid. Br Med J.; 6133:322-24, 1978.

26. Minjares D.A. ve Brashaw K.D.: Abnormal uterine bleeding in long clinics of North American Adolescent Gynecology., Saunders, Philadelphia; 63-78, 2000.
27. Scott S.M.: Managing abnormal bleeding in adolescents. *Obs Mgt.*; 85-96, 2000.
28. Glueck C.J., Wang P., Fontaine R., Tracy T., Sieve-Smith L.: Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91 %) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism*; 4:511-9, 1999.
29. Speroff L., Glass R. and Kase N.: Dysfunctional uterine bleeding. In "Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility" Ed. L. Speroff, R. Glass, G. Kase, 6th edition, 573-593, Lippincott-Williams&Wilkins., Baltimore, 1999.
30. Long C.A.: Evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol.*; 2:784-6, 1996.
31. Fahri D.C., Nosanchuk J., Silverberg S.G.: Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol.*; 68:741-5, 1986.
32. Butler W.J.: Normal and Abnormal Uterine Bleeding, In "Te Linde's Operative Gynecology" Ed. J.A. Rock, H.W. Jones III, 9 th Ed., 476-477, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2003.
33. Aksel S., Jones G.S.: Etiology and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol.*; 44:1, 1974.
34. Chambers T.J. and S.K.: Endometrial sampling When?, Where?, Why?, with What?, *Clin Obstet Gynecol.*; 35:1,28, 1992.
35. Grimes D.A.: Diagnostic dilatation and curettage: A Reappraisal, *Am J Obstet Gynecol.*; 142(1):1-6, 1982.
36. Von-Gruenigen V.E., Karlen J.R.: Carcinoma of the endometrium, *Am Fam Physician*; 51(6):1531-41, 1995.
37. Kafkaslı A., Atmaca R.: Servikal Dilatasyon-Probe ve Fraksiyone Küretaj, In "Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi" Ed. H. Güner, 1. Baskı, 429-440, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005.
38. Swartz D.P., Butler W.J.: Normal and Abnormal Uterine Bleeding, In "Te Linde's Operative Gynecology" Eds. J.D. Thompson, J.A. Rock, 297-316, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992.

39. Ramsey S.P., Owen J.: Midtrimester Cervical Ripening and Labor Induction, In "Clinical Obstetrics and Gynecology" Eds. L.S. Ramos, I. Nigaard, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 495-512, 2000.
40. Yapar E.G., Şenöz S., Ürkütür M., Batioğlu S., Gökmen O.: Second trimester pregnancy termination including fetal death: Comparison of five different methods, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*; 69(2):97-102, 1996.
41. Sherman D.J., Frenkel E., Tovbin J., Arieli S., Caspi E., Bulkovsky I.: Ripening of the unfavorable cervix with extra-amniotic balloon catheter balloon: Clinical experience and review, *Obstet Gynecol Surv.*; 51:621-627, 1996.
42. Blum M.: Experience with the induction of second trimester abortion by extra-amniotic physiological saline infusion. Report of 127 cases, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*; 10:183-185, 1980.
43. James J., Preedicaly A., Seshadri L.: Use of the Foley catheter as a cervical ripening agent prior to induction of the labor. *Int J Gynaecol Obstet.*; 57:229-232, 1994.
44. Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Wears R.L., Delke I., Gaudier F.L.: Vaginal misoprostol for cervical ripening and labor induction: A meta-analysis, *Obstet Gynecol.*; 89:633-642, 1997.
45. Wing D.A., Jones M.M., Rahall A., Goodwin T.M., Paul R.H.: A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction, *Am J Obstet Gynecol.*; 172:1804-1810, 1995.
46. Smith C.V., Miller A., Livezey C.T.: Double-blind comparison of 2.5 and 5.0 mg of prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening. *J Reprod Med.*; 41:745-748, 1996.
47. Cyhu J.K., Strassner H.T.: Prostaglandin E2 for cervical ripening: A randomized comparison of cervidil versus prepidil, *Am J Obstet Gynecol.*; 177:606-611, 1997.
48. Norman J.E., Thong K.J., Baird D.T.: Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone, *Lancet*; 338:1233-1236, 1991.
49. Ramin K.D., Ogbum P.L.Jr., Danilenko-Dixon D., Ramsey P.S.: High-dose misoprostol for midgestation pregnancy interruption, *Am J Obstet Gynecol.*; 182:S137, 2000.

50. Sheepers H.C.J., Van Erp E.J.M., Van de Bergh A.S.: Use of misoprostol in first and second trimester abortion: A review, *Obstet Gynecol Surv.*; 54:592-600, 1999.
51. Mackenzie, Bibby J.G.: Critical assesment of dilatation and curettage in 1209 women, *Lancet*; 9:566-68, 1978.
52. Stock R.J., Kanbour F and A.: Prehisterectomy curettage. *Obstet Gynecol.*; 45(5):537-41, 1975.
53. Bettocchi S., Ceci O., Vcino M., Mareello F., Impedovo L.: Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage, *Fertil Steril.*; 75(4):803-805, 2001.
54. Epstein E., Ramirez A., Skoog L., Valentin L.: Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding, *Acta Obstet Gynecol Scand.*; 80(12):1231-1236, 2001.
55. Bunyavejchevin S., Triratanachat S., Kankeow K., Limpaphayom K.K.: Pipelle versus fractional curettage for the endometrial sampling in postmenopausal women, *J Med Assos Tai.*;84 Suppl 1:326-330, 2001.
56. Aydoğmuş S.: Perimenopozal menometrorajisi olan kadınlarda, transvajinal ultrasonografi ile ölçülen endometrium kalınlığının, pipelle ve probe küretaj ile yapılan endometrial örneklemenin histopatolojik sonuçlarıyla karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara, 1998.
57. Hill G.A., Helbert J.M., Parker R.A.: Comparison of late luteal phase endometrial biopsies using the Novak curette or Pipelle endometrial suction curette. *Obstet Gynecol.*; 73:443-45, 1989.
58. Brown F.H., Kammeyer S.E.: Office gynecologic procedures. *Primary Care*;13: 493-511, 1986.
59. Koonings P.P., Moyer D.L., Grimes D.A.: A randomized clinical trial comparing Pipelle and Tis-U-Trap for endometrial biopsy, *Obstet Gynecol.*; 75(2):293-5, 1990.
60. Tanrıverdi H.A., Barut A., Doğan Gün B., Kaya E.: Is Pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease? *Med Sci Monit.*; 10(6):CR271-274, 2004.
61. Rodriguez G., Yaqub N., King M.: A comparison of the Pipelle device and Vabra aspirator as measured by endometrial denudation in hysterectomy specimens: the pipelle samples significantly less of the endometrial surface than Vabra aspirator,

- Am J Gynecol.; 168:55-59, 1993.
62. Koonings P.P., Grimes D.A.: Endometrial sampling techniques for the office, Am Fam Physician; 40:207-10, 1989.
  63. Kaunitz A.M., Macieller A. et al.: Comparison of endometrial biopsy with the endometrial pipelle and Vabra aspirator, J Reprod Med.; 33:5,427-31, 1988.
  64. Wild R.A., Sanflipo J.S., Toledo A.A.: Endometrial biopsy in the investigation. J Reprod Med.; 31:954-57, 1986.
  65. Mateo S.H., Crespo M.G., Nova L.G.: Endometrial aspiration biopsy. Gynecol Obstet Nex.; 62:395-98, 1994.
  66. Larson D.M., Krawsz B.R., Johnson K.K., Broste S.K.: Comparison of the Z-sampler and Novak endometrial biopsy instruments for in-office diagnosis of endometrial cancer, Gynecol Oncol.; 54(1):64-67, 1994.
  67. Honore L.H., Cumming D.C., Fahmy N.: Significant difference in the frequency of out-of-phase endometrial biopsies depending on the use of the Novak curette or the flexible polypropylene endometrial biopsy cannula ('Pipelle'), Gynecol Obstet Invest.; 26(4):338-340, 1988.
  68. Lipscomb G.H., Lopatine S.M., Stovall T G., Ling F.W.: A randomized comparison of the Pipelle, Accurette, and Explora endometrial sampling devices, Am J Obstet Gynecol.; 170:591-594, 1994.
  69. Silver M.M., Miles P., Rosa C.: Comparison of Novak and Pipelle endometrial biopsy instruments, Obstet Gynecol.; 78:828-30, 1991.
  70. Yegül İ.: Ağrı ve Tedavisi, Yapım Matbaacılık, İzmir, 1993.
  71. Erdine S.: Sinir Blokları, 1. Baskı, Emre Matbaacılık, İstanbul, 1993.
  72. Raj P.P.: Ağrı Taksonomisi, Ağrı, Erdine S., 1. Baskı, 12-13, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000.
  73. Twycross R.G.: The Relief of Pain in far-advanced cancer, Reg. Anesth.; 5(3):2-11, 1980.
  74. Collins J.V.: Principles of Anesthesiology, 3rd Edition, Lea & Febiger. Malvern, Pennsylvania, 1993.
  75. Wall P.D., Melzack R.: Textbook of Pain, 3rd Edition, Churchill Livingstone, London, 1994.

76. Raj P.P.: Practical Management of Pain, 2nd Edition, Mosby Year Book, St.Louis, 1992.
77. Arıdoğan N., Vardar M.A.: Kronik Pelvik Ağrı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996.
78. Erdine S.: Ağrı Mekanizmaları, Ağrı, Erdine S., 1. Baskı, 27-28, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000.
79. Fishburne J.I.: Obstetrik Anestezi ve Analjezi, In “Danforth Obstetrik ve Jinekoloji” Eds. J.R. Scott, P.J. Disaia, C.B. Hammond, W.N. Spellacy, 7.Baskı, 129-145, YÜCE reklam/yayım/dağıtım a.ş, İstanbul, 1997.
80. Lau W.C., Tam W.H., Lo W.K., Yuen P.M.: A randomized double-blind placebo-controlled trial of transcervical intrauterine local anesthia in outpatient hysteroscopy. British Journal of Obstetrics and Gynaecology; 107:610-613, 2000.
81. Rattanachaiyanont M., Leerasiri P., Indhavivadhana S.: Effectiveness of intrauterine anesthesia for pain relief during fractional curettage. Obstetrics&Gynecology; 106(3):533-539, 2005.
82. Chanrachakul B., Liittanasombut P., O-Prasetsawat P.: Lidocaine versus plain saline for pain relief in fractional curettage: A randomized controlled trial. Obstetrics&Gynecology; 98(4):592-595, 2001.
83. Edelman A., Nichols M.D., Leclair C., Astley S., Shy K., Jensen J.T.: Intrauterine lidocaine infusion for pain management in first trimester abortions, Obstetris&Gynecology; 103(6):1267-72, 2004.
84. Zupi E., Luciano A.A., Valli E.,Marconi D., Maneschi F., Romanini C.: The use of topical anesthesia in diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy, Fertility and Sterility; 63(2):414-16, 1995.
85. Cicinelli E., Didonna T., Ambrosi G., Schonauer L.M., Fiore G., Matteo M.G.: Topical anesthesia for diagnostic hysteroscopy and endometrial biopsy in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled double-blind study. Br J Obstet Gynaecol.; 104(3):316-9, 1997.
86. Duman E.N.: Lokal Anestezikler, In “Postoperatif Analjezi” Ed. A. Yücel,1.Baskı, 61-68, Mavi Mermer Matbacılık Yayıncılık, İstanbul, 2004.
87. Kayaalp O.: Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-TAŞ, Ankara, 2002.

88. Covino B.G., Wildsmith J.A.W.: Clinical pharmacology of local anesthetic agents, In "Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain." Eds. M.J. Cousins, P.O. Bridenbaugh, 97-128, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.
89. Lynch D.: Geriatric Pain, In "Practical management of pain" Ed. P.P. Raj, 274-275, Mosby Inc, St.Louis Edition, 2000.
90. Özyalçın S.: Yaşlılarda ağrı, In "Ağrı" Ed. S. Erdine, 445-446, Nbel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002.
91. Uyar M.: Yaşlılarda Ağrı Değerlendirmesi, In "Yaşlılık Çağında Ağrı" Ed. N.S. Özyalçın, 39-49, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003.
92. Julia A., Balfour and Micaela M., Buckley T.: Etodolac. A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Use in Rheumatic Diseases and Pain States, *Drugs*; 42(2):274-299, 1991.
93. Lynch S., Brogden R.N.. Etodolac. A preliminary review of its pharmacodynamic activity and therapeutic use, *Drugs*; 31:288-300, 1986.
94. Erdine S., Ağrı ve Akılcı Analjezik Kullanımı El Kitabı, Türk Algoloji Derneği, 2000.
95. Troy S., Sanda M., Dressler D., Chiang S., Latts J.: The effect of food and antacid on etodolac bioavailability, Abstract 16547, *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 47: 192, 1990.
96. Chiang S, Ermer JC, Kraml M, Sanda M, Cohrad K. Steady-state dose-proportionality of etodolac, Abstract 16546, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 47:192, 1990.
97. Kraml M., Cosyns L., Hicks D.R., Simon J., Mullane J.F. et al.: Bioavailability studies with etodolac in dogs and man, *Biopharmaceutics and Drug Disposition*; 5(1):63-74, 1984.
98. Cayen M.N., Kraml M., Ferdinandi E.S., Greselin E., Dvornik D.: The metabolic disposition of etodolac in rats, dogs, and man, *Drug Metabolism Reviews*; 12(2):339-362, 1981.
99. Ferdinandi E.S., Sehgal S.N., Demerson C.A., Dubuc J., Zilber J. et al.: Disposition and biotransformation of 14-C-etodolac in man, *Xenobiotica*; 16(2):153-166, 1986.
100. Kraml M., Hicks D.R., McKean M., Panagides J., Furst J.: The pharmacokinetics

- of etodolac in serum and synovial fluid of patients with arthritis; *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 43(5): 571-576, 1988.
101. Brater D.C., Lasseter K.C.: Profile of etodolac: pharmacokinetic evaluation in special populations, *Clinical Rheumatology*; 8(1):25-35, 1989.
  102. Ateş B.: Etodolak ve Tenoksikam'ın Karaciğer Fonksiyonu Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması, *Uzmanlık Tezi*, Diyarbakır, 2002.
  103. Benhamau C.L.: Large scale-open trials with etodolac (Lodine) in France: an assesment of safety, *Rheumatol Int.* 10(Suppl.):29-34,1990.
  104. Schattenkirchner M.: An updated safety profile of etodolac in several thousand patients, *European Journal of Rheumatology and Inflammation*;10:56-65, 1990.
  105. Tulunay M., Tulunay F.C.: Ağrının Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümleri, In "Ağrı" Ed. S. Erdine, 1. Baskı, 95-101, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000.
  106. Uyar M.: Postoperatif Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümü, In "Postoperatif Analjezi" Ed. A. Yücel, 1. Baskı, 27-37, Mavi Mermer Matbacılık Yayıncılık, İstanbul, 2004.
  107. Cooper J., Erickson M.: Endometrial sampling techniques in the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Amer.*; 27:235-43, 2000.
  108. Seemark C.J.: The demise of the D&C, *Journal of The Royal Society of Medicine*; 91(2):76-9, 1998.
  109. Ong S., Duffy T., Lenehan P., Murphy J.: Endometrial pipelle biopsy compared to conventional dilatation and curettage, *Irish J Med Sci.*; 166:47-9,1997.
  110. Yalçınkaya T.: Endometrium neoplazilerinin saptanmasında USG, Ca 125 ve Pipelle biopsisine dayalı üçlü tarama protokolünün değerlendirilmesi, *Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 1999.
  111. Greeg R.H.: The praxeology of the office dilatation and curettage, *Am J Obstet Gynecol.*; 140:179-183, 1981.
  112. Grimes D.A.: Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal, *Am J Obstet Gynecol.*; 142(1):1-6, 1982.
  113. Hofmeister F.J.: Endometrial biopsy: another look, *Am J Obstet Gynecol.*; 118(6):773-7, 1974.
  114. Long C.A., Gast M.J.: Menorrhagia, *Obstet Gynecol Clin Nort America*; 17:343-59, 1990.

115. Sandmire H.F., Austin S.D.: Curettage as an Office procedure, *Am J Obstet Gynecol.*; 119:82-85, 1974.
116. Smith J.J., Schulman H.: Current dilatation and curettage practice: A need for revision, *Obstet Gynecol.*; 65:516-518, 1985.
117. Jaber R.: Detection of screening for endometrial cancer. *J Fam Pract.*; 26:67-72, 1988.
118. Bayraktar E.: Anormal uterin kanamalı olgularda Pipelle ile konvansiyonel D&C'nin karşılaştırılması, *Uzmanlık Tezi*, Ankara, 1995.
119. Güney M., Oral B., Mungan T.: Efficacy of intrauterine lidocaine for removal of a "lost" intrauterine device: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.*; 108(1):119-23, 2006.
120. Edelman A., Nichols M.D., Leclair C., Jensen T.: Four percent intrauterine lidocaine infusion for pain management in first trimester abortions, *Obstetrics&Gynecology*; 107(2):269-75, 2006.
121. Cicinelli E., Didonna T., Fiore G., Parisi C., Matteo M.G., Castrovilli G.: Topical anesthesia for hysteroscopy in postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.*; 4(1):9-12, 1996.
122. Lau W.C., TamW.H., Lo W.K., Yuen P.M.: Paracervical anaesthesia in outpatient hysteroscopy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 106:356-359, 1999.
123. Nagele F., Lockwood G., Magos A.: Randomized placebo controlled trial of mefenamic acid for premedication at outpatient hysteroscopy: a pilot study, *Br J Obstet Gynaecol.*; 104:842-844, 1997.
124. Suprpto K. Reed S.: Naproxen sodium for pain relief in first trimester abortion, *Am J Obstet Gynecol.*; 150(8):1000-1, 1984.

## 12. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Hatay'ın Reyhanlı ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Antakya'da tamamladıktan sonra 1994 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim. Burada 1 yıl İngilizce hazırlık da okuyarak 2001 yılında mezun oldum. Eylül 2001 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile geldiğim YYÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde araştırma görevlisi olarak mesleğime başladım ve halen bölümümde uzmanlık ön çalışmalarımı sürdürmekteyim.