

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**MEME CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA ROMBOİD İNTERKOSTAL BLOĞUNUN AKUT POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ VE KRONİK AĞRI İNSİDANSI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Belitsu Salgın**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. YAVUZ GÜRKAN**

**İSTANBUL-2024**



KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**MEME CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA ROMBOİD İNTERKOSTAL BLOĞUNUN AKUT POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ VE KRONİK AĞRI İNSİDANSI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Belitsu Salgın**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON**

**ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. YAVUZ GÜRKAN**

**İSTANBUL-2024**

**Meme Cerrahisi Geçiren Hastalarda Romboid İnterkostal Bloğunun  
Akut Postoperatif Ağrı Yönetimi ve Kronik Ağrı İnsidansı Üzerine  
Olan Etkilerinin Araştırılması**

**Belitsu Salgın**

Belitsu Salgın tarafından yapılmış olan bu çalışma, aşağıda yer alan jüri üyelerimiz tarafından Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

<b>Jüri Üyeleri:</b>	<b>Ünvan / Ad-Soyad:</b>	<b>İmza:</b>
<b>Başkan</b>	<b>Prof. Dr. Yavuz Gürkan</b>	_____
<b>Üye (Danışman)</b>	<b>Prof. Dr. Yavuz Gürkan</b>	_____
<b>Üye</b>	<b>Prof. Dr. Ömür Erçelen</b>	_____
<b>Üye</b>	<b>Prof. Dr. Nahit Çakar</b>	_____

**Tarih: 03.12.2024**

**ONAY**

Bu tez çalışması, 03.12.2024 tarihinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN**

**Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,**

**Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı**

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Belitsu Salgın

## TEŞEKKÜR SAYFASI

*Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimimde ve yetişmemde emeği olan ve eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN ve hocalarım Prof. Dr. Ömür ERÇELEN, Prof. Dr. Nahit ÇAKAR, Prof. Dr. Evren ŞENTÜRK, Doç. Dr. Kamil DARÇIN, Dr. Öğr. Görevlisi Mete MANİCİ ve Dr. Öğr. Görevlisi İrem ÖZDEMİR'e, özellikle tez çalışmam sırasında yardımlarını, tecrübelerini ve bilgilerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN ve kliniğimizin değerli istatistikçisi Dr. M. Selman SÖĞÜT'e teşekkür ederim.*

*Çalışma ve eğitim sürem boyunca sabırları, bilgileri ve yardımları ile bana destek olan kliniğimizin ve yoğun bakımın değerli uzman doktorlarına teşekkürü bir borç biliyor ve saygılarımı sunuyorum. Beraber çalışmaktan hep keyif duyduğum asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyeni değerli çalışma arkadaşlarıma, tüm ameliyathane ve yoğun bakım hemşire ekibine ve artık bir aile bildiğim bu çalışma ortamını sağlayan Koç Üniversitesi'ne teşekkürlerimi sunuyorum.*

*Tüm eğitimim boyunca arkamda duran ve bana inanan canım annem Taciser Salgın ve babam Gürsel Salgın'a ve Uğurlu ailesine, uzmanlık eğitimi sürecimi destekleriyle kolaylaştıran arkadaşlarıma ve son olarak da beni hep destekleyen Tarcan Recep Yılmaz ve köpeğim Kırpık'a sonsuz teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.*

Dr. Belitsu SALGIN

# ÖZET

Meme Cerrahisi Geçiren Hastalarda Romboid İnterkostal Bloğunun Akut Postoperatif Ağrı Yönetimi ve Kronik Ağrı İnsidansı Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması

Belitsu Salgın

Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D.

03.12.2024

**Giriş:** Kronik ağrı, meme cerrahisi sonrası sık görülen ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen bir komplikasyondur. Interfasyal plan blok tekniklerinden biri olan Romboid İnterkostal Blok (RIB), hem akut hem de kronik postoperatif ağrıyı azaltma potansiyeline sahiptir. Bu çalışma, mastektomi cerrahisi sonrası 3. ayda kronik ağrı prevalansı ve ilk 24 saatte akut ağrı kontrolü üzerindeki RIB etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

**Yöntem:** Prospektif, randomize ve kontrollü olarak tasarlanan bu çalışma, Koç Üniversitesi Hastanesi'nde etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi. Elektif mastektomi geçiren 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Kitle nedeniyle elektif meme cerrahisi planlanan hastalar, eşlik eden sentinel lenf nodu biyopsisi, aksiller lenf nodu diseksiyonu veya protez yerleştirme işlemleri fark etmeksizin çalışmaya dahil edildi. VKİ > 35, acil cerrahi, kanama diyatezi, astım, kronik böbrek yetmezliği, gebelik, laktasyon, kronik opioid kullanımı olan ve erkek hastalar dışlama kriterleri arasında yer aldı. Hastalar, genel anestezi öncesi RIB uygulanan grup ile standart genel anestezi altında ameliyat edilen kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Birincil sonlanım noktası, 3. ayda kronik ağrı prevalansıydı. İkincil sonlanım noktaları arasında akut ağrı skorları, toplam opioid tüketimi, opioid yan etkileri ve kronik ağrının fiziksel, sosyal ve psikolojik etkileri değerlendirildi.

**Bulgular:** RIB grubunda 3. ayda kronik ağrı prevalansı (%23,2), kontrol grubuna kıyasla (%62,8) anlamlı derecede düşük bulundu ( $p < 0.001$ ). İlk 24 saatteki opioid tüketimi de RIB grubunda daha düşüktü (6,5 mg vs. 8,5 mg,  $p = 0.019$ ). Akut ağrı skorları ve opioid yan etkileri gruplar arasında benzerdi.

**Sonuç:** RIB, kronik ağrı prevalansını ve opioid tüketimini anlamlı derecede azaltarak meme cerrahisi sonrası hasta sonuçlarını iyileştiren etkili bir analjezi yöntemi olarak desteklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** mastektomi, kronik ağrı, rejyonel anestezi

## ABSTRACT

Study of the Effects of Rhomboid Intercostal Block on Acute Postoperative Pain Management and Chronic Pain Incidence in Patients Undergoing Oncologic Breast Surgery

Belitsu Salgin

Department of Anesthesiology and Reanimation

12.03.2024

**Introduction:** Chronic pain is a frequent and debilitating complication following breast surgery. The Rhomboid Intercostal Block (RIB), a regional anesthesia technique, has been proposed to reduce both acute and chronic postoperative pain. This study aimed to evaluate the effects of RIB on chronic pain prevalence at 3 months and acute pain control within the first 24 hours after mastectomy surgery.

**Methods:** This prospective, randomized, controlled trial was conducted at Koç University Hospital following ethics committee approval. Ninety patients undergoing elective mastectomy surgery were included. Inclusion criteria involved patients undergoing any elective breast surgery due to a mass, regardless of additional procedures like sentinel lymph node biopsy, axillary lymph node dissection, or implant placement. Exclusion criteria included BMI > 35, emergency cases, bleeding diathesis, asthma, chronic kidney failure, pregnancy, lactation, chronic opioid use, and male patients. Participants were randomized into two groups: the RIB group received a rhomboid intercostal block before surgery, while the control group underwent surgery under standard general anesthesia. The primary outcome was the prevalence of chronic pain at 3 months. Secondary outcomes included acute pain scores at 1, 6, 12, and 24 hours, total opioid consumption, opioid-related side effects, and the impact of chronic pain on physical, social, and psychological well-being.

**Results:** At 3 months, the RIB group had significantly lower chronic pain incidence (23.2% vs. 62.8%,  $p < 0.001$ ). Opioid consumption was also lower in the RIB group (6.5 vs. 8.5 mg morphine,  $p = 0.019$ ). Acute pain scores and opioid-related side effects were similar between groups.

**Conclusion:** RIB significantly reduces chronic pain prevalence and opioid consumption, supporting its use as part of multimodal analgesia strategies in breast surgery to improve patient outcomes.

**Keywords:** mastectomy, chronic pain, regional anesthesia

# İÇİNDEKİLER

Tez Onayı	ii
Beyan	iii
Teşekkür	iv
Özet	v
İngilizce Özet (Abstract)	vi
İçindekiler	vii
Tablo Listesi	x
Şekil Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	
2.1.1. Ağrı Tanımı .....	3
2.1.2. Ağrı Sınıflandırması .....	3
2.1.3. Ağrı Değerlendirme Yöntemleri .....	4
2.1.4. Ağrı Nörofizyolojisi .....	6
2.1.5. Ağrının Algılanması .....	8
2.1.6. Kronik Ağrı Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri.....	9
2.1.6.1. Sensitizasyon .....	9
2.1.6.2. Kortikal Modülasyon .....	10
2.1.6.3. Kronik Ağrıya Predispozan Faktörler .....	10
2.2. Lokal Anestezikler	
2.2.1. Mekanizması ve Farmakokinetiği .....	11
2.2.2. Bupivakain .....	12

2.2.2.1. Bupivakainin Yan Etkileri .....	13
2.2.3. Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi .....	13
2.2.4. LAST Yönetimi .....	14
2.3. Opioid Analjezikler	
2.3.1. Etki Mekanizması ve Farmakokinetiği .....	15
2.3.2. Yan Etki Profili .....	18
2.3.3. Morfin .....	18
2.4. Meme Kanseri Cerrahisi	
2.4.1. Meme Dokusu İnervasyonu .....	20
2.4.2. Meme Kitlelerinde Kullanılan Cerrahi Yöntemler .....	22
2.4.2.1. Meme Koruyucu Cerrahi .....	22
2.4.2.2. Cilt Koruyucu Mastektomi .....	22
2.4.2.3. Meme Başı Koruyucu Mastektomi .....	22
2.4.2.4. Basit Mastektomi .....	22
2.4.2.5. Modifiye Radikal Mastektomi .....	22
2.4.2.6. Diğer Girişimler .....	23
2.4.3. Meme Cerrahisinde Ağrı Yönetimi .....	23
2.4.4. Meme Cerrahisinde Kullanılan Rejyonel Yöntemler ....	24
2.4.4.1. Paravertebral Blok .....	24
2.4.4.2. PECS-2 Blok .....	24
2.4.4.3. Serratus Anterior Plan Bloğu .....	25
2.4.4.4. Erektör Spina Plan Bloğu .....	25
2.4.4.5. Romboid Interkostal Blok .....	25
2.4.4.6. Yara Yeri Lokal Anestezik İnfiltrasyonu .....	26
2.4.5. Meme Cerrahisinde Kronik Ağrı .....	26
2.4.5.1. Preoperatif Risk Faktörleri .....	26
2.4.5.2. İntraoperatif Risk Faktörleri .....	27

2.4.5.3. Postoperatif Risk Faktörleri .....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
3.1. Araştırmanın Amacı .....	28
3.2. Etik Bildirimi .....	28
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi .....	28
3.3.1. Dahil Etme Kriterleri .....	28
3.3.2. Dışlama Kriterleri .....	28
3.3.3. Örneklem Analizi .....	29
3.4. Araştırmanın Değişkenleri .....	29
3.4.1. Birincil Sonlanım Noktası .....	29
3.4.2. İkincil Sonlanım Noktaları .....	29
3.5. Veri Toplama Araçları .....	29
3.6. Araştırma Planı .....	30
3.6.1. Genel Anestezi Prosedürü .....	30
3.6.2. Analjezi Prosedürü .....	31
3.6.2.1. Romboid Interkostal Blok Uygulaması .....	32
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi .....	33
4. BULGULAR .....	34
5. TARTIŞMA .....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	51
KAYNAKLAR .....	52
EKLER	
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
3.ay ağrı anketi	
Etik Kurul Onayı	

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1:</b> Sinir liflerinin sınıflandırması ve özellikleri	7
<b>Tablo 2.2:</b> LA etki süreleri ve önerilen maksimum dozları.	15
<b>Tablo 1.3:</b> Sık kullanılan opioidlerin kullanım, metabolizma ve atılım türleri.	17
<b>Tablo 4.1:</b> Katılımcıların gruplara göre demografik verileri.	35
<b>Tablo 2.2:</b> Katılımcılara uygulanan operasyon çeşidi ve süresinin gruplara dağılımı	36
<b>Tablo 4.3:</b> Intraoperatif verilerin gruplara göre dağılımı.	37
<b>Tablo 4.4:</b> Postoperatif 24. saatin sonunda katılımcıların toplam morfin kullanımının karşılaştırması	37
<b>Tablo 4.5:</b> Gruplara göre PO 1., 6., 12. ve 24. saatteki NRS ağrı skorları ve yaşanan bulantı kusma sıklığı.	38
<b>Tablo 4.6:</b> Gruplara göre hastaların intraoperatif remifentanil kullanımı ve advers olay insidansı ve PACU'daki ek analjezik ihtiyaçları ve bulantı/kusma insidansları	40
<b>Tablo 4.7:</b> Gruplara göre PO 3. ayda ağrı görülme sıklığı.	41
<b>Tablo 4.8:</b> Üçüncü PO ayda ağrıya etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	42
<b>Tablo 4.9:</b> Ağrısı sebat eden hastaların ağrısına ait verilerin gruplar arası karşılaştırması	43
<b>Tablo 4.10:</b> Kronik ağrı yaşayan hastaların ağrılarının yaşam kalite parametreleri üzerine etkisi ve gruplar arası karşılaştırması.	44

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 2.1:</b> Farklı ağrı değerlendirme ölçekleri	6
<b>Şekil 2.2:</b> Bupivakain kimyasal yapısı	13
<b>Şekil 2. 3:</b> Morfinin kimyasal yapısı	19
<b>Şekil 2.4:</b> Meme dokusu duyuşal dermatomları illüstrasyonu.	21
<b>Şekil 2. 5:</b> Meme dokusu inervasyonu.	21
<b>Şekil 3.1:</b> RIB uygulaması. A: uygulayıcı, hasta ve USG cihaz pozisyonu, B: iğne girişi öncesi hedeflenen USG görüntüsü ve USG prob pozisyonu, C: LA enjeksiyonu ve in-plane teknik.	32
<b>Şekil 3.2:</b> RIB USG Görüntüsü. A: İğne girişi öncesi hedeflenen görüntü. B: İğne projeksiyonu. C: LA enjeksiyonu sonrası görüntü	33
<b>Şekil 4.1:</b> Çalışmanın 2010 CONSORT Akış Şeması.	34
<b>Şekil 4.2:</b> Katılımcıların gruplara göre PO 1., 6., 12. ve 24. saatlerdeki NRS ağrı skorları kutu bıyık grafiği karşılaştırması	39

## KISALTMALAR

- ALND: Aksiler lenf nodu diseksiyonu  
ASA: American Society of Anesthesiologists  
COX-2İ: Siklooksijenaz iki enzim inhibitörü ilaçlar  
CPSP: Cerrahi sonrası kronik ağrı (Chronic Post-Surgical Pain)  
IKBS: İnterkostobrakiyal sinir  
IV: İntravenöz  
KBMC: Kitleye bağlı meme cerrahisi  
KT: Kemoterapi  
KVS: Kardiyo vasküler sistem  
LA: Lokal anestezi  
LAST: Lokal anestezi sistemik toksisitesi  
MKC: Meme koruyucu cerrahi  
NRS: Numerik Oranlama Skalası  
NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar  
PABA: Para-amino benzoik asit  
PACU: Postoperatif derlenme odası  
PAG: Periaquaduktal gri alan  
PO: Postoperatif  
PVB: Paravertebral blok  
RIB: Romboid interkostal blok  
RISS: Romboid Interkostal ve Subserratus Blok  
RKÇ: Randomize kontrollü çalışma  
RT: Radyoterapi  
RVM: Rostroventral medulla  
SAPB: Serratus anterior plan bloğu  
SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsi  
SSS: Santral sinir sistemi  
TOA: Oskültasyon üçgeni (triangle of auscultation)  
USG: Ultrasonografi  
VAS: Vizüel Analog Skala  
VRS: Verbal Oranlama Skalası  
WDR: Geniş dinamik aralıklı

## 1. GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda akciğer kanserinden sonra en çok ölüme neden olan ikinci, en sık görülen birinci kanser türü olup, günümüzde her sekiz kadından birinde görülebilmektedir. Bir kadının ömrü boyunca meme kanseri tanısı alma olasılığı %13 iken, 2024 Amerika verilerine göre yıllık toplam 2,001,140 yeni kanser vakasından 313,510 tanesinin meme kanseri olması beklenmektedir (1). Yaygın farkındalık çalışmaları, tarama programları, erken teşhis ve tedavi yöntemleri ile hastaların sağ kalımı oldukça geliştirilse de her yaş grubunu etkileyebilen bu kanser türünün hayat kalitesine olan negatif etkileri devam etmektedir. Meme kanseri tanısında altın standart tedavi yöntemi cerrahidir. Lokal ileri veya metastatik olgularda neo-adjuvan tedaviler sonrası cerrahi tercih edilebilir. Cerrahi stratejiler her gün gelişmekte, anestezi uygulamaları da buna paralel şekilde uyarlanmaktadır.

Kitleye bağlı meme cerrahisi (KBMC) geçiren kadınların %50'si uzun dönemde inatçı ağrılarla savaşmakta ve buna bağlı azalmış hayat kalitesi, artmış stres, anksiyete ve depresif semptomlar yaşamaktadır (2). Meme kanseri cerrahisi geçiren 305 hastada persistan ağrı prevalansını inceleyen bir çalışmada, hastaların %38,5'i üç yıllık gözlem süresinin sonunda hala ameliyat yerinde ağrı hissettiğini ifade etmiştir (3). Meme dokusu oldukça kompleks ve zengin bir sinir yapısına sahiptir, bu sebeple şiddetli nosiseptif uyarıya açıktır. KBMC geçiren hastalarda bu nedenle rejonel bloklar yaygın kullanılmaktadır. İlk tercih olarak paravertebral blok (PVB), ikincil tercihler arasında PECS-2 blok ve serratus anterior plan bloğu (SAPB) öne çıkmaktadır. Bu blokların hiçbiri tek başına tam analjezi ve konfor sağlamada yeterli olmayıp, multi-modal bir analjezi yaklaşımının parçaları olarak düşünülmelidir. Meme cerrahisinde analjezi stratejisi parasetamol, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), deksametazon, rejonel bloklar ve kaçak ağrılar için opioidleri içermelidir. Hastaların akut postoperatif (PO) yaşayacağı ağrının etkin tedavisi, ağrının kronikleşmesi için en prognostik faktörlerden birinin yönetimi anlamına da gelir.

Romboid interkostal blok (RIB) 2016 senesinde Elsharkawy ve arkadaşları (4) tarafından tanımlanmış bir interfasyal plan bloğudur ve yapılan çalışmalarda anterior hemitoraksın analjezisini sağlamada etkin bulunmuştur. Video yardımcı torakoskopik akciğer cerrahisi (VATS) veya meme cerrahisi geçirecek hastalarda PVB'ye bir alternatif olarak klinikte kullanım alanı bulmuştur. RIB uygulamasının PVB'ye göre nöro-aksiyel alandan daha uzakta uygulanması anestezi uzmanları için bir kullanım kolaylığı sağlamaktadır.

PECS-2'ye göre cerrahi sahadan uzak oluşu sebebiyle de konfor sağlayabilir. Aynı zamanda PECS-2 blokta tutulmayan interkostal sinirlerin ramus posteriorlarını da tutarak etkin bir analjezi sağlar. Güncel bir blok olduğundan sık araştırılmakta ve çalışmalarda ümit vadeden sonuçlar göstermektedir.

Özellikle majör KBMC geçiren hastalarda uygulanacak bu rejonel blokların hastaların akut PO ağrı skorlarını ve toplam opioid kullanımını azalttığı, konforunu artırdığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat her ne kadar rejonel yöntemlerin uzun vadede kronik ağrı gelişimini azalttığı düşünülse de spesifik blokların KBMC'de kronik dönem ağrı insidansına olan etkileri yaygın çalışılmamıştır. 2023 yılında yayımlanan bir meta analizde, yapılan kümülatif sıralama eğrisi analizinde, RIB uygulamasının uzun dönemde en optimum yaklaşım olabileceği gösterilmiş ve bu konuda çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (5).

Bu çalışmanın amacı, KBMC geçirecek hastalarda ameliyat öncesi uygulanacak RIB'ın, PO 3. ayda ağrı şikâyeti devam eden hastaların insidansına olası etkisini araştırmak, aynı zamanda RIB uygulamasının ilk 24 saatteki ağrı yönetimine ve opioid tüketimine olan etkisini göstermektir. Hipotezimiz, RIB uygulamasının hastaların ilk 24 saatteki konforunu arttıracığı, morfin tüketimlerini azaltacağı ve üçüncü ayın sonunda da ağrı şikâyeti devam eden hastaların sayısını azaltacağıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 AĞRI

#### 2.1.1 Ağrı Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından ilk defa 1979 yılında tanımlanan ve güncel bilgiler eşliğinde yenilenen ağrının tanımı; "gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili ya da buna benzer olan hoş olmayan bir duyuşsal ve duygusal deneyim" olarak yapılır. Ağrı algısı oldukça karmaşık ve kişisel bir deneyimdir.

Revize ağrının tanımında, ağrıdan bahsederken 6 önemli bileşenin vurgulanması gerektiğine değinilmiştir. Öncelikle ağrı, biyolojik, psikolojik ve sosyal bileşenler dahil çeşitli faktörlerden etkilenir ve her birey için farklı bir deneyimdir. Ağrı ve nosisepsiyon (ağrıyı tetikleyen sinyalleri sağlayan duyuşsal süreç) farklı fenomenlerdir; ağrı, yalnızca duyuşsal nöron aktivitesinden fazlasıdır. Ağrı kavramı, bireylerin hayat deneyimleri yoluyla öğrenilir ve anlaşılır, bu yüzden öznel ve sübjektiftir. Bir kişi bir deneyimi ağrı olarak tanımladığında, ağrının öznel doğası gereği bu bildiriye saygı duyulmalıdır. Ağrının sözlü tanımlamanın ötesinde çeşitli şekillerde ifade edilebilir. İletişim kurulamayan durumlarda (bebekler, yaşlılar, bilinç değişikliği olan hastalar) bireyin ağrısı olmadığı anlamı çıkarılmamalıdır. Ağrının uyarlanabilir ve uyumsuz rolleri mevcuttur. Ve so olarak ağrı genellikle potansiyel bir zarara karşı bireyi uyaran, koruyucu ve uyarlanabilir bir mekanizmadır. Fakat bireyin sosyal, psikolojik ve fiziksel işlevleri üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (6).

#### 2.1.2 Ağrı Sınıflandırması

Ağrının oluşması ve algılanmasının karmaşık ve multi-faktöriyel doğası gereği, ağrı sınıflandırmasında da zorluklar mevcuttur. Ağrının sınıflandırması anatomik lokalizasyona, etiyolojik nedene, var oluş süresine, şiddetine ve patofizyolojik özelliklerine göre farklı şekillerde yapılabilir (7).

Var oluş süresine göre: akut ve kronik ağrı olarak sınıflandırılır. 1 aydan kısa süren ağrı akut ağrıdır. Genellikle yaralanma, doku hasarı, hastalık veya cerrahi gibi bir sebep sonucu ortaya çıkar ve bir uyarı sinyali görevi görür. Altta yatan sebebin çözülmesiyle geçer ve tedaviye iyi yanıt verir. Fakat kontrol altına alınamaz ve tedavi edilmez ise kronikleşme riski taşır. Kronik ağrı ise, 3 aydan uzun süren, dokuların iyileşmesi, altta yatan nedenin çözülmesi ve tedaviye rağmen sebat eden ağrı olarak tanımlanır. İnatçı ve tekrarlayan bir niteliktedir, süreç içerisinde bireyin psikolojik ve sosyal iyilik halini de olumsuz etkiler. Kronik ağrı aralıklı veya devamlı hissedilebilir.

Anatomik yapıya göre: Ağrının hissedildiği bölge söylenir (bel ağrısı, baş ağrısı, eklem ağrısı gibi).

Etiyolojik nedene göre: Öncelikli olarak malign ve non-malign olarak ayrılır. Malignite yokluğunda görülen ağrılar ise altta yatan hastalığa, yaşanan akut bir travmaya veya geçirilen bir cerrahi ağrısına ait olabilir.

Şiddetine göre: Ağrının algılanmasında biyopsikososyal faktörlerin etkisi şiddetine göre sınıflandırmayı güçleştirir. Bu sebeple farklı ağrı ölçekleri geliştirilmiştir.

Mekanizmasına göre: Burada iki ana başlık nosiseptif ve nöropatik ağrılardır. Nosiseptif ağrı, sinir uçlarının ağrılı uyaran (noksiyus) ile uyarılması sonucu oluşur. Nöropatik ağrı ise nosiseptif uyarı yokluğunda da oluşur ve periferik veya santral sinir sisteminin (SSS) hasarı, sensitizasyonu ve adaptif süreçleri sebebiyle gelişir. Nöropatik ağrıda, uyarılma eşiğinin düşmesi ile normalde ağrısız uyaranların ağrı oluşturması (allo-dini) veya ağrılı uyaranlara karşı abartılı cevap (hiperaljezi) söz konusudur. Nosiseptif ve nöropatik ağrıların dışında, mekanizmasına göre deafferantasyon ağrısı (fantom ağrısı), reaktif ağrı ve psikosomatik ağrı da sayılabilir (8).

Kaynaklandığı bölgeye göre: Somatik, viseral, sempatik ve periferik olarak gruplandırılabilir. Somatik ağrı keskin, iyi lokalize edilebilen ağrıdır ve analjeziklere genellikle yanıt verir. Viseral ağrı ise iç organlardan köken alır ve otonom sisteme ait afferent yollar ile taşınır. Kimyasal iritanlar, organ gerilmeleri, kasılmalar ve kan akışındaki değişiklikler sebebiyle olabilir ve tam lokalizasyonu net yapılamaz. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sempatik türde ağrıya yol açarken, kas iskelet sisteminden köken alan ağrı periferik ağrı olarak sınıflandırılır.

### 2.1.3 Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

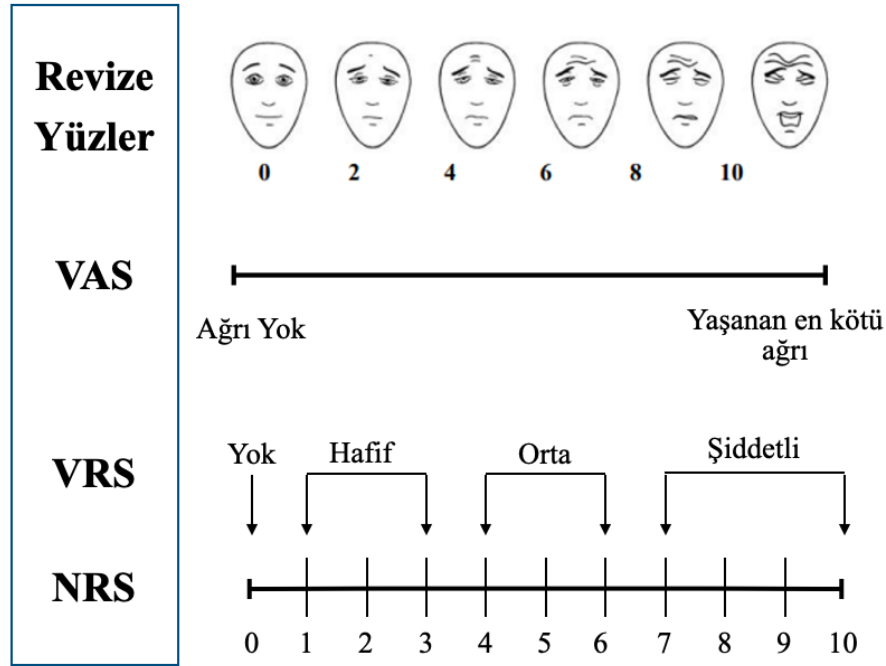
Ağrı, sübjektif doğası gereği değerlendirmesi ve ölçmesi zor bir parametredir. Biyolojik, psikolojik ve sosyal değişkenler, ağrı algısında bireyler arasında farklılıklara yol açar. Aynı ağrılı uyarana farklı bireylerden veya aynı bireyden farklı zamanlarda farklı yanıtlar alınabilir. Bu sebeple, ağrı yalnızca fiziksel bir uyaran şeklinde betimlenemez; şahsa özgü psikolojik ve duygusal faktörler de bu deneyimi etkiler (9). Bu sebeple ağrıyı ölçmek için kullanılan yöntemlerin güvenilir, tekrarlanabilir ve kişiye özgü olması önemlidir (10).

Ağrı değerlendirmesinde bireyin ağrısını kendi istediği şekilde tanımlamasına olanak sağlayan yöntemler tercih edilmelidir. Akut ağrı, klinikte genellikle kantitatif ölçek-

ler ile değerlendirilir. Bu ölçekler arasında en yaygın olanlar Görsel Analog Skalası (Visual Analog Scale, VAS), Numerik Oranlama Skalası (Numeric Rating Scale, NRS), Verbal Oranlama Skalası (Verbal Rating Scale, VRS) ve Revize Yüzler Ağrı Değerlendirme Ölçeği'dir. Bu ölçeklerin ortak noktası, basit ve hızlı uygulanabilir ve tekrarlanabilir olmalarıdır. Akut ağrının doğru şekilde değerlendirilmesi ve müdahale gereksiniminin erken fark edilmesi, uygun tedavi sürecinin uygulanabilmesi ve kronik ağrıya dönüşme riskinin azaltılması açısından önem taşır (6).

VAS, 10 veya 100 cm'lik bir cetvel ile, doğrusal bir skala üzerinde hastanın ağrısının değerlendirilmesini sağlar. Hastadan ağrısını 0 ile 10 arasında cetvel üzerinde işaretlemesi istenir; "0" ağrının olmadığı durumu, "10 (veya 100)" ise en şiddetli ağrıyı temsil eder (11). Ancak, aynı ağrı şiddeti farklı bireylerde farklı sonuçlara yol açabilir. Örneğin, bazı hastalar 4 şiddetindeki ağrıyı tolere edemezken, diğerleri 8 şiddetinde bir ağrı yaşadığında müdahale etmeyebilir. NRS ise 11 puandan oluşur ve hastanın ağrısını 0'dan 10'a kadar sayısal bir değerle derecelendirmesini ister. NRS, VAS gibi hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir; ancak, tıpkı VAS gibi, bireyler arası farklılıkları ve ağrının niteliğini göstermede yetersiz kalabilir. Avantajı ise kalem, cetvel, hastanın görme kabiliyeti ve klinisyenin yanında olması gerekmemesidir, telefon veya internet üzerinden de ağrı derecelendirebilir. Hastanın ağrısını yok, hafif, orta, şiddetli seçenekleri arasından derecelendirdiği ölçek ise VRS olarak kullanılır ve NRS ve VAS ölçeklerine göre özellikle şiddetli ağrıda suboptimal kalır (12).

Revize Yüzler Ağrı Değerlendirme Ölçeği ise özellikle iletişim kabiliyeti kısıtlı veya pediatrik hasta popülasyonunda tercih edilebilir, farklı ağrı derecelerindeki 6 yüz ifadesi görselinden birini hastanın seçmesi istenir (13). VAS, NRS, VRS ve Revize Yüzler ağrı değerlendirme ölçekleri ve birbirlerine göre eşlenik değerleri Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Farklı ağrı değerlendirme ölçekleri

Ağrının sadece şiddetini değil, karakterini (yanıcı, keskin, batıcı, zonklayan gibi), süresini ve işlevsel etkilerini de değerlendirmek, kapsamlı bir ağrı yönetimi sağlayabilmek için önemlidir (14). VAS ve NRS gibi yöntemler sıklıkla kullanılsa da multidisipliner bir yaklaşım ile hastanın bütünsel olarak değerlendirilmesi, ağrı yönetiminde etkin sonuçlar elde etmek için gereklidir. Bu skalalar akut ağrının tek düzlemde değerlendirilmesini ve bazal değer ile karşılaştırılmasını sağlar. Kronik ağrının değerlendirilmesinde ise multiparametrik ve kalitatif ölçüm yöntemleri tercih edilmelidir. Burada sebebe yönelik, spesifik ölçekler kullanılabilir (örn. nöropatik ağrı, kanser ağrısı veya osteoartrit ağrısı için oluşturulmuş ölçekler). Bu ölçeklerin en sık kullanılanları arasında Kısa Ağrı Anketi (Brief Pain Inventory), McGill Üniversitesi Ağrı Anketi, The Massachusetts General Hospital Pain Centers Pain Assessment Form ve Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs sayılabilir (12).

#### 2.1.4 Ağrı Nörofizyolojisi

Nosisepsiyon, doku hasarının oluşumundan ağrının algılanmasına kadar geçen sürede oluşan elektrokimyasal süreçlerin bütünüdür. Nosiseptif sinir uçlarının uyarılması sonucu önce impuls oluşur, sonra periferden SSS'ye iletilir, ardından burada çeşitli nöral yapılarla entegre edilerek ağrı algısı oluşturulur. Nosiseptif sinirler, distalinde çıplak (kapsülsüz) ve serbest sinir uçlarına sahiptir ve bu yolağın primer afferent (I. nöron) sinirleridir. Cilt ve cilt altı yağ dokuda yaygın bulunurlar. Ağrılı uyarının periferden spinal

korda taşınmasından sorumlulardır ve arka kök ganglionlarında hücre cisimleri yer alır. Bu noktada, arka boynuz hücreleri (II. nöron) ile sinaps yaparlar.

Periferik sinirler ileti hızı, fibril çapı ve özelliklerine göre sınıflandırılmakta ve başlıca A, B ve C gruplarına ayrılmaktadır. Nosisseptif sinirler myelinli A delta lifleri ve myelinsiz C liflerinden oluşur. Myelinli A delta lifleri, mekanik ve termal uyarılara hassastır ve yaklaşık 30 m/s hızda hızlı iletim sağlar. Keskin, iyi lokalize edilebilen ve batıcı tarzda bir ağrı üretir. Myelinsiz C lifleri ise iletiyi daha yavaş (0.5-2 m/s) hızda taşır ve künt, lokalize edilemeyen, derin bir ağrı hissine yol açar. C lifleri polimodal nosisseptörler olarak adlandırılır ve kimyasal, mekanik ve termal uyarılarla aktive olabilirler. Periferik sinir liflerinin sınıflandırması ve özellikleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Sinir Lifi	Myelin	Çap (mm)	İletim Hızı (m/s)	İşlev
<b>A</b>				
<i>A alfa</i>	Var	12-20	70-120	Motor efferent, propriyosepsiyon
<i>A beta</i>	Var	5-12	30-70	Dokunma ve basınç
<i>A gamma</i>	Var	3-6	15-30	Motor efferent
<i>A delta</i>	Var	2-5	12-30	Ağrı, sıcaklık ve dokunma
<b>B</b>	Kısmi	<3	3-14	Preganglionik otonomik
<b>C</b>				
<i>C dorsal kök</i>	Yok	0.4-1.2	0.5-2	Ağrı ve sıcaklık
<i>C sempatik lifler</i>	Yok	0.3-1.3	0.7-2.3	Postganglionik sempatik

Tablo 2.1: Sinir liflerinin sınıflandırması ve özellikleri

Substans P, bradikinin, histamin, protonlar (düşük pH), prostaglandinler, lökotrienler, interlökinler ve TNF alfa periferik nosisseptif sinir uçlarını uyaraabilen kimyasallar arasındadır. Bu uyarımla ve doku hasarı ile serbestlenen histamin, bradikinin ve serotonin gibi maddeler, nosisseptif uçların hücre membranlarından araziidonik asit salınmasına ve siklooksijenaz enzimlerinin aktivasyonu ile lokal vazodilatasyon ve ödem gelişmesine neden olur. Bu süreç zamanla refleks mekanizmalar ile sinir uçlarının duyarlılığını artırabilir (15).

Primer afferent lifler, dorsal boynuzda gri cevher marjinal zon (lamina-I), substantia gelatinosa (lamina-II) ve lamina-V hücrelerine ulaşır. Bu bölgede, II. nöron olan arka boynuz hücreleri ile sinaps yaparlar (16). Dorsal boynuzdaki nöronlar eksituar,

inhibitör ve projeksiyon nöronları olarak üç grupta sınıflandırılır. Projeksiyon nöronları, impulsun anterolateral sistem aracılığıyla talamustaki III. nörona iletilmesinden sorumludur. Bu nöronlar nosiseptif spesifik ve geniş dinamik aralıklı (WDR) nöronlar olarak ikiye ayrılır. Nosiseptif spesifik nöronlar yalnızca A delta ve C liflerinden nosiseptif uyarı alırken, WDR nöronları hem nosiseptörlerden hem de mekanoreseptörlerden uyarı alır (16).

Dorsal boynuzda, başlıca glutamat ve nöropeptitlerin etkisi ile periferden gelen sinyaller SSS'ne iletilmeden önce işlenir ve nosiseptif çıkıcı sistemlere aktarılır. Spino-talamik ve spinoretiküler yol en önemli çıkıcı yollar arasında yer alırken, spinomezensefalik yol, dorsal kolon yolu ve spinohipotalamik yol da ağrının talamusa iletilmesinde rol oynar. Talamusun ventral posterolateral çekirdeği, bu sinyallerin işlenmesinde 3. nörondur ve periakvaduktal gri cevher (PAG) ile kurduğu bağlantılar sonrasında kortikal alanlara sinyalleri iletir.

Kortikal düzeyde sensöriyel nosisepsiyon, yani ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve karakteri, somatosensöriyel korteks 1, 2 (S1 ve S2) ve insula tarafından yönetilir. Mezo-limbik sistem ağrı deneyiminin bilişsel düzeyde algılanmasında ve ağrı deneyimi ile ilgili emosyonel tepkilerde görev alır. Özellikle kronik ağrıda, duygudurumla ilişkili modülasyonlarda etkilidir (15). Anterior singulat korteks, prefrontal korteks, ventral tegmental alan ve nükleus akkumbens bu modülasyon sistemin önemli bileşenlerindedir (17).

Bu alanlardan gelen girdilerle işlenen ağrı algısı, PAG ve rostroventral medulla (RVM) aracılığıyla inisiyasyon yollarına iletilir. İnisiyasyon yolu, enkefalin, noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi monoaminerjik maddeler aracılığıyla çalışır ve baskın monoaminin türüne göre ağrı algısında artma ya da azalma meydana gelebilir. Örneğin, noradrenalin ve serotonin, 5HT-1 reseptörleri üzerinden inhibitör bir etki yaratırken, 5HT-2 ve 5HT-3 reseptörleri üzerinden fasilitör bir etki oluşturabilir. PAG, RVM ile resiprok bağlantılar kurarak güçlü analjezik etkiler ortaya çıkarabilirken, RVM hem analjezik hem de fasilitör olabilen çift yönlü cevaplar verebilmektedir (17). RVM'de işlenen ağrı sinyalleri, buradan spinal kordun dorsal kök ganglionlarına iletilir.

### **2.1.5 Ağrının Algılanması**

Ağrının algılanması 4 aşamada olur; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon.

Transdüksiyon: doku hasarı ve hücre yıkımı ile nosiseptif sinir uçlarının uyarılmasıdır. Sinirlerin sensöriyel uçlarında oluşan bu stimulusun, elektriksel aksiyon potansiyeline dönüştüğü aşamadır.

Transmisyon: Nosiseptif sinir ucunda oluşan aksiyon potansiyelinin ve impulsların, sensöriyel sinir sistemi boyunca (periferik sinir, medulla spinalis, talamus, korteks) iletimi aşamasıdır.

Modülasyon: Nosiseptif transmisyonun modifiye edildiği aşamadır, gelen uyarılar bu aşamada değerlendirilir, aktivasyona veya inhibisyona uğrayabilir.

Persepsiyon: ağrının algılandığı son aşamadır. Emosyonel deneyimler ve ağrı hafızası devreye girer. Mezolimbik sistem ile affektif ve bilişsel özellikler işlenir (15).

## **2.1.6 Kronik Ağrı Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri**

Kronik ağrı, multifaktöriyel ve kompleks bir süreçtir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Akut ağrı, doku hasarı sonucunda gelişen koruyucu bir fizyolojik yanıtken, kronik ağrı, vücudun maladaptif bir patofizyolojik süreci olarak tanımlanabilir. Kronik ağrının oluşumunda, hastanın ağrı hafızası, beklentileri, dikkati ve ruh hali önemli rol oynar. Kronik ağrının patofizyolojisi, periferik ve santral sensitizasyonun yanı sıra kortikal modülasyon ile açıklanabilir.

### **2.1.6.1 Sensitizasyon**

Periferik sensitizasyon, çoğunlukla nosiseptif sinir uçları etrafındaki enflamatuvar ortamdan kaynaklanır (18). Doku hasarı ile hücre membran bütünlüğü bozulur ve serbestlenen serotonin ve bradikinin, prostaglandin ve lökotrienlerin salınımını tetikler. Prostaglandinler, lokal vazodilatasyona yol açarak aljezik maddelerin birikimini, ödem ve inflamasyonu şiddetlendirir. Nosiseptif sinir uçlarında, bu enflamatuvar mediyatörler ve nosiseptif uyarılara kısa sürede sensitizasyon gelişir. Yapılan moleküler çalışmalarda, periferik nöroplastisite ile geçici reseptör potansiyel kanalları, Piezo kanalları ve sodyum kanallarında aşırı uyarılabilirlik geliştiği gösterilmiştir (19). Sinir büyüme faktörü aracılığıyla nosiseptif sinir uçlarının uyarılma eşiği düşer ve SSS'ne iletilen aksiyon potansiyellerinin sayısı ve sıklığı artar. Uzun vadede, Glutamat/NMDA reseptör sensitizasyonu ile gen ekspresyonunda post-translasyonel değişiklikler meydana gelir. Protein kinaz A ve protein kinaz C reseptörleri ve sodyum iyon kanallarının sayısının artmasıyla sensitizasyon kalıcı hale gelir. Düşük doz nosiseptif uyarıya bile güçlü bir nosiseptif afferent yolak cevabı gelişir (20).

Santral sensitizasyon, medulla spinalis dorsal boynuzda gerçekleşir. Buradaki projeksiyon nöronları, özellikle Lamina I ve V'deki WDR nöronları, nosiseptif ve mekanik uyarıları entegre eder ve anterolateral afferent sistem aracılığıyla üst merkezlere iletir (21). Kronik ağrı gelişiminde, WDR nöronları inatçı periferik uyarılara karşı azalmış uyarılma eşiği, genişlemiş reseptif alanlar ve inhibitör yollara karşı duyarsızlık geliştirir. GABA ve glisin normalde dorsal boynuz Lamina-I nöronları üzerinde inhibitör etki gösterirken, postsinaptik inhibitör reseptörlerin azalmasıyla disinhibisyona yol açar. Ağrılı veya ağrısız uyarana karşı spinal kord çıktısı artar, sonucunda mekanik allodini ile hiper-aljezi gelişir (22). Santral sensitizasyon sonucunda limbik yollara da artan uyarı iletimi olur. Ağrının kronikleşmesinde limbik sistem etkisiyle korku, anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları da rol alır (15).

#### **2.1.6.2. Kortikal Modülasyon:**

Periferden gelen nosiseptif uyarıların spinal kord, talamus ve kortekste modülasyonu, ağrının şiddetinin ve algısının değişmesine yol açabilir. PAG ve RVM ağrı modülasyonunda önemli merkezlerdir. Bu yapıların etkisiyle aynı nosiseptif uyarı, daha az veya daha fazla algılanabilir. Dopaminerjik, serotonerjik ve kolinerjik yollar, ağrı algısını ve ödül-kaçınma mekanizmalarını etkiler. Somatosensöriyel sistemden alınan tekrarlı nosiseptif uyarılar ile limbik sistemin bu uyarılara olan yanıtının dinamik etkileşimi mevcuttur. Limbik sistemde yer alan hipokampus, amigdala, ventral striatum ve medial prefrontal korteks, kronik ağrı patofizyolojisinde kritik rol oynar. Akut ağrıya kıyasla kronik ağrı durumunda limbik sistemin daha aktif olduğu Segerdahl ve ark. yaptığı fMRI çalışmasında gösterilmiştir (23).

#### **2.6.2.3. Kronik Ağrıya Predispozan Faktörler:**

Kronik ağrı gelişimine yatkınlık sağlayan birçok faktör bulunmaktadır. Cerrahi sonrası kronik ağrı gelişimi için genetik yatkınlık, psikososyal faktörler, preoperatif ağrı varlığı, cerrahi teknikler, anestezi yönetimi ve PO ağrı önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (24). Cerrahi sonrası akut ağrının şiddeti, kronik ağrı gelişimi açısından en önemli belirleyicilerden biridir ve bu nedenle birçok girişim bu ağrıyı azaltmayı hedefler (25). Preemptif analjezi teknikleri, enflamatuvar medyatörlerin salınımının azaltılmasına yardımcı olur ve PO ağrıyı ve periferik sensitizasyonu azaltmada etkili olabilir. Multimodal analjezi yaklaşımı ile siklooksijenaz-2 inhibitörleri (COX-2İ) ve NSAİİ'ler periferik nosiseptif uyarıları azaltırken, opioidler ve nöroaksiyel teknikler ile lokal anestezikler (LA) sensitizasyonun önlenmesine katkıda bulunur. Cochrane çalışmasında, torakotomi

veya onkolojik meme cerrahisi geçiren hastalarda epidural veya PVB'nin, her 4-5 hastadan birinde kronik ağrının gelişimini engelleyebileceği gösterilmiştir (26).

## 2.2 LOKAL ANESTEZİKLER

### 2.2.1 LA Etki Mekanizması ve Farmakokinetiği

Nosiseptif sinir uçlarında impulsların oluşumunu ve propogasyonunu geri dönüşümlü şekilde engelleyen ilaçlardır. Aksiyon potansiyelinde görev alan voltaj bağımlı sodyum kanallarının alfa ünitesine bağlanarak sodyumun hücre içine girişini engellerler ve membran stabilizasyonu sağlayarak depolarizasyon dalgalarının üretimini ve yayılımını bloke etmiş olurlar. Aksiyon potansiyelinin depolarizasyon hızı ve amplitüdü azalır, refrakter periyodu uzar, uyarılma eşiği yükselir ve iletim hızı yavaşlar (27). Sodyum reseptör kanalının aktif ve inaktif durumlarına olan affiniteleri istirahat durumuna affinitelerine göre daha fazla olduğundan, kullanım bağımlı blok etkileri vardır. G protein bağımlı reseptörler aracılığıyla antiinflamatuvar etki yaparlar (28). LA'ların plazma konsantrasyonları enjeksiyon yerinden emilim hızına, dokulardaki dağılım hızına ve eliminasyon hızlarına bağımlıdır. Absorpsiyonları, ilaçların lipid çözünürlüklerine, proteine bağlanma afinitelerine, ortam ve solüsyon pH'sına, enjekte edildikleri bölgeye (damarlanmasına ve kan akımına, yüzey alanına, adjuvan vazokonstriktör varlığına) göre değişiklik gösterir (29). Dağılımları da benzer şekilde doku perfüzyonuna, LA'nın doku/kan partisyon katsayısına, doku kütlesine bağımlıdır. Kimyasal olarak, hidrofobik aromatik halka, hidrofilik tersiyer amin grup ve bu ikisi arasındaki bağlantıyı sağlayan ester ya da amid yapıda bir zincirden oluşurlar. Bu ara zincirin yapısına göre ester grubu ve amid grubu LA olarak iki gruba ayrılırlar. Metabolizma ve atımları bu zincire bağımlıdır.

Ester grubu LA'lar, plazma kolin esterazları tarafından hızla metabolize edildiklerinden kısa etki süresine sahiplerdir ve sistemik toksisiteyi daha az görürler. pKa değerleri (8.5-8.9) amid LA'lere göre daha yüksektir ve fizyolojik pH'da daha fazla iyonize formda bulunurlar, bu sebeple etki başlangıç süreleri daha hızlıdır. İyonize formlar hücrenin lipid membranındaki reseptör proteinlerine bağlanır ve sodyum geçişini engeller, noniyonize formlar ise sinir membranlarından difüzyondan sorumludur (30). Metabolizmaları sonucunda açığa çıkan para amino benzoik asit (PABA) alerjen bir maddedir.

Amid grubu LA'lar karaciğerde metabolize olurlar. Bu sebeple etki süreleri daha uzundur fakat sistemik toksisite görülme riski daha fazladır. Metabolizmaları sonucunda

PABA üretilmediğinden nadiren alerjenlerdir. Metabolize olma hızları sırasıyla prilokain> lidokain> ropivakain> levobupivakain>bupivakaindir (29). Nadiren metabolitleri sebebiyle methemoglobinemi yapabilirler. pKa'ları ester grubu LA'den daha düşüktür (7.6-8.1) ve nötral pH'da daha az iyonizelerdir.

Aromatik halka, LA'lerin lipid çözünürlüğünü arttırarak sınıf liflerine diffüzyonlarını kolaylaştırır ve potens ve etki sürelerini belirler. Lipid çözünürlüğü en yüksek bupivakain ve tetrakain iken, en düşük prokaindir. LA'ların etki süresi eklenecek olan epinefrine ve protein bağlanma derecelerine göre değişkenlik gösterir. LA'ların potensi ise pKa değerleri ve lipofilitelerine, varolan vazodilatasyona, solüsyona eklenecek olan sodyum bikarbonata ve içerisindeki koruyucu maddelere bağımlı değişkenlik gösterir (31).

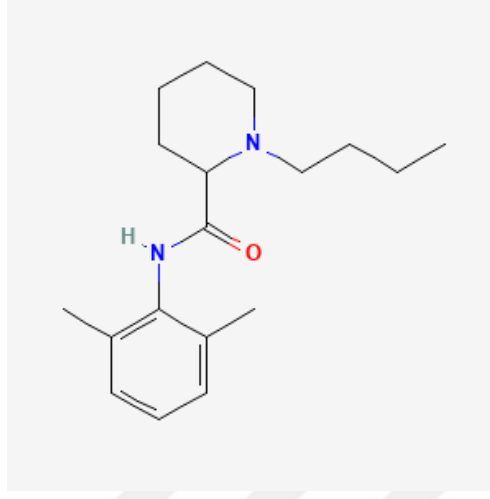
LA'lar piyasada solüsyon (ampul ve flakon), krem, jel, lipozomal kapsül, tablet ve jel hallerinde bulunur. Lidokain ve tetrakain topikal yama olarak da kullanılabilir.

### **2.2.2. Bupivakain**

Amid yapıda, uzun etkili ve potent bir sentetik LA'dır. 1957 senesinde bulunmuş, 1963 senesinde piyasaya sürülmüştür ve diferansiye blok etkisi sebebiyle rejyonel anesteziye sık tercih edilir. Diferansiye blok, düşük konsantrasyonlarda duyusal bloğa oranla daha az motor blok oluşturmasıdır. Böylece özellikle nöro-aksiyel ve rejyonel anesteziye tercih edilen bir ajan olmuştur. Epidural kullanımda diğer LA'lara göre daha az motor blok yaptığından, ağrısız doğumlarda ve PO analjezi sağlamada tercih edilir, hastanın mobilize olurken ağrısının giderilmesine yardımcı olur.

Bupivakain R (+) ve S (-) enantiomerlerinin 50:50 oranında karışımı ile rasemik bir ajandır. Mepivakainin homologudur, mepivakaindeki piperidin nitrojen atom molekülüne butil grup eklenmesiyle oluşur ve molekül formülü C<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>H<sub>28</sub>Cl dir. Yağda

çözünürlüğü yüksek, plazma proteinlerine %95 oranında bağlanabilen ve sistemik emilimi yavaş bir ilaçtır. pKa değeri 8.1dir. %96'lık bir oranla esas olarak alfa-1-asit glikoproteine bağlanır. Kimyasal yapısı Şekil 2.2'de gösterilmiştir (32).



Şekil 2.2: Bupivakain kimyasal yapısı

### 2.2.2.1. Bupivakain Yan Etkileri

Bupivakainin yüksek konsantrasyonlarda veya yanlış anatomik bölgelere uygulanması, enjeksiyon bölgesinde lokal toksisiteye, sinirlerde hasar, parestezi veya geçici duyu kaybına yol açabilir. Steril olmayan koşullar, enjeksiyon bölgesinde lokal enflamasyon veya enfeksiyon riskini artırabilir. Nadiren, yüksek konsantrasyonlu bupivakainin yanlışlıkla intravenöz (IV) veya dokuya aşırı miktarda enjekte edilmesi durumunda, doku iskemisi ve nekroz gelişebilir, myojenik toksisite yapabilir (33). Bupivakainin, uzun etki süresi ve yüksek lipofilik yapısı nedeniyle diğer LA'lere oranla yüksek ve uzun süren kardiyak toksisite riski taşır ve dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek dozlarda veya yanlışlıkla damar içine uygulandığında, kardiyovasküler sistem (KVS) yan etkileri arasında bradikardi, hipotansiyon, aritmiler ve hatta kardiyak arrest yer alabilir (29). Uygulama sırasında kardiyak toksisite açısından izlenmeli ve acil müdahale ekipmanları hazır bulundurulmalıdır.

### 2.2.3. Lokal Anestezik Sistemik Toksikitesi (LAST)

LA'ların özellikle SSS ve KVS üzerinde ciddi yan etkileri vardır, önce stimülasyon sonrasında da depresyon yaparlar, çok yüksek dozlarda direkt eksitasyon yapabilirler (33). Genellikle SSS toksisitesi KVS etkilerinden daha erken başlar ve ilk bulgular kulak çınlaması, peroral uyuşma ve dilde metalik tat olabilir. Takiben, ajitasyon, konuşma bozukluğu, bulanık görme ve nistagmus, tonik/klonik kas kasılmaları ve konvülsiyon gelişebilir. SSS depresyon fazında ise hiperventilasyon, solunum depresyonu ve bilinç kaybı

gözlenir. Bupivakain SSS etkilerinden önce kardiyotoksisite yapabilmesiyle diğer LA'lardan ayrılır. KVS'de de sempatik sinir sistem aktivasyonu ile taşiaaritmiler ve hipertansiyon görülür. Takibinde miyokard depresyonu, bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak arrest gelişebileceğinden LAST erken müdahalesi çok önemlidir.

### 2.2.3.1 LAST Yönetimi

LAST yönetimi aslında lipid tedavisi dışında bir ileri yaşam desteği yönetimidir. Süreç boyu toksisiteyi arttıracığından hipoksi, hiperkapni ve asidozdan kaçınılmalı, hastanın havayolu açıklığı ve güvenliği sağlanarak hastaya O<sub>2</sub> verilmelidir. SSS eksitasyonunu baskılamak için konvülsiyonlarda propofol, barbitüratlar veya benzodiazepinler uygulanabilir. KVS depresyonu da benzer şekilde IV hidrasyon, vazopressör desteği, antikolinergik tedavisi ve gereğinde kardiyopulmoner resüsitasyonu gerektirir. LAST yönetiminde kullanılan anti-aritmik ilaçlar, durumu kötüleştirebileceğinden, dikkatle seçilmelidir. Taşikardi ve hipertansiyon durumlarında beta blokerler, ciddi ventriküler aritmilerde amiodaron tercih edilebilir (31). Lipid emülsiyon tedavisi de kardiyak dokudan LA uzaklaştırılmasında etkilidir. Lidokain, kalsiyum kanal blokerleri ve prokainamid ise LAST kaynaklı aritmilerde kullanılmamalıdır. Prokainamid sodyum kanallarını bloke ederek kardiyotoksisiteyi arttırabilir, kalsiyum kanal blokerleri ise kardiyak depresyonu derinleştirebilir. Lidokain kendisi de bir LA olduğundan bupivakain ve benzeri LA'ların toksisitesini arttırır. Bu acil müdahalelerin dışında, LAST tedavisinde yeri olan tek ilaç IV lipid emülsiyon tedavisidir (%20 Intralipid®, >1 dakikanın üzerinde bir sürede 1.5 mL/kg bolus veya 100 mL bolus, 0.25 – 0.5 mL/kg/dk idame infüzyon, maksimum doz 4 mL/kg) (29). LA'ların uygun konsantrasyonları ve toksik maksimal doz limitleri aşağıdaki tablo 2.2'de verilmiştir (31).

	Maksimal Doz (mg/kg; max)	Etki Süresi (dk)
<b>Ester Yapı</b>		
Prokain	7; 350-600 mg	Kısa (15-60)
Klorprokain	11; 800 mg	Kısa (15-30)
Klorprokain + Epi	14; 100 mg	Orta
<b>Amid Yapı</b>		
Lidokain	4,5; 300mg	Orta (30-60)
Lidokain + Epi	7	Uzun (120-360)
Mepivakain	7; 400mg	Orta (45-90)
Prilokain	Vücut ağırlığı < 70 kg: 8; 500 mg Vücut ağırlığı >70 kg: 600 mg	Orta (30-90)
Bupivakain	2,5; 175mg	Uzun (120-240)
Bupivakain + Epi	225mg	Uzun
Levobupivakain	2-3	Uzun
Ropivakain	5; minör sinir bloğu içi 200 mg	Uzun (120-360)

Tablo 2.2: LA etki süreleri ve önerilen maksimum dozları.

## 2.3 OPIOİD ANALJEZİKLER

### 2.3.1 Etki Mekanizması ve Farmakokinetiği

Opioid analjezikler, ağrı yönetiminde en güçlü farmakolojik ajanlar arasındadır ve akut şiddetli ağrı, kronik kanser ağrısı ve PO ağrı kontrolünde vazgeçilmezdir (34). Etkilerini opioid reseptörleri, transmitterler ve opioid peptitlerden oluşan endojen opioid sistemi üzerinden gösterirler (35).

Opioidler organik, semi-sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılır. Organik opioidler *papaver somniferum* bitkisinden üretilen morfin, kodein, papaverin ve thebaindir. Tamamen sentetik üretilmiş opioidler ise fentanil, metadon, petidin, alfentanil ve remifentanildir. Farmakodinamik açıdan, reseptör bağlanma afiniteleri ve etki sürelerine göre sınıflandırılır. Full agonistler (morfin, fentanil, oksikodon gibi) opioid reseptörlerine maksimum şekilde bağlanarak güçlü analjezik etki üretir. Kısmi agonistler (buprenorfin,

pentazosin gibi) reseptörlere daha düşük afiniteyle bağlanarak sınırlı analjezi sağlar, ancak bağımlılık ve yan etki riskleri daha azdır. Antagonistler (nalokson, naltrekson gibi) opioid reseptörlerine bağlanarak etkilerini bloke eder ve opioid zehirlenmelerinde kullanılır. Klinik kullanımda kısa, orta, uzun etkili opioidler olarak sınıflandırılabilirler.

Opioidlerin analjezik etkileri, beyinde, omurilikte ve periferik sinir sisteminde dağılım gösteren ve üç ana sınıfta gruplandırılan opioid reseptörleri üzerinden gerçekleşir: mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) ve kappa ( $\kappa$ ).  $\mu$  sınıfı reseptörler opioidlerin güçlü analjezik etkilerinden ve solunum depresyonu, öfori ve bağımlılık gibi yan etkilerinden sorumludur. Delta reseptörlerinin aktivasyonu da spinal ve supraspinal düzeyde analjezi üretir ve gastrointestinal motiliteyi azaltabilir. Kappa opioid reseptörlerinin uyarılması ise spinal düzeyde analjezi, diürez ve disfori ile ilişkilidir (35). 3 reseptör grubu da G protein kenetli reseptörlerdir ve adenilil siklazı inhibe ederler. Opioidler, nosiseptif sinyallerin spinal kordun dorsal boynuzundaki presinaptik ve postsinaptik nöronlar arasındaki iletimini inhibe ederek analjezi sağlar. Presinaptik düzeyde, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek nörotransmitter salınımını engellerler. Postsinaptik düzeyde ise potasyum kanallarının aktivasyonu ile hücre membranında hiperpolarizasyon oluşturarak nosiseptif sinyallerin iletimini baskırlar. Özellikle PAG ve RVM aracılığıyla opioidler, inisi inhibitör yolları aktive ederek ağrı iletiminin supraspinal düzeyde baskılanmasını sağlar (36). Bu mekanizmalar sonucunda, ağrı algısı spinal ve santral düzeyde baskılanmış olur.

Opioidlerin klinikte IV, intramüsküler, subkutan, epidural, intratekal, transdermal ve oral kullanımları mevcuttur (34). Opioidlerin biyoyararlanımı, uygulama yoluna bağlı değişkenlik gösterir. Oral yolla kullanılan opioidler karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğradıklarından biyoyararlanımları düşüktür, IV uygulamalar hızlı ve güçlü analjezi sağlar. Opioidlerin dağılımı hem SSS'ye hızlı giriş yapabilme kapasitesine hem de yağ dokusu gibi depolama bölgelerine bağlıdır. Dağılım hacmi, ilacın plazma proteinlerine bağlanma oranına ve lipofilik özelliklerine göre değişkenlik gösterir. Lipofilik opioidler, beyine hızlı geçiş yaparak hızlı etki gösterirler. Ancak, hidrofobik olmayan opioidler daha uzun süreli ve sabit analjezi sağlayabilir (37). Metabolizmaları büyük oranda karaciğerde gerçekleşir ve glukuronidasyon ve benzeri yollarla inaktif veya aktif metabolitlere dönüştürülürler. Opioidlerin metabolizma ve atılımı bireysel farklılıklar gösterir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamaları gerekebilir (36). Yaygın kullanılan opioidlerin sınıflandırması, uygulama yolları, yarı ömürleri ve metabolizma ve atılım yolları Tablo 2.3'te belirtilmiştir (38).

	Uygulama Yolu	Yarı ömür (sa)	Metabolizma	Atılım
<b>Doğal Opioidler</b>				
Morfin	EP, IM, IT, IV, PO, R, SC, TM	IV: 2.5–3, IR: 2–4, ER: 11–29	Hepatik (CYP, faz 2, ve minör yollar)	Renal
Kodein	PO	IR: 2.9	Hepatik	Renal
<b>Semisentetik Opioidler</b>				
Hidroksidon	PO	IR: 3.5–4	Hepatik (CYP)	Renal
Hidromorfon	IM, IV, PO, R, SC	IV: 2.3, IR: 2–3, ER: 8–15	Hepatik (faz 2)	Renal
Oksimorfon	IM, IV, PO, SC	IR: 7–9, ER: 9–11	Hepatik (faz 2), intestinal	Renal
<b>Sentetik Opioidler</b>				
Buprenorfin	IV, IM, SC, SD, TM, TD	TD: 16–27, TM: 24–35, IV: 1.2–7.2	Hepatik (CYP, Faz 2)	0.8 Fekal, 0.2 Renal
Fentanil	IM, IV, NS, TD, TM	IV: 2–4, TD: 20–27, TM: 7	Hepatik ve intestinal (CYP)	Renal
Meperidin	IM, IV, PO, SC	IV: 2–5, IR: 3–8	Hepatik (CYP)	Renal
Metadon	IM, IV, PO, SC	IR: 8–59 değişken	Hepatik (CYP)	Renal
Oksikodon	PO	IR: 1–4	Hepatik (CYP)	Renal
Pentazosin	IM, IV, PO, SC	IR: 1.5–10	Hepatik	Renal
Remifentanil	IV	Saniyeler	Kan esterazları	
Sufentanil	IV	Saniyeler	Kan esterazları	
Tramadol	IV, PO	IR: 4, ER: 4–8	Hepatik (CYP)	Renal

Tablo 2.3: Sık kullanılan opioidlerin kullanım, metabolizma ve atılım türleri.

### 2.3.2 Yan Etki Profili

Opioidlerin yaygın yan etkileri, akut ve kronik kullanımda önemli klinik sorunlar teşkil eder ve doz ve uygulama süresine bağlı değişkenlik gösterir.

**Solunum Sistemi:** Opioidlerin en ciddi yan etkilerinden biri solunum depresyonudur ve yüksek dozlarda ölümcül olabilir. Mu reseptörlerinin beyin sapındaki solunum merkezlerinde baskılanmasıyla, solunum hızında ve derinliğinde azalma meydana gelir. Hiperkapniye verilen ventilatuvar cevabı baskılar (37). Özellikle PO dikkat edilmelidir. Solunum sistemi üzerinde antitusif etkileri de vardır.

**Gastrointestinal Sistem:** Opioidler, gastrointestinal motiliteyi yavaşlatarak konstipasyona neden olur. En sık karşılaşılan yan etkilerden biridir. Oddi sfinkterini kasarak safra yolu basıncını arttırlar. PO yaşanan bulantı kusmanın ana sebeplerinden biri opioid kullanımıdır.

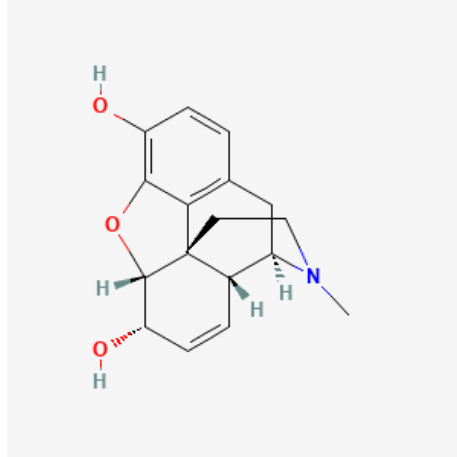
**SSS:** Öfori, sedasyon ve mental bulanıklık yaparlar. Özellikle ileri yaş grubunda hastanın motor koordinasyonunu ve bilişsel işlevlerini bozarak düşmelere ve yaralanmalara neden olabilirler. Serebral sistemde intrakraniyal basınçta ve metabolik hızda azalmaya sebep olurlar, serebral kan akımı ise ciddi ölçüde değişmez (38).

**Bağımlılık ve Tolerans:** Opioidlerin uzun süreli kullanımı, reseptör desensitizasyonu ve down-regülasyonu ile tolerans gelişimini tetikler (35). Aynı etkiyi elde etmek için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur. Opioidler ani kesildiğinde yoksunluk belirtileri ortaya çıkar, bu da bağımlılık gelişimine katkıda bulunur.

### 2.3.3. Morfin

Morfin, opioid sınıfındaki ilaçlar arasında tarihsel olarak en fazla kullanılan ve klinik pratiğin temelini oluşturan bir ilaçtır, diğer opioid ilaçların prototipidir. Kimyasal formülü  $C_{17}H_{19}NO_3$ , molekül ağırlığı 285.34 g/mol'dür ve 3. Pozisyonda fenolik hidroksil grubu ve benzen halkası, 6. Pozisyonda alkol hidroksil grubu ve nitrojen atomu içerir.

Morfin iskeleti Şekil 2.3'te gösterilmiştir (32).



Şekil 2.3: Morfinin kimyasal yapısı

Günümüzde hem akut hem de kronik ağrı yönetiminde sıklıkla başvuru morfin, etkinliği, güvenilirliği ve geniş kullanım yelpazesi nedeniyle popülerliğini korumaktadır (33). Morfinin analjezik etkileri mu reseptörleri üzerinden gerçekleşir ve güçlü analjezik etkilerinin yanı sıra sedasyon, öfori, solunum depresyonu gibi tipik opioid yan etkilerine de yol açabilir.

Morfin, oral, IV, subkutan, intramüsküler, epidural ve intratekal yolla uygulanabilir. Şiddetli ağrılarda ve PO analjezide IV tercih edilir. Yarı ömrü 2-4 saat arasında değişir, düzenli dozlama veya yavaş salınımlı preparatlar gerekebilir. Yağda çözünürlüğü düşük olduğundan kan beyin bariyerini yavaş penetre eder, etkisi geç başlar fakat uzun sürer (32).

Karaciğerde glukuronidasyon ile morfin-6-glukuronid ve morfin-3-glukuronid gibi metabolitlere dönüştürülür. Morfin-6-glukuronid güçlü analjezik bir metabolitken, morfin-3-glukuronid nörotoksik etkiler gösterebilir ve özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda birikerek yan etki riskini artırabilir. Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda morfin dozu titre edilmeli ve gerektiğinde alternatif opioidler tercih edilmelidir. Morfin atılımı %90 oranında böbrekten, %10 da feçeş yoluyla gerçekleşir.

Morfinin yan etkileri arasında en yaygın olanları konstipasyon, kaşıntı, mide bulantısı, kusma, sedasyon ve solunum depresyonudur. Uzun süreli kullanımlarda tolerans ve bağımlılık gelişme riski taşır. Bu nedenle, morfin doz titrasyonu dikkatle yapılmalı ve hastalar bağımlılık belirtileri açısından izlenmelidir. Akut entoksikasyonunda antagonist nalokson ile etkileri geri döndürülebilir, fakat naloksonun etki süresinin morfinden daha

kısa oluşu unutulmamalıdır. Opioid rotasyonu ve multimodal analjezi stratejileri, morfinin etkinliğini artırırken yan etkileri en aza indirmek için sıklıkla kullanılan yöntemler arasında yer alır.

## 2.4 MEME KANSERİ CERRAHİSİ

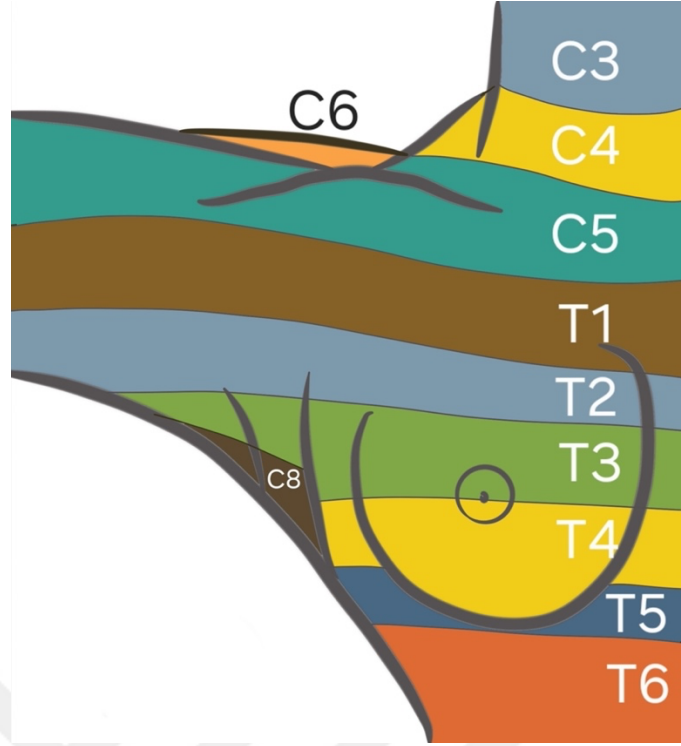
### 2.4.1. Meme Dokusu İnervasyonu

Kadınlarda meme dokusunun sinir inervasyonu karmaşıktır ve çok sayıda sinir ağı tarafından ortak sağlanmaktadır. Bu sinirler hem duyuşal hem de nosiseptif uyarıları iletir ve aslen servikal ve torakal omurilik seviyelerinden köken alır. Meme dokusunun innervasyonu; anterolateral göğüs duvarı, aksiler bölge, anteromedyal göğüs duvarı ve periareolar bölge/areola olarak gruplandırılabilir (39).

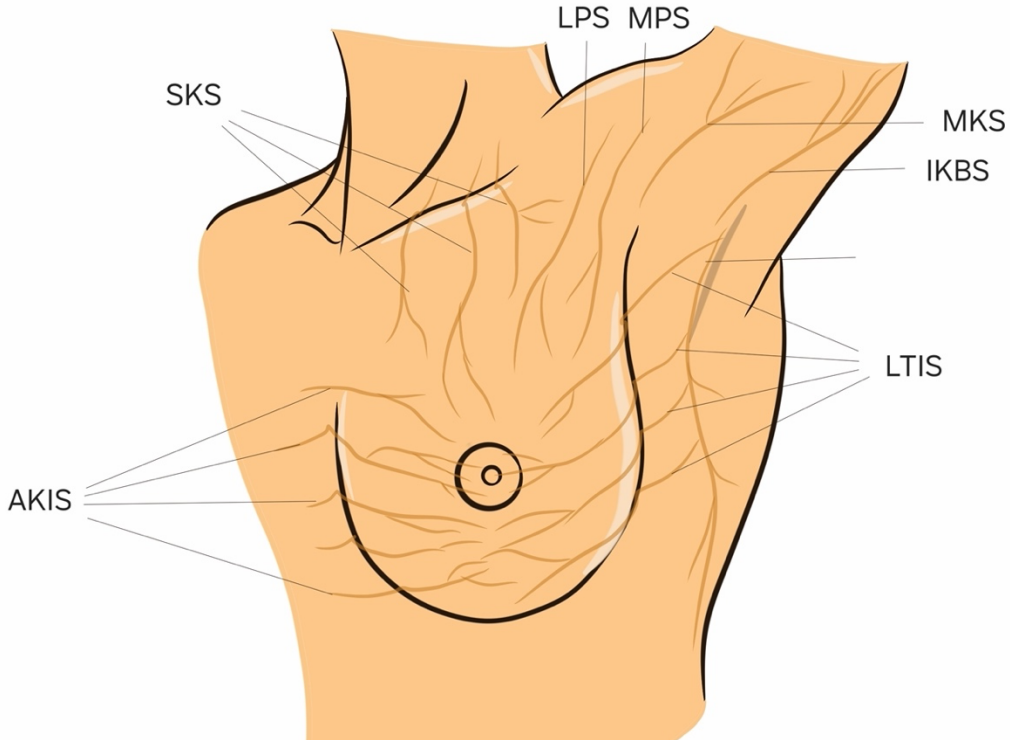
Areola ve periareolar doku, sinir uçlarından yoğun, meme dokusunun basınç ve dokunma gibi duyuşal uyarılara en hassas bölgelerinden birisidir ve nosiseptif uyarıların da A delta ve C lifleri aracılığıyla, birincil iletim yolağını oluşturur. Areola, başlıca iki ana sinir yolağı ile duyu alır; C3-C4 seviyesinde servikal pleksustan köken alan supraklaviküler sinir ve T4-T6 interkostal sinirlerden (IKS) köken alan anterior ve lateral kutanöz dallar. 4. IKS, areola bölgesinin nosiseptif uyarısında önem kazanır.

Midklaviküler hat ile sternum arasında kalan kısım, anteromedyal göğüs duvarı olarak adlandırılır ve bu bölgedeki meme dokusunun duyuşu başlıca T2-T6 IKS'lerden köken alan anterior kutanöz dallar tarafından algılanır.

Bu alanın lateralinde kalan kısım anterolateral göğüs duvarıdır ve içerisinde aksiler bölgeyi de kapsadığından meme cerrahisinin analjezisinde önemlidir. T2-T6 seviyesinden çıkan IKS'lerin anterior kutanöz dalları meme dokusunun medyal kısmını, T3-T6. IKS'lerin lateral kutanöz dalları ise meme dokusunun lateral kısmının duyuşunu alır (40). Interkostobrakial sinir (IKBS) (T2), aksilla ve üst kolun duyuşundan sorumludur. Brakiyal pleksustan (C3-C4) köken alan supraklaviküler sinir ise, areola ve üzerindeki alanın cilt ve cilt altı dokusunun duyuşunu taşır. Bu anterolateral alan duyuşunda, pektoral sinir (pektoralis majör kasını innerve ederek) ve uzun torasik sinir (serratus anterior kasını innerve ederek) de rol alır. Meme dokusu ve etrafındaki alanın köken aldığı spinal sinir seviyesine göre duyuşal inervasyonunun illüstrasyonu ve memeyi inerve eden diğer sinirler aşağıdaki çizimlerde gösterilmiştir (Şekil 2.4 ve 2.5).



Şekil 2.4: Meme dokusu duyuşal dermatomları illüstrasyonu.



Şekil 2.5: Meme dokusu inervasyonu. (UTS: uzun torasik sinir, MKS: medyal kütanoz sinir, IKBS: interkostobrakial sinir, SKS: supraklaviküler sinir, LPS ve MPS: lateral ve medyal pektoral sinir, AKIS: anterior kütanoz interkostal sinirler, LTIS: lateral kütanoz interkostal sinirler)

## 2.4.2. Meme Kitlelerinde Kullanılan Cerrahi Yöntemler

Güncel cerrahi yöntemler sürekli gelişmektedir. Uygulanacak olan cerrahi yöntem hasta memnuniyeti, kanser rekürens ihtimali ve PO komplikasyon riskleri göz önünde bulundurularak seçilmelidir.

### 2.4.2.1. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC):

Sadece seçilmiş hastalarda uygun olan bir yöntemdir. Evre I-II kanserlerin standart cerrahisidir, kanserli dokunun etrafındaki en az 2mm sağlıklı dokuyla birlikte çıkarılmasıdır. Eş zamanlı sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve gereğinde aksiler lenf nodu diseksiyonu (ALND) uygulanır. PO radyoterapi (RT) genellikle önerilir. Lumpektomi, kadranektomi, parsiyel mastektomi ve segmental mastektomi gibi alt tipler bulunur. Total mastektomilere oranla daha az intraoperatif kanama ve PO drenaj riski içerir ve hastaların hastanede kalış süreleri daha kısadır (41). Hiperplazi veya yüksek malignite şüphesi sebebiyle yapılan benign kitle eksizyonları da bu gruba dahildir.

### 2.4.2.2 Cilt Koruyucu Mastektomi:

Areola kenarından yapılan dairesel insizyonla tüm meme dokusu ve nipple areola kompleks birlikte çıkarılır. Hasta istemine göre genellikle eş zamanlı meme rekonstrüksiyonu ile uygulanabilir.

### 2.4.2.3. Meme Başı Koruyucu Mastektomi

Areolanın kenarından yarım daire şeklinde insizyonla tüm meme dokusu çıkarılır (cilt koruyucu mastektomideki gibi). Meme altı katlantısından ya da redüksiyon mamoplastisindeki benzer insizyonlar da kullanılabilir.

### 2.4.2.4. Basit Mastektomi

Areola dahil tüm meme dokusunun 15-20cm'lik bir kesi ile total alındığı yöntemdir. Aksiler lenf bezleri ve meme dokusu altındaki kas dokusu korunur. BRCA-1, BRCA-2, p53 ve PTEN gibi mutasyonlara sahip yüksek riskli hastalarda profilaktik olarak uygulanabilir (40).

### 2.4.2.5. Modifiye Radikal Mastektomi

Tüm meme dokusuna ilaveten seviye I-II aksiler lenf bezlerinin de alındığı cerrahi yöntemdir. Farklı modifikasyonları vardır fakat uzun torasik sinir (motor), torakodorsal sinir (motor), IKBS (duyusal), medyal pektoral sinir (motor) ve lateral pektoral sinir (motor ve duyusal) korunmalıdır (41).

#### 2.4.2.6. Diğer Girişimler

SLNB: Kanserin yayılma ihtimalinin en fazla olduğu lenf nodunun bulunması, işaretlenmesi, çıkarılması ve intraoperatif patolojiye gönderilmesidir. Gamma prob yardımı veya metilen mavisi kullanılabilir. Patoloji sonucu pozitif ise ALND gerekir.

ALND: Modifiye radikal mastektomide aynı, MKC’de ayrı insizyon hattından yapılır. Düzey I diseksiyonda aksiler ven, pektoralis minör kasının laterali ve latissimus dorsi kası arasındaki lenf bezleri çıkarılır, düzey II diseksiyonda ise aksiler venin altında pektoralis minör kasının arkasındaki lenf bezleri çıkarılmaktadır (42). Genellikle 10-40 lenf nodu çıkarılır ve PO lenf ödem gelişme riskini artırır. Aynı zamanda omuz eklemi hareket kısıtlılığı, kronik omuz ağrısı, kolda güçsüzlük ve aksiler sinirlerde hasar riskleri mevcuttur.

Meme Rekonstrüksiyonu: Erken evre kanserlerde ve profilaktik mastektomilerde aynı seansta yapılabilir. İleri evde kanserlerde RT ve kemoterapi (KT) tamamlandıktan 6 ay sonra yapılması önerilir. Implant yerleştirilerek veya hastanın kendi dokusu ile (latissimus dorsi veya rektus abdominis myokutanöz flep) rekonstrüksiyon yapılabilir (41).

#### 2.4.3. Meme Cerrahisinde Ağrı Yönetimi

Kronik ağrı gelişimini önlemek amacıyla multi-modal analjezi yaklaşımları cerrahi ve PO dönemde büyük önem taşır. Pre-emptif analjezi, periferik sensitizasyonu önleyerek PO ağrı şiddetini azaltmada etkili olabilir (43). NSAİİ’ler ve COX-2İ inflamatuvar yanıtı baskılayarak ağrı kontrolünde kullanılırken, opioidler ve rejyonel anestezi yöntemleri sinir duyarlılığını azaltmak için etkili olabilir. Bu yaklaşımlar, hem ağrının şiddetini azaltarak hastaların yaşam kalitesini iyileştirir hem de uzun vadede kronik ağrının gelişme riskini düşürür.

Parasetamol, kontraendike olmadıkça birçok operasyonun multi-modal analjezi stratejisinde güvenle kullanılmaktadır. Günübirlik meme cerrahisi geçiren hastalarda 2018 yılında yapılan bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), ameliyatın son bir saatinde IV 1 gr parasetamolün hastanın iyileşme kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (44). PROSPECT çalışma grubu tarafından yayınlanan konsensusta, minör ve majör meme cerrahisinde, intraoperatif ve PO uygulanacak parasetamol (Seviye B) ve konvansiyonel NSAİİ (Seviye A) kanıt düzeyi ile önerilmektedir (45). Preoperatif gabapentin uygulaması da Seviye A kanıt düzeyine sahiptir.

ALND ile mastektomi operasyonu geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, intraoperatif uygulanan 8 mg IV deksametazon, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, PO 1-6-12. saatlerde daha düşük ağrı skorlarına, daha az kurtarıcı analjezik ihtiyacına (21 vs. 10;  $p = 0.008$ ) ve daha az bulantı kusma insidansına (1. saatte 28.6% vs. 60%;  $p = 0.02$  ve 6.saatte 17.2% vs. 45.8%;  $p = 0.03$ ) yardımcı olmuştur (46). Uygulanan periferel bloğun analjezik süresinin uzamasına katkısı olur ve kaçak ağrıyı azaltır (47). PROSPECT çalışması tarafından da pre- veya intraoperatif, minör ve majör meme cerrahisi geçirecek hastalarda analjezi yönetiminin bir parçası olarak, Seviye B kanıt düzeyi ile önerilir (45).

Minör cerrahi geçirecek hastalarda yara yerinin LA infiltrasyonu, majör cerrahi geçirecek hastalarda ise ilk planda PVB ve PECS2 blok önerilmektedir. LA infiltrasyonu küçük cerrahilerde (lumpektomi veya segmental mastektomi) analjezi sağlamada yeterli olabilse de etki süresi kısadır.

#### **2.4.4 Meme Cerrahisinde Kullanılan Rejyonel Yöntemler**

Meme cerrahisinde kullanılacak rejyonel yöntemlerin birincil hedefi anterior hemitoraksın analjezisini sağlamak olmalıdır. Buna ilaveten, SLNB veya ALND yapılabırsa aksiler bölgenin de analjezisi sağlanmalıdır. Farklı rejyonel yöntemler KBMC’de akut PO ağrıyı ve kullanılan opioid miktarını azaltmakta faydalı bulunmuştur, fakat bu yöntemlerin kronik ağrı insidansına olan pozitif etkisi kesinleşmemiştir (45).

Akut PO ağrıyı önlemede, multi-modal analjezinin bir parçası olarak, meme cerrahisinde kullanılacak rejyonel yöntemler şöyle sıralanabilir:

##### **2.4.4.1. Paravertebral Blok (PVB):**

Onkolojik meme cerrahisinde PROSPECT tarafından önerilen ilk tercih rejyonel anestezi yöntemidir (45). IKS’lerin anterior ve posterior dallarının, sempatik zincirin ve kominikan rami’lerin LA ile tutulumunu sağlar. Yakın komşuluğu gereği epidural alana da LA diffüzyonu olur.

##### **2.4.4.2. PECS-2 Blok:**

PECS-1 bloktaki interpektoral enjeksiyonu takiben pektoralis minör ve serratus anterior kasları arasına da LA verilerek uygulanır. Pektoral sinir, IKBS, T3-6 IKS’leri ve uzun torasik sinirin toplu blokajına imkân tanır ve PVB’a bir alternatif olarak kullanılabilir (48). ALND yapılmayan operasyonlarda veya PVB kontra-endike ise önerilir. PVB’ye oranla nöro-aksiyel alandan daha uzaktadır fakat flep çevrilmesini içeren operasyonlarda ameliyat sahasının içerisinde kalabilmektedir.

#### 2.4.4.3. Serratus Anterior Plan Bloğu (SAPB):

Göğüs duvarı ve üst abdominal cerrahilerde PO analjezi sağlamak amacıyla, serratus anterior kasının üzeri veya altına LA enjeksiyonu ile uygulanır. Bu blok, torasik IKS'lerin lateral dallarını hedef alarak, özellikle meme ve toraks cerrahisinden sonra ağrının azaltılmasında etkilidir.

#### 2.4.4.4. Erektör Spina Plan Bloğu:

2016'da tanımlanan yeni bir metoddur ve PVB gibi LA'nın paravertebral alana da diffüzyon yoluyla yayılması amaçlanır. Meme cerrahisi için yapılan meta analizde, PVB kadar etkili bulunmuştur (49). Fakat, PROSPECT tarafından yayımlanan 2020 yılı güncellemesinde, yetersiz kanıt düzeyi sebebiyle önerilmemektedir (45).

#### 2.4.4.5. Romboïd Interkostal Blok (RIB):

Elsharkawy ve çalışma arkadaşları tarafından 2016 yılında "oskültasyon üçgeni" (TOA) bölgesine uygulanan RIB tanımlanmıştır (50). Bu anatomik bölge, T6-T7 düzeyinde, skapulunun medial kenarının hemen iç kısmına denk gelir. Bu teknik, interkostal kaslar üzerindeki dokulara LA infiltrasyonu sağlayarak gövde blokları arasında yer alır. RIB, romboïd kasların altına verilen LA ile ağrı yönetiminde kullanılır.

TOA lateral sınırdaki vertebra korpusları, inferior sınırdaki latisimus dorsi kası ve superior sınırdaki trapezius kası ile oluşan farazi bir anatomik üçgendir. 6. ve 7. interkostal aralıkta interkostal kasların üzerinde yer alır. RIB, TOA'nın altındaki interfasyal alana LA verilmesiyle gerçekleştirilir. Bu alan, vertebraların transvers çıkıntılarına kadar uzanır ve IKS'lerin dorsal dallarını da içine alır.

Kadavra çalışmaları RIB'in, T3-T9 dermatomları arasındaki IKS'lerin lateral dallarını ve erektör spina kasının medialine kadar ulaşarak posterior ramileri etkilediğini göstermiştir (51). Anterior ve posterior hemitoraksın analjezisinde etkilidir. Çeşitli klinik çalışmalarda, RIB genellikle subserratus plan bloğu ile uygulanmış ve özellikle torakoskopik ve meme cerrahilerinde güvenli ve etkili bir analjezi yöntemi olarak gösterilmiştir (52-54). Bu kombinasyon, "Romboïd Interkostal ve Subserratus Blok" (RISS) olarak adlandırılır. Elsharkawy ve arkadaşlarının (55) vaka serisinde, bilateral RISS uygulamasının T3-T12 dermatomları arasında etkili analjezi sağladığı, özellikle majör abdominal cerrahilerde bile başarılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, RIB'in myofasyal ağrı sendromları, kaburga ve skapula kırıkları ve kolesistektomide analjezi sağlamada da yararlı olduğu gözlemlenmiştir (56-58).

Çalışmalarda genellikle 5 ile 30 ml arasında değişen farklı konsantrasyonlarda Bupivakain ve Ropivakain gibi LA solüsyonlar kullanılmış, bu konuda henüz konsensusa varılmamıştır.

#### **2.4.4.6. Yara yeri Lokal Anestezik İnfiltrasyonu:**

PROSPECT tarafından, majör cerrahilerde diğer rejyonel yöntemlere ek yöntem olarak kullanılması önerilir, minör cerrahilerde ise rejyonel yöntem olmadan kullanılabilir (45).

#### **2.4.5. Meme Cerrahisinde Kronik Ağrı**

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir ve her yaş grubunda ortaya çıkabilir. Gelişmiş tarama yöntemleri, erken teşhis ve tedavi seçenekleri ile hastaların yaşam süreleri önemli ölçüde uzamıştır. Bununla birlikte, cerrahi müdahale, RT ve KT gibi tedavi yaklaşımları, meme kanseri sonrası birçok hastada kronik ağrıya yol açabilir (45). Bu kronik ağrı durumu, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir. İlk olarak 1970'lerde tanımlanan Post-Mastektomi Ağrı Sendromu (PMPS), kronik meme ağrısının en yaygın alt tiplerinden biridir ve halen günümüzde sıkça araştırılmaktadır.

PMPS, başlangıçta IKBS hasarı sonucunda gelişen nöropatik bir ağrı olarak kabul edilmiştir. Ancak yapılan araştırmalar, bu sendromun yalnızca sinir hasarıyla sınırlı olmadığını, aynı zamanda lenf ödem, nöromusküler bozukluklar ve cerrahi sonrası mekanik faktörlerin de bu ağrının gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. PMPS, PO uzun süre devam eden ve günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayabilen bir ağrı tipi olup, semptomları arasında karıncalanma, yanma hissi ve bazen kolda güçsüzlük yer alır (59).

##### **2.4.5.1. Preoperatif Risk Faktörleri**

Kronik ağrı gelişiminde preoperatif risk faktörleri arasında genç yaş, belirli etnik gruplara mensup olmak, ileri evre hastalık ve agresif tedavi gereksinimi gibi unsurlar ön plandadır. Genç yaştaki hastalar, sinir sistemlerinin artan duyarlılığı nedeniyle kronik ağrı geliştirme açısından daha fazla risk altındadır (60). Ayrıca, cerrahi öncesi ağrı varlığı, santral sensitizasyon etkisiyle, cerrahi sonrası ağrının kronikleşmesi için önemli bir belirleyici olarak öne çıkmaktadır (61). Hastaların preoperatif yaşadığı psikolojik stres, depresyon ve anksiyete gibi durumlar da ağrı algısını artırarak kronik ağrı gelişimini tetikleyebilir (62).

### **2.4.5.2 Intraoperatif Risk Faktörleri**

Cerrahi sırasında gelişen faktörler de kronik ağrı gelişimine katkıda bulunur. İntraoperatif risk faktörleri arasında ALND önemli bir yer tutar. ALND, IKBS hasarına neden olabilir ve bu durum nöropatik ağrıya yol açarak ağrıyı kronikleştirebilir. Andersen ve arkadaşlarının (63) yaptığı bir çalışmada, ALND uygulanan hastalarda bir yıl sonunda orta ila şiddetli ağrı yaşama riskinin, ALND uygulanmayan hastalara göre 3,1 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir ( $p=0.0005$ ). Ayrıca, cerrahi sırasında meme implantı yerleştirilmesi veya serbest flep cerrahisi gibi işlemler, pektoralis majör kasının manipülasyonunu gerektirir ve bu durum kas boyunun kısalmasına yol açarak uzun vadede muskuloskeletal ağrıya neden olabilir. Cerrahi sırasında brakiyal plexus hasarı, rotator kaf yaralanmaları ve adhesiv kapsulit gibi komplikasyonlar da PO skapulotorasik bölgede kronik ağrıya neden olabilir (64).

### **2.4.5.3. Postoperatif Risk Faktörleri**

PO en önemli risk faktörlerinden biri, akut PO hissedilen ağrının varlığı ve şiddetidir. Cerrahi sonrası ilk 24 saat içinde hissedilen ağrı, kronik ağrı gelişimi için güçlü bir öngörücü olarak kabul edilir. Toplamda 19.813 hasta ve 30 çalışmayı içeren bir meta-analizde, cerrahi sonrası ağrı şiddet skorundaki her bir birimlik artışın, PMPS gelişme riskini %16 oranında artırdığı gösterilmiştir (65). PO uygulanan RT de önemli bir risk faktörüdür. RT sinir sıkışması, doku fibrozisi ve gleno-humeral eklem hareket kısıtlılığı gibi komplikasyonlara yol açarak ağrının kronikleşmesine sebep olabilir. RT uygulaması ile PMPS gelişme riski %35 oranında artmaktadır (65).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın amacı, KBMC hastalarda, genel anestezi indüksiyonundan önce uygulanacak olan RIB uygulamasının PO ilk 24 saatteki ağrı skorları ve morfin kullanımına ve üçüncü aydaki kronik ağrı insidansına olan etkisinin araştırılmasıdır.

#### 3.2. Etik Bildirimi

Bu çalışma prospektif, randomize, kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Etik kurul onayı, Koç Üniversitesi Klinik Araştırma ve Etik Kurul'undan, 27.11.2023 tarihinde 2023.391.IRB1.138 protokol numarası ile alındı. Çalışmaya dahil etme periyodu Kasım 2023 ve Kasım 2024 olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

#### 3.3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Çalışmaya Koç Üniversitesi Hastanesi genel cerrahi kliniği tarafından elektif KBMC planlanan hastalar dahil edildi. Katılımcılar, 18-80 yaş aralığında ve American Society of Anesthesiologists (ASA) sınıflamasına göre ASA I-III grubunda olan hastalar arasından seçildi. Randomizasyon, randomizer.org yazılımı kullanılarak yapıldı ve 6 hastalı 15 grup içerecek şekilde randomize edilerek hastalar iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil olma sıralarına göre hastalar gruplara atandı.

Grup I: anestezi indüksiyonu öncesi RIB uygulanan hasta grubu

Grup II: anestezi indüksiyonu öncesi rejyonel anestezi uygulanmayan hasta grubu

Yapılacak bloğun doğası gereği hasta, cerrahi grup ve anestezi ekibi grupları önceden bildiğinden, bu çalışmada körleme yöntemi kullanılmadı.

##### 3.3.1. Dahil etme kriterleri:

SLNB, ALND ve protez takılması işlemi fark etmeksizin; Benign kitle eksizyonları, MKC'ler, basit total mastektomiler, meme başı koruyucu mastektomi ve cilt koruyucu mastektomi operasyonlarından birini elektif şartlarda geçirecek hastalar

##### 3.3.2. Dışlama Kriterleri:

Kitle olmaksızın yapılan meme büyütme, küçültme ameliyatları ve mamoplastiler

VKI > 35 olan hastalar

Kanama diyatezi olan hastalar

Kullanılacak ilaçlara bilinen alerjisi olan hastalar

Astım hastalığı olanlar

Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalar

Gebelik veya laktasyon süresindeki hastalar

Kronik opioid kullanımı olan hastalar

Kooperasyon sorunu olan veya tam iletişim kurulamayan hastalar

Erkek hastalar

### 3.3.3 Örneklem Analizi

Gruplardaki denek sayısı, daha önceki çalışmalarda herhangi bir rejyonel teknik uygulanmayan hastalardaki kronik ağrı insidansı baz alınarak hesaplanmıştır. 2020 yılında yayınlanan, PVB uygulanan ve blok uygulanmayan kontrol grubunun kronik ağrı insidanslarının karşılaştırıldığı bir meta analizde, blok uygulanmayan KBMC hastalarının 3.aydaki ağrı insidansı %59 bulunmuştur (66). Örneklem analizinde select-statistics.co.uk software' i kullanılmıştır. 2 oranlı örneklem testi kullanılarak yapılan hesaplamada bazal insidans %59 alındığında, kronik ağrı insidansında %50 azalmanın anlamlı kabul edilmesi için, p değeri 0.05 ve %80 güç ile hesaplandığında, her grupta en az 43 hasta olması gerektiği bulunmuştur. Çalışmanın gücünü arttırmak için ve çalışma dışı kalabilecek hastalar düşünülerek her gruba 45'er hasta, toplamda 90 hasta alınması planlanmıştır.

## 3.4 Araştırmanın Değişkenleri

### 3.4.1. Birincil Sonlanım Noktası:

Hastalarda PO 3.ayda ağrı varlığı insidansı

### 3.4.2. İkincil Sonlanım Noktaları:

Hastaların ilk 24 saatte toplam morfin tüketimleri

Hastaların PO 1., 6., 12., 24. Saatte NRS skorları

Hastalarda ilk 24 saatte bulantı ve kusma varlığı

Hastaların derlenme odasında ek analjezik ihtiyaçları

## 3.5. Veri Toplama Araçları

Tüm hastalar ameliyattan önceki hafta, rutin preoperatif anestezi değerlendirmesi sırasında çalışmaya uygunlukları açısından değerlendirildi. Dahil etme kriterlerine uyan hastalara çalışma detaylıca anlatıldı ve katılmayı kabul eden hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alındı. Cerrahi günü, hastaların demografik verileri ve yapılacak cerrahinin detayları kayıt altına alındı. Cerrahi boyunca yaşanan advers olaylar, verilen remifentanil dozu, cerrahi süre, anestezi süresi ve cerrahi sonunda takılan drenler kayıt altına alındı.

Hastaların derlenme odasında NRS ağrı skorları, bulantı/kusma, solunum sıkıntısı ve ek analjezik ihtiyaçları kaydedildi. PO 1., 6., 12. ve 24. saatlerde odalarında ziyaret

edilerek NRS ağrı skorları, bulantı/kusma varlığı, var ise tramadol ihtiyaçları ve 24. Saatin sonundaki toplam kullandıkları morfin miktarı, hastaların memnuniyetleri, gece ağrıları ve uyku kaliteleri de kaydedildi.

Operasyondan 3 ay sonra, araştırmacı hekim tarafından verdikleri iletişim numarasından aranarak ağrı anketi uygulandı. Uygulanan ağrı anketi EKLER kısmında verilmiştir. Hastaların ağrıları var ise, bu ağrının karakteri, sıklığı, en az ve en çok şiddeti, arttıran ve azaltan faktörler, analjezik ihtiyacı, kullanılan analjezik türü ve kullanım sıklığı, ağrının hayatlarındaki fiziksel, ev/iş, sosyal ve psikolojik hallerine olan etkisi sorgulanarak kayıt altına alındı. Hastaların patoloji raporları ve tedavi şemaları da raporlandı.

### **3.6. Araştırma Planı**

#### **3.6.1. Genel Anestezi Prosedürü**

Cerrahi boyunca hastalar pulse oksimetre, elektrokardiyogram ve noninvaziv kan basıncı monitörizasyonunu içeren standart ASA monitörizasyonu ile takip edildi ve tüm hastalara standart genel anestezi yöntemi uygulandı. Operasyon öncesinde tüm hastalara, damar yolunun açılmasını takiben IV 1-3 mg midazolam (Demizolam®, Actavis İlaçları Anonim Şirketi, İstanbul, TR) ile premedikasyon sağlandı. Genel anestezi induksiyonu, Grup I için blok uygulamasını takiben, Grup II için ise standart ASA monitörizasyonunu takiben verildi. İndüksiyonda, 1-3 mg/kg propofol (Propofol-PF MCT %1®, Polifarma İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, Tekirdağ, TR), 1-2 mcg/kg fentanil (Fentaver®, Haver Farma İlaç Anonim Şirketi, İstanbul, TR), 0.6 mg/kg rokuronyum (Muscobloc®, Polifarma İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, Tekirdağ, TR) kullanıldı. Propofole bağlı intravasküler ağrıyı önlemek için, induksiyon öncesi 60mg IV lidokain (Aritmal®, Osel İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, TR) verildi. İndüksiyonu takiben hastalar 7.0 endotrakeal tüp ile orotrakeal entübe edildi. Anestezi idamesi 0.8-1.2 MAC Desfluran (Suprane Volatil %100 İnhalasyon Buharı®, Baxter Turkey Renal Hizmetler, İstanbul, TR) ve ihtiyaca göre titre edilen 0.05-0.1 mcg/kg/dk remifentanil (Ultiva®, VLD Danışmanlık, Tıbbi Ürünler ve Tanıtım Hizmetleri Anonim Şirketi, İstanbul, TR) infüzyonu ile sağlandı.

Hastalara PO bulantı kusma profilaksisi için ekstübasyondan önce 4mg IV ondansetron (Osetron®, Haver Farma Anonim Şirketi, İstanbul, TR) ve 40mg IV pantoprazol (Pandev®, Deva Holding Anonim Şirketi, İstanbul, TR) uygulandı. Cerrahi alan enfeksiyon kontrolü için, bir kontraendikasyon ve alerji öyküsü olmadığı sürece 2 gram sefazolin IV (Sefazol®, Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, TR) ameliyat

başlangıcından 30 dakika önce verildi. Uyanma evresinde 200 mg sugammadex IV (Bri-madeks®, Polifarma İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, Tekirdağ, TR) uygulandı ve hastalar yeterli kas gücü ve uyanıklıkları geri geldiğinde ekstübe edilerek PO izlem odasına (PACU) alındı.

### 3.6.2. Analjezi Prosedürü

Grup I'e IV multi-modal analjezi prosedürü ve beraberinde RIB, Grup II'ye ise rejyonel blok uygulanmaksızın sadece aynı IV multimodal analjezi prosedürü uygulandı.

KBMC için belirlenen multimodal analjezi prosedürü;

- Genel anestezi indüksiyonundan sonra, 500ml serum fizyolojik içinde 800mg ibuprofen (Intrafen®, Gen İlaç, Ankara, TR) IV
- Operasyon başlangıcında 8mg deksametazon IV
- Cerrahinin son yarım saatinde 1gr paracetamol (Parol®, Atabay Kimya Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, TR) IV
- ekstübasyondan 15 dakika önce 0.1 mg/kg Morfin IV (Morfin Hidroklorür®, Osel İlaç Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, TR) uygulaması şeklinde belirlendi.

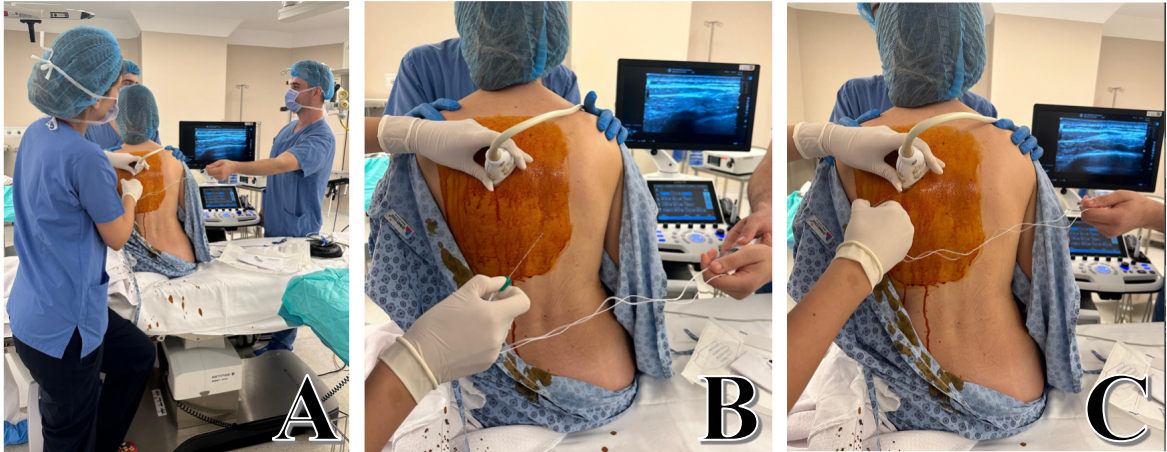
PACU'da hastaların NRS ağrı skorları değerlendirildi ve şiddeti 4/10 ve üzeri olan hastalara 0.25 mg/kg'den IV meperidin derlenme odasında uygulandı. Yeterli analjezi sağlanamayan hastalara toplam meperidin dozu 1mg/kg'yi aşmayacak şekilde, 15'er dakikalık aralıklarla 0.25 mg/kg 'dan IV meperidin bolus uygulaması tekrarlandı. Hasta derlenmelerinde Modifiye Aldrete Skoru kullanıldı ve skorlar 5 dakikalık aralıklarla kaydedildi. Modifiye Aldrete skoru 9 puana ulaşan, NRS ağrı değeri 4 ve altında olan ve aynı zamanda cerrahi açıdan derlenmeden taburculuklarında sorun olmayan hastaların servise transferleri sağlandı.

Servise transferi yapılacak tüm hastalara, PO ilk 24 saatte hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile IV morfin başlandı. Bu yöntem ile, bazal narkotik infüzyonu almayan hastalara, talepleri halinde onar dakikalık kilit süresi ile 1 mg morfin bolus doz verildi. PO servis takibindeki tüm hastalara, multi-modal analjezi için 3x1000 mg parasetamol (Parol®, Atabay Kimya Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, TR) IV ve 2x50 mg deksketoprofen (Arveles®, Menarini İlaç Sanayi) IV rutin uygulandı. Yeterli analjezisi ve konforu sağlanamayan, kaçak ağrısı olan hastalara, lüzumu halinde 100 mg tramadol hidroklorür (Contramal®, Abdi İbrahim İlaç Sanayi) servis şartlarında uygulandı.

### 3.6.2.1. Romboïd İnterkostal Blok Uygulaması

RİB grubundaki hastalara, genel anestezi indüksiyonundan önce, oturur pozisyonda, ultrason rehberliğinde RİB uygulandı. Hastalar, standart ASA monitörizasyonunu takiben, cerrahi masada uygulayıcıya sırtları dönük olacak biçimde oturtuldu. Blok uygulanacak bölgeye povidon (İSOSOL, Merkez Lab. İlaç Sanayi ve Tic. Anonim Şirketi, Taşdelen-Çekmeköy, İstanbul) uygulaması ile cilt antisepsisi sağlandı. GE Logiq S7 sistemine ait yüksek frekanslı 8-18 Megahertz (MHz) lineer ultrason probu (General Electric Healthcare, Chicago, IL, USA) steril koruyucu kılıflar ile örtüldü.

Romboïd kasın ve T6-T7 seviyesinde interkostal boşlukların palpasyonunu takiben, skapulanın medial kenarının ve vertebral kolonun hizası belirlendi. Ultrason, skapulanın medial kenarına horizontal olacak şekilde yerleştirildi ve ultrason rehberliğinde, sırasıyla kostalar, romboïd kaslar, interkostal kastalar ve plevra görüntüldü. Şekil 3.1 uygulama sırasında uygulayıcının, hastanın ve USG'nin yerleşimini ve blok uygulamasını göstermektedir.



Şekil 3.1: RİB uygulaması. A: uygulayıcı, hasta ve USG cihaz pozisyonu, B: iğne girişi öncesi hedeflenen USG görüntüsü ve USG prob pozisyonu, C: LA enjeksiyonu sonrası hedeflenen USG görüntüsü ve in-plane teknik.

Bahsi geçen anatomik yapıların görüntülemesi sağlandıktan sonra, 50 mm, 22G rejyonel blok iğnesi (BBraun, Kassel, Almanya), *in-plane* teknik ile kaudalden kraniale doğru, ultrason eşliğinde romboïd kasların altındaki interfasyal alana geldiği görülene kadar ilerletildi. Negatif aspirasyonu takiben 1 ml solüsyon ile lokalizasyon kontrolü yapıldı. LA'nın planlanan interfasyal alana yayıldığı görüntüledikten sonra, toplamda 20

ml %0.25 bupivakain (Marcaine® 0.5%, AstraZeneca PLC, London, UK), ameliyat olacak tarafa enjekte edildi. Verilen solüsyonun doğru anatomik alana yayıldığı kranio-kaudal ultrason taraması ile doğrulandı. Blok uygulanan taraf uygun şekilde temizlendi ve iğne giriş yeri koruyucu bir bant ile kapatıldı. RIB uygulaması için USG görüntüleri aşağıdaki şekil 3.2’de gösterilmiştir.



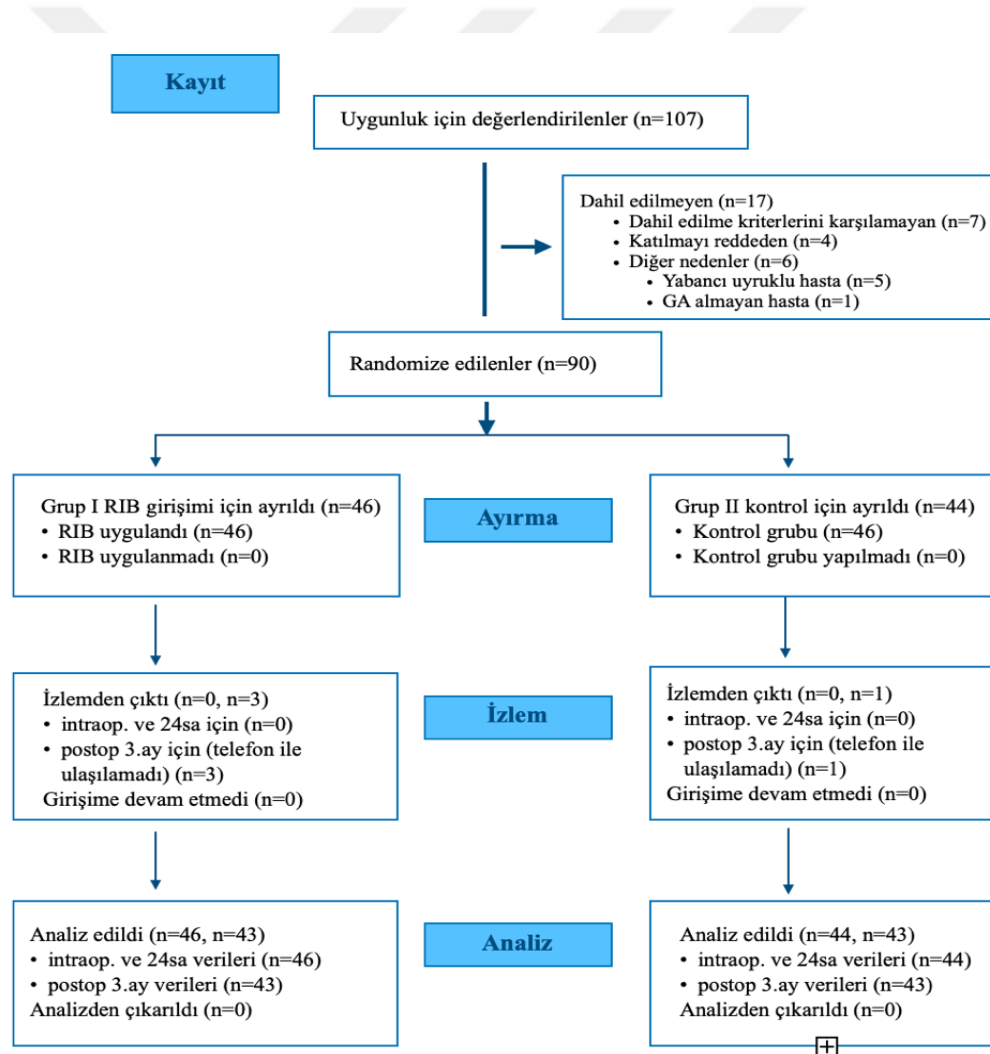
Şekil 3.2: RIB USG Görüntüsü. A: İğne girişi öncesi hedeflenen görüntü. B: İğne projeksiyonu. C: LA enjeksiyonu sonrası görüntü (A: akciğer dokusu, K: kosta, LA: lokal anestetik, SAM: serratus anterior kası, RM: romboid kaslar)

### 3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS yazılımı (IBM, Armonk, NY, ABD) sürüm 20.0 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Grupların normal dağılım ve homojenitelerine bağlı olarak, iki grubun ortalamalarını karşılaştırmak ve anlamlı bir fark olup olmadığına bakmak için bağımsız grup verilerinde t-testi (Student’in t-testi) ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası kategorik değişkenler arasındaki fark analizinde ki-kare testi, sürekli değişkenlerin ortalamalarını karşılaştırmak için Student’in t-testi kullanıldı. Tüm istatistiksel testler için anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak belirlendi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılım periyodu boyunca 107 hasta uygunlukları açısından değerlendirildi. 4 hasta yazılı onam vermeyerek, 7 hasta dahil etme kriterlerine uymadığından, 5 hasta yabancı uyruklu olup takip sürecine dahil olamayacaklarından, 1 hasta ise genel anestezi almaya uygun olmadığından çalışmaya dahil edilmedi. Toplamda, 23-78 yaş aralığında, KBMC geçirecek 90 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar randomizasyon ile Grup I (RIB) ve Grup II (Kontrol) olarak ikiye ayrılmış, verilerin analizinde ilk intraoperatif ve PO 24 saat verileri için 90 hastanın verisi, 3. ay ağrı insidansı içinse 86 hastanın verisi kullanılmıştır. Grup I'den 3 hastaya, Grup II'den 1 hastaya 3. ayda telefon ile ulaşılamamış, bu nedenle kronik ağrı insidans analizinde bu 4 hastanın verileri dahil edilmemiştir. Araştırmanın akış şeması şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Çalışmanın 2010 CONSORT Akış Şeması.

Demografik verilerin analizinde gruplar arası yaş, boy, kilo, vücut kitle endeksi (VKI), ASA skoru değişkenleri arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Dahil edilme kriterlerine uygun olsa da çalışmada ASA III hasta yer almamıştır. Yaş için uygulanan Shapiro-Wilk testinde Grup I verilerinin normal dağılıma uymadığı görülmüş ve veriler Mann Whitney U testiyle analiz edilmiştir. Boy, Kilo, VKI için gruplar normal dağılım göstermiştir ve Student t-testi uygulanmıştır. ASA skoru kategorik olduğundan ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların demografik verileri Tablo 4.1’te gösterilmiştir.

	Grup I (n=46)	Grup II (n=44)	p-değeri
Yaş	53.43 ± 13.54 (23-77)	51.80 ± 13.10 (24-78)	0.537 <sup>1</sup>
Boy (cm)	1.63 ± 0.06 (1.50-1.75)	1.63 ± 0.06 (1.49-1.80)	0.719 <sup>2</sup>
Kilo (kg)	67.91 ± 12.02 (50.0-103.0)	64.48 ± 11.43 (46.0-92.0)	0.563 <sup>2</sup>
VKI (kg/cm <sup>2</sup> )	25.50 ± 4.10 (19.00-34.41)	25.17 ± 4.38 (18.34-34.63)	0.709 <sup>1</sup>
ASA Skoru			0.509 <sup>3</sup>
I (n)	22	18	
II (n)	24	26	

Yaş, Boy, Kilo ve VKI değişkenleri medyan ± SD (min-maks) şeklinde verilmiştir.  
<sup>1</sup> Mann-Whitney U.  
<sup>2</sup> Student t-testi  
<sup>3</sup> Ki-kare testi (X<sup>2</sup>: 0.4358)

Tablo 4.1: Katılımcıların gruplara göre ayrılmış demografik verileri.

Erken tanı ile MKC’nin yaygınlaşması sebebiyle 90 hastanın %40’ı segmental mastektomi ameliyatı olmuş, diğer dört ameliyat türü arasında da oranlar benzer dağılım göstermiştir. Toplamda 5 ameliyat türü uygulanma sayıları için gruplar arası dağılımda anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.9701). Blok uygulanan hastaların ortalama anestezi süresi ve operasyon süresi anlamlı olarak blok uygulanmayan gruba göre daha uzundur (p=0.043 ve p=0.042). Blok I ortalama operasyon ve anestezi süresi, Grup II’den yaklaşık 50 dakika daha uzun hesaplanmıştır. Anestezi süresi ve operasyon süresi Grup I için minimum sırasıyla 55-35, maksimum 735-720 dakika olmuştur. Grup II için bu veriler sırasıyla 55-40 ve 520-500 dakikadır. Gruplara göre ameliyat türlerinin dağılımı ve ortalama anestezi ve operasyon süreleri Tablo 4.2’te gösterilmiştir.

	Grup I (n=46)	Grup II (n=44)	p- değeri
<b>Ameliyat Türü</b>			0.9701 <sup>1</sup>
<i>Benign Kitle Eksizyonu</i>	6	5	
<i>Segmental Mastektomi</i>	17	19	
<i>Basit Mastektomi</i>	9	9	
<i>Nipple Koruyucu Mastektomi</i>	8	6	
<i>Cilt Koruyucu Mastektomi</i>	6	5	
<b>Anestezi Süresi</b>	219.89 ± 133.2	170.05 ± 92.5	0.043 <sup>2</sup>
<b>Operasyon Süresi</b>	194.57 ± 133.14	139.3 ± 88.1	0.042 <sup>2</sup>

Anestezi ve operasyon süresi medyan ± SD şeklinde verilmiştir.  
Ameliyat türü n olarak gösterilmiştir.  
<sup>1</sup> ki kare testi (X<sup>2</sup>:0.535)  
<sup>2</sup> t-testi

Tablo 4.2: Katılımcılara uygulanan operasyon çeşidi ve süresinin gruplara dağılımı.

KBMC, yapılan ameliyat türüne ilaveten SLNB, ALNB, protez ve dren takılması işlemleri arasında farklılık gösterir ve hem unilaterale hem bilaterale uygulanabilir. Gruplar arası bu bağımsız kategorik değişkenlerin incelenmesi için ki kare testi kullanılmıştır. Veriler incelendiğinde, gruplar arası dağılımda bu değişkenler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Katılımcıların intraoperatif girişim verileri ve gruplar arası karşılaştırması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

	Grup I (n=46)	Grup II (n=44)	Toplam (n=90)	p- değeri	ki-kare testi
<b>Implant Yerleştirme</b>				0.456	0.556
<i>Yok</i>	29	31	60		
<i>Var</i>	17	13	30		
<b>Aksiler Girişim</b>				0.1652	3.601
<i>Girişim Yok</i>	14	7	21		
<i>SLNB</i>	21	20	41		
<i>ALND</i>	11	17	28		
<b>Cerrahi Taraf</b>				0.237	1.399
<i>Unilateral</i>	34	37	71		
<i>Bilateral</i>	12	7	19		
<b>Dren Yerleştirilmesi</b>				0.207	1.593
<i>Yok</i>	13	18	31		
<i>Var</i>	33	26	59		

Tablo 4.3: Intraoperatif verilerin gruplara göre dağılımı.

Hastaların PO ilk 24 saat sonundaki toplam morfin kullanımları için grup verilerine Shapiro-Wilk testi uygulanmış ve normal dağılıma uyduğu gözlemlenmiştir. İki bağımsız grup arasında sürekli değişkenin ortalamalarının anlamlı olup olmadığını test etmek için Student'in t testi kullanılmış, Grup I için ortalama 6.5 mg, Grup II için ise 8.5 mg total morfin kullanımı ve gruplar arası anlamlı bir fark ( $p=0.0169$ ) bulunmuştur. RIB uygulanan hastalar, ilk 24 saatte kontrol grubuna göre daha az opioid kullanmışlardır. Hastaların PO 24 saatteki total morfin kullanımlarına dair istatistik Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Morfin Tüketimi	Grup I (n=46)	Grup II (n=44)
Medyan (mg)	6.5	8.5
Interkuartil Aralık (IQR)	4.0	7.0
Shapiro-Wilk Testi	0.9281	0.9361
Shapiro Wilk Testi p-değeri	0.0072	0.0172
Minimum – Maksimum (mg)	0-20	1-23

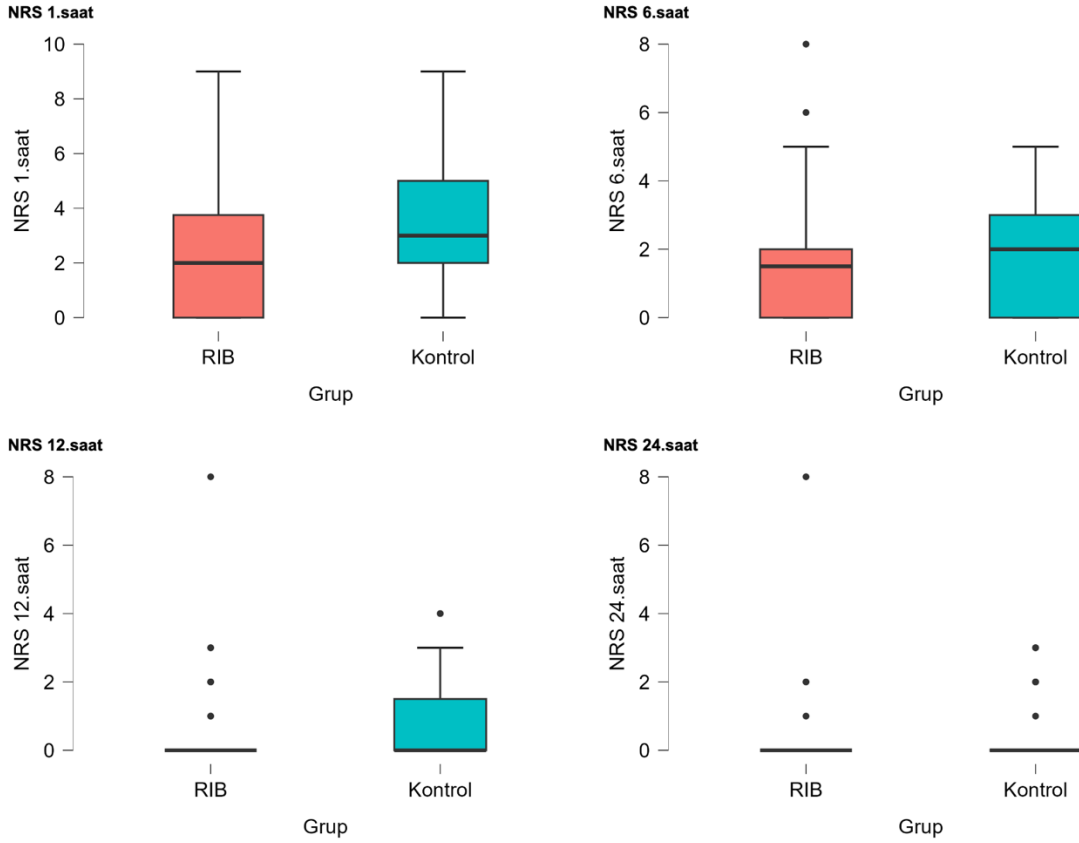
Tablo 4.4: Postoperatif 24. saatin sonunda katılımcıların toplam morfin kullanımının karşılaştırması

İlk PO saatin sonunda Grup I'in NRS ağrı skor ortalaması 2.58 iken Grup II için bu değer 3.31 bulunmuştur. Grup I ve Grup II'nin PO sırasıyla 6., 12. ve 24. Saatlerdeki ortalama NRS ağrı skorları grup I için 1.65, 0.52, 0.28, grup II için ise 1.91, 0.81 ve 0.51 bulunmuştur. Gruplar normal dağılıma uymadıkları için NRS ağrı skoru analizinde Mann Whitney U testinden yararlanıldı ve gruplar arası NRS ağrı skorlarında tüm saatler içerisinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Tüm hastalara PO 24 saat Morfin HKA verildiğinden ortalama NRS ağrı skorlarının her iki grupta da <4 olması beklendiği üzeredir. PO ilk 24 saat içerisinde yaşanan bulantı kusma şikayetleri karşılaştırması için ki-kare testi kullanıldı. Toplam 15 hastada bu şikayetler görüldü ve gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.850). İki grup için NRS ağrı skorlarının PO 1., 6., 12. ve 24. saatteki verileri ve bulantı/kusma insidansı aşağıdaki tablo ve grafiklerde gösterilmiştir (Tablo 4.5 ve Şekil 4.2).

	Grup I (n=46)	Grup II (n=44)	p-değeri
NRS 1. saat	2.59 ± 2.36	3.32 ± 2.38	0.1259 <sup>1</sup>
NRS 6. saat	1.65 ± 1.95	1.91 ± 1.79	0.3511 <sup>1</sup>
NRS 12. saat	0.52 ± 1.39	0.81 ± 2.28	0.1041 <sup>1</sup>
NRS 24. saat	0.28 ± 1.24	0.51 ± 0.98	0.0601 <sup>1</sup>
24sa Bulantı/Kusma			0.8504 <sup>2</sup>
<i>Yok</i>	38	37	
<i>Var</i>	8	7	

<sup>1</sup> Mann Whitney U testi . <sup>2</sup> ki-kare testi (X<sup>2</sup>=0.3506)

Tablo 4.5: Gruplara göre PO 1., 6., 12. ve 24. saatteki NRS ağrı skorları ve yaşanan bulantı kusma sıklığı.



Şekil 4.2: Katılımcıların gruplara göre PO 1., 6., 12. ve 24. saatlerdeki NRS ağrı skorları kutu bilyık grafiği karşılaştırması.

Her hasta için kullandığı toplam remifentanil dozu mililitre cinsinden kayıt altında tutulmuş, istatistik inceleme için bu değerler mcg/kg/dk olarak tekrar hesaplanmıştır. Gruplar arası remifentanil tüketiminde anlamlı fark yoktur. Blok uygulanan grup ve kontrol grubu arasında PO bulantı kusma insidansı açısından anlamlı bir fark yoktur, her iki grupta da 10'ar hastada PACU'da bulantı sorunu yaşanmıştır. Bu hastalardan Grup I'den 3 kişi, Grup II'den ise 1 kişide kusma görülmüştür. Hastaların intraoperatif remifentanil kullanımı, intraoperatif advers olay yaşanma sıklığı, PACU ek analjezik ihtiyaçları ve bulantı/kusma insidanslarının karşılaştırmalı grafiği Tablo 4.6'da verilmiştir.

	<b>Grup I (n=46)</b>	<b>Grup II (n=44)</b>	<b>Toplam (n=90)</b>	<b>p- değeri</b>	<b>ki-kare testi</b>
<b>Intraoperatif Advers Olay</b>				0.4910 <sup>2</sup>	0.4743
<i>Yok</i>	26	28	54		
<i>Var</i>	20	16	36		
<b>Intraoperatif Remifentanil (mcg/kg/dk)</b>	0.031 (0.022)	0.032 (0.033)		0.945 <sup>1</sup>	
<b>PACU Ek Analjezik</b>				0.237 <sup>2</sup>	1.399
<i>İhtiyaç Yok</i>	34	37	71		
<i>Meperidin Verildi</i>	12	7	19		
<b>PACU Bulantı&amp;Kusma</b>				0.910 <sup>2</sup>	0.0128
<i>Yok</i>	36	34	70		
<i>Var</i>	10	10	20		

Remifentanil için <sup>1</sup> Mann Whitney U testi, diğer bağımsız kategorik değişkenler için <sup>2</sup> ki kare testi kullanılmıştır. Remifentanil verileri medyan (IQR) şeklinde belirtilmiştir.

Tablo 4.6: Gruplara göre hastaların intraoperatif remifentanil kullanımı ve advers olay insidansı ve PACU'daki ek analjezik ihtiyaçları ve bulantı/kusma insidansları.

Hastalar PO 3. ayda araştırmacı hekim tarafından aranarak ağrı anketi uygulanmıştır (n=86). Bu ankette 'ağrım yok' diyen hastalara ek soru sorulmamış, ağrım var diyen hastalara ise ağrılarının detayları sorulmuştur. İnsidans hesaplaması, hastaların ağrılarını 'var' olarak tanımlamaları baz alarak yapılmış, 3. ay sonunda blok uygulanan Grup I'in anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha az ağrı yaşadığı gözlemlenmiştir (p<0.001). Grup I'de hastaların ağrı görülme insidansı %23.2 hesaplanmıştır. Kontrol grubu olan Grup II'de hastaların %62.8'ü ağrı şikayeti yaşamaktadır. 3. ayda ağrı şikâyeti yaşayan hastaların ağrı karakterleri ayrı değerlendirilmiştir (n=37). Birincil sonlanım noktası olan RIB uygulamasının 3.aydaki ağrı insidansına ait etkisi ile ilgili istatistik Tablo 4.7'de verilmiştir.

	Ağrı YOK	Ağrı VAR	Total
Grup I	33	10	43
Grup II	16	27	43
Total	49	37	86

Ki-kare testi sonuçları;  
N=86, df=1,  $X^2=13.7088$ ,  $p<0.001$

Tablo 4.7: Gruplara göre PO 3. ayda ağrı görülme sıklığı.

Hastaların demografik ve intraoperatif verileri ile lojistik regresyon analizi yapılarak 3. Ayda ağrıya etki eden faktörler değerlendirildi. Değerlendirilen faktörlere hastaların yaşı, VKI, adjuvan RT öyküsü, intraoperatif implant takılması veya SLNB/ALND girişimleri, akut PO 1.saatteki NRS ağrı skorları ve 24 saat içerisindeki total morfin tüketimleri dahil edildi. RIB uygulaması da lojistik regresyon analizine dahil edildi. Modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p=0,0014$ ) ve 3. aydaki ağrı insidansındaki varyasyonun %38'ini açıklayabildiği görüldü. Analiz edilen değişkenler arasında RIB uygulamasının ve implant takılması işleminin ağrı ihtimalini anlamlı azalttığı bulundu. Bu verilere göre RIB uygulaması, ağrı ihtimalini 4.82 olasılık oranı ile azaltmaktadır ( $p=0.0054$ ). İmplant takılması işlemi de ağrı ihtimalini 0.23 olasılık oranı ile azaltmıştır ( $p=0.0422$ ). Hastaların PO akut dönemde yaşadıkları ağrı şiddetinin bir göstergesi olarak değerlendirilen 24 saatlik total morfin tüketimleri ve PO 1. Saatteki NRS ağrı skorlarının 3.aydaki ağrı varlığı ihtimaline anlamlı etkileri olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Hastaların yaşı, aksiler girişimleri ve RT öykülerinin de ağrı ihtimaline anlamlı katkısı yoktu. Lojistik regresyon analizine ait veriler Tablo 4.8'te verilmiştir.

		Tahmin	Standart Sapma	Olasılık Oranı (OR)	z-değeri
M <sub>0</sub>	(Intercept)	-0.3083	0.2195	0.7347	-1.4045
M <sub>1</sub>	(Intercept)	-3.0915	2.1040	0.0454	-1.4693
	Grup (Kontrol)	1.5736	0.5651	4.8240	2.7848
	ASA (2)	1.0167	0.6608	2.7640	1.5386
	Yaş	-0.0270	0.0265	0.9734	-1.0184
	VKİ	0.0596	0.0713	1.0615	0.8366
	Adj. RT (1)	1.0121	0.6246	2.7514	1.6205
	24 sa total morfin(mg)	0.0554	0.0623	1.0570	0.8895
	implant (Var)	-1.4655	0.7213	0.2310	-2.0318
	Aksiller Lenf Nodu Dis. (Biopsi)	-0.0816	0.7394	0.9216	-0.1104
	Aksiller Lenf Nodu Dis. (Var)	0.4313	0.8216	1.5393	0.5250
	NRS 1.saat	0.1961	0.1193	1.2166	1.6429

		Wald Testi			%95 Güven Aralığı (OR Ölçeği)	
		Wald Skoru	df	p-değeri	Alt Sınır	Üst Sınır
M <sub>0</sub>	(Intercept)	1.9726	1	0.1602	0.4778	1.1297
M <sub>1</sub>	(Intercept)	2.1589	1	0.1417	0.0007	2.8076
	Grup (Kontrol)	7.7549	1	0.0054	1.5937	14.6016
	ASA (2)	2.3674	1	0.1239	0.7570	10.0920
	Yaş	1.0371	1	0.3085	0.9241	1.0253
	VKİ	0.6999	1	0.4028	0.9230	1.2206
	Adj. RT (1)	2.6261	1	0.1051	0.8090	9.3583
	24 sa total morfin(mg)	0.7912	1	0.3737	0.9355	1.1944
	implant (Var)	4.1282	1	0.0422	0.0562	0.9495
	Aksiller Lenf Nodu Dis. (Biopsi)	0.0122	1	0.9121	0.2164	3.9255
	Aksiller Lenf Nodu Dis. (Var)	0.2756	1	0.5996	0.3076	7.7036
	NRS 1.saat	2.6991	1	0.1004	0.9629	1.5373

Tablo 4.8: Üçüncü PO ayda ağrıya etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

Lojistik regresyon analizini takiben, hastalar 3. ayda ağrı varlığına göre gruplandırılarak bu grupların 24 saatlik morfin tüketimleri karşılaştırıldı. Shapiro Wilk testi sonucunda 3.ay ağrısı olan hasta grubunun verilerinin normal dağılıma uymadığı görüldü. Mann Whitney U testi sonucunda 3.ayda ağrısı olan hastaların ilk 24 saatteki morfin kullanımları, 3. ayda ağrısı olmayan hastaların ilk 24 saatteki morfin kullanımlarına oranla anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.0254$ ). Üçüncü ayda ağrısı olan hastaların ( $n=37$ ) ilk 24 saatte 9.0 (5.0) (medyan (IQR)) mg, 3. ayda ağrısı olmayan hastaların ( $n=49$ ) ise ilk 24 saatte 6.0 (5.0) mg morfin tükettikleri görüldü. Üçüncü ayda ağrısı olanlar ve olmayanlar arasında ilk 24 saatte morfin tüketimlerinin farklı olduğu gözlemlendi.

Birincil ve ikincil sonlanım noktalarının analizlerini takiben, sadece 3.ayda ağrısı sebat eden hastaların verileri alınarak gruplar arası analiz yapıldı. Grup I'den 10 hastanın, grup II'den 27 hastanın verileri ile toplamda 37 hastanın ağrı karakteri verileri incelendi.

Ağrısı olan hastalar arasında iki grup verileri karşılaştırıldığında, ağrının şiddeti, lokalizasyonu, analjezik kullanımı arasında gruplar arası anlamlı fark bulunmadı. Ağrısı olan hastaların istatistik incelemesi Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

	<b>Grup I (n=10)</b>	<b>GrupII (n=27)</b>	<b>Toplam (n=37)</b>	<b>p- değeri</b>	<b>ki-kare testi</b>
<b>NRS Ağrı Skoru</b>				0.9441 <sup>2</sup>	
<b>Ağrı Lokalizasyonu</b>					
Meme	6	23	29	0.098	2.731
Koltukaltı	4	14	18	0.523	0.410
Omuz ve Sırt	3	2	5	0.074	3.187
Yaygın Vücut	3	2	5	0.074	3.187
<b>Analjezik Kullanımı</b>				0.3224	0.979
<i>Yok</i>	7	14	21		
<i>Var</i>	3	13	16		

<sup>2</sup> Mann Whitney U testi, <sup>1</sup> ki kare testi testi.

Tablo 4.9: Ağrısı sebat eden hastaların ağrısına ait verilerin gruplar arası karşılaştırması

Ağrı yaşayan hastalarda bu ağrının hayat kalitesine olan etkilerini araştırabilmek için hastalara bu ağrının günlük fiziksel aktivitelerine, ev ve iş aktivitelerine, sosyal hayatlarına ve psikolojik durumlarına olan etkisi sorulup hastaların 0-5 bir ölçekte değerlendirilmeleri istendi. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arası yaşanan ağrının hayat kalitesi ölçek parametrelerinde anlamlı bir farka rastlanmadı. Ağrısı olan hastaların yaşam kalite belirteçleri Tablo 4.10'da verilmiştir.

<b>fiziksel aktiviteye etki (0-5)</b>									
<b>Grup</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Total</b>	Value	df	p	
RIB	2	1	2	5	10	X <sup>2</sup>	5.0969	3	0.1648
Kontrol	7	4	12	4	27	N	37		
Total	9	5	14	9	37				

<b>ev ve is aktivite (0-5)</b>									
<b>Grup</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Total</b>	Value	df	p	
RIB	1	3	2	4	10	X <sup>2</sup>	2.9722	3	0.3959
Kontrol	8	6	8	5	27	N	37		
Total	9	9	10	9	37				

<b>sosyal aktivite (0-5)</b>									
<b>Grup</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Total</b>	Value	df	p	
RIB	6	4	0	0	10	X <sup>2</sup>	2.6116	3	0.4555
Kontrol	19	5	1	2	27	N	37		
Total	25	9	1	2	37				

<b>psikolojik hale etkisi (0-5)</b>										
<b>Grup</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>Total</b>	Value	df	p	
RIB	6	1	2	1	0	10	X <sup>2</sup>	4.4651	4	0.3467
Kontrol	21	3	2	0	1	27	N	37		
Total	27	4	4	1	1	37				

Tablo 4.10: Kronik ağrı yaşayan hastaların ağrılarının yaşam kalite parametreleri üzerine etkisi ve gruplar arası karşılaştırması.

## 5. TARTIŞMA

Rejyonel anestezi, cerrahi işlemler sırasında belirli bir vücut bölgesinin duyusunun bloke edilmesidir. Dünyada yaygınlaşan Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protokolünün önemli bir parçası olan per-operatif opioid kullanımını azaltıcı eylemler arasında ön sıralarda gelir. PO dönemde daha düşük ağrı skorları ve analjezik ihtiyacına ilaveten hastalarda daha hızlı mobilizasyon ve daha kısa hastanede kalış süresine imkân sağlar (49). Opioid bağlantılı yan etkilerin (bulantı/kusma) azaltılmasında ve genel anesteziye bağlı komplikasyon risklerini azaltıp kardiyovasküler stabiliteyi korumada yardımcı olur (67). Gövde blokları, alt ve üst ekstremité blokları ve benzeri birçok rejyonel blok, güncel anestezi pratiğinde birçok ameliyatın ve olası ağrının yönetilmesinde vazgeçilmezler arasına girmiştir. Interfasyal plan bloklarının da hedeflenen sinir demetleri boyunca LA'yı etkili bir şekilde yayarak geniş bir analjezik alan sağladığı bilinmektedir (45).

KBMC, kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türlerinden birinin yönetiminde mutlak öneme sahiptir. Meme kanseri tanısı alan veya genetik ve aile öyküsü açısından yüksek risk altındaki kadınlarda, gereğinde neoadjuvan tedavileri takiben, altın standart tedavi yöntemi olan meme cerrahisi uygulanmakta ve sayılar gün geçtikçe artmaktadır. Meme kanseri günümüzde her yaş kadını etkileyebilmektedir ve hastaların ¼'ü pre-menopozal dönemdedir (42). Meme dokusunun yoğun ve kompleks sinir ağı nosiseptif sinir uçlarından zengindir, bu sebeple görece daha minör bir KBMC bile (örn. lumpektomi) hastalarda PO yüksek ağrı skorlarına sebep olabilmektedir. Akut PO yüksek ağrı skorları, genç yaş, kadın cinsiyet risk faktörlerinin her biri ağrının kronikleşmesi için bir risk faktörü oluşturur, KBMC geçiren kadınlarda da yapılan çalışmalarda her 2-4 hastadan birinin kronik ağrı problemi yaşadığı görülmüştür.

Cerrahi sonrası kronik ağrı (CPSP), cerrahi işlemlerin sık görülen ancak sıklıkla göz ardı edilen uzun vadeli bir komplikasyonudur. IASP tanımına göre CPSP, cerrahi alanla sınırlı olan, cerrahiden sonra gelişen veya şiddeti artan, en az 3 ay süren ve başka bir neden veya önceden var olan bir ağrı durumuna bağlı olmayan bir ağrıdır (68). Bu tanım, CPSP'nin doğru şekilde sınıflandırılmasını ve cerrahi sonrası ağrı yönetim stratejilerinin optimize edilmesini sağlamak için önemlidir. CPSP'nin oluşumundan santral sensitizasyon, nöroplastisite ve cerrahi sırasında oluşan inflamatuvar yanıt dahil multi-faktöriyel bir süreç sorumludur. Bölgesel anestezi teknikleri, bu mekanizmaları hedef ala-

arak CPSP gelişme riskini azaltmada etkili bir araç olarak değerlendirilmektedir. Bu sebeple, tüm ameliyatlar içerisinde en sık uygulanan cerrahilerden birinin ağrı yönetimini sağlayabilmek ve mümkün ise kronikleşme risklerini önleyebilmek anestezi uzmanları için önem taşır.

Bu çalışmanın amacı, RIB'in PO ilk 24 saatteki NRS ağrı skorlarına, opioid tüketimine ve 3. aydaki kronik ağrı insidansına olan etkilerini kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Çalışmanın hipotezi, RIB uygulamasının kronik ağrı insidansını anlamlı ölçüde azaltacağı yönündeydi. Örneklem hesabında kullanılan metaanaliz çalışmasında, blok uygulanmayan meme cerrahisi hastalarında 3. ayda kronik ağrı insidansının %59 olduğu rapor edilmişti. Çalışmamızda bu oran kontrol grubunda %62.8 olarak bulunmuş ve literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Buna karşın, RIB grubunda kronik ağrı insidansı %23.3 olarak tespit edilmiş ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

Rejyonel anestezinin ağrının kronikleşmesine karşı koruyucu bir role sahip olduğu hipotezi sıklıkla çalışılmaktadır. Rejyonel bloklar cerrahi travma sırasında periferik sinirlerde oluşan sensitizasyonu azaltır. Cerrahi sırasında oluşan doku hasarı, inflamatuvar mediyatörlerin (örneğin, prostaglandinler ve sitokinler) salınımını artırır ve periferik nosiseptörlerin hassasiyetini arttırarak santral sensitizasyonu tetikler. RIB ve benzeri rejyonel teknikler, yolakları bloke ederek ağrının SSS'e taşınmasını engelleyebilir. Aynı zamanda cerrahi stres yanıtını azaltarak hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonunu baskılar, böylece santral nöroplastisite ve nöropatik ağrı gelişimi önlenir (67).

2021 yılında yayımlanan 31 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, bölgesel anestezinin 3 aydan uzun süre devam eden ağrıyı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Meme cerrahisi, torakotomi ve sezaryen prosedürlerinde bölgesel anestezi, sistemik analjeziye kıyasla anlamlı şekilde daha düşük kronik ağrı prevalansı ile ilişkilendirilmiştir (meme cerrahisi için OR: 0.46; %95 GA: 0.29-0.72,  $p<0.001$ ) (69).

Weinstein ve arkadaşlarının (70) 2018 yılında yayımladığı bir sistematik derlemede, 1297 katılımcı ile 18 RCT'nin kanıt sentezi, meme kanseri cerrahisinden sonra üç ila 12 ay arasında kronik ağrının önlenmesinde bölgesel anesteziyi desteklemiştir. Derlenen çalışmalarda bölgesel anestezi, kronik ağrıyı önlemede anlamlı bir avantaj sağlamıştır (OR:0.43, %95 GA: 0.28-0.68). Fakat dahil edilen çalışmaların çoğu PVB, yara yeri LA infiltrasyonu ve LA IV infüzyonlarını içermektedir. Bu bulgular, bölgesel anestezinin

kronik ağrıya karşı bağımsız bir koruyucu rol oynayabileceğini düşündürmektedir ve bu konuda PVB dışı bölgesel anestezi tekniklerinin de araştırılmasını desteklemektedir.

PVB ve PECS-2 blokları, PROSPECT tarafından akut ağrı yönetiminde majör KBMC geçiren hastalarda yüksek kanıt düzeyi ile önerilmektedir. Bu iki teknik, akut PO ağrı skorlarını, toplam opioid kullanımını ve opioid ilişkili yan etki insidanslarını azaltmada RKC ve meta analizler ile etkili bulunmuştur (45). PVB altın standart rejyonel anestezi yöntemi olarak önerilmekte, PECS-2 blok ise yapılan meta analizlerde en az PVB kadar etkili olabileceğini göstermektedir (71). RIB ise on seneden az bir süredir uygulamada olmasına rağmen KBMC'lerde PVB'ye alternatif bir interfasyal plan bloğu olarak araştırmalarda öne çıkmaktadır. Anterior hemitoraks ve lateral toraks duvarının analjezisinin hedeflendiği operasyonlarda, özellikle VATS ve mastektomilerde akut PO dönem ağrı yönetiminde etkilidir (52-54). Çalışmamız, KBMC'lerde altın standart olan PVB gibi, RIB uygulamasının da kronik ağrıyı önlemede ciddi bir avantaj sağlayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda RIB uygulanan grubun, kontrol grubuna oranla PO 24 saatlik toplam opioid tüketiminin ve 3. ayda kronikleşen ağrı insidansının anlamlı ölçüde azaldığını saptadık. Grup I ilk 24 saatin sonunda toplam ortalama morfin kullanımı 6.50 (4.0) mg hesaplanmıştır. Bu değer, ortalama 8.50 (7.0) mg morfin kullanan Grup II ortalamasından anlamlı ölçüde azdır ( $p=0.0169$ ). Akut ağrı kontrolünde NRS ağrı skorlarında gruplar arasında tüm zaman noktalarında anlamlı bir fark görülmemiştir. En yüksek ağrı skorları her iki grupta da PO 1. saatte kaydedilmiştir, ancak bu skorlar blok grubunda ortalama  $<3$  olarak hesaplanmış ve minimal ağrı seviyelerinde kalmıştır. Bu sonuç, RIB uygulamasının akut ağrı kontrolünde etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir. NRS skorlarındaki bu benzerlik, her iki gruba da standart HKA uygulanmış olmasıyla açıklanabilir. Standart ağrı yönetimi protokollerinin bu farkı maskeleyebileceği düşünülmektedir. NRS ağrı skorları, hastaların analjezi prosedürlerinin her iki grup için de kabul edilebilir olduğunu göstermektedir. RIB uygulaması hastaların hem PO konforunun ve analjezisinin sağlanmasında etkili olup, hem de uzun dönemde ağrının kronikleşme riskini azaltıcı bir unsur olarak kullanılabilir. PO opioid ilişkili yan etkiler açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

RIB'nin PO ağrı ve opioid tüketimi üzerindeki etkileri, ERAS protokolleri ile uyumludur. ERAS protokolleri, opioid tüketimini en aza indirerek, hızlı iyileşmeyi destekleyen multimodal analjezi yaklaşımlarını vurgulamaktadır. RIB, intraoperatif ve PO

opioid ihtiyacını azaltarak bu hedefe katkıda bulunabilecek etkili bir rejyonel anestezi yöntemidir. Bu bulgular, rejyonel anestezinin ağrının periferik ve santral sensitizasyon ve nöroplastisite yoluyla kronikleşmesini önlemede etkili bir yöntem olduğunu desteklemektedir (72). Çalışmamızda gruplar arası intraoperatif opioid tüketiminde anlamlı bir farka rastlanmamıştır, fakat RIB uygulamasının kronik ağrı insidansını %50'den fazla azalttığı gösterilmiştir.

Her iki grup arasında cerrahi süre ve anestezi süresi açısından anlamlı bir fark bulunmuş, RIB grubundaki süreler daha uzun hesaplanmıştır ( $p<0.05$ ). Bununla birlikte, bu farkların PO ağrı yönetimi ve hasta sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Ek olarak, aksiler girişim, bilateral cerrahi veya drenaj yerleştirilmesi gibi intraoperatif faktörlerin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi, kronik ağrı prevalansındaki azalmanın büyük ölçüde RIB uygulamasına atfedilebileceğini düşündürmektedir.

Lojistik regresyon analizi, RIB uygulamasının kronik ağrı gelişimi açısından bağımsız bir koruyucu faktör olduğunu göstermiştir (OR: 0.20,  $p=0.0054$ ). Bu bulgu, RIB'nin kronik ağrının önlenmesindeki rolünü vurgulamaktadır ve bu tür blokların etkinliğini destekleyen literatürle tutarlıdır (73). Ayrıca, implant yerleştirilmesi işleminin de ağrı prevalansını azalttığı gözlenmiştir, bu da cerrahi müdahalelerin ağrı yönetimindeki önemini ortaya koymaktadır (74). Çalışmamızda elde edilen veriler, mastektomi geçiren hastalarda implant yerleştirilmesi işleminin kronik ağrı prevalansını azaltabileceğini göstermektedir (OR: 0.23,  $p=0.0422$ ). Bu durum, ağrının biyopsikososyal model çerçevesinde değerlendirilmesini gerektirir. Kronik ağrı yalnızca fiziksel bir fenomen değil, psikolojik ve sosyal faktörlerden de etkilenen çok boyutlu bir durumdur. Estetik kaygıların azaltılması, psikolojik iyilik hali ve memnuniyet, hastalarda limbik system aktivasyonu ile endorfin salınımını arttırarak ağrı modülasyonuna katkıda bulunmuş ve ağrının kronikleşmesinde nöroplastik süreçlerin önüne geçmiş olabilir. KBMC geçiren hastalarda estetik kaygılar, beden imajı algısında bozulma ve depresyon gibi psikososyal problemler yaygın görülmektedir. İmplant yerleştirilmesi, hastanın beden algısını ve estetik görünümünü iyileştirerek, bu tür olumsuz psikolojik süreçleri hafifletebilir. Bower JE. (75) meme kanseri hastalarında kronik ağrı gelişiminde davranışsal ve psikososyal belirteçleri araştırmış, olumlu estetik sonuçların hastanın yaşam kalitesini artırdığı ve kronik ağrı şiddetini azaltabileceğini rapor etmiştir.

İmplantın pektoralis kası ve toraks duvarı üzerine olan etkisi, bölgesel kas dokusunda farklı bir adaptasyon sürecini de tetiklemiş olabilir. Andersen ve arkadaşlarının

(76) 2012 yılında yayınladığı ve risk faktörlerinin önlenmesine yönelik çalışmada, implant yerleştirilen hastalarda cerrahi sonrası aksiler gerginliğin daha düşük olduğu ve bunun ağrı üzerinde olumlu etkiler yarattığı da bildirilmiştir. Bu süreç aynı zamanda cerrahi sonrası oluşan myofasiyal ağrı sendromlarının gelişimini de azaltabilir. İmplant yerleştirilmesi işlemi, estetik kaygıları azaltarak ve hastanın memnuniyetini artırarak, kronik ağrı gelişimini hem biyolojik hem de psikososyal mekanizmalar üzerinden modüle ediyor olabilir. Bu durum, cerrahi sonrası kronik ağrı yönetiminde bütüncül bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. Gelecekte, biyopsikososyal belirteçler ile cerrahi tekniklerin ağrı üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bununla birlikte, PO 1. saatteki NRS ağrı skorları ve 24 saatteki toplam opioid tüketiminin kronik ağrı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bu durum, kronik ağrı gelişiminde, yalnızca akut ağrının varlığı göstergesiyle açıklanamayacağını tekrar göstermektedir.

Kronik ağrı gelişimi üzerine yapılan çalışmalar, akut ağrının yönetiminin yanı sıra, nörolojik ve immünolojik faktörlerin de önemli rol oynadığını göstermektedir. Larsen ve ekibinin (77) geriatric popülasyonda kronik ağrı yaşayan hastalar üzerinde yaptığı çalışma, ağrı algısının ve nöroplastisitenin, kronik ağrı gelişiminde belirleyici olduğunu ortaya koymuştur. Köse ve arkadaşlarının (73) yayınladığı çalışmada, RIB uygulamasının, özellikle myofasiyal ağrı sendromu gibi kronik bir ağrı varlığında, kronik ağrıyı azaltma potansiyeli olduğunu da gösterilmiştir. Bu bağlamda, RIB'nin etkili bir ağrı yönetim aracı olarak kullanılması, cerrahi sonrası ağrı kontrolü ve kronik ağrının önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Sonuç olarak, RIB uygulaması ve implant yerleştirilmesi, kronik ağrı gelişimini azaltmada bağımsız koruyucu faktörler olarak öne çıkmaktadır. Ancak, akut ağrı ve opioid tüketiminin kronik ağrı üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu göz önüne alındığında, kronik ağrının gelişiminde daha karmaşık mekanizmaların rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Üçüncü ayda ağrı yaşayan hastalar üzerinde yapılan analizler, bu hastaların ilk 24 saatte daha yüksek miktarda opioid tükettiğini göstermiştir ( $p=0.0254$ ). Bununla birlikte, 3. ayda ağrısı olan hastalar arasında gruplar arasında yaşam kalitesi ölçekleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, kronik ağrının gelişim mekanizmasından bağımsız olarak varlığının bireyler üzerindeki ortak negatif etkilerine bir gösterge olarak yorumlanabilir.

Bu çalışma, güçlü çalışma tasarımı ve akut ile kronik ağrı sonuçlarının detaylı analizi gibi avantajlara sahip olmakla birlikte bazı sınırlılıklar da içermektedir. Kronik ağrı yaşayan hastalar arasında yaşam kalitesi ölçütlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması, bu tür analizler için nispeten küçük örneklem büyüklüğüne veya bireylerin ağrıyla başa çıkma mekanizmalarındaki farklılıklara bağlı olabilir. Daha büyük hasta gruplarını içeren gelecekteki çalışmalar, RIB'in uzun vadeli yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini daha derinlemesine değerlendirebilir. Bu çalışmada kronik ağrı için hastalar 3 ay takip süresine dahil edilmiş ve PO üçüncü ay baz alınmıştır, gelecekteki çalışmalarda hastaların ameliyat sonrası daha uzun süre takip edilmesi ve özellikle postoperatif birinci senenin sonundaki verilerin analizi sürecin daha kapsamlı anlaşılabilmesine yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma, RIB'in KBMC geçiren hastalarda kronik ağrı prevalansını ve akut dönemde opioid tüketimini azaltmada etkili bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. RIB'in multimodal analjezi stratejilerine entegre edilmesi, hasta sonuçlarını iyileştirme ve kronik ağrı yükünü azaltma açısından umut verici bir yaklaşım olabilir. Ancak, bu bulguların daha geniş hasta gruplarında ve uzun dönem etkinliği ve diğer rejyonel tekniklerle kıyaslanması RIB uygulaması açısından daha fazla bilgi sağlayacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, RIB'nin mastektomi sonrası hasta sonuçlarını iyileştirmede etkili bir yöntem olduğunu göstermekte ve cerrahi sonrası dönemde kronik ağrıyı önlemede rejyonel anestezinin rolünü desteklemektedir. Rejyonel anestezi yöntemlerinin ağrının kronikleşmesinde risk azaltıcı etkileri bulunmaktadır. Bu bulguların, meme cerrahisi ve diğer toraks cerrahilerinde analjezi stratejilerinin iyileştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820.
2. Chen VE, Greenberger BA, Shi Z, et al. Post-mastectomy and post-breast conservation surgery pain syndrome: a review of etiologies, risk prediction, and trends in management. *Transl Cancer Res.* 2020;9(Suppl.1):S77-S85. doi: 10.21037/tcr.2019.06.46.
3. Juhl AA, Christiansen P, Damsgaard TE. Persistent pain after breast cancer treatment: a questionnaire-based study on the prevalence, associated treatment variables, and pain type. *J Breast Cancer.* 2016;19(4):447-54. doi: 10.4048/jbc.2016.19.4.447.
4. Elsharkawy H, Hamadnalla H, Altinpulluk EY, Gabriel RA. Rhomboid intercostal and serratus plane block - a case series. *Korean J Anesthesiol.* 2020;73(6):550-6. doi: 10.4097/kja.19479.
5. An R, Wang D, Liang XL, Chen Q, Pang QY, Liu HL. The postoperative analgesic efficacy of different regional anesthesia techniques in breast cancer surgery: a network meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1083000. doi: 10.3389/fonc.2023.1083000.
6. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-82.
7. Erçalık T. Ağrı sınıflandırması ve ağrı tipleri. *Türk Algoloji Derneği*; 2020 May 6. Available from: <https://algoloji.org.tr/agri-siniflandirmasi-ve-agri-tipleri/>.
8. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, editors. *Clinical Anesthesiology*. 4th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2006. p. 263-75.
9. Turk DC, Melzack R, editors. The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain. In: *Handbook of Pain Assessment*. 3rd ed. New York: The Guilford Press; 2011.
10. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain.* 1986;27(1):117-26. doi: 10.1016/0304-3959(86)90228-9.
11. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs.* 2005;14(7):798-804. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x.
12. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):17-24. doi: 10.1093/bja/aen103.
13. Reisli R. Çocukluk çağında ağrının değerlendirilmesi. *The Journal of the Turkish Society of Algology. Ağrı Bülteni.* 2018. Accessed 2024 Sep 15. Available from: <https://algoloji.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/AGRI-BULTEN-2018-1.pdf>.

14. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1-2):9-19. doi: 10.1016/j.pain.2004.09.012.
15. Rohini K, Thomas K. Cellular circuits in the brain and their modulation in acute and chronic pain. *Physiol Rev*. 2021;101(1):213-58.
16. Raj PP. Ağrı taksonomisi. In: Erdine S, editor. Ağrı. 1st ed. Istanbul: Alemdar Ofset; 2000. p. 12-20.
17. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev*. 2004;46:295-309.
18. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
19. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, et al. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med*. 2013;368:1388-97. doi: 10.1056/NEJMoa1204471.
20. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1-32.
21. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2016;188(14):E352-61. doi: 10.1503/cmaj.151276.
22. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004;1000(1-2):40-56. doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.073.
23. Segerdahl AR, Mezue M, Okell TW, Farrar JT, Tracey I. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci*. 2015;18:499-500. doi: 10.1038/nn.3969.
24. Walk D, Poliak-Tunis M. Chronic pain management. *Med Clin North Am*. 2016;100(1):1-16.
25. Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition from acute to chronic pain: evaluating risk for chronic postsurgical pain. *Pain Physician*. 2019;22:479-88.
26. Andrae MH, Andrae DA. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013;111:711-20.
27. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS. Time-dependent inhibition of G-protein coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology*. 2004;100(4):852-60.
28. Strichartz GR, Berde CB. Local anesthetics. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 913-39.
29. Dalglish D. Lipid emulsion to treat bupivacaine toxicity. *Anaesthesia*. 2005;60(8):817-30.

30. Kayhan Z. Lokal anestezikler. In: Klinik Anestezi. 3rd ed. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004. p. 503-23.
31. Kapıtyan R, Su M. Local anesthetic toxicity. Medscape, Drugs & Diseases; Emergency Medicine. 2024 Feb 21 [Accessed: 2024 Oct 31]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1844551-overview#a1>.
32. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 2474, Bupivacaine. [cited 2024 Oct 31]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bupivacaine>.
33. Kaya K. Lokal Anestezikler ve Klinikte Kullanımları. Gazi Üniv Tıp Fakültesi. 2012 Aug 8 [Accessed: 2024 Oct 31]. Available from: <https://med.gazi.edu.tr/view/page/20753/8-lokal-anestezikler-ve-klinikte-kullanimlari-prof-dr-kadir-kaya>.
34. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Engl J Med. 2003;349(20):1943-53. doi: 10.1056/NEJMra025411.
35. Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel Yayınevi; 2000. p. 494-509.
36. Vallejo R, Barkin RL, Wang VC. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. Pain Physician. 2011;14(4):479-88.
37. Schumacher M, Fukuda K. Opioids. In: Gropper MA, editor. Miller's Anesthesia. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 680-736.
38. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid therapy in acute and chronic pain. J Clin Pharmacol. 2018;58:1111-22. doi: 10.1002/jcph.1276.
39. Chin KJ, Versyck B, Pawa A. Ultrasound-guided fascial plane blocks of the chest wall: a state-of-the-art review. Anaesthesia. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1111/anae.15276>.
40. Bijkerk E, Cornelissen AJ, Sommer M, Van Der Hulst RR, Lataster A, Tuinder SM. Intercostal nerve block of the anterior cutaneous branches and the sensibility of the female breast. Clin Anat. 2020;33(8):1025-32.
41. Golar A, Kozłowski M, Lubikowski J, Cymbaluk-Płoska A. Types of breast cancer surgery and breast reconstruction. Cancers (Basel). 2024;16:3212. doi: 10.3390/cancers16183212.
42. Özmen V, Güler N, Özbaş S, et al. Meme kanseri epidemiyolojisi. Meme Kanseri Eğitim Modülü - Uzman Hekimler. Meme Hastalıkları Derneği Federasyonu. Accessed 2024 Nov 21. Available from: [https://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/files/MemeKanseri\\_UzmanHekim.pdf](https://www.tmhdf.org.tr/Uploads/Editor/files/MemeKanseri_UzmanHekim.pdf).
43. Wu RR, Katz S, Wang J, Doan LV. Prevention of post-mastectomy pain syndrome: a review of recent literature on perioperative interventions. Curr Oncol Rep. 2024;26(8):865-79. doi: 10.1007/s11912-024-01553-2.

44. De Oliveira GS Jr, Rodes ME, Bialek J, Kendall MC, McCarthy RJ. Single dose systemic acetaminophen to improve patient-reported quality of recovery after ambulatory segmental mastectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Breast J.* 2018;24(3):240-4. doi: 10.1111/tbj.12950.
45. Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, Van de Velde M, Bonnet F; PROSPECT Working Group collaborators. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2020;75(5):664-73. doi: 10.1111/anae.14964.
46. Gómez-Hernández J, Orozco-Alatorre AL, Domínguez-Contreras M, et al. Preoperative dexamethasone reduces postoperative pain, nausea and vomiting following mastectomy for breast cancer. *BMC Cancer.* 2010;10:692. doi: 10.1186/1471-2407-10-692.
47. Singh NP, Makkar JK, Chawla JK, Sondekoppam RV, Singh PM. Prophylactic dexamethasone for rebound pain after peripheral nerve block in adult surgical patients: systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth.* 2024;132(5):1112-21. doi: 10.1016/j.bja.2023.09.022.
48. Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59(9):470-5. doi: 10.1016/j.redar.2012.07.003.
49. Leong RW, Tan ESJ, Wong SN, Tan KH, Liu CW. Efficacy of erector spinae plane block for analgesia in breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021;76(3):404-13. doi: 10.1111/anae.15164.
50. Elsharkawy H, Saifullah T, Kolli S, Drake R. Rhomboid intercostal block. *Anaesthesia.* 2016. Available from: <https://doi.org/10.1111/anae.13498>.
51. Elsharkawy H, Maniker R, Bolash R, Kalasbail P, Drake RL, Elkassabany N. Rhomboid intercostal and subserratus plane block: a cadaveric and clinical evaluation. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(7):745-51. doi: 10.1097/AAP.0000000000000824.
52. Wang Y, Gu X, Huang S, Shi M, He X, Ma Z. Ultrasound-guided rhomboid block versus paravertebral block in postoperative analgesia for video-assisted thoracoscopic surgery: a prospective randomized controlled clinical trial. *Pain Res Manag.* 2023;2023:3924511. doi: 10.1155/2023/3924511.
53. Wang X, Jia X, Li Z, Zhou Q. Rhomboid intercostal block or thoracic paravertebral block for postoperative recovery quality after video-assisted thoracic surgery: a prospective, non-inferiority, randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(9):652-9. doi: 10.1097/EJA.0000000000001872.
54. Chen R, Su S, Shu H. Efficacy and safety of rhomboid intercostal block for analgesia in breast surgery and thoracoscopic surgery: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2022;22:71. doi: 10.1186/s12871-022-01599-4.
55. McMahon SB, Bennett DLH, Bevan S. Inflammatory mediators and modulators of pain. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 49-72.

56. Ökmen K, Gürbüz H, Özkan H. Application of unilateral rhomboid intercostal and subserratus plane block for analgesia after laparoscopic cholecystectomy: a quasi-experimental study. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1):79-85. doi: 10.4097/kja.21229.
57. Guven Kose S, Kose HC, Celikel F, Tulgar S, Akkaya OT. Ultrasound-guided rhomboid intercostal block versus erector spinae plane block for unilateral dorsal back myofascial pain syndrome: a prospective, randomized trial. *Minerva Anesthesiol.* 2023;89(4):279-88. doi: 10.23736/S0375-9393.22.16715-5.
58. Yayik AM, Aydin ME, Tekin E, Ulas AB, Ahiskalioglu A. An alternative plane block for multiple rib fractures: rhomboid intercostal and sub-serratus block (RISS). *Am J Emerg Med.* 2019;37(12):2263.e5-7. doi: 10.1016/j.ajem.2019.158429.
59. Calapai M, Esposito E, Puzzo L, et al. Post-mastectomy pain: an updated overview on risk factors, predictors, and markers. *Life (Basel).* 2021;11(10):1026. doi: 10.3390/life11101026.
60. Kokosis G, Chopra K, Darrach H, Dellon AL, Williams EH. Re-visiting post-breast surgery pain syndrome: risk factors, peripheral nerve associations and clinical implications. *Gland Surg.* 2019;8(4):407-15. doi: 10.21037/gs.2019.07.05.
61. Tait RC, Zoberi K, Ferguson M, et al. Persistent post-mastectomy pain: risk factors and current approaches to treatment. *J Pain.* 2018;19(12):1367-83. doi: 10.1016/j.jpain.2018.06.002.
62. Andersen KG, Duriand HM, Jensen HE, Kroman N, Kehlet H. Predictive factors for the development of persistent pain after breast cancer surgery. *Pain.* 2015;156(12):2413-22.
63. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, et al. Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer.* 2012;118(8):2237-49.
64. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2016;188(14):E352-61.
65. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2002;3(2):37-48.
66. Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. Paravertebral block for the prevention of chronic postsurgical pain after breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(3):251-7.
67. Power I, McCormack J, Myles P. Regional anaesthesia and pain management. *Anaesthesia.* 2010;65(Suppl 1):38-47. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06202.x.
68. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain.* 2019;160(1):45-52.

69. Li Q, Zhang X, Tao Y, Xu Y, Peng C, Chen L. Regional anesthetics versus analgesia for stopping the persistent postsurgical pain: a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(8):e14159. doi: 10.1111/ijcp.14159.
70. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, Andrae DA, Chao JY, Johnson M, et al. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(6):CD007105. doi: 10.1002/14651858.CD007105.pub4.
71. Versyck B, Geffen GJ, Chin KJ. Analgesic efficacy of the Pecs II block: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2019;74:663-73.
72. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet.* 2003;362(9399):1921-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14966-5.
73. Köse S, Köse H, Tulgar S, Akkaya Ö. Ultrasound-guided rhomboid intercostal block for myofascial pain syndrome: a prospective clinical study. *Turk J Med Sci.* 2022;52(5):1737-43. doi: 10.55730/1300-0144.5517.
74. Peng Z, Li H, Zhang C, Xiang Q, Feng Z, Zhu S. A retrospective study of chronic post-surgical pain following thoracic surgery: prevalence, risk factors, incidence of neuropathic component, and impact on quality of life. *PLoS One.* 2014;9(2):e90014. doi: 10.1371/journal.pone.0090014.
75. Bower JE. Behavioral symptoms and psychosocial factors in breast cancer survivors: implications for risk of chronic pain. *Breast Cancer Res Treat.* 2014.
76. Andersen KG, et al. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain Symptom Manage.* 2012.
77. Larsson B, Gerdle B, Bernfort L, Levin L, Dragioti E. Distinctive subgroups derived by cluster analysis based on pain and psychological symptoms in Swedish older adults with chronic pain – a population study (PAINS65+). *BMC Geriatr.* 2017;17(1):59. doi: 10.1186/s12877-017-0591-4.

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

<b>Meme cerrahisi geçiren hastalarda romboid interkostal bloğunun akut postoperatif ağrı yönetimi ve kronik ağrı prevalansı üzerine etkilerinin araştırılması</b>	
Gönüllü adının baş harfleri:	
Gönüllü No:	

*“Bir bilimsel araştırmaya davet edilmektesiniz. Kararınızı vermeden önce, bu araştırmada neler yapılacağını ve nedenini iyice anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki açıklamaları dikkatlice okuyun; dilerseniz arkadaşlarınız, aileniz ve hekiminizle tartışın. Açık olmayan hususlar varsa veya daha fazla açıklama istiyorsanız, bize sorun. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararı vermek için etraflıca düşünün.*

### 1. Bu çalışmanın amacı nedir?

Romboid Interkostal Blok (RIB) bir bölgesel anestezi tekniğidir. RIB, sırt kaslarınız arasına bir iğne yardımıyla lokal anestezik ilaç verilerek uygulanır ve meme ameliyatı geçirecek hastalarda ağrı kontrolünün sağlanmasında etkili bir yöntemdir. Bölgesel anestezi yöntemleri, cerrahi yapılan alandaki ağrıyı oluşturan sinirlerin, o alana daha ulaşmadan anestezize edilerek ağrının algılanmasını ve yayılmasını engellemektedirler ve anestezinin güncel araştırmalarının yoğunlaştığı bir alandır. Bu yöntemlerin ameliyat sonrası ağrı seviyelerini azalttığı, ağrı kesicilerin tüketimini ve ağrı kesicilere bağlı yan etkileri azalttığı gösterilmiştir. Romboid interkostal bloğun meme cerrahisi geçirecek hastalarda ameliyat sonrası ilk 24 saatte etkinliği kanıtlanmış, fakat uzun dönem ağrılara etkisi çalışılmamıştır. Bu çalışmada, meme cerrahisi geçirecek hastaların 3 ay sonunda kronik ağrı varlığı ve ağrı kesici ihtiyaçları değerlendirilecektir. Her iki yöntem de ağrı kontrolünü sağlamakta etkin ve yaygın kullanılan yöntemlerdir.

Çalışmaya katılınca ağrınızın daha yakından takibi yapılacaktır. İlk gün özellikle sık ziyaretlerle ağrınızı ve genel durumunuzu kontrol edeceğiz. Oluşabilecek ameliyat ağrıları, her iki grupta da damar yolundan uygulanan ağrı pompası aracılığıyla etkili şekilde tedavi edilecek ve gereğinde ek ilaç uygulanacaktır. Hastalara hangi yöntem uygulanacağı rastgele (randomize) belirlenecektir. Randomizasyon, yanlılığı azaltmak amacıyla, gönüllülerin gruplara dağıtılmasının bilgisayar destekli bir uygulama ile tarafsız yapılması işlemidir. Amacımız, uygulanan bloğun üçüncü aydaki ağrı varlığına etkisini görmektir.

### 2. Çalışma ilacı nasıl kullanılacak? İlacı nerede ve nasıl saklamalıyım?

Bu bir ilaç çalışması değildir. Lokal anestezik, anestezi uzmanı tarafından sırt bölgesindeki kaslarınızın arasına ameliyathane ortamında uygulanacaktır.

### 3. Bana yapılacak işlem ne olacaktır?

Sırt bölgenize, ultrasonografi yardımıyla, bir iğne ile lokal anestezi verilerek sinir uyuşturulması yapılacaktır. Bu sinir uyuşturması meme cerrahisini geçireceğiniz tarafa (sağ, sol veya ikisi birden) uygulanacaktır.

**4. Bu çalışmaya katılırsam benim yapmam gerekenler nelerdir?**

Herhangi bir şey yapmanız gerekmiyor. Ameliyatınızı takiben üçüncü ayında bizim tarafımızdan aranacak, ve ağrılarınız ile ilgili kısa bir ankete katılmanız istenecektir.

**5. Çalışma ne kadar sürecek ve kaç gönüllü katılacak?**

Çalışma toplamda 12 ay sürecek ve 90 hasta çalışmaya alınacaktır. Ameliyat olduğunuz saatten itibaren 24 saat boyunca ve 3. ayda bir kere telefon görüşmesi ile çalışmaya katılmanız beklenmektedir.

**6. Bu çalışmada uygulanan işlemlerin ve kullanılan ilaçların yan etkisi var mıdır? Eğer bu yan etkiler bende gelişirse ne olacak?**

Uyguladığımız işleme bağlı olarak, özel bir yan etki beklenmemektedir.

**7. Çalışmaya katılmamdan kaynaklanan tetkik, muayene ve ilaç vb. masrafları kim karşılayacak? Benim ödeme yapmam gerekecek mi?**

Size ve sosyal güvenlik kurumunuza çalışmadan ortaya çıkan herhangi bir masraf çıkarılmayacaktır.

**8. Çalışmaya katılan gönüllüler sigortalananacak mı? Hayır**

**9. Bu çalışmaya katılımım, tıbbi ve kişisel bilgilerim gizli tutulacak mı? Bu bilgileri kim görecektir?**

Sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacaktır. Araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Bilgilerinizi sorumlu ve yardımcı araştırmacılar görecektir.

**10. Bu çalışma resmi bir makam tarafından onaylanacak mı?**

Evet. Koç Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanacaktır.

**11. Daha fazla bilgi almak istersem ya da acil bir durum olursa kiminle görüşebilirim?**

*“Çalışma hakkında daha fazla bilgi almak için ve tedavi sırasında oluşabilecek herhangi bir yan etki durumunda doktorunuza başvurmanız mümkündür.*

*Bilgi için Dr. Belitsu SALGIN ile doğrudan görüşebilir ya da 08502508250 (dahili 23849) no'lu telefondan ulaşabilirsiniz.*

**(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon bölümünde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araş-

tırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı:**

Adı, soyadı:  
Adres:  
Tel.:  
İmza:

**Hekim:**

Adı, soyadı:  
Adres:  
Tel.:  
İmza:

**Görüşme tanığı:**

Adı, soyadı:  
Adres:  
Tel.:  
İmza:

**Meme cerrahisi geçiren hastalarda romboid interkostal bloğunun akut postoperatif ve kronik ağrı prevalansı üzerine etkilerinin araştırılması**

**3. Ay Hasta Takip Formu**

1. Ağrılarınız oluyor mu?  evet  hayır

2. Ağrınızın yeri neresi?  meme ve etrafı  
 koltukaltı  
 omuz ve kol  
 sırt bölgesi  
 yaygın vücut ağrısı

3. Ağrınızın karakteri nasıl? (yanıcı, zonklayıcı, batıcı vb.)

**Aşağıdaki soruları yan tarafta görülen skalaya göre yanıtlayınız.**

4. Ağrınızın şiddeti en az olduğunda kaç?

5. Ağrınızın şiddeti en şiddetli olduğunda kaç?

6. Ağrınızın şiddeti ortalama bir zamanda kaç?

7. Ağrınızı tanımlamak için hangisi daha uygun?

Devamlı, sürekli, sabit  
 Ritmik, periyodik, aralıklı  
 Kısa, anlık, geçici

8. Ağrınızı arttıran şeyler oluyor mu?

evet  hayır

evet ise lütfen açıklayınız:

9. Ağrınızı azaltan şeyler oluyor mu?:

evet  hayır

evet ise lütfen açıklayınız:

10. Ağrılarınız için ilaç kullanıyor musunuz?

evet  hayır

11. Ağrılarınız için kullandığınız ilaç türleri nedir? (geçerli olan hepsini işaretleyiniz)

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar  
 Parasetamol türevleri  
 Opioid türevleri  
 SSRI/SNRI  
 Gabapentin/Pregabalin

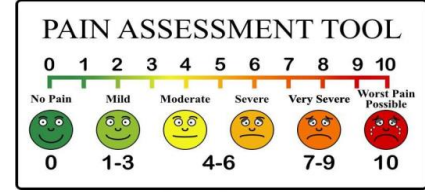
12. Ağrı kesici ilaçları hangi sıklıkta tüketiyorsunuz?

Her gün bir kaç adet  
 Haftada bir kaç adet  
 Ayda bir kaç adet  
 İlaç kullanmıyorum

**Aşağıdaki sorulara lütfen 0-5 arası bir değer ile yanıt veriniz. (0:hiç etkilemiyor, 1:bazen etkiliyor,**

**3: genellikle etkiliyor, 4:çoğunlukla etkiliyor, 5:sürekli etkiliyor)**

13. Ağrı fiziksel aktivitelerinizi kısıtlıyor mu?	0	1	2	3	4	5
14. Ağrı ev ve iş ile ilgili aktivitelerinizi kısıtlıyor mu?	0	1	2	3	4	5
15. Ağrı sosyal hayatınızı kısıtlıyor mu?	0	1	2	3	4	5
16. Ağrı psikolojik iyilik halinizi etkiliyor mu?	0	1	2	3	4	5



Hasta Protokol No  
Tarih