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

GENEL ANESTEZİ İLE YAPILAN JİNEKOLOJİK AÇIK CERRAHİLERDE İNTRAOPERATİF NOCİCEPTİON LEVEL İNDEX KILAVUZLUĞUNDA KULLANILAN STANDART EPİDURAL VE DURAL PUNCTURE EPİDURAL ANALJEZİ TEKNİKLERİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yunus Emre KARAPINAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayşenur DOSTBİL

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Yunus Emre KARAPINAR	**Sınav tarihi:** 09 / 12 / 2024
Anabilim Dalı : Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Ayşenur DOSTBİL	
Tezin Konusu : Genel Anestezi İle Yapılan Jinekolojik Açık Cerrahilerde İntraoperatif Nociception Level (Nol) İndex Klavuzluğunda Kullanılan Standart Epidural ve Dural Puncture Epidural Analjezi Tekniklerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması: Prospektif Randomize Çift Kör Çalışma	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Hazır.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Canan ATALAY	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr. Ayşenur DOSTBİL	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Özgür ÖZMEN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr Yunus Emre Karapınar'a ait ''Genel Anestezi ile Yapılan Jinekolojik Açık Cerrahilerde İntraoperatif Nociception Level İndex Kılavuzluğunda Kullanılan Standart Epidural Ve Dural Puncture Epidural Analjezi Tekniklerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması'' isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 31.03.2022 tarih, 3 nolu toplantı, B.30.2.ATA.0.01.00/292 sayılı kurul kararı ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 25.02.2022 tarih, 02 nolu oturum, 11 nolu kararı ile onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **6**
2.1. Jinekolojik açık cerrahiler ve Ağrı 6
2.2. Ağrı ve Nosisepsiyon 6
2.3 Ağrı Yollarının Fizyolojisi ve Anatomisi 7
2.3.1. Somatik Ağrı 7
2.3.2. Viseral ağrı 8
2.4. İntraoperatif Ağrı Yönetimi 8
2.4.1. Opioidler 8
2.4.1.1 Opioid Reseptörlerinin Farmakolojik Etkileri 9
2.4.1.2. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri 11
2.4.2. Lokal Anestezikler 12
2.4.3. Rejyonal Teknikler 13
2.4.3.1. Nöroaksiyel Analjezi 13
2.4.4 Fasiyal Plan Blokları 15
2.5. İntraoperatif Ağrı Monitorizasyonu 15
2.5.1. Tek Parametreli Modaliteler 15
2.5.1.1. Analjezik Nosiseptif İndeks (ANİ) 15
2.5.1.2. Cilt İletkenliği 16
2.5.1.3. Pupilometri 16
2.5.1.4. Nosiseptif Fleksiyon Refleks Eşiği 16
2.5.2. İki Parametreli Modaliteler 16
2.5.2.1. Cerrahi Plet İndeks (Surgical Pleth Index-SPI) 16
2.5.2.2. qNOX 17

2.5.3. Çok parametreli Modaliteler 17
2.5.3.1. Nosisepsiyon Düzey İndeksi 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. Etik 19
3.2. İstatistiksel Analiz 23
4. BULGULAR 25
4. TARTIŞMA 32
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 36
KAYNAKLAR 37

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Opioid Reseptörleri, Etki Bölgeleri ve Etkileri (26) 10
Tablo 2. Grupların demografik verileri ve intraoperatif özelikleri..... 26
Tablo 3. Grupların kalp tepe atımlarının karşılaştırılması..... 27
Tablo 4. Ortalama arteriyel kan basınçlarının karşılaştırılması..... 28
Tablo 5. Grupların Bispektral İndeks (BİS) değerlerinin karşılaştırılması 29
Tablo 6. Grupların Nosiseptif indeks seviyelerinin (NoL) karşılaştırılması 30
Tablo 7. Grupların hipotansiyon sürelerinin ve vazopresör ihtiyaçlarının karşılaştırılması..... 31
Tablo 8. Grupların PACU VAS skorları, toplam tüketilen epidural mayi volümleri ve NoL<25 olarak geçen süreleri 31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Opioid reseptörlerin sinyalizasyonu ve G-protein aktivasyonu..... 9
Şekil 2. Lidokaine ait moleküler formül, hidrofobik aromatik halkanın ara amid bağlantısı ile tersiyer amin grubuyla bağlanması..... 12
Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış diyagramı 25
Şekil 4. Grupların kalp tepe atımlarının zamana bağlı değişimi..... 27
Şekil 5. Grupların ortalama arteriyel kan basınçlarının zamana bağlı değişimi 28
Şekil 6. Grupların bispektral indeks değerlerinin zamana bağlı değişimi 29
Şekil 7. Grupların nosiseptif indeks seviyelerinin zamana bağlı değişimi 30

KISALTMALAR DİZİNİ

NoL : Nociception Level
EPL : Standart Epidural Analjezi
DPE : Dural Puncture Epidural Analjezi
IASP : International Association for the Study of Pain
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
TAP : Transversus abdominis plan
ANİ : Analjezik Nosiseptif İndeks
SPI : Cerrahi plet indeks (Surgical Pleth Index)
EMG : Elektromiyografi
TOF : Dörtlü uyarı (Train of four)
BIS : Bispektral İndeks
MAC : Minimum alveoler konsantrasyon
OAB : Ortalama arteryel basınç
VAS : Görsel ağrı skoru (Visual Pain score)
VKİ : Vücut kitle indeksi
ASA : Amerikan Anestezistler Derneği (American Society of Anesthesiologists)

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık eğitimimde sevgi, hoşgörü, sabır ve samimiyetlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan; başta tez hocam sayın Prof. Dr. Ayşenur Dostbil, kıymetli anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Canan Atalay ve değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD, Prof. Dr. Nazım DOĞAN , Dr. Prof. Dr. Elif ORAL AHISKALIOĞLU, Prof. Dr. Mehmet AKSOY, Prof. Dr. Ali AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Özgür ÖZMEN, Doç. Dr. Erkan Cem ÇELİK, Doç. Dr. M. Enes AYDIN, Doç. Dr. İrem ATEŞ, Doç. Dr. Ahmet Murat YAYIK'a,

Asistanlığım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Zorlu çalışma şartlarında desteklerinden ve yardımlarından dolayı anestezi teknikeri arkadaşlarıma, tüm ameliyathane hemşire ve personellerine,

Bu günlere gelmemde sonsuz sabır ve emekleri bulunan annem, babam ve çok sevdiğim kardeşlerime

Bu zorlu tez yazım sürecimde her zaman destek olan, yardımlarını esirgemeyen değerli eşim Op. Dr. Selcen Gülmez Karapınar'a

Teşekkürlerimi sunarım…

Yunus Emre KARAPINAR

ÖZET

Genel Anestezi İle Yapılan Jinekolojik Açık Cerrahilerde İntraoperatif Nociception Level İndex Kılavuzluğunda Kullanılan Standart Epidural Ve Dural Puncture Epidural Analjezi Tekniklerinin Etkinliğinin Karşılaştırılması

Amaç: Genel anestezi altında yapılan jinekolojik açık cerrahilerde intraoperatif analjezi yönetimi için dural puncture epidural ve standart epidural analjezi tekniklerinin etkinliğini Nociception Level (NoL) indeksi rehberliğinde karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Prospektif, randomize ve çift kör bu çalışma, 18-75 yaş arası 36 kadın hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar, standart epidural analjezi (EPL) uygulanan grubu (n=16) ve dural puncture epidural analjezi uygulanan Dural Puncture Epidural (DPE) grubu (n=16) olarak ikiye ayrıldı. Anestezi sürecinde, analjezik yönetim NoL indeksi kullanılarak yapıldı. İntraoperatif dönemde tüketilen toplam lokal anestezik miktarları, epidural bolus yapılmayan hasta sayısı, NoL indeksinin <25 olduğu süre ve bu sürenin toplam cerrahi süreye oranı, hemodinamik parametreler ve postoperatif dönemde hastaların ağrı düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Demografik veriler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05). Intraoperatif olarak tüketilen toplam lokal anestezik miktarları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı (p>0,05). Hem standart epidural hem de dural puncture epidural gruplarında tüm intraoperatif ortalama NoL değerleri 10-30 arasında yer almakta ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05). Ayrıca, standart epidural grubunda hipotansiyon süresi ortalama 0,13±0,5 dakika iken, dural puncture epidural grubunda bu süre 5,12±14,41 dakika olarak kaydedilmiştir ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı (p>0,05). Postoperatif görsel ağrı skorlarında (VAS) ise standart epidural grubunda ortalama 2,50±1,71 iken dural puncture epidural grubunda 3,47±1,70 olarak bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Her iki analjezi tekniğinde de NoL indeksi klavuzluğunda uygulanan analjezi yönetimleri etkin bulunmuş ve lokal anestezik tüketimi açısından anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Hem dural puncture epidural hem de standart epidural teknikler intraoperatif ve postoperatif ağrı yönetiminde benzer sonuçlar sağlamıştır. Ancak, bu tekniklerin klinik kullanımında birbirlerine belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Epidural analjezi, dural puncture, Nociception Level indeksi, jinekolojik cerrahi, intraoperatif analjezi

ABSTRACT

Comparison of Conventional Epidural and Dural Puncture Epidural Analgesia Techniques in Gynecological Surgeries Guided By Intraoperative Nociception Level Index

Objective: The aim of this study is to compare the effectiveness of dural puncture epidural (DPE) and standard epidural (EPL) analgesia techniques guided by the Nociception Level (NOL) index in patients undergoing gynecological open surgery under general anesthesia. The study focuses on determining whether there are any differences in pain control, hemodynamic stability, and analgesic consumption between the two techniques.

Method: This prospective, randomized, double-blind study was conducted on 36 female patients aged 18-75 years. Patients were divided into two groups: the EPL group (n=16) receiving standard epidural analgesia and the DPE group (n=16) receiving dural puncture epidural analgesia. Analgesic management was guided by the NOL index during anesthesia. Postoperative pain levels were assessed using the VAS scale, and intraoperative and postoperative hemodynamic parameters, and analgesic consumption were recorded.

Results: There were no significant differences in demographic or surgical parameters between the two groups ($p>0,05$). In both the standard epidural and dural puncture epidural groups, all intraoperative mean NoL values ranged between 10 and 30, with no statistically significant difference observed between the groups ($p>0.05$). Postoperative VAS scores averaged 2,50±1,71 in the EPL group and 3,47±1,70 in the DPE group, but this difference was not statistically significant ($p>0,05$). Additionally, the duration of hypotension was 0,13±0,5 minutes in the EPL group and 5,12±14,41 minutes in the DPE group, with no significant difference ($p>0,05$). The total volume of local anesthetic used also showed no statistically significant difference between the groups ($p>0,05$).

Conclusion: Both analgesia techniques guided by the NOL index were found to be effective and safe. Dural puncture epidural and standard epidural techniques provided comparable results in intraoperative and postoperative pain management. However, no significant advantage was observed between the techniques, suggesting that either method may be chosen depending on clinical circumstances.

Keywords: Epidural analgesia, dural puncture, Nociception Level index, gynecological surgery, intraoperative analgesia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojik açık alt batın cerrahileri, kadın üreme organları ile ilgili çeşitli hastalıkların ve durumların tedavisi için gerçekleştirilir. Bu cerrahiler, genellikle uterus, overler, fallop tüpleri ve pelvik yapıların patolojilerinin tanı ve tedavisinde kullanılır. Amaçlar arasında kanserli dokuların çıkarılması, miyomların tedavisi, endometriozis lezyonlarının eksize edilmesi, pelvik organ prolapsusunun düzeltilmesi ve infertilite sorunlarının çözülmesi bulunur. Jinekolojik açık alt batın cerrahilerinde kullanılan insizyon teknikleri arasında Pfannenstiel insizyonu, Maylard insizyonu, Cherney insizyonu ve klasik orta hattan yapılan insizyonlar sayılabilir. Pfannenstiel insizyonu, kozmetik sonuçları ve postoperatif ağrıyı azaltması nedeniyle sık tercih edilen bir yöntemdir (1). Maylard ve Cherney insizyonları ise daha geniş bir cerrahi alan sağlamak amacıyla kullanılır ve özellikle büyük pelvik kitlelerin çıkarılması veya ekstensif pelvik cerrahi gerektiren durumlarda tercih edilir. Her bir insizyon tekniğinin avantajları ve dezavantajları vardır ve cerrah, hastanın özellikleri ve cerrahi gereksinimlerine göre en uygun tekniği seçmelidir (2).

Batın ön duvarı ve uterus inervasyonunun bilinmesi jinekolojik açık alt batın cerrahilerinin analjezi yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Batın ön duvarının inervasyonu, genellikle T7-L1 spinal sinirlerinden kaynaklanan interkostal, subkostal ve iliohipogastrik sinirler tarafından sağlanır. Bu sinirler, cerrahi insizyon ve manipülasyon sırasında etkilenebilir, bu nedenle anestezi ve postoperatif ağrı yönetimi açısından önem taşır. Uterusun inervasyonu ise daha karmaşıktır ve sempatik ve parasempatik sinirlerin yanı sıra, uterusun fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yanıt vermesini sağlayan bölgesel nörotransmitterler ve reseptörler de içerir. Sempatik inervasyon, T10-L1 spinal sinir düzeylerinden kaynaklanırken, parasempatik inervasyon S2-S4 spinal sinir düzeylerinden gelir. Uterus inervasyonunun bu karmaşık yapısı, uterin kontraktilite, ağrı iletimi ve pelvik organların diğer fonksiyonları üzerinde etkilidir. Bu nedenle, jinekolojik açık alt batın cerrahilerinde, batın ön duvarı ve uterusun inervasyonunun dikkate alınması, cerrahi tekniklerin ve postoperatif ağrı yönetiminin optimize edilmesi açısından önemlidir (3, 4) . Histerektomi sezaryenden sonra en sık obstetrik cerrahidir (5). Total abdominal histerektomiye genellikle orta ila şiddetli postoperatif ağrı eşlik eder. Jinekolojik açık alt batın cerrahilerinde ağrının ana

nedenlerinden biri de cerrahi sırasında kullanılan ekartörler ve dokuların gerilmesidir. Bu mekanik uyarılar, dokularda inflamasyon ve nosiseptif aktivasyonu tetikleyerek ağrıya neden olur (6).

Kas gevşemesi ve hipnozla birlikte analjezi veya daha doğrusu antinosisepsiyon genel anestezinin temel bir bileşenidir. Jinekolojik açık alt batın cerrahilerinde güçlü analjezik etkileri nedeniyle akut postoperatif ağrının yönetiminde analjezi sağlamak amacıyla sıklıkla opioidler kullanılmaktadır. Opioid bazlı anestezi teknikleri, bu tür cerrahilerde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, opioid ilişkili yan etkiler ve opioidlerin uzun süreli kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek komplikasyonlar nedeniyle, opiod-free anestezi tekniklerine olan ilgi artmaktadır. Bu teknikler, non-opioid analjezikler, lokal anestezikler ve rejyonal anestezi yöntemlerini içerir. Bu teknikler, etkili ağrı kontrolü sağlarken opioid ilişkili yan etkilerin ve bağımlılık riskinin azaltılmasına da yardımcı olur. Opioid kullanımı bir dizi yan etki ile ilişkilidir. En yaygın görülen opioid ilişkili yan etkiler arasında bulantı, kusma, kabızlık, pruritus, sedasyon ve solunum depresyonudur. Ayrıca, uzun süreli opioid kullanımı opioid toleransı, bağımlılık ve hiperanaljezi gibi sorunlara yol açabilir (7). Bu nedenle, postoperatif ağrı yönetiminde opioid kullanımı dikkatli bir şekilde yapılmalı ve mümkün olduğunca multimodal analjezi teknikleri tercih edilmelidir. Multimodal analjezi, farklı analjezik mekanizmalara sahip ilaçların kombinasyonunu içerir ve bu yaklaşım, ağrı kontrolünü optimize ederken opioid ilişkili yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olabilir. Ayrıca, postoperatif ağrı yönetiminde non-opioid analjezikler, rejyonal anestezi teknikleri ve non-farmakolojik yöntemlerin de etkin bir şekilde kullanılması önem taşır (8).

İyi bir anestezi ve analjezi yönetimi, jinekolojik açık alt batın cerrahilerinde hastanın genel iyilik halinin korunmasında ve postoperatif komplikasyonların azaltılmasında kritik bir rol oynar. Etkin bir analjezi, cerrahi sonrası ağrının azalmasını sağlayarak hastanın daha erken mobilize olmasına neden olabilir. Erken mobilizasyon, venöz tromboembolizm, pulmoner komplikasyonlar ve bası yaraları gibi postoperatif komplikasyonların riskini azaltmasının yanında, kas gücünün korunmasına ve kardiyopulmoner fonksiyonların iyileştirilmesine katkıda bulunur. İyi bir şekilde yönetilen anestezi ve analjezi, erken bağırsak motilitesinin teşvik edilmesine de

yardımcı olur. Bu, postoperatif ileusun önlenmesi ve gastrointestinal sistem fonksiyonlarının hızlı bir şekilde normale dönmesi için önemlidir. Erken bağırsak motilitesi, hastanın konforunu artırır ve enteral beslenmenin erken başlamasını da sağlayabilir (9, 10).

Akut ağrının etkin bir şekilde kontrol edilememesi, kronik ağrının gelişimine zemin hazırlayabilir. Kronik ağrı, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltarak uzun süreli sağlık sorunlarına neden olabilir. Bu nedenle, cerrahi sonrası ağrının erken ve etkili bir şekilde yönetilmesi, akut ağrının kronikleşmesinin önlenmesi açısından da önemlidir (11).

Ağrının pulmoner komplikasyonlar üzerinde de önemli bir etkisi vardır. Ağrı, solunum fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek, özellikle abdominal cerrahiler sonrasında pulmoner komplikasyon riskini artırabilir. Etkin ağrı kontrolü, hastaların derin nefes almasını ve öksürmesini kolaylaştırır, bu da atelektazinin ve pnömoninin önlenmesine yardımcı olur. Tüm bu nedenlerden dolayı, jinekolojik açık alt batın cerrahilerinde yeterli ağrı kontrolü ve opioid kullanımın minimalize edilmesi hem ağrı yönetimini optimize etme hem de postoperatif komplikasyon risklerini azaltma açısından önem taşır (12).

İyi bir anestezi ve analjezi yönetiminin diğer bir yararı hastanın genel iyileşme sürecini hızlandırması ve hastanede kalış süresinde azaltmaya katkıda bulunmasıdır. Kısa süreli hastane yatışı, hem hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etki yaratır hem de sağlık sistemi kaynaklarının daha verimli kullanılmasına olanak tanır. Dolayısıyla, jinekolojik açık alt batın cerrahilerinde etkin anestezi ve analjezi uygulamaları hem hasta sonuçlarının iyileştirilmesi hem de sağlık sistemi maliyetlerinin azaltılması açısından büyük önem taşır (13). Ağrı, vücudun dokularına zarar veren veya potansiyel olarak zarar verebilecek herhangi bir uyaranın neden olduğu, subjektif ve hoş olmayan bir duyusal ve duygusal deneyimdir. Ağrı, vücutta çeşitli mekanizmalar aracılığıyla iletilir ve bu süreçte çeşitli fizyolojik ve anatomik yapılar rol oynar. Ağrı yollarının anlaşılması, anestezi ve analjezi uygulamalarında kritik öneme sahiptir. Ağrının iletimi, periferik sinir uçlarından başlayarak, dorsal kök ganglionları, omurilik, beyin sapı ve talamus gibi merkezi sinir sistemi yapıları

üzerinden beyin korteksine kadar uzanır. Bu süreçte, çeşitli nörotransmitterler ve reseptörler etkileşim içindedir. Ağrı sinyallerinin modülasyonu hem periferik hem de merkezi düzeyde gerçekleşebilir ve bu modülasyon mekanizmaları, analjezik yöntemlerin geliştirilmesinde temel oluşturur (14).

Genel anestezi altında gerçekleştirilen jinekolojik açık cerrahilerde, intraoperatif ağrı kontrolü önemli bir konudur. Standart epidural analjezi bu tür cerrahilerde yaygın olarak kullanılan bir analjezik yöntemdir (10). Bununla birlikte daha çok doğum analjezisinde, daha az olarak da sezaryen anestezi ve analjezisinde de tercih edilen dural puncture epidural tekniği yeni bir analjezik teknik olarak kullanıma girmiştir (15, 16). Her iki teknik de spinal kordun epidural alanına lokal anestezik ilaçların verilmesi esasına dayanır, ancak uygulama yöntemleri ve etkileri açısından farklılıklar gösterir. Dural ponksiyon epidural tekniği, konvansiyonel epidural tekniğinin bir modifikasyonu olup, bu teknikte spinal iğne ile dura mater kasıtlı olarak delinir, ancak spinal boşluğa herhangi bir enjeksiyon yapılmaz bu sayede lokal anesteziğin spinale geçişi amaçlanmaktadır (17).

Genel anestezi sırasındaki nosisepsiyon halihazırda kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri gibi klinik parametreler yoluyla dolaylı olarak değerlendirilmektedir. Kanama, anestezik veya cerrahi koşullar, zararlı bir uyarı olmadan kalp atış hızı veya kan basıncında değişikliklere yol açabileceğinden, her iki parametre de nosisepsiyona özgü değildir (18). Nociception Level indeksi, intraoperatif ağrının objektif bir ölçümü için kullanılan bir yöntemdir ve bu indeksin kullanımı, analjezik tekniklerin etkinliğinin değerlendirilmesinde yardımcı olabilir (18). Bu bağlamda, genel anestezi altında yapılan jinekolojik açık cerrahilerde, standart epidural ve dural puncture epidural analjezi tekniklerinin etkinliğinin NOL indeksi kılavuzluğunda karşılaştırılması, daha objektif ve iyi bir intraoperatif analjezik yönetime katkı sağlar ve postoperatif hasta konforunu artırabilir. Bu nedenle, bu konuda yapılacak prospektif, randomize ve çift kör çalışmalar, klinik pratiğe önemli bilgiler sunabilir.

Çalışmanın primer amacı dural puncture ve standart epidural teknikleriyle anestezi sırasında sağlanan analjezide NOL kılavuzluğundaki antinosisepsiyonun intraoperatif toplam lokal anestezik tüketimi üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Çalışmadaki primer hipotezimiz durada bir puncture oluşturarak yaptığımız DPE tekniğinde epidural aralığa verdiğimiz lokal anesteziğin bu puncturedan spinal alana difüze olup daha iyi bir analjezi sağlayıp lokal anestezik tüketimini standart epidural tekniğe göre azaltabileceğidir.

Sekonder amaçlarımız bu iki teknik arasındaki, epidural bolus yapılmayan hasta sayısı, intraoperatif nabız, ortalama arter kan basıncı, ortalama arter kan basıncının <60 mmHg olduğu hasta sayısı ve süresinin ve NOL ≥ 25 kaldığı intraoperatif cerrahi süresinin yüzdelerinin karşılaştırılmasıdır.

Sekonder hipotezimiz, DPE grubunda epidural bolus yapılmayan hasta sayısının daha az olacağı, ortalama arter kan basıncının daha fazla etkileneceği, ortalama arter kan basıncının <60 mmHg olan hasta sayısının daha fazla olacağı ve süresinin daha fazla olacağı ve NOL ≥ 25 kaldığı intraoperatif cerrahi sürenin daha az olacağıdır.

Üçüncül amacımız postoperatif komplikasyonlar ve ağrı skorlarının değerlendirilmesidir. Hipotezimiz DPE grubunda postoperatif komplikasyonların ve ağrı skorlarının daha düşük olacağıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Jinekolojik açık cerrahiler ve Ağrı

International Association for the Study of Pain (IASP) ağrıyı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili, hoş olmayan emosyonel bir duyum olarak tanımlamaktadır (19). Ağrı, yine IASP tarafından "gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan duyusal ve duygusal bir deneyim" olarak da tanımlanmaktadır (20). Ağrı, genellikle organizmanın zarar görmesini önlemeye yönelik bir uyarı sistemi olarak işlev görür ve fizyolojik bir koruma mekanizmasıdır. Ağrı, insan hayatını kötü etkilemesine rağmen aslında vücudun oluşturduğu kendini korumaya yönelik bir sinyaldir.

Jinekolojik açık cerrahiler, karın bölgesinde büyük insizyonlar yapılarak gerçekleştirilen işlemler olup, bu nedenle postoperatif dönemde önemli düzeyde ağrıya neden olabilir. Cerrahi işlemler sırasında doku kesileri, kas ve bağ dokuların manipülasyonu, sinirlerin hasar görmesi gibi faktörler nosiseptif uyarıları tetikler. Bu tür cerrahilerde ağrının oluşumuna katkıda bulunan başlıca faktörler arasında cerrahi insizyonun büyüklüğü ve yeri, cerrahi sürenin uzunluğu ve cerrahi tekniğin invazivliği yer almaktadır.

2.2. Ağrı ve Nosisepsiyon

Teorik olarak ağrı tanımı hem duyusal hem de emosyonel bileşenleri içeren gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya buna benzeyen, hoş olmayan, subjektif bir deneyim olarak tanımlanmaktadır (19, 21). Otonom sinir sistemi, ağrılı uyarılara oldukça duyarlıdır. Uzun süredir yapılan araştırmalar, nosiseptif stimülasyonun otonomik reaksiyonları ortaya çıkardığını göstermektedir; çalışmalar, uyaran modaliteleri (örn. ısı, elektrik ve basınç stimülasyonu) ve fizyolojik sonuçlar (örn. kardiyovasküler reaktivite, solunum, cilt iletkenliği ve pupil dilatasyonu) arasında yaygın etkileşimler olduğunu ortaya koymaktadır (22).

Nosisepsiyon doku hasarına veya potansiyel hasara yanıt olarak özel sinir reseptörlerinin (nosiseptörler) aktivasyonu sürecidir. Nosiseptörler, kimyasal, termal ve mekanik uyarılarla aktive olurlar ve bu uyarıları merkezi sinir sistemine ileterek ağrı hissinin oluşmasını sağlarlar. Nosisepsiyon dört ana aşamadan oluşur: transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve algılama (persepsiyon). Transdüksiyon aşamasında, nosiseptörler doku hasarını algılar ve bu sinyali elektriksel uyarılara dönüştürür. Transmisyon aşamasında, bu elektriksel sinyaller omurilik ve beyne iletilir. Modülasyon aşamasında, beyin ve omurilik bu sinyalleri düzenler ve ağrı algısı üzerinde değişiklik yapar. Son aşama olan algılama, beynin ağrı sinyalini tanıması ve yorumlamasıdır (23).

Nosiseptif stimülasyon genellikle ağrıya yol açsa da, farmakolojik ve nörokognitif araştırmalar birinin diğeri olmadan da var olabileceğini göstermektedir (24). Çeşitli nörogörüntüleme çalışmaları bu bulguyu destekleyerek ağrı ve nosiseptif stimülasyon yoğunluğunun beyin aktivitesi düzeyinde ayrılabilir olduğunu göstermektedir.

2.3 Ağrı Yollarının Fizyolojisi ve Anatomisi

Ağrı, vücutta meydana gelen hasar veya potansiyel hasarın bir işaretidir ve çeşitli fizyolojik ve anatomik yollarla iletilir. Ağrı yolları, periferik sinir uçlarından başlayarak merkezi sinir sistemine kadar uzanır. Periferdeki nosisepsiyon (ağrıya duyarlılık), ağrılı uyaranların algılanmasıyla başlar ve bu sinyaller dorsal kök ganglionları aracılığıyla omuriliğe iletilir. Omurilikteki sinir hücreleri, ağrı sinyallerini beyin sapı, talamus ve sonunda somatosensoriyel kortekse taşır. Ağrı sinyallerinin iletimi ve işlenmesi sırasında çeşitli nörotransmitterler ve modülatörler rol oynar. Bu süreç, ağrının algılanması, lokalizasyonu ve şiddetinin belirlenmesini sağlar.

2.3.1. Somatik Ağrı

Somatik ağrı, vücudun yüzeyel yapılarından (deri, kaslar, kemikler) ve derin somatik yapılarından (eklemler, tendonlar) kaynaklanan ağrıdır. Bu tür ağrı genellikle keskin, lokalize ve iyi tanımlanmış bir karaktere sahiptir. Somatik ağrının iletimi, Aδ

ve C lifler adı verilen periferik sinir lifleri aracılığıyla gerçekleşir. Aδ lifleri, hızlı iletim hızına sahip miyelinli sinir lifleridir ve keskin, ani ağrı hissinin iletiminden sorumludur. C lifleri ise miyelinsiz, yavaş iletim hızına sahip sinir lifleridir ve yanıcı, sürünen ağrı hissinin iletimini sağlar. Somatik ağrı, genellikle hasar gören dokudan kaynaklanır ve enflamasyon, mekanik travma veya cerrahi girişimler sonucu ortaya çıkabilir.

2.3.2. Viseral ağrı

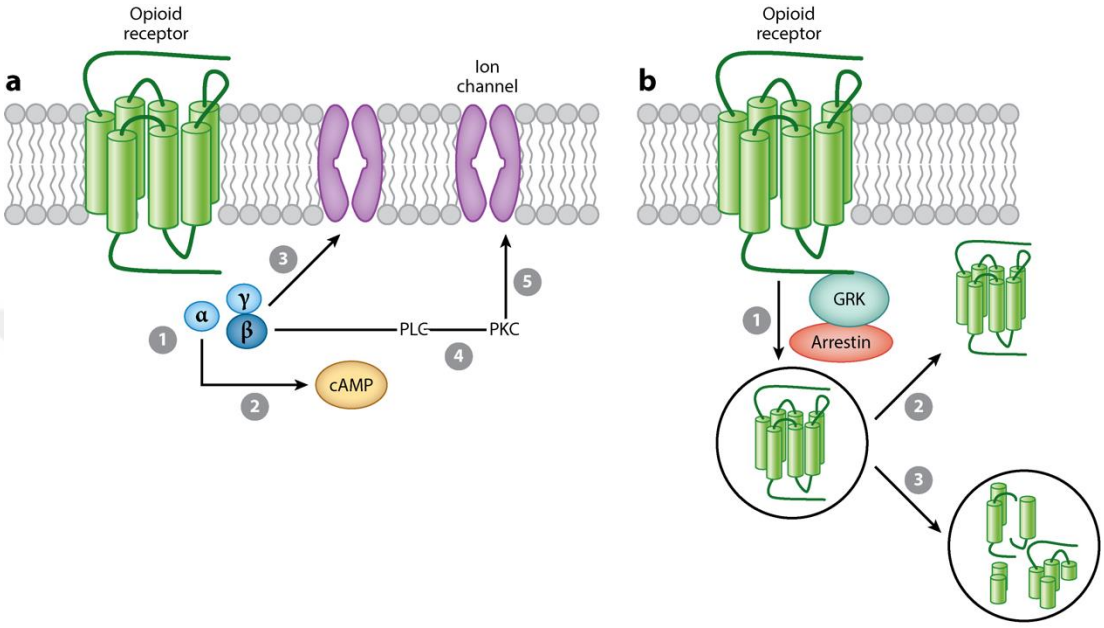
Viseral ağrı, vücudun iç organlarından (karın, pelvis organları) kaynaklanan bir ağrı türüdür. Bu ağrı genellikle belirsiz, yaygın ve derin olarak algılanır. Viseral ağrının iletimi, genellikle organların duvarlarındaki gerilme, iskemi veya enflamasyon gibi durumlarla ilişkilidir. Viseral ağrı sinyalleri, organlardan gelen aferent sinir lifleri aracılığıyla omuriliğe ulaşır ve buradan merkezi sinir sistemine iletilir. Viseral ağrının algılanması ve işlenmesi, somatik ağrıya kıyasla daha karmaşıktır ve genellikle otonom sinir sistemi aktivitesi, duygusal ve bilişsel faktörlerle etkileşim içindedir. Viseral ağrı, genellikle organların distansiyonu, spazmı veya enflamasyonu sonucu ortaya çıkar ve sıklıkla bulantı, kusma ve otonom sinir sistemi reaksiyonları gibi diğer semptomlarla birlikte görülür.

2.4. İntraoperatif Ağrı Yönetimi

2.4.1. Opioidler

Opioidler, intraoperatif ağrı yönetiminin temel taşlarından biridir. Bu grup ilaçlar, merkezi sinir sistemindeki μ-opioid reseptörlerine bağlanarak ağrı sinyallerinin iletimini ve işlenmesini modüle ederler. Opioidlerin analjezik etkisi, özellikle derin viseral ağrının kontrolünde önemlidir. Ancak, opioid kullanımı solunum depresyonu, bulantı, kusma, pruritus, sedasyon ve bağımlılık gibi yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle, intraoperatif dönemde opioid kullanımı dikkatli bir şekilde titrasyon gerektirir ve mümkün olduğunca düşük dozda kullanılmalıdır. Opioid reseptörler, merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunan, endojen opioid peptidleri ve eksojen opioid ilaçlarla etkileşime giren G-protein bağlı reseptörlerdir. Şekil 1 opioid

reseptörlerinin sinyalizasyonunu ve G-protein bağlı reseptör aktivasyonunun şematik gösterimidir. Başlıca üç tip opioid reseptör tanımlanmıştır: μ (mu), δ (delta) ve κ (kappa). Her bir reseptör alt tipi, farklı farmakolojik etkiler ve klinik kullanımlar ile ilişkilidir (25).



Stein C. 2016.
Annu. Rev. Med. 67:433–51

Şekil 1. Opioid reseptörlerin sinyalizasyonu ve G-protein aktivasyonu (25)

2.4.1.1 Opioid Reseptörlerinin Farmakolojik Etkileri

μ (Mu) Reseptörleri

Mu opioid reseptörleri, analjezik etkilerden sorumlu başlıca reseptör alt tipidir. Morfin, fentanil ve oksikodon gibi güçlü opioid analjezikler, bu reseptörler üzerinden etkilerini gösterirler. Mu reseptör aktivasyonu, ağrı algısının azalmasına (analjezi) yol açar ve bunun yanında öfori, solunum depresyonu, mide bulantısı, kusma ve bağırsak motilitesinde azalma gibi yan etkiler de meydana gelebilir. Uzun süreli kullanım tolerans ve bağımlılık riskini artırır. Mu reseptörleri ayrıca, endojen opioidler olan endorfinler ile doğal olarak aktive edilirler (25).

δ (Delta) Reseptörleri

Delta opioid reseptörleri, analjezik etkilerde rol oynayan, ancak mu reseptörlerine göre daha az belirgin olan reseptör alt tipidir. Delta reseptör aktivasyonu, spinal ve supraspinal seviyelerde analjezi sağlar. Bu reseptörlerin ayrıca nöroprotektif etkileri olabileceği düşünülmektedir. Endojen opioid peptidleri olan enkefalinler, delta reseptörlerin doğal ligandlarıdır. Delta reseptörlerinin ayrıca, anksiyolitik etkiler ve bazı immünolojik fonksiyonlar üzerinde de rol oynayabileceği gösterilmiştir (25).

κ (Kappa) Reseptörleri

Kappa opioid reseptörleri, özellikle periferik sinir sisteminde ve spinal kordda analjezik etkilerden sorumlu olup, aynı zamanda disfori, halüsinasyonlar ve sedasyon gibi yan etkilere de yol açabilirler. Kappa reseptör agonistleri, bağımlılık potansiyelinin daha düşük olması nedeniyle analjezik olarak ilgi görmektedir. Ancak, bu reseptörlerin aktivasyonu genellikle hoş olmayan psikotomimetik etkiler ile ilişkilidir. Kappa reseptörleri, dinorfin gibi endojen opioid peptidleri ile doğal olarak aktive edilirler (25). Tüm bu reseptör ve etki bölgeleri Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Opioid Reseptörleri, Etki Bölgeleri ve Etkileri (26)

Reseptör ve Etki Bölgesi		**Etki**
μ (Mu)	Sistemik	Analjezi
		Öfori
		Konstipasyon
		Solunum depresyonu
	Periferik	Analjezi
		Konstipasyon
		İnflamasyonun baskılanması
δ (Delta)	Sistemik	Analjezi
		Konstipasyon
		Solunum depresyonu
	Periferik	Analjezi
		Konstipasyon
κ (Kappa)	Sistemik	Analjezi
		Diürez
		Disfori
	Periferik	Analjezi
		İnflamasyonun baskılanması

2.4.1.2. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri

Merkezi Sinir Sistemi (MSS)

Opioidler, merkezi sinir sistemi üzerinde güçlü analjezik etkiler gösterirler ve bu etkiler genellikle mu opioid reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirilir (25). Analjezi, opioidlerin ağrı iletimini inhibe etmesi ve ağrı algısını azaltması ile sağlanır. Ancak, opioidlerin MSS üzerindeki etkileri bununla sınırlı değildir. Öfori, sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkiler de yaygındır. Uzun süreli kullanımda tolerans ve bağımlılık gelişebilir, bu da opioidlerin dikkatli kullanılmasını gerektirir (26).

Solunum Sistemi

Opioidler, solunum merkezi üzerindeki depresif etkileri nedeniyle solunum hızını ve derinliğini azaltabilirler. Bu etki, mu opioid reseptörlerinin solunum merkezindeki aktivasyonu ile ilişkilidir. Solunum depresyonu, opioid dozunun artmasıyla birlikte belirginleşir ve yaşamı tehdit edici olabilir. Bu yan etki, özellikle postoperatif dönemde ve yüksek doz opioid kullanımı durumunda klinik olarak önemli bir sorundur (27).

Gastrointestinal Sistem

Opioidlerin gastrointestinal sistem üzerindeki başlıca etkisi, bağırsak motilitesinin azalmasıdır. Bu etki, opioidlerin enterik sinir sistemindeki reseptörler üzerinde gösterdiği inhibe edici etkilerden kaynaklanır. Opioid kullanımına bağlı gelişen yaygın bir yan etki olan opioid kaynaklı konstipasyon, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, mide bulantısı ve kusma da sık görülen yan etkiler arasındadır (28).

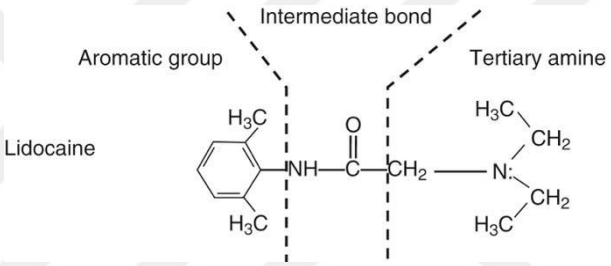
Kardiyovasküler Sistem

Opioidler, kardiyovasküler sistem üzerinde genellikle minimal doğrudan etkiler gösterirler; ancak bazı opioidler, özellikle intravenöz yolla uygulandığında,

hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilir. Bu etkiler, histamin salınımı ve vasküler tonus üzerindeki dolaylı etkilerle ilişkilendirilebilir. Ayrıca, opioidler miyokardiyal oksijen tüketimini azaltarak kalp krizi geçirmiş hastalarda koruyucu bir rol oynayabilirler (29).

2.4.2. Lokal Anestezikler

Tüm lokal anesteziklerin moleküler yapısı 3 temel bileşenden oluşmaktadır, bunlar; lipofilik aromatik halka, ara ester veya amid bağlantısı ve tersiyer amin yapısıdır (Şekil 2). Bu bileşenlerin her biri lokal anesteziğe moleküler olarak farklı klinik özellikler katmaktadır (30).



Şekil 2. Lidokaine ait moleküler formül, hidrofobik aromatik halkanın ara amid bağlantısı ile tersiyer amin grubuyla bağlanması (31)

Lokal anestezikler, nöronal membranlar içindeki iyonoforlar veya kanallar yoluyla sodyum iyonlarının akışını engelleyerek sinir iletimini inhibe ederler. Normalde bu kanallar, sodyum iyonlarının girişinin engellendiği dinlenme durumunda bulunur. Nöron uyarıldığında, kanal aktif veya açık bir duruma geçer ve sodyum iyonlarının hücreye difüzyon yoluyla depolarizasyonunu başlatır. Membran voltajında meydana gelen bu ani değişiklik sonrasında, sodyum kanalı inaktif bir duruma geçer. Aktif taşıma mekanizmaları, sodyum iyonlarını dışarıya geri döndürürken daha fazla girişi engeller. Repolarizasyon tamamlandıktan sonra kanal normal dinlenme durumuna geçer. Bu sodyum kanalı durumlarının anlaşılması, lokal anesteziklerin çeşitli nöronal lif sınıflarına yönelik selektif duyarlılığının açıklanmasına yardımcı olacaktır (30).

Tüm lokal anestezikler santral nöral bloklar için kullanılır ancak tetrakain gibi etki başlangıç süresi fazla olan lokal anestezikler genellikle bu amaç için tercih edilmemektedir. Lokal anestezikler nöroaksiyel yolla uygulandıklarında etki sürelerine göre sınıflandırılabilirler. Kısa ve orta etkililere epinefrin (1:200,000) eklendiği etki süresi göreceli olarak uzatılabilirken, uzun etkili lokal anestezikler de (bupivakain) bu etki daha minimaldir (32).

Bupivakainin %0,125 konsantrasyondaki epidural bolus dozları, birçok klinik senaryoda yalnızca hafif motor blok oluşturarak yeterli postoperatif analjezi sağlamaktadır. %0,0625 ila %0,1 arasındaki dozlarda ise bupivakainin sürekli epidural infüzyonları, özellikle opioidler ve epinefrin ile kombinasyon halinde uygulandığında, doğum epidural analjezisi için sıklıkla tercih edilmektedir (33). Bupivakain %0.25, orta dereceli motor blokla birlikte daha iyi bir analjezi için kullanılabilir. %0,5 ila %0,75 konsantrasyonlarındaki bupivakain dozlarında ise daha ileri derecede motor blok ve cerrahi anestezi sağlanabilmektedir (32-34).

2.4.3. Rejyonal Teknikler

Rejyonal anestezi teknikleri, intraoperatif ve postoperatif ağrı yönetiminde etkili bir alternatif sunar. Bu teknikler, ağrı sinyallerinin omurilik ve beyne ulaşmasını engelleyerek analjezi sağlar.

2.4.3.1. Nöroaksiyel Analjezi

Nöroaksiyel analjezi, spinal ve epidural anesteziyi içerir. Spinal anestezi, subaraknoid boşluğa lokal anestezik enjekte edilerek gerçekleştirilir ve hızlı başlangıçlı, etkili bir analjezi sağlamaktadır. Epidural anestezi ise epidural boşluğa lokal anestezik ve bazen opioidlerin enjekte edilmesi yoluyla uygulanmaktadır. Bu teknik, daha uzun süreli ve kontrollü bir analjezi sağlamaktadır.

Nöroaksiyel analjezi cerrahi, doğum, akut postoperatif ağrı yönetimi ve kronik ağrı tedavisi için geniş bir klinik uygulama alanına sahiptir. Tek girişimle gerçekleştirilen spinal veya epidural anestezi en yaygın olarak alt karın, pelvik

organlar (örn. prostat) ve alt ekstremite ameliyatlarında ve sezaryen doğumlarında kullanılan tekniktir. Seyreltik lokal anesteziklerin ve opioidlerin sürekli kateter bazlı epidural infüzyonları ise obstetrik doğum analjezisi ve majör ameliyatlardan (örneğin torasik, abdominal ve daha az sıklıkla alt ekstremite) sonra gerekirse günlerce analjezi sağlamak için postoperatif ağrının giderilmesi için kullanılmaktadır. Majör cerrahiler için uygulanan epidural analjezinin pulmoner morbidite ve mortaliteyi azaltabildiğini gösteren kanıtlar bu tekniklerinin kullanımını yaygınlaştırmıştır (35).

Epidural Analjezi

Epidural analjezi, alt batın cerrahilerinde sık kullanılan bir rejyonal anestezi tekniğidir. Bu yöntem, epidural kateter aracılığıyla lokal anesteziklerin ve opioidlerin epidural boşluğa sürekli veya aralıklı olarak enjekte edilmesini içerir. Epidural analjezi hem intraoperatif hem de postoperatif ağrı kontrolünde etkilidir ve hastanın erken mobilizasyonunu teşvik eder.

Kombine Spinal Epidural Analjezi

Kombine spinal epidural analjezi, spinal ve epidural anestezinin avantajlarını birleştiren bir tekniktir. Bu yöntemde, önce spinal anestezi uygulanarak hızlı ve etkili bir analjezi sağlanır, ardından epidural kateter yerleştirilerek postoperatif dönemde analjezi devam ettirilir. Bu teknik hem hızlı başlangıçlı hem de uzun süreli ağrı kontrolü sağlamak için kullanılır.

Dural Ponksiyon Epidural Analjezi

Dural ponksiyon epidural analjezi, epidural analjezinin bir varyasyonudur. Öncelikle epidural iğne ile epidural boşluk belirlenir ve daha sonra durayı delmek için epidural iğnenin içinden bir spinal iğne sokulur. Bu teknikte, spinal iğne ile dura mater delinir, ancak spinal boşluğa ilaç enjekte edilmez. Daha sonra, epidural kateter epidural boşluğa yerleştirilir ve lokal anestezikler epidural yolla verilir. Bu yöntem, spinal ve epidural anestezinin avantajlarını birleştirir ve hızlı başlangıçlı, etkili analjezi

sağlar. DPE ile dural ponksiyon, analjeziyi iyileştirmek için epidural ilaçların intratekal boşluğa translokasyonunu da kolaylaştırdığını varsaymaktadır (36-38).

2.4.4 Fasiyal Plan Blokları

Fasiyal plan blokları, cerrahi bölgenin duyusal innervasyonunu sağlayan sinirlerin geçtiği fasiyal planlara lokal anestezik enjeksiyonu yaparak ağrı kontrolü sağlanmasıdır. Transversus abdominis plan (TAP) bloğu, jinekolojik açık alt batın cerrahilerinde sık kullanılan bir fasiyal plan bloğudur. Bu teknik, abdominal duvarın anterolateral bölgesine lokal anestezik enjekte edilerek somatik ağrının hafifletilmesini sağlar. Fasiyal plan blokları, opioid kullanımını azaltmaya ve postoperatif ağrı kontrolünü iyileştirmeye yardımcı olabilir (39).

2.5. İntraoperatif Ağrı Monitorizasyonu

İntraoperatif ağrı monitörizasyonu, cerrahi sırasında hastanın ağrı düzeyinin objektif bir şekilde değerlendirilmesini ve anestezi yönetiminin buna göre ayarlanmasını sağlar. Bu monitörizasyon, hemodinamik değişiklikler, nörofizyolojik sinyaller ve diğer biyolojik parametreler aracılığıyla gerçekleştirilir. İntraoperatif ağrı monitörizasyonunun amacı, yetersiz analjezinin erken tespit edilmesi ve buna yönelik müdahalelerin yapılmasıdır (40).

2.5.1. Tek Parametreli Modaliteler

2.5.1.1. Analjezik Nosiseptif İndeks (ANİ)

ANİ, kalp atım hızı varyabilitesinin analizi yoluyla elde edilen bir parametredir. ANİ, sempatik ve parasempatik sinir sistemi aktivitelerinin dengesini yansıtır ve analjezi düzeyinin objektif bir göstergesi olarak kullanılabilir. ANİ'nin yüksek olması, yeterli analjeziye işaret ederken, düşük değerler ağrıya işaret edebilir.

2.5.1.2. Cilt İletkenliği

Cilt iletkenliği, ter bezlerinin aktivitesiyle ilişkilidir ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Ağrı veya stres durumlarında, sempatik aktivasyon artar ve bu da cilt iletkenliğinde bir artışa neden olur. Cilt iletkenliği, ağrı ve stresin non-invaziv bir şekilde monitorize edilmesi için kullanılabilir.

2.5.1.3. Pupilometri

Pupilometri, pupilin çapındaki değişiklikleri ölçen bir tekniktir. Ağrı veya sempatik sinir sistemi aktivasyonu, pupil dilatasyonuna neden olabilir. Pupilometri, intraoperatif ağrı monitorizasyonunda kullanılarak, ağrıya bağlı sempatik aktivasyonun değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

2.5.1.4. Nosiseptif Fleksiyon Refleks Eşiği

Nosiseptif fleksiyon refleksi, ağrılı bir uyarana karşı bacakların otomatik olarak fleksiyon hareketi yapmasıdır. Bu refleksin eşiği, ağrı algısının bir göstergesi olarak kullanılabilir. Nosiseptif fleksiyon refleks eşiği, ağrıya duyarlılığın objektif bir ölçümü olarak intraoperatif dönemde kullanılabilir.

2.5.2. İki Parametreli Modaliteler

2.5.2.1. Cerrahi Plet İndeks (Surgical Pleth Index-SPI)

SPI, fotopletismografi sinyali ve kalp atım hızından türetilen bir parametredir. SPI, hemodinamik ve otonom sinir sistemi değişikliklerini yansıtarak ağrı ve analjezi düzeyinin bir göstergesi olarak kullanılabilir. SPI'nin yüksek olması, yetersiz analjeziye veya cerrahi stresine işaret edebilir.

2.5.2.2. qNOX

qNOX, elektromiyografi (EMG) ve deri iletkenliği sinyallerinin kombinasyonunu kullanarak ağrı ve stresin değerlendirilmesi için geliştirilmiş bir parametredir. qNOX, hem kas aktivitesini hem de sempatik sinir sistemi aktivitesini yansıtarak, ağrının ve stresin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar.

2.5.3. Çok parametreli Modaliteler

2.5.3.1. Nosisepsiyon Düzey İndeksi

Nosisepsiyon Düzey İndeksi, cerrahi sırasında hastanın ağrı düzeyini objektif bir şekilde değerlendirmek için kullanılan çok parametreli bir monitorizasyon aracıdır. NoL, kalp atım hızı, deri iletkenliği, fotopletismografi ve solunum sinyalleri gibi bir dizi farklı fizyolojik parametrenin gerçek zamanlı analizi yoluyla elde edilir. Bu parametreler, hastanın ağrıya ve stres durumlarına verdiği otonom ve hemodinamik yanıtları yansıtır.

NoL indeksinin hesaplanması, bu farklı parametrelerin entegre bir analizini içerir. Söz konusu parametreler, algoritmalara göre işlenir ve 0 ile 100 arasında bir değer olarak ifade edilen bir skor üretilir. NoL indeksi, nosisepsiyona bağlı fizyolojik değişkenleri değerlendirirken, 0,15-0,4 Hz bant aralığında kalp atış hızı değişkenliği, fotopletismograf dalga genliği, deri iletkenlik seviyesi, deri iletkenliği dalgalanmalarının sıklığı ve bu parametrelerin zaman türevlerinin doğrusal olmayan bir kombinasyonunu temel alır (41). Bu indeks, random forest regresyon modeli kullanarak, bu bileşenlerin ölçümleri üzerinden nosiseptif ve antinosiseptif durumların tahminini yapar (42). NoL indeksinin, bileşenlerin yalnızca doğrusal bir kombinasyonuna kıyasla daha üstün bir yöntem olduğu belirtilmiştir (41).

NoL skoru, hastanın ağrı ve nosisepsiyon düzeyini yansıtır. Düşük NoL değerleri, yeterli analjezi ve düşük ağrı düzeyini gösterirken, yüksek NoL değerleri, artan nosisepsiyon ve yetersiz analjeziye işaret eder. Literatürdeki randomize kontrollü

çalışmalar ve NoL PMD-200™ cihazının önerileri NoL indeksinin 10-25 aralığında tutulmasının yeterli analjezi sağladığı yönündedir (43, 44).

NoL'un avantajları arasında, non-invaziv olması, anestezistlere gerçek zamanlı geri bildirim sağlaması ve cerrahi sırasında analjezi düzeyinin dinamik bir şekilde ayarlanabilmesine olanak tanıması bulunur. Bu sayede, intraoperatif ve postoperatif dönemde ağrı kontrolü optimize edilebilir, ağrı ile ilişkili komplikasyonların önlenmesine katkıda bulunulabilir ve hasta konforu artırılabilir. NoL monitorizasyonunun kullanımı, özellikle büyük cerrahi girişimlerde ve yüksek ağrı riski taşıyan durumlarda anestezi yönetiminin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik

Prospektif randomize çift kör çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 31.03.2022 tarih ve 3 nolu toplantısıyla B.30.2.ATA.0.01.00/292 sayılı etik onayı ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 25.02.2022 tarih, 02 nolu oturum ve 11 nolu kararı alındıktan sonra Clinical Trials (NCT05408052) kaydı yapılarak Helsinki bildirgesi ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-10802 proje kodu ile desteklenmektedir.

Dahil Edilme Kriterleri;

- Yazılı onam verenler
- ASA I-III
- Elektif göbek altı insizyonla gerçekleştirilecek jinekolojik operasyonlar
- 18-75 yaş arası hastalar

Dışlanma Kriterleri;

- Acil cerrahi
- BMI> 40 kg/m2
- Gebe ve emziren kadınlar
- Son 6 ay içinde uyuşturucu veya alkol kötüye kullanımı
- Ameliyat öncesi kronik opioid kullanımı veya 6 haftadan uzun süredir kronik ağrısı olan
- Ameliyattan önceki 90 gün içinde kronik psikoaktif ilaçlar kullanan
- Periferik ve santral sinir sistemi hastalığı olanlar
- Ameliyat öncesi hemodinamik bozukluğu
- Aritmisi ve kalp pili olan hastalar

- Antimuskarinik, α2-adrenerjik agonist, β1-adrenerjik antagonist, antiaritmik ajan kullananlar
- Diyabet, şiddetli akciğer ve artan bilirubin ile önemli karaciğer hastalığı olanlar
- 2 saatten kısa sürecek operasyonlar
- Ameliyat günü ortalama arteryal basınç (OAB) >160 mmHg veya <60 mmHg, nabzı >90atım/dk veya <45atım /dk
- Nöroaksiyel anestezi yapılmasının kontrendike olduğu
- Çalışma ilaçlarından herhangi birine alerji veya intoleransı olan hastalar ile
- Çalışmaya katılmak istemeyenler çalışma dışı bırakılmıştır.

Operasyon sırasında monitörlerden herhangi birinin bozulması, beklenmedik zor entübasyon, güçlü hemodinamik destek gerektiren beklenmedik intraoperatif komplikasyonlar (transfüzyonlar, klasik olarak kullanılan intraoperatif fenilefrin veya efedrin dışındaki vazopresörler, inotroplar), intraoperatif kardiyak aritmi durumu gelişen hastalarda çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca hastalara çalışma prosedürü anlatıldı ve isteği zaman çalışmadan ayrılabileceği söylenmiştir.

Hastalar rastgele iki gruba randomize edilerek intraoperatif analjezi için standart epidural teknik kullanılan grup (EPL grubu; intraoperatif analjezi için lokal anestezik NOL kılavuzluğunda epidural kateter yolu ile verilecek grup) ve dural puncture epidural teknik kullanılan grup (DPE grubu; intraoperatif analjezi için lokal anestezik NOL kılavuzluğunda dural puncture oluşturulduktan sonra yerleştirilen epidural kateter yoluyla verilecek grup olarak) ayrılmıştır.

Hastalar istatistikçi tarafından 10'ar blok halinde 1:1 oranında randomize edildi ve randomizasyon kodlarının olduğu sırayla numaralandırılmış opak zarflar hazırlandı. Ameliyattan önce epidural girişimi yapacak olan anestezist randomizasyon bilgilerini içeren zarfı açtı. Hastanın intraoperatif yönetiminde yer alan anestezistler, hastalar ve cerrahi ekip çalışma gruplarına kördü. Ameliyattan sonra, tüm hastalar anestezi sonrası bakım ünitesine transfer edildi. Anestezi sonrası bakım ünitesinde ve ilk 24 saat boyunca hastayı değerlendiren araştırma personeli de hastaların hangi çalışma

grubunda olduğunu bilmiyorlardı. Primer araştırmacı hastaların çalışmaya uygunluğunu değerlendirdi, bilgilendirilmiş onamlarını aldı.

Her hastaya ameliyattan 30 dakika önce IV 1 g parasetamol uygulandı. Hastalara ameliyat odasına geldiklerinde standart monitörizasyon yapıldı. Tüm nöroaksiyel prosedürler daha önce 50'den fazla nöroaksiyel girişim yapmış kıdemli anestezi asistanı tarafından gerçekleştirildi.

Tüm nöroaksiyel prosedürler, 18G x 90 mm Epifix standart, epidural anestezi seti (Egemen® International) kullanılarak oturur pozisyonda, direnç kaybı yöntemi kullanılarak L3-L4 veya L4-L5 aralığından gerçekleştirildi. DPE grubundaki hastalara Tuohy iğnesinden 25G x 120 mm (Egemen® International) Pencil point spinal atravmatik iğne kullanılarak dura delindi ve serbest BOS akışı gözlemlendi ancak subaraknoid boşluğa herhangi bir ilaç verilmeden spinal iğne geri çekildi daha sonra katater epidural aralığa yerleştirildi. Tüm epidural kateterler epidural boşlukta 4 ila 5 cm kalacak şekilde yerleştirildi. Kateter tespit edildikten sonra kan ve BOS için negatif aspirasyondan sonra intravasküler veya subaraknoid kateter yerleşimini kontrol etmek için kateterden 3 ml'lik bir test dozu uygulandı (%1,5 lidokain ile epinefrin 5 µg/ml).

Daha sonra hastalar supin pozisyona alınarak 5 dk beklendi. İntravasküler veya subaraknoid kateter yerleşiminin olmadığı doğrulandı. Bu arada hastalara nöromüsküler monitörizasyon için train of four (TOF) ve bispektral indeks (BIS) izleme için BIS alın sensörü ve bir parmak probu aracılığıyla nosisepsiyon seviyesinin farklı bileşenlerini ölçmek için sensörler içeren PMD200™ monitörü (Medasense Ltd. Ramat Gan, İsrail) bağlandı. Sensör, kan basıncı manşonunun kontralateralinde elin orta parmağına yerleştirildi. Nosisepsiyon seviyesinin değeri ameliyat sırasında analjeziyi yönlendirmek için kullanıldı.

Hastalara iv 1 mg midazolam uygulandı ve dakikada bir 3 kan basıncı ve kalp hızı değeri alınıp bunların ortalaması bazal değer olarak kaydedildi. Minimum alveoler konsantrasyonu ayarlamak için yaş, boy ve gerçek vücut ağılığı değerleri ventilatöre girildi. Anestezi indüksiyonundan önce hastalar yüz maskesi ile preoksijenize edildi. Anestezi indüksiyonu propofol (2 mg/kg) ve fentanil (1.5 µg / kg) ile yapıldı. Hasta

bilincini kaybettikten sonra (BIS değerlerinin 60'ın altında olması, kirpik refleksinin olmaması ve sözel uyarıya yanıt olmaması) 0,6 mg/kg roküronyum uygulandı ve TOF değeri 0 olunca hasta entübe edildi. Entübasyona kadar BIS <60'ı korumak için indüksiyon sırasında ek dozlarda fentanil ve propofol verildi. Ardından her iki gruba da 3 L/dk taze gaz akımı ile sevofluran inhalasyonu başlandı (hedef BIS değerleri 45-55) ve daha sonra minimum alveolar konsantrasyon (MAC) 1.0'e ulaşınca 2lt/dk'ya düşürüldü. Hedef TOF değerine göre roküronyum 10-20 mg dozlarda tekrarlandı. Entübasyondan beş dakika sonra, anestezi altında ortalama başlangıç değerlerini hesaplamak için her üç dakika bir kan basıncı ve kalp hızı ölçümü alındı. Daha kesin hemodinamik intraoperatif verileri toplamak ve sıvı yönetimi için bir radiyal arter kateteri yerleştirildi. Ventilatör ayarları, $ETCO_2$ soluk 34 ± 3 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Sıvı uygulaması 5-6 ml/dk olacak şekilde standardize edildi; orta ila şiddetli kan kaybı durumlarında ek sıvılar uygulandı. Ameliyatın sonuna doğru, inspire edilen sevofluran konsantrasyonu azaltıldı. Cilt kapatılırken intravenöz 50 mg deksketoprofen ve ondansetron 4 mg uygulandı. TOF oranı 0.9'un altında olan tüm hastalara sugammadeks 2 mg/kg uygulandı ve TOF 0.9'u aştığında, hasta nefes alıyor ve uyanıkken ekstübe edildi. TOF 0.9 veya daha büyükse dekürarizasyon uygulanmadı.

İlk insizyon sırasında tüm hastalara epidural kateterden %0,1'lik bupivakain (4 ml %0,5'lik bupivakain+50 mcg fentanil+15 cc serum fizyolojik) içeren solüsyondan 10 ml uygulandı. Daha sonraki lokal anestezik dozları NOL indeksine göre uygulandı. NOL değerinin en az 2 dakika 25'in üzerinde olması durumunda 5ml aynı konsantrasyondaki lokal anestezik tekrarlandı. Lokal anestezik verildikten sonra bir sonraki değerlendirme yapılmadan önce 5-10 dk beklendi. İndeksin 25'in altına düştüğü durumlarda artık epidural solüsyon uygulanmadı. İndeks <25 ve OAB <60 mmHg ise vazoaktif ilaç (efedrin, norepinefrin), kristaloidler veya her ikisi de verilerek kan basıncı regülasyonu sağlandı. İndeks değerinden bağımsız olarak, OAB >100 mmHg olduğunda ve yeterli ve tekrarlanan dozlamaya rağmen lokal anesteziğe yanıt vermediğinde BIS değerleri <55 ise bir vazodilatör (nitrogliserin veya sodyum nitroprussid) veya fentanil bolusu yapılarak hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalp hızı 45 atım/dk altına düştüğünde atropin uygulanacak. Nosisepsiyon seviyesi efedrine duyarlı

olabileceğinden, efedrin uygulanan hastalarda nosisepsiyon seviyesi değerleri analjeziyi yönlendirmek için en az 5 dakika boyunca kullanılmadı. BIS değerleri >55 ise, inspire edilen sevofluran konsantrasyonu BIS 55'in altına düşecek şekilde artırıldı ve hastanın durumu yeniden değerlendirildi.

Hastaların ağrısı PACU'da VAS skoru (0 =ağrı yok, 10 =hayal edilebilecek en şiddetli ağrı) ile değerlendirildi. VAS skoru >4 olduğunda 3mg morfin+50 mcg fentanil+11 cc serum fizyolojik içeren solüsyondan 10 ml yapıldı. Postoperatif olarak 8 saatte bir iv parasetamol ve 12 saatte bir 50 mg deksketaprofene 48 saat devam edildi.

Hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) sınıflaması, epidural girişimden önceki ve sonraki ortalama nabız ve OAB değerleri, genel anestezi ve cerrahi süreleri, bazal, bilinç kaybı, entübasyon, anestezi bitiminde ve gözlerini açtığı sıradaki NOL, BIS, Nabız ve MAP değerleri ve ayrıca total lokal anestezik tüketimi, MAP'ın <60 mmHg olduğu hasta sayısı ve hipotansif atakların süresi kaydedildi.

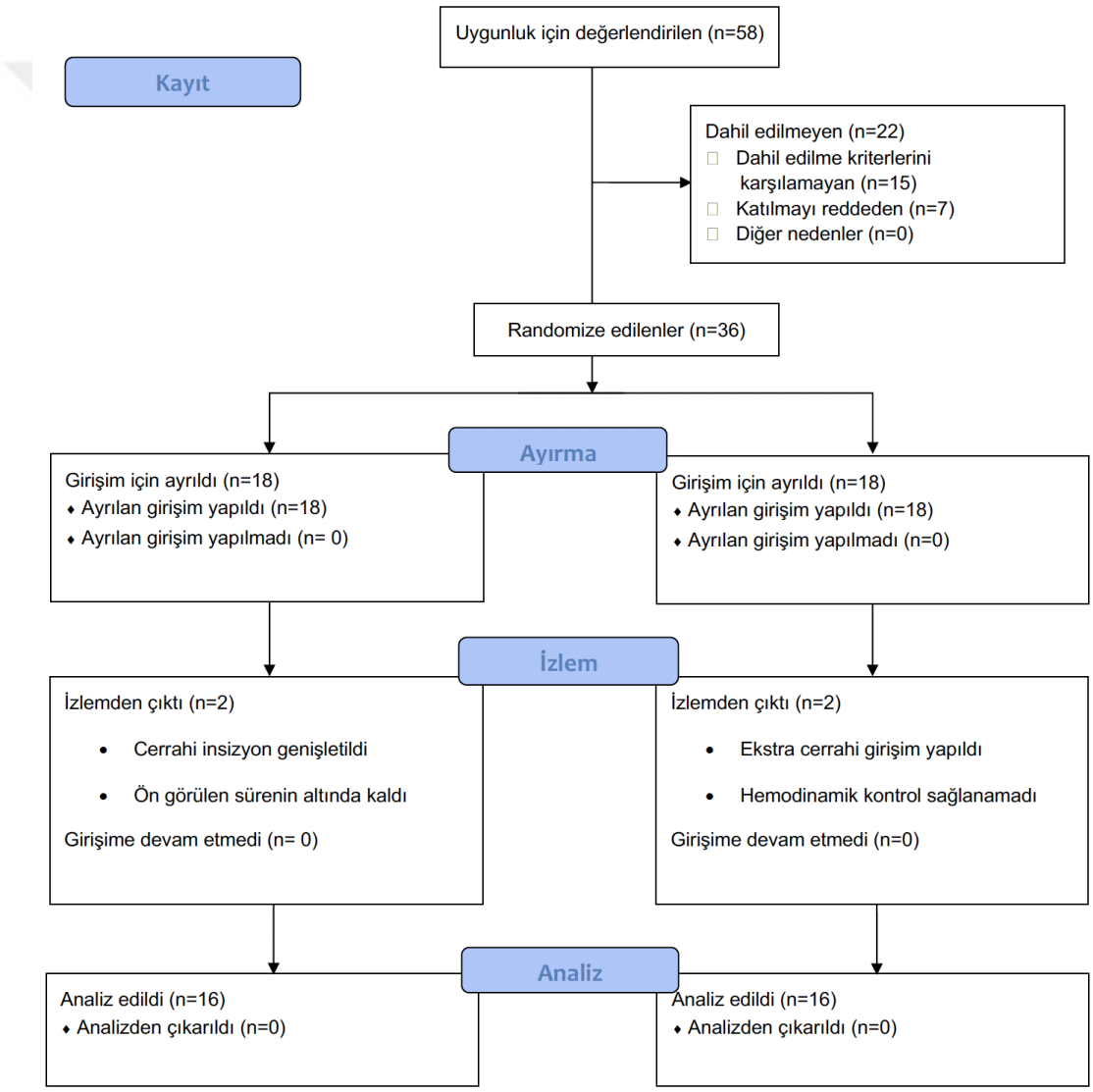
3.2. İstatistiksel Analiz

Epidural grubunda 20±4, dural puncture epidural grubunda 16±4 lokal anestezik miktarlar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için %80 güçte %95 güven düzeyinde her bir grupta 16 toplamda 32 hasta alınması gerektiği hesaplanmıştır. Kayıplar dikkate alındığında bu sayının %10 fazlasını alarak çalışmaya toplam 36 hasta alınması gerektiği G* power programı ile hesaplanmıştır. Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi, Kolmogorov Simirnov testi, Q-Q plot, skewness ve kurtosis ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük

kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 36 hasta dahil edilmiş ancak intraoperatif takiplerinde 1 hastanın cerrahi insizyonun göbek üstüne uzaması, 1 hastanın cerrahiye bağlı gelişen komplikasyon sonucunda ekstra girişim gerektirmesi, 1 hastanın ön görülen sürenin altında tamamlanması ve 1 hastanın ise epidural mayiye rağmen hemodinamik ve analjezik kontrolün sağlanaması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuçta her bir grupta 16 hasta olacak şekilde toplam 32 hasta ile çalışma tamamlanmıştır .



Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış diyagramı

Grup EPL (n=16), preoperatif olarak klasik epidural tekniğiyle katater yerleştirilerek uygulanan epidural test dozu ile katater yeri doğrulanan hastaları; Grup DPE (n=16) preoperatif olarak dural ponksiyon yapılıp epidural katater yerleştirilen ve yine test dozu sonrası anesteziye başlanılan hastaları göstermektedir.

Çalışmaya alınan hastalara ait demografik veriler, yerleştirilen epidural kataterin giriş seviyesi ve cerrahi insizyonlara ait veriler Tablo 2'de verilmiştir. Hastaların yaş, boy, kilo ve VKİ gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Gruplar arasında yapılan ASA skoru, katater seviyeleri ve insizyon türleri arasındaki istatistiksel analizde anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 2. Grupların demografik verileri ve intraoperatif özelikleri

		Grup EPL (n=16)	Grup DPE (n=16)	p değeri
Yaş (yıl)		46±9	41±10	0,255
Boy (cm)		164±5	163±6	0,716
Kilo (kg)		73±9	72±12	0,876
VKİ (kg/cm2)		27,15±3,86	27,14±4,63	0,998
ASA (I/II/III)		8/6/2	10/6/0	0,363[a]
Katater seviyesi	L3-4	8	7	0,611[b]
	L4-5	8	9	
İnsizyon türü	pfannenstiel	7	6	0,619[b]
	göbek altı medyan	9	10	

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kısaltmalar: VKİ, vücut kitle indeksi; ASA, Amerikan Anestezistler Derneği
[a]Fisher-Freeman-Halton Exact Test [b]Pearson Chi-Square

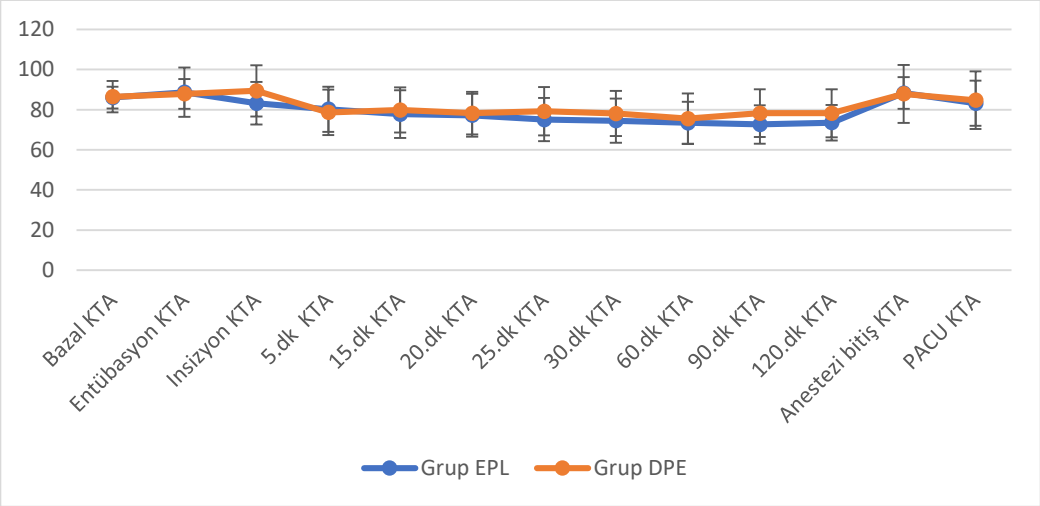
Grupların kalp tepe atımlarına ait değerler Tablo 3'te verilmiştir. Gruplar arasında kalp tepe atımları (KTA) bazal, entübasyon, ilk insizyon ve cerrahi sırasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Anestezi bitişinde ve post anestezi bakım ünitesindeki (PACU) değerlendirmelerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3. Grupların kalp tepe atımlarının karşılaştırılması

	Grup EPL (n=16)	Grup DPE (n=16)	p değeri
Bazal KTA	86,00±5,40	86,41±7,79	0,601
Entübasyon KTA	88,63±12,27	87,82±7,43	0,824
Insizyon KTA	83,19±10,58	89,35±12,72	0,142
5.dk KTA	80,19±11,21	78,65±11,26	0,697
15.dk KTA	77,75±11,93	79,82±11,28	0,611
20.dk KTA	77,19±10,63	78,24±10,54	0,778
25.dk KTA	75,06±10,83	79,18±12,04	0,311
30.dk KTA	74,50±11,05	78,06±11,23	0,366
60.dk KTA	73,44±10,42	75,47±12,59	0,618
90.dk KTA	72,63±9,60	78,24±11,86	0,147
120.dk KTA	73,50±8,85	78,24±11,96	0,208
Anestezi bitiş KTA	88,25±7,90	87,82±14,39	0,917
PACU KTA	83,19±11,24	84,71±14,36	0,814

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kısaltmalar: KTA, Kalp Tepe Atımı; PACU, post anestezi bakım ünitesi

Kalp tepe atımının zamana göre değişimine ait veriler ve standart sapma verileri Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Grupların kalp tepe atımlarının zamana bağlı değişimi

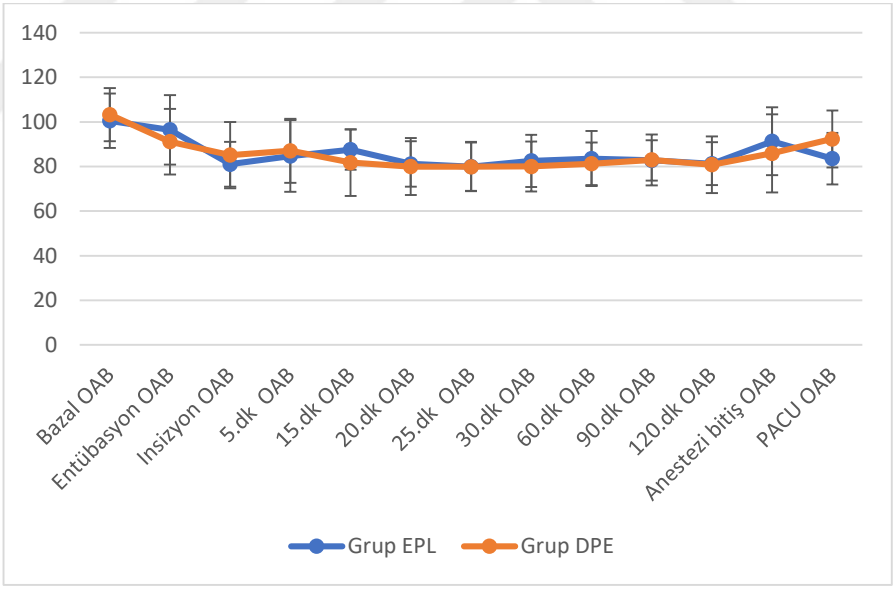
Grupların ortalama arteriyel kan basınçlarına ait veriler Tablo 4'te verilmiştir. Gruplar arasında OAB bazal, entübasyon, ilk insizyon ve cerrahi sırasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Anestezi bitişinde ve PACU değerlendirmelerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4. Ortalama arteriyel kan basınçlarının karşılaştırılması

	Grup EPL (n=16)	Grup DPE (n=16)	p değeri
Bazal OAB	100,50±12,19	103,24±11,93	0,520
Entübasyon OAB	96,42±15,57	91,12±14,75	0,323
İnsizyon OAB	81,00±9,99	85,08±14,84	0,365
5.dk OAB	84,69±16,10	87,08±14,35	0,493
15.dk OAB	87,56±9,05	81,76±14,93	0,186
20.dk OAB	81,15±10,15	79,98±12,72	0,774
25.dk OAB	79,96±11,06	79,88±10,84	0,984
30.dk OAB	82,52±11,71	80,00±11,22	0,532
60.dk OAB	83,56±12,33	81,25±9,56	0,551
90.dk OAB	82,73±9,06	82,96±11,42	0,949
120.dk OAB	81,25±9,66	80,78±12,75	0,907
Anestezi bitiş OAB	91,31±15,21	85,88±17,55	0,351
PACU OAB	83,52±11,59	92,33±12,73	0,046

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kısaltmalar: OAB, Ortalama arteriyel kan basıncı; PACU, post anestezi bakım ünitesi

Ortalama arteriyel kan basınçlarının zamana göre değişimine ait veriler ve standart sapma verileri Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Grupların ortalama arteriyel kan basınçlarının zamana bağlı değişimi

Grupların bispektral indeks (BİS) değerlerine ait veriler Tablo 5'te verilmiştir. Gruplar arasında BİS bazal, entübasyon, ilk insizyon ve cerrahi sırasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05). Anestezi

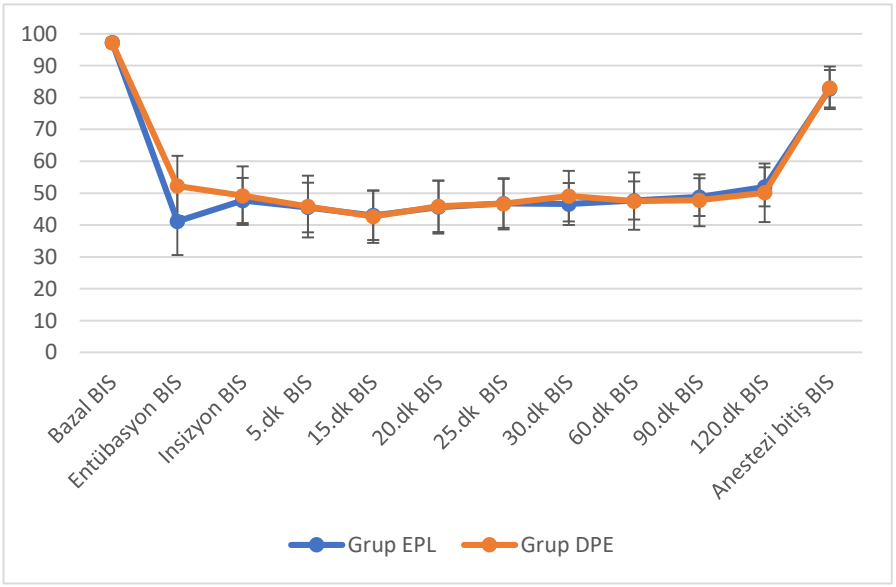
bitişinde ve PACU değerlendirmelerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 5. Grupların Bispektral İndeks (BİS) değerlerinin karşılaştırılması

	Grup EPL (n=16)	Grup DPE (n=16)	p değeri
Bazal BİS	97,31±1,14	97,18±1,38	0,955
Entübasyon BİS	41,13±10,56	52,24±9,45	0,003
İnsizyon BİS	47,69±7,12	49,18±9,19	0,608
5.dk BİS	45,50±7,78	45,82±9,70	0,917
15.dk BİS	43,00±7,75	42,65±8,26	0,900
20.dk BİS	45,63±8,32	45,88±8,04	0,929
25.dk BİS	46,75±7,69	46,65±8,06	0,970
30.dk BİS	46,56±6,59	49,06±7,93	0,335
60.dk BİS	47,69±5,97	47,47±9,01	1,000
90.dk BİS	48,75±5,92	47,76±8,14	0,843
120.dk BİS	51,94±6,15	50,12±9,21	0,512
Anestezi bitiş BİS	82,75±5,88	83,06±6,64	0,889

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kısaltmalar: BİS, Bispektral İndeks; PACU, post anestezi bakım ünitesi

Bispektral indeks değerlerinin zamana göre değişimine ait veriler ve standart sapma verileri Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 6. Grupların bispektral indeks değerlerinin zamana bağlı değişimi

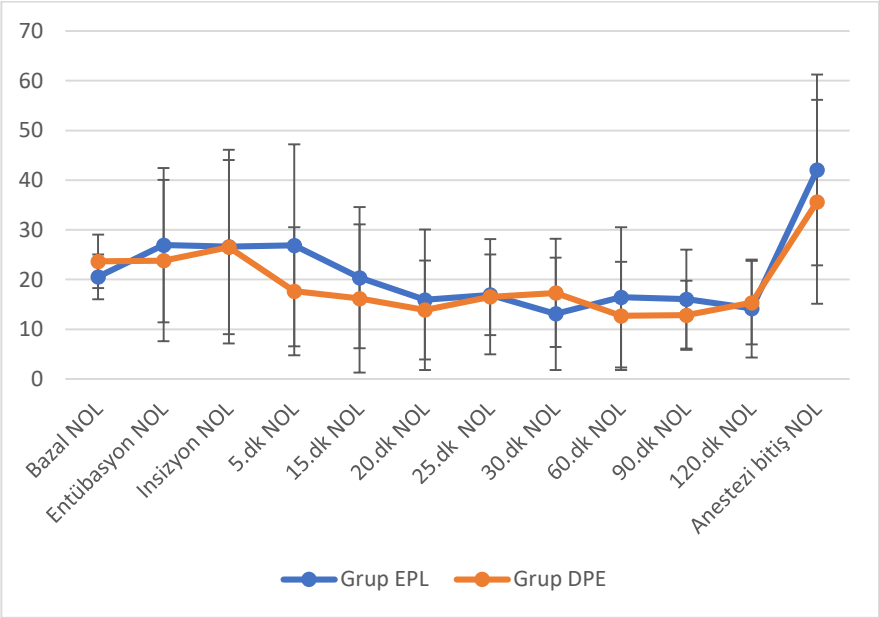
Grupların nosiseptif indeks (NoL) seviyelerinin karşılaştırılması ilişkin veriler tablo 6'te gösterilmiştir. Bazal, entübasyon, ilk insizyon ve intraoperatif NoL seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Postoperatif, anestezi bitişinde bakılan NoL seviyelerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 6. Grupların Nosiseptif indeks seviyelerinin (NoL) karşılaştırılması

	Grup EPL (n=16)	Grup DPE (n=16)	p değeri
Bazal NoL	20,56±4,52	23,65±5,38	0,085
Entübasyon NoL	26,94±15,51	23,82±16,23	0,377
İnsizyon NoL	26,63±19,46	26,53±17,53	0,988
5.dk NoL	26,88±20,30	17,65±12,85	0,127
15.dk NoL	20,38±14,19	16,18±14,90	0,271
20.dk NoL	15,94±14,12	13,88±9,92	0,630
25.dk NoL	16,94±8,13	16,53±11,60	0,908
30.dk NoL	13,13±11,30	17,29±10,88	0,213
60.dk NoL	16,44±14,10	12,71±10,89	0,601
90.dk NoL	16,06±9,96	12,82±6,97	0,285
120.dk NoL	14,19±9,87	15,35±8,38	0,493
Anestezi bitiş NoL	42,06±19,17	35,65±20,54	0,362

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kısaltmalar: NoL, nosiseptif indeks

NoL değerlerinin zamana göre değişimine ait veriler ve standart sapma verileri Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 7. Grupların nosiseptif indeks seviyelerinin zamana bağlı değişimi

Grupların entübasyon anından anestezi bitişine kadar geçen sürede karşılaşılan hipotansiyon süreleri dakika cinsinde ortalama±standart sapma olarak Tablo 6'da verilmiştir. Hipotansiyon görülen hastalarda kullanılan vazopresör miktarına ilişkin veriler de Tablo 7' de verilmiştir. Gruplar arasında hipotansiyon süreleri ve kullanılan vazopresör dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 7. Grupların hipotansiyon sürelerinin ve vazopresör ihtiyaçlarının karşılaştırılması

	Grup EPL (n=16)	Grup DPE (n=16)	p değeri
Hipotansiyon süresi (dk)	0,13±0,5	5,12±14,41	0,149
Efedrin (mg)	0,63±2,50	3,53±7,02	0,157

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Grupların post anestezi bakım ünitesindeki vizüel analog skala skorları, intraoperatif kullanılan toplam epidural mayi volümleri ve NoL değerinin 25'in altında kaldığı süreleri ile bu sürenin toplam cerrahi süresine oranına ilişkin veriler Tablo 8'de verilmiştir. Gruplar arasında post anestezi bakım ünitesindeki vizüel analog skala skorları, intraoperatif kullanılan toplam epidural mayi volümleri ve NoL değerinin 25'in altında kaldığı süreleri ile bu sürenin toplam cerrahi süresine oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). Epidural bolus sayılarına bakıldığında tüm gruplarda üç hastaya hiç epidural bolus yapılmadan cerrahi süre tamamlanmıştır. Bu hastaların iki tanesi Grup EPL' de yer alırken bir tanesi Grup DPE' de yer almaktadır.

Tablo 8. Grupların PACU VAS skorları, toplam tüketilen epidural mayi volümleri ve NoL<25 olarak geçen süreleri

	Grup EPL (n=16)	Grup DPE (n=16)	p değeri
PACU VAS	2,50±1,71	3,47±1,70	0,113
Total Epidural (ml)	11,88±5,12	13,24±6,36	1,000
T_{nol}<25 (dk)	121,75±16,16	129,35±35,91	0,843
$T_{nol}<25/T_{Toplam}$	0,91±0,06	0,92±0,05	0,586

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. Kısaltmalar: PACU, post anestezi bakım ünitesi; VAS, vizüel analog skala; NoL, nosiseptif indeks

4. TARTIŞMA

Jinekolojik cerrahi amacıyla gerçekleştirilen açık alt batın cerrahilerinde farklı insizyon teknikleri kullanılmaktadır ve tercih edilen intraoperatif ve postoperatif analjezi yönetimleri farklılık göstermektedir (45). Açık alt batın cerrahileri basit histerektomilerden, daha majör cerrahiler olan göbek altı insizyonla gerçekleştirilen kanser cerrahilerine kadar geniş bir yelpazede dağılım göstermektedir ve bu durumda kullanılacak analjezi tekniği seçimini etkilemektedir (46). Kullanılan analjezi teknikleri yara yeri infiltrasyonları, epidural analjezi teknikleri, sistemik analjezikler, intratekal uygulamalar ve periferik rejyonal uygulamalardan oluşmaktadır (45). Tercih edilen teknik her ne olursa olsun hasta popülasyonunda en etkin şekilde ve minimum yan etki ile analjezi sağlanması temel ilke olmaktadır. Kullanılan her tekniğin bir diğerine üstünlüğü olduğu gibi ortaya çıkacak olası yan etkiler takip edilmeli ve gerektiğinde tedavi edilmelidir. Bu nedenle seçilen tekniğin optimal analjezi sağladığı ve yan etkilerin minimal olduğu anlaşılsın diye randomize kontrollü çalışmalar dizayn edilmektedir ve bu çalışmalarda analjezi düzeyi postoperatif dönemde subjektif skorlama sistemleriyle değerlendirilirken, intraoperatif dönemde daha objektif olduğu kabul edilen hemodinamik parametrelerle ya da klinik pratik kullanımda kendine tam anlamıyla yer edinememiş nosisepsiyon düzeyinin ölçümleriyle yapılmaktadır (47). Hemodinamik parametreler kullanılındığında ise bu parametrelerin ağrı dışında anestezi derinliği, preload, afterload, kontraktilite gibi kardiyak parametreler bağlı olduğunu düşünüldüğünde yeteri kadar yol gösterici olmadığı bilinmektedir.

Azari ve ark. tarafından 2013 yılında yayınlanan bir derlemede total abdominal histerktomiler için optimal analjezi yönetimi teknikleri değerlendirilmiş ve epidural tekniğin önemine değinilmiştir (45). Buna karşın intraoperatif nosisepsiyon analjezi yönetiminde kullanımı henüz rutin pratikte yeteri kadar yerini bulamamıştır.

Bu çalışmanın temel amacı anestezi sırasında iki farklı epidural tekniğin etkinliğinin objektif bir nosisepsiyon değerlendirme tekniği olan NOL kılavuzluğunda değerlendirmek toplam lokal anestezik tüketimi üzerindeki etkisini ortaya koymaktır. İkincil hedefler, ortalama saatlik toplam lokal anestezik tüketimi, ortalama lokal anestezik bolus sayısı, total norepinefrin, efedrin ve atropin tüketimi, ortalama

intraoperatif norepinefrin, efedrin ve atropin bolus sayısı, ortalama intraoperatif nabız, ortalama arter basıncı, BİS ve NOL ≥ 25 kaldığı intraoperatif cerrahi süresinin yüzdesi, anestezi sonrası değerlendirme ünitesindeki ağrı skorları ve postoperatif yan etkilerin (bulantı, kusma, solunum depresyonu ve kaşıntı) değerlendirilmesidir.

Bu çalışmada NoL değeri 25'in üzerinde olduğunda eklenen epidural solüsyonla lokal anestezik tüketimleri kıyaslandığında dural puncture epidural ve standart epidural grupları arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü. İntraoperatif dönemde toplam epidural bolus yapılamayan hasta sayısı EPL grubunda iki, DPE grubunda bir olarak görüldü. İntraoperatif nabız, ortalama arteryal basınç, ortalama arter kan basıncının <60 mmHg olduğu hasta sayısı ve süresinin ve NOL ≥ 25 kaldığı sürenin intraoperatif cerrahi süresinin yüzdesinin her iki grup arasında anlamlı farklı olmadığı görüldü.

Suzuki ve ark. (48) tarafından 1996 yılında yayınlanan bir çalışmada alt batın cerrahisi planlanan 40 hasta iki gruba randomize edilerek standart epidural ve dural ponksiyon epidural teknikleri dermatomal yayılımları açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta dural ponksiyon grubunda kaudal yayılımın daha iyi olduğu görülürken kraniyal yayılımda anlamlı fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da buradan yola çıkarak jinekolojik alt batın cerrahilerinde dural ponksiyon epidural analjezinin klasik epidural tekniğe bir alternatif olabileceği ve lokal anestezik tüketimin analjezinin objektif bir teknikle değerlendirildiğinde azaltılabileceği hipotezi ortaya çıkmıştır. Bu sayede postoperatif komplikasyonların ve kullanılan tekniğe bağlı yan etkilerin minimalize edilebileceği fikri ortaya konulmuştur. Dural ponksiyon epiduralin analjezik olarak kullanımı randomize kontrollü çalışmalar ve derlemeler (49) mevcut olsa da cerrahi analjezi için kullanımı Suzuki ve ark. çalışması dışında kısıtlıdır.

Sharawi ve ark. (50) tarafından 136 hasta ile tamamlanan randomize kontrollü çalışmadan DPE ve EPL sezaryen cerrahisinde blok başlangıç zamanı performansı açısından değerlendirilmiş ve DPE grubunda yaklaşık istatistiksel ve klinik anlamlı, 3 dakika gibi daha erken bir başlangıç zamanı olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmamız nöroaksiyel teknik gerçekleştirildikten sonra genel anestezi uygulamasına geçildiği için blok başlangıç performansını değerlendirmek için uygun değildir. Buna karşın

durada meydana getirilen delik sayesinde lokal anestezik geçişi ile daha erken blok başlangıç süresinin kısalacağı hipotezi bizim çalışmamızda da lokalanestezik tüketiminin daha az olacağı hipoteziyle örtüşmektedir. DPE ve EPL gruplarının lokal anestezik tüketimleri kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

Chau ve ark. (36) tarafından ağrısız doğumda kullanılan bu tekniğin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise analjezi başarı süresi açısından gruplar arasında fark olmasa da fetal (fetal kalp hızı) ve maternal (asimetrik blok) sonuçlar açısından DPE grubunda elde edilen verilen istatistiksel olarak anlamlı ve olumlu olduğu gözlenmiştir. Heesen ve ark. (51) tarafından ortaya konulan beş çalışmayı içeren bir meta analizde ise kar-zarar değerlendirmesi açısından gruplar arasında bir fark olmadığı ancak çeşitli kısıtlılıklar nedeniyle bu kanıt düzeyinin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ruetzler ve ark. (52) tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada da açık ve laparoskopik majör cerrahi geçiren hastalarda postoperatif derlenme kaliteleri karşılaştırılmış. NOL rehberliğindeki grupta standart gruba kıyasla iki kat daha fazla opioid tüketimi olurken postoperatif derlenme skorlarında anlamlı bir fark görülmediği belirtilmiştir. Çalışmamızda intraoperatif lokal anestezik tüketimi gruplar arasında benzerken bunun yanı sıra karşılaştırılan postoperatif VAS skorları da gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir.

Simmons ve ark. (53) tarafından ortaya konulan bir derlemede kombine spinal epidural ve standart epidural uygulamayla gerçekleştirilen ağrısız doğum olgularında maternal hipotansiyon sonuçlarına değinilmiş ancak gruplar arasında maternal hipotansiyon insidansı açısından anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir. Dural puncture epidural için henüz benzer bir çalışma ortaya konulmamakla beraber çalışmamızda DPE ve EPL gruplarında bakılan hipotansiyon süreleri ve efedrin tüketimleri arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiş ancak DPE grubunda hipotansiyon süreleri ve kullanılan efedrin miktarının daha fazla olduğu görülmüştür.

Fuica ve ark. (54) tarafından yapılan çalışmada ise abdominal cerrahilerde NOL rehberliğinde uygulanan opioid uygulaması neticesinde intraoperatif opioid tüketimi standart gruba göre fark göstermezken postoperatif ağrı skorlarının NOL

rehberliğindeki grupta anlamlı azaldığı belirtilmiştir. Fuica ve ark. aynı doz opioid uygulansa bile postoperatif ağrı skorlarındaki bu iyileşmeyi doğru zamanda analjezik uygulanması ile ilişkilendirmiştirler.

Espitalier ve ark. (18) tarafından NOL ve BIS monitörizasyonu ile standart monitörizasyonun laparoskopik jinekolojik cerrahilerde kullanıldığı çalışmada NOL ve BIS monitörizasyonun intraoperatif opioid tüketimini azaltırken istatistiksel anlamlı fark ortaya koymadığı buna karşın postoperatif ağrı skorları ve opioid tüketimleri üzerinde ise etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Opiod bazlı analjezi rejimiyle hem intraoperatif hem postoperatif analjezi sağlanması amaçlanmaktadır ancak opioid ilişkili yan etkiler batın cerrahilerinde hem cerrahinin kendi komplikasyonları (konstipasyon, atelektazi vb.) hem de opioid yan etkileriyle birlikte olduğunda bu yan etki profili daha ciddi olabilmektedir. Bu nedenle opioid ihtiyacının minimal tutulduğu analjezi yönetim modelleri oluşturulmaktadır (55). Bu veriler ve çalışmalar ışığında biz de çalışmamızda hastalarımızın analjezi yönetimleri için iki farklı nöroaksiyel teknik tercih ettik ve bu tekniklerin etkinliklerine tüketilen lokal anestezik miktarları üzerinden karar vermeye amaçladık. Nöroaksiyel tekniklerle intraoperatif ve postoperatif analjezi sağlanırken daha az opioid ve lokal anestezik tüketimi hedeflenmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Jinekolojik açık cerrahilerde altın standart olarak analjezi için kullanılan epidural tekniğe alternatif olarak kullanılabilecek dural puncture epidural tekniği, altın standartlar benzer lokal anestezik tüketimi ve postoperatif ağrı skorları elde edilmesini sağlamaktadır.

Bu iki teknik arasındaki, epidural bolus yapılmayan hasta sayısı, intraoperatif nabız, ortalama arter kan basıncı, ortalama arter kan basıncının <60 mmHg olduğu hasta sayısı ve süresinin ve NOL ≥ 25 kaldığı intraoperatif cerrahi süresinin yüzdeleri arasında da fark görülmemiştir.

Çalışmamızdaki durada bir puncture oluşturarak yaptığımız DPE tekniğinde epidural aralığa verdiğimiz lokal anesteziğin bu puncturedan spinal alana difüze olup daha iyi bir analjezi sağlayıp lokal anestezik tüketimini standart epidural tekniğe göre azaltabileceği yönündeki hipotezimizin aksine jinekolojik açık batın cerrahilerinde NOL monitörizasyonu eşliğinde DPE uygulamasıyla sağlanan intraoperatif analjezi yönetimi altın standart olan standart epidural analjezi tekniğine eş değer analjezi sağlamaktadır.

Sekonder hipotezimiz olan DPE grubunda epidural bolus yapılmayan hasta sayısının daha az olacağı, ortalama arter kan basıncının daha fazla etkileneceği, ortalama arter kan basıncının <60 mmHg olan hasta sayısının daha fazla olacağı ve süresinin daha fazla olacağı ve NOL ≥ 25 kaldığı intraoperatif cerrahi sürenin daha az olacağının aksine ise gruplar arasında epidural bolus yapılmayan hasta, OAB, hipotansiyon görülen hasta sayısı ve NOL ≥ 25 kaldığı intraoperatif cerrahi süreler arasında da anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmanın primer hipotezi doğrultusunda cerrahi sürenin daha uzun olacağı vakalarla genişletilmesi gruplar arasında fark sağlayabilir. Hastaların postoperatif PACU VAS skorları dışında, derlenme kalitelerinin değerlendirilmesi ve postoperatif analjezi amacıyla epidural kataterin kullanılarak tüketilen lokal anestezik miktarının karşılaştırılmasının da gruplar arasında fark ortaya koyabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Loos MJ, Scheltinga MR, Mulders LG, Roumen RM. The Pfannenstiel Incision as a Source of Chronic Pain. Obstetrics & Gynecology. 2008;111(4):839-46.
2. Scott-Conner CEH. Transverse Incisions. In: Alkatout I, Mettler L, editors. Hysterectomy: A Comprehensive Surgical Approach. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 1067-79.
3. Çetin E. Jinekolojik Cerrahilerde Ağrı Yönetimi. Sağlık & Bilim 2023: Güncel Tıp-II. 2023:267.
4. AKÇABOY EY. Jinekolojik Onkoloji Vakalarında Postoperatif Ağrı Tedavisi. Turkiye Klinikleri Anesthesiology Reanimation-Special Topics. 2022;15(1):90-3.
5. Pandey D, Sehgal K, Saxena A, et al. An audit of indications, complications, and justification of hysterectomies at a teaching hospital in India. Int J Reprod Med. 2014;2014:279273.
6. Kamel AAF, Amin OAI, Ibrahem MAM. Bilateral Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block Versus Transversus Abdominis Plane Block on Postoperative Analgesia after Total Abdominal Hysterectomy. Pain Physician. 2020;23(4):375-82.
7. Kane-Gill SL, Rubin EC, Smithburger PL, et al. The cost of opioid-related adverse drug events. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2014;28(3):282-93.
8. Woodhouse A, Mather LE. The effect of duration of dose delivery with patient-controlled analgesia on the incidence of nausea and vomiting after hysterectomy. Br J Clin Pharmacol. 1998;45(1):57-62.
9. Shang AB, Gan TJ. Optimising Postoperative Pain Management in the Ambulatory Patient. Drugs. 2003;63(9):855-67.
10. Nimmo SM, Harrington LS. What is the role of epidural analgesia in abdominal surgery? Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 2014;14(5):224-9.
11. Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. Transition from acute to chronic pain: evaluating risk for chronic postsurgical pain. Pain physician. 2019;22(5):479.

12. Cuschieri R, Morran C, Howie J, McArdle C. Postoperative pain and pulmonary complications: comparison of three analgesic regimens. British journal of surgery. 1985;72(6):495-8.
13. Çardaközü T, Aksu C. Abdominal Cerrahide Anestezi. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2019;5(1):47-53.
14. Argoff C. Mechanisms of pain transmission and pharmacologic management. Curr Med Res Opin. 2011;27(10):2019-31.
15. Layera S, Bravo D, Aliste J, Tran DQ. A systematic review of DURAL puncture epidural analgesia for labor. Journal of Clinical Anesthesia. 2019;53:5-10.
16. Rao WY, Xu F, Dai SB, et al. Comparison of Dural Puncture Epidural, Epidural and Combined Spinal-Epidural Anesthesia for Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. Drug Des Devel Ther. 2023;17:2077-85.
17. Yin H, Tong X, Huang H. Dural puncture epidural versus conventional epidural analgesia for labor: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. J Anesth. 2022;36(3):413-27.
18. Espitalier F, Idrissi M, Fortier A, et al. "Impact of Nociception Level (NOL) index intraoperative guidance of fentanyl administration on opioid consumption, postoperative pain scores and recovery in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. A randomized controlled trial". J Clin Anesth. 2021;75:110497.
19. 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.
20. 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.
21. Kyle BN, McNeil DW. Autonomic arousal and experimentally induced pain: a critical review of the literature. Pain Res Manag. 2014;19(3):159-67.
22. Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, et al. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. Pain. 2018;159(4):699-711.

23. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. Lancet. 2011;377(9784):2215-25.
24. Olesen AE, Andresen T, Staahl C, Drewes AM. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. Pharmacol Rev. 2012;64(3):722-79.
25. Stein C. Opioid Receptors. Annu Rev Med. 2016;67:433-51.
26. Stein C, Machelska H. Modulation of peripheral sensory neurons by the immune system: implications for pain therapy. Pharmacol Rev. 2011;63(4):860-81.
27. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. Anesthesiology. 2010;112(1):226-38.
28. Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. Am J Gastroenterol. 2011;106(5):835-42; quiz 43.
29. Toska E, Mayrovitz HN. Opioid Impacts on Cardiovascular Health. Cureus. 2023;15(9):e46224.
30. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. Anesth Prog. 2012;59(2):90-101; quiz 2-3.
31. Leong MS, Sitzman BT. Local Anesthetics. In: Deer TR, Leong MS, Buvanendran A, Kim PS, Panchal SJ, editors. Treatment of Chronic Pain by Interventional Approaches: the AMERICAN ACADEMY of PAIN MEDICINE Textbook on Patient Management. New York, NY: Springer New York; 2015. p. 47-51.
32. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, et al. Miller's anesthesia, 2-volume set E-book: Elsevier Health Sciences; 2019.
33. Cohen SE, Yeh JY, Riley ET, Vogel TM. Walking with labor epidural analgesia: the impact of bupivacaine concentration and a lidocaine–epinephrine test dose. The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2000;92(2):387-.
34. Brull SJ, Greene NM. Time-courses of zones of differential sensory blockade during spinal anesthesia with hyperbaric tetracaine or bupivacaine. Anesthesia & Analgesia. 1989;69(3):342-7.
35. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. The Lancet. 2002;359(9314):1276-82.

36. Chau A, Bibbo C, Huang C-C, et al. Dural puncture epidural technique improves labor analgesia quality with fewer side effects compared with epidural and combined spinal epidural techniques: a randomized clinical trial. Anesthesia & Analgesia. 2017;124(2):560-9.
37. Tan HS, Reed SE, Mehdiratta JE, et al. Quality of labor analgesia with dural puncture epidural versus standard epidural technique in obese parturients: a double-blind randomized controlled study. Anesthesiology. 2022;136(5):678-87.
38. Sharawi N, Williams M, Athar W, et al. Effect of dural-puncture epidural vs standard epidural for epidural extension on onset time of surgical anesthesia in elective cesarean delivery: a randomized clinical trial. JAMA Network Open. 2023;6(8):e2326710-e.
39. Penuela L, DBrass TJ, Tubog TD. Use of transversus abdominis plane block in hysterectomy: a systematic review. Journal of PeriAnesthesia Nursing. 2023;38(2):331-8.
40. Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. British journal of anaesthesia. 2019;123(2):e312-e21.
41. Breiman L. Random forests. Machine learning. 2001;45:5-32.
42. Martini CH, Boon M, Broens SJ, et al. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol–remifentanil anesthesia. Anesthesiology. 2015;123(3):524-34.
43. Ghiyasinasab M, Morisson L, Laferrière-Langlois P, et al. Identification of the intraoperative antinociceptive effect of intravenous fentanyl using the Nociception Level (NOL) index versus clinical parameters in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: A secondary analysis of the NOLGYN study. Anaesth Crit Care Pain Med. 2022;41(4):101102.
44. Ruetzler K, Montalvo M, Bakal O, et al. Nociception Level Index-Guided Intraoperative Analgesia for Improved Postoperative Recovery: A Randomized Trial. Anesth Analg. 2023;136(4):761-71.
45. Azari L, Santoso JT, Osborne SE. Optimal pain management in total abdominal hysterectomy. Obstetrical & gynecological survey. 2013;68(3):215-27.

46. Wang JM, Denson D, Knarr DC, Raj PP. Continuous epidural methadone for the management of postoperative pain after lower abdominal surgery. Regional Anesthesia and Pain Medicine. 1992;17(1):26-8.
47. Shahiri TS, Richebé P, Richard-Lalonde M, Gélinas C. Description of the validity of the Analgesia Nociception Index (ANI) and Nociception Level Index (NOL) for nociception assessment in anesthetized patients undergoing surgery: a systematized review. Journal of Clinical Monitoring and Computing. 2021:1-13.
48. Suzuki N, Koganemaru M, Onizuka S, Takasaki M. Dural puncture with a 26-gauge spinal needle affects spread of epidural anesthesia. Anesthesia & Analgesia. 1996;82(5):1040-2.
49. Hawkins JL. Epidural analgesia for labor and delivery. New England Journal of Medicine. 2010;362(16):1503-10.
50. Sharawi N, Williams M, Athar W, et al. Effect of Dural-Puncture Epidural vs Standard Epidural for Epidural Extension on Onset Time of Surgical Anesthesia in Elective Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023;6(8):e2326710.
51. Heesen M, Rijs K, Rossaint R, Klimek M. Dural puncture epidural versus conventional epidural block for labor analgesia: a systematic review of randomized controlled trials. International Journal of Obstetric Anesthesia. 2019;40:24-31.
52. Ruetzler K, Montalvo M, Bakal O, et al. Nociception Level Index–Guided Intraoperative Analgesia for Improved Postoperative Recovery: A Randomized Trial. Anesthesia & Analgesia. 2023;136(4):761-71.
53. Simmons SW, Taghizadeh N, Dennis AT, et al. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10(10):Cd003401.
54. Fuica R, Krochek C, Weissbrod R, et al. Reduced postoperative pain in patients receiving nociception monitor guided analgesia during elective major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. J Clin Monit Comput. 2023;37(2):481-91.
55. Mulier JP. Is opioid-free general anesthesia for breast and gynecological surgery a viable option? Curr Opin Anaesthesiol. 2019;32(3):257-62.