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

ELEKTİF ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ AMELİYATI OLAN HASTALARDA İKİ FARKLI ANALJEZİK TEKNİĞİN POSTOPERATİF OPİOİD TÜKETİMİ ÜZERİNE ETKİSİ: PROSPEKTİF, RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA

Dr. Emirhan AKARSU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet Aksoy

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Emirhan Akarsu	**Sınav tarihi:** 10 / 12 / 2025
Anabilim Dalı : Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Mehmet Aksoy	
Tezin Konusu : Elektif Abdominal Histerektomi Ameliyatı Olan Hastalarda İki Farklı Analjezik Tekniğin Postoperatif Opioid Tüketimi Üzerine Etkisi:Prospektif, Randomize Klinik 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

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

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 Dostbil	Anesteziiyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Mehmet Aksoy	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Emirhan Akarsu'ya ait "**Elektif Abdominal Histerektomi Ameliyatı Olan Hastalarda İki Farklı Analjezik Tekniğin Postoperatif Opioid Tüketimi Üzerine Etkisi: Prospektif, Randomize Klinik Çalışma**" isimli bilimsel tez çalışması, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 21.03.2024 tarih, 1 nolu toplantı, 2024-04/07 nolu kararı ve Atatürk Üniversitesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 19.03.2024 tarih, 2 nolu oturum, 5 nolu kararı ile onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2.GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Histerektominin Epidemiyolojisi ve Tarihçesi 3
2.2. Histerektomi Endikasyonları 3
2.2.1. Benign Endikasyonlar 3
2.2.2 Malign ve Pre-malign Endikasyonlar 4
2.3. Histerektominin Kontrendikasyonları 4
2.3.1. Mutlak Kontrendikasyonlar 4
2.3.2. Göreceli Kontrendikasyonlar 4
2.4. Histerektomide Cerrahi Teknikler 4
2.4.1. Abdominal Histerektomi (AH) 5
2.4.1.1. Postoperatif Ağrı ile İlişkisi ve Avantajları 5
2.4.1.2. Dezavantajları ve Komplikasyonlar 6
2.4.2. Vajinal Histerektomi 6
2.4.3. Laparoskopik/Robotik Histerektomi 6
2.5. Histerektominin Komplikasyonları 7
2.5.1. İntraoperatif Komplikasyonlar 7
2.5.2. Erken Postoperatif Komplikasyonlar 7
2.5.3. Geç Postoperatif Komplikasyonlar 7
2.6. Ağrı 8
2.6.1.Ağrının Tanımı 8
2.6.2 Ağrının Oluşumu ve İletimi 8
2.6.3. Ağrının Sınıflandırılması 10

2.6.3.1. Nosiseptif Ağrı 10
2.6.3.2. Nöropatik Ağrı 10
2.6.3.3. Nosiplastik Ağrı 10
2.6.3.4. Akut Ağrı 11
2.6.3.5. Kronik Ağrı 12
2.6.4. Ağrıya Sistemik Yanıt 12
2.6.5. Ağrının Değerlendirilmesi 15
2.6.5.1. Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scales= VAS) 16
2.6.5.2. Sayısal Değerlendirme Skalası (Numerical Rating Scale = NRS) 16
2.6.5.3. Sözel Değerlendirme Skalası (Verbal Rating Scale = VRS) / Likert Tipi Ölçekler 17
2.7. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri 17
2.7.1. Multimodal Analjezi 17
2.7.2. Farmakolojik Yöntemler 18
2.7.3. Non-Farmakolojik Yöntemler ve Diğer Teknikler 18
2.7.3.1. Hasta Kontrollü Analjezi 18
2.8. İlaçlar 20
2.8.1. Lokal Anestezikler 20
2.8.1.1. Bupivakain 22
2.8.2. Opioidler 23
2.8.2.1. Morfin 23
2.8.2.2 Tramadol 25
2.9. Nöroaksiyel Ağrı Tedavileri 26
2.9.1. İntratekal Morfin 26
2.10. Rejyonel Ağrı Tedavileri 28
2.10.1. Transversalis Fasya Plan Bloğu 28
2.10.1.1. Endikasyonlar 29
2.10.1.2. Kontrendikasyonlar 29
2.10.1.3. Uygulama Tekniği 29
2.10.1.4. Komplikasyonlar 30
3.GEREÇ VE YÖNTEM 31
4.BULGULAR 37

5.TARTIŞMA 48
6.SONUÇ VE ÖNERİLER 60
KAYNAKLAR 63

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Somatik ve Visseral Ağrının Karşılaştırılması 12

Tablo 2.2. Ağrıya Verilen Sistemik Yanıtın Özeti 15

Tablo 4.1. Demografik Veriler ve Operasyon Süreleri 38

Tablo 4.2. Operasyon Süresince Sistolik Arter Basıncında Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması 39

Tablo 4.3. Operasyonda diyastolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması 40

Tablo 4.4. Operasyon Süresince Ortalama Arter Basıncında Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması 41

Tablo 4.5. Operasyon Süresince SpO2 Değerlerinde Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması 42

Tablo 4.6. Postoperatif İstirahat Ağrı Skorlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması 43

Tablo 4.7. Postoperatif Hareketle Ağrı Skorlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması 43

Tablo 4.8. Postoperatif Opioid Tüketimlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması 44

Tablo 4.9. İlk analjezik ihtiyacı zamanı ve 24 saatteki maksimum ağrı skorunun gruplara göre karşılaştırılması 44

Tablo 4.10. Grupların, bulantı/ kusma, kaşıntı, sedasyon ve kurtarma analjezisi ihtiyacı açısından karşılaştırılması 45

Tablo 4.11. Hasta Memnuniyet Skalasının Gruplara Göre Karşılaştırılması 45

Tablo 4.12. Ağrı Skoru ile Toplam Opioid Tüketimi ve İlk Analjezik Zamanı Arasındaki Korelasyon 46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Vizüel Analog Skala (VAS) 16
Şekil 4.1. Konsolide Raporlama Çalışmaları Standartları (CONSORT) Akış Diyagramı..... 37
Şekil 4.2. Operasyon Süresince Sistolik Arter Basıncı Değerlerinde Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması 39
Şekil 4.3. Operasyon süresince diyastolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması 40
Şekil 4.4. Operasyon Süresince Ortalama Arteriyel Basınç Değerlerinde Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması 41
Şekil 4.5. Operasyon SüresiceSpO2 Değerlerinde Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması..... 42
Şekil 4.6. İlk analjezik zamanı ile 24 saattaki maksimum ağrı skoru korelasyonunun şekil olarak gösterimi 46
Şekil 4.7. Postoperatif toplam opioid miktarı ile 24 saattaki maksimum ağrı skoru korelasyonunun şekil olarak gösterimi..... 46

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH : Adrenokortikotropik Hormon
AH : Abdominal Histerektomi
ASA : Amerikan Anesteziyoloji Derneği
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
CONSORT : Konsolide Raporlama Çalışmaları Standartları
COX-2 : Siklooksijenaz-2
CRH : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CTZ : Kemoreseptör Tetikleme Bölgesi
CYP : Sitokrom P450
HKA : Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia)
IASP : Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği
IL-1β : İnterlökin-1 Beta
IL-6 : İnterlökin-6
IQR : Interquartile Range
ITM : İntratekal Morfin
IV : İntravenöz
LAST : Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi
MAOI : Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
MCID : Minimal Clinically Important Difference
M3G : Morfin-3-glukronid **M6G** : Morfin-6-glukronid
NRS : Sayısal Değerlendirme Skalası
NSAİİ : Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar
PACU : Postoperatif Anestezi Bakım Ünitesi
SPSS : İstatistiksel Paket Programı
SSRI : Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TAP : Transversus Abdominis Plan Bloğu
TENS : Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TFP : Transversalis Fasya Plan Bloğu
TNF-α : Tümör Nekroz Faktör-Alfa (Tumor Necrosis Factor-Alpha)
USG : Ultrasonografi
VAS : Vizüel Analog Skala (Visual Analog Scale)
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
VRS : Sözel Değerlendirme Skalası (Verbal Rating Scale

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde akademik gelişimime katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet AKSOY'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim sürecim boyunca bana rehberlik eden, desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Canan ATALAY'a ve tüm değerli hocalarım Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD, Prof. Dr. Nazım DOĞAN, Prof. Dr. Ayşenur DOSTBİL, Prof. Dr. Elif ORAL AHISKALIOĞLU, Prof. Dr. Ali AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Özgür ÖZMEN, Doç. Dr. Erkan Cem ÇELİK, Doç. Dr. İrem ATEŞ, Doç. Dr. Muhammed Enes AYDIN, Doç. Dr. Ahmet Murat YAYIK'a teşekkür ederim.

Meslek hayatımın zorlu dönemlerinde yanımda olan, deneyimlerini benimle paylaşan asistan arkadaşlarıma,

Özellikle bu tez sürecinde bana destek olan, değerli dostum Ertuğrul Çoruh'a arkadaşlığı ve yardımları için içtenlikle teşekkür ederim.

Gece gündüz özverili çalışan, işini sevgiyle yapan anestezi teknikerleri ve ameliyathane ekibine, hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemde en büyük destekçilerim olan, beni her zaman koşulsuz seven ve inanan sevgili anneme ve babama,

Her zaman yanımda olan, mutluluklarımı ve zorluklarımı paylaştığım sevgili kardeşlerime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emirhan Akarsu

ÖZET

Elektif Abdominal Histerektomi Ameliyatı Olan Hastalarda İki Farklı Analjezik Tekniğin Postoperatif Opioid Tüketimi Üzerine Etkisi: Prospektif, Randomize Klinik Çalışma

Amaç: Bu çalışmanın amacı, elektif abdominal histerektomi ameliyatı geçiren hastalarda kullanılan iki farklı analjezi yöntemi olan transversalis fasya plan bloğu (TFP) ve intratekal morfin uygulamasının postoperatif ilk 24 saatte tüketilen toplam opioid miktarına etkisinin karşılaştırmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya genel anestezi altında abdominal histerektomi yapılması planlanmış, preanestezik değerlendirmede ASA (American Society Anesthesiologist) risk sınıflaması I-II olan, çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaş arası 80 hasta dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba (n=40, her bir grup için) ayrıldı. Grup 1: Operasyon öncesi intratekal olarak 200 mcg morfin verilen hastalar. Grup 2: Operasyon öncesi transversalis fasya plan bloğu (TFP) uygulanan hastalar. TFP bloğu genel anestezi indüksiyonu sonrasında ultrason eşliğinde, prosedüre uygun olarak, 20 ml %0,25 bupivakain ile bilateral olarak uygulandı. Tüm hastaların anestezi indüksiyonu propofol 2 mg/kg, fentanil 1 mcg/kg, roküronyum 0,6 mg/kg ile yapıldı. Anestezi idamesi 2 lt taze gaz akışında %50 O2 karışımı içinde sevofluran ile MAK:1 olacak şekilde yapıldı. Hastalara operasyon bitiminden önce 1000 mg İV parasetamol ve 400 mg ibuprofen İV uygulandı. Operasyondan sonra 1000 mg İV parasetamol 6 saatte bir ve 400 mg ibuprofen 8 saatte bir tekrarlandı. Hastalara ameliyat sonrası derlenme odasında 1mg/ml konsantrasyonunda morfin içeren, 15 dakikalık kilitli kalma süresine sahip bazal infüzyon olmaksızın 2 mg bolus dozlu ve 24 saat boyunca hastada kalacak olan hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı bağlandı. VAS (Vizüel Analog Skala) skoru 4 ve üzeri olan hastalara kurtarma analjezisi olarak 1mg/kg tramadol uygulandı. Hastaların demografik verileri, ilk analjezik ihtiyacı zamanı, kurtarma analjezisi ihtiyacı, postoperatif morfin tüketimi, postoperatif 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde istirahat ve hareket halindeki VAS skoru değerleri, anestezi süresi, cerrahi süresi, postoperatif bulantı, kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu ve solunum depresyonu sıklığı kaydedildi.

Bulgular: Grup 1'deki hastaların 24 saatlik toplam morfin tüketimi, Grup 2'ye kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü (8,85 ± 7,90 mg'a karşı 15,45 ± 10,61 mg, p=0,001). Grup 1, postoperatif 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerdeki istirahat ve hareket VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük gösterdi (p<0,05). Ayrıca, Grup 1'de kurtarma analjezisi ihtiyacı daha azdı (p=0,003) ve hasta memnuniyet skorları daha yüksekti (p=0,007). Gruplar arasında kaşıntı insidansına bakacak olursak sadece postoperatif 2. saatte Grup 1'in insidansı daha yüksekti (p=0,043). Fakat bulantı, kusma veya idrar retansiyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Elektif abdominal histerektomi geçiren hastalarda, tek doz 200 mcg intratekal morfin uygulaması, preoperatif TFP bloğuna kıyasla daha üstün postoperatif analjezi sağlamakta, 24 saatlik opioid tüketimini anlamlı ölçüde azaltmakta, daha düşük ağrı skorları, daha az kurtarma analjezisi ihtiyacı ve daha yüksek hasta memnuniyeti ile sonuçlanmaktadır. Yönetilebilir bir yan etki profili ile birlikte intratekal morfin bu hasta popülasyonunda etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Abdominal Histerektomi, Postoperatif Ağrı, İntratekal Morfin, Transversalis Fasya Plan Bloğu, Opioid Tüketimi, Multimodal Analjezi.

ABSTRACT

The Effect of Two Different Analgesic Techniques on Postoperative Opioid Consumption in Patients Undergoing Elective Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized Clinical Study

Objective: This study aimed to compare the effects of two different analgesic techniques intrathecal morphine (ITM) and transversalis fascia plane block (TFPB) on postoperative opioid consumption in patients undergoing elective abdominal hysterectomy.

Methods: In this prospective, randomized clinical study, 80 patients with ASA physical status I-II, aged 18-65 years, scheduled for elective abdominal hysterectomy via Pfannenstiel incision under general anesthesia, were randomly allocated into two groups (n=40 each). Group 1 received 200 mcg of intrathecal morphine preoperatively. Group 2 received a preoperative ultrasound-guided bilateral transversalis fascia plane block (TFPB) with 20 mL of 0.25% bupivacaine per side following induction of general anesthesia. Anesthesia induction was performed with propofol 2 mg/kg, fentanyl 1 mcg/kg, and rocuronium 0.6 mg/kg in all patients. Anesthesia was maintained with sevoflurane at 1 MAC in 50% oxygen with a fresh gas flow of 2 L/min. Before completion of surgery, all patients received 1000 mg intravenous paracetamol and 400 mg intravenous ibuprofen. Postoperatively, 1000 mg intravenous paracetamol was repeated every 6 hours and 400 mg ibuprofen every 8 hours. Patient-controlled analgesia (PCA) with morphine (1 mg/mL concentration, 2 mg bolus dose, 15-minute lockout interval, no basal infusion) was initiated in the recovery room and continued for 24 hours. Rescue analgesia with tramadol 1 mg/kg was administered when the Visual Analog Scale (VAS) score reached 4 or higher. The primary outcome was total morphine consumption during the first 24 hours postoperatively. Secondary outcomes included time to first analgesic request, rescue analgesic requirement, VAS pain scores at rest and during movement at 2, 4, 6, 12, and 24 hours postoperatively, duration of anesthesia and surgery, and incidence of postoperative nausea, vomiting, pruritus, urinary retention, and respiratory depression.

Results: Total 24-hour morphine consumption was significantly lower in Group 1 compared to Group 2 (8.85 ± 7.90 mg vs. 15.45 ± 10.61 mg, p=0.001). Patients in Group 1 demonstrated statistically significantly lower VAS scores at rest and during movement at all measured postoperative time points: 2, 4, 6, 12, and 24 hours ($p<0.05$). Furthermore, Group 1 required less rescue analgesia (p=0.003) and reported higher patient satisfaction scores (p=0.007). The incidence of pruritus was higher in Group 1 only at the 2nd postoperative hour (p=0.043). However, there were no significant differences between groups in the incidence of nausea, vomiting, or urinary retention.

Conclusion: In patients undergoing elective abdominal hysterectomy, a single dose of 200 mcg intrathecal morphine provides superior postoperative analgesia compared to preoperative TFPB, resulting in significantly reduced 24-hour opioid consumption, lower pain scores, decreased need for rescue analgesia, and higher patient satisfaction. With a manageable side-effect profile, intrathecal morphine emerges as an effective analgesic option in this patient population.

Keywords: Abdominal Hysterectomy, Postoperative Pain, Intrathecal Morphine, Transversalis Fascia Plane Block, Opioid Consumption, Multimodal Analgesia.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Histerektomi dünya çapında uygulanan en yaygın jinekolojik cerrahi prosedürlerden biridir. Histerektomi en sık miyomlar, kanama bozuklukları, endometriozis ve uterin prolapsus gibi malignite dışı sebeplerle yapılır. Operasyon uterus korpusunun serviks ile birlikte (total histerektomi) veya serviks olmadan (subtotal veya supraservikal histerektomi) çıkarılmasını içerir. Histerektomi vajinal, abdominal, laparoskopik veya bunların kombinasyonu şeklinde uygulanabilir. (1)

Abdominal histerektomi, uterusun abdominal duvar üzerine yapılan bir insizyon yoluyla çıkarılmasını içeren cerrahi bir prosedürdür. Genellikle düşük transvers insizyon (pfannenstiel kesisi) tercih edilir ancak malign hastalık varlığında veya üst abdomenin cerrahi olarak değerlendirilmesi gerektiğinde orta hat insizyonu uygulanabilir.

Abdominal histerektomi sonrası ortaya çıkan ağrı, yoğun bakım sürecinde iyileşmenin gecikmesine, hastanede yatış süresinin uzamasına, kronik ağrı gelişimine, venöz tromboz olasılığının artmasına ve hasta memnuniyetsizliğine neden olabilir. Bu nedenle postoperatif dönemde yeterli ağrı kontrolünün sağlanması önemlidir. (2)

Ameliyat sonrası ağrı genellikle oral ve parenteral opioidlerle yönetilir. Fakat opioidlerin yan etkileri sebebiyle sistemik opioid kullanımını asgari düzeyde tutmak hasta konforunu büyük ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle farklı mekanizmalarla etki göstererek analjezi sağlayan iki veya daha fazla ilacın eş zamanlı uygulanması anlamına gelen multimodal ağrı yönetimi, klinik kullanımda giderek yaygınlaşmaktadır. Operasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar, daha iyi postoperatif ağrı kontrolü elde etmek amacıyla çeşitli rejimlerde kombine edilmektedir.

Spinal kord ve merkezi sinir sistemi yapılarındaki opioid reseptörlerinin gösterilmesinden bu yana, opioidlerin spinal uygulaması, minimum dozda uzun analjezi süresi sağlaması ile tercih edilen uygulamalardan biri olarak gösterilmiştir. (3) İntratekal opioidler çeşitli cerrahi prosedürlerde postoperatif analjezi için yaygın

olarak kullanılmış ve lokal anestezi olmadan intratekal morfin kullanımının ağrıyı hafiflettiği ayrıca sistemik morfin tüketimini azalttığı gösterilmiştir. (4)

Pfannenstiel kesisi kullanılarak yapılan abdominal cerrahilerde rejyonel anestezi için kullanılan abdominal duvar bloklarından transversalis fasya plan (TFP) bloğunun opioid ihtiyacını ve opioidle ilgili yan etkileri azaltarak hasta memnuniyetini artırmada etkili olduğu gösterilmiştir. (5)

Transversalis fasya plan (TFP) bloğu, lokal anesteziğin transversus abdominis kası ile derin transversalis fasya arasına verilip nosisepsiyonu antero-lateral karın duvarından ileten T12 ve L1 sinirleri hedef alınarak ultrason kılavuzluğunda uygulanan bir plan bloğudur. Batın duvarının anterolateral bölümü T6-L1 arası spinal sinirlerin ön köklerinden innerve olur. Bu nedenle T6-T11 arası interkostal sinirler, subkostal sinir olarak adlandırılan T12, iliohipogastrik ve ilioinguinal sinirler bu bölgedeki ağrıdan sorumludur. T12, L1, ilioinguinal ve iliohipogastrik sinirlerin uç dalları hipogastrik bölge, iliak kanat, kasık, gluteal bölgenin bir bölümünü ve genital bölge cildinin bir bölümüne uzanan geniş bir alanda dağılır ve duysal inervasyonu sağlarlar. Bu bölgenin kasları ve altındaki peritonal yapılar da aynı yolla inerve olduğundan, subkostal alandan, inguinal bölüme kadar batın ön duvarına yapılan girişimlerde, bu sinirlerin blokajı analjezi sağlar. (6)

Bu çalışmanın primer amacı, elektif abdominal histerektomi ameliyatlarında analjezik yöntem olarak kullanılabilen intratekal morfin uygulaması ile TFP bloğunun postoperatif dönemdeki opioid tüketimine etkilerini araştırmaktır.

Sekonder amaçlar ise gruplar arasında Visual Analog Scale (VAS) istirahat ve hareket skorlarının karşılaştırılması, ilk analjezik ihtiyacı zamanının değerlendirilmesi, kurtarma analjezisi gereksinimi, postoperatif bulantı-kusma insidansının kaydedilmesi, kaşıntı, sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkilerin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Histerektominin Epidemiyolojisi ve Tarihçesi

Histerektomi, uterusun cerrahi olarak çıkarılması işlemidir ve jinekolojik cerrahide en sık uygulanan major operasyonlardan biridir. Dünyada sezaryen ameliyatından sonra kadınlarda en sık uygulanan ikinci major cerrahi işlem olarak karşımıza çıkmaktadır (7).

Histerektomi tarihsel süreçte teknikler açısından önemli değişiklikler geçirmiştir.İlk kayıtlarda M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat'ın yazılarında uterusun çıkarılmasından bahsedilse de, bu erken dönemlerdeki girişimler genellikle ölümcül seyretmiştir. İlk abdominal histerektomi 1843 yılında Charles Clay tarafından gerçekleştirilmiş ancak hasta operasyondan iki hafta sonra eksitus olmuştur. İlk başarılı abdominal histerektomi operasyonu ise 1853'te Ellis Burnham tarafından gerçekleştirilmiştir (8). İlk başarılı vajinal histerektomi 1813'te Conrad Langenbeck tarafından, modern anestezi veya antisepsi olmadan gerçekleştirilmiştir.

Minimal invaziv girişimlerin başlamasıyla 20. yüzyılın son çeyreğinde laparoskopik tekniklerin gelişmesi, histerektomiye yeni bir boyut kazandırmıştır. İlk laparoskopik histerektomi 1989'da Reich ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (9). Robotik cerrahinin (da Vinci® Sistemi) 2000'li yılların başında kullanıma girmesi ise, üç boyutlu görüş ve daha yüksek dereceli hareket kabiliyeti sağlayarak minimal invaziv histerektomilerin yaygınlaşmasına katkıda bulunmuştur (10).

2.2. Histerektomi Endikasyonları

2.2.1. Benign Endikasyonlar

- Semptomatik uterin myomlar (11)
- Adenomyozis
- Endometriozis
- Uterin prolapsus

- Anormal uterin kanama
- Kronik pelvik ağrı

2.2.2 Malign ve Pre-malign Endikasyonlar

- Endometriyal kanser
- Servikal kanser
- Over kanseri
- Uterin sarkomlar
- Servikal veya endometrial prekanseröz lezyonlar

2.3. Histerektominin Kontrendikasyonları

2.3.1. Mutlak Kontrendikasyonlar

- Doğurganlık potansiyelini korumak isteyen hastalar
- Cerrahi için uygun olmayan, düzeltilemeyen koagülopatisi olan hastalar
- Pelvik enfeksiyon (acil durumlar hariç).

2.3.2. Göreceli Kontrendikasyonlar

- Şiddetli kardiyopulmoner hastalık veya cerrahi riski önemli ölçüde artıran sistemik hastalıklar
- Yaygın intraabdominal adezyonlar
- Obezite
- Uterusun aşırı büyük olması (12)

2.4. Histerektomide Cerrahi Teknikler

Histerektomi teknikleri erişim yollarına göre sınıflandırılır.

2.4.1. Abdominal Histerektomi (AH)

Açık cerrahi ile, alt transvers (Pfannenstiel) veya vertikal insizyon kullanılarak gerçekleştirilen histerektomidir.

Abdominal histerektomide cerrahi erişim, postoperatif ağrı, iyileşme süresi ve kozmetik sonuçlar üzerinde belirleyici rol oynar. Bu bağlamda, alt abdominal transvers insizyon olan Pfannenstiel insizyon, jinekolojik cerrahide en sık tercih edilen açık cerrahi yaklaşımdır.

Pfannenstiel insizyon, 1900 yılından bu yana kullanılan, pubis tüylerinin hemen üzerinde, cilt çizgilerine paralel olarak yapılan 10-15 cm'lik bir kesidir (13). Bu insizyon, doğal cilt gerilim çizgilerine (Langer çizgileri) paralel yapıldığı için mükemmel kozmetik sonuçlar sunar ve yara yeri enfeksiyon riski vertikal insizyonlara kıyasla daha düşüktür.

İnsizyon, simfizis pubisin yaklaşık 2-3 cm üzerinden yapılır. Cilt ve subkutan dokunun kesilmesini takiben, kanama kontrolü sağlanır. Ardından en kritik aşama, linea alba üzerinde orta hatta yapılan fasya insizyonudur. Linea alba, rektus abdominis kaslarının birleştiği, fibröz bir aponevrotik yapıdır. Bu noktada, kas lifleri kesilmeden fasyanın kesilmesi, postoperatif ağrıyı ve insizyonel herni riskini önemli ölçüde azaltan bir avantajdır (14). Fasyanın altına ulaşıldıktan sonra, rektus abdominis kasları orta hattan künt diseksiyon ile ayrılır. Bu işlem, kasın inervasyonunu ve vaskülarizasyonunu korur, bu da kas fonksiyonunun hızla geri dönmesine ve dolayısıyla erken mobilizasyona olanak tanır. Rektus kaslarının altındaki transversalis fasya ve periton, keskin diseksiyon ile açılarak abdominal kaviteye ulaşılır.

2.4.1.1. Postoperatif Ağrı ile İlişkisi ve Avantajları

Pfannenstiel insizyonun postoperatif ağrı üzerindeki olumlu etkilerinin temelinde, kas koruyucu bir teknik olarak rektus kaslarının kesilmemesi yatmaktadır;

böylece somatik ağrının ana kaynaklarından biri ortadan kaldırılmış olur. Dolayısıyla orta hat vertikal insizyonlara kıyasla Pfannenstiel insizyonda daha az ağrı ve analjezik ihtiyacı görülür (15).

Öte yandan Pfannenstiel insizyon torako-lumbar sinirlerin (T12-L1) dalları olan iliohipogastrik ve ilioinguinal sinirlere daha uzaktır. Bu sinirlerin kesilme veya sıkışma riski daha düşüktür, bu da insizyona bağlı nöropatik ağrı riskini azaltır.

2.4.1.2. Dezavantajları ve Komplikasyonlar

Her cerrahi teknikte olduğu gibi Pfannenstiel insizyonun da bazı sınırlılıkları vardır. Bunlardan biri büyük uterusu (≥20 gebelik haftası) veya yaygın pelvik patolojisi olan hastalarda yetersiz görüş alanı sağlayabilmesidir. Bu gibi durumlarda cerrah, insizyonu laterale doğru genişletmek zorunda kalabilir ki bu da kas kesisi içerir ve ağrıyı artırabilir. Subkutan dokunun zengin vaskülarizasyonu nedeniyle, yetersiz hemostaz sonucu yüzeyel hematom veya seroma gelişebilir.

Avantajlarına rağmen Pfannenstiel insizyon da önemli derecede postoperatif ağrıya neden olur. Bu ağrı, hem kesi yerinden kaynaklanan somatik hem de periton irritasyonu ve mesane/bağırsak manipülasyonundan kaynaklanan visseral bileşeni içerir (16). Transversalis Fasya Plan Bloğu (TFP), bu insizyondan kaynaklanan somatik ve visseral ağrı bileşenlerini hedef alarak multimodal analjezinin bir parçası olarak öne çıkmaktadır.

2.4.2. Vajinal Histerektomi

Uterusun vajinal yoldan çıkarılmasıdır. Karın duvarında insizyon yoktur.

2.4.3. Laparoskopik/Robotik Histerektomi

Laparoskopik veya robotik asistanlı sistemler kullanılarak gerçekleştirilen minimal invaziv tekniklerdir.

2.5. Histerektominin Komplikasyonları

2.5.1. İntraoperatif Komplikasyonlar

İntraoperatif dönemde kanama en sık görülen majör komplikasyondur. Bunun yanında üriner sistem yaralanmaları da görülebilir. Üriner sistemde en sık mesane yaralanması görülür (17). Anatomik komşuluk sebebiyle bağırsak yaralanmaları da görülebilir.

2.5.2. Erken Postoperatif Komplikasyonlar

Enfeksiyon, tromboembolik olaylar, hematom/serom formasyonu oluşumu, ileus ve ateş erken postoperatif dönemde görülebilen komplikasyonlardır (18).

2.5.3. Geç Postoperatif Komplikasyonlar

Kronik pelvik ağrı, pelvik venöz yetmezlik, cinsel işlev bozukluğu, over yetmezliği, fistül formasyonu geç dönemdeki postoperatif komplikasyonlardır (19).

2.6. Abdominal Histerektomide Ağrı Şiddeti ve Sürekliliği

Abdominal histerektomi sonrası ağrı şiddeti, 0-10 arasındaki VAS (Vizüel Analog Skala) skorunda ortalama 5-7 arasında değişmektedir ve orta-şiddetli ağrı kategorisinde yer almaktadır (20). Ağrı, postoperatif ilk 24-48 saat içinde en yüksek düzeydedir ve 3-5 gün içinde kademeli olarak azalır. Ancak hastaların önemli bir kısmı, taburculuk sonrası 1-2 hafta boyunca orta düzeyde ağrı yaşamaya devam eder.

Abdominal histerektomide ağrı hem somatik hem de visseral bileşenler içerir. Cerrahi insizyonun neden olduğu somatik ağrı, karın ön duvarı kas ve fasya katmanlarının kesilmesi, peritonun açılması ve peritona yapılan traksiyondan kaynaklanır. Visseral ağrı ise uterin manipülasyon, ligamentlerin çekilmesi, uterusa ve adnekslere giden vasküler yapıların bağlanması ve uterin rezeksiyondan kaynaklanır

(21). Visseral ağrı genellikle daha derin, künt ve lokalize edilmesi zor bir karakterdedir.

2.6. Ağrı

2.6.1.Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (IASP), ağrıyı 2020 yılında güncellediği tanımıyla "Gerçek veya potansiyel bir doku hasarı ile ilişkili veya bu tür bir hasar açısından tanımlanan, hoş olmayan bir duyusal ve duygusal deneyim" olarak belirlemiştir. Bu tanım, ağrının yalnızca bir duyum değil, aynı zamanda bilişsel, duygusal ve sosyal bileşenleri olan kompleks bir deneyim olduğunu vurgulamaktadır. Ağrının her zaman öznel olduğunun altını çizer ve hissedildiği anda gerçek olduğunu kabul eder. Tanım, ağrının sadece somatik bir uyaranın değil, aynı zamanda psikolojik, sosyal ve biyolojik faktörlerin bir bileşkesi olduğunu kabul etmektedir (22).

2.6.2 Ağrının Oluşumu ve İletimi

Nosisepsiyon, doku hasarı neticesinde özelleşmiş ağrı reseptörleri olan nosiseptörlerin uyarılması, bu uyarının bir sinir impulsuna dönüşmesi ve bu impulsun çevresel sinirlerden beyin kabuğuna kadar taşınması sürecine verilen isimdir (23). Nosisepsiyonel uyaranın canlı tarafından algılanması ve yorumlanması durumu ağrı olarak isimlendirilir. Ağrı iletiminde primer rol üstlenen afferent sinir liflerinin periferik uçları olan nosiseptörler, deri, derialtı dokusu, diş pulpası, eklem yapıları, kemik dokusu, iskelet-kas sistemi, periton yüzeyi gibi somatik dokularda ayrıca üriner sistem ile safra kesesi gibi visseral organlarda da yer alır (24).

Ağrının başlangıcı ve iletilmesi, çeşitli kimyasal aracılar tarafından kontrol edilen karmaşık bir süreçtir. Bu kimyasal ileticiler, kimyasal yapılarına göre temel olarak üç grupta sınıflandırılabilir:

1. Amino Asit Yapılı Nörotransmitterler

Bu gruptaki bileşikler, merkezi sinir sisteminde hızlı sinaptik iletişimden sorumludur. Örnekler arasında inhibitör etkili GABA ve glisin ile eksitatör etkili glutamik asit ve aspartik asit yer alır.

2. Amin Yapılı Nörotransmitterler

Monoamin yapısındaki bu bileşikler, hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde ağrı iletimini ve modülasyonunu düzenler. Bu gruba dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin ve histamin dahildir.

3. Peptit Yapılı Nöromodülatörler

Nöropeptitler olarak da bilinen bu moleküller, daha uzun süreli ve modüle edici etkilere sahiptir. Bu kategoride P maddesi (Substance P), endojen opioidler (endorfinler, enkefalinler), somatostatin ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi önemli aracılar bulunur.

Doku veya hücre hasarını takiben lokal inflamatuvar yanıtla birlikte açığa çıkan kimyasal aracılar, nosiseptörleri aktif hale getirir. Bu uyarının eşik değeri aşması durumunda, ağrı ile ilgili sinyal merkezi sinir sistemine doğru iletilmeye başlar. Ancak ağrının, yalnızca periferden gelen uyarıların merkeze iletilmesiyle sınırlı olmadığı; duyusal, duygusal ve bilişsel süreçlerin entegrasyonu sonucu ortaya çıkan çok boyutlu bir deneyim olduğu kabul edilmektedir. Ağrı uyaranının kortekse kadar olan yolculuğu temel olarak dört aşamada gerçekleşir:

1. Transdüksiyon: Nosiseptörlerin zararlı uyaranla karşılaşması ve bu uyaranın elektriksel sinyale dönüştürülmesi.
2. Transmisyon: Oluşan ağrı sinyalinin periferik sinirlerden başlayarak medulla spinalis ve talamus üzerinden serebral kortekse iletilmesi.
3. Modülasyon: Ağrı impulsunun merkezi ve periferik düzeyde artırılması veya baskılanması.

4. Persepsiyon: İletilen sinyallerin sonunda ağrının bilinçli bir duyum olarak algılanması ve yorumlanması. (25).

2.6.3. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrının sınıflandırılması, tanı ve tedavi yaklaşımlarının planlanmasında temel teşkil eder. Ağrı çeşitli kriterlere göre sistematik olarak kategorize edilebilir:

1. Patofizyolojik Mekanizmaya Göre (nosiseptif, nöropatik, nosiplastik)
2. Süresine Göre (Akut, Kronik)
3. Etiyolojisine Göre (Kanser Ağrısı, Postherpetik Nevralji, Artritik Ağrı)
4. Lokalizasyonuna Göre (Bel Ağrısı, Baş Ağrısı, Pelvik Ağrı)

2.6.3.1. Nosiseptif Ağrı

Sağlam nosiseptif sistemde, somatik veya visseral dokulardaki gerçek veya potansiyel doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkar. Kemik kırığı, yara veya enflamasyonla ilişkili ağrı bu gruba girer.

2.6.3.2. Nöropatik Ağrı

Somatosensoriyel sistemin kendisinde bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkar. Allodini (ağrı olmayan uyaranın ağrılı olarak hissedilmesi) ve hiperaljezi (ağrılı uyarana abartılı yanıt) gibi belirtilerle karakterizedir. Diyabetik nöropati, postherpetik nevralji örneklerdir (26).

2.6.3.3. Nosiplastik Ağrı

IASP tarafından tanımlanan bu yeni kategori, "değişmiş nosisepsiyon" sonucu oluşan ağrıdır. Belirgin bir doku veya sinir hasarı kanıtı olmaksızın, merkezi sinir sisteminde ağrı işleme mekanizmalarının bozulması (santral sensitizasyon) ile karakterizedir. Fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu gibi durumlarda görülür (27).

2.6.3.4. Akut Ağrı

Genellikle 3 aydan kısa süren, ani başlangıçlı, belirli bir doku hasarı (travma, cerrahi, enfeksiyon) ile ilişkili ve iyileşme süreciyle paralel olarak sonlanan ağrıdır. Biyolojik işlevi, vücudu daha fazla hasardan korumak ve iyileşmeyi teşvik etmektir. Yetersiz tedavi edilirse kronik ağrıya dönüşebilir (28). Akut ağrı, kaynaklandığı yapılara ve iletilme mekanizmalarına göre somatik ağrı ve visseral ağrı olarak başlıca iki kategoriye ayrılır:

- Somatik Ağrı

Somatik ağrı, vücudun deri, kas, kemik, bağ ve eklem gibi somatik yapılarından kaynaklanır. Nosiseptif ağrının en yaygın şeklidir. Genellikle iyi lokalize edilebilen, keskin, batıcı veya zonklayıcı bir karakterdedir. Hasta ağrının tam yerini gösterebilir. Somatik dokulardaki nosiseptörlerden (Aδ ve C lifleri) uyaranlar, somatik afferent sinirler aracılığıyla doğrudan omuriliğin dorsal hornuna iletilir. Buradan talamusa ve son olarak somatosensoriyel kortekse iletilir (29). Cerrahi insizyon ağrısı, kemik kırığı, eklem burkulması, derin kesiler ve yüzeysel yanıklar somatik ağrının tipik örnekleridir.

- Visseral Ağrı

Visseral ağrı, iç organları (viscera) saran, göğüs, karın ve pelvik boşluklardaki organlardan kaynaklanır. Kötü lokalize edilen, derin, sıkıştırıcı, yanıcı veya kolik tarzında bir karaktere sahiptir. Ağrı, lezyonun olduğu organın embriyolojik kökenine bağlı olarak vücudun farklı bölgelerine yansıyabilir. Örneğin, kalp iskemisi sol kola ve çeneye, safra kesesi ağrısı ise sağ skapula altına yansıyabilir. Visseral nosiseptörler daha seyrek olduğu için uyaranlara daha az spesifiktir. İletim, esas olarak otonom sinir sistemine ait C lifleri ile gerçekleşir. Afferent lifler önce sempatik zincir gangliyonlarına ulaşır daha sonra splanknik sinirler yoluyla medulla spinalise girer. Medulla spinalis içinde somatik ağrı lifleriyle yakın ilişkide olmaları, yansıyan ağrı fenomenini açıklar (28). Apandisit, pankreatit, böbrek taşı ağrısı, intestinal obstrüksiyon ve miyokard enfarktüsü visseral ağrıya örnektir.

Tablo 2.1 Somatik ve Visseral Ağrının Karşılaştırılması

	Somatik Ağrı	**Visseral Ağrı**
Kaynak	Deri, kas, kemik, eklem	İç organlar
Lokalizasyon	İyi lokalize, keskin	Kötü lokalize, derin
Karakter	Keskin, batıcı, zonklayıcı	Künt, sıkıştırıcı, kolik tarzı
Yansıma	Genellikle yok	Sık görülür (28)
Eşlik Eden Bulgular	Lokal hassasiyet, şişlik	Bulantı, kusma, otonom belirtiler (terleme, taşikardi) (29)
İletim	Somatik afferent sinirler (Aδ ve C)	Otonom afferent sinirler (ağırlıklı C lifleri) (29)

Akut ağrının bu iki şekli yetersiz tedavi edildiğinde periferik ve santral sensitizasyona yol açarak ağrının kronikleşmesine neden olabilir. Santral sensitizasyon, dorsal horn nöronlarının aşırı uyarılabilir hale gelmesi ve ağrılı uyaranlara abartılı yanıt vermesi durumudur. Bu nedenle, akut ağrının erken, etkili ve multimodal bir yaklaşımla tedavisi, kronik ağrı gelişimini önlemede hayati öneme sahiptir (30).

2.6.3.5. Kronik Ağrı

Genellikle 3 aydan uzun süren, orijinal yaralanmanın beklenen iyileşme süresini aşan ve sıklıkla altta yatan bir patolojiden bağımsız hale gelen ağrıdır. Akut ağrıdan temel farkı, artık bir semptom olmaktan çıkıp kendi başına bir hastalık durumu olarak kabul edilmesidir (31). Fibromiyalji, diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve maligniteye bağlı uzun süreli ağrılar kronik ağrının tipik örnekleridir.

2.6.4. Ağrıya Sistemik Yanıt

Ağrı, lokalize bir duyum olmanın ötesinde, organizmanın homeostazını tehdit eden bir stresör olarak tüm vücut sistemlerinde geniş kapsamlı fizyolojik ve metabolik değişiklikleri tetikler. Bu sistemik yanıt, sempatik sinir sistemi (SSS) aktivasyonu ve

hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksın devreye girmesiyle koordine edilen, "stres yanıtı" veya "metabolik yanıt" olarak da adlandırılan kompleks bir süreçtir (32). Şiddetli akut ağrı, travma veya majör cerrahi sonrasında abartılı hale gelerek morbidite riskini artırabilir.

- Nöroendokrin Yanıt

Ağrılı uyaran, hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını uyarır. CRH, hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılatır, bu da adrenal korteksten glukokortikoidlerin salınımına neden olur. Kortizol miktarının artması glukoneogenezi artırarak hiperglisemiye, protein katabolizmasını artırarak negatif nitrojen dengesine ve insülin direncine sebep olur. Aynı zamanda anti-inflamatuar etki gösterir. Eşzamanlı olarak artan sempatik aktivite, adrenal medulladan katekolaminlerin salınımını artırır. Yükselen katekolamin miktarı kalp hızını, miyokardiyal kontraktiliteyi ve sistemik vasküler direnci artırarak kardiyak iş yükünü yükseltir. Ayrıca glikojenoliz ve lipolize sebep olur (33).

- Kardiyovasküler Yanıt

Sempatik aktivitedeki artış, kalp hızının yükselmesine, sistemik vasküler direncin artmasına ve nihayetinde miyokardın oksijen tüketiminin artmasına sebep olur. Bu durum, koroner arter hastalığı olan bireylerde aritmi olasılığını ve miyokard enfarktüsü riskini artırır. Ayrıca, katekolaminlerin ve sitokinlerin platelet agregasyonunu artırması, tromboembolik olay riskinin yükselmesine yol açar (34).

- Solunum Sistemi Yanıtı

Özellikle torasik ve üst abdominal cerrahi sonrası gelişen şiddetli ağrı, inspiratuar kas fonksiyonunu inhibe ederek diyafram ve göğüs duvarı hareketlerinde bozulmaya yol açar. Bunun sonucunda azalan göğüs duvarı hareketliliği, tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasitede düşüşe neden olur. Bu durum, atelektazi gelişimini kolaylaştırmakla beraber hipoksemi, hipoventilasyon ve postoperatif pulmoner enfeksiyon görülme riskini belirgin şekilde artırır. Ağrıya bağlı olarak hastaların

immobil kalma istekleri ise pulmoner disfonksiyonlarını derinleştirip hastanede kalma sürelerini uzatabilir.

- Metabolik ve Endokrin Yanıt

Ağrı, katabolik bir metabolik durumu tetikleyerek katekolamin, kortizol ve glukagon düzeylerini artırırken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonları baskılar. Bunun sonucunda artan glukoneogenez, glikojenoliz ve gelişen insülin direnci, postoperatif hiperglisemiye yol açar. Hiperglisemi ise yara iyileşmesini geciktirerek yara yeri enfeksiyonu riskini önemli ölçüde artırır. Protein katabolizmasının artması, kas kütlesi kaybına neden olur.

- İmmünolojik Yanıt

Ağrı hem doğal hem de edinsel bağışıklık üzerinde baskılayıcı etkiler gösterebilir. Artan kortizol ve katekolamin düzeyleri, hücresel immünite üzerinde baskılayıcı bir etki oluşturur. Bu durum, T lenfosit proliferasyonunun ve sitotoksik aktivitenin azalmasına yol açarken, nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarında da bozulmaya neden olabilir. Baskılanmış immün fonksiyon, postoperatif enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilidir. Ayrıca, nörojenik inflamasyon yoluyla pro-inflamatuar sitokin salınımı (TNF-α, IL-1β, IL-6) da artabilir (35).

- Gastrointestinal ve Renal Yanıt

Sempatik aktivitenin artışı, parasempatik aktivitenin baskılanması yoluyla gastrointestinal motilitede azalmaya yol açar ve bu durum postoperatif ileus gelişimine katkıda bulunur. Eş zamanlı olarak, sempatik uyarı renal arterlerde vazokonstriksiyona neden olur. Artan aldosteron salınımının etkisiyle renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı azalır; sodyum ve su retansiyonu görülür. Bu patofizyolojik süreç, azalmış idrar çıkışı ve sıvı-elektrolit dengesizliği ile sonuçlanır. Uzun süren renal perfüzyon bozukluğu ise akut böbrek yetmezliği gelişimine yol açabilir.

Tablo 2.2. Ağrıya Verilen Sistemik Yanıtın Özeti

	Ana Mediatörler	Klinik Etkileri ve Sonuçları
Nöroendokrin	CRH, ACTH, Kortizol, Katekolaminler	Hiperglisemi, Protein Katabolizması, Artmış Kardiyak İş Yükü
Kardiyovasküler	Katekolaminler	Taşikardi, Hipertansiyon, Miyokardiyal Oksijen Tüketiminde Artış, Hiperkoagülabilite
Solunum		Azalmış akciğer hacmi, Atelektazi, Hipoksemi, Pnömoni Riski
Metabolik	Kortizol, Katekolaminler, Glukagon	Hiperglisemi, İnsülin Direnci, Lipoliz, Negatif Nitrojen Dengesi
İmmünolojik	Kortizol, Katekolaminler, Sitokinler	Hücresel İmmünitede Baskılanma, Enfeksiyon Riskinde Artış
Gastrointestinal	Katekolaminler	Gastrik Boşalmada Gecikme, İleus
Renal	Katekolaminler, Aldosteron, ADH	Sodyum ve Su Retansiyonu, Azalmış Renal Perfüzyon

Sonuç olarak, ağrıya verilen bu kompleks sistemik yanıt, kısa vadede hayatta kalma mekanizması olarak faydalı olsa da uzun süreli veya şiddetli olduğunda iyileşmeyi geciktirir ve perioperatif morbidite ile mortalite riskini önemli ölçüde artırır. Etkin ağrı yönetiminin temel hedeflerinden biri, bu abartılı sistemik yanıtı düzenleyerek komplikasyonları azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmaktır.

2.6.5. Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrının doğru değerlendirilmesi, etkin tedavi stratejilerinin belirlenmesinde temel öneme sahiptir. Bu değerlendirme sürecinde ağrının yoğunluğu, lokalizasyonu, niteliği ve hastanın günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki fonksiyonel etkileri dikkate alınmalıdır. Klinik pratikte ağrı şiddetini ölçmek için tek bir altın standart yöntem bulunmamakla birlikte, uygulama kolaylığı ve sürdürülebilirlik açısından en yaygın kullanılan ölçekler şunlardır:

- Görsel Analog Skala (VAS)
- Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS)

- Sözel Tanımlayıcı Ölçekler (VRS) / Likert Tipi Ölçekler

2.6.5.1. Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scales= VAS)

Hastanın, "ağrı yok" (0 puan) ile "dayanılmaz ağrı" (10 puan) arasındaki ifadeleri temsil eden 10 cm'lik düz bir çizgi üzerinde ağrı şiddetini işaretlemesi prensibine dayanır. Değerlendirme, işaretlenen noktanın çizginin başlangıcına olan mesafesinin milimetre cinsinden ölçülmesiyle objektif hale getirilir. Soyut bir değerlendirme aracı olan VAS, hastanın subjektif ağrı deneyimini sayısallaştırmayı amaçlar. Genel kabul görmüş klinik yoruma göre, 3 ve altındaki değerler yeterli analjezi sağlandığını göstermektedir. Yöntemin basit uygulanabilirliği, yüksek hasta uyumu, noninvaziv olması ve hızlı sonuç vermesi VAS'ın klinik pratikte sık kullanılmasına neden olmuştur.



Şekil 2.1. Vizüel Analog Skala (VAS)

2.6.5.2. Sayısal Değerlendirme Skalası (Numerical Rating Scale = NRS)

Hastadan ağrısını 0 (ağrı yok) ile 10 (hayatında hissettiği en şiddetli ağrı) arasında bir sayı ile ifade etmesi istenir. Klinik pratikte kullanımı VAS'a göre daha kolay ve yaygındır (36).

2.6.5.3. Sözel Değerlendirme Skalası (Verbal Rating Scale = VRS) / Likert Tipi Ölçekler

Sözel Derecelendirme Skalası (VRS), hastanın, ağrı şiddetini önceden tanımlanmış ve sıralanmış sözel ifadeler (tanımlayıcılar) listesinden seçerek belirttiği bir ölçektir. Bu yapısı nedeniyle Likert tipi ölçeklerin bir formu olarak kabul edilir. En yaygın kullanılan formatı, "ağrı yok", "hafif ağrı", "orta şiddette ağrı" ve "şiddetli ağrı" şeklinde dört basamaktan oluşur.

2.7. Postoperatif Ağrı Tedavi Yöntemleri

Postoperatif ağrı, cerrahi bir travmayı takiben ortaya çıkan, hastanın konforunu, erken mobilizasyonunu, fonksiyonel iyileşmesini ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyen kompleks bir akut ağrı formudur. Yetersiz tedavi edilen postoperatif ağrı, kronik postoperatif ağrı gelişimine, artmış morbiditeye, uzamış hastanede kalış süresine ve sağlık maliyetlerinde artışa yol açabilir. Bu nedenle, postoperatif ağrının etkin yönetimi, modern perioperatif tıbbın temel taşlarından biridir.

Güncel anestezi ve ağrı tedavisindeki ilerlemeler, postoperatif ağrı yönetiminde tek bir yönteme dayalı tedavi anlayışından çok modüllü, opioid tasarrufu sağlayan ve hastaya özgü yaklaşımlara yönelmiştir.

2.7.1. Multimodal Analjezi

Günümüzde postoperatif ağrı yönetiminin altın standardı multimodal analjezidir. Bu yaklaşım, ağrıyı farklı mekanizmalarla hedef alan çeşitli analjezik ilaçların ve tekniklerin sinerjistik kombinasyonuna dayanır (37). Multimodal analjezinin temel amacı; her bir bileşenin dozunu minimize ederek maksimum analjezik etkinlik sağlamak, böylece tek başına yüksek doz opioid kullanımına bağlı yan etkileri (bulantı-kusma, kaşıntı, sedasyon, solunum depresyonu, idrar retansiyonu vb.) azaltmaktır (38).

2.7.2. Farmakolojik Yöntemler

- Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ'ler) ve COX-2 İnhibitörleri
- Parasetamol (Asetaminofen)
- Opioidler
- Adjuvan İlaçlar (Gabapentinoidler, Ketamin, Deksametazon vs.)
- Rejyonal ve Lokal Anestezi Teknikleri

2.7.3. Non-Farmakolojik Yöntemler ve Diğer Teknikler

- Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)
- Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)
- Kriyoterapi, sinir ablasyonları, diğer nörolitik yöntemler
- Psikolojik Destek
- Fizyoterapi

2.7.3.1. Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta kontrollü analjezi (HKA), postoperatif ağrı yönetiminde hastanın kendi ağrısını kontrol etmesine olanak tanıyan ve hasta memnuniyetini artıran bir yöntemdir. Bu sistem, hastanın kendi kendine uygulayabileceği önceden programlanmış küçük dozlarda intravenöz analjezik almasına izin veren bir pompa aracılığıyla gerçekleştirilir (39). HKA'nın temel amacı, ağrıyı hızla ve etkin bir şekilde gidermenin yanı sıra, analjezik ilacın sabit bir plazma konsantrasyonunu koruyarak ağrı tedavisinde süreklilik sağlamaktır (40).

HKA sistemleri ilk olarak 1970'lerde tanımlanmış ve 1980'lerde mikroişlemci teknolojisindeki gelişmelerle birlikte yaygın klinik kullanıma girmiştir (41). Başlangıçta sadece intravenöz opioid uygulamak için kullanılan bu sistemler, günümüzde epidural, subkutan ve periferik sinir blokları gibi çeşitli yollarla da uygulanabilmektedirler (42).

Modern HKA sistemleri, güvenli ve kontrollü analjezi sağlamak için birkaç temel bileşenden oluşur:

- Yükleme Dozu (Loading Dose): Sistemin başlangıcında hastanın terapötik analjezik kan düzeyine hızla ulaşmasını sağlamak için verilen ilk dozdur (43).
- Bolus Doz: Hasta tarafından talep edilen, önceden belirlenmiş sabit analjezik dozudur. Bu doz, ağrı kesici etki sağlayacak kadar yüksek, ancak yan etkilere neden olmayacak kadar düşük olacak şekilde ayarlanır (44).
- Kilitlenme Süresi (Lockout Interval): Bir bolus doz uygulandıktan sonra, hasta tarafından yeni bir bolus talebinin karşılanmadığı önceden ayarlanmış zaman aralığıdır. Bu süre, bir önceki dozun maksimum etkisinin görülmesi için yeterli zaman tanır ve aşırı doz riskini azaltan en önemli güvenlik mekanizmasıdır (45).
- Bazal İnfüzyon (Background Infusion): Devamlı düşük dozda analjezik infüzyonudur. Özellikle gece ağrıları için faydalı olabilse de solunum depresyonu riskini artırabileceğinden rutin kullanımı tartışmalıdır (46).

HKA'nın Avantajları:

- Hasta Memnuniyetinde Artış: Hastaların kendi ağrılarını yönetebilmesi, kontrol duygusunu artırır ve anksiyeteyi azaltır (47).
- Daha Etkin Ağrı Kontrolü: Geleneksel intramüsküler enjeksiyonlara kıyasla daha iyi ağrı kontrolü sağlar (48).
- Opioid Tüketiminde Azalma: Bazı çalışmalar, HKA'nın toplam opioid tüketimini azalttığını göstermiştir (49).
- Erken Mobilizasyon: Etkin ağrı kontrolü, postoperatif erken mobilizasyonu ve pulmoner fonksiyonların iyileşmesini kolaylaştırır (50).

HKA'nın Dezavantajları ve Komplikasyonlar:

- Teknik Problemler: Pompa arızaları, yazılım hataları veya infüzyon hattı problemleri görülebilir (51).
- Cihaz ayarlarken yapılan hatalar: Sistemin yanlış programlanması ciddi sonuçlar doğurabilir (52).

İlaç Yan Etkileri: Bulantı, kusma, sedasyon, kaşıntı ve solunum depresyonu en sık görülen yan etkilerdir (53).

2.8. İlaçlar

2.8.1. Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler, belirli bir vücut bölgesinde, reversibl bir şekilde duyu (ağrı), motor ve otonomik fonksiyon kaybı oluşturan ilaçlardır.

Tüm lokal anestezik molekülleri üç temel yapısal bileşenden oluşur: lipofilik aromatik halka, hidrofilik amin uç ve bunları birleştiren bir ara zincir. Lokal anestezikler, bu ara zincirin yapısına göre iki ana sınıfa ayrılır: Ester tipi ve Amid tipi.

Ester tipi lokal anestezikler (prokain, tetrakain) plazma kolinesterazları ile hızla hidrolize olur ve metaboliti olan para-aminobenzoik asit (PABA) alerjik reaksiyonlardan sorumlu olabilir.

Amid tipi lokal anestezikler (bupivakain, lidokain, ropivakain) ise karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından daha yavaş metabolize edilir, daha stabil bir yapıya sahiptirler ve alerji insidansları çok daha düşüktür (54).

Lokal anesteziklerin temel hedefi, sinir hücresi membranındaki voltaja bağlı sodyum (Na+) kanallarıdır. Lokal anestezik moleküller, sinir hücresinin içine diffüze olarak Na+ kanallarının iç kısmındaki reseptör bölgelerine bağlanır ve kanalın açılmasını fiziksel olarak engeller. Sodyum girişi bloke olduğu için aksiyon potansiyeli oluşamaz ve sinir iletimi durur. Bu blokaj, küçük, miyelinsiz (C lifleri - ağrı) sinir liflerinden, büyük, miyelinli (A alfa lifleri - motor) sinir liflerine doğru yayılır. Bu nedenle, etki kaybı da tam tersi sırada, önce motor fonksiyonların, en son da ağrı duyusunun geri dönmesi şeklinde olur (55).

Lokal anesteziklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, kimyasal yapılarıyla doğrudan ilişkilidir.

- Lipofilite: Molekülün lipofilik (yağda çözünen) kısmının gücü, potensi ile doğru orantılıdır. Lipofilitesi yüksek bir ajan (örn. bupivakain)

nöronal membrandan daha kolay geçer ve Na+ kanalına daha güçlü bağlanır (56).

- pKa (İyonizasyon Sabiti): pKa değeri düşük olan ajanların (örn. lidokain, pKa=7.7) etki başlangıcı, pKa'sı yüksek olanlara (örn. bupivakain, pKa=8.1) göre daha hızlıdır çünkü daha fazla non-iyonize molekül mevcuttur ve membranı daha hızlı geçerler .
- Protein Bağlanma: Lokal anesteziklerin plazma proteinlerine (özellikle α1-asit glikoprotein) bağlanma kapasiteleri, etki süreleri ile ilişkilidir. Yüksek oranda protein bağlanması (örn. bupivakain, %95), serbest fraksiyonu azaltarak molekülün sinir dokusunda daha uzun süre kalmasını sağlar (57).

Lokal anesteziklerin vücuttaki etkilerine bakacak olursak özellikle merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler etkileri oldukça önemlidir.

- MSS Etkileri: Başlangıçta uyarıcı etkiler görülür (baş dönmesi, kulak çınlaması, metalik tat, nistagmus, konvülziyon). Daha yüksek dozlarda MSS depresyonu (bilinç kaybı, koma) gelişir.
- KVS Etkileri: Lokal anestezikler miyokardiyal sodyum kanallarını bloke ederek miyokard depresyonu, vazodilatasyon, hipotansiyon, bradikardi ve hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere neden olabilir. Özellikle bupivakain gibi yüksek lipofilite ve protein bağlanması olan ajanlarda kardiyak toksisite daha belirgin ve tedavisi daha zordur.
- Diğer Dokular: Lokal anesteziklerin çoğu vazodilatasyon yaparken, kokain güçlü bir vazokonstriktördür. Klinikte, lokal anesteziklere adrenalin gibi vazokonstriktörler eklenerek sistemik emilim yavaşlatılır, etki süresi uzatılır ve cerrahi sahadaki kanama azaltılır.

Yanlışlıkla intravasküler enjeksiyon veya aşırı doz uygulaması durumunda Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi (LAST) ortaya çıkabilir.Bu durumda %20 lipid emülsiyon tedavisi uygulanır. Spesifik antidottur. 1.5 mL/kg bolus 1 dakikada verilmeli, ardından 0.25 mL/kg/dk infüzyon başlanmalıdır. Kardiyak output'un düzelmediği durumlarda bolus doz tekrarlanabilir ve infüzyon hızı 0.5 mL/kg/dk'ya çıkarılabilir. Toplam doz 10 mL/kg'ı aşmamalıdır (58).

2.8.1.1. Bupivakain

Bupivakain, uzun etki süreli, potent bir amino-amid lokal anesteziktir. 1963 yılında kullanıma girmiş olup, günümüzde rejyonal anestezi ve postoperatif analjezi pratiğinin temel taşlarından biri haline gelmiştir.

Bupivakain'in yüksek lipofilisitesi, nöronal membrandan geçişini kolaylaştırarak yüksek potens kazanmasını sağlar. Plazma proteinlerine, özellikle de α1-asit glikoproteine %90-95 oranında yüksek bağlanma kapasitesi, sistemik dolaşıma geçen serbest fraksiyonun az olmasına ve dolayısıyla uzun etki süresine katkıda bulunur. İyonizasyon sabiti (pKa) 8.1'dir, bu da fizyolojik pH'da iyonize formunun fazla olması nedeniyle etki başlangıcının lidokain gibi ajanlara kıyasla nispeten daha yavaş olmasına neden olur. Düşük konsantrasyonlarda (örneğin %0.125-0.25) yoğun motor blok oluşturmadan seçici duyusal blokaj sağlayabilmesi postoperatif analjezi için önemli bir avantajdır (59).

Bupivakain karaciğerde, sitokrom P450 enzim sistemi (özellikle CYP3A4) aracılığıyla metabolize olur. Metabolitleri büyük ölçüde renal yolla atılır. Karaciğer yetmezliği gibi durumlar metabolizmasını yavaşlatarak sistemik toksisite riskini artırabilir.

Yüksek potensi ve uzun etki süresi nedeniyle bupivakain, aşağıdaki alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır:

- Nöraksiyel Bloklar: Spinal anestezide düşük dozlarda (hiperbarik veya izobarik solüsyonlar halinde) kullanılır. Epidural anestezide ve doğum analjezisinde, tek başına veya opioidlerle kombinasyon halinde kullanımı altın standarttır.
- Periferik Sinir ve Fasyal Plan Blokları: Pleksus blokları (örneğin brakial pleksus), ultrason eşliğinde uygulanan fasyal plan blokları ve infiltrasyon anestezisinde güvenle kullanılır. Uzun etkili postoperatif analjezi sağlar.
- İntravenöz Rejyonal Anestezi (Bier Bloğu): Dikkatli bir şekilde ve düşük dozlarda uygulanabilir.

2.8.2. Opioidler

Opioidler, santral sinir sisteminde ve periferik dokularda bulunan spesifik opioid reseptörlerine (başlıca μ, κ ve δ) bağlanarak, endojen opioid peptidleri taklit eden ve güçlü analjezik etki gösteren ilaç grubudur (60). Morfin, opioidlerin prototipidir ve afyondan (Papaver somniferum) izole edilen ana alkaloittir. Postoperatif ağrı yönetiminde, özellikle multimodal analjezi rejimleri içerisinde "kurtarıcı analjezik" olarak vazgeçilmez bir rol oynarlar (61). Ancak, solunum depresyonu, bulantı-kusma, sedasyon, konstipasyon ve bağımlılık potansiyeli gibi önemli yan etkileri nedeniyle dikkatli ve akılcı kullanımları esastır (62).

Opioidler, klinik etkilerini primer olarak μ-reseptör agonistliği üzerinden gösterirler. Bu reseptörlerin aktivasyonu, presinaptik olarak nörotransmitter salınımını inhibe eder ve postsinaptik olarak nöronun hiperpolarizasyonuna yol açar, böylece ağrı iletiminin modülasyonunu sağlar (63).

2.8.2.1. Morfin

Morfin, opioidlerin altın standardı ve referans molekülü olarak kabul edilir. Güçlü analjezik etkisinin yanı sıra, sedasyon ve öfori gibi etkilere de sahiptir.

İntravenöz yoldan uygulandığında analjezik etki başlangıcı 5-10 dakikadır. Tek bir intravenöz dozun etki süresi 3-4 saattir. Epidural veya intratekal uygulamada ise etki süresi belirgin şekilde uzar (64).

Morfin, hepatik metabolizmaya uğrayan bir ilaçtır. Esas olarak glukronidasyona uğrayarak iki ana metabolite dönüşür: morfin-6-glukronid (M6G) ve morfin-3-glukronid (M3G). M6G'nin μ-reseptör afinitesi morfinden daha yüksektir ve analjezik etkinin devamında, özellikle kronik kullanımda önemli rol oynar. M3G ise opioid reseptörlerine bağlanmaz, hatta nöroeksitatuar etkiler gösterebilir ve miyoklonus ile ilişkili olabilir (65).

Morfin ve metabolitleri böbrekler yoluyla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda M6G birikebileceğinden, uzamış ve şiddetli solunum depresyonu riski nedeniyle doz ayarlaması yapılmalı veya alternatif bir opioid tercih edilmelidir (66).

Morfin, postoperatif ağrının yönetiminde, özellikle hasta kontrollü analjezi (HKA) sistemleri aracılığıyla yaygın olarak kullanılır. Ayrıca, kanser ağrısı ve şiddetli akut ağrı durumlarında da altın standarttır.

Morfin kullanımına bağlı yan etkiler sık görülür ve yakın takip gerektirir.

- Solunum Depresyonu: Morfinin en ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkisidir. Beyin sapındaki solunum merkezini deprese ederek karbondioksite (CO_2) yanıtı baskılar. Bu etki doza bağımlıdır ve yaşlı hastalarda, solunum rezervi azalmış bireylerde veya diğer santral depresan ilaçlarla (benzodiazepinler gibi) birlikte kullanımda daha belirgindir (67).
- Bulantı ve Kusma: Kemoreseptör tetikleme bölgesindeki (CTZ) opioid reseptörlerinin stimülasyonu sonucu ortaya çıkar.
- Konstipasyon: Gastrointestinal sistem motilitesini ve sekresyonunu azaltarak, sfinkter tonusunu artırarak etki gösterir. Diğer yan etkilere tolerans gelişse bile konstipasyona tolerans gelişmez; bu nedenle profilaktik laksatif tedavi genellikle gereklidir (68).
- Sedasyon ve Bilişsel Fonksiyonlarda Bozulma: Başlangıçta belirgin olabilir, ancak genellikle birkaç gün içinde tolerans gelişir.
- İdrar Retansiyonu: Mesane detrusor kasının tonusunda artış ve idrar yapma dürtüsünün azalmasına bağlıdır.
- Kaşıntı (Pruritus): Özellikle nöraksiyel (epidural/intratekal) uygulamadan sonra sık görülür. Bu etki, santral olarak mast hücre degranülasyonundan ziyade muhtemelen santral opioid reseptör aktivasyonuyla ilişkilidir. Antihistaminikler genellikle etkisizdir; düşük doz nalokson veya nalbufin gibi opioid antagonist/parsiyel agonistler tedavide kullanılabilir (69).
- Opioid Kaynaklı Hiperaljezi: Tekrarlayan veya yüksek doz opioid kullanımına bağlı olarak, ağrıya karşı artmış hassasiyet gelişebilir (70).

Morfin aşırı dozunun triadı; koma, pupiller miyozis ve solunum depresyonu şeklindedir. Tedavide spesifik antidot olan nalokson kullanılır. Nalokson, intravenöz yoldan, 0.4-2 mg dozunda, gerektiğinde tekrarlanarak uygulanır. Naloksonun etki

süresi (30-60 dakika) morfinden kısa olduğu için, hastanın solunumunun yakın monitörizasyonu şarttır (71).

2.8.2.2 Tramadol

Tramadol, merkezi etkili, sentetik bir analjezik ajandır. Kimyasal olarak kodeine benzerlik göstermekle birlikte, farmakolojik profili diğer geleneksel opioidlerden belirgin farklılıklar gösterir. Orta şiddetteki akut ve kronik ağrının tedavisinde, özellikle postoperatif dönemde "kurtarma analjezisi" olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (72).

Tramadol'un analjezik etkisi iki temel mekanizma üzerinden gerçekleşir:

- Opioid Etki: Tramadol ve özellikle onun aktif metaboliti O-desmetiltramadol (M1), santral sinir sistemindeki μ-opioid reseptörlerine zayıf ile orta şiddette bir agonist olarak bağlanır. M1 metabolitinin μ-reseptörüne afinitesi ana bileşikten yaklaşık 200 kat daha yüksektir (73).
- Monoaminerjik Etki: Tramadol, noradrenalinin presinaptik geri alımını ve serotonin (5-HT) salınımını inhibe eder. Bu, desendan inhibitör yolların aktivasyonu yoluyla ağrı iletiminin modülasyonuna katkıda bulunur (74).

Bu ikili mekanizma, tramadolü atipik bir opioid yapmakta ve yan etki profilini geleneksel opioidlerden farklılaştırmaktadır.

Tramadol, karaciğerde sitokrom P450 enzim sisteminin (öncelikle CYP2D6 ve CYP3A4) aracılık ettiği reaksiyonlarla metabolize olur. O-desmetiltramadol (M1) oluşumu CYP2D6 polimorfizminden etkilenir; yavaş metabolize edicilerde analjezik yanıt zayıf olabilir (75). M1 metabolitinin böbrekler yoluyla atılımı önemlidir ve renal yetmezlikte birikme riski taşır.

Oral yoldan alındığında etki başlangıcı 1-2 saattir. İntramüsküler veya intravenöz uygulamada bu süre daha kısadır. Etki süresi 4-6 saat civarındadır.

Tramadol, postoperatif ağrı yönetiminde, non-opioid analjeziklerle (parasetamol, NSAİİ) birlikte kullanıldığında etkili bir kurtarma analjeziği olarak değerlendirilir (76). Orta şiddetteki cerrahi ağrı için, morfin gibi güçlü opioidlere bir alternatif oluşturabilir. Düşük solunum depresyon riski ve daha az konstipasyon yapması, postoperatif dönemdeki pratik avantajları arasındadır.

Tramadol'un yan etki profiline bakacak olursak ikili etki mekanizmasını yansıtır.

- Opioid Kaynaklı Yan Etkiler: Bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon ve terleme sık görülür. Ancak, morfin gibi güçlü opioidlerle karşılaştırıldığında solunum depresyonu, konstipasyon ve fiziksel bağımlılık potansiyeli belirgin şekilde daha düşüktür (77).
- Monoaminerjik Kaynaklı Yan Etkiler: Serotonin geri alım inhibisyonuna bağlı olarak, özellikle diğer serotoninerjik ilaçlarla (selektif serotonin geri alım inhibitörleri - SSRI'lar, trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri - MAOI'lar) birlikte kullanıldığında serotonin sendromu riski taşır (78). Bu durum, konfüzyon, ajitasyon, miyoklonus, hiperrefleksi, taşikardi ve hipertermi ile kendini gösterebilir.
- Merkezi Sinir Sistemi: Baş ağrısı, sersemlik hissi ve nöbet eşiğini düşürme potansiyeli vardır. Epilepsi öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

2.9. Nöroaksiyel Ağrı Tedavileri

2.9.1. İntratekal Morfin

İntratekal (spinal) uygulama, lokal anestezik veya opioid gibi farmakolojik ajanların doğrudan subaraknoid boşluğa enjekte edilmesi işlemidir. Spinal kord, dura mater, araknoid mater ve pia mater olmak üzere üç meningeal tabaka ile çevrilidir. Subaraknoid boşluk, araknoid ile pia mater arasında yer alır ve beyin omurilik sıvısı (BOS) ile doludur (79). İntratekal enjeksiyon genellikle L3-L4 veya L4-L5 intervertebral aralıktan gerçekleştirilir, çünkü yetişkinlerde spinal kord genellikle L1-

L2 seviyesinde sonlanır ve bu seviyelerden işlemin yapılması spinal kord yaralanma riskini minimize eder (80).

İşlem steril koşullar altında, hasta oturur veya lateral dekübit pozisyondayken gerçekleştirilir. Seçilen intervertebral aralık antisepsiden sonra lokal anestezik ile infiltrasyon yapılarak anestezi sağlanır. Spinal iğne (genellikle 25-27 G) median veya paramedian yaklaşımla ilerletilerek dura ve araknoid mater geçilir. BOS'un serbestçe gelmesi ile iğnenin subaraknoid boşluğa girdiği doğrulanır. Ardından hazırlanmış morfin solüsyonu yavaşça enjekte edilir (81).

BOS'a ulaşan morfin, BOS içinde difüze olarak spinal kordun posterior hornunda substansiya gelatinozada bulunan μ-opioid reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Bu bağlanma, presinaptik olarak nosiseptif nörotransmitterler olan P maddesi ile glutamatın salınımını inhibe eder ve postsinaptik olarak nöronların hiperpolarizasyonuna neden olur. Böylece ağrı iletimi düzenlenerek güçlü bir analjezi sağlanır. Düşük lipid çözünürlüğü, morfinin BOS'ta uzun süre kalmasına ve rostral yayılım yaparak solunum depresyonu gibi supraspinal etkiler göstermesine olanak verir (82). Düşük lipid çözünürlüğü ve minimal protein bağlanma özelliği sayesinde BOS'ta uzun süre kalıcılık göstererek 30-60 dakikada etkisi başlayıp 90-120 dakikada pik etkiye ulaşır ve 18-24 saat süren analjezi sağlar (83).

Majör abdominal, alt ekstremite, jinekolojik, sezaryen ve ürolojik cerrahilerde etkin postoperatif analjezi amacıyla endike olan uygulamanın dozu, cerrahi tipine göre değişkenlik gösterir. Alt ekstremite cerrahisinde 50-100 mcg, alt abdominalde 100-200 mcg, üst abdominalde 200-300 mcg, major torasik cerrahide ise 300-500 mcg aralığı önerilmektedir (84). İntratekal morfin uygulaması, güçlü analjezik etki ve uzun süreli ağrı kontrolü sağlarken sistemik opioid kullanımını ve buna bağlı yan etkileri azaltır; erken mobilizasyona imkan vererek hastane kalış süresini kısaltır (85). Bununla birlikte, en ciddi komplikasyon olan geç başlangıçlı solunum depresyonu (6-12. saatler) başta olmak üzere, kaşıntı (%60-80), bulantı-kusma (%30-50) ve idrar retansiyonu (%40-60) gibi yan etkiler gözlenebilir. Sedasyon ise diğer bir dikkat edilmesi gereken durumdur (86).

Koagülopati, antikoagülan tedavi, enfeksiyon, artmış intrakraniyal basınç, ağır aort/mitral stenoz ve morfin alerjisi mutlak kontrendikasyon oluşturur (87). Postoperatif ilk 24 saat boyunca solunum parametreleri, sedasyon düzeyi ve ağrı skorlarının yakın monitörizasyonu ile yan etkiler açısından dikkatli takip gereklidir (88).

2.10. Rejyonel Ağrı Tedavileri

2.10.1. Transversalis Fasya Plan Bloğu

Transversalis fasya plan bloğu (TFPB), karın duvarı analjezisi sağlamak amacıyla transversus abdominis kasının derininde yer alan transversalis fasya düzlemine lokal anestezik enjeksiyonu ile gerçekleştirilen bir fasyal plan bloğudur. Son yıllarda üst ve alt abdominal cerrahilerde postoperatif ağrı yönetimi için giderek popülerlik kazanan bu teknik, geleneksel transversus abdominis plan (TAP) bloğuna alternatif olarak geliştirilmiştir (89).

Karın duvarının anterolateral kısmında, ciltten başlayarak sırasıyla: Eksternal oblik kas, internal oblik kas, transversus abdominis kası, transversalis fasya, periton yer almaktadır. Transversalis fasya, transversus abdominis kasının derin yüzünü saran fibröz bir yapıdır ve abdominal kavitenin posterior sınırını oluşturur (90).

Transversalis Fasya Plan Bloğunun hedef aldığı başlıca sinirler:

- İliohipogastrik sinir (T12-L1)
- İlioinguinal sinir (L1)
- Alt interkostal sinirler (T10-T11)

Bu sinirler, transversus abdominis kası ile transversalis fasya arasındaki potansiyel boşlukta seyrederek karın duvarının duyusal innervasyonunu sağlarlar.

2.10.1.1. Endikasyonlar

- Alt abdominal cerrahiler (herni onarımı, apendektomi)
- Jinekolojik cerrahiler
- Ürolojik prosedürler
- İnguinal bölge cerrahileri
- Sezaryen sonrası analjezi
- Alt karın duvarı rekonstrüksiyonları

2.10.1.2. Kontrendikasyonlar

- Enjeksiyon bölgesinde lokal enfeksiyon
- Koagülopati veya antikoagülan kullanımı
- İlaç alerjisi öyküsü
- Hastanın reddi
- Anatomik deformiteler (91)

2.10.1.3. Uygulama Tekniği

Hasta sırtüstü pozisyonda yatırılır. Girişim öncesi steril koşullar sağlanır ve cilt antisepsisi yapılır. Yüksek frekanslı lineer prob, orta aksiller hat üzerine, kostaların alt kenarı ile krista iliakanın üst kenarı arasındaki bölgeye transvers düzleme paralel şekilde yerleştirilir. Bu nokta, karın kaslarının en iyi görülebildiği yerdir. Eksternal oblik kas, internal oblik kas, transversus abdominis kası ve en altta periton görüntülenir (92). Ardından prob transver duruşu korunarak anteriordan posteriora doğru ilerletilir. Posteriora doğru ilerledikçe, eksternal oblik, internal oblik ve transversus abdominis kaslarının birleşerek aponevroza dönüştüğü ve torakolumbar fasyaya katıldığı nokta bulunur. Transversalis fasya görüntülenir. 22G 80-100 mm blok iğnesi kullanılır. İğne proba paralel olacak şekilde anteriordan cildi geçerek in-plane teknikle posteriora doğru ilerletilir. Transversus abdominis kası ile transversalis fasya arasındaki düzleme ulaşılır. Negatif aspirasyon ve hidrodiseksiyon ile doğru düzlem teyit edilir ardından 20 ml lokal anestezik solüsyonu enjekte edilir (93).

2.10.1.4. Komplikasyonlar

İşlemin potansiyel riskleri arasında iğnenin hedeflenen anatomik düzlemin ötesine geçerek intraperitoneal enjeksiyona neden olması ilk sırada yer alır. Bunun yanı sıra, karın duvarındaki vasküler yapıların yaralanmasına bağlı hematom oluşumu riski vardır. En ciddi komplikasyonlardan biri ise yüksek doz lokal anestezik sistemik emilimi veya intravasküler enjeksiyon sonucu gelişebilen Lokal Anestezik Sistemik Toksisitesi (LAST) 'dir. Daha nadir görülmekle birlikte sinir hasarı ve enfeksiyon da diğer olası riskler arasında sayılır .

Bu komplikasyonları önlemenin en temel yolu, iğne ucunun ve ilerleyişinin sürekli görüntülendiği ultrason eşliğinde gerçek zamanlı iğne takibidir. Damar içi enjeksiyonu ekarte etmek için sık aralıklarla negatif aspirasyon yapılmalıdır. LAST riskini minimize etmek için uygun lokal anestezik doz ve konsantrasyonunun titizlikle hesaplanarak kullanılması esastır. İşlemin steril gerçekleştirilmesi enfeksiyonu önlerken hastanın işlem sonrasında vital bulgularının yakın monitorizasyonu ise erken dönemde oluşabilecek diğer komplikasyonların farkedilmesi için hayati öneme sahiptir (58).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 21.03.2024 tarih, 1 nolu toplantı, 2024-04/07 nolu kararı ve Atatürk Üniversitesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 19.03.2024 tarih, 2 nolu oturum, 5 nolu kararı ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde genel anestezi altında pfannenstiel insizyon ile abdominal histerektomi ameliyatı geçirecek hastalar üzerinde prospektif ve randomize kontrollü olarak gerçekleştirildi. Ayrıca çalışmamız NCT06815393 numarası ile ClinicalTrials.gov sitesine kaydedilmiştir.

Çalışma elektif şartlarda, genel anestezi altında abdominal histerektomi yapılması planlanmış, preanestezik değerlendirmede ASA (American Society Anesthesiologist) risk sınıflaması I-II olan, çalışmaya katılmayı kabul eden, 18-65 yaş arası 80 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya şu hastalar dahil edilmedi: Vücut kitle indeksi (VKİ) 35 kg/m² üzerinde olanlar; bilinen ciddi böbrek veya karaciğer hastalığı, vasküler veya koroner arter hastalığı bulunanlar; koopere olamayan hastalar; santral veya periferik nörolojik hastalığı olanlar; rejyonel anestezi uygulanmasının kontrendike olduğu koagülasyon bozukluğu bulunanlar; girişim bölgesinde enfeksiyon veya şüpheli lezyonu olanlar; çalışmada kullanılacak ilaçlara alerjisi olanlar; artmış intrakraniyal veya intraoküler basıncı olanlar; psikiyatrik veya nöromusküler bozukluğu olanlar; Pfannenstiel insizyonu dışında bir insizyon ile ameliyata alınacak hastalar ve çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar.

Hastalardan ameliyattan bir gün önce ayrıntılı anamnez alındı ve genel sistem muayeneleri yapıldı. Cerrahi işlemden bir gün önce hastaların uygunluğuna bakmak ve temel verileri kaydetmek için hastalar değerlendirildi. Bu görüşmede çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmaya katılacak hastalar bilgisayar programı ile rastgele randomize edildi. Bu klinik çalışma prospektif, randomize olarak planlandı. Randomizasyon dizisi, bilgisayarlı bir rastgele sayı

üreteci ile oluşturuldu ve hastalar gruplarda 40’ar hasta olacak şekilde rastgele 2 gruba atandılar.

- Grup 1 (n=40): Operasyon öncesi intratekal olarak 200 µg morfin verilen hastalar.
- Grup 2 (n=40): Operasyon öncesi transversalis fasya plan bloğu (TFP) uygulanan hastalar.

Tüm hastalar operasyondan 8 saat önce aç bırakıldı. Hastalar ameliyathane odasına alındıktan sonra noninvaziv tansiyon arteriyel, EKG ve spO2 monitürizasyonundan oluşan standart monitörizasyon (Datex Ohmeda 3030 Ohmeda Drive, Madison Wİ 53707, USA) uygulandı. Hastalara 16/18-gauge kanül kullanılarak periferik iv damaryolu açıldı. Hastaların yaşı, kilosu, boyu, vücut kitle indeksleri, ASA fiziksel durumları, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı başlangıç değerleri, kalp atım hızları ve oksijen saturasyon düzeyleri kaydedildi.

Grup 1: Hastalar monitörize edildikten sonra oturur pozisyona alındı. İliak krestler palpasyonla bulundu ve Tuffier hattı izdüşümü belirlendi. L4 spinöz prosesi işaretlendi. L3-L4 veya L4-L5 intervertebral aralıklar palpasyonla kontrol edildikten sonra hastaya %10'luk povidon-iyot solüsyonu ile 30 saniye süreyle dairesel hareketlerle cilt temizliği yapıldı ve 30 saniye beklenerek kuruması sağlandı. Steril örtü ile alan izole edildi. Cilt sterilizasyonunu takiben kılavuz iğne içinden 25 G kalem uçlu spinal iğne ilerletildi. İğne ilerlerken; cilt ve subkutan dokuyu geçiş, supraspinöz ve interspinöz ligamentlerin direnci, ligamentum flavumun karakteristik direnci hissedildi. Ligamentum flavum geçildikten sonra, dura mater perforasyonu hafif bir "pop" hissi ile algılandı. Mandren çıkarıldı ve berrak beyin omurilik sıvısının (BOS) geri gelmesi beklenildi. BOS akışı doğrulandıktan sonra, hazırlanan 200 mcg/2 ml'lik morfin solüsyonu (2 ml'ye %0,9'luk steril serum fizyolojik ile seyreltilerek) 30 saniye boyunca yavaşça enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası iğne mandreni tekrar yerleştirilerek, spinal iğne ve kılavuz iğne birlikte çıkarıldı. Enjeksiyon bölgesine steril gazlı bez ile baskı uygulandı.

Grup 2: Tüm hastalar supin pozisyonda, kolları yanda rahat bir şekilde yerleştirilerek hazırlandı. İşlem bölgesi (her iki lateral abdominal duvar, kostal ark ile iliak krest arasındaki bölge) antiseptik solüsyonla (%10 povidon-iyot) geniş bir şekilde temizlendi ve steril örtü ile örtüldü. Lineer USG probu (Philips Braun Ultrasound, INC. Bothell Everett Highway, USA) steril bir şekilde hazırlandı. Lineer prob, aksiller hat üzerinde, kostal kenar ile kristailiakanın arasına, probun medial uçu umbilikusa bakacak şekilde yerleştirildi. Ultrasonografide sırasıyla deri ve subkutan doku, eksternal oblik kas, internal oblik kas, transversus abdominis kası, fasya transversalis planı ve periton görüldü. Ardından 22 G 100 mm'lik blok iğnesi (Situmplex® Ultra, Braun, Germany) "in-plane" teknikle, probun medial kenarından laterale doğru ilerletilirken sırasıyla cilt ve subkutan doku, eksternal oblik kas fasyası, internal oblik kas, transversus abdominis kasının posterior fasyası geçildikten sonra transversalis fasya ile periton arasındaki plana ulaşıldı. İğne ucu hedef plana ulaştığında, 1-2 ml steril serum fizyolojik enjekte edilerek hidrodiseksiyon yapıldı. Ultrasonografide, transversalis fasya ile periton arasındaki planın ayrıldığı gözlendi. Enjeksiyon yapılmadan önce negatif aspirasyon yapılarak intravasküler girişim olasılığı ekarte edildi. Doğru plan teyit edildikten sonra, hazırlanan 20 ml %0.25 bupivakain (Buvasin, VEM, Türkiye) solüsyonu yavaşça enjekte edildi. Enjeksiyon sırasında transversalis fasya altında, periton önünde karakteristik "hilal şeklinde" yayılım gözlendi. İşlem bilateral olarak uygulandı ve toplamda 40 ml solüsyon kullanıldı.

Tüm hastaların anestezi indüksiyonu propofol 2 mg/kg (Propofol®, Fresenius Kabı, Melsungen, Almanya), fentanil 1 mcg/kg (Fentanil Sitrat®, VEM, Türkiye), roküronyum 0,6 mg/kg (Esmeron®, Organon, Kloosterstraat, Hollanda) ile yapıldı. Anestezi idamesi %2 sevofluran (Sevorane®, Abbott, Chicago, ABD), için 2 lt taze gaz akışında %50 O2 karışımı ile yapıldı. Hastalara operasyon bitiminden önce 1000 mg İV parasetamol ve 400 mg ibuprofen 30 dakikada gidecek şekilde İV uygulandı. Dekürarizasyon için sugammadeks (BRIDION®,Merck Sharp & Dohme İlaçları A.Ş., İstanbul, Türkiye) 2-4 mg/kg kullanıldı. Ekstube edilen hastalar gözlerini spontan açıp emirlere uymaya başladıktan sonra PACU' ya (Post-op Anesthesia Care Unit) transfer edildi. Modifiye Aldrete skoru 9 ve üzerinde olan hastalar servise transfer edildi.

Postoperatif Analjezi: Operasyondan sonra 1000 mg İV parasetamol 6 saatte bir ve 400 mg ibuprofen 30 dakikada gidecek şekilde 8 saatte bir tekrarlandı. Hastalara ameliyat sonrası derlenme odasında 1mg/ml konsantrasyonunda morfin içeren, 15 dakikalık kilitli kalma süresine sahip bazal infüzyon olmaksızın 2 mg bolus dozu ayarlanan ve 24 saat boyunca hastada kalacak olan hasta kontrollü analjezi cihazı (Body Guard 595 Pain Manager İnfusion Pump System, Caesarea Medical Electronics Ltd., Germany) bağlandı.

Hastalara standart EKG, periferik oksijen satürasyonu (SpO2) ve tüm olgulara noninvaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldı ve tüm ölçümler ameliyat sırasında belirli aralıklarla kaydedildi.

Hastaların demografik verileri (yaşı, BMI), ASA durumu, operasyonda kan tranfüzyon miktarı, ek hastalık varlığı, ilk analjezik ihtiyacı zamanı, postoperatif 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerdeki opioid tüketimi ve 24. saate kadar tüketilen toplam opioid miktarı kaydedildi. Postoperatif 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde istirahat ve hareket halindeki VAS skoru değerleri, anestezi süresi, cerrahi süresi, postoperatif bulantı ve kusma sıklığı, sedasyon seviyeleri, solunum depresyonu, kaşıntı ve idrar retansiyonu durumları kaydedildi.

Hastaların SAB, DAB, MAB, spO_2, bazal kalp hızı işlem başlamadan önce (bazal), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 90, 120, 150 ve 180. dakikalarda kaydedildi.

Postoperatif ağrı değerlendirilmesi Vizüel Analog Skala (VAS) ile yapıldı. Hastaların postoperatif 2., 4., 6., 12. ve 24. saatte hem istirahatte hem aktif hareketle yatar pozisyondan oturur pozisyona gelirken VAS skorları kayıt altına alındı (0=Ağrı yok, 10= En şiddetli ağrı). VAS≥4 olan hastalara kurtarma analjezisi olarak 1mg/kg tramadol (Contramal, Abdiibrahim, İstanbul, Türkiye) uygulandı.

Postoperatif 24. saatin sonunda hastaların memnuniyetleri 4'lü likert ölçeği ile ölçüldü. Hastalara memnuniyetlerini 1-4 arasında puanlamaları söylendi. (1=hiç memnun değilim, 2=memnun değilim, 3=memnunum, 4=çok memnunum).

Hastaların demografik verileri, ilk analjezik ihtiyacı zamanı, postoperatif morfin tüketimi, postoperatif 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde istirahat ve hareket halindeki VAS skoru değerleri, anestezi süresi, cerrahi süresi, ilk analjezik ihtiyacı zamanı, postoperatif bulantı ve kusma sıklığı, sedasyon seviyeleri, solunum depresyonu, opioid kullanımına bağlı kaşıntı ve idrar retansiyonu durumları kaydedildi.

Anestezi indüksiyonunu takiben hastanın ekstübe olana kadar ki geçen süre ‘’anestezi süresi’’ olarak tanımlandı. Hastanın steril olarak boyanmasından son cilt süturu atılana kadar ki geçen süre ise ‘’cerrahi süre’’ olarak tanımlandı.

İlk analjezi ihtiyaç zamanı (postoperatif dönemde VAS>4 olana kadar geçen süre) dakika olarak kaydedildi.

Hasta tarafından herhangi bir zamanda bildirilen bulantı/kusma (bulantı ve kusma olması halinde, 4 mg iv ondansetron uygulanması ve gerekirse 8 saatte bir) ve kaşıntı (olması halinde 10 mg setirizin tablet uygulanması) oluşumu kaydedildi.

Hasta tarafından herhangi bir zamanda bildirilen bulantı/kusma varlığı kaydedildi. Hastalarda bulantı/kusma olması halinde 4 mg iv ondansetron uygulandı ve gerekirse 8 saatte bir tekrar edildi.

Hastalardaki kaşıntı da 4’lü skala kullanılarak değerlendirildi (0 = kaşıntı yok, 1= tedaviye gerek olmayan hafif derecede kaşıntı, 2= tedaviye cevap veren orta derecede kaşıntı, 3= tedaviye yanıt alınamayan şiddetli kaşıntı). Hastalarda kaşıntı olması halinde 10 mg setirizin tablet uygulandı.

Sedasyon seviyesi ise 4’ lü skala kullanılarak değerlendirildi (0 = uyanık, 1 = minimal sedasyonlu, konuşmaya yanıt veriyor, 2 = orta derecede sedasyonlu, dokunsal stimülasyonla uyandırılabilir ve 3 = derinden yatıştırılmış, yalnızca ağrılı uyaranla uyandırılabilir).

Solunum depresyonu 4’lü skala kullanılarak değerlendirildi (0 = Solunum sıkıntısı yok/ solunum sayısı> 12, 1 = Solunum sıkıntısı hafif / solunum sayısı 8-10

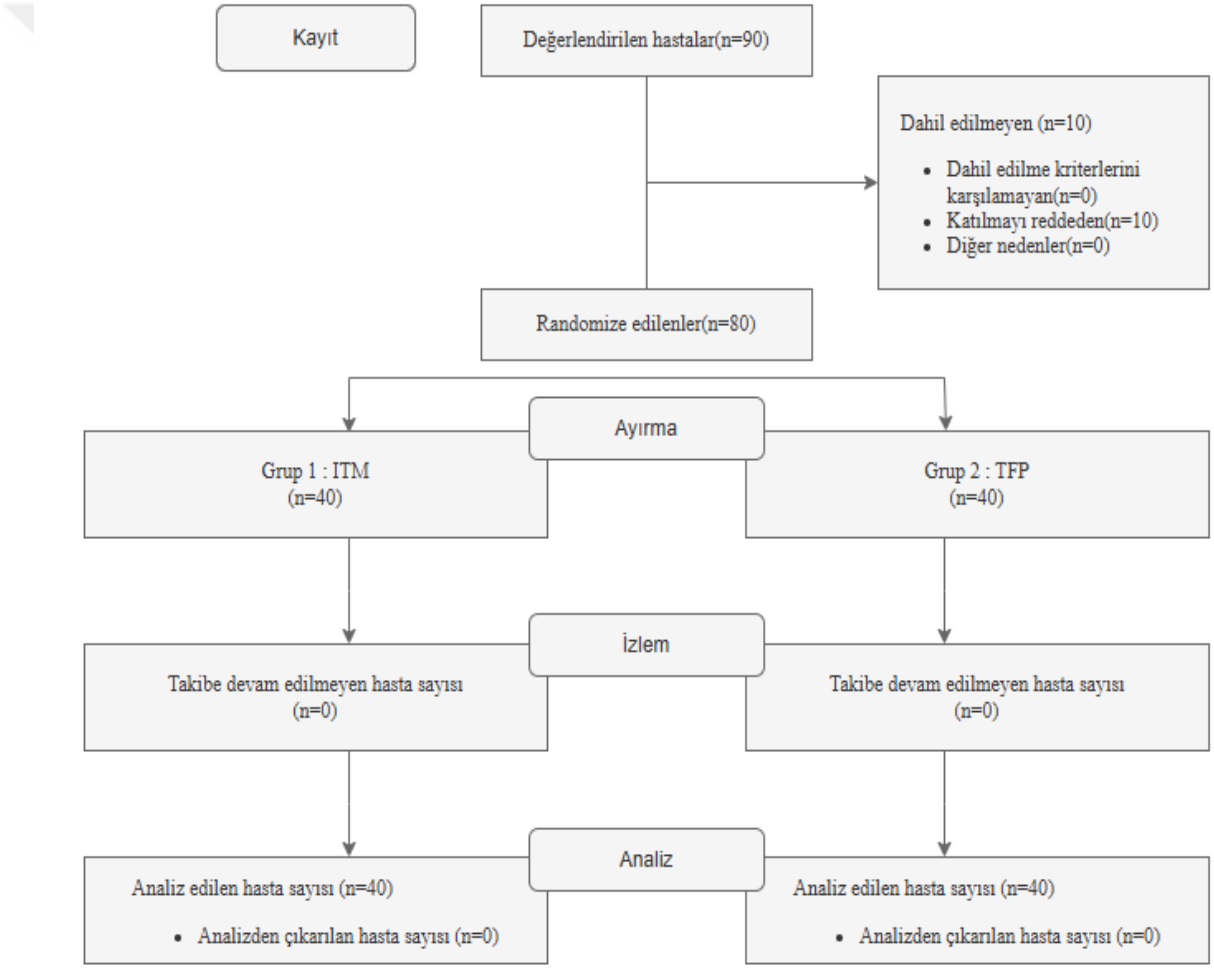
arasında, 2=Solunum sıkıntısı orta düzeyde/ solunum sayısı 6-8 arasında, 3=Solunum sıkıntısı ciddi düzeyde / solunum sayısı <6).

Çalışma için güç (Power) analizi G*POWER istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Gruplar arasında postoperatif 24 saatte kullanılan toplam opioid miktarındaki farklılıklar primer amaç kabul edildi. Önceden Wan Hassan WMN ve ark. tarafından yayınlanan makale referans alınarak intratekal tek doz morfin yapılan grupta postoperatif 24 saatteki toplam morfin miktarı 11,3±6,6 ve diğer grup için 16,3±6,6 olduğu durumda 5 birimlik farkın (Effect size=0,79) anlamlı olabilmesi için %95 güven düzeyinde %90 güçte her grupta 35 hasta olacak şekilde toplamda 70 hastanın çalışmaya alınması gerektiği hesaplanmıştır (94). Çalışma boyunca, hasta veri kaybı yaşanabileceği öngörülerek her grupta 40'ar hasta olmak üzere 80 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 20 paket programı kullanılacak. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilecek. Çalışma grupları arasındaki farkın tespitinde parametrik verilerin analizi için Bağımsız Örneklem T Testi, non parametrik verilerin analizi için ise Mann-Whitney U Testi kullanılacak. Grup içi karşılaştırmalarda tekrarlayan ölçümlerin analizi ANOVA ile, kategorik verilerin analizi ki-kare testi ve t testi kullanılarak yapılacak. Test sonuçları $p < 0.05$ olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecek.

4.BULGULAR

Çalışmaya katılma kriterlerine uygun 90 hasta dahil edildi. Hastalar gruplarda 40 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı: Grup 1: İntratekal morfin uygulanan hastalar, Grup 2: Preoperatif bilateral transversalis fasya plan bloğu uygulanan hastalar. Her iki grupta da yapılan uygulamalar başarılı oldu, çalışma dışı bırakılan hasta olmadı. Her iki grupta 40 hasta olmak üzere toplam 80 hastanın verileri analiz edildi. Hasta kaydı için Konsolide Raporlama Çalışmaları Standartları (CONSORT) kontrol listesi kullanıldı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Konsolide Raporlama Çalışmaları Standartları (CONSORT) Akış Diyagramı

4.1. Hastaların Demografik Verileri

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri ve operasyon süreleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Olgulara ait demografik özellikler incelendiğinde; yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Diğer yandan hastaların ASA sınıflaması, cerrahi süresi ve anestezi süresi açısından gruplar arasında istatiksel olarak yine anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4.1. Demografik Veriler ve Operasyon Süreleri

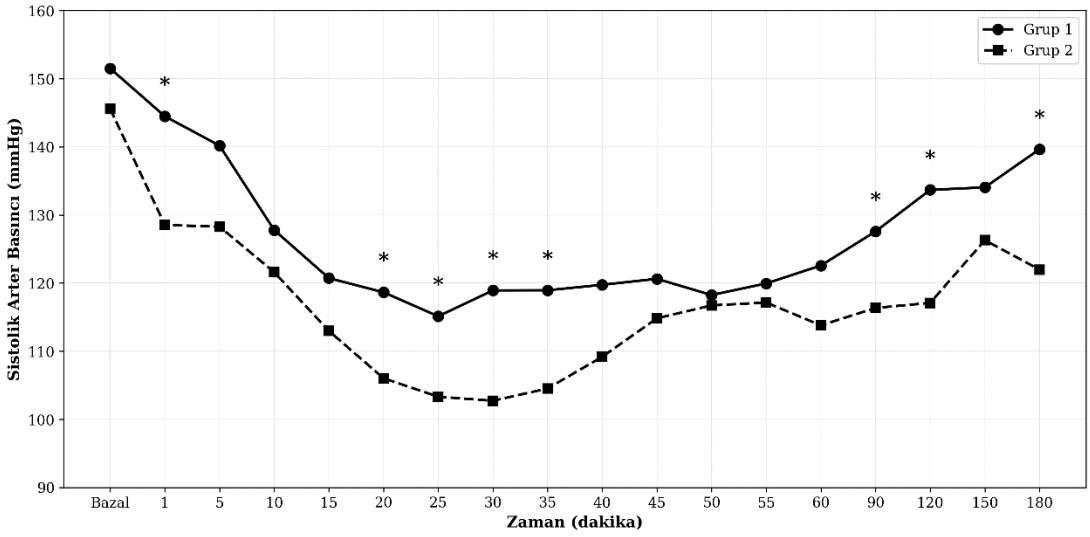
	Grup 1 (n = 40)	**Grup 2 (n = 40)**	**p değeri**
Yaş (yıl)	46.47 ± 8.15	45.12 ± 8.11	0,460
Vücut Ağırlığı (kg)	75.02 ± 8.65	74.67 ± 11.85	0,880
Boy (cm)	163.47 ± 3.95	162.70 ± 4.32	0,406
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	27.91 ± 3.19	28.20 ± 4.30	0,741
ASA (ASA-I/ASA-II) n	28/12	27/13	0,809
Anestezi Süresi (dk)	155,05 ± 50,42	144,00 ± 32,58	0,577
Cerrahi Süresi (dk)	130,80 ± 49,15	117,37 ± 33,75	0,303

Değerler ortalama ± standart sapma veya n olarak sunulmuştur.
Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu

Tablo 4.2. Operasyon Süresince Sistolik Arter Basıncında Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Zaman (dk)	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
Bazal	151,50 ± 22,02	145,55 ± 27,03	0,284
1.	144,48 ± 22,87	128,53 ± 25,93	*0,005**
5.	140,18 ± 28,54	128,28 ± 28,74	0,067
10.	127,78 ± 27,42	121,60 ± 29,13	0,332
15.	120,73 ± 26,87	112,98 ± 26,41	0,197
20.	118,65 ± 28,51	106,03 ± 17,90	*0,021**
25.	115,13 ± 28,22	103,33 ± 15,80	*0,024**
30.	118,93 ± 27,18	102,73 ± 17,87	*0,002**
35.	118,95 ± 27,10	104,53 ± 20,64	*0,009**
40.	119,75 ± 28,00	109,18 ± 24,18	0,074
45.	120,63 ± 27,66	114,83 ± 25,34	0,311
50.	118,25 ± 22,81	116,73 ± 30,15	0,799
55.	119,95 ± 24,37	117,15 ± 28,91	0,641
60.	122,58 ± 22,68	113,80 ± 24,16	0,098
90.	127,58 ± 22,48	116,35 ± 21,36	*0,025**
120.	133,68 ± 25,71	117,10 ± 21,61	*0,003**
150.	134,05 ± 25,06	126,30 ± 27,38	0,191
180.	139,65 ± 27,37	121,98 ± 23,82	*0,003**

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. *p<0.05
Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu



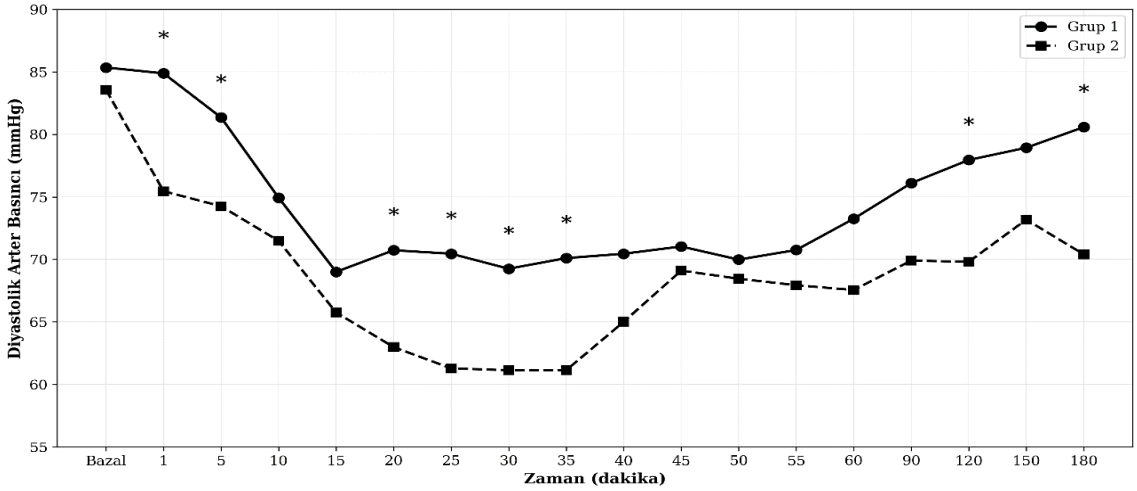
Şekil 4.2. Operasyon Süresince Sistolik Arter Basıncı Değerlerinde Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 4.2 ve Şekil 4.2'de hastaların operasyon süresince sistolik arter basıncında oluşan değişiklikler verildi. Gruplar arasında bazal değer, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 40.dk, 45.dk, 50.dk, 55.dk, 60.dk ve 150.dk arasında sistolik arter basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi (p>0.05). Öte yandan 1, 20, 25, 30, 35, 90, 120 ve 180. dakikalardaki sistolik arteriyel basınçların Grup 2'de Grup 1'e göre daha düşük olduğu gözlendi. (Sırasıyla p=*0,005*, p=*0,021*, p=*0,024*, p=*0,002*, p=*0,009*, p=*0,025*, p=*0,003*, p=*0,003*)

Tablo 4.3. Operasyonda diyastolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

Zaman (dk)	**Grup 1 (n=40)**	**Grup 2 (n=40)**	**p değeri**
Bazal	85,35 ± 11,07	83,55 ± 13,46	0,516
1.	84,88 ± 11,69	75,45 ± 14,75	*0,002**
5.	81,35 ± 15,68	74,25 ± 14,96	*0,042**
10.	74,93 ± 18,13	71,48 ± 16,45	0,376
15.	69,00 ± 14,40	65,75 ± 14,19	0,313
20.	70,73 ± 17,00	62,98 ± 12,23	*0,022**
25.	70,45 ± 17,93	61,28 ± 11,60	*0,008**
30.	69,25 ± 18,10	61,13 ± 13,14	*0,025**
35.	70,10 ± 18,23	61,13 ± 14,85	*0,018**
40.	70,45 ± 19,46	65,00 ± 15,98	0,175
45.	71,03 ± 17,19	69,10 ± 15,53	0,601
50.	69,98 ± 14,63	68,45 ± 19,95	0,698
55.	70,75 ± 12,92	67,93 ± 21,17	0,474
60.	73,25 ± 14,54	67,55 ± 18,39	0,128
90.	76,10 ± 14,44	69,90 ± 13,40	0,050
120.	77,95 ± 14,22	69,80 ± 11,97	*0,007**
150.	78,93 ± 14,48	73,18 ± 16,28	0,099
180.	80,58 ± 15,52	70,40 ± 14,35	*0,003**

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. *p<0.05
Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu



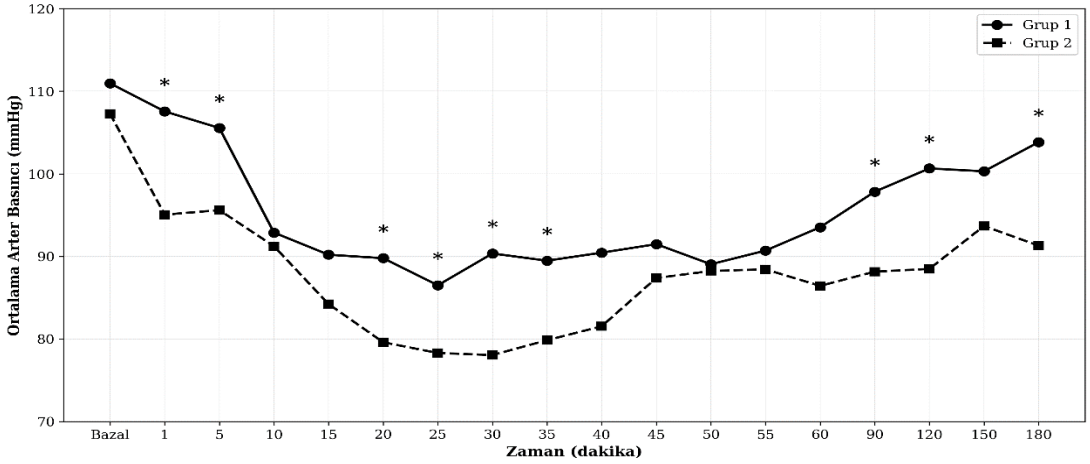
Şekil 4.3. Operasyon süresince diyastolik arter basıncında oluşan değişikliklerin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 4.3 ve Şekil 4.3'de hastaların operasyon süresince diyastolik arter basıncında oluşan değişiklikler verildi. Gruplar arasında bazal değer, 10.dk, 15.dk, 40.dk, 45.dk, 50.dk, 55.dk, 60.dk, 90.dk ve 150.dk arasında diyastolik arter basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi (p>0.05). Öte yandan 1, 5, 20, 25, 30, 35, 120 ve 180. dakikalardaki diyastolik arteriyel basınçların Grup 2'de Grup 1'e göre daha düşük olduğu gözlendi. (sırası ile p=0,002, p=0,042, p=0,022, p=0,008, p=0,025, p=0,018, p=0,007, p=0,003)

Tablo 4.4. Operasyon Süresince Ortalama Arter Basıncında Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Zaman (dk)	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
Bazal	110,95 ± 13,76	107,25 ± 16,52	0,280
1.	107,55 ± 14,74	95,05 ± 19,82	*0,002**
5.	105,55 ± 20,67	95,60 ± 20,01	*0,032**
10.	92,88 ± 19,15	91,23 ± 20,18	0,709
15.	90,20 ± 18,82	84,23 ± 17,69	0,148
20.	89,78 ± 19,13	79,60 ± 15,31	*0,010**
25.	86,50 ± 20,60	78,30 ± 12,97	*0,036**
30.	90,35 ± 20,61	78,05 ± 13,96	*0,003**
35.	89,48 ± 20,78	79,85 ± 16,53	*0,025**
40.	90,45 ± 21,51	81,53 ± 18,93	0,052
45.	91,48 ± 20,07	87,38 ± 18,88	0,350
50.	89,05 ± 16,83	88,23 ± 22,16	0,852
55.	90,70 ± 16,20	88,43 ± 22,74	0,608
60.	93,53 ± 17,36	86,43 ± 19,17	0,087
90.	97,83 ± 17,12	88,15 ± 15,65	*0,010**
120.	100,65 ± 17,49	88,48 ± 15,36	*0,001**
150.	100,30 ± 16,56	93,68 ± 18,58	0,096
180.	103,83 ± 19,45	91,30 ± 16,25	*0,003**

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. *p<0.05
Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu



Şekil 4.4. Operasyon Süresince Ortalama Arteriyel Basınç Değerlerinde Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

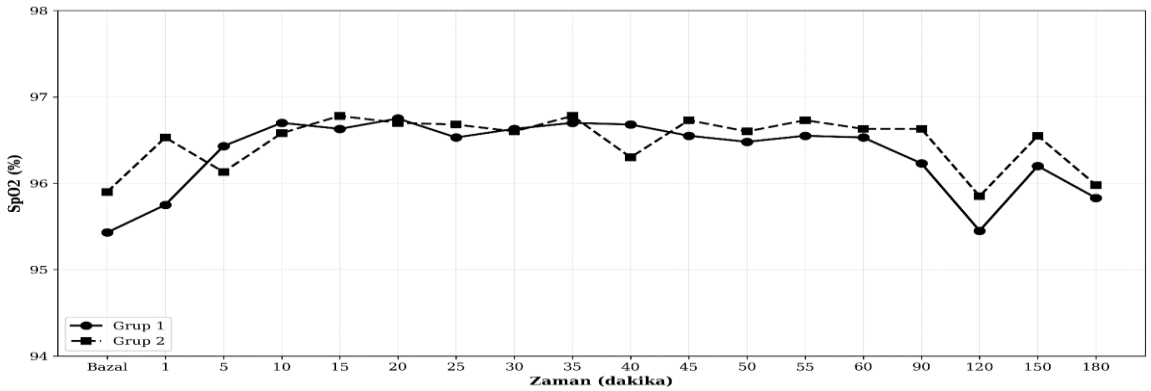
Tablo 4.4 ve şekil 4.4'de hastaların operasyon süresince ortalama arter basıncında oluşan değişiklikler verildi. Gruplar arasında bazal değer, 10.dk, 15.dk, 40.dk, 45.dk, 50.dk, 55.dk, 60.dk ve 150.dk arasında ortalama arteriyel kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi (p>0.05).

1, 5, 20, 25, 30, 35, 90, 120 ve 180. dakikalardaki ortalama arteriyel basınçlara bakıldığında Grup 2'nin Grup 1'e göre daha düşük olduğu gözlendi (sırasıyla p=0,002, p=0,032, p=0,010, p=0,036, p=0,003, p=0,025, p=0,010, p=0,001, p=0,003).

Tablo 4.5. Operasyon Süresince SpO2 Değerlerinde Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Zaman (dk)	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
Bazal	95,43 ± 1,69	95,90 ± 2,01	0,257
1.	95,75 ± 2,18	96,53 ± 1,67	0,079
5.	96,43 ± 1,90	96,13 ± 1,63	0,452
10.	96,70 ± 1,68	96,58 ± 1,63	0,737
15.	96,63 ± 1,73	96,78 ± 1,71	0,699
20.	96,75 ± 1,64	96,70 ± 1,53	0,889
25.	96,53 ± 1,69	96,68 ± 1,47	0,674
30.	96,63 ± 1,53	96,60 ± 1,37	0,939
35.	96,70 ± 1,69	96,78 ± 1,12	0,816
40.	96,68 ± 1,63	96,30 ± 1,69	0,318
45.	96,55 ± 1,60	96,73 ± 1,06	0,566
50.	96,48 ± 1,69	96,60 ± 1,21	0,706
55.	96,55 ± 1,43	96,73 ± 1,10	0,543
60.	96,53 ± 1,60	96,63 ± 1,12	0,747
90.	96,23 ± 1,54	96,63 ± 0,97	0,170
120.	93,83 ± 13,65	96,68 ± 0,97	0,192
150.	96,20 ± 1,47	96,55 ± 0,95	0,211
180.	95,83 ± 1,23	95,98 ± 1,05	0,561

Tüm değerler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur.
Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu



Şekil 4.5. Operasyon Süresince SpO2 Değerlerinde Oluşan Değişikliklerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Tablo 4.5 ve şekil 4.5'de hastaların operasyon süresince oluşan SpO2 değerlerinde değişiklikler verildi. Gruplar arasında SpO2 değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi (p>0.05).

Tablo 4.6. Postoperatif İstirahat Ağrı Skorlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=40)	**Grup 2 (n=40)**	**p değeri**
2. Saat	1,18 ± 1,19	2,65 ± 1,80	*0,000**
4. Saat	1,30 ± 1,09	2,30 ± 1,43	*0,001**
6. Saat	1,18 ± 0,81	2,10 ± 1,41	*0,001**
12. Saat	1,00 ± 0,78	1,83 ± 1,33	*0,001**
24. Saat	1,05 ± 0,87	1,58 ± 0,81	*0,007**

Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu, *p<0.05

Hastaların postoperatif istirahat ağrı skorları değerlendirilmesinde 2,4,6,12,24. saatlerdeki skorların tamamında Grup 2'nin ağrı skoru Grup 1'e göre yüksek tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir(p<0,05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.7. Postoperatif Hareketle Ağrı Skorlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=40)	**Grup 2 (n=40)**	**p değeri**
2. Saat	2,05 ± 1,73	3,58 ± 1,99	*0,000**
4. Saat	2,13 ± 1,39	3,45 ± 1,53	*0,000**
6. Saat	1,95 ± 1,03	3,13 ± 1,50	*0,000**
12. Saat	1,88 ± 0,99	2,85 ± 1,44	*0,001**
24. Saat	2,10 ± 1,08	2,60 ± 0,95	*0,031**

Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu, *p<0.05

Hastaların postoperatif hareketle ağrı skorları değerlendirilmesinde 2,4,6,12,24. saatlerdeki skorların tamamında Grup 2'nin ağrı skoru Grup 1'e göre yüksek tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir(p<0,05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Postoperatif Opioid Tüketimlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Zaman	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
2. Saat (mg)	2,40 ± 2,03	2,95 ± 2,60	0,416
4. Saat (mg)	2,20 ± 2,63	3,55 ± 3,28	0,020*
6. Saat (mg)	1,50 ± 2,85	3,00 ± 3,29	0,005*
12. Saat (mg)	1,15 ± 1,86	2,45 ± 2,73	0,011*
24. Saat (mg)	1,60 ± 2,22	3,50 ± 3,41	0,004*
24 saat toplam opioid tüketimi (mg)	8,85 ± 7,90	15,45 ± 10,61	*0,001**

Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu , *p<0.05

Grupların postoperatif 2,4,6,12 ve 24. saatteki opioid tüketimleri değerlendirildiğinde Grup 2'nin opioid tüketim miktarlarının yüksek olduğu, 4, 6, 12 ve 24. saatlerdeki opioid tüketiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Grupların postoperatif 24 saatteki toplam opioid tüketimi karşılaştırıldığında Grup 2'de daha yüksek olduğu görülmüş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05) (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. İlk analjezik zamanı ve 24 saatteki maksimum ağrı skorunun gruplara göre karşılaştırılması

	Grup 1 (n=40)	Grup 2 (n=40)	p değeri
24 saattaki maksimum ağrı skoru	2,90 ± 1,35	4,18 ± 1,76	*0,001**
İlk analjezik zamanı (dk)	109,88±68,52	101,88±40,72	0,528

Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu , *p<0.05

Grupların 24 saatteki maksimum ağrı skoru karşılaştırılmasında Grup 2'nin ağrı skoru daha yüksek olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,05). Grupların ilk analjezik gereksinim zamanının karşılaştırılmasında ise Grup 2'nin ilk analjezik ihtiyaç zamanı daha erken olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.10. Grupların, bulantı/ kusma, kaşıntı, sedasyon ve kurtarma analjezisi ihtiyacı açısından karşılaştırılması

	Grup1 (n=40)	**Grup 2 (n=40)**	**p değeri**
Bulantı/Kusma n (%)	20 (%50)	21 (%50)	0,823
Kaşıntı n (%)	11 (%27,5)	2 (%5)	0,006*
Sedasyon n (%)	7 (%17,5)	19 (%47,5)	0,004*
Kurtarma Analjezisi ihtiyacı (%)	10 (%25)	23 (%57,5)	0,003*

Tüm Veriler Komplikasyon Görülen Hasta Sayısı ve % olarak gösterildi. *p<0.05
Grup1: İntratekal morfin Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu.

Hastalar değerlendirildiğinde bulantı/kusma açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,823). Gruplar arasında kaşıntı açısından Grup 2 lehine anlamlı fark bulunmuştur (p=0,006). Gruplar arasında sedasyon açısından Grup 1 lehine anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,004). Gruplar arasında Grup 1 lehine kurtarma analjezisi ihtiyacı açısından anlamlı fark mevcuttur (p=0,003) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Hasta Memnuniyet Skalasının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Hasta Memnuniyet Skalası				**p değeri**
	Hiç memnun değil	Memnun değil	Memnun	Çok memnun	
Grup 1 (n=40)	0	0	6	34	*0,007**
Grup 2 (n=40)	4	3	12	21	

Grup1: İntratekal morfin, Grup 2 = Transversalis Fasya Plan Bloğu . *p<0.05

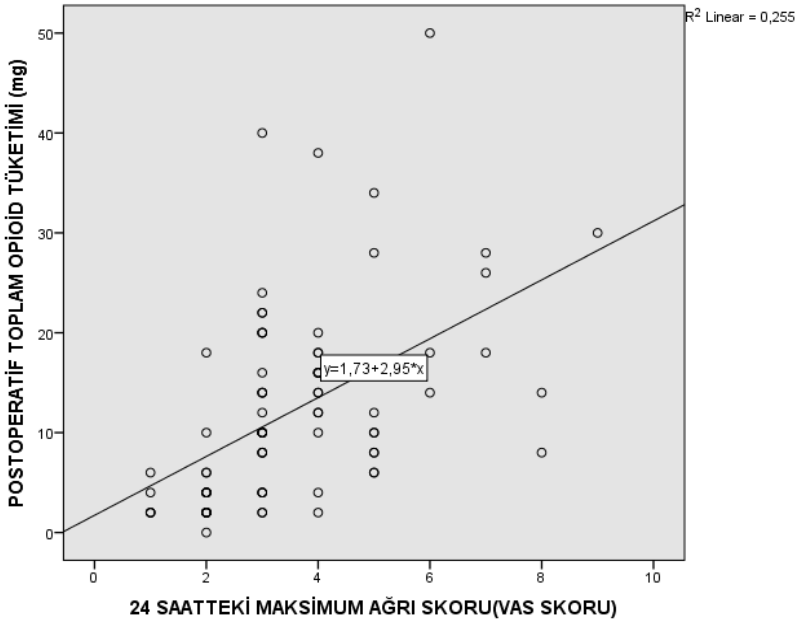
Gruplar arasında hasta memnuniyet skalası değerlendirmesinde Grup 1'deki hastaların daha memnun olduğu tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur(p<0,05) (Tablo 4.11)

Tablo 4.12. Ağrı Skoru ile Toplam Opioid Tüketimi ve İlk Analjezik Zamanı Arasındaki Korelasyon

	Postoperatif Toplam Opioid Tüketimi	**İlk Analjezik Zamanı**
24 Saatteki Maksimum Ağrı Skoru	r = 0,505 p = 0,000	r = -0,403 p = 0,000



Şekil 4.6. İlk analjezik zamanı ile 24 saattaki maksimum ağrı skoru korelasyonunun şekil olarak gösterimi



Şekil 4.7. Postoperatif toplam opioid miktarı ile 24 saattaki maksimum ağrı skoru korelasyonunun şekil olarak gösterimi

Hastaların 24 saatlik maksimum ağrı skoru ile postoperatif toplam opioid tüketimi ve ilk analjezik zamanı arasında yapılan korelasyon testinde postoperatif toplam opioid tüketimi miktarı ile 24 saatlik maksimum ağrı skoru arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon tespit edilmiş olup (r=0,505), ilk analjezik zamanı ile 24 saatlik maksimum ağrı skoru arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir(r=-0,403) ($p<0,05$) (Tablo 4.12).

5.TARTIŞMA

Bu prospektif, randomize klinik çalışmada, elektif şartlarda abdominal histerektomi ameliyatı yapılan hastalara uygulanan iki farklı analjezi yöntemi olan preoperatif tek doz ITM ile ultrason eşliğinde bilateral TFP blok uygulamalarının postoperatif dönemde opioid tüketimi üzerine olan etkileri karşılaştırıldı. Preoperatif ITM uygulanan hastalarda TFP blok yapılan hastalara göre postoperatif ilk 24 saatte toplam opioid tüketiminin istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu gözlendi. Aynı zamanda, ITM uygulanan hastalarda, daha düşük postoperatif istirahat/hareket halindeki VAS skorları, daha yüksek hasta memnuniyeti ve daha az kurtarma analjezisine ihtiyaç olduğu izlendi. Bu bulgular literatürdeki pek çok çalışma ile uyumludur. Bang ve ark. (95) tarafından 2023 yılında jinekolojik malignite cerrahisi geçiren hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmada, 200 μg intratekal morfin uygulanan grupta ilk 24 saatteki IV opioid tüketiminin kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğu bulunmuştur. Ashoor ve ark. (96) tarafından 2025 yılında yayınlanan güncel çalışmada ise, total abdominal histerektomi geçiren hastalarda 300 μg intratekal morfinin bilateral erector spina plan bloğundan postoperatif opioid tüketimini azaltma açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Madrid Díaz ve ark. (97) tarafından yapılan derlemede intratekal morfinin histerektomi sonrası ağrı skorlarını 72 saate kadar azalttığı, opioid kullanımını düşürdüğü ve hasta memnuniyetini artırdığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda intratekal morfin grubunda postoperatif ilk 24 saatteki opioid tüketimi 8,85±7,90 mg iken, transversalis fasya plan bloğu grubunda 15,45±10,61 mg olarak bulundu ($p<0,001$). Gruplar arası mutlak fark 6,6 mg'dır. Laigaard ve ark. (98) 570 randomize kontrollü çalışmayı içeren sistematik derlemelerinde, postoperatif morfin tüketimi için minimal klinik önemli fark (MCID) eşiğini 10 mg (IQR: 6.8-14.5 mg) olarak bildirmişlerdir. Bizim bulgumuz bu aralığın alt sınırına yakın olmakla beraber Laigaard ve ark. çalışmasındaki MCID eşiğinin altında kalmaktadır. Ancak, Karlsen ve ark. (99) yaptıkları çalışmada, yaşlı ve ASA 2 hastalarda MCID eşiği 5 mg olarak önerilmiştir. Bu eşik değere göre değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki 6,6 mg'lık fark klinik olarak anlamlı kabul edilebilir.

TFP bloğunun etki mekanizması periferal ve segmentaldir; T10-L1 dermatom seviyelerinde karın duvarının anterolateral kısmının duyusunu bloke ederek esas olarak somatik ağrı bileşenini hedefler. Hebbard tarafından 2009 yılında ilk kez tanımlanan bu blok, transversalis fasya düzlemine lokal anestezik enjeksiyonu ile gerçekleştirilir ve teorik olarak T12 ve L1 spinal sinirlerini hedefleyerek inguinal bölge cerrahileri için analjezi sağlamayı amaçlar (6). Ancak, çalışmamızda TFP grubunun daha yüksek ağrı skorları ve opioid tüketimi, bu tekniğin visseral ağrı bileşenini yeterince kontrol edememesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızın bulgularından biri nöroaksiyel bir teknik olan intratekal morfinin, periferik bir plan bloğu olan TFP'ye kıyasla üstün analjezik etkinlik göstermesidir. Benzer bir çalışmada, Kanazi ve ark. (100) elektif sezaryen ameliyatı geçiren hastalarda subaraknoid morfinin transversus abdominis düzlem bloğundan daha uzun süreli ve üstün analjezi sağlayacağı hipotezini test etmişler. Prospektif, çift kör planladıkları çalışmada, 57 hastayı subaraknoid morfin veya postoperatif TAP bloğu olarak randomize etmişler. Ameliyat bitiminden sonraki ilk analjezik isteğine kadar geçen sürenin subaraknoid morfin verilen grupta daha uzun olduğunu, postoperatif opioid ihtiyacının subaraknoid morfin verilen grupta daha az olduğunu, postoperatif ilk 4 saat boyunca istirahatte ve hareket halindeki visseral ağrı skorlarının subaraknoid morfin verilen grupta daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir. Nair ve ark. (101) tarafından yapılan bir meta-analizde, TFP bloğunun iliak krest kemik grefti, inguinal herni onarımı, sezaryen ve apendektomi gibi çeşitli alt abdominal cerrahilerde postoperatif analjezi sağlamak için kullanıldığı belirtilmiştir. Bu derlemede 12. saatte TFP bloğu uygulanan grupta hareketle ölçülen ağrı skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak, bu çalışmalardaki hastaların çoğu sezaryen ameliyatı geçiren hastalar olup, visseral ağrı bileşeni daha sınırlı olan ameliyatlardır. Abdominal histerektomide ise, uterin manipülasyon, ligament traksiyonu ve organ rezeksiyonu gibi işlemler güçlü bir visseral ağrı komponenti oluşturmaktadır.

Serifsoy ve ark. (102) sezaryen hastalarında yaptıkları prospektif, randomize, kontrollü çalışmada, bilateral TFP bloğunun multimodal analjeziye eklendiğinde ilk 24 saatlik analjezi ihtiyacını anlamlı derecede azalttığını ve analjezi kalitesini

artırdığını göstermiştir. Benzer şekilde, Pınarbaşı ve ark. (5) ise yakın zamanda yapılan bir çalışmada, sezaryen sonrası iyileşmede TFP bloğu ile TAP bloğu karşılaştırılmış ve her iki bloğun da etkili analjezi sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar, TFP bloğunun alt abdominal cerrahilerde etkili bir analjezi yöntemi olabileceğini desteklemekle birlikte, çalışmamızdaki gibi visseral ağrı bileşeni yüksek olan prosedürlerde sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Fasyal plan bloklarının genel bir limitasyonu, lokal anestezik maddenin doğrudan sinirlerin yanında olmayabileceği ve bazı somatosensoriyel lifleri kaçırılabileceğidir. Visseral lifler ise, birçok intraabdominal prosedür için önemli bir hedef olmasına rağmen, tamamen korunabilir. Black ve ark. (103), fasyal plan bloklarının karmaşık fasya yapısı ve anatomik varyasyonlar nedeniyle tutarsız analjezi sağlayabileceğini, bu durumun lokal anestezik yayılımını ve somatik ile sempatik sinirlerin fasyal planlar içindeki değişken seyrini etkileyebileceğini belirtmişlerdir.

Boezaart ve ark. (29) tarafından yapılan bir derlemede, visseral ve somatik ağrının anatomik ve klinik farklılıkları detaylı olarak ele alınmış ve intraabdominal prosedürlerde visseral ağrı kontrolünün önemi vurgulanmıştır. TAP bloğu gibi abdominal duvar bloklarının temel limitasyonu olan bu durum, TFP bloğu için de geçerlidir. Chin ve ark. (91) tarafından yapılan derlemede, abdominal duvar bloklarının karın duvarı insizyonundan kaynaklanan somatik ağrıyı etkili bir şekilde kontrol edebildiği, ancak visseral manipülasyondan kaynaklanan ağrı için ek analjezik yöntemlere ihtiyaç duyulabileceği belirtilmiştir. Bu durum, visseral ağrı bileşeni de olan abdominal cerrahilerde, santral etki mekanizmasının daha kapsamlı bir analjezi sağlamadaki avantajını işaret etmektedir. Çalışmamızda ITM grubundaki daha düşük opioid tüketimi, intratekal opioidlerin güçlü ve uzun süreli santral etkisi ile açıklanabilir. İntratekal morfin, doğrudan beyin omurilik sıvısına verilerek spinal korddaki posterior hornda bulunan μ-opioid reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Bu durum, ağrı iletiminden sorumlu P maddesi ve glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımını presinaptik olarak inhibe eder böylece güçlü ve uzun süreli bir analjezi sağlar (82,83). Literatürde, abdominal cerrahilerde doğrudan TFP blok ile intratekal morfinin analjezik etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Ancak TFP bloğun bir TAP blok varyantı olduğunu göz önüne alacak olursak literatürde özellikle

sezaryen operasyonlarında yapılan çalışmalar mevcuttur. Örneğin Huang ve ark. (104), 660 hastanın dahil edildiği 7 çalışmanın sonuçlarını analiz etmişler, sezaryen operasyonlarında ITM'nin, TAP bloğuna kıyasla opioid kullanım miktarını azalttığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar da santral etkili tekniklerin periferik bloklardan daha kapsamlı analjezi sağladığı bulgumuzu desteklemektedir.

Çalışmamızda İTM grubu, postoperatif tüm zaman dilimlerinde (2, 4, 6, 12 ve 24. saatler) hem istirahat hem de hareket halinde anlamlı derecede düşük VAS skorları göstermiştir. Genel kabul görmüş kriterlere göre VAS ≤3 yeterli analjezi olarak değerlendirilir. Çalışmamızda İTM grubunda tüm ölçüm zamanlarında ortalama VAS skorları bu eşiğin altında kalmıştır, bu da klinik olarak tatmin edici bir ağrı kontrolünü işaret etmektedir. Buna karşılık, TFP grubunda özellikle erken postoperatif dönemde (2-6. saatler) hareket halindeki VAS skorları 3 ile 4 aralığında seyretmiştir ki bu değerler hafif-orta şiddette ağrıyı yansıtmaktadır. Literatüre bakıldığında 2024 yılında yayınlanan Diaz ve ark. (97) yaptığı derlemede intratekal morfin (ITM) uygulamasının genel anestezi ile kombine edilmesinin histerektomi sonrası postoperatif ağrı kontrolünde önemli faydalar sağladığını göstermektedir. Çalışmada analiz edilen beş araştırmada toplam 993 hasta değerlendirilmiş olup, tüm çalışmalarda ITM'nin genel anestezi ile kombine kullanımının histerektomi sonrası postoperatif ağrıyı anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur. Bu etki, cerrahinin laparotomi, laparoskopi veya vajinal yaklaşımlarla yapılmasından bağımsız olarak gözlenmiştir. Analjezi ilk 72 saatlik postoperatif dönemde bile devam etmiştir. Ayrıca, ITM kullanımının hastanede kalış süresince opioid tüketimini önemli ölçüde azalttığı ve hastaların ağrı kontrolünden memnuniyetini artırdığı saptanmıştır. Bu bulgular da bizim çalışma sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

İlginç bir bulgu da TFP grubunda intraoperatif dönemde 1., 20., 25., 30., 35., 90., 120. ve 180. dakikalarda sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarının ITM grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olmasıdır. Bu durum, TFP bloğunun sağladığı preemptif analjezinin, genel anestezi altında daha stabil bir hemodinamik seyir sağlayarak cerrahi stres yanıtına bağlı sempatik aktivasyonu azaltmış olabileceğini düşündürmektedir. Karaman ve ark. (105) çalışmasında da benzer bulgular elde edilmiş, ancak bu çalışmada intratekal morfin grubunda postoperatif

dönemde kalp hızı ve ortalama arter basıncı değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda intratekal morfinin geç başlangıçlı etkisi, bu erken dönemdeki hemodinamik farkı açıklayabilir. Ancak, bu hemodinamik stabilizasyonun postoperatif ağrı kontrolüne anlamlı bir katkısı olmamıştır çünkü TFP grubunda postoperatif ağrı skorları ve opioid tüketimi daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, TFP grubunda kurtarma analjezisi ihtiyacının İTM grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olması önemli bir bulgudur. Bu bulgu, TFP bloğunun visseral ağrı üzerindeki etkisinin daha düşük olmasıyla açıklanabilir. McDonnell ve ark. (106) orta hat insizyonla kalın bağırsak rezeksiyonu için abdominal cerrahi geçiren hastalarda TAP bloğun postoperatif 24 saatteki analjezik etkinliğini değerlendirmişler. TAP bloğu uygulanan hastaların tamamının postoperatif dönemde kurtarma analjezisine ihtiyaç duyduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışma periferik abdominal duvar bloklarının tek başına bu tür majör cerrahilerde yetersiz kalabileceğini işaret etmektedir ve çalışmamızdaki TFP grubunda gözlemlenen yüksek kurtarma analjezisi ihtiyacını açıklamaktadır.

Mishriky ve ark. (107) sezaryen doğum sonrası analjeziyi iyileştirmede TAP bloğunun etkinliğini değerlendirdikleri bir metaanalizde, sezaryen sonrası TAP bloğu uygulanan hastalarda, intratekal morfin uygulanan gruba kıyasla ek analjezik ihtiyacının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, TFP bloğunun etki süresinin (tipik olarak 8-12 saat) intratekal morfinin etki süresinden (18-24 saat) daha kısa olması ve visseral ağrıyı bloke edememesi ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda, İTM grubunda ilk analjezik ihtiyaç zamanının daha geç olması ve 24 saatlik maksimum ağrı skorunun daha düşük olması, intratekal morfinin uzun süreli ve güçlü analjezik etkisini doğrulamaktadır. Hein ve ark. (108) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada, düşük doz intratekal morfinin (100 mcg) histerektomi sonrası ağrı üzerindeki etkileri araştırılmış ve intratekal morfinin postoperatif ağrı skorlarını anlamlı derecede azalttığı, opioid tüketimini düşürdüğü ve hasta memnuniyetini artırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda kullandığımız 200 mcg doz, bu çalışmaya göre daha yüksek olmakla birlikte, literatürde önerilen güvenli doz aralığındadır ve daha uzun süreli analjezi sağlamaktadır.

Yan etki profili açısından bakıldığında çalışma protokolümüzde titiz bir postoperatif monitorizasyon uygulanmış ve hiçbir hastada tedavi gerektirecek düzeyde solunum depresyonu (RR <8/dk veya SpO2 <%90) gelişmemiştir. El-Boghdadly ve ark. (109) tarafından yapılan meta-analizde, intratekal morfinin non-obstetrik cerrahide sedasyon veya hipoksemi oranlarını artırmadığı, ancak respiratuar depresyon riskinde hafif bir artış yapabileceği bildirilmiştir. Ancak literatüre bakıldığında 150-300 mcg gibi düşük doz intratekal morfinin, uygun postoperatif monitorizasyon altında güvenli bir profil sergilediği gözlenmektedir. Bizim bulgularımızdaki 200 mcg dozundaki intratekal morfinin hem intraoperatif hem de postoperatif dönemde solunum depresyonu açısından güvenli bir profil sergilediği sonucu da güncel literatür ile uyumludur. Yine de intratekal morfin sonrası respiratuar depresyon en sık 6-18 saat sonra ortaya çıkabildiğinden, ilk 24 saat boyunca solunum parametrelerinin yakın takibi esastır (110).

Çalışmamızda İTM grubunda sadece postoperatif 2. saatte kaşıntı insidansı TFP grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu, morfinin santral olarak mast hücre degranülasyonu ve mu-reseptör aktivasyonu üzerinden tetiklediği, iyi tanımlanmış bir yan etkidir (105). Önemli olan, çalışmamızda kaşıntının çoğunlukla hafif düzeyde olması ve antihistaminik tedavi gerektirmemesidir. 2020 yılında Carpi ve ark. (111) tarafından yapılan bir çalışmada, intratekal morfin sonrası kaşıntı insidansı %60-80 olarak bildirilmiş ancak çoğunlukla hafif ve kendini sınırlayan özellikte olduğu vurgulanmıştır. Bizim daha düşük olan kaşıntı insidansımız (%20) etkin multimodal analjezi protokolümüz sayesinde hastaların sistemik opioide daha az ihtiyaç duyması ile açıklanabilir.

Bakılan SpO2 değerlerinde, İTM kullanılan grupla TFP bloğu yapılan grup arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir.

Çalışmamızda, intratekal morfin ve TFP bloğu grupları arasında bulantı-kusma, idrar retansiyonu ve sedasyon açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu bulgu, El-Boghdadly ve ark. (112) tarafından yapılan meta-analiz bulgularıyla tam olarak örtüşmemektedir. Bu meta-analizde, İTM kullanımına kıyasla TAP bloğu uygulanan hastalarda bu yan etkilerin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak, bu

tutarsızlık, çalışmamızın temel bulguları ışığında mantıklı bir açıklama bulmaktadır. İTM grubundaki toplam opioid tüketiminin belirgin şekilde daha düşük olması, sistemik dolaşıma geçen ve yan etkilerden sorumlu olan opioid miktarını da kritik düzeyde azaltmış olabilir. Dolayısıyla, İTM'nin sağladığı üstün analjezi, hastaların HKA cihazından ek opioid talep etme ihtiyacını azaltmış, sistemik opioid yan etkilerinin ortaya çıkma olasılığını TFP bloğu grubuyla benzer bir düzeye çekmiş olabilir. Bu durum, etkin bir multimodal analjezi rejimi içinde, düşük doz intratekal morfinin sağladığı opioid tasarrufunun, yan etki profilini iyileştirici bir avantaja dönüştürebileceğini düşündürmektedir. Fares ve ark. (113) major abdominal kanser cerrahisinde yüksek doz intratekal morfinin etkinliğinin araştırmışlar, uygun dozda intratekal morfinin etkili analjezi sağladığını, solunum depresyonu ve sedasyonun 1000 mcg intratekal morfin dozunda görülmediğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar, intratekal morfinin yan etki profilinin kabul edilebilir düzeyde olduğunu ve bizim kullandığımız 200 mcg dozun yan etkiler açısından güvenli aralıkta olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da standart bir multimodal analjezi protokolü uygulanmıştır. Tüm hastalara operasyon bitiminden önce 1000 mg İV parasetamol ve 400 mg ibuprofen İV uygulanmış, postoperatif dönemde bu ilaçlar düzenli aralıklarla tekrarlanmıştır. Bu yaklaşım, güncel literatürde önerilen opioid tasarrufu stratejileri ile uyumludur. Wick ve ark. (37) tarafından yapılan derlemede multimodal analjezi ile ilgili olarak yapılan 27 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları analiz edilmiş, multimodal analjezi ve opioid dışı analjezik tekniklerin postoperatif ağrı yönetimindeki yeri araştırılmıştır. Bu derlemede, parasetamol, NSAİİ'ler ve rejyonel anestezi tekniklerinin kombinasyonunun bizim çalışmamızda olduğu gibi opioid tüketimini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir.

Ramaswamy ve ark. (114) ise perioperatif bakımda opioid dışı adjuvan analjeziklerin önemini araştırdıkları derlemede, yalnızca ketamin, gabapentinoidler, intravenöz lidokain ve alfa 2 agonistlerinin opioid tasarrufunda destekleyici kanıtlara sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca bu ilaçların şiddetli akut postoperatif ağrı, akut nöropatik ağrı veya cerrahi sonrası kronik ağrı geliştirme riski en yüksek olan hastalarda kullanılmasını önermişlerdir. Optimum dozajları, tedavi süresini ve

uygulama yolunu tanımlamak için önemli ölçüde daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu da vurgulamışlardır. Benzer şekilde, Memtsoudis ve ark. (115) ise, retrospektif bir çalışma ile multimodal analjezi protokollerinin etkinliğini araştırmışlardır. Kalça (n=512,393) /diz (n=1,028,069) artroplastisi uygulanan, analjezik yöntem olarak opioid, periferik sinir bloğu, asetaminofen, steroid, gabapentin/pregabalin, steroid olmayan antiinflamatuar ilaç, siklooksijenaz-2 inhibitörleri veya ketamin uygulanan hastaları analiz etmişler. Multimodal analjezi kullanılan hastalarda postoperatif opioid tüketiminin %30-50 oranında azaldığı ve bu durumun opioid ile ilişkili yan etkilerde de belirgin azalma ile sonuçlandığını rapor etmişler ve perioperatif analjezik protokollerinde birden fazla yöntemin birlikte kullanılmasını önermişlerdir. Uyguladığımız multimodal analjezi rejiminin hastalardaki opioid tüketimini azaltması bu bilgiler ışığında olağan görülmektedir.

Çalışmamızda uygulanan HKA (hasta kontrollü analjezi) sistemi, postoperatif ağrı yönetiminde hastanın kendi ağrısını kontrol etmesine olanak tanıyan ve hasta memnuniyetini artıran bir yöntemdir. Multimodal analjezinin yeni kullanıma başladığı yıllarda, Ballantyne ve ark. (47) tarafından yapılan bir meta-analizde, 15 randomize-kontrollü çalışmanın sonuçları analiz edilmiş, HKA'nın geleneksel intramüsküler opioid uygulamalarına kıyasla daha iyi ağrı kontrolü, daha az yan etki ve daha yüksek hasta memnuniyeti sağladığı gösterilmiştir. Walder ve ark. (48) ise, HKA kullanılan 32 randomize-kontrollü çalışmanın sonuçlarını analiz etmişler, HKA yöntemi kullanımının akut postoperatif ağrı için etkin ve güvenli bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda HKA yöntemini her iki hasta grubuna uyguladık, her iki gruptaki hastalar bu yöntemden memnun olduklarını ifade ettiler.

Hasta memnuniyet skorlarının İTM lehine anlamlı şekilde yüksek olması, tartışmasız çalışmamızın en önemli klinik sonuçlarından biridir. İyi ağrı kontrolü, daha az kurtarma analjezisi ihtiyacı ve daha az opioid yan etkisi, hastaların genel memnuniyetini ve konforunu doğrudan etkilemiş görünmektedir. Nelson ve ark. (116) yayınladıkları ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) kılavuzunda, jinekolojik/onkolojik cerrahilerde postoperatif ağrı yönetiminin hasta memnuniyeti, erken mobilizasyon ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkileri vurgulanmıştır.

Kılavuzda, etkili ağrı kontrolünün ERAS protokollerinin temel taşlarından biri olduğunu ve hasta memnuniyetini artırdığı belirtilmektedir.

Çalışmamızda, 24 saatlik maksimum ağrı skoru ile postoperatif toplam opioid tüketimi arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon izlendi. Bu bulgu, yüksek ağrı skorlarının artan opioid tüketimi ile ilişkili olduğunu göstermekte ve etkili ağrı kontrolünün opioid tasarrufunda önemini vurgulamaktadır. Benzer şekilde, ilk analjezik zamanı ile 24 saatlik maksimum ağrı skoru arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon gözlendi, bu da erken ve etkili analjezinin genel ağrı deneyimini iyileştirdiğini göstermektedir.

Literatürde, abdominal cerrahilerde doğrudan TFP blok ile intratekal morfinin analjezik etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçları literatüre yeni bir katkı sağlaması açısından önemlidir.

Carver ve ark. (117) yaptıkları sistematik derlemede, major abdominal cerrahide torasik epidural blok ile sürekli fasyal plan bloklarını karşılaştırmışlar ve epidural analjezinin opioid kullanımı ve hastanede kalış süresi açısından hafif üstünlük gösterdiğini, ancak farkların küçük olduğunu ve kanıt kalitesinin düşük olduğunu bildirilmişlerdir. Bununla birlikte, ağrı skorları ve iyileşme kalitesinin her iki grupta da benzer olduğu vurgulanmıştır. Bu bulgular, fasyal plan bloklarının nöroaksiyel analjeziye alternatif olabileceğini, ancak major abdominal cerrahilerde tek başına yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. Catarci ve ark. (118) yaptıkları retrospektif çalışmada ise, abdominal histerektomide kombine spinal-genel anestezi ile sadece genel anestezi karşılaştırılmış ve kombine anestezinin postoperatif ağrı kontrolünde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Başka benzer bir çalışmada ise Massicotte ve ark. (119) abdominal histerektomi sonrası spinal anestezinin genel anesteziye kıyasla morfin ihtiyacını azalttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmalar, çalışmamızda kullanılan intratekal morfin uygulaması gibi nöraksiyel tekniklerin abdominal histerektomide etkili analjezi sağlamadaki potansiyelini destekler niteliktedir.

Koning ve ark. (120) abdominal cerrahide intratekal opioidlerin etkinliğini araştıran 2500 hastanın dahil edildiği, 40 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını analiz etmişlerdir. İntratekal morfinin abdominal cerrahilerde güçlü analjezik etki sağladığını, opioid tüketimini azalttığını ve yan etki profilinin kabul edilebilir düzeyde olduğunu rapor etmişlerdir, bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir.

Çalışmamızın bulguları, elektif abdominal histerektomi planlanan hastalarda analjezi yöntemi seçiminde önemli bilgiler sunmaktadır. İntratekal morfin, tek doz uygulama kolaylığı, uzun etki süresi ve hem somatik hem de visseral ağrıyı etkili bir şekilde kontrol etme kapasitesi ile öne çıkmaktadır. Ancak, bu tekniğin uygulanması sırasında dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar bulunmaktadır. İntratekal morfin uygulaması, spinal anestezi tekniğine benzer şekilde lomber ponksiyon gerektirir ve bu da tekniğin başarılı bir şekilde uygulanması için yeterli deneyim ve beceri gerektirir. Ayrıca, koagülopati, antikoagülan tedavi, enfeksiyon, artmış intrakraniyal basınç ve ağır kardiyak patolojiler gibi kontrendikasyonlar dikkate alınmalıdır.

TFP bloğu ise, ultrason rehberliğinde uygulanması gereken bir periferik blok tekniğidir ve öğrenmesi nispeten kolay, komplikasyon riski daha düşüktür. Ancak, çalışmamızın bulguları göstermektedir ki, visseral ağrı bileşeni yüksek olan prosedürlerde tek başına yeterli olmayabilir. Bu durumda, TFP bloğunun multimodal analjezi protokolünün bir parçası olarak kullanılması ve ek analjezik yöntemlerle desteklenmesi gerekebilir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. İlk olarak, çalışma tek bir merkezde yapılmış olup, hasta sayısı istatistiksel güç için yeterli olsa da daha geniş serilerle sonuçların doğrulanması faydalı olacaktır. İkinci olarak, TFP bloğu için standart olarak %0.25 bupivakain kullanılmıştır ve hazırlanan blok solüsyonuna herhangi bir adjuvan katılmamıştır. Deksametazon, deksmedetomidin veya epinefrin gibi adjuvan ilaçların eklenmesi, TFP bloğunun etkinlik süresini ve kalitesini değiştirebilir. Üçüncü olarak, tüm bloklar genel anestezi protokolünü takiben uygulanmıştır, bu da blokların dermatomal muayenelerinin yapılamamasına neden olmuştur.

TFP bloğunun hedefi T10-L1 dermatomlarıdır ve bloğun teknik başarısı, bu seviyelerde soğuk algılama veya iğne batması hissinde azalma ile doğrulanabilir. Bu değerlendirmenin yapılmamış olması, TFP grubunda gözlemlenen yüksek ağrı skorları ve opioid tüketiminin, bloğun anatomik olarak yetersiz kalmasından mı yoksa etkin bir şekilde uygulanmış olsa dahi visseral ağrı komponentine etkisiz kalmasından mı kaynaklandığını net bir şekilde ayırt etmemizi güçleştirmektedir.

Çalışmamızda sadece 24 saatlik takip süresi kullanılmıştır. Daha uzun süreli takip, kronik postoperatif ağrı gelişimi, hastanede kalış süresi ve uzun dönem hasta memnuniyeti gibi önemli sonuçların değerlendirilmesine olanak tanıyabilirdi.

Diğer bir limitasyon ise çalışmamızda sadece pfannenstiel insizyon ile yapılan abdominal histerektomilerin değerlendirilmiş olmasıdır. Orta hat insizyonu veya genişletilmiş insizyon gerektiren cerrahilerde sonuçlar farklı olabilir. Ayrıca, laparoskopik veya robot yardımlı histerektomilerde, visseral ağrı bileşeni ve dolayısıyla analjezi ihtiyacı farklı olabilir.

Kronik postoperatif ağrı gelişimi, günümüzde giderek daha fazla önem kazanan bir konudur. Brandsborg ve ark. (19) yılında yaptıkları prospektif çalışmada, histerektomi sonrası 4 ay boyunca devam eden ağrı için risk faktörleri araştırılmış ve preoperatif ağrı, genç yaş ve psikososyal faktörlerin kronik ağrı gelişimi için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.Gelecek çalışmalarda, farklı analjezi tekniklerinin kronik postoperatif ağrı gelişimi üzerindeki etkilerinin uzun dönem takibi yapılabilir.

TFP bloğu, intraoperatif hemodinamik stabilizasyon sağlayabilen ve multimodal analjezi protokollerinin önemli bir bileşeni olabilecek etkili bir tekniktir. Ancak, visseral ağrı bileşenini yeterince baskılayamadığı için bu hasta popülasyonunda tek başına intratekal morfinin yerini alamamaktadır. Her iki tekniğin de kendi avantajları ve sınırlılıkları bulunmaktadır ve hasta seçimi, cerrahi prosedür, hekimin deneyimi ve kurumsal imkanlar göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, elektif abdominal histerektomi ameliyatlarında, preoperatif 200 mcg intratekal morfin uygulaması, bilateral TFP bloğuna kıyasla daha üstün postoperatif analjezi sağlamakta, opioid tüketimini ve yan etkilerini anlamlı derecede azaltmakta ve hasta memnuniyetini artırmaktadır. İntratekal morfinin potansiyel solunum depresyonu riskine rağmen, düşük dozda ve yakın postoperatif monitorizasyon altında güvenle uygulanabilir.

Çalışmamızın bulguları multimodal analjezinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. İntratekal morfin gibi güçlü analjezik teknikler, uygun hasta seçimi ve titiz monitorizasyon ile kullanıldığında, postoperatif ağrı yönetiminde önemli avantajlar sağlayabilir. Ancak, hiçbir teknik tek başına mükemmel değildir ve en iyi sonuçlar, farklı analjezik yöntemlerin sinerjistik kombinasyonu ile elde edilir. Postoperatif ağrı yönetiminin sadece ağrıyı azaltmakla sınırlı olmadığı, aynı zamanda erken mobilizasyonu kolaylaştırdığı, hastanede kalış süresini kısalttığı, hasta memnuniyetini artırdığı ve potansiyel olarak kronik ağrı gelişimini önlediği unutulmamalıdır. Bu nedenle, etkili postoperatif ağrı yönetimi, kaliteli cerrahi bakımın ayrılmaz bir parçasıdır ve sürekli geliştirilmesi gereken bir alandır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Elektif abdominal histerektomi ameliyatı olan hastalarda iki farklı analjezik yöntem olan intratekal morfin ve TFP bloğunun postoperatif morfin tüketimine olan etkisine bakıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

Gruplar arasında sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında bazal değer, 5.dk, 10.dk, 15.dk, 40.dk, 45.dk, 50.dk, 55.dk, 60.dk ve 150.dk arasında sistolik arter basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Fakat 1, 20, 25, 30, 35, 90, 120 ve 180. dakikalardaki sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında Grup 2'nin Grup 1'e göre daha düşük sistolik kan basıncı değerlerine sahip olduğu gözlendi.

Gruplar arasında diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında bazal değer, 10.dk, 15.dk, 40.dk, 45.dk, 50.dk, 55.dk, 60.dk, 90.dk ve 150.dk arasında diyastolik kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Fakat 1, 5, 20, 25, 30, 35, 120 ve 180. dakikalardaki diyastolik kan basınçlarına bakıldığında Grup 2'nin Grup 1'e göre daha düşük diyastolik kan basıncı değerleri olduğu gözlendi.

Gruplar arasında ortalama arter basıncında oluşan değişiklikler karşılaştırıldığında gruplar arasında bazal değer, 10.dk, 15.dk, 40.dk, 45.dk, 50.dk, 55.dk, 60.dk ve 150.dk arasında ortalama arteriyel kan basıncı değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Fakat 1, 5, 20, 25, 30, 35, 90, 120 ve 180. dakikalardaki ortalama arteriyel basınçlara bakıldığında Grup 2'nin Grup 1'e göre ortalama arter basıncı değerlerinin daha düşük olduğu gözlendi.

Gruplar arasında hastaların operasyon süresince oluşan SpO2 değerlerinde değişiklikler karşılaştırıldığında gruplar arasında SpO2 değerleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi.

Gruplar arasında postoperatif istirahat ağrı skorları değerlendirilmesinde 2,4,6,12,24. saatlerdeki skorların tamamında Grup 2'nin ağrı skoru Grup 1'e göre yüksek tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Gruplar arasında postoperatif hareketle ağrı skorları değerlendirilmesinde 2,4,6,12,24. saatlerdeki skorların tamamında Grup 2'nin ağrı skoru Grup 1'e göre yüksek tespit edilmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Gruplar arasında postoperatif 2,4,6,12 ve 24. saatteki opioid tüketimleri değerlendirildiğinde Grup 2'nin opioid tüketim miktarlarının yüksek olduğu tespit edilmiş olup 2. saatteki opioid tüketim miktarları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Fakat 4,6,12 ve 24. Saatlerdeki opioid tüketimi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

Grupların 24 saatteki maksimum ağrı skoru karşılaştırılmasında Grup 2'nin ağrı skoru daha yüksek olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.

Grupların postoperatif toplam opioid tüketimi karşılaştırıldığında Grup 2'de postoperatif toplam opioid tüketim miktarının daha yüksek olduğu görülmüş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.

Grupların ilk analjezik gereksinimi zamanının karşılaştırılmasında ise Grup 2'de ilk analjezik ihtiyacı zamanı daha erken olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Gruplar arasında kaşıntı değerlendirildiğinde postoperatif 2. saatte Grup 1'de daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Fakat 4,6,12 ve 24. saatlerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Grupların kurtarma analjezisi değerlendirildiğinde Grup 2'nin kurtarma analjezisi ihtiyacının daha fazla olduğu tespit edilmiş olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu.

Hastaların 24 saatlik maksimum ağrı skoru ile postoperatif toplam opioid tüketimi ve ilk analjezik zamanı arasında yapılan korelasyon testinde postoperatif toplam opioid tüketimi miktarı ile 24 saatlik maksimum ağrı skoru arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon tespit edildi.

Hastaların ilk analjezik zamanı ile 24 saatlik maksimum ağrı skoru arasında negatif yönlü orta düzeyde korelasyon tespit edildi.

Araştırma sonuçları ve literatür doğrultusunda aşağıdaki öneride bulunuldu:

Elektif abdominal histerektomi operasyonu geçiren hastalarda, tek doz 200 mcg intratekal morfin uygulaması, preoperatif uygulanan TFP bloğuna kıyasla daha üstün postoperatif analjezi sağlamakta, 24 saatlik opioid tüketimini anlamlı ölçüde azaltmakta, daha düşük ağrı skorları, daha az kurtarma analjezisi ihtiyacı ve daha yüksek hasta memnuniyeti ile sonuçlanmaktadır. Yönetilebilir bir yan etki profili ile birlikte intratekal morfin bu hasta popülasyonunda etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Singh, A., & Govil, D. (2021). Hysterectomy in India: Spatial and multilevel analysis. Women's Health, 17. https://doi.org/10.1177/17455065211017068.

2. Farzi, F., Nabi, B., Mirmansouri, A., Fakoor, F., Roshan, A., Biazar, G., & Zarei, T. (2016). Postoperative Pain After Abdominal Hysterectomy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing the Effects of Tramadol and Gabapentin as Premedication. Anesthesiology and Pain Medicine, 6. https://doi.org/10.5812/aapm.32360.

3. Mj, C., & Le, M. (1984). Intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology, 61, 276-310. https://doi.org/10.1097/00000542-198409000-0000.

4. Kara, I., Apiliogullari, S., Oç, B., Celik, J., Duman, A., Çelik, Ç., & Doğan, N. (2012). The Effects of Intrathecal Morphine on Patient-Controlled Analgesia, Morphine Consumption, Postoperative Pain and Satisfaction Scores in Patients Undergoing Gynaecological Oncological Surgery. Journal of International Medical Research, 40, 666 - 672. https://doi.org/10.1177/147323001204000229.

5. Pinarbaşi A, Altiparmak B, Korkmaz Toker M, Pirinççi F, Uğur B. Ultrasound-guided transversalis fascia plane block or transversus abdominis plane block for recovery after caesarean section: A randomised clinical trial. Eur J Anaesthesiol. 2024 Oct 1;41(10):769-778. doi: 10.1097/EJA.0000000000002041. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39039833.

6. Hebbard PD. Transversalis fascia plane block, a novel ultrasound-guided abdominal wall nerve block. Can J Anaesth 2009; 56: 618-20.

7. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. Obstet Gynecol. 2013;122(2 Pt 1):233-241. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318299a6cf.

8. Sutton, C. (1997). Hysterectomy: a historical perspective. Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology, 11(1), 1-22.

9. Reich, H., DeCaprio, J., & McGlynn, F. (1989). Laparoscopic hysterectomy. Journal of Gynecologic Surgery, 5(2), 213-216.

10. Sarlos, D., Kots, L. A., & Stevanovic, N. (2010). Robotic hysterectomy versus conventional laparoscopic hysterectomy: outcome and cost analyses of a matched case-control study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 150(1), 92-96.

11. ACOG Practice Bulletin No. 96. (2008). Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Obstetrics and Gynecology, 112(2 Pt 1), 387-400.

12. AAGL position statement: route of hysterectomy to treat benign uterine disease. (2011). Journal of Minimally Invasive Gynecology, 18(1), 1-3.

13. Pfannenstiel, J. (1900). Über die Vorteile des suprasymphysären Faszienquerschnitts für die gynäkologischen Koeliotomien. Sammlung Klinischer Vorträge, Gynäkologie, 97, 1735–1756.

14. Ellis, H., & Mahadevan, V. (2013). Surgical anatomy: the Pfannenstiel incision. Journal of Perioperative Practice, 23(1-2), 25-26.

15. Franchi, M., Ghezzi, F., Benedetti-Panici, P., Melpignano, M., Fallo, L., & Bolis, P. (2001). A multicenter randomized trial of laparoscopy-assisted minilaparotomy versus open abdominal hysterectomy for the treatment of endometrial cancer. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 8(4), 441-450.

16. Brandsborg, B., Dueholm, M., Nikolajsen, L., Kehlet, H., & Jensen, T. S. (2011). A prospective study of risk factors for pain persisting 4 months after hysterectomy. The Clinical Journal of Pain, 27(3), 263-268.

17. Teeluckdharry, B., & Gilmour, D. (2013). Urinary tract injury at benign gynecologic surgery and the role of cystoscopy: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology, 122(2 Pt 1), 347-354.

18. Aarts, J. W., et al. (2015). Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, (8), CD003677.

19. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. Anesthesiology. 2007;106(5):1003-1012. https://doi.org/10.1097/01.anes.0000265161.39932.e8.

20. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology. 2013;118(4):934-944. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3.

21. Giamberardino MA, Affaitati G, Lerza R, et al. Relationship between pain symptoms and referred sensory and trophic changes in patients with gallbladder pathology. Pain. 2005;114(1-2):239-249. https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.024.

22. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain, 161(9), 1976–1982.

23. Dinakar P, Stillman AM. Pathogenesis of Pain. Semin Pediatr Neurol. Ağustos 2016;23(3):201-8.

24. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. J Clin Neurophysiol. Ocak 1997;14(1):2-31.

25. The Physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain - ClinicalKey.

26. Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2021). Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. Physiological Reviews, 101(1), 259-301.

27. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, Mico JA, Rice ASC, Sterling M. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. Pain. 2021 Nov 1;162(11):2629-2634. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002324. PMID: 33974577.

28. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. Lancet. 1999 Jun 19;353(9170):2145-8. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01306-9. PMID: 10382712.

29. Boezaart AP, Smith CR, Chembrovich S, Zasimovich Y, Server A, Morgan G, Theron A, Booysen K, Reina MA. Visceral versus somatic pain: an educational review of anatomy and clinical implications. Reg Anesth Pain Med. 2021 Jul;46(7):629-636. doi: 10.1136/rapm-2020-102084. PMID: 34145074.

30. Brennan, T. J. (2011). Pathophysiology of postoperative pain. Pain, 152(3 Suppl), S33-S40.

31. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Pain. 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384. PMID: 30586067.

32. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000 Jul;85(1):109-17. doi: 10.1093/bja/85.1.109. PMID: 10927999.

33. Buvanendran A, Fiala J, Patel KA, Golden AD, Moric M, Kroin JS. The Incidence and Severity of Postoperative Pain following Inpatient Surgery. Pain Med. 2015 Dec;16(12):2277-83. doi: 10.1111/pme.12751. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25917518.

34. Hosseini F, Mullins S, Gibson W, Thake M. Acute pain management for older adults. Clin Med (Lond). 2022 Jul;22(4):302-306. doi: 10.7861/clinmed.22.4.ac-p. PMID: 35882483; PMCID: PMC9345205.

35. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Sep;37(5 Suppl):21S-9S. doi: 10.1177/0148607113496117. PMID: 24009246; PMCID: PMC3920901.

36. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. J Clin Nurs. 2005 Aug;14(7):798-804. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x. PMID: 16000093.

37. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. JAMA Surg. 2017 Jul 1;152(7):691-697. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0898. PMID: 28564673.

38. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, vd. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. The Journal of Pain. 01 Şubat 2016;17(2):131-57.

39. Grass JA. Patient-controlled analgesia. Anesth Analg. Kasım 2005;101(5 Suppl):S44-61.

40. White PF. Use of patient-controlled analgesia for management of acute pain. JAMA. 08 Ocak 1988;259(2):243-7.

41. Sechzer PH. Studies in pain with the analgesic-demand system. Anesth Analg. 1971;50(1):1-10.

42. Ferrante FM. Patient-Controlled Analgesia. Anesthesiology Clinics of North America. 1992;10(2):287-98.

43. Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ. Variables of patient-controlled analgesia. 1. Bolus size. Anaesthesia. Ocak 1989;44(1):7-10.

44. Graves DA, Foster TS, Batenhorst RL, Bennett RL, Baumann TJ. Patient-controlled analgesia. Ann Intern Med. Eylül 1983;99(3):360-6.

45. Parker RK, Holtmann B, White PF. Patient-controlled analgesia. Does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? JAMA. 09 Ekim 1991;266(14):1947-52.

46. Looi-Lyons LC, Chung FF, Chan VW, McQuestion M. Respiratory depression: an adverse outcome during patient controlled analgesia therapy. J Clin Anesth. Mart 1996;8(2):151-6.

47. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. J Clin Anesth. 1993;5(3):182-93.

48. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramèr MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand. Ağustos 2001;45(7):795-804.

49. Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. Drugs. 2006;66(18):2321-37.

50. Wasylak TJ, Abbott FV, English MJ, Jeans ME. Reduction of postoperative morbidity following patient-controlled morphine. Can J Anaesth. Ekim 1990;37(7):726-31.

51. Etches RC. Patient-controlled analgesia. Surg Clin North Am. Nisan 1999;79(2):297-312.

52. Vicente KJ, Kada-Bekhaled K, Hillel G, Cassano A, Orser BA. Programming errors contribute to death from patient-controlled analgesia: case report and estimate of probability. Can J Anaesth. Nisan 2003;50(4):328-32.

53. Sidebotham D, Dijkhuizen MR, Schug SA. The safety and utilization of patient-controlled analgesia. J Pain Symptom Manage. Ekim 1997;14(4):202-9.

54. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. Anesth Prog. 2012;59(2):90-101; quiz 102-3.

55. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. Anesthesiology. Nisan 1990;72(4):711-34.

56. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. Br J Anaesth. Temmuz 1986;58(7):701-16.

57. Mather, Laurence & Tucker, Geoffrey. (2009). Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. 48-95.

58. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, Gitman M, Memtsoudis SG, Mörwald EE, vd. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity: Executive Summary 2017. Reg Anesth Pain Med. Şubat 2018;43(2):113-23.

59. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology. Ekim 1979;51(4):285-7.

60. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. Mart 2008;11(2 Suppl):S133-153.

61. American Pain Society. (2016). Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain (7th ed.). American Pain Society.

62. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, vd. Opioid complications and side effects. Pain Physician. Mart 2008;11(2 Suppl):S105-120.

63. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. Clin Neuropharmacol. Şubat 1993;16(1):1-18.

64. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. Clin J Pain. 2002;18(4 Suppl):S3-13.

65. Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. Clin Pharmacol Ther. Ocak 1990;47(1):12-9.

66. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom Manage. Kasım 2004;28(5):497-504.

67. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. Anesthesiology. Ocak 2010;112(1):226-38.

68. Thorpe DM. Management of opioid-induced constipation. Curr Pain Headache Rep. Haziran 2001;5(3):237-40.

69. Kjellberg F, Tramèr MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. Eur J Anaesthesiol. Haziran 2001;18(6):346-57.

70. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician. 2011;14(2):145-61.

71. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. N Engl J Med. 12 Temmuz 2012;367(2):146-55.

72. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):879-923.

73. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther. Ocak 1992;260(1):275-85.

74. Driessen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. Br J Pharmacol. Ocak 1992;105(1):147-51.

75. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. Anesth Analg. Eylül 2008;107(3):926-9.

76. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs. Temmuz 2000;60(1):139-76.

77. Tarkkila P, Tuominen M, Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and oxycodone. J Clin Anesth. Kasım 1997;9(7):582-5.

78. Nelson EM, Philbrick AM. Avoiding serotonin syndrome: the nature of the interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors. Ann Pharmacother. Aralık 2012;46(12):1712-6.

79. Hogan Q, Toth J. Anatomy of soft tissues of the spinal canal. Reg Anesth Pain Med. 1999;24(4):303-10.

80. Boon JM, Abrahams PH, Meiring JH, Welch T. Lumbar puncture: anatomical review of a clinical skill. Clin Anat. Ekim 2004;17(7):544-53.

81. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. Anesth Analg. Kasım 2005;101(5 Suppl):S30-43.

82. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science. 25 Haziran 1976;192(4246):1357-8.

83. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. Anesthesiology. Mart 2000;92(3):739-53.

84. Gwirtz KH, Young JV, Byers RS, Alley C, Levin K, Walker SG, vd. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. Anesth Analg. Mart 1999;88(3):599-604.

85. Gehling M, Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. Anaesthesia. Haziran 2009;64(6):643-51.

86. Etches RC, Sandler AN, Daley MD. Respiratory depression and spinal opioids. Can J Anaesth. Mart 1989;36(2):165-85.

87. Horlocker TT, Vandermeuelen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). Reg Anesth Pain Med. Nisan 2018;43(3):263-309.

88. American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids, Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, Hughes SC, Nickinovich DG, vd. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. Anesthesiology. Şubat 2009;110(2):218-30.

89. İrban H, Aksu C. Comparison of the effectiveness of transversalis fascia plane block and transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in pediatric lower abdominal surgeries: prospective, single blinded study. BMC Anesthesiol. 05 Nisan 2025;25(1):154.

90. Rozen WM, Tran TMN, Ashton MW, Barrington MJ, Ivanusic JJ, Taylor GI. Refining the course of the thoracolumbar nerves: a new understanding of the innervation of the anterior abdominal wall. Clin Anat. Mayıs 2008;21(4):325-33.

91. Chin KJ, McDonnell JG, Carvalho B, Sharkey A, Pawa A, Gadsden J. Essentials of Our Current Understanding: Abdominal Wall Blocks. Reg Anesth Pain Med. 2017;42(2):133-83.

92. Kosem A, Ozcan MS, Iscan G, Ozden ES, Alkaya Solmaz F, Kirdemir P. Transversalis Fascia Plane Block Compared with Transversus Abdominis Plane Block for Postoperative Analgesia in Cesarean Section Under Spinal Anesthesia: A Retrospective Study. JARSS. 31 Ocak 2024;32(1):11-9.

93. Tsai HC, Yoshida T, Chuang TY, Yang SF, Chang CC, Yao HY, vd. Transversus Abdominis Plane Block: An Updated Review of Anatomy and Techniques. Biomed Res Int. 2017;2017:8284363.

94. Hassan WMNW, Nayan AM, Hassan AA, Zaini RHM. Comparison of Single-Shot Intrathecal Morphine Injection and Continuous Epidural Bupivacaine for Post-Operative Analgaesia after Elective Abdominal Hysterectomy. Malays J Med Sci. Aralık 2017;24(6):21-8.

95. Bang YJ, Lee EK, Kim CS, Hahm TS, Jeong H, Cho YJ, vd. The Effect of Intrathecal Morphine on Postoperative Opioid Consumption in Patients Undergoing Abdominal Surgery for Gynecologic Malignancy: A Randomized Sham-Controlled Trial. Anesthesia & Analgesia. Eylül 2023;137(3):525.

96. Ashoor TM, Esmat IM, Algendy MA, Mohamed NR, Talaat SM, Rabie AH, vd. Comparison of the postoperative analgesic efficacy of the ultrasound-guided erector spinae plane block and intrathecal morphine in patients undergoing total abdominal hysterectomy under general anesthesia: a randomized controlled trial. J Anesth. Nisan 2025;39(2):299-310.

97. Madrid Díaz GA, Carretero Pardo SA, Barrios Pinzón JA, Zuluaga Z. AF, Parada Márquez JF. The impact of intrathecal morphine blended with general anesthesia on postoperative pain in patients undergoing hysterectomy: Scoping Review of the literature. Rev chil anest. 2025;54(1):46-50.

98. Laigaard J, Pedersen C, Rønsbo TN, Mathiesen O, Karlsen APH. Minimal clinically important differences in randomised clinical trials on pain management after total hip and knee arthroplasty: a systematic review. British Journal of Anaesthesia. Mayıs 2021;126(5):1029-37.

99. Karlsen APH, Laigaard J, Pedersen C, Thybo KH, Gasbjerg KS, Geisler A, vd. Minimal important difference in postoperative morphine consumption after hip and knee arthroplasty using nausea, vomiting, sedation and dizziness as anchors. Acta Anaesthesiol Scand. Mayıs 2024;68(5):610-8.

100. Kanazi GE, Aouad MT, Abdallah FW, Khatib MI, Adham AMBF, Harfoush DW, vd. The analgesic efficacy of subarachnoid morphine in comparison with ultrasound-guided transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial. Anesth Analg. Ağustos 2010;111(2):475-81.

101. Nair A, Dudhedia U, Rangaiah M, Borkar N. Ultrasound-guided transversalis fascia plane block for postoperative analgesia: A systematic review and meta-analysis. Indian J Anaesth. Nisan 2023;67(4):331-42.

102. Serifsoy TE, Tulgar S, Selvi O, Senturk O, Ilter E, Peker BH, vd. Evaluation of ultrasound-guided transversalis fascia plane block for postoperative analgesia in cesarean section: A prospective, randomized, controlled clinical trial. J Clin Anesth. Şubat 2020;59:56-60.

103. Black ND, Stecco C, Chan VWS. Fascial Plane Blocks: More Questions Than Answers? Anesthesia & Analgesia. Mart 2021;132(3):899-905.

104. Huang JY, Wang LZ, Chang XY, Xia F. Impact of Transversus Abdominis Plane Block With Bupivacaine or Ropivacaine Versus Intrathecal Morphine on Opioid-related Side Effects After Cesarean Delivery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin J Pain. 17 Aralık 2021;38(3):231-9.

105. Karaman S, Kocabas S, Uyar M, Zincircioglu C, Firat V. Intrathecal morphine: Effects on perioperative hemodynamics, postoperative analgesia, and stress response for total abdominal hysterectomy. Adv Therapy. Mart 2006;23(2):295-306.

106. McDonnell JG, O??Donnell B, Curley G, Heffernan A, Power C, Laffey JG. The Analgesic Efficacy of Transversus Abdominis Plane Block After Abdominal Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial: Anesthesia & Analgesia. Ocak 2007;104(1):193-7.

107. Mishriky BM, George RB, Habib AS. Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. Can J Anesth/J Can Anesth. Ağustos 2012;59(8):766-78.

108. Hein A, Rösblad P, Gillis-Haegerstrand C, Schedvins K, Jakobsson J, Dahlgren G. Low dose intrathecal morphine effects on post-hysterectomy pain: a randomized placebo-controlled study. Acta Anaesthesiol Scand. Ocak 2012;56(1):102-9.

109. El-Boghdadly K, Renard Y, Rossel JB, Moka E, Volk T, Rawal N, vd. Pulmonary complications after intrathecal morphine administration: a systematic review and meta-analysis with meta-regression and trial sequential analysis. Anaesthesia. Ağustos 2025;80(8):959-72.

110. Champagne K, Fecek C, Goldstein S. Spinal Opioids in Anesthetic Practice. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 07 Kasım 2025]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564409/

111. Carpi CA, Neto AGG, Gusmão RA, Silva TAM, Gomez MV, Castro-Junior CJ. Intrathecal Morphine Versus Ketamine in Postoperative Pain After Hysterectomy: Double-Blinded, Randomized Clinical Trial. Journal of PeriAnesthesia Nursing. 01 Aralık 2020;35(6):580-585.e2.

112. El-Boghdadly K, Desai N, Halpern S, Blake L, Odor PM, Bampoe S, vd. Quadratus lumborum block vs. transversus abdominis plane block for caesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis*. Anaesthesia. Mart 2021;76(3):393-403.

113. Fares KM, Mohamed SAB, Abdel-Ghaffar HS. High dose intrathecal morphine for major abdominal cancer surgery: a prospective double-blind, dose-finding clinical study. Pain Physician. 2014;17(3):255-64.

114. Ramaswamy S, Wilson JA, Colvin L. Non-opioid-based adjuvant analgesia in perioperative care. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. Ekim 2013;13(5):152-7.

115. Memtsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, Cozowicz C, Mörwald EE, Mariano ER, vd. Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization: A Population-based Study. Anesthesiology. Mayıs 2018;128(5):891-902.

116. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Achtari C, vd. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations — Part II. Gynecologic Oncology. Şubat 2016;140(2):323-32.

117. Carver A, Wou F, Pawa A. Do Outcomes Differ Between Thoracic Epidurals and Continuous Fascial Plane Blocks in Adults Undergoing Major Abdominal Surgery? Curr Anesthesiol Rep. 13 Aralık 2023;14(1):25-41.

118. Catarci S, Zanfini BA, Capone E, Vassalli F, Frassanito L, Biancone M, vd. Blended (Combined Spinal and General) vs. General Anesthesia for Abdominal Hysterectomy: A Retrospective Study. JCM. 19 Temmuz 2023;12(14):4775.

119. Massicotte L, Chalaoui KD, Beaulieu D, Roy J -D., Bissonnette F. Comparison of spinal anesthesia with general anesthesia on morphine requirement after abdominal hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand. Mayıs 2009;53(5):641-7.

120. Koning MV, Klimek M, Rijs K, Stolker RJ, Heesen MA. Intrathecal hydrophilic opioids for abdominal surgery: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. British Journal of Anaesthesia. Eylül 2020;125(3):358-72.