



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Laparoskopik Histerektomi Cerrahisinde Genel Anesteziye Eklenen Transversus  
Abdominis Plan (TAP) Bloğun Plazma Sitokinleri ve Kortizol Düzeyine Etkisi

Dr. Mustafa TURAN

Tıpta Uzmanlık Tezi

MUĞLA 2018



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Laparoskopik Histerektomi Cerrahisinde Genel Anesteziye Eklenen Transversus  
Abdominis Plan (TAP) Bloğun Plazma Sitokinleri ve Kortizol Düzeyine Etkisi

Dr. Mustafa TURAN

Tıpta Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bakiye UĞUR

MUĞLA 2018

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,

Dr. Mustafa TURAN'e ait "Laparoskopik Histerektomi Cerrahisinde Genel Anesteziye Eklenen Transversus Abdominis Plan (TAP) Bloğun Plazma Sitokinleri ve Kortizol Düzeyine Etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

imza

Jüri başkanı

Prof. Dr. Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK

Üye

Prof. Dr. Bakiye UĞUR

Üye

Prof. Dr. İsmet TOPÇU

**ETİK KURUL ONAYI:** Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.07.2017 tarih ve 13/1 karar numaralı onayı alınmıştır.

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca sağladığı destekle sınırsız çalışma ve araştırma yapma fırsatı sunan, her türlü zor koşulda yardımlarını esirgemeyen, bizlere sağladığı anlayış ve huzur içinde çalışma şartlarıyla tüm sorunlarımızı çözümleyen, bilgi, deneyim, anlayış ve güler yüzünü bizden esirgemeyen çok değerli hocalarım Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Semra Gümüş Demirbilek'e, Prof. Dr. Bakiye Uğur, Yrd. Doç. Dr. Başak Altıparmak'a, Uzm. Dr. Gülseda Dede, Uzm. Dr. Yücel Karaçayır, Uzm. Dr. Ali İhsan Uysal, Uzm. Dr. Uğur Özok, Uzm. Dr. Eylem Yaşar, Uzm. Dr. Canan Gürsoy, Uzm. Dr. Melike Korkmaz Toker'a, tüm bölüm uzmanlarıma ve diğer branşların tüm değerli hocalarına ve tezimde yapmış olduğu katkılarından dolayı Doc. Dr. Tuba Edgünlü ve Uzm. Dr. Bahadır Dede'ye,

Asistanlığım boyunca keyifle çalıştığım, en zor anlarımda hep yanımda olan, destek ve sevgilerini asla esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm diğer branş uzmanlarına, tüm çalışma arkadaşlarıma, çok değerli ameliyathane, yoğun bakım ve kadınoğum servisi çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında sevgileriyle ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve fedakarlıkla hep yanımda olan sevgili aileme ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada amaç elektif laparoskopik histerektomi sonrası USG eşliğinde transversus abdominis plane blok (TAB) uygulamasının ağrı kontrolünde ve cerrahi stresi azaltmada etkinliğini proinflatuar sitokinler ( IL-6, IL-8, TNF  $\alpha$  )ve kortizol düzeylerine bakarak ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Elektif laparoskopik histerektomi planlanan ASAI-II, 18-65 yaş arası ilaç allerji öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar TAP blok uygulanacak (Grup 1) 34 kişi ve hasta kontrollü PCA uygulanacak olan kontrol grubu da 34 kişi (Grup 2) olacak şekilde ikiye ayrıldı. Çalışma çift kör olarak yapıldı. TAP blok yapılan her vaka için kiloya uygun bupivakain dozları hesaplanıp 20 cc serum fizyolojik ile tamamlanarak hastalara uygulandı. Postoperatif TAP grubuna serum fizyolojik ile PCA, deney grubuna morfin ile hazırlanmış PCA uygulandı.

Kontrol ve TAP gruplarından 24 saat içinde 3 defa kan örneği alındı. Genel anestezi öncesi biyokimya tüpüne 5 cc 1. kan örneği, postoperatif uyanma odasında 2. kan örneği, 24. Saat serviste 3. kan örneği alındı. Alınan örneklerden hastanın proinflatuar sitokinler( IL-6, IL-8, TNF  $\alpha$ ) ve kortizol değerlerinin tespit edildi. Hastaların postoperatif 0.,2.,4.,6.,12.,24. saat şeklinde 6 kez ağrı açısından VAS derecelendirmesi yapıldı

**Bulgular:** Olgu grubunun ek analjezik ihtiyacı ve tüketimi kontrol grubuna göre daha az olduğunu saptadık. Olgu ve Kontrol gruplarında IL6, IL8, TNF $\alpha$  seviyelerinin zamanla sadece 24.saat IL8 ve 24.saat TNF $\alpha$  değer ortalamaları Kontrol grubunda, Olgu grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarımızda preop ve postop kortizol seviyeleri arası anlamlı fark bulamadık.

**Sonuç:** Daha önceki araştırmalar ve bizim çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde inflamatuvar yanıtın yeterince açıklanamadığı görülecektir. Bu konunun tam olarak açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte TAP bloğun intravenöz morfin kadar etkili, hem de yan etkiye sahip olduğu görüşündeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Laparoskopik histerektomi, proinflatuar sitokin, TAP blok

## SUMMARY

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of transversus abdominis plane block (TAB) in pain control and reduction of surgical stress after elective laparoscopic hysterectomy by looking at proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF sonrası) and cortisol levels.

**Materials and Methods:** Patients with an ASAI-II, 18-65 years old drug allergy history who were scheduled for elective laparoscopic hysterectomy were included in the study. The patients were divided into two groups: 34 patients (Group 1) and 34 patients (Group 2) with PCA. The study was done as double blind. For each case with TAP block, weight-appropriate bupivacaine doses were calculated and 20 cc was applied to the patients with saline solution. PCA was applied to the postoperative TAP group with saline and PCA was applied to the experimental group with morphine.

Blood samples were taken from control and TAP groups 3 times within 24 hours. 5 cc blood sample before general anesthesia, 2. blood sample in postoperative recovery room, 3. blood sample at 24 hours service. Proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF ok) and cortisol levels were determined from the samples. Postoperative 0., 2., 4., 6., 12., 24. VAS graded in terms of pain 6 times per hour.

**Results:** We found that the patient group had less analgesic need and consumption than the control group. We found that IL6, IL8 and TNF $\alpha$  levels in the case and control groups had only 24th hours IL8 and 24th hours TNF $\alpha$  mean values in the control group, statistically higher than the case group. In our study, we found no significant difference between preop and postop cortisol levels in our case and control group.

**Conclusion:** When the previous studies and the data in our study were evaluated, it was seen that the inflammatory response could not be explained sufficiently. Further studies are needed to clarify this issue. However, we are of the opinion that TAP block is as effective as intravenous morphine and has side effects.

**Key words:** Laparoscopic hysterectomy, proinflammatory cytokine, TAP block

## İÇİNDEKİLER Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET .....	v
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii-viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER/TABLolar DİZİNİ .....	x-xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2-20
2.1.Ağrıya sistemik yanıt:	
2.2.Ağrının değerlendirilmesi:	
2.3.Ağrı ölçüm yöntemleri:	
2.4. Postoperatif ağrı yönetimi:	
2.4.1.Opioid Uygulaması:	
2.4.2.Nonopioid Analjezik Uygulaması:	
2.4.3.Hasta Kontrollü Analjezi:	
2.4.4.Periferik Sinir Blokları	
2.4.5.Transversus abdominis plane bloğu:	
2.4.5.Lokal Anestezikler:	
2.4.5.1.Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması	
2.4.5.2.Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	
2.4.5.3.Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği	

2.4.5.4.Lokal Anesteziklerin Sistemik Reaksiyonları

2.4.5.5.Bupivakain

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21-23
4. BULGULAR.....	24-34
5. TARTIŞMA.....	35-38
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKLAR.....	40-43





## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ASA:** American Society of Anesthesiologists

**TAP:**Transversus Abdominis Plan

**USG:**Ultrasonografi

**PCA (HKA):** Hasta Kontrollü Analjezi

**İASP:** Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı

**O<sub>2</sub>:** Oksijen

**ACTH:** Adrenal Kortikotropin Releasing Hormon

**CRH:** Kortikotropin Releasing Hormon

**CBG:** Kortikosteroid Bağlayıcı Globüline

**TNF:** Tümör Nekroz Faktör

**İL-1:**İnterlökin 1

**İL-6:** İnterlökin 6

**İL-8:** İnterlökin 8

**NRS:** Numerik Rating Scale

**VAS:** Visual Analogue Scale

**SS:** Standart sapma

**NSAİİ:**Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç

**MSS:**Merkezi Sinir Sistemi

**SSS:**Santral Sinir Sistemi

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Ağrı ölçüm yöntemleri

**Şekil 2:** Karın ön ve yan duvarı kaslarının tomografi görüntüsü.

**Şekil 3:** Karın anterolateral duyusal innervasyonu

**Şekil 4:** Petit Üçgeni'nin yüzey anatomisi

**Şekil 5:** Ultrason rehberliğinde transversus abdominis plan bloğu uygulanması

**Şekil 6:** Karın yan duvarı kaslarının ve transversus abdominis planının ultrasonografik görünümü

**Şekil 7:** Bupivakain'in kimyasal yapısı

**Şekil 8:** Olgu ve Kontrol gruplarında kortizon seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Şekil 9:** Olgu ve Kontrol gruplarında IL6 seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Şekil 10:** Olgu ve Kontrol gruplarında IL8 seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Şekil 11:** Olgu ve Kontrol gruplarında TNF $\alpha$  seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Şekil 12:** Olgu ve Kontrol gruplarında VAS skor ortalamalarının zamanla ilişkisi

## TABLÖLAR

**Tablo 1:** Araştırma grubunun demografik değişiklerinin dağılımları

**Tablo 2:** Araştırma grubunda ek analjezi ihtiyacına göre dağılımları

**Tablo 3:** Olgu ve Kontrol gruplarında kortizon seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 4:** OLGU grubunda kortizon seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 5:** KONTROL grubunda kortizon seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 6:** Olgu ve Kontrol gruplarında IL6, IL8, TNF $\alpha$  seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 7:** OLGU grubunda IL6 seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 8:** KONTROL grubunda IL6 seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 9:** OLGU grubunda IL8 seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 10:** KONTROL grubunda IL8 seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 11:** OLGU grubunda TNF $\alpha$  seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 12:** KONTROL grubunda TNF $\alpha$  seviyelerinin zamanla ilişkisi

**Tablo 13:** Olgu ve Kontrol gruplarında VAS skor seviyelerinin zamanla ilişkisi

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Laparoskopik histerektomi jinekologlar tarafından uygulama sıklığı artmış cerrahi girişimlerden birisidir. Laparoskopik cerrahi sonrası efektif bir postoperatif ağrı tedavisi; ağrıyla ilişkili komplikasyonları azaltır, cerrahi sonrası erken mobilizasyonu sağlar ve yaşam kalitesini artırır. Laparoskopik cerrahi sonrası sık beklenen komplikasyonların başında solunumsal komplikasyonlar gelir. Postoperatif ağrı kontrolünün yetersiz olması ve ağrıya sekonder yetersiz solunumsal fonksiyonlar nedeniyle, ortaya çıkan atelektazi, hipoksi, pnömoni, ve artmış nöroendokrin stres yanıt gibi taburculuğu geciktiren ve hasta memnuniyetini azaltan ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Bütün bu olumsuzluklar dikkate alındığında laparoskopik cerrahiler sonrası postoperatif ağrı yönetimi daha da önem kazanmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde birçok yöntem kullanılmaktadır. Periferik sinir blokları her gün tüm dünyada postoperatif analjezi için yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Uzun etkili lokal anesteziyle tek doz periferik sinir bloğu yaklaşık olarak 8-14 saat mükemmel analjezi sağlamaktadır. Periferik sinir bloklarından biri olan, transversus abdominis plane (TAP) bloğunun histerektomi, sezaryen ve kolorektal cerrahiden sonra postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (1). Aynı zamanda sinir bloklarında kör uygulamalar dışında ultrason (USG) kullanımı ile hem işlem kolaylaşır hem de güvenliği ve etkinliği artar. USG ile TAP blok preoperatif veya postoperatif uygulanabilir (2). Çalışmamızda laparoskopik histerektomi operasyonu planlanan olgularda USG eşliğinde yapacağımız preoperatif TAP bloğunun postoperatif analjezi üzerine etkinliğini, kontrol grubuna intravenöz hasta kontrollü analjezi (PCA) uygulayarak karşılaştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı(IASP)'na göre ağrı: Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duygusal ve emosyonel deneyimdir. Bu tanıma göre ağrı, bir duyum veya hoş gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznelidir. Bu nedenle ağrı dediğimiz deneyimi değerlendirirken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenleri birlikte değerlendirmeliyiz.(3). Ağrıya yanıt, kişiler arasında ve aynı kişide farklı zamanlarda değişiklikler gösterebilir. Ağrı kişiden kişiye farklılık gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur.

Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir. Sınıflaması oldukça karmaşık, tedavisi ise kişiye göre farklılık gösterebildiğinden zordur. Ağrı oluşum zamanına (akut veya kronik), nörofizyolojik mekanizmasına ( nosiseptif, somatik, visseral, nöropatik), etiyojine (postoperatif veya kanser ağrısı) veya etkilenen bölgeye (bel veya baş ağrısı) göre sınıflanabilir. (4).

Postoperatif ağrıda çeşitli etkenler rol oynar. Hastanın ameliyata preoperatif psikolojik ve farmakolojik yönden hazırlanması, uygulanan anestezi şekli, ameliyat yeri, süresi, insizyon tipi, ameliyat komplikasyonları ve hastaya uygun analjezik yönteminin seçilmesi hastanın maruz kaldığı cerrahi stresi azaltacaktır. Hastanın operasyon öncesi hazırlanması, ameliyat ve anestezinin ayrıntılı bir şekilde anlatılması, ameliyat sonrası uygulanacak ağrı kontrolü hakkında bilgi verir.

Cerrahi sonrası beklenen postoperatif ağrının kontrolü hastanın konforunu etkilediği gibi mortalite ve morbiditeyi de azaltmaktadır. Postoperatif ağrı birçok organ ve dokuyu olumsuz yönde etkilemektedir. Ağrı kontrolünün yeterince yapılamamasının postoperatif iyileşmeyi geciktirdiği bilinmektedir.

### 2.1.Ağrıya sistemik yanıt:

Stres, homeostazisi tehdit eden bir uyarana karşısında ortaya çıkan bir durum olarak tanımlanır. Organizmanın bu stres uyarana verdiği yanıt, stres yanıtı denir. Stres yanıtı gerçek anlamda geri çevirmek istiyorsak, stres yanıtını objektif olarak ölçmek, değerlendirmek ve fizyolojik duruma geri çevirmek zorundayız. Strese gösterilen

tepkiler homeostazisi devam ettirmekten, hastalık sürecine kadar ilerleyen bir sıra izler. Cerrahi uyarın ve sonrasında ağrı da stres yanıtı tetikleyen önemli nedenlerdir. Birincil stres araçları adrenal medulladan salınan katekolaminler ve kortizoldür. Hormonal yanıt artmış sempatik tonus ve hipotalamus yoluyla oluşan reflekslerden kaynaklanır. Stres yanıt uzun sürerse tüm vücut uzun süre katekolamin ve kortizol etkisinde kalır. Postoperatif morbidite ve mortalite artışı da bu stres yanıtına sekonder artar.

Kortizol katabolik bir hormondur, böbrek üstü bezinin zona fasciculata tabakasından salgılanır. Salgılanması hipotalamus seviyesinde kortikotropin releasing hormon (CRH) tarafından düzenlenir. CRH, adrenal kortikotropin releasing hormon (ACTH) salgısına neden olur. CRH ve ACTH salgısı negatif feed back ile kortizol tarafından düzenlenir(5). Fizyolojik koşullarda kortizol salgısı diurnal bir patern izler. En yüksek düzeylere sabah saat 06.00-08.00 arasında, en düşük değerlere gece saat 11.00 civarında ulaşılır. Plazma kortizol düzeyi normal sınırlar içindeyken hormonun %92'i kortikosteroid bağlayıcı globüline (CBG) bağlıdır. Serbest kortizol ise total plazma kortizolunun %8 kadarını yapar ve kortizolun biyolojik olarak etkin payını temsil eder(6). Kortizol; glikojenolizi artırır, kan glukoz seviyesini yükseltir. Amaç kaslar ve beyine stres anında glukoz sağlamaktır. Uzun süreli kortizol uyarısı vücuttaki her hücre için yıkıcıdır.

Sinir sistemi, endokrin sistem ve immun sistem birbirine bağlantılı olarak çalışır. Birincideki en ufak bir değişiklik, tüm bu sistemleri etkileyecek sonuçlar doğurur. Strese yanıt bu sistemlerin herbirini etkiler. Bu sistemler kendi aralarında bazı mediatörler aracılığıyla iletişim kurarlar. Sitokinler, hücreler arasında mediatör olarak davranan çeşitli antikor olmayan proteinlerin oluşturduğu bir gruptur. Günümüzde sitokinlerin immün sistem dışındaki hücreler tarafından da üretildiği ve birçok sistemi de etkileyebileceği bilinmektedir. Bu yüzden sitokinlerin biyolojik cevabı modifiye etmek için de kullanımı bulunmaktadır.

Birçok sitokin tanımlanmıştır. Sitokinlerin en önemli üreticileri inflamasyonu başlatan makrofaj ve yardımcı T hücreleridir. Bu hücrelerden kaynaklanan sitokinler ağdaki tüm hücreleri tetikler.

Tümör nekroz faktör (TNF) adlandırması gerçekte yanlıştır. Deneysel ortamda yüksek konsantrasyonlarda tümör hücreleri üstüne sitotoksik etki göstermekle birlikte, fizyolojik düzeylerde farklı etkilere sahiptir(7). Doku yaralanması veya enfeksiyona yanıt olarak açığa çıkan inflamatuvar sitokinlerden dolaşımda en erken yükselen TNF $\alpha$ 'dır. TNF $\alpha$ 'nin temel fizyolojik etkisi gram negatif bakteriler ve bazı enfeksiyöz mikroorganizmalara karşı oluşan akut enflamatuvar yanıtı aracılık etmektedir. TNF $\alpha$ 'nin en önemli kaynağı makrofajlardır. TNF- $\alpha$ , inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 beta, IL-6, IL-8) salınımını uyarır. TNF- $\alpha$ 'nın bu fonksiyonları, inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili olayların başlamasını ve sürdürülmesini düzenler (8).

IL-6 karaciğer hücrelerinin akut faz proteinleri üretmelerini uyarır. Bağışıklık sisteminde yardımcı T hücrelerine ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Hipotalamusu uyarak ateşi tetikler.(9)Dolaşımda en uzun süre kalan sitokindir. Proenflamatuvar ve anti-enflamatuvardır. Morbidite ve mortalite habercidir.

IL-8 en önemli kemokindir. Kemokin kelimesi kemotaksis ve sitokin kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur. IL-8, kandaki lökositlerin dokulara göçünü düzenler(7)

Bir sitokinin farklı hedef hücelere farklı etki göstermesine pleiotropik etki denir.(7) Strese yanıtı vücudu hazırlamak için tüm sistemlerde pleiotropik yanıt olur. Önemli olan stres uyarısı değil, buna verilen yanıtıdır. Bu yanıtı düzenleyebilmek iyi bir ağrı kontrolü ile olur.

Sistemik yanıtta kardiyovasküler etkiler ön plandadır. Hipertansiyon, taşikardi, artmış sistemik vasküler direnç. Miyokardın oksijen gereksinimini artması nedeniyle ağrı miyokard iskemisini alevlendirebilir. Total vücut oksijen tüketimi ve karbondioksit üretiminde bir artış olur. Akciğer hastalığı olanlara bu ek yük getirir. İnsizyon yerine göre tidal hacim ve fonksiyonel kapasitede azalma ile karşılaşılabilir. Patoloji atelektazi, intrapulmoner şantlaşma ve hipoksemi ile sonuçlanabilir.

Artmış sempatik tonus nedeniyle intestinal ve üriner motilite azalır. İdrar retansiyonu veya ileus ile karşılaşılabilir. Gastrik asit hipersekresyonu stres ülserini tetikleyebilir. Kortizoldeki artış renin, aldosteron, anjiyotensin ve antidiüretik

hormondaki artışla birlikte su ve sodyum retansiyonuna sekonder ekstrasellüler aralıkta genişlemeyle ve ödeme neden olur.

Stres yanıtla birlikte trombosit adezyonunda artış, fibrinolizde azalma ve hiperkoagülabilitate bildirilmiştir. Anksiyete ve uyku bozuklukları ağrı süresi uzadıkça depresyon da nadir değildir. (10)

## **2.2.Ağrının değerlendirilmesi:**

Kişiler ağrılarının şiddetini tanımlarken sadece ağrılarını objektif olarak betimleyebilir, psikosyol etmenlerle farklı şiddetler ifade edebilir. Ağrı şiddetinin objektif ölçümü zordur. Ölçümde esas olan hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmaktır. Ağrı ölçümünde kullanılan çeşitli ölçüm yöntemleri bulunmaktadır.

## **2.3.Ağrı ölçüm yöntemleri:**

Hastanın ağrısının şiddetiyle ağrıyı ortaya çıkaran fiziksel patoloji arasında direk bağlantı yoktur. Ağrı şiddetinin ölçümünde genellikle kişinin eski deneyimleri yol göstericidir. Hastanın ağrısı sorgulanırken hafif-orta-şiddetli şekilde değerlendirilmesi istenir. Hastanın ağrısının şiddetini, boyutunu değerlendirmede çeşitli skalalar kullanılır. Bu skalalar tek yönlü ve çok boyutlu skalalar olabilir. Yatak başı değerlendirmelerde tek yönlü skalalar pratik olmaktadır. Numeric Rating Scale (NRS : numerik ağrı skalası), Verbal Rating Scale (VRS : sözel ağrı skalası), Visual Analogue Scale (VAS : görsel ağrı skalası) kullanılan skalalardır. 7 yaştan küçük çocuklar için en sık yüz skalası kullanılır. Erişkinler için en sık kullanılan VAS'tır. 0-hiç ağrı olmaması, 10- olabilecek en şiddetli ağrı arasında hastanın belirleyeceği bir şiddet puanının kaydına dayanır.(11)



## Şekil1:Ağrı ölçüm yöntemleri



### 2.4. Postoperatif ağrı yönetimi:

Postoperatif ağrı için ideal bir tedavi yöntemi yoktur. Hastanın fizik durumu, yaşı, ağrının şiddeti ve süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınmalı ve mümkünse analjezi yöntemi anestezi uygulanmasının bir parçası olarak anestezi öncesinde planlanmalıdır. Postoperatif ağrı tedavisi ve yönteminin seçimi ameliyatın yeri, tekniği, kullanılan cihazlar, izlem olanakları ve hekimin uzmanlığına bağlıdır.

Postoperatif analjezide kullanılan yöntemler; opioidler, nonopioid analjezikler ve bölgesel teknikler ile uygulanan lokal anesteziklerdir. (12)

#### 2.4.1.Opioid Uygulaması:

Opioid analjezikler orta veya şiddetli ağrının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır. Opioidler etkilerini beyin, omurilik ve vücudun diğer bölgelerindeki özgün opioid reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Hastanın düzenli aralıklarla değerlendirilip uygulanan tedavinin etkinliği, yan etkileri, dozda ve sıklıkta bir değişiklik yapıp yapılmaması gerektiğine karar verilmelidir. Opioidlerin MSS ve gastrointestinal sistem yan etkileri ön planda olup sedasyon, baş dönmesi, miyozis, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi bulgular doza bağımlıdır. Opioidler

solunum depresyonu, apne, dolaşım kollapsı, koma ve ölüm gibi ciddi yan etkilere sahiptir. Ancak bunlar daha çok kronik opioid kullanımda görülür ve postoperatif ağrı gibi kısa süreli uygulamalarda sık rastlanmaz. Opioid bağımlılığı ve tolerans gelişiminden korkulması ağrı tedavisinin yetersiz kalmasının bir diğere nedenidir.

Tolerans, opioidlere olan duyarlılığın azalması, dolayısıyla aynı etkiyi elde edebilmek için dozun yükseltilmesinin gerekmesidir. Bağımlılık; zararlı fiziksel, psikolojik ve sosyal etkilerine rağmen kronik ve içgüdüsel opioid kullanımınıdır. Akut ağrı tedavisinde opioidlerin tedavi amacıyla kullanımlarında bağımlılık riski çok düşüktür.(13, 14)

#### **2.4.2.Nonopioid Analjezik Uygulaması:**

Nonopioid analjezikler parasetamol, aspirin, metamizol ve diclofenak sodyum, deksketoprofen gibi nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, hafif veya orta dereceli ameliyatlardan sonrası ağrıyı tedavi etmek için tek başına veya opioidler gibi diğere analjeziklerle veya epidural, periferik sinir bloğu gibi tekniklerle birlikte, yaygın şekilde kullanılan analjeziklerdir. Hafif ve orta şiddette postoperatif ağrıya tedaviye NSAİ ilaçlarla başlanması uygun bir yaklaşım olsa da orta ve şiddetli ağrıya opioidler tek başına ya da NSAİ ilaçlar ile kombine edilerek uygulanmalıdır. NSAİ ilaçlar ağrı kontrolünde yetersiz kalsalar bile opioid gereksinimini azaltması nedeniyle opioidlerin yan etkilerini azaltıcı etkiye sahiptirler. NSAİ ilaçlar opioid gereksinimini %20-60 oranında azaltabilmektedir. Doku hasarına bağılı olarak salgılanan prostaglandinler, ağrı reseptörlerinin eşliğini düşürerek, sinir uçlarını nosiseptif uyarılara karşı duyarlı hale getirir. Nonsteroidal antiinflatuar (NSAI) ilaçlar, siklooksigenazı inhibe ederek, prostaglandin, tromboksan A2 ve prostasiklin sentezini ortadan kaldırır. NSAİ ilaçların yan etkileri genelde nadir görülür ancak, ameliyattan sonrası dönemde ciddi komplikasyonlara yol açabilirler. Bulantı, dispepsi, peptik ülser, perioperatif akut böbrek yetersizliği, kanama bozuklukları ve anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. İleri yaş ve uzun süreli kullanım bu riskleri artırır. Gastrointestinal sistemde mukozal erozyon oluşturur. Parasetamol, gastrointestinal mukozayı tahriş etmediğı ve trombositlerin etkisini ortadan kaldırmadığı için asetil salisilik aside üstünlük sağlamaktadır. Diğere yan etkiler alerjik reaksiyonlar, bronkospazm, karaciğerefonksiyon testlerinde bozulma, MSS bulguları (başağrısı, baş

dönmesi, kulak çınlaması, konfüzyon, sersemlik hissi ve depresyon) ve kan diskrazileri bildirilmiştir (15).

### **2.4.3.Hasta Kontrollü Analjezi:**

Hasta kontrollü Analjezi ( Patient Controlled Analgesia) HKA (PCA) ile tanımlanan,kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı bir kapalı devre kontrol sistemidir. 1960yılından sonra küçük dozlarda intravenöz ilaç uygulamasının konvansiyonel metotlaragöre daha etkili olduğu gösterilmiş. 1980'lerin ortalarında mikroçip teknolojisinin gelişmesine paralel olarak kullanımı kolay cihazlar oluşturulmuştur.

**Yöntem;** öncedenhazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan (iv, epidural, subkutan, insizyonelgibi), hastanın bir düğmeye basmasıyla, önceden programlanan dozda uygulamasınısağlayan ve özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon tekniğine dayanmaktadır. PCAmakinasındaki bir zamanlayıcı, belli bir süre geçmeden ek bir dozun uygulanmasınıönleyerek aşırı doz verilmesini engeller.

Hasta kontrollü analjezi uygulamalarının doğru yapılabilmesi cihazda kullanılan tanımlamaların iyi bilinmesi ve doğru programlanması ile mümkündür. Cihaza ait tanımlamalar şunlardır:

**Yükleme dozu:** Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak amacıyla verilen analjezik ilaç miktarıdır.

**Bolus doz:** Hastanın kendisine belirli aralıklarla verebildiği bir bolus dozu içerir. Hastanın cihaza kabloyla bağlı bir düğmeye basması veya cihazın üzerinde bulunan bir düğmeye basması ile bolus doz verilmeye başlanır. Her bolus uygulaması sırasında makinaya özgü bir sinyal duyulması hastanın anksiyetesinin azalmasına sebep olur.

**Kilit süresi:** HKA cihazının devam eden yeni isteklerine yanıt vermediği dönemdir. Hastanın daha önce almış olduğu dozun etkisi ortaya çıkana kadar yeni bir doz almasını engelleyen gerekli bir emniyet önlemidir. Bu süre doz aşımı riskini engeller.

**Limitler:** HKA cihazında emniyeti sağlamak için kullanılır. Bir veya dört saatlik doz sınırına ulaşıldığında devreye girerler. Limitler bolus ve bazal dozları sınırlarlar.

**Bazal infüzyon:** Hastaya verilen bolus doza ek olarak verilen sürekli infüzyon dozudur. Hasta ağrıyı hissettiğinde pompanın aktivasyon düğmesine basar. Pompa önceden programlanmış miktardaki (bolus doz) analjezik ilacı hastaya verir ve kilitletir. Önceden programlanan kilit süresi sona erene kadar aktivasyon düğmesine basılsa da pompa tekrar infüzyon yapmaz. Bu kilit süresinin sonunda hastanın ağrısı devam ediyor ise, hasta tekrar aktivasyon düğmesine basınca pompa yeniden bolus dozunu hastaya verir. Bu siklus böylece devam eder. HKA uygulamasında sıklıkla i.v. ve epidural yol tercih edilse de subkutan, oral, rektal, intramuskuler... vb yollar kullanılabilir.

#### **HKA'nın yan etki ve komplikasyonları:**

HKA uygulaması sırasında programlama ve hastaya ait hastalar ile mekanik sorunlar ortaya çıkabilir. "HKA kullanan hastaların yanına alarm çalmadıkça gitmek gereksizdir" ön yargısı yaygındır. İlk defa opioid kullanılan hastalarda solunum depresyonu gibi yaşamsal tehlikeli durumlar nedeniyle hastalar ilk 24 saat dikkatli izlenmelidir. Bunun dışında hastalarda bulantı- kusma, üriner retansiyon, bağırsak motilitesi azalması nedeniyle konstipasyon, ilaç allerjisi, yüksek doz ilaç enjeksiyonudur

#### **HKA kullanımını kısıtlayan durumlar:(16)**

- Hastanın istemesi
- Deneyimsiz sağlık personeli
- Hastanın kognitif ve kültürel yetersizliği
- Allerji hikayesi
- Sepsis
- Ciddi sıvı elektrolit bozukluğu

- Böbrek ve karaciğer yetersizliği
- KOAH
- Uyku apnesi

#### **2.4.4.Periferik Sinir Blokları**

Periferik sinirler, periferden merkezi sinir sistemine, merkezi sinir sisteminden perifere uyarıları iletirler. Bir sinir, sinir liflerinin oluşturduğu fasikül adı verilendemetlerden oluşur. Fasiküllerin birkaçının bir araya gelmesiyle sinir trunkusları sinirin merkeze yakın olan fasikülleri distaldeki bölgeyi, perifere yakın olanlar ise proksimal bölgeyi innerve eder. Bir sinirin periferindeki fasiküller merkeze yakınoanlardan daha önce bloke olur. Böylece proksimal bölgelerde distale göre daha önceanestezi sağlanır (17).

Sinirler, sinir lifi demetlerinin arasını dolduran bağ dokusundan oluşmuş epinörium denilen fibröz bir kılıfla sarılmıştır. Her bir sinir lifi demeti de epitel benzeri yassı hücrelerden oluşan perinörium ile çevrilidir. Bu yassı hücreler kenar kısımlarından sıkı birleşmelerle birleşir ve makro moleküllerin geçişini engelleyen bir bariyer oluşturur.

Perinörium bazı sinirlerde daha kalındır. Lokal anestezi solüsyonun geçişinde perinörium en dirençli engeldir. Tek bir sinir lifi aksoplazma denen bir matriks içine gömülü santral bir nörofibril demetindeki aksondan oluşur. Aksoplazma; aksolemma adı verilen bir kılıfın içinde bulunur. Nörolemma aksolemmadan miyelin denen lipid bir madde kılıfıyla ayrılmıştır. Miyelin kılıf nörolemmal hücrelerden türemiştir ve sinir lifi çevresinde silindirik tabakalar ve konsantrik lameller şeklinde depolanır. Miyelin kılıflı liflere miyelinli lifler denir. Bazı sinir liflerinde miyelin yoktur ve bunlara miyelinsiz lifler denir (17)

Miyelinin sinir lifi membranına lokal anestezi ilaçların geçişini sınırladığı düşünülmektedir. Bu yüzden miyelinli fibrillerde ileti bloğu yapmak için daha yüksek konsantrasyonlarda lokal anestezi solüsyonları gerekir.

#### 2.4.5. Transversus abdominis plane bloğu:

Abdominal saha bloklarından birisi olan transversus abdominis plan (TAP) bloğu, ilk kez 2001 yılında Rafi tarafından tarafından transversus abdominis ve internal oblik kaslar arasındaki Petit üçgeni belirlenerek ve lokal anestezi enjeksiyonu yapılarak tanımlanmıştır. Enjeksiyon karnın anterolateral duvarındaki sinirleri hedef alır (18)

2007 yılında ilk kez Hebbart ve ark. USG kullanarak TAP bloğun daha etkin ve güvenli uygulanabileceğini belirtmiştir.

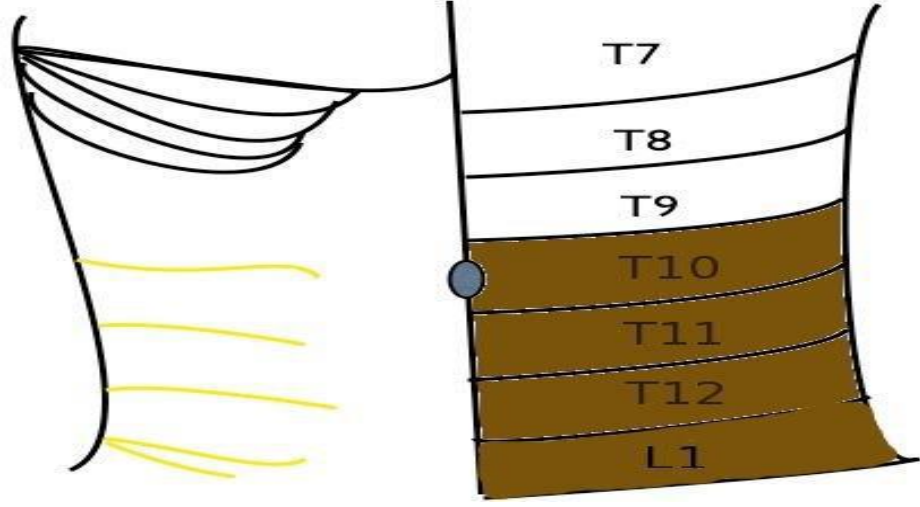
#### Anatomi:

Karnın anterolateral bölgesinde TAP blok ile ilişkili üç adet kas bulunmaktadır. Bunlar; dıştan içeriye doğru eksternal oblik kas, internal oblik kas ve transversus abdominis kaslarıdır (şekil: 2.). Bu bölgenin innervasyonu (cilt, kaslar ve paryetal periton) T7-L1 arasındaki spinal sinirlerin anterior dalları aracılığı ile olur. İnterkostal sinirler (T9-T11), subkostal sinir (T12), ilioinguinal (L1) ve iliohipogastrik sinir (T12-L1), internal oblik kas ile transversus abdominis kası arasında bulunan ve “transversus abdominis plan” olarak tanımlanan alanda seyrederler (şekil:2). Anatomik olarak bir boşluk oluşturan nörofasiyal alana, lokal anestezi ajanının yapılmasıyla blok gerçekleştirilir.

**Şekil 2:** Karnın ön ve yan duvarı kaslarının tomografi görüntüsü.



**Şekil 3:** Karın anterolateral duyuşal innervasyonu



**Endikasyonları :**

- Laparotomi,
- Apendektomi,
- Laparoskopik cerrahi,
- Herni onarımı,
- Abdominoplasti ve sezeryan sonrası posoperatif analjezi,
- Abdominal histerektomi.

**Teknik:**

Blok kör teknikle veya Ultrason (USG) yardımıyla ve ihtiyaca göre tek taraflı veya bilateral uygulanabilir. Klasik teknik, erişkinlerde fasiyal klik yöntemiyle Petit üçgeninden yararlanılarak tanımlanmıştır. Bu üçgen, posteriordan latissimus dorsi

kası, anteriordan eksternal oblik kası ile sınırlıdır. Üçgenin tabanını iliak krest oluşturur (şekil: 4).

**Şekil 4:** Petit Üçgeni'nin yüzey anatomisi

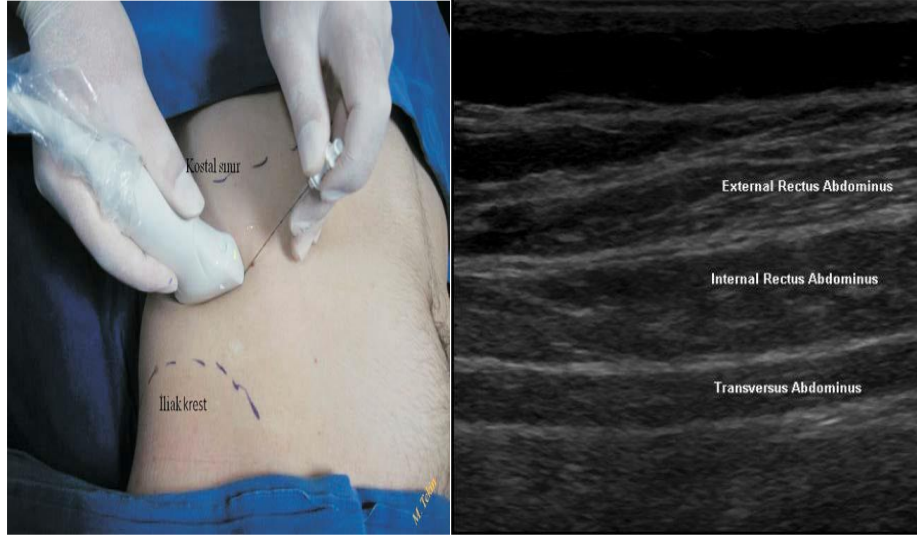


Kilolu hastalarda Petit üçgenini lokalize etmek her zaman kolay olmayabilir. Petit üçgeni yoluyla transversus abdominis planı içerisine lokal anestezi madde enjekte edilerek, anterior abdominal duvarın duysal inervasyonunu sağlayan sinirlerin blokajı mümkün olur. Bu blok transversus abdominis plan bloğu olarak tanımlanır. Klasik teknikle klik hissi alabilmek için küt uçlu iğneler kullanılır. İğne orta aksiller çizginin gerisinde, cilde dik, ve iliak kreste göre hafif kranial yönde yerleştirilir. Eksternal ve internal oblik kaslar geçilirken çift klik ( fasiyal geçiş ) hissi aranır. Küt uçlu iğneye karşı ilk geçiş hissi eksternal oblik, ikinci geçiş hissi internaloblik kaslarının fasyalarına aittir. Direncin ardından fasiyal geçiş (direnç kaybı) hissedilir. İkinci klikten sonra, dikkatli aspirasyon yapılarak hastaya göre planlanan volümde lokal anestezi enjekte edilir. Sinir bloklarında USG kullanımı son yıllarda önemli oranda artış göstermiştir. USG ile uygulanması işlemi hem kolaylaştırır hem de güvenliğini ve etkinliğini artırır. Operasyon başlamadan veya operasyon sonunda uygulanabilir. Hasta sırt üstü veya blok yapılacak taraf üste gelecek şekilde yan yatırılır. Karın antiseptik solüsyonla temizlendikten sonra erişkinde lineer prob veya çocuklarda hokey sopası şeklindeki USG probu steril bir şekilde kaplanır. Prob ideal görüntüyü yakalayabilmek için karın duvarı üzerinde



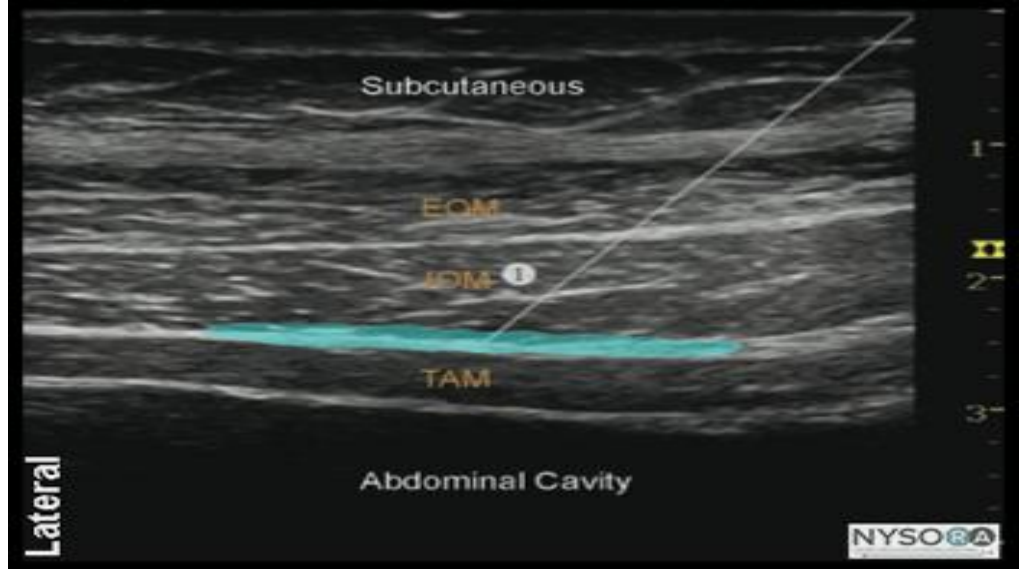
kosta sınırına ve iliak krete doğru yukarı-aşağı veya eğim verilerek hareket ettirilir. Yukarıdan aşağıya doğru cilt- cilt altı yağ dokusu, eksternaloblik kas, internal oblik kas, transversus abdominis kası ve periton net olarak görüntülenince prob sabitlenir.(Sekil: 5)

**Şekil 5:** Ultrason rehberliğinde transversus abdominis plan bloğu uygulanması



Özel bir iğne gerektirmez. Fakat özellikle bebek ve küçük çocuklarda künt uçlu iğneler tercih edilebilir. İğne USG probu ile aynı düzlem tekniği (in-plane) ile önden arkaya doğru ilerletilir. İğne ucunun internal oblik kas ve transversus abdominis kası arasındaki planda uygun olarak yerleştiğini doğrulamak amacıyla dikkatli bir aspirasyondan sonra hazırlanan solüsyondan test dozu olarak bir miktar verilir. Uygun yayılım (solüsyonun internal oblik kas ve transversus abdominis kası arasındaki planda yayıldığı gözlenmesi) izlendiğinde US ile eş zamanlı görüntü sağlanarak lokal anestezi solüsyonu enjekte edilir. (şekil: 6)

**Şekil 6:** Karın yan duvarı kaslarının ve transversus abdominis planının ultrasonografik görünümü



USG yardımıyla uygulanan subkostal teknik ile de göbek üstü abdominal bölgede analjezi sağlanabildiği gösterilmiştir (19)USG kullanımı özellikle bebek ve küçük çocuklarda bu bloğun uygulamasını kolaylaştırmakta, hızlandırmakta, güvenliğini ve başarı şansını artırmaktadır. .

Lokal anestezi solüsyon yenidoğan, bebek ve küçük çocuklarda 0.2- 0.5 ml/kg, büyük çocuk ve erişkinde ise her bir taraf için 20 şer ml' yi geçmeyecek şekilde verilebilir (20, 21). Konsantrasyon hastaya veya duruma göre ayarlanabilir. Bu blok konsantrasyondan çok, volüm bağımlı bir bloktur. Yeterli volümde verildiğinde yaklaşık 24-48 saate kadar sürebilen bir analjezi sağlamaktır.

Özellikle kör teknik uygulanırken, karaciğer ve diğer organ yaralanmalarına dikkat edilmelidir. Kör teknik uygulamadan önce dikkatli karın muayenesi, USG rehberliğinde uygulanırken de batının ultrasonografik değerlendirmesi yapılmalıdır. Hepatomegali durumlarında bloğun USG rehberliğinde uygulanması, karaciğer hasarından korunmada önemli üstünlük sağlar. Ancak USG rehberliğinde bile karaciğer yaralanması bildirilmiştir (22).

### **2.4.5.Lokal Anestezikler:**

Lokal anestezikler uygun yoğunlukta verildiklerinde, uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir. Klinik yoğunlukta kullanıldıklarında bu etkileri geri dönüşümlü olup, sinir lifi ve hücrelerinde hasar oluşmadan sinir fonksiyonu tamamen geri döner.

Lokal anestezikler, alkoller ile aminler olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Amin grubu da taşıdıkları bağlara göre ester ve amid olarak iki alt gruba ayrılır. Aminoesterler; paraamino benzoik asidin ester deriveleridir ve plazma kolinesterazı ile metabolize edilir. Metabolik ürünü alerjen olarak bilinen paraamino benzoik asittir. Bu yüzden alerjik reaksiyonlar sıktır. Diğer yandan amino amidler; amid bağları olan bileşiklerdir ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Alerjik reaksiyon potansiyelidir (23)

#### **2.4.5.1.Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizması**

Lokal anestezikler 'membran stabilizasyonu' sağlayarak etki ederler, istirahat potansiyeli devam ederken uyarılara karşı cevap inhibe edilmiştir.

Sinir lifleri A, B ve C olmak üzere üç gruba ayrılırlar. A grubu lifler miyelinli somatik, B grubu lifler miyelinli preganglionik, C grubu lifler ise miyelinsiz sempatik postganglionik ve ağrıyı ileten liflerdir. Periferik sinir iletiminde, sırasıyla polarizasyon, depolarizasyon ve repolarizasyon olayları meydana gelmektedir. Lokal anesteziklerin etkisi altında sinir lifinde eksitasyon eşiği yükselir, impulsun iletim hızı azalır ve ileti tam olarak bloke edilir. Her tip sinir lifi lokal anesteziklerden etkilenir, bu etki, ince liflerde kalınlardan; miyelinsiz liflerde miyelinli liflerden daha çabuk ve daha küçük konsantrasyonlarda görülür. Belli çaplarda her sinir lifinde iletimi durduracak, minimum bir ilaç yoğunluğu (CM) mevcuttur. İlaç yoğunluğu, sinir lifinin çapı, ortamın pH'sı, kalsiyum konsantrasyonu ve sinir uyarı hızı gibi faktörlerden etkilenir (23).Lifin çapı: Geniş çaplı lifler daha yüksek konsantrasyonda lokal anestezikle bloke edilebilir. Bunların ilaç yoğunluğu değerleri yüksektir. pH: ilaç yoğunluğu, yüksek pH'da (bazik) düşük pH'ya (asit) göre daha azdır. Bazik ortamda lokal anestezik etki artar ve daha düşük konsantrasyonlarda etki gösterir.

Kalsiyum konsantrasyonu: Lokal anestezi potansiyel, fosfolipidlere kalsiyum bağlanmasının inhibe edilmesi ile direkt olarak ilgilidir. Lokal anestezi etki kalsiyum konsantrasyonuna uygun olarak azalır.

#### **2.4.5.2.Lokal Anesteziklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması**

Lokal anestezikler ester ve amid grupları olarak iki ana başlıkta toplanırlar. Ester grubu benzoik asit veya orto, meta, para aminobenzoik asit türevleridir. Ester grubu zayıf baziktir (pH 3-6) ve güçlü hidroklorik asit tuzları içerir. Ester bağı genellikle stabil olmadığından bu ajanlar solüsyon içinde hidrolizle, vücutta ise psödokolinesteraz ile yıkılmaktadır. Ester grubunun preparatları hızla tüketilmeli ve sterilizasyona dikkat edilmelidir. Ayrıca ester bağı kısa etki süresi ve toksisitesinin azalması gibi özellikleri de sağlamaktadır. Ester Grubu Lokal Anestezikler: Kokain, prokain, klorprokain, tetrakain, benzokain .Amid bağı ise daha stabil olup sterilizasyon ve pH değişikliklerinden etkilenmemektedir. Bu ajanlar karaciğerde metabolize olmakta, çok azı ise değişmeden idrarla atılmaktadır.

Amid Grubu Lokal Anestezikler: Lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain,etidokain, dibukain, ropivakain, levobupivakain

Periferik sinir bloklarında genellikle amid tipi lokal anestezikler kullanılmakta ve bunların konsantrasyonları blok tipine göre değişmektedir. Örneğin, sempatik blok ve postoperatif ağrı kontrolü için düşük konsantrasyon, anestezi için daha yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyulur. Bu nedenle periferik sinir ve pleksus bloklarında kullanılan lokal anesteziklerin doz, konsantrasyon ve volümleri önemlidir.

Alt ekstremitede tam anestezi sağlayabilmek için lumbal ve sakral pleksus bloklarının kombinasyonu gerektiğinden yüksek dozda lokal anestezi uygulaması çoğunlukla kaçınılmaz olmaktadır. Ancak bu bölgedeki blok uygulamalarında lokal anestezi absorpsiyonu daha yavaş olduğundan, intravenöz uygulanmadıkları sürece sistemik toksisite riski diğer bloklara göre daha azdır.

### **2.4.5.3.Lokal Anesteziklerin Farmakokinetiği**

Emilim: Lokal anesteziklerin uygulandıkları yerden emilerek sistemik dolaşıma geçişlerini, doz, enjeksiyonun yeri, bloğun tipi, ilacın pH'ı, yağda erirliği ve vazokonstriktör madde eklenmesi ile fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri belirler. Yağda eriyebilirliği yüksek olan lokal anestezikler potenttir. Lokal anestezik emildikten sonra ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük kısmı geçici olarak tutulur ve diğer organların birdenbire büyük miktarda ilaçla karşılaşması engellenir (23).

Dağılım: Ester grubu anestezikler, plazma kolinesterazları ile çok hızlı yıkıldıklarından plazma yarı ömürleri çok kısadır. Amid grubundakiler ise, vücutta yaygın olarak dağılırlar (22).

Metabolizma ve Atılım: Ester grubu lokal anestezikler, plazma kolinesterazı ile hidrolize olarak suda eriyen alkol ve karboksilik asitlere dönüşürler. Bu ürünler, aktif olmayıp bazen antijenik özelliklerinden dolayı, hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilirler. Amid grubu lokal anestezikler, karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından hidrolize edilirler (23).

### **2.4.5.4.Lokal Anesteziklerin Sistemik Reaksiyonları**

Reaksiyonlar, ya ilaca karşı allerji veya ilacın kan düzeyindeki yükselmesi sonucu oluşabilir

Alerjik reaksiyonlar(23)ilaca bağlı reaksiyonların %1'ini oluşturur. Sistemik yaygın reaksiyonlar şeklinde veya dermatit şeklinde kendini gösterir. Daha çok para-aminobenzoik asit türevi ester yapılı lokal anesteziklere karşı gelişir.

Yaygın alerjik reaksiyonlar, ilacın verilmesinden birkaç dakika sonra ortaya çıkar: anjionöropatik ödem, ürtiker, kaşıntı, hıpotansiyon, eklem ağrıları, nefes darlığı,bulantı ve kusma gibi belirti ve bulgular görülebilir.

### **Sistemik toksite nedenleri (23)**

Yüksek kan düzeyine bağlı toksik reaksiyonlardır. Lokal anesteziyelere karşı reaksiyonları çoğu bu tiptedir. Lokal anesteziyelere; güvenlik sınırı dar, etkinlik / toksisite oranı küçük olan ilaçlardır.

Her ilacın deneysel ve klinik olarak SSS'nde toksik reaksiyona neden olan eşik değeri mevcuttur. Lokal anesteziyelere yalnızlıkla iv enjeksiyon veya damardan zengin bölgelere yapıldığında, enflamasyonlu yüzeylere uygulandığında, detoksifikasyon mekanizmasının bozuk olduğu: karaciğer yetmezliği, şiddetli anemi, hipoproteinemi, beslenme yetersizliği, trotoksikoz durumlarında normal dozlarda bile toksik etki yapabilir.

### **Sistemik toksite belirtileri (23)**

Toksik reaksiyonlar, enjeksiyonu izleyen saniyeler içinde gelişen erken veya 5-30 dakika içinde gelişen gecikmiş tiptedir. Erken tipte, hızla total kollaps gelişerek tedaviye fırsat olmadan hasta kaybedilebilir. Bu olgularda kardiyak arrest tedavisi başlanmalıdır. Gecikmiş tipte, önce kortikal belirtiler, sonra solunum, daha sonra kardiyovasküler kollaps belirtileri gelişir.

SSS'ne ait belirtiler: Başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar, daha sonra bütün sistemler deprese olur. Belirtiler başlangıçta, kortikal uyarılma ile, heyecan, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, oriyantasyon bozukluğu, kasılma ve konvülsiyonlar görülür. Medüller merkezin uyarılmasıyla kan basıncı ve solunum sayısında artma ve ritimde değişiklikler, bulantı ve kusma gibi stimülasyon belirtileri görülür. Daha sonra depresyonla karakterize bulgular; oriyantasyon bozukluğu, bilinç kaybı, kan basıncında düşme, nabızlarda hızlanma veya durma, solunum ritminde değişiklikler ve apne gelişebilir.

SSS'indeki toksik etkiler genellikle anesteziyelere etkiler ile paralellik gösterir; hipoksi, hiperkapni ve asidoz etkileri ile potansiyalize olur. Hiperkapni serebral kan akımını artırarak beyne daha fazla lokal anesteziyelere taşınmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda hiperkapni ve/ veya asidoz lokal anesteziyelere proteinlere bağlanmasını

azaltarak serbest ilaç miktarının artmasına neden olur. LA'lerin miyokard vedamarlara direk etkileri ile gelişen bradikardi ve vazodilatasyonu kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. Asidoz ve hipoksi toksiteyi artırır.

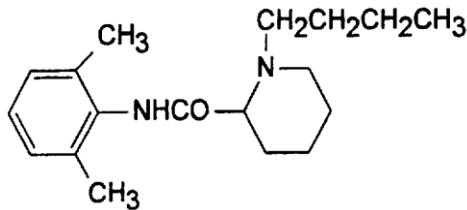
Diğer etki ve belirtileri: hastalar bayılır veya bayılacak gibi hisseder. Ağlayabilirler, ajite ve huzursuz olabilirler. Solukluk, sıkıntı, çarpıntı, taşikardi, hipertansiyon, takipne görülebilir.

#### 2.4.5.5.Bupivakain

Bupivakain, 1963 yılında L.J. Telivuo tarafından klinik uygulamaya sokulmuştur. Rejyonel ve infiltrasyon anestezisinden yaygın kullanılan LA'lerden biridir. Preoperatif ve postoperatif ağrı kontrolünde yaygın kullanılan amid tipi lokal anesteziktir. R(+) ve S(-) enantiomerlerinden oluşan bir rasemik ajandır. Yapısına piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir (24). Amin içeren grubun bütülpiperidin olması dışında yapısı lidokain gibidir. Lidoakinden daha kardiyotoksiktir. Toksite profili nedeniyle, yüksek bupivakain dozlarından kaçınılmalıdır. Bütün bloklarda kullanılabilir. Böbreklerle atılan az bir kısmı dışında karaciğerde yıkılır. %0.125, %0,25, %%0.50, %0,75'lik formları vardır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Bu durum bupivakainin serbest kısmının plazmada uzun süre düşük düzeyde kalmasını sağlar. Daha sonra protein bağlanma bölgelerinin doyması ile plazma düzeyleri yükselir ve SSS toksite belirtileri görülmeden kardiyovasküler kollaps gelişebilir. Malign ventriküler aritmiler oluşturabilir(24).Bubivakainle indüklenen kardiyotoksitenin tedavisi zor olabilir.

Toksik etkide ikinci önemli etken kardiyak sodyum kanallarından yavaş ayrılmasıdır.Total doz 2 mg/kg geçmemelidir.Kimyasal ismi; 1-n-butil-DL piperidin-2 karboksilik asit-2,6 dimetilanilid hidroklorid.

Şekil7: Bupivakain'in kimyasal yapısı



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan ve kendilerine aydınlatılmış onam formu okunarak imzalatıldıktan sonra, elektif laparoskopik histerektomi planlanan ASAI-II, 18-65 yaş arası ilaç allerji öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar TAP blok uygulanacak (Grup 1) ve hasta kontrollü PCA uygulanacak olan kontrol grubu (Grup 2) şeklinde ikiye ayrıldı. TAP blok uygulanacak olgular 34 kişi, hasta kontrollü PCA uygulanacak olan olgular 34 kişi olarak planlandı. Çalışma çift kör olarak yapıldı. TAP blok uygulamak ve vakalara ait veri kayıtlarını tutmak için farklı anestezi uzmanları belirlendi. TAP blok yapılan her vaka için kiloya uygun bupivakain dozları hesaplanıp 20 cc serum fizyolojik ile tamamlanarak hastalara uygulandı. Post operatif TAP grubuna serum fizyolojik ile PCA, deney grubuna morfin ile hazırlanmış PCA uygulandı. Her iki gruba da PCA uygulanarak VAS değerlendirmesi yapacak anestezi uzmanının kör bir gözlemci olması sağlandı. Grupların vaka takibini yapan ve hastaları ağrı yönünden değerlendiren anestezi uzmanları farklı kişilerdi.

#### 3.1. Anestezi protokolü:

Operasyondan bir gün önce ziyaret edilerek, operasyon öncesi anestezi değerlendirmeleri yapıldı. Tüm vakalara 8 saat açlık önerildi. Hiçbir hastaya premedikasyon yapılmadı.

Olgular operasyon odasına alındıktan sonra yaş, ağırlık gibi demografik verileri kaydedildi. Anestezi indüksiyonuna başlamadan önce EKG, kan basıncı ve pulse oksimetre monitorizasyonu yapıldı. 24G kateter ile periferik damar yolu açıldı.

Genel anestezi öncesi açılan damar yolundan biyokimya tüpü ile 5 cc 1. kan örneği alındı ve bu biyokimya kan örnekleme santrifüj edilerek elde edilecek plazmadan hastanın preoperatif proinflatuar sitokinlerin ( IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) değerleri tespit edilmek üzere örnekler -80<sup>0</sup>C de saklandı. Hastaların kortizol değerleri biyokimya laboratuvarında hemen tespit edilip kaydedildi.



Alınan birinci (1.) kan örneklemesinden sonra kontrol ve TAP gruplarının her ikisine genel anestezi induksiyonu; 1,5mg/kg aritmal, 2,5 mg/kg propofol, 1mcg/kg fentanly ve 0,6 mg/kg rokuronyum ve idamesinde %50 hava + %50 O2 karışımı içinde %2 konsantrasyonda sevofluran uygulandı.

Cerrahi işlem başlamadan anestezi induksiyonu yapılmış TAP blok uygulanacak olan deney grubundaki hastalara USG (ultrason) eşliğinde 50-100 mm ince periferik blok iğneleri ile 1.5-2 mg/kg %0.5 bupivakain+ serum fizyolojik toplam 20 ml olacak şekilde her iki abdominal sahaya uygulandı. Bu işlem ile karnın antero-lateral bölgesinde yer alan internal oblik ve transversus abdominis kas arasındaki anatomik nörofasiyal boşluğa, torakal interkostal (T7-T12) ve birinci lomber (L1) sinirlerin ön dallarını bloke etmek amaçlanmıştır.

TAP blok uygulanan ve uygulanmayan hastalar hazırlandıktan sonra cerrahi ekibe teslim edildi. TAP blok uygulanmayan kontrol grubuna genel anestezi uygulaması esnasında ağrı kesici olarak intravenöz yolla NSAİİ olan deksketoprofen intravenöz olarak verildi. Cerrahi bitiminde genel anestezisi sonlandırılan ve uyanma odasına alınan her iki grup hastaya PCA takıldı.

Grup 1 (TAP blok grubu) hastalar postoperatif dönemde derlenmede Serum Fizyolojik ile PCA başlandı. PCA ayarları 1ml bolus, 10 dakika kilit süresi, maksimum 4ml/saat infüzyon hızı olarak şekilde ayarlandı. Hastanın postoperatif 0.,2.,4.,6.,12.,24. Saat şeklinde 6 kez ağrı açısından kör bir gözlemci tarafından sorgulanarak VAS derecelendirmesi yapıldı. VAS >3 olursa önce Diklofenak Na İ.M. uygulanması ve sonraki VAS takiplerinde VAS>3 olduğunda Tramadol 1mg/kg i.v. uygulanması planlandı. 24 saatlik verilen ek analjezikler kaydedildi.

Grup 2 (Kontrol PCA grubu) postoperatif dönemde derlenmede Morfin PCA: 1 mg/ml, bolus doz: 1 mg, kilit süresi: 10 dakika, maksimum doz: 4 mg/ saat başlandı. Hastanın postoperatif 0.,2.,4.,6.,12.,24. Saat şeklinde 6 kez ağrı açısından kör bir gözlemci tarafından sorgulandı VAS derecelendirmesi yapıldı. VAS takiplerinde VAS>3 olduğunda önce Diklofenak Na İ.M. uygulandı ve sonraki VAS takiplerinde VAS>3 olduğunda Tramadol 1mg/kg uygulandı. 24 saat süre sonunda tüketilen morfin miktarı ve ek analjezikler kaydedildi.

Her iki grup hastanın plazma proinflatuar sitokinlerinin ve kortizolunun tespiti için ikinci (2.) kan örnekleme 5 cc olacak şekilde postoperatif dönemde uyanma odasında alındı. Uyanma odasında derlenip servise gönderilen hastaların plazma proinflatuar sitokinlerinin ve kortizolunun tespiti için üçüncü (3.) kan örnekleme de 5 cc olacak şekilde rutin kanların alındığı postoperatif 24. saatte alındı.

Alınan hasta kanlarından santrifüj yöntemi ile elde edilen serum örnekleri - 80°C de saklandı. Hastaların kortizol değerleri biyokimya laboratuvarında hemen tespit edilip kaydedildi. Alınan örneklerden IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edildi ve elde edilen sonuçlar istatistiksel yöntemler ile değerlendirilip ağrıyla ilişkisi araştırıldı.

### **3.2.Güç analizi:**

Yapılan Power analizinde örnek büyüklüğü belirlemede; “t testinin uygulandığı deneysel araştırmalarda örneklem büyüklüğünün belirlenmesi” tablosundan yararlanıldı. Araştırmada deney ve kontrol grubu arasındaki fark %20 olacağı varsayılarak alfa (iki yönlü) değeri 0.05 alınmış ve güç 0.80 kabul edilerek çalışma grubuna alınacak birey sayısına karar verildi. Buna göre; standartlaştırılmış etki büyüklüğü 0.80 kabul edilmiş, alfa (iki yönlü)=0.05 ve beta=0.10’nin kesişim yerindeki rakam olan 34 kişi okunarak gerekli tek grup için minimum 34 kişi alınmış böylece deney ve kontrol grubu için toplam alınacak hasta sayısı 68 kişi olarak bulundu.

İstatistiksel analizler: Verilerin analizi için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Grupların tanımlayıcı istatistiğinde ortalama standart sapma sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Grupların çözümleyici istatistiğinde ise deney ve kontrol grupları arasındaki VAS değerleri arasındaki farkın anlamlılığı için Student T testi uygulandı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi. Aynı gruplar arası VAS skor farklılıkları için Paired T testi uygulandı. TAP blok uygulanan ve uygulanmayan şekilde gruplanan hastaların (VAS  $< 3$ ) ağrının yokluğu şeklinde kategorize edildikten sonra gruplar arası farkın anlamlılığını tespit için ve alınan kan örneklerinde her bir gruptaki anlamlı proinflatuar sitokin ve kortizol yüksekliğinin anlamlılığını tespit için ki kare testi kullanıldı.

#### 4.BULGULAR:

Bu çalışmada 34 hastaya preoperatif TAP blok (olgu grubu)ve postoperatif serum fizyolojikle hazırlanmış intravenöz PCA, 34 hastaya da postoperatif intravenöz morfin ile hazırlanmış PCA (kontrol grubu) uygulandı. Çalışma dışı bırakılan hasta olmadı. İki grup arası yaş ve ağırlık olarak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Araştırma hipotezine yönelik nedensellik ilişkisi kurarken olgu ve kontrol gruplarına alınan kişiler açısından standardizasyonu değerlendirmek için demografik değişkenlerden yaş ve kilogram değişkeni olgu grubunda ortalama  $49.26\pm6.95$  iken kontrol grubunda  $51,67\pm8,80$  çıkmış ve operasyon süresi bakımından olgu grubunda  $166.61\pm44.18$  dakika kontrol grubunda ise  $174.41\pm65.06$  dakika çıkmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Grupların demografik değişikliklerinin dağılımları

Özellikler	OLGU(n:34)	KONTROL(n:34)	P Değeri
	Ortalama $\pm$ Std	Ortalama $\pm$ Std	
Yaş	<b>49.26<math>\pm</math>6.95</b>	<b>5.67<math>\pm</math>8.80</b>	<b>0.214</b>
Kg	<b>73.05<math>\pm</math>10.65</b>	<b>75.02<math>\pm</math>9.72</b>	<b>0.429</b>
Operasyon süresi(dk)	<b>166,61<math>\pm</math>44,18</b>	<b>174,41<math>\pm</math>65,06</b>	<b>0.565</b>
PCA Basma Sayısı	<b>2.41<math>\pm</math>1.55</b>	<b>18.97<math>\pm</math>6.09</b>	<b>&lt;0.001</b>

PCA basma sayısı Tablo 1’de de görüldüğü üzere kontrol grubunda, olgu grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (P <0,05)

Her iki grubun ek analjezik ihtiyacı karşılaştırıldığında kontrol grubunda ek analjezi ihtiyacının daha fazla olduğu görüldü (Tablo 2).

**Tablo 2:** Araştırma grubunda ek analjezi ihtiyacına göre dağılımları

Özellikler		OLGU(n:34)		KONTROL(n:34)		P Değeri
		SAYI	%	SAYI	%	
Ek Analjezi	Yok	23	79.3	6	20.7	<b>&lt;0.001</b>
	Var	11	28.2	28	71.8	

Olgu ve Kontrol grubunda ek analjezi ihtiyacı bakımından dağılımları sayı ve yüzde olarak verilmiş, yüzde oranlar arasında fark Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Buna göre ek analjezi ihtiyacı Olgu grubunda (% 28,2), kontrol grubundan (% 71,8) ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük oranda olduğu saptanmıştır.

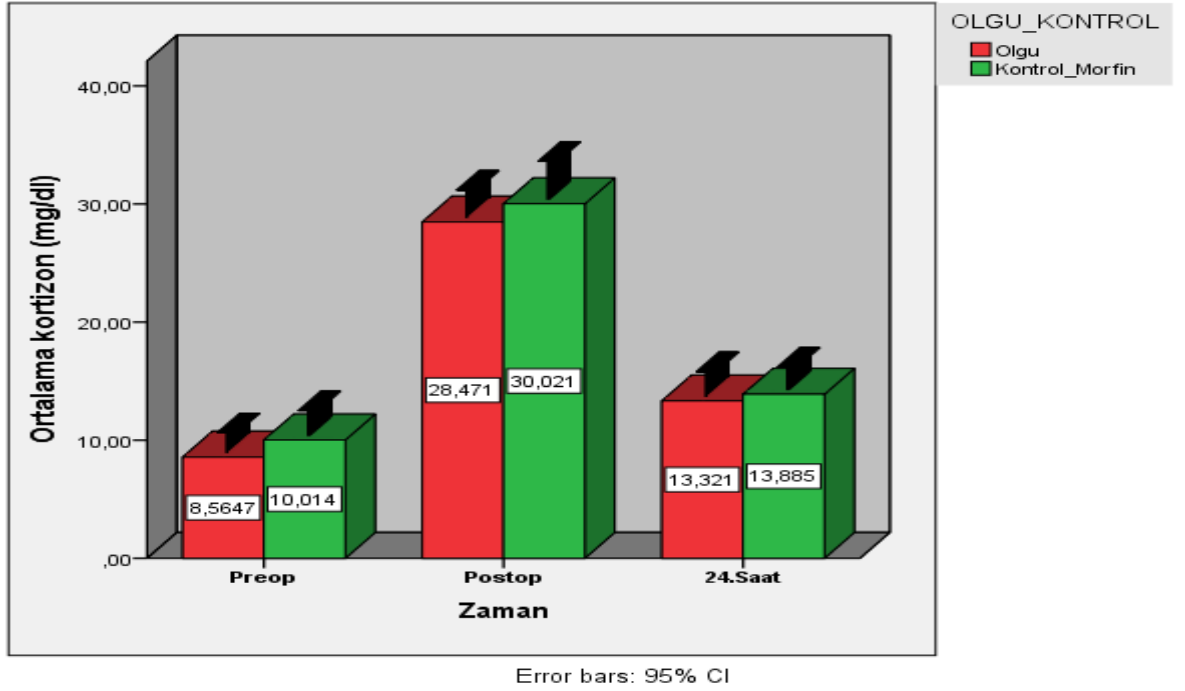
Olgu kontrol gruplarının kan kortizon seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 3).

**Tablo 3:** Olgu ve Kontrol gruplarında kortizon seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler	OLGU(n:34)	KONTROL(n:34)	P Değeri
	Ortalama $\pm$ Std	Ortalama $\pm$ Std	
Preop Kortizon	8.56 $\pm$ 5.09	10.01 $\pm$ 6.37	0.304
Postop Kortizon	28.47 $\pm$ 6.96	30.02 $\pm$ 9.49	0.446
Kortizon 24.saat	13.32 $\pm$ 6.32	13.88 $\pm$ 5.87	0.704

Olgu ve Kontrol gruplarında kortizon seviyelerinin zamanla ilişkisi bakımından değerlendirilmesi incelendiğinde preop kortizon, postop kortizon ve 24.saat kortizon seviye ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Şekil.8 Olgu ve Kontrol gruplarında kortizon seviyelerinin zamanla ilişkisi



Olgu grubunun kan kortizol seviyesinin kendi arasında saatlere göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4).

Tablo 4: OLGU grubunda kortizon seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler		OLGU(n:34)	P Değeri
		Ortalama $\pm$ Std	
Çift 1	Preop Kortizon	8.56 $\pm$ 5.09	<0.001
	Postop Kortizon	28.47 $\pm$ 6.96	
Çift 2	Preop Kortizon	8.56 $\pm$ 5.09	0.004
	24.saat Kortizon	13.32 $\pm$ 6.32	
Çift 3	Postop Kortizon	28.47 $\pm$ 6.96	<0.001
	24.saat Kortizon	13.32 $\pm$ 6.32	

Olgu grubunun kendi içinde kortizon seviyeleri arasındaki fark paired t testi ile incelenmiştir.

Olgu grubu Çift 1 (Postop kortizon seviye ort.>Preop kortizon seviye ort.), Çift 2 (24.saat.Kortizon seviye ort. > Preop kortizon seviye ort.), Çift 3 (Postop

kortizon seviye ort.> 24.saat kortizon seviye ort.) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

**Tablo 5:** KONTROL grubunda kortizon seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler		KONTROL(n:34)		P Değeri
		Ortalama ±Std		
Çift 1	Preop Kortizon	10.01±6.37		<0,001
	Postop Kortizon	30.02±9.49		
Çift 2	Preop Kortizon	10.01±6.37		0.005
	24.saat Kortizon	13,88±5,87		
Çift 3	Postop Kortizon	30.02±9.49		<0.001
	24.saat Kortizon	13.88±5.87		

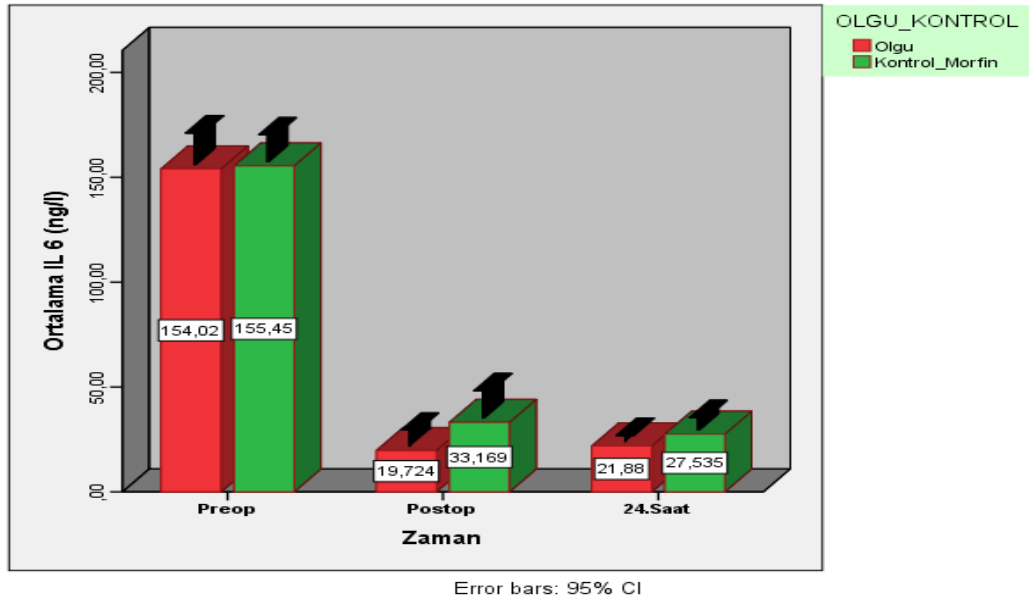
Kontrol grubunun kendi içinde kortizon seviyeleri arasındaki fark paired t testi ile incelenmiştir.Kontrol grubu Çift 1 (Postop kortizon seviye ort.>Preop kortizon seviye ort.), Çift 2 (24.saat kortizon seviye ort. > Preop kortizon seviye ort.), Çift 3 (Postop kortizon seviye ort.> 24.saat kortizon seviye ort.) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

**Tablo 6:** Olgu ve Kontrol gruplarında IL6, IL8, TNFα seviyelerinin zamanla ilişkisi

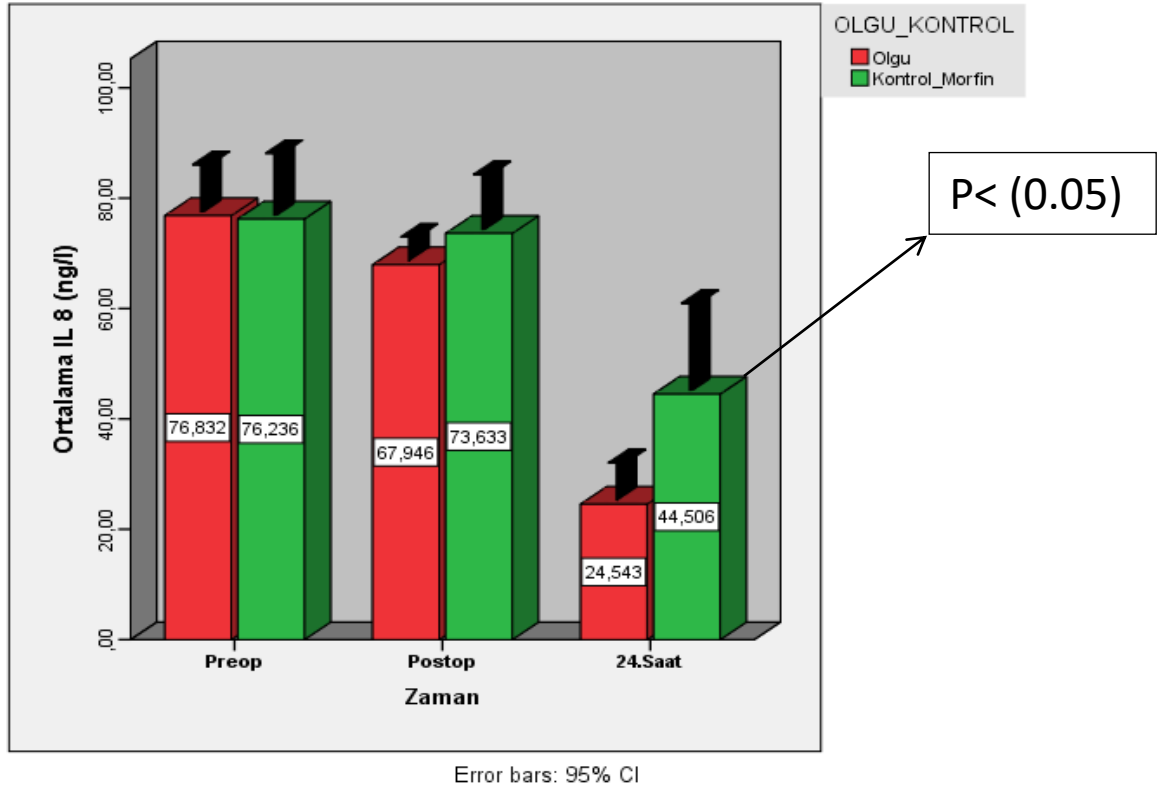
Özellikler		OLGU(n:34)		KONTROL(n:34)		P Değeri
		Ortalama ±Std		Ortalama ±Std		
IL6 (pg/ml)	Preop	154.01±45.04		155.45±38.43		0.888
	Postop	19.72±23.85		33.16±39.17		0.092
	24.saat	21.88±10.45		27.53±18.59		0.127
IL8 (pg/ml)	Preop	76.83±25.44		76.23±33.03		0.934
	Postop	67.94±13.20		73.63±29.38		0.307
	24.saat	24.54±20.36		44.50±46.03		0.025
TNFα (pg/ml)	Preop	44.77±37.42		61.04±69.96		0.236
	Postop	58.90±74.66		69.85±69.01		0.532
	24.saat	66.32±31.19		91.26±61.18		0.039

Olgu ve Kontrol gruplarında IL6, IL8, TNF $\alpha$  seviyelerinin zamanla ilişkisi Student's -t testi ile incelendiğinde sadece **24.saat IL8** ve **24.saat TNF $\alpha$  değer ortalamaları Kontrol grubunda, Olgu grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.**

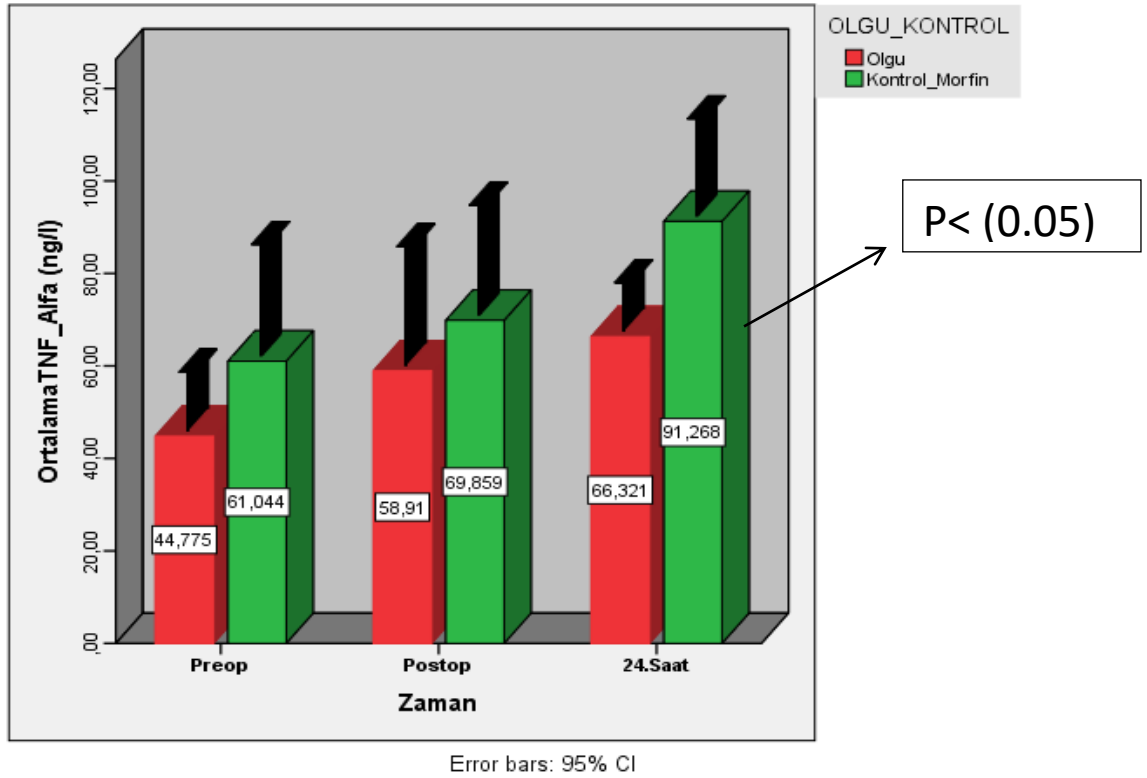
**Şekil.9:**Olgu ve Kontrol gruplarında IL6 seviyelerinin zamanla ilişkisi



Şekil.10:Olgü ve Kontrol gruplarında IL8 seviyelerinin zamanla ilişkisi



Şekil.11:Olgü ve Kontrol gruplarında TNF $\alpha$  seviyelerinin zamanla ilişkisi





**Tablo 7:** OLGU grubunda IL6 seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler		KONTROL(n:34)	P Değeri
		Ortalama ±Std	
Çift 1	Preop IL6	154.01±45.04	<0.001
	Postop IL6	19.72±23.85	
Çift 2	Preop IL6	154.01±45.04	<0.001
	24.saatt IL6	21.88±10.45	
Çift 3	Postop IL6	19.72±23.85	0.437
	24.saatt IL6	21.88±10.45	

Olgu grubunun kendi içinde IL6 seviyeleri arasındaki fark paired t testi ile incelenmiştir.

Olgu grubu Çift 1 (Postop IL6 seviye ort.<Preop IL6 seviye ort.), Çift 2 (24.saatt IL6 seviye ort. <Preop IL6 seviye ort.), istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

**Tablo 8:** KONTROL grubunda IL6 seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler		KONTROL(n:34)	P Değeri
		Ortalama ±Std	
Çift 1	Preop IL6	155.45±38.43	<0.001
	Postop IL6	33.16±39.17	
Çift 2	Preop IL6	155.45±38.43	<0.001
	24.saatt IL6	27.53±18.59	
Çift 3	Postop IL6	33.16±39.17	0.193
	24.saatt IL6	27.53±18.59	

Kontrol grubunun kendi içinde IL 6 seviyeleri arasındaki fark paired t testi ile incelenmiştir.

Kontrol grubu Çift 1 (Postop IL6 seviye ort.<Preop IL6 seviye ort.), Çift 2 (24.saate IL6 seviye ort. <Preop IL6 seviye ort.), istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

**Tablo 9:** OLGU grubunda IL8 seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler		OLGU(n:34)	P Değeri
		Ortalama ±Std	
Çift 1	Preop IL8	76.83±25.44	0.070
	Postop IL8	67.94±13.20	
Çift 2	Preop IL8	76.83±25.44	<0.001
	24.saate IL8	24.54±20.36	
Çift 3	Postop IL8	67.94±13.20	<0.001
	24.saate IL8	24,54±20,36	

Olgu grubunun kendi içinde IL6 seviyeleri arasındaki fark paired t testi ile incelenmiştir.

Olgu grubu Çift 2 (24.saate IL 8 seviye ort.<Preop IL 8 seviye ort.), Çift 3 (24.saate IL 8 seviye ort. <Postop IL8 seviye ort.), istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

**Tablo 10:** KONTROL grubunda IL8 seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler		KONTROL(n:34)	P Değeri
		Ortalama ±Std	
Çift 1	Preop IL8	76.23±33.03	0,676
	Postop IL8	73.63±29.38	
Çift 2	Preop IL8	76.23±33.03	<0.001
	24.saate IL8	44.50±46.03	
Çift 3	Postop IL8	73.63±29.38	<0.001
	24.saate IL8	44.50±46.03	

Kontrol grubunun kendi içinde IL 8 seviyeleri arasındaki fark paired t testi ile incelenmiştir.

Kontrol grubu Çift 2 (24.saat IL 8 seviye ort.<PreopIL 8 seviye ort.), Çift 3 (24.saat IL 8 seviye ort. <Postop IL8seviye ort.), istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

**Tablo 11:** OLGU grubunda TNF $\alpha$  seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler		KONTROL(n:34)	P Değeri
		Ortalama $\pm$ Std	
Çift 1	Preop TNF $\alpha$	44.77 $\pm$ 37.42	0.309
	Postop TNF $\alpha$	58.90 $\pm$ 74.66	
Çift 2	Preop TNF $\alpha$	44.77 $\pm$ 37.42	0.002
	24.saat TNF $\alpha$	66.32 $\pm$ 31.19	
Çift 3	Postop TNF $\alpha$	58.90 $\pm$ 74.66	0.581
	24.saat TNF $\alpha$	66.32 $\pm$ 31.19	

Olgu grubunun kendi içinde TNF $\alpha$  seviyeleri arasındaki fark paired t testi ile incelenmiştir.

Olgu grubu Çift 2 (24.saat TNF $\alpha$  seviye ort.>Preop TNF $\alpha$  seviye ort, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

**Tablo 12:** KONTROL grubunda TNF $\alpha$  seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler		KONTROL(n:34)	P Değeri
		Ortalama $\pm$ Std	
Çift 1	Preop TNF $\alpha$	61.04 $\pm$ 69.96	0.561
	Postop TNF $\alpha$	69.85 $\pm$ 69.01	
Çift 2	Preop TNF $\alpha$	61.04 $\pm$ 69.96	0.031
	24.saat TNF $\alpha$	91.26 $\pm$ 61.18	
Çift 3	Postop TNF $\alpha$	69.85 $\pm$ 69.01	0.189
	24.saat TNF $\alpha$	91.26 $\pm$ 61.18	

Kontrol grubunun kendi içinde **TNF $\alpha$**  seviyeleri arasındaki fark paired t testi ile incelenmiştir.

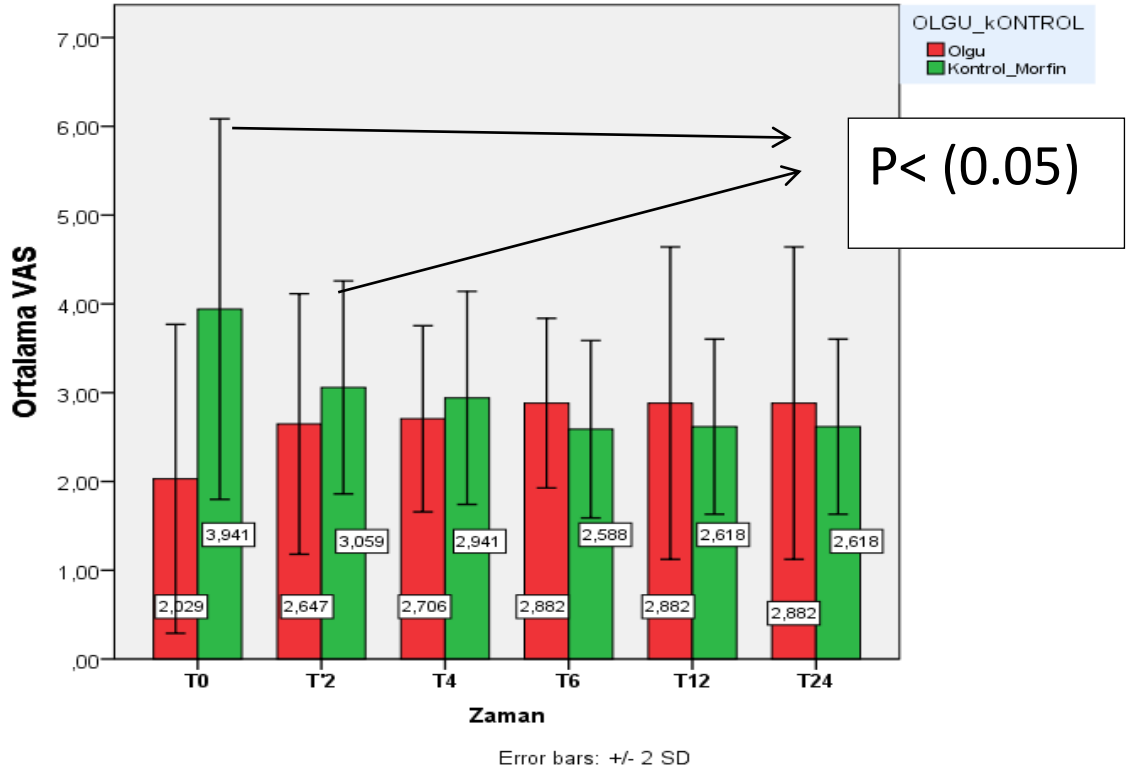
Kontrol grubu Çift 2 (24.saat **TNF $\alpha$**  seviye ort.>Preop**TNF $\alpha$**  seviye ort, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır.

**Tablo 13:** Olgu ve Kontrol gruplarında VAS skor seviyelerinin zamanla ilişkisi

Özellikler		OLGU(n:34)	KONTROL(n:34)	P Değeri
		Ortalama $\pm$ Std	Ortalama $\pm$ Std	
VAS	VAS 0	2.02 $\pm$ 0.86	3.94 $\pm$ 1.07	<0.001
	VAS 2	2.64 $\pm$ 0.73	3.05 $\pm$ 0.60	0.014
	VAS 4	2.70 $\pm$ 0.52	2.94 $\pm$ 0.60	0.090
	VAS 6	2.88 $\pm$ 0.47	2.58 $\pm$ 0.49	0.016
	VAS 12	2.88 $\pm$ 0.87	2.61 $\pm$ 0.49	0.131
	VAS 24.saat	2.29 $\pm$ 0.62	2.32 $\pm$ 0.58	0.843

Olgu ve Kontrol gruplarında VAS skor seviyelerinin zamanla ilişkisi incelendiğinde; VAS 0, VAS 2 de kontrol grubu skor ortalamaları olgu grubundan ve VAS 6 da ise olgu grubu skor ortalaması, kontrol grubu skor ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek çıkmıştır.

Şekil.12:Olgu ve Kontrol gruplarında VAS skor ortalamalarının zamanla ilişkisi



## 5. TARTIŞMA:

Abdominal saha bloklarından biri olan TAP blok 2001 yılında ilk kez tanımlanmış (25), USG eşliğinde ilk olarak 2007 yılında güvenilir ve etkin bir şekilde hastalara uygulanmıştır(26). Günümüze dek özellikle USG yardımıyla TAP uygulamaları yaygınlaşmış olup, bu bloğun literatürde birçok endikasyonlarda kullanıldığı görülmektedir. En sık kullanımı postoperatif ağrı kontrolü, analjezi tüketimi ve yan etkilerin azaltılması amacı taşımaktadır. Biz çalışmamızda laparoskopik histerektomi vakalarında genel anesteziye eklenen TAP bloğun ağrı kontrolünde etkili olduğunu bulduk. Literatürde TAP bloğun farklı endikasyonlarla kullanımını araştıran çalışmalar olmasına rağmen laparoskopik histerektomi vakalarında genel anesteziye eklenmesini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı.

Ağrı kontrolünün yeterince yapılamamasının postoperatif iyileşmeyi geciktirdiği bilinmektedir. Postoperatif ağrı birçok organ ve dokuyu olumsuz yönde etkilemektedir. Biz çalışmamızda TAP blok uyguladığımız olgu gruplarında sistemik analjezik ihtiyacının kontrol grubuna göre daha az olduğunu bulduk. 2000'li yıllardan itibaren yapılan çalışmalar ameliyat sonrasında hastaların %25-67'sinin yetersiz ağrı tedavisi gördüğünü ve bu hastaların takiplerinde en az bir kez orta yada ciddi düzeyde ağrı atağı yaşadıklarını ortaya koymuştur(27, 28).

Ameliyat sonrası dönemde oluşan ağrının hastanın daha uzun süre hastanede kalmayı gerektirecek birçok komplikasyonu ortaya çıkardığı bilinmektedir. Ağrı nedeniyle azalan solunum hareketleri ve öksürememe atelektazi ve pulmoner komplikasyonları tetikleyebilir. Şiddetli ağrı kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve myokard iskemisine yol açabilir. Analjezi yönetimi uygun bir şekilde sağlanması bu açıdan çok önemlidir. TAP blok preoperatif veya postoperatif ağrıyı azaltmak için kullanılmaktadır. Transversus abdominis plan bloğu için literatürde, erişkinler için genellikle tek taraflı olmak üzere 15-20 ml lokal anesteziik solüsyonu yeterli olmaktadır (29). Literatürdeki toplam volüme uygun olacak şekilde olgu grubumuza anestezi indüksiyonu sonrası preoperatif olarak 1.5-2 mg/kg %0.5 bupivakain+ serum fizyolojik toplam 20 ml olacak şekilde her iki abdominal sahaya TAP blok uyguladık. Bu işlem ile karnın antero-lateral bölgesinde yer alan internal oblik ve transversus abdominis kas arasındaki anatomik nörofasiyal boşluğa, torakal

interkostal (T7-T12) ve birinci lomber (L1) sinirlerin ön dallarını bloke ettik. Olgu grubu hastalarımızın cerrahi bitiminde preemptif analjezi uygulaması tamamlanmıştı. Kontrol grubumuzun preemptif analjezisini intraoperatif deksketoprofen intravenöz sağladık. Olgu grubumuzda ilk VAS değerimizin kontrol grubumuza göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulduk ( $p<0,005$ ) . Olgu ve kontrol gruplarımız arası PCA basma sayıları karşılaştırıldığında olgu grubumuzda anlamlı bir düşüklük göze çarpmaktadır ( $p<0,001$ ). Tran TM ve ark.'ları 20 ml' lik anilin boyasını USG eşliğinde nörofasiyal plana enjekte edip, boyanın tutulduğu kas yapılarını ve sinirleri incelemiştirler. Sonuçta 20 ml' lik volüm ile T10-L1 sinirlerin etkilendiğini ve bu tekniğin alt abdominal cerrahi kullanımı ile sınırlı olabileceğini vurgulamışlardır (30).

Çalışmamızda olgu grubunun ek analjezik ihtiyacı ve tüketimi kontrol grubuna göre daha az olduğunu saptadık. Belavy ve ark (31) sezaryen olgularının önce spinal anestezi, ardından cerrahi öncesi bir gruba postoperatif USG eşliğinde TAP blok(%0,5 ropivakainle) uygulamış. Kontrol grubuna da cerrahi öncesi lokal anestezi yerine sadece salin kullanarak TAP blok uygulanmışlar. Bu çalışmada ropivakainle uygulanan TAP bloğun postoperatif analjezik tüketimini azalttığını saptamışlar. Atım ve ark (32)ve Carney ve ark (33) histerektomi geçiren olgulara preoperatif olarak USG eşliğinde TAP bloğu bilateral uygulamışlar. Atım ve ark. lokal anestezi olarak bupivakain, Carney ve ark. ise ropivakain kullanmış ve postoperatif analjezik ihtiyacının ve kullanımının azaldığını saptamışlar.

Literatürle uygun olarak TAP blok preoperatif olarak uygulanabilen, etki süresi uzun ve etkili bir analjezi yöntemidir (34, 35).

Cerrahi stres sonrası yükselen sitokinlerin indirekt etkisi ile adrenal bezden salgılanan kortizol gibi hormonlar katabolik süreci hızlandırarak iyileşmeyi yavaşlatır. IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler vücutta birçok sistemi etkileyerek vücut fonksiyonlarını normale çevirmeye çalışırlar. Ağrının uzun sürmesi bu sitokinlerin aşırı üretilmesine neden olur (36). Ağrıyı önlemek için pek çok yöntem kullanılabilir. Bunların başında rejoner blok ve alan blokları gelmektedir. Strese endokrin yanıtı önlemek için yüksek spinal blokların kullanıldığı birçok çalışma ile gösterilmiştir(37, 38). Çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarımızda

preop ve postop kortizol seviyeleri arası anlamlı fark bulamadık. Bu bize analjezi planının iyi planlandığını göstermektedir. Kortizol %95 oranında kortizol bağlayıcı globüline bağlı olarak dokuya geçemeyeninaktif formdadır, %5'lik herhangi bir proteine bağlı olmadan plazmada aktiftir (39).Kanda bakılan kortizol formu Cushing ve Addison gibi adrenal bez fonksiyon bozukluğu gibi gross bir sapma olmadıkça bize anlamlı bir bilgi vermediği belirtilmektedir(40).Dokudaki kortizol serbest formu gösterir, en iyi tükürük ve idrarda bakıldığı belirtilmektedir. Kortizol bağlayıcı globülin düzeyleri hem kişiler arasında hem de aynı kişide, ciddi ölçüde değişkendir. Bu nedenle total kortizol ölçümleri, yanlış sonuçlara neden olabildiğini belirten yayınlar vardır(41). Hastanın kortizolüne günün değişik saatlerinde bir kurutma kağıdına emdirilip drine spot urine denen yöntemle tükürük ve idrarda bakıldığı bildirilmektedir (40).

TNF $\alpha$ proinflamatuvar sitokin olarak birçok sistemi etkiler. IL-6 ve IL-8 üretimini tetikler. Doku yaralanması veya enfeksiyona yanıt olarak açığa çıkan inflamatuvar sitokinlerden dolaşımda en erken yükselen TNF $\alpha$ 'dır. IL-6'nın hepatositler ve B lenfositleri üzerinde önemli etkileri vardır ve yara iyileşmesinde de rol oynamaktadır. Dolaşımda en uzun süre kalan sitokin IL-6'dır. IL-6 'nın antieflamatuvar özellikleri de gösterilmiştir. Morbidite ve mortalite habercisi sitokin IL-6'dır.IL-8 çoklu organ yetmezliği riski göstergesidir(42).Çalışmamızda olgu ve kontrol grubunun 24. saatteki TNF $\alpha$  da anlamlı düşüklük saptadık. IL-6 ve IL-8 seviyelerinin ise postoperatif düşük olduğu gözlemledik. Bu bize iki grubunda analjezi etkinliğinin iyi planlandığını, TAP uygulamasının iyi bir analjezik yöntem olduğunu göstermektedir. Hogevoid ve ark. 2000 yılında yaptıkları çalışmada, total kalça cerrahisinde genel anestezi ile bölgesel (spinal/epidural) anesteziyi karşılaştırmışlar. Her iki grupta biyokimyasal olarak kortizol, ve proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 $\beta$ , IL6 ve TNF- $\alpha$ 'yı değerlendirmeye almışlar.Genel anestezi ve bölgesel anestezi uygulanan hastalar arasında plazma TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyesi yavaşça artış gözlenmiş. Bölgesel anestezinin ağrı kontrolünde etkili olduğu görülmüş(43).Sezaryan cerrahisi geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada USG eşliğinde uygulanan TAP bloğun gereksiz opioid ve nonsteroid analjezik kullanımını azalttığı, postoperatif bulantı, kusma, sedasyon ve hemodinamik parametrelerde bozulma gibi yan etkilerin gözlenmediği saptanmıştır (44).



Çalışmamızda her iki grupta kullanılan analjezik yolun ağrı kontrolünde iyi olduğu, TAP blok uygulamasının intravenöz morfine göre sitokinler veya VAS düzeyinde anlamlı fark yaratmasa bile gereksiz morfin kullanımının önüne geçtiği görülmektedir. Sistemik morfin kullanımının yan etkilerine TAP uygulamasında rastlamamaktayız. Bu da daha az yan etkisi olan alan bloğu kullanımını arttırmamız gerektiği sonucunu çıkarmamızı sağlamaktadır.

## 6. SONUÇ:

Bizim çalışmamızda ağrı kontrolü için hastalara uyguladığımız TAP bloğun intravenöz morfin kadar etkili bir yöntem olduğu görüşündeyiz. Bununla birlikte TAP bloğun iv morfine göre yan etkisi daha azdır. Çalışmamızda cerrahi stres ve ağrının tetiklediği proinflamatuvar sitokin ve kortizonun aşırı üretiminin baskılanması olgu ve kontrol grubunda 24. saatte TNF $\alpha$  ve IL-8'deki anlamlı değişiklik dışında birbirleriyle korelidir. Daha önceki araştırmalar ve bizim çalışmamızdaki veriler değerlendirildiğinde proinflamatuvar sitokin yanıtının yeterince açıklanamadığı görülecektir. Bu konunun tam olarak açıklığa kavuşması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Abdallah FW, Chan VW, Brull R. Transversus abdominis plane block: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med.*2012;37(2):193-209.
- 2) Petersen PL, Mathiesen O, Torup H and Dahl JB.The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia. A topical review *Acta Anaesthesiol Scand.*2010; 54: 529–35.
- 3) Erdine,S. Ağrı.İç: Raj. P, editör. Ağrı Taksonomisi. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Yayınevi; 2007;19-24.
- 4) John F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick *Klinik Anesteziyoloji, Kronik Ağrı Tedavisi*,5. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri; 2015; 1025-26
- 5) Hall J.H. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji.Adrenokortikal Hormon, 13. Baskı, Güneş Tıp kitapevi.2017; 975-76
- 6) Murray R. K., Mayes P.A. Harper'ın Biyokimyası,iç: MD, Granner K.D. Böbreküstü Kabuğu Hormonları, 24. Baskı, İstanbul, Barış kitapevi 1996; 583-84
- 7) Tünger A., Çavuşoğlu C., Kormaz M., *Mikrobiyoloji.Sitokinler*, 4. Baskı Asya Tıp kitapevi2005; 622-24.
- 8) Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factoralpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity.*1995;2:561-72.
- 9) Levinson W., Jjawetz E., *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, İmmunoloji*, 6. Baskı Güneş Tıp kitapevi 2001: 423-24
- 10)John F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick *Klinik Anesteziyoloji,Kronik Ağrı Tedavisi*, 5. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri 2015; 1038.
- 11)Erdine,S. Ağrı. İç: Talu. K.G, editör. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Yayınevi; 2007; 63-64.
- 12)Barash. P. G., et al., *Klinik Anestezi.İç; Abram E.S., editör, Kronik Ağrı Tedavisi*,5. Baskı, İstanbul;Nobel Tıp kitapevi.2012; 1405-40.
- 13)Ertekin C. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi. Ağrı ve Tedavisi. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993;249-54.
- 14)Ertekin C. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi. Ağrı ve Tedavisi, İzmir :Yapım Matbaacılık; 1993; 1-18

- 15) Çeliker R. NSAİ İlaçlar. Etki Mekanizmaları ve Yan Etkiler. 1998;2: 22-7.
- 16) Erdini S., Ağrı, iç; Yücel A. editör, Hasta kontrollü analjezi. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2007:188-97
- 17) Turan Ö. I., Anesteziyoloji Akıl Notları. [book auth.] Hancı V., Kiraz H. A., Postoperatif Analjezi, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri 2015; 385-427.
- 18) Erdine,S. Ağrı. İç: Erdini S., editör. Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Yayınevi; 2007; 37-43.
- 19) Tekin M., Transversus Abdominis Plan Bloğu, Rejyonel Anestezi Derneği 2010;3.
- 20) Hebbart P. Subcostal transversus abdominis plane block under ultrasound guidance. *Anesth Analg* 2008;106:674-5.
- 21) Tekin M, Gurkan Y, Solak M, Toker K. Ultrasound-guided bilateral transversus abdominis plane block in a 2-month-old infant. *J Anesth.* 2009;23:643-4.
- 22) Tekin M. Is transversus abdominis plane block a real alternative to caudal anesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2009;19 (6):624.
- 23) Lancaster P, Chadwick M. Liver trauma secondary to ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Br J Anaesth.* 2010;104:509-10.
- 24) Kayhan, Z.E., Klinik Anestezi, Lokal Anestezikler,Genişletilmiş 3. Baskı, Logos Yayıncılık 2004; 503-23
- 25) Rafi A. N. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle. *Anaesthesia.* 2001; 56:1003-29.
- 26) Hebbard P, Fujiwara Y, Shibata Y, Royse C. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block. *Anaesth Intensive Care.* 2007; 35: 616-7.
- 27) Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97: 534-40.
- 28) Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data, *Br J Anaesth.* 2002; 89: 409-23
- 29) Petersen PL, Mathiesen O, Torup H, Dahl JB. The transversus abdominis plane block: a valuable option for postoperative analgesia. A topical review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54: 529-35.

- 30) Tran TM, Ivanusic JJ, Hebbard P, Barrington MJ. Determination of spread of injectate after ultrasound-guided transversus abdominis plane block: a cadaveric study. *Br J Anaesth.* 2009; 102: 123-7
- 31) Belavy D, Cowlshaw PJ, Howes M, Phillips F. Ultrasound- guided transversus abdominis plane block for analgesia after Caesarean delivery. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):726-30.
- 32) Atım A, Bilgin F, Kılıçkaya O, Purtuloğlu T, Alanbay I, Orhan ME, Kurt E. The efficacy of ultrasound guided transversus abdominis plane block in patients undergoing hysterectomy, *Anaesth Intensive Care.* 2011;39(4):630-34.
- 33) Carney J, McDonnell JG, Ochana A, Bhinder R, Laffey JG. The transversus abdominis plane block provides effective postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2008;107(6):2056–60.,
- 34) McDonnell JG<sup>1</sup>, 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. *Anesth Analg.* 2007;104(1):193-7
- 35) O'Donnell BD, McDonnell JG, McShane AJ. The transversus abdominis plane (TAP) block in open retropubic prostatectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:91.
- 36) Sobotka L. Klinik Nutrisyonun Temelleri KEPAN. Enflamasyon Ve Metabolizma Üzerine Genotipin Etkileri, 4. Baskı. 2017; 182-84
- 37) Kehlet H. Stress free anesthesia and surgery *Acta Anesthesiol Scand.* 1979; 23: 503-04.
- 38) Sağlık Y.; Yazıcıoğlu D., Çicekler O. Gümüş H., Genel Anestezi ile Birlikte Uygulanan Epidural Anestezi Yönteminin Kalça ve Diz Artroplastilerinde Oluşan Stres Yanıt Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması, *Türk J Anaesth Reanim* 2015; 43: 154-61.
- 39) Murray R. K., Mayes P.A. Harper'ın Biyokimyası, 24. Baskı, iç : MD, Granner K.D. Böbreküstü Kabuğu Hormonları, 24. Baskı, İstanbul, Barış kitapevi; 1996; 579-82
- 40) Atasoy M., Fonksiyonel Tıp, Hipotalomo-Hipofizer-Adrenal Bezler ve Stres Yanıt, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi 2017: 379-90
- 41) Dhillo WS, Cortisol binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the HPA axis, *Euro J Endocrinol* 2002; 146(2); 231-35.

- 42) Levinson W., Jjawetz E., Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, Bağışıklık Yanıtın Hücresel Temeli, 6. Baskı, Güneş Tıp Kitapevi 2001: 424-27
- 43) Hogevoid HE, Lyberg T, Kahler H, et al. Changes in plasma IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 after total hip replacement surgery in general or regional anaesthesia. Cytokine 2000; 12: 1156-9
- 44) Cansız K. H., Yedekçi A. E., Hüseyin Şen H., Özkan S., Dağlı G., The effect of ultrasound guided transversus abdominis plane block for caesarean delivery on postoperative analgesic consumption, Gülhane Tıp Derg 2015;57: 121-124