

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ELEKTİF TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ VE
BİLATERAL OOFEREKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
İNTRAOPERATİF FARKLI DOZLARDA UYGULANAN
LİDOKAİN İNFÜZYONUN POSTOPERATİF AĞRI
KONTROLÜNE VE ANALJEZİ TÜKETİMİNE ETKİLERİNİN
GÖZLENMESİ**

Dr. Dudu Duygu GÜL

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Filiz ALKAYA SOLMAZ

**Bu tez süleyman demirel üniversitesi bilimsel araştırma projeleri yönetim
birimince 4743-TU1-16 no'lu proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA-2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşturulmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen, eğitimime büyük katkıda bulunan danışman hocam Doç. Dr. Filiz ALKAYA SOLMAZ'a;

Tıpta Uzmanlık Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden daima yararlandığım ve mesleğimi kazanmamda emeği geçen başta anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tez çalışmamın hazırlanmasında destek olan SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Sevgi ve dostlukları ile bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, tez çalışmamın istatistiklerinin yapılmasında bana yardımcı olan Hande Nur Eroğlu'na, yoğun çalışma temposunda beraber zevkle çalıştığım tüm yoğun bakım ve ameliyathane çalışanlarına;

Sevgi ve ilgisi ile her zaman destekçim olan aileme;

Hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, her zaman sevgisini hissettiğim, sevgili eşim Hasan Sami GÜL'e

Motivasyon kaynağım, biricik kızım Elif Gökçe'ye

Sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1.AĞRI.....	3
2.1.1. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI.....	3
2.1.1.1. AĞRININ BAŞLAMA SÜRESİNE GÖRE SINIFLAMA	4
2.1.1.1.1. Akut Ağrı.....	4
2.1.1.1.2. Kronik Ağrı	4
2.1.1.2. MEKANİZMALARINA GÖRE AĞRI SINIFLAMASI.....	5
2.1.1.2.1. Nosiseptif Ağrı.....	5
2.1.1.2.2. Nöropatik Ağrı	5
2.1.1.2.3. Deafferantasyon Ağrısı	5
2.1.1.2.4. Reaktif Ağrı.....	6
2.1.1.2.5. Psikosomatik Ağrı.....	6
2.1.2. KAYNAKLANDIĞI BÖLGEYE GÖRE AĞRI SINIFLAMASI.....	7
2.1.2.1.Somatik Ağrı	7
2.1.2.2. Visseral Ağrı.....	7
2.1.3. AĞRININ SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ	7
2.2. POSTOPERATİF AĞRI VE KONTROLÜ.....	9
2.2.1. Postoperatif ağrı tanımı.....	9
2.3. AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	10
2.3.1. Vizüel Analog Skala (VAS).....	10
2.4.POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ.....	12
2.4.1.Multimodal analjezi	12
2.4.2.Preemptif analjezi	13
2.4.3. Opioidler	14
2.4.3.1.Tramadol Hidroklorid	15
2.4.4. Nonopioid Analjezikler	17
2.4.4.1.Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ).....	17

2.4.4.1.1. Parasetamol.....	18
2.4.5. Adjuvan analjezik uygulamaları	19
2.4.5.1.Lidokain	19
A-Farmakodinamik özellikleri.....	20
B- Farmakokinetik özellikleri	21
2.4.5.1.1.Lidokainin anesteziadaki rolü.....	22
2.4.5.1.2.Yan etkileri.....	23
2.5. TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ VE BİLATERAL OOFEREKTOMİ	24
3-MATERYAL METOD	26
3.1. Değerlendirilen ve Karşılaştırılan Parametreler	27
3.2.İstatiksel analiz	28
4-BULGULAR	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
ÖZET	48
ABSTRACT	49
KAYNAKÇA	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Antidiüretik Hormon
AMP	: Adenozin mono fosfat
ARK	: Arkadaşları
ASA	: American Society of Anesthesiologist
BSO	: Bilateral Salpingo Ooferektomi
cm	: Santimetre
COX	: Siklooksijenaz
CO₂	: Karbondioksit
dk	: Dakika
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
h	: Saat
IASP	: International Association for the Study of Pain
IL	: İnterlökin
İV	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
kg	: Kilogram
kg/m²	: Kilogram/metrekaare
ug /kg	: Mikrogram/kilogram
ug/ml	: Mikrogram/mililitre
mg	: Miligram
mg/dk	: Miligram/dakika
mg/kg	: Miligram/kilogram

mg/kg/h	: Miligram/ kilogram/ saat
mm	: Milimetre
mm/Hg	: Milimetre/civa
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRS	: Numeric Rating Scales
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SpO₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TAH	: Total Abdominal Histerektomi
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TENS	: Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu
VDS	: Verbal Description Scales
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Demografik verilerin gruplara göre dağılımı

Tablo 2: Gruplara göre SAB dağılımı ve p değerleri

Tablo 3: Gruplara göre DAB dağılımı ve p değerleri

Tablo 4: Gruplara göre OAB dağılımı ve p değerleri

Tablo 5: Gruplara göre KAH dağılımı ve p değerleri

Tablo 6: Gruplara göre SpO₂ dağılımı ve p değerleri

Tablo 7: Tüm grupların VAS skorları ve p değerleri

Tablo 8: Postoperatif 2. saatte bulantı

Tablo 9: Postoperatif 6. saatte bulantı

Tablo 10: Postoperatif 10. saatte bulantı

Tablo 11: Postoperatif 14. saatte bulantı

Tablo 12: İlk parasetamol zamanı- mobilizasyon zamanı ve toplam parasetamol tüketimi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Grupların sayısal dağılımı

Grafik 2: Demografik verilerin gruplara göre dağılımı

Grafik 3: ASA değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 4: SAB dağılımı

Grafik 5: DAB dağılımı

Grafik 6: OAB dağılımı

Grafik 7: KAH dağılımı

Grafik 8: SpO₂ dağılımı

Grafik 9: Gruplara göre VAS dağılımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Vizüel analog skala

Şekil 2: Tramadol hidroklorid kimyasal yapısı

Şekil 3: Parasetamol kimyasal yapısı

Şekil 4: Lidokainin kimyasal formülü

Şekil 5: Lidokainin kan pik konsantrasyonlarına göre sistematik etkileri



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi hasar ile tetiklenen otonomik, psikolojik ve davranışsal cevaplarla bağlantılı, hoş olmayan duyuşsal, duygusal ve zihinsel denetimlerin bir bütününu içermektedir. Tıpta kaydedilen ilerlemelere rağmen, görünürde basit olan postoperatif ağrının tam ya da tama yakın iyileştirilmesi büyük ölçüde çözümsüz kalmıştır (1).

Ağrının giderilmesinin, morbiditede ve hospitalizasyon ihtiyacında azalma ile birlikte cerrahi sonuçları iyileştireceği ve etkili bir postoperatif bakım için optimum ağrı kesmenin şart olduğu konusunda ortak bir görüş birliği vardır (2).

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç etkin analjezi sağlamaktır. Ağrı tedavisindeki gelişmelere paralel olarak postoperatif analjezi ile ilgili spesifik beklentileri içeren standartlar yavaş yavaş gelişmektedir (3). Tüm ağrı tedavilerinde olduğu gibi postoperatif analjezide seçilen yöntem ve ilaçla minimal yan etki ile maksimum yarar sağlanması hasta güvenliği ve konforu açısından en önemli amaçtır.

Postoperatif ağrının giderilmesinde farklı mekanizmalarla etki gösteren farklı analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi yönteminin önemi giderek artmaktadır. Bu yöntemle analjeziklerin additif ve sinerjistik etkisinden yararlanılarak daha düşük doz analjezik kullanılmakta, daha az yan etki ortaya çıkarken etkin analjezi sağlanmaktadır (3). Multimodal analjezi için, bilinen analjezikler dışında lidokain, alfa-2 agonistler, steroidler, gabapentinoidler, N metil D aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri gibi adjuvan ajanların peroperatif kullanımı da giderek artmaktadır (4).

Amid yapılı bir lokal anestezi olan lidokain sodyum kanal blokajı yaparak nöron sitoplazmasına sodyum girişini azaltır, potasyum da dışarı çıkamaz böylece ağrı sinyallerinin sinirlerden beyne iletimi kesintiye uğrar ve ağrının azalmasına yol açar (5). Sistemik lidokainin özellikle travma ve yaralanmış dokularda spontan ateşlenmeleri bloke edebileceği yönünde çalışmalar da mevcuttur. Aynı zamanda NMDA reseptör aracılı post-sinaptik depolarizasyonu azalttığı ve perioperatif verildiğinde sistemik inflamatuvar belirteçlerde klinik olarak anlamlı bir azalma

olduğu gösterilmiştir (4) (6). Sonuç olarak, sistemik lidokain, antiinflamatuvar, analjezik ve antihiperaljezik özelliklere sahiptir (4).

Cerrahi sonrası iyileşmede postoperatif analjezi için rejyonel analjezik tekniklerinin kontrendike olduğu veya mümkün olmadığı hastalarda, opioid intoleransı olan hastalarda akut ağrı tedavisinde sistemik opioid kullanımını ve yan etkileri azaltmak için lidokain infüzyonu önerilmektedir (6). Lidokainin, kolorektal, meme ve omurga cerrahisi de dahil olmak üzere çeşitli cerrahilerde kısa ve uzun dönem yararları gösterilmiştir. Jinekolojik cerrahi tipleri için ise kısıtlı veriler bulunmaktadır (7,8). Aynı zamanda yapılan çalışmalar sadece sistemik lidokain infüzyonu ile IV opioid arasında karşılaştırma yapılmıştır (9,10). Bu nedenle biz total abdominal histerektomi ve bilateral ooferektomi (TAH-BSO) hastalarında farklı dozlardaki lidokain infüzyonunun parasetamol tüketimiyle birlikte postoperatif analjezik etkisi ve postoperatif bulantı üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1.AĞRI

Uluslararası ağrı araştırma derneği (International Association for the Study of Pain=IASP) ağrıyı, vücudun herhangi bir yerinden başlayan organik bir nedene bağlı olan veya olmayan bir duygu olarak tarif etmiştir. Ağrının, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanabileceği bildirilmiştir (11).

Ağrı fiziksel bir süreç olmasının ötesinde karmaşık, subjektif bir fenomendir. İmmün, hormonal ve hematolojik sistemlerde, solunumsal ve kardiyak sistemlerde hasar oluşturabilir, aynı zamanda hareket kısıtlılığına neden olabilir, uyku veya dinlenme durumuna yol açabilir, hatta ajitasyon, psikoz, agresif davranış yapabilir ve deliryuma neden olabilir (8).

Yaşam süresince kazalar, hastalıklar gibi pek çok farklı nedenlerle ortaya çıkabilen ağrının, kişi tarafından ifade edilişi yaş, cinsiyet, altta yatan özürülük ve ağrı davranışı ile ilgili sosyal ve kültürel özellikler gibi faktörlerden etkilenmektedir (12).

2.1.1. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Ağrı sınıflandırılırken başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge dikkate alınmaktadır (13).

2.1.1.1. AĞRININ BAŞLAMA SÜRESİNE GÖRE SINIFLAMA

2.1.1.1.1. Akut Ağrı

Daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren mekanik, termal veya kimyasal bir olayın varlığını gösterir. Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, şiddet ve zaman bakımından yakın ilişki vardır. Tanı ve tedavisi daha kolaydır. Akut postoperatif ağrı buna iyi bir örnektir (13).

Yaralanma sonrası uzun süreli ağrı oluşumu, ağrının biyolojik ve psikolojik temellerinin atıldığını göstermektedir. Yani akut ağrı yaygın, inatçı nosiseptif ve davranışsal bir kaskadı başlatabilir ve bu ağrı kronikleşebilir (13).

2.1.1.1.2. Kronik Ağrı

Çoğu kez nosiseptif niteliktedir. Akut ağrıdan sonra geçmesi beklenen süreden (1-6 ay) daha uzun süren ağrıdır. En sık kas-iskelet sistemi bozuklukları, periferik sinir lezyonlarından, sinir kökleri veya dorsal sinir kök gangliyonundaki lezyonlardan ve kanser ağrılarından kaynaklanır (11). Kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur (13). Yeterli tedavi edilmemiş postoperatif ağrı da kronik ağrı gelişimine yol açabilir.

2.1.1.2. MEKANİZMALARINA GÖRE AĞRI SINIFLAMASI

2.1.1.2.1. Nosisseptif Ağrı

Nosisepsiyon terimi nosi'den (latince zarar ya da yaralanma) kaynaklanır, travmatik ya da noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Nosisepsiyonun tümü ağrı oluşturur, fakat her ağrı nosisepsiyon kaynaklı değildir. Hastaların çoğu noksiyus uyarı olmasa da ağrı duyabilir (11).

Nosisepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Myelinsiz sinir sonlarının aktivasyonu sonucu doku yaralanmasıyla ağrı oluşur (13).

2.1.1.2.2. Nöropatik Ağrı

Santral veya periferik yaralanmaya sekonder yapısal veya fonksiyonel sinir sistemi adaptasyonlarının neden olduğu ağrıdır. Nosisseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosisseptif uyarının bulunmamasıdır. Spinal kord yaralanması, multipl sklerozis, epilepsi ve inme gibi yapısal değişikliklere bağlı ağrılar nöropatik ağrıya örnektir (13).

2.1.1.2.3. Deafferantasyon Ağrısı

Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoriyal uyarın iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesi ile ortaya çıkar. Genelde yanıcı özelliكتedir. Örnek olarak postherpetik nevralkji, travmatik paraplejiler ve fantom ağrıları verilebilir (14).

2.1.1.2.4. Reaktif Ağrı

Vücutun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik aferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan ağrıdır. Miyofasiyal ağrılar bu grupta yer alırlar (15).

2.1.1.2.5. Psikosomatik Ağrı

Kronik ağrılı hastalarda kronik ağrıya bağlı olarak bir takım psikolojik semptomların ortaya çıkması doğaldır. Çünkü kronik ağrılı hastanın sosyal yaşantısında değişiklikler olmakta, işinden gücünden alıkonmakta ve kendisini toplumdaki itilmiş hissetmektedir. Ancak psikosomatik ağrı daha farklı bir kavramdır. Hastanın psikik ya da psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade etmesidir. Hasta bir anlamda ağrıyı kullanmakta, çeşitli kişisel, ekonomik ve toplumsal sorunlarını ağrı biçiminde ifade ederek ilgi çekmeye ve toplumun kendisi üzerinde dikkatini toplamaya çalışmaktadır. Örnek olarak somatizasyon bozukluğu verilebilir (14).

2.1.2. KAYNAKLANDIĞI BÖLGEYE GÖRE AĞRI SINIFLAMASI

2.1.2.1.Somatik Ağrı

Somatik ağrı, iç organlar hariç deri, kas ve eklemleri de içeren bütün vücutta oluşan ağrıdır. Somatik sinirlerden kaynaklanan ağrı ani başlar, keskindir ve iyi lokalize edilir. Somatik ağrı; yüzeysel somatik ağrı ve derin somatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel somatik ağrı cilt, subkutanöz dokular ve muköz membranlardan kaynaklanan nosiseptif nedenli ağrılardır. Derin somatik ağrı, kaslar, tendonlar, eklemler veya kemiklerden kaynaklanır. Yüzeysel somatik ağrıya göre daha az lokalize olur, künt ve sızlama şeklindedir (11).

2.1.2.2. Visseral Ağrı

İ organlardan kalkan ağrılı uyaranlar, otonom sinir sistemine ait afferent yollarla taşınırlar. Visseral ağrı yaygın, lokalizasyonu güç, yansıyan tipte olabilir. Kan basıncı ve kalp atım hızında değişme, kas rijiditesi ve hiperestezi ile birlikte dir. Hastalıklar ile ilgili en sık ortaya çıkan ağrı türüdür (13).

2.1.3. AĞRININ SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

Nöroendokrin ve Metabolik Sistem

Cerrahi insizyon ile nörohumoral stres cevap aktive olur. Bu aktivasyon ile endokrin, metabolik ve inflamatuvar mediatörleri içeren bir kaskad başlar (16). Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF) artmasına ve antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-10) azalmasına yol açar. Katekolamin ve katabolik hormonlar artarken anabolik hormonlar azalır (17).

Respiratuar Sistem

Postoperatif ağrının özellikle toraks ve batin ameliyatlarından sonra solunum sistemi ve mekaniği üzerine ciddi olumsuz etkileri olmaktadır. Ağrı, diyafram kaslarının spazmına ve göğüs duvarının zayıflamasına yol açabilir. Bu durum vital kapasite, zorlu ekspiratuar volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına yol açar (18). Azalan akciğer volümleri atelektazi ve hipoksemiye neden olur.

Hastaların ağrı ve kas spazmı nedeni ile öksürememesi ve sekresyonlarını temizleyememesi, lobar veya lobüler kollaps oluşumuna katkıda bulunur. Postoperatif pulmoner komplikasyonlar cerrahi sonrası ilk 48 saatte daha büyük risk taşır ve bu komplikasyonların iyileşmesi 3 haftadan uzun süre alır (19).

Gastrointestinal ve Genitoüriner Sistem

Akut ağrı artmış sempatik aktive nedeniyle gastrik boşalmada önemli bir gecikmeye ve azalmış barsak hareketlerine neden olur. Batin cerrahisi sonrası kolon hareketleri 48-72 saat kadar inhibe olur. Mide ve ince barsak fonksiyonu 12-24 saat içinde döner. Üriner retansiyon da artmış sempatik aktivite ve buna bağlı artmış sfinkter tonusu nedeniyle gelişebilir (18).

Kalp-Damar Sistemi

Ağrının oluşturduğu sempatik aktivite artışı sonucu taşikardi, periferik vasküler dirençte artma ve bunlara bağlı olarak kalp yükünde artış görülebilir. Kalp yükünün artması miyokard oksijen tüketimini artırır (20,21).

Kas-İskelet Sistemi

Simpatik aktivite artışı periferik nosiseptörlerin duyarlılığını etkileyerek, ağrı ve buna bağlı kas spazmını artırır. Uzun süreli postoperatif ağrı ve hareket

kısıtlılığı hızlı bir kas yıkımına ve özellikle yaşlı hastalarda kasların zayıflamasına sebep olur (16,17).

Koagülasyon Sistemi

Hareketsizliğe bağlı venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişebilir (16,17).

Psikolojik Etkiler

Yeterli tedavi edilmemiş ağrı daha önceden de varolan anksiyete, depresyon, korku, uykusuzluk ve yorgunluğu daha da kötüleştirir. Özellikle yetersiz uyku gibi psikolojik faktörler ağrı tedavisinin etkinliğini de azaltır (18).

2.2. POSTOPERATİF AĞRI VE KONTROLÜ

2.2.1. Postoperatif ağrı tanımı

Postoperatif ağrı cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Genellikle tanısal önem taşımaz. Temel nedeni cerrahi travma sonucu oluşan doku hasarıdır (20).

Postoperatif ağrı, cerrahi hasar ile tetiklenen otonomik, psikolojik ve davranışsal cevaplarla bağlantılı, hoş olmayan duyuşsal, duygusal ve zihinsel denetimlerin bir bütünüdür. Kontrol edilemeyen ağrı, normal stres yanıtı alevlendirip çeşitli komplikasyonlara neden olabilir (2). Genel anestezi, cerrahi sırasındaki doku yaralanmasına bağlı kortikal yanıtları, nöromusküler blokerler ise kas spazmını engellemektedir. Bununla birlikte sempatik, nöroendokrin ve biyokimyasal yanıtlar genellikle kontrol edilemez (22). Vücudun pek çok organını etkileyen bu yanıtlar postoperatif dönemde en üst seviyeye ulaşır. Katabolik hormonlar olan katekolaminler, ACTH, ADH, glukagon ve aldosteron artarken,

insülin ve testesteron gibi anabolik hormonlar azalır. Hiperglisemi ile birlikte siklik AMP, serbest yağ asitleri, keton ve laktat seviyelerinde artış gözlenir. Bütün bu endokrin değişiklikler homeostazisi olumsuz etkiler (23). Tüm bu değişimlerin mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmektedir.

Perioperatif bakımlardaki gelişmelere rağmen özellikle majör abdominal cerrahi sonrası oluşan nörohümorale değişiklikler postoperatif ağrı, organ disfonksiyonu, uzamış taburculuk ve iyileşme döneminden sorumludur. Etkin bir ağrı tedavisiyle birlikte cerrahi iyileşme parametrelerinde (azalmış morbidite, hastane yatış süresi vb.) gelişme görülebileceği bilinmektedir (23).

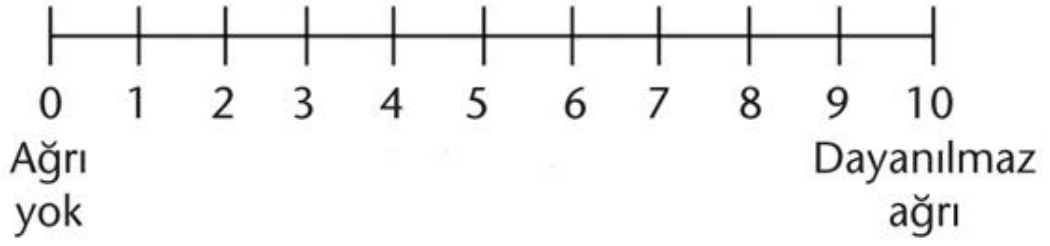
2.3. AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Subjektif bir duyu olan ve kişiden kişiye birçok farklar gösteren ağrıyı objektif olarak ölçmek çok kolay değildir. Bu nedenle iyi anamnez almak, hastayı iyi gözlemek ve uygun ölçüm yöntemlerinden faydalanmak çok önemlidir (20).

Ağrı şiddetinin ölçülmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Her yöntemin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Henüz tam anlamı ile tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir yöntem geliştirilememiştir. En çok kullanılan ölçümler vizüel analog skala (visual analog scales = VAS), sayısal değerlendirme skalaları (numeric rating scales = NRS) ve sözlü tanımlayıcı skalalardır (verbal description scales = VDS) (20).

2.3.1. Vizüel Analog Skala (VAS)

VAS klinikte ağrı şiddetini ölçmekte en sık kullanılan basit, güvenilir ve kısa sürede uygulanan bir yöntemdir. Hastadan 10 cm veya 100 mm'lik yatay bir çizgi üzerinde ağrısının yerini göstermesi istenir. Çizginin solu ağrının olmadığını, sağı dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı gösterir (24).



Şekil 1. Vizüel analog skala (25)

Vizüel analog skala avantajları

1. Uygulamasının kolay olması
2. Yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi
3. Hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi
4. Belli zaman diliminde ağrı şiddetinin ölçülmesiyle değişikliğin yüzde olarak ifadesini mümkün kılmasıdır.

Vizüel analog skala dezavantajları

1. Hastalar işaretlemeyi rastgele yapabilir
2. Hastanın değerlendirmeleri ilaçlar, sıkıntılı uyku ve duygulanım ile etkilenebilir
3. Yaşlılarda VAS hattının algılanmasının güçlüğü uygulamayı zorlaştırabilir
4. VAS' in temel dezavantajı ise ağrıyı sadece şiddet boyutu ile değerlendirmesidir (24).

2.4.POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİSİ

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, hastanın rahatsızlığını en aza indirme veya ortadan kaldırma, derlenmeyi kolaylaştırma, yan etkilerden kaçınma veya etkili bir şekilde önleme ve tedaviyi ekonomik olarak sağlamak olmalıdır. Amerikan Anesteziologlar Birliği'nin (ASA-American Society of Anesthesiologists) perioperatif akut ağrı tedavisi ile ilgili olarak hazırladığı kılavuzda nosiseptif ve santral stimülasyonla oluşan ağrıyı kontrol etmek için perioperatif devrede analjeziklerin kombine kullanıldığı multimodal bir analjezik yaklaşım benimsenmektedir (26).

2.4.1.Multimodal analjezi

Multimodal analjezi farklı analjezik çeşitlerinin kombine edilerek hem postoperatif ağrı yönetiminde daha etkili olmayı hem de yan etkileri azaltmayı amaçlayan bir stratejidir. Monoterapiye kıyaslanırsa farklı analjezik ilaçların additif ve sinerjik etkisi sayesinde daha az doz gereksinimi ve daha iyi bir ağrı yönetimi hedeflenir. Bu azalmış doz sayesinde hastalar da ilaçlara bağlı yan etki görülme sıklığı da azalır (27).

Yapılan çalışmalar nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), lokal anesteziyelere ve sistemik opioidlerle yapılan kombinasyonların hem postoperatif ağrı skorunu hem de analjezik ihtiyacını azalttığını, daha iyi bir iyileşme ile bulantı kusma oranında azalma olduğunu ve postanesteziyelere bakım ünitesinde kalma sürelerinin de azaldığını göstermiştir (28,29) .

Multimodal analjezi için, bilinen analjeziklere ek olarak lidokain, alfa-2 agonistler, steroidler, gabapentinoidler, NMDA reseptör antagonistleri gibi adjuvan ajanların peroperatif kullanımı da giderek artmaktadır (4).

2.4.2.Preemptif analjezi

Analjeziklerin ağrılı uyaran başlangıcından önce uygulanması olarak kısaca tanımlanabilen preemptif analjezi; ağrılı uyarana periferel ve santral sinir sisteminin yanıt sürecini değiştirir. Böylece hiperaljezi ve allodiniyi azaltmış olur (30).

Postoperatif ağrı tedavisi için kullanılacak yöntemde; hastanın fiziki durumu, ağrının şiddeti, beklenen ağrı süresi, cerrahi girişimin yeri ve niteliği, personel ve teknik olanaklar, yöntemin hastaya getireceği riskler dikkate alınmalıdır. Dolayısı ile her hasta için standart bir tedavi yöntemi yoktur (31,32). Her yöntemin avantaj ve dezavantajları ile etkili olduğu bölge ve ağrı cinsi arasında farklar bulunmaktadır.

Ağrı tedavileri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir; (18)

1- Farmakolojik yöntemler

Opioid uygulamaları

Nonopioid analjezik uygulaması

-Parasetamol (oral, rektal, iv.)

-NSAİİ (oral, rektal, im, iv, intraartiküler)

Adjuvan analjezik uygulaması

Lidokain

Ketamin

Magnezyum sülfat

Klonidin

Deksmedetomidin

Neostigmin

Gabapentin

2-Bölgesel yöntemler

Epidural (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)

Spinal (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)

Paravertebral (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)

Periferik sinir bloğu (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)

Yara yeri infiltrasyonu (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)

İntraplevral (lokal anestezipler ve/veya opioidler ve/veya adjuvanlar)

İntraartriküler (lokal anestezipler ve/veya opioidler)

3-Nonfarmakolojik yöntemler

Transkütan elektriksel sinir stimölasyonu (TENS)

Krioanaljezi

Akupunktur

4- Psikolojik yöntemler

2.4.3. Opioidler

Opioidler ‘opium’ afyon bitkisinden türetilmiş olup ciddi ağrılarda en çok kullanılan ilaçlardan biridir. Opioidler doğal (kodein ve morfin), semisentetik (oksikodon ve hidrokodon), tam sentetik (fentanil, metadon ve tramadol) ve endojen (endorfin, enkefalin ve dinorfin) olarak sınıflandırılır. (33). Bu ajanlar analjezik etkilerini santral sinir sistemindeki (SSS) μ reseptör yoluyla oluşturmaktadırlar. Opioidler subkutan, transkutan ve transmukozal yollardan uygulanabilir. Ancak postoperatif sistemik opioid uygulaması sıklıkla oral, intravenöz ve intramuskülerdir.

Opioidler intratekal ya da epidural gibi spesifik anatomik bölgelerden de uygulanabilir (34).

Opioidler peroperatif analjezinin bel kemiğini oluştururlar fakat bilinen birçok yan etkileri de mevcuttur. En sık yan etkileri arasında solunum depresyonu, somnolans, azalmış gastrointestinal motilite, bulantı, kusma, üriner retansiyon ve kaşıntı vardır. Bu yan etkiler perioperatif morbiditeyi artırabilir ve hastane taburculuğunu geciktirebilir. Bu nedenle modern analjezik stratejiler, multimodal bir yaklaşımla postoperatif opioid tüketimini azaltmayı amaçlamaktadır (35).

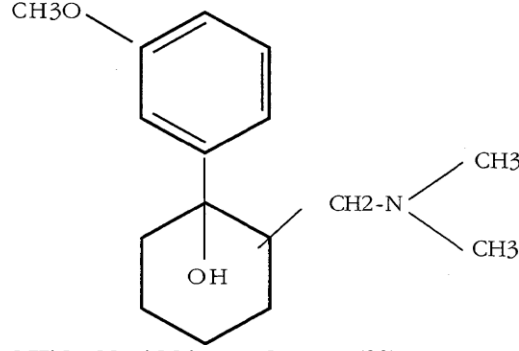
Opioidlerle ilgili en önemli endişelerden biri de yüksek dozlarda kullanımı sonucu gelişen akut tolerans ve hiperaljezi durumudur. Bu durum hastaların ağrı kontrolünü daha da karmaşık hale getirir. İntraoperatif yüksek dozlarda opioid kullanımı postoperatif süreçte daha fazla analjezik ihtiyacına ve daha yüksek ağrı skorlarına sebep olabilir (33,36).

Bu sebeplerden dolayı hastalarda postoperatif ağrı kontrolünü sağlamak, opioid tüketimini ve opioid tüketimine bağlı yan etkileri azaltmak amacıyla çeşitli ilaçlar ve teknikler multimodal analjezinin bir parçası olarak kullanılırlar (4).

2.4.3.1. Tramadol Hidroklorid

Tramadol, sentetik, santral etkili bir ağrı kesici olup SSS' de μ opioid reseptörlerine zayıf bağlanarak etki etmesi nedeniyle atipik opioid olarak da adlandırılır. Yan etkilerinin azlığı ve bağımlılık yapıcı etkisinin olmaması nedeniyle tercih edilir (37,38).

Tramadol, yapısında sikloheksanol grubu içerir ve kodeinin 4-fenil piperidin analogudur (39). Açık kimyasal bileşimi (1RS, 2RS)-2-(dimethylamine-methyl)-1- (3-methoksyphenyl)- cyclohexanol hydrochloride'dir (40).



Şekil 2: Tramadol Hidroklorid kimyasal yapısı (39)

Etkisini iki ayrı mekanizma üzerinden gösterir. Bunlar;

1. Tramadol ve karaciğerde demetilasyonla oluşan M1 metaboliti (mono o-desmetil tramadol), SSS' de μ opioid reseptörlerine zayıf olarak bağlanarak ağrı kesici etkisini gösterir. Tramadole kıyasla morfinin bu reseptörlere bağlanma gücü 600 kat, kodeinin ise 10 kat daha fazladır (39).

2. Monoaminerjik sistem üzerine etki ile spinal yollarda norepinefrin ve serotonin geri alınımını zayıf olarak engeller. İlacın bu etkisi spinal düzeyde nosiseptif tipteki ağrılı uyarıyı baskılayarak ağrı kesici etkiye katkıda bulunur (39).

Tramadol, hafif ve orta derecede ağrıda morfin ve meperidin kadar etkindir. Şiddetli veya kronik ağrıda etkinliği daha azdır. Tedavi edici dozlarda solunum depresyonuna neden olmadığı gibi tidal volüm, dakika volumü, arteriyel CO₂, end tidal CO₂ cevabı üzerine de etkisi yoktur. 5-10 mg/kg'a kadar olan intravenöz uygulamalarda kan basıncında ve kalp hızında hafif artış oluştururken, daha yüksek dozlarda doğrudan negatif inotropudur (41). Düz kas ve sfinkter fonksiyonlarını etkilemez, bu nedenle idrar retansiyonu, safra kesesi ve pankreas fonksiyon bozukluğu gibi etkileri bulunmamaktadır (42). Tramadol hepatic metabolizmaya uğrar ve idrarla atılır.

Önerilen günlük dozu, 16 yaşın üzerindeki hastalarda 4-6 saatte bir 50-100 mg'dır. Günlük toplam doz 400 mg'ı geçmemelidir. Tramadolün karaciğerde yıkılması ve atılım yerinin böbrekler olması nedeniyle karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde uygulanma sıklığı 12 saatte bir olmalıdır (39).

2.4.4. Nonopioid Analjezikler

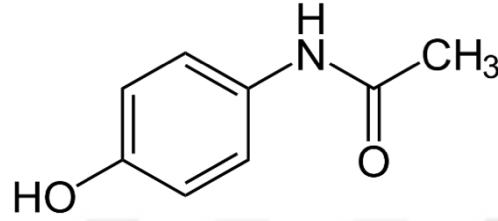
2.4.4.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Postoperatif ağrının tedavisi için oldukça sık kullanılan NSAİ ilaçlar, analjezik etkilerini periferik ve santral düzeyde göstermektedirler. Doku hasarına sebep olan uyarılar, bazı inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkmasına sebep olurlar. Bu mediatörlerden en önemlisi prostoglandinlerdir. Prostoglandinler, nosiseptif reseptörlerin uyarılma eşiğini düşürürler. Prostoglandinler; primer afferent C liflerini duyarlılaştırarak, sessiz nosiseptif reseptörleri aktive ederek hiperaljezi oluşmasına katkıda bulunurlar. NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonuyla, prostoglandin sentezini baskırlarlar. NSAİ ilaçların hepsi COX-1 ve COX-2 enzimlerini değişik derecelerde baskılayarak farklı seviyelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etki gösterirler (34).

NSAİ ilaçlar, düşük ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde istenilen düzeyde bir analjezik etki sağlarken, daha şiddetli ağrıların tedavisinde ise tek başına istenilen analjezik etkiyi sağlamayabilir. Bu nedenle multimodal analjezinin bir parçası olarak diğer yöntemlerle birlikte kullanılabilir (43).

2.4.4.1.1. Parasetamol

Parasetamol' ün kimyasal yapısı; parasetamol N-(4-hidroksifenil) asetamid' dir.



Şekil 3: Parasetamol kimyasal yapısı (44)

Parasetamol' ün analjezik ve antipiretik olarak etki etme mekanizması net olarak bilinmemektedir. Ancak etkisini santral ve periferik yollar aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir. Primer olarak merkezi sinir sistemi üzerinde santral siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek ve serotoninerjik sistem ile indirekt etkileşerek etki ettiğine inanılmaktadır (45).

Parasetamol' ün ağrı kesici etkisi, uygulamadan sonra 5-10 dakika içinde ortaya çıkar. Etkili analjezik düzeye bir saat içinde ulaşır ve bu etki 4-6 saat kadar sürer. 10-15 mg/kg şeklinde ve 4 saatte bir uygulanabilir. Maksimum günlük doz: 4gr /gün' dür ve orta şiddetteki olgularda kullanılabilir (34).

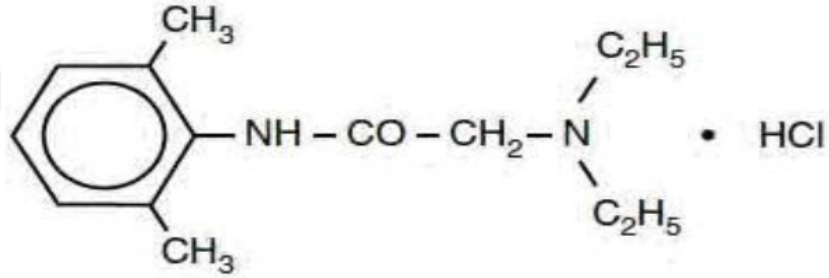
Önerilen dozlarda parasetamol artmış bulantı, kusma ve solunum baskılanması gibi yan etki riskine sahip değildir. Vücut sıvılarının çoğuna yayılır ve plazma proteinlerine %25 oranında bağlanır. Karaciğerde metabolize edilip glukuronid asit ve sülfat konjugatları şeklinde idrarla atılır. Farklı etki mekanizması nedeniyle böbrek fonksiyonlarını da etkilemez (46).

Parasetamol kullanımında; hipersensitivite reaksiyonu, karaciğer transaminaz düzeylerinde artma, hipotansiyon, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni görülme olasılığı artar (34).

2.4.5. Adjuvan analjezik uygulamaları

Primer endikasyonları ağrı tedavisi olmamasına rağmen, ağrı kesicilerin etkilerini potansiyelize eden ve yan etkilerini azaltan ilaçlara denir. Sekonder analjezik veya koanaljezikler olarak da bilinirler (47). Bu ilaçlardan bazıları antidepresanlar, antikonvülzanlar (gabapentin vb.), NMDA reseptör antagonistleri (ketamin, magnezyum), membran stabilizörleri (lidokain) ve alfa-2 agonistleri (klonidin ve deksmedetomidin) dir. Analjezik adjuvan ilaçların kullanımı yeterli ağrı kontrolü sağlamak için gereken opioid ihtiyacını azaltır. Böylece opioide bağlı yan etkilerin görülme sıklığı da azalır (4).

2.4.5.1.Lidokain



Şekil 4. Lidokainin kimyasal formülü (34)

Lidokain 1943'te Löfgren tarafından sentez edilmiş ve 1948'te klinikte kullanıma girmiştir. Kimyasal formülü C₁₄H₂₂N₂O olup, kimyasal adı Ndiethylaminoasetil-2,6 ksilidin hidroklorürdür (48). Etkisi 30-90 sn içinde başlar. Yarılanma ömrü 1.5-2 saattir (5).

Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir. Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletmez ve bu durum lidokainin lokal anesteziğin temelini oluşturur (11).

Lidokain Sınıf-IB antiaritmiklerdendir. Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut miyokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında intravenöz yoldan verilen, sık kullanılan bir antiaritmiktir (34).

Klinik pratikte lidokain farklı formlarda (çözelti, göz damlası, krem) ve farklı uygulama yollarında (epidural, subaraknoid, intraplevral, intravenöz, intramusküler, intraartiküler, topikal) kullanılabilir (49). Anestezi pratiğinde de santral ve periferik sinir bloklarında, özellikle üst ekstremitelerde olmak üzere rejyonel intravenöz anestezi uygulamalarında, entübasyon ve ekstübasyondan önce sempatik deşarjı önlemek amacıyla, postoperatif ağrı tedavisinde adjuvan ajan olarak ve kronik ağrıda sıklıkla kullanılmaktadır (50-52).

A-Farmakodinamik özellikleri

Lidokain I. sınıf antiaritmik ajan (membran stabilizanı) olarak kabul edilir. Purkinje liflerinde faz-4 diastolik depolarizasyonu inhibe ederek otomatiziteyi azaltır ve purkinje lifleri ile ventrikül kasında efektif refrakter periyodu ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak antiaritmik etki gösterir. Antiaritmik etki için gerekli plazma konsantrasyonu 2-6 µg/ml'dir. Sınırlar aşılırsa öncelikle santral sinir sistemi ile ilgili sonra da kardiyovasküler sistemle ilgili yan etkileri ortaya çıkar (5). Yirmidört saatten uzun kullanımlarda hepatik eliminasyon yavaşlar ve dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda 24 saatten fazla süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dk kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede enjekte edilmişse redistribüsyon nedeniyle plazmadan, bu yarı ömrü değerinden beklenene göre daha erken kaybolur (21,34).

İntravenöz uygulamadan sonra, başlangıçta beyin, böbrekler ve kalp gibi vaskülerize olan organlara daha sonra cilt, iskelet kasları ve adipoz doku gibi daha az vaskülerize olan organlara dağılır. Moleküllerinin yaklaşık %60'ı plazma proteinlerine, özellikle α 1-asit glikoprotein'e bağlanır (53).

Lidokainin antiinflamatuvar, antihiperaljzik ve analjzik özellikleri vardır. Analjzik etkileri hasarlanmış sinir hücreleri ve hasarlanmış dorsal kök gangliyonlarından köken alan spontan uyarıların süpresyonuyla oluştuğu düşünölmektedir. Bu da sodyum kanallarının inhibisyonu, NMDA ve G protein bağı reseptörlerin inhibisyonu ile oluşur (4).

Anti inflamatuvar etkileri doku hasarının olduğu bölgedeki nöral transmisyonun blokajına bağıdır. Lizozomal enzimlerin salınımını ve granölitlerin migrasyonunu inhibe eder böylece pro ve anti inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır (4). Lidokainin ATP aracılı potasyum kanallarını kullanarak sitokin aracılı hücre hasarlanmasını önlediği düşünölmektedir (54).

B- Farmakokinetik özellikleri

Absorbsiyon: Ventriköler aritmilerin baskılanabilmesi için 2-6 µg/ml'lik bir plazma lidokain konsantrasyonu gereklidir. Plazma konsantrasyonu 5 µg/ml'yi geçtiğinde toksisite ortaya çıkar. Santral sinir sistemine etki yolu ile kardiyovasköler depresyon ve öksürük refleksinin baskılanması 5mg/kg üzerindeki dozlarda görölmektedir (7,55,56).

Dağılım: Lidokain vücut dokularına yüksek oranda dağılır. İntravenöz yükleme dozunu takiben, böbrekler, akciğerler, karaciğer ve kalp gibi perfüzyonu yüksek olan dokularda erken ve hızlı bir plazma konsantrasyonuna ulaşır. Bu dağılımın ardından iskelet kasları ve adipoz dokuda redistribüsyona uğrar. Konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer hastalığı olanlarda ilacın dağılım hacmi azalır. Lidokain kan-beyin bariyerini aşar ve plasentaya da geçer. İlaç aynı zamanda süte de geçer. Lidokainin plazma proteinlerine bağlanması değişkendir ve doza bağımlıdır. Yeterli kan konsantrasyonu sağlandığında ilacın %60-80'i plazma proteinlerine bağlanır. Az oranda da α 1-asit glikoproteine bağlanır (34).

Eliminasyon: Lidokainin 7-30 dakikalık bir başlangıç yarılanma ömrü ve 1,5-2 saatlik bir terminal yarılanma ömrü vardır. Konjestif kalp yetmezliği veya karaciğer hastalığı olan kişilerde 24 saatten daha uzun süren intravenöz infüzyonları takiben lidokainin yarılanma ömrü uzayabilir. %90'ı karaciğerde hızla metabolize olur. Dozun %10'undan azı idrarla değişmeden atılır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ilacın değişmeden atılan miktarı artar. Karaciğer ve hepatik dokulardaki perfüzyonun azalması nedeniyle karaciğer hastalığı olanlarda ilacın metabolizması azalabilirken, böbrek yetmezliği olan hastalarda lidokain ve metabolitinin dağılımı ve eliminasyonu normal kalabilmektedir (34).

2.4.5.1.1.Lidokainin anesteziadaki rolü

Lidokain çeşitli endikasyonlarla anestezi pratiğinde kullanılan bir ajandır. Lokal anestetik etkisine bağlı sempatik deşarj önlemesi ve kardiyak olarak antiaritmik etkisi ön plandadır.

Spinal, epidural anestezi ve periferik sinir bloklarında, sıklıkla üst ekstremitelerde operasyonlarında intravenöz rejyonal anestezi kullanılmaktadır (51).

Lidokain ağrı tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Miyofasiyal ağrı sendromunda intramusküler enjeksiyonlar ve tetik nokta enjeksiyonları ile tedavi edicidir (52). Kronik baş ağrısı, küme tipi baş ağrısı ve migren ağrısı tedavisinde, postherpetik nevralji, kanser ağrılarında kullanılır.

Nöropatik ağrılı hastalarda monitörizasyon ile lidokain infüzyonu 1 saatten fazla sürede kullanılabilir (57).

Lidokain IV propofol ve rokuronyum enjeksiyonları öncesinde ilaç enjeksiyonuna bağlı ağrı gelişimini önlemek için de kullanılır (58).

Entübasyona karşı oluşan hemodinamik cevabı baskıladığı gösterilmiştir (11) (59). Lidokain entübasyondan 3 dakika önce 1,5 mg/kg IV uygulandığında boğaz

ağrısı, ses kısıklığı, öksürük sıklığını azaltmaktadır. Lidokain bu yan etkileri azaltmak için ağız içi sprej, gargara, endotrakeal tüp kafı üzerinde veya kaf içine ya da intravenöz yollarla kullanılabilir (60).

Sistemik lidokain hasarlanmış sinirler ve dorsal kök gangliyonlarından gelen spontan impulsları inhibe eder ve spinal korddaki primer afferent refleksi baskılar. Böylece visseral ağrının tedavisinde etkili olurken aynı zamanda postoperatif bağırsak fonksiyonlarının iyileşmesine de katkıda bulunur (4).

Lidokain; laparoskopik ve açık abdominal cerrahi, ortopedik cerrahi, kardiyak cerrahi, tonsillektomi, transabdominal histerektomi gibi çeşitli cerrahi operasyonlarda anestezi induksiyonunda ve peroperatif dönemde intravenöz infüzyon şeklinde sıklıkla kullanılmaktadır (61-63). Anestezi induksiyonunda, 1-2 mg/kg intravenöz bolus olarak uygulanabilir. Anestezi idamesinde ve postoperatif dönemde 1-3 mg/kg/saat veya 2-3 mg/dk intravenöz infüzyon şeklinde kullanılabilir (4,61).

2.4.5.1.2. Yan etkileri

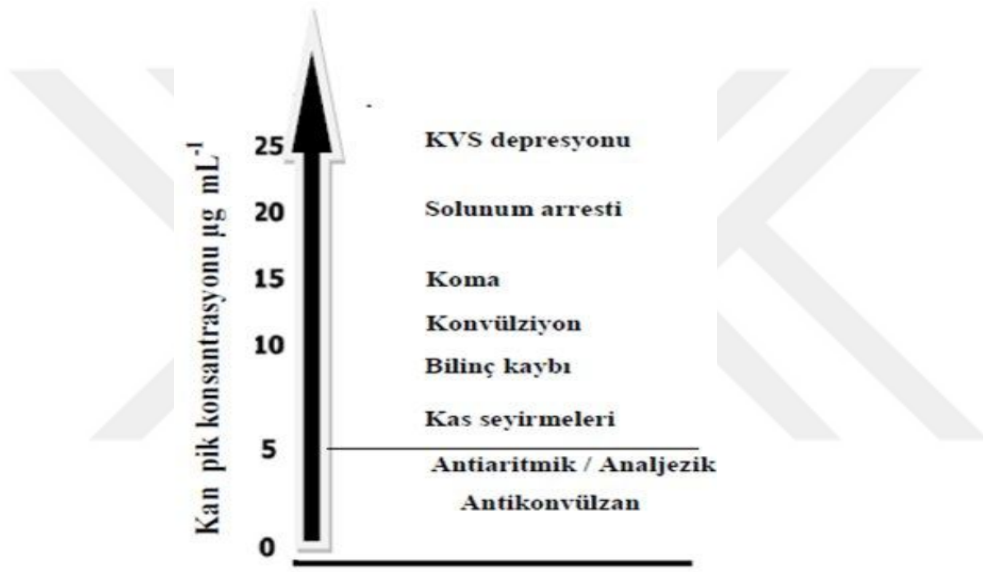
Yan etki ve komplikasyonlar lidokainin kan pik konsantrasyonlarına bağlıdır ve aşağıdaki gibi sıralanabilir (64-67).

- a. Cilde uygulanan preparatlar ciltte kuruluk, allerjik kontakt dermatite sebep olabilir
- b. Tat bozukluğu
- c. Midriyazis, çift görme
- d. Geçici hipoglisemi
- e. Trombositlere karşı antikor gelişmesi
- f. Methemoglobinemi
- g. Boğaza sprej olarak uygulanması laringeal disfonksiyon, hava yolu obstrüksiyonu yapabilir

h. Meksiletin kullanan hastalarda karaciğer hasarına sebep olabilir

j. Düşük kan pik konsantrasyonları (<5 µg/ml) antikonvülzif ve analjezik etkinlik gösterirken, yüksek kan pik konsantrasyonları lokal anestezik sistemik toksisitesine neden olabilir (Şekil 5).

Uygulamadaki 5 mg/kg üzerindeki dozlar, 5 µg/ml'nin üzerindeki lidokain plazma konsantrasyonları kardiyovasküler sistem ve solunum sisteminde yan etki ve komplikasyonlara neden olur.



Şekil 5 : Lidokainin kan pik konsantrasyonlarına göre sistemik etkileri (67)

2.5. TOTAL ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ VE BİLATERAL OOFEREKTOMİ

Histerektomi en sık uygulanan majör jinekolojik operasyondur (68). Günümüzde histerektominin üç ana tipi uygulanmaktadır. Bunlar; abdominal, vajinal ve laparoskopik histerektomidir. Abdominal histerektomi genellikle jinekolojik malignitelerde; endometriozis ve yapışıklık gibi diğer pelvik problemlerin varlığında uygulanmaktadır. Yine uterus başka herhangi bir yaklaşımla alınamıyorsa ya da çok büyükse başvurulan yöntem hala abdominal histerektomidir (69).

Bilateral salpingo ooferektomi (BSO) ise overlerin cerrahi olarak çıkarılmasını ifade eder. Menapoz öncesi dönemde uygulanırsa ovaryan hormon düzeyleri ani olarak düşer (69).

Total abdominal histerektomi (TAH) ilk olarak 1929 yılında Amerikalı cerrah Richardson tarafından tarif edilmiştir. Yapılan son çalışmalara göre histerektomilerin %60' ı abdominal, %30'u vajinal, %10'u ise laparoskopi yardımıyla vajinal yoldan yapılmaktadır. Birçok merkezde histerektominin mortalite oranı %1-2 olarak rapor edilmektedir. Bununla birlikte yüksek morbidite oranları halen devam etmekte olup, histerektomi endikasyonu doğru olarak konulmalıdır (70).

Abdominal histerektomide de diğer majör cerrahi uygulamalarda olduğu gibi postoperatif ağrı yönetimi son derece önemlidir. Etkili postoperatif ağrı kontrolü; daha iyi hasta konforu ve memnuniyeti, erken mobilizasyon, daha az sıklıkla görülen pulmoner ve kardiyak komplikasyonlar, azalmış derin ven tromboz riski ve hastane bakım masraflarında azalma sağlar. TAH sonrası postoperatif ağrı kontrolü için birçok tedavi yöntemi vardır. Ancak optimal kombinasyonun hangisi olduğu hala tartışmalıdır (71).

3-MATERYAL METOD

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (13.12.2018 tarih ve 236 sayılı karar) alındıktan sonra Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirildi.

1 Eylül 2016 ile 1 Şubat 2017 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü tarafından elektif TAH -BSO operasyonuna alınan toplam 75 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Elektif şartlarda genel anestezi almış, operasyon süresi 120 dakikayı geçmeyen, indüksiyonda midazolam 0.04 mg/kg , propofol 2 mg/kg, remifentanil 0,5 µg /kg, rokuronyum 0.6 mg/kg ve lidokain 1mg/kg IV uygulanıp devamında 1,5 mg/kg veya 3 mg/kg IV infüzyon şeklinde lidokain başlanan, 2 dk beklendikten sonra entübe edilen, anestezi idamesi olarak % 50:50 O2: Hava ve % 2 sevofluran kullanılan, preemptif analjezi olarak 0,5 mg/kg tramadol yapılan cilt kapatılıncaya kadar lidokain infüzyonu devam eden, postoperatif ağrı kontrolü için VAS skoru > 4 olan hastalarda 10 mg/kg parasetamol 4 saatte bir uygulanan ve postoperatif ağrı, bulantı, ilk mobilizasyon zamanı kaydedilen ASA I-II 18-65 yaş arası 75 hastanın dosya verileri incelendi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri belirlendi;

1-ASA III ve üzeri hastalar

2- Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >25 hastalar

3-Karaciğer-böbrek yetmezliği olanlar

4- Bradikardi, aritmi, dal bloğu gibi elektrokardiyografi değişiklikleri olanlar

5-Lidokain içeren ilaçlara alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı

Hastalara ait bilgilere, anestezi formları, hastanemiz bilgi işlem programı, epikrizler ve arşiv dosyaları incelenerek, gerektiğinde hastalar telefonla aranarak

ulaşıldı. Ancak değerlendirilen dosyalarda 3 hastada vaka sırasında derin bradikardi (kalp hızı <40) olması nedeniyle lidokain infüzyonunun kesildiği saptandı ve çalışma dışı bırakıldı. Kalan 72 hasta, verilerine göre 3 gruba ayrıldı ve değerlendirmeye alındı.

Grup L1 (n=25): Lidokain 1,5 mg/kg infüzyon yapılan

Grup L2 (n=22): Lidokain 3 mg/kg infüzyon yapılan

Grup S (n=25): SF 1,5 mg/kg infüzyon yapılan hastalar

3.1. Değerlendirilen ve Karşılaştırılan Parametreler

Demografik veriler:

Yaş(yıl)

VKİ (kg/m²)

ASA

İntraoperatif:

Sistolik arter basıncı (SAB)

Diyastolik arter basıncı (DAB)

Kalp atım hızı (KAH)

Periferik O₂ saturasyonu (SpO₂)

Postoperatif:

VAS skorları (postoperatif 2-6-10 ve 14. saat)

İlk analjezi zamanı

İlk mobilizasyon zamanı

Bulantı gibi yan etkiler (postoperatif 2-6- 10 ve 14. saat)

Toplam analjezik tüketimine bakıldı.

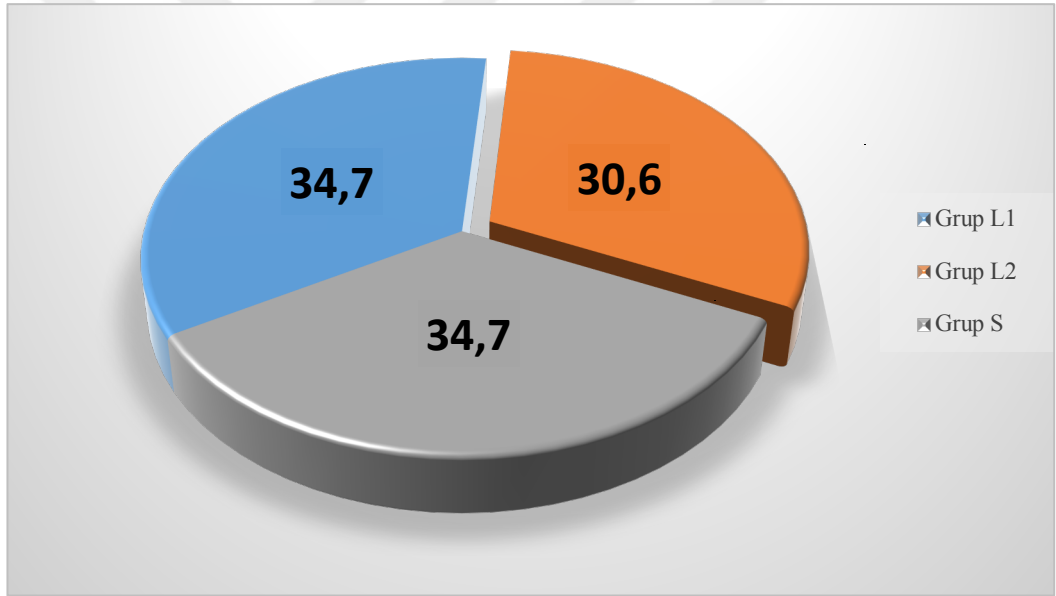
3.2.İstatiksel analiz

Tüm verilerin analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) istatistik programı ile değerlendirildi. Kalitatif veriler sayı ve yüzde olarak, kantitatif veriler ortalama ve standart sapma şeklinde gösterildi. Verilerin dağılımları incelenirken Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Bu bağlamda, normal dağılıma sahip verilere parametrik testler uygulanırken, normal dağılım göstermeyen verilere parametrik olmayan testler uygulandı. Kalitatif verilerin analizinde ki-kare testi, kantitatif verilerin analizinde Kruskal Wallis ve t testi uygulandı. Tekrarlı ölçümler için tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak değerlendirildi. $p>0,05$ anlamsız, $p<0,05$ anlamlı, $p<0,001$ çok anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Çalışmada; 1 Eylül 2016 -1 Şubat 2017 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesinde elektif şartlarda TAH-BSO operasyonu geçirmiş toplam 75 hastanın verileri değerlendirildi. Hasta verilerinde 3 hastada derin bradikardi görüldüğü için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 72 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın gruplara göre dağılımı Grafik 1'deki gibidir.



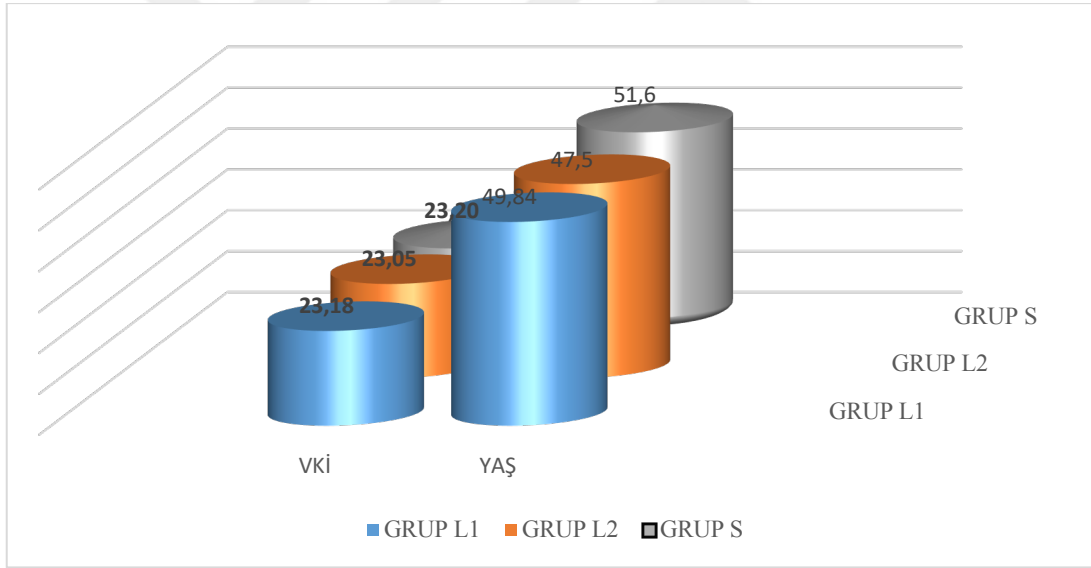
Grafik 1 : Grupların sayısal dağılımı

Çalışmadaki tüm hastaların ortalama yaşı 49,74, VKİ 23,15 kg/m² olarak bulundu. Grup L1'de yaş ortalaması 49,84, Grup L2'de yaş ortalaması 47,5, Grup S'de yaş ortalaması 51,6 olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,094).

Grup L1’de VKİ 23,18, Grup L2’de 23,05 ve Grup S’de 23,20 kg/m² olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,946). Demografik verilerin gruplara göre dağılımı Tablo 1 ve Grafik 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Demografik Verilerin Gruplara Göre Dağılımı

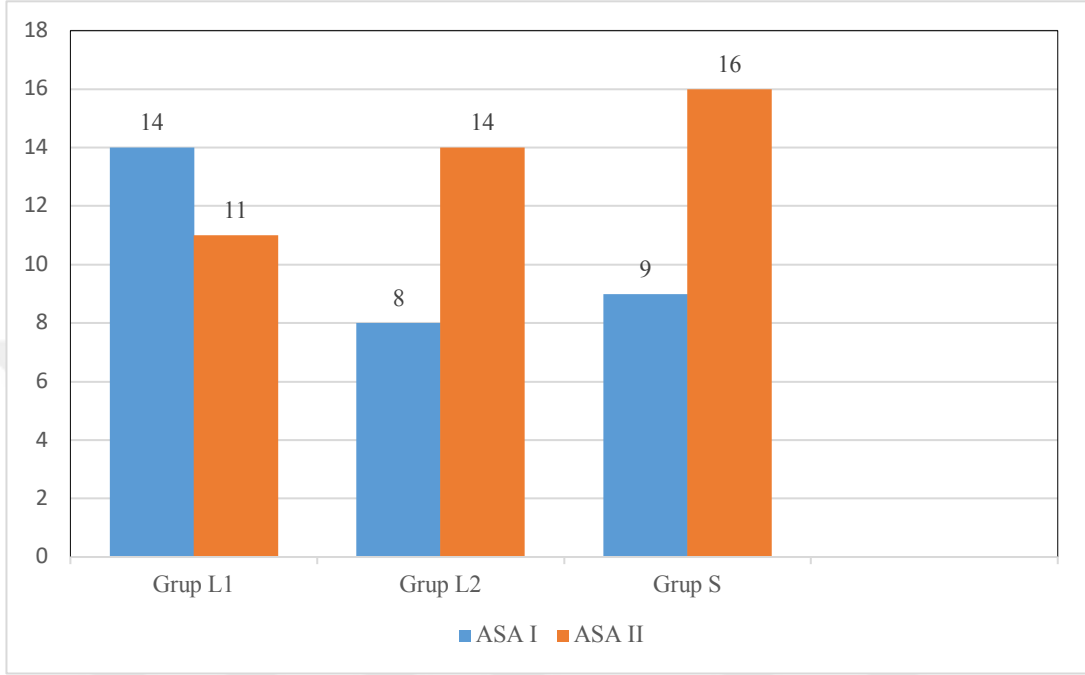
	Grup L1 (n=25)	Grup L2 (n=22)	Grup S (n=25)	P değeri
Yaş(yıl)	49,84±7,8	47,50±4,9	51,6±6,7	0,09
VKİ (kg/m²)	23,18±1,7	23,05±1,4	23,2±1,7	0,94



Grafik 2: Demografik Verilerin Gruplara Göre Dağılımı

ASA skorlarının gruplara göre dağılımı değerlendirildiğinde; Grup L1’de hastaların 14’ü (%56) ASA I, 11 ‘i (%44) ASA II, Grup L2’ de hastaların 8’i (%36,4) ASA I, 14’ü (%63,9) ASA II ve Grup S’de hastaların 9’u (%36) ASA I, 16’sı (%41) ASA II olarak bulunmuştur. Grupların ASA değerleri karşılaştırıldığında

gruplar arasında dengeli bir dağılım mevcuttur ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P > 0,05$) (Grafik 3).

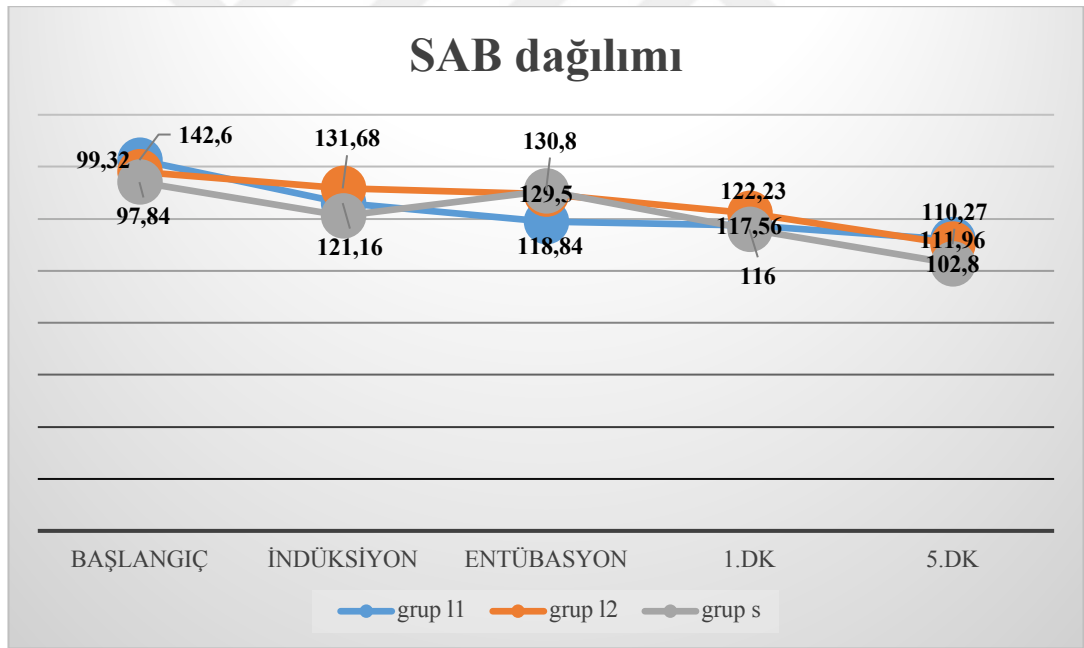


Grafik 3: ASA değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arası başlangıç, indüksiyon, entübasyon, 1.dk ve 5.dk SAB' ları karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2) (Grafik 4).

Tablo 2: Gruplara göre SAB dağılımı ve p değerleri

SAB (mmHg)	Grup L1 (n=25)	Grup L2 (n=22)	Grup S (n=25)	P değeri
Başlangıç	142,6±4,6	138,05±4,0	134,16±3,7	0,34
İndüksiyon	126,04±4,0	131,68±4,2	121,16±4,0	0,207
Entübasyon	118,84±4,0	129,5±4,2	130,8±4,0	0,108
1.dk	117,56±5,1	122,23± 5,5	116,0± 5,1	0,69
5.dk	111,96±3,3	110,27±3,5	102,8±13,4	0,126

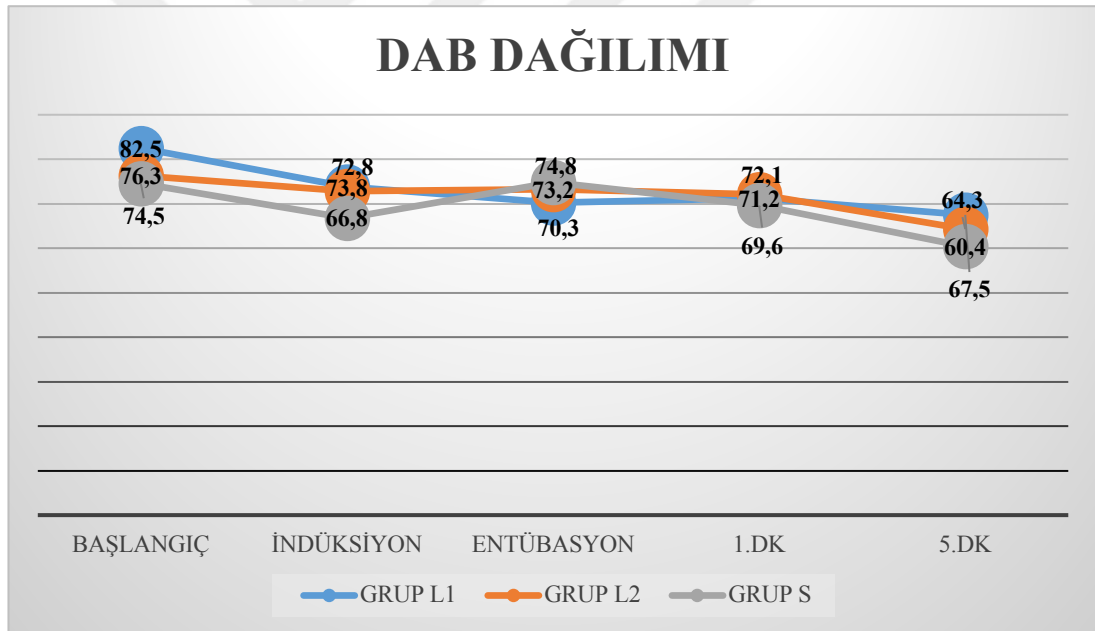


Grafik 4: SAB Dağılımı

Gruplar arası hastaların başlangıç ve indüksiyon DAB' ları arasında anlamlı bir fark bulundu ancak bu farklar klinik olarak anlamlı bulunmadı. Entübasyon, 1.dk ve 5.dk DAB' ları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3) (Grafik 5).

Tablo 3: Gruplara göre DAB dağılımı ve p değerleri

DAB (mmHg)	Grup L1 (n=25)	Grup L2 (n=22)	Grup S (n=25)	P değeri
Başlangıç	82,52±2,4	76,32±2,2	74,52±1,69	0,024
İndüksiyon	73,8±2,1	72,8±2,2	66,8±2,1	0,048
Entübasyon	70,34	73,23	74,8	0,53
1.dk	71,24±3,1	72,14±3,9	69,62±3,1	0,901
5.dk	67,5±2,1	64,3±2,2	60,4±2,1	0,067

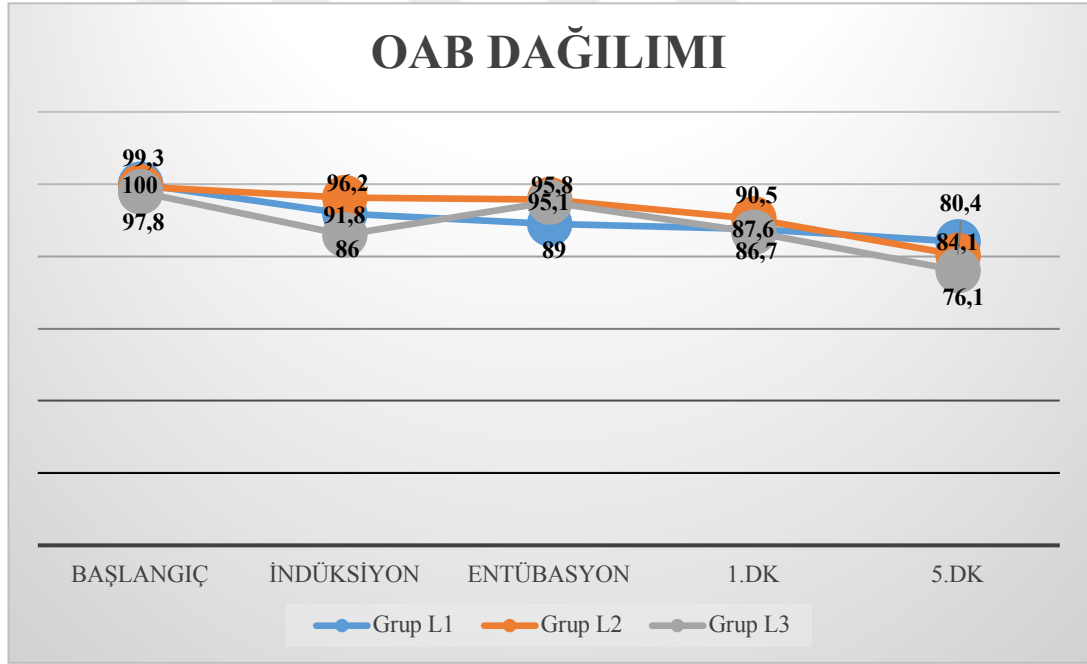


Grafik 5: DAB dağılımı

Gruplar arası indüksiyon OAB'ları anlamlı olarak düşük bulundu. Bu etki propofol ve remifentanilin indüksiyondaki hipotansif etkisine bağlandı. Diğer OAB'ları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 4) (Grafik 6).

Tablo 4: Gruplara Göre OAB Dağılımı ve p değerleri

OAB mmHg	Grup L1 (n=25)	Grup L2 (n=22)	Grup S (n=25)	P değeri
Başlangıç	100,08±3,34	99,32±2,9	97,84±2,2	0,85
İndüksiyon	91,8±2,70	96,2±2,8	86,0±2,7	0,042
Entübasyon	89,04	95,86	95,12	0,302
1.dk	87,68±3,8	90,59±5,0	86,76±3,7	0,804
5.dk	84,1±2,5	80,4±2,7	76,1±2,5	0,093

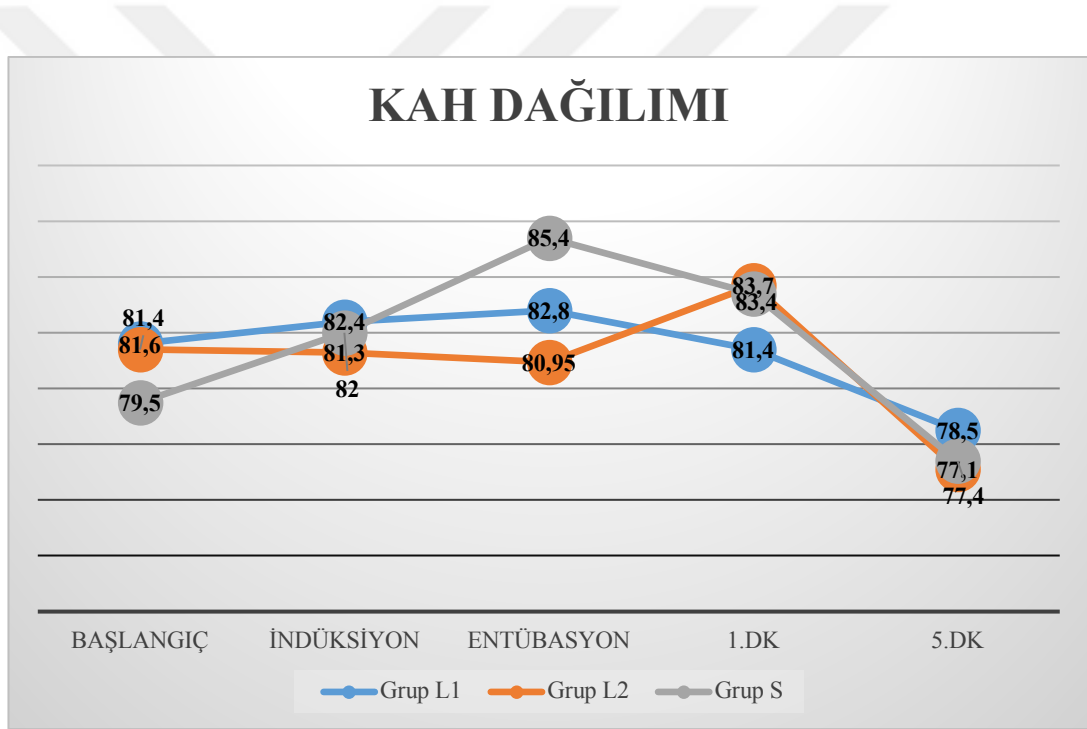


Grafik 6: OAB Dağılımı

Gruplar arası KAH karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 5) (Grafik 7).

Tablo 5: Gruplara Göre KAH Dağılımı ve p değerleri

KAH (dk)	Grup L1 (n=25)	Grup L2 (n=22)	Grup S (n=25)	P değeri
Başlangıç	81,68±2,2	81,41±3,35	79,56±2,52	0,85
İndüksiyon	82,4±2,3	81,3±2,4	82,0±2,3	0,946
Entübasyon	82,88±2,6	80,95±2,8	85,4±2,6	0,493
1.dk	81,44±2,9	83,77±3,0	83,04±2,3	0,832
5.dk	78,5±2,5	77,1±2,7	77,4±2,5	0,923

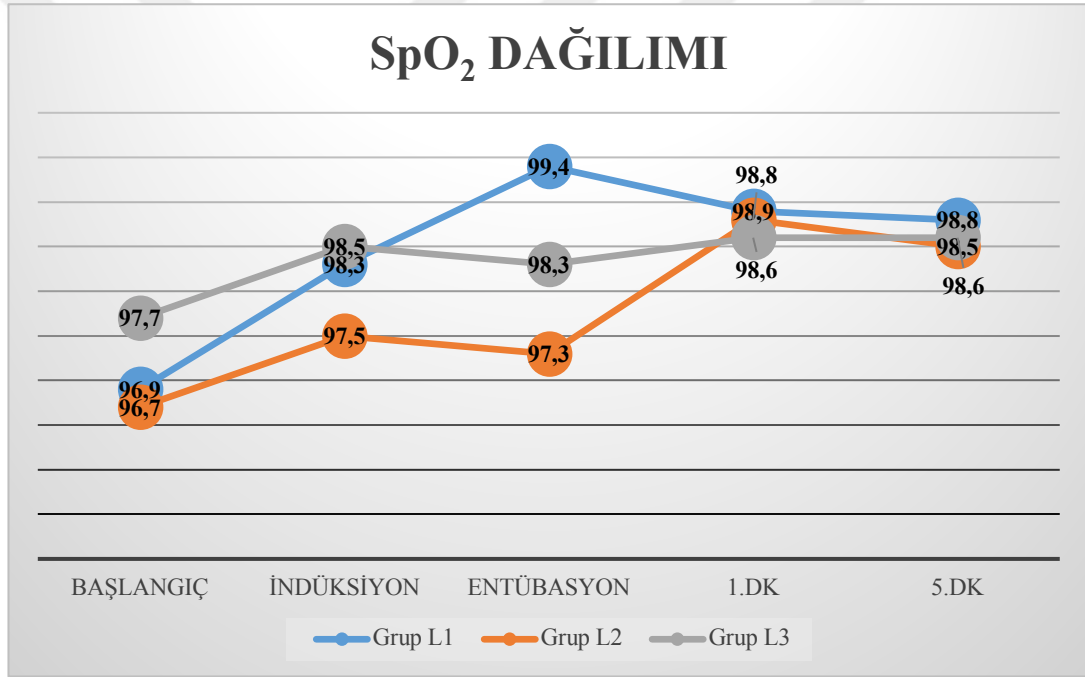


Grafik 7: KAH dağılımı

Gruplar arası SpO₂ değerleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p> 0,05) (Tablo 6) (Grafik 8).

Tablo 6: Gruplara göre SpO₂ dağılımı ve p değerleri

SpO ₂	Grup L1 (n:25)	Grup L2 (n:22)	Grup S (n:25)	P değeri
Başlangıç	96,9±0,4	96,7±0,2	97,7±0,3	0,820
İndüksiyon	98,3±1,8	97,5±1,8	98,5±1,2	0,109
Entübasyon	99,4±0,8	97,3±1,8	98,3±1,4	0,058
1.dk	98,96±0,20	98,86±0,24	98,64±0,32	0,666
5.dk	98,8±1,0	98,5±1,3	98,6±1,6	0,701



Grafik 8: SpO₂ dağılımı

Hastaların postoperatif 2-6-10 ve 14.saatlerde ölçülen VAS değerleri karşılaştırıldığında 2-6 ve 14. Saat VAS değerleri Grup L1’de Grup S’e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. ($p<0,001$) (Tablo 7) (Grafik 9). Grup L2’de ile kontrol grubu arasında VAS değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

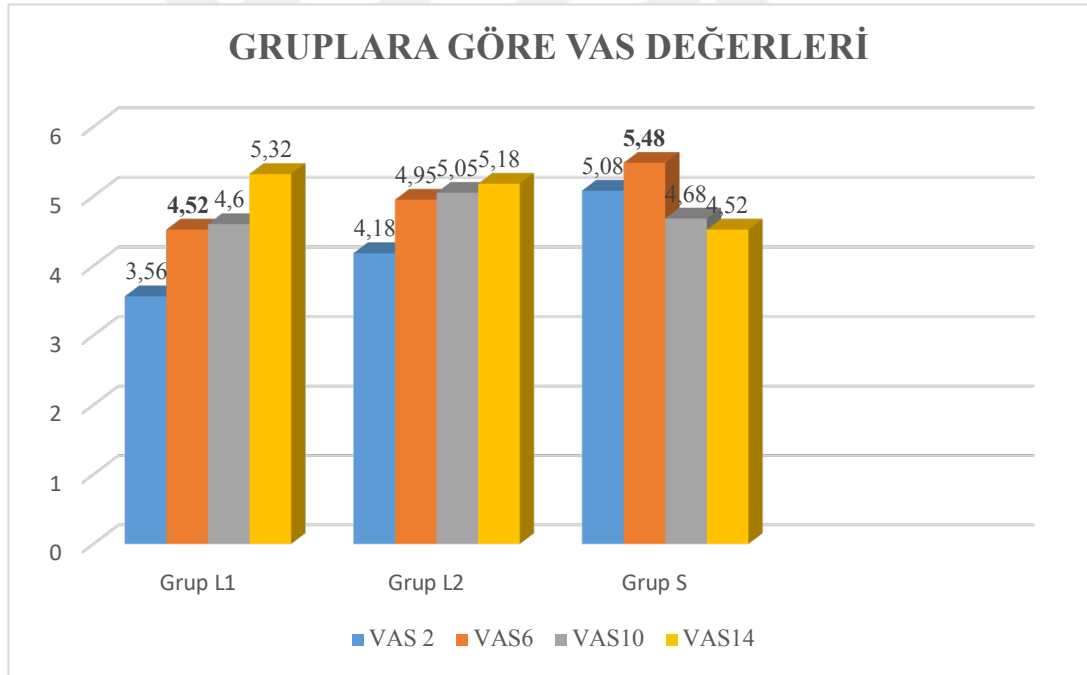
Tablo 7: Tüm grupların VAS skorları ve p değerleri

	Grup L1 (n=25)	Grup L2 (n=22)	Grup S (n=25)	P değeri
VAS 2.saat	3,56±1,19	4,18±1,36	5,08±1,49	0,002*
VAS 6.saat	4,52±0,96	4,95±0,95	5,48±0,65	0,002**
VAS 10.saat	4,60±1,18	5,05±0,48	4,68±0,94	0,401
VAS 14.sat	5,32±0,69	5,18±1,00	4,52±1,04	0,026***

*Yapılan posthoc testlere göre fark Grup L1 ile Grup S arasındadır(p=0,001)

**Yapılan posthoc testlere göre fark Grup L1 ile Grup S arasındadır (p=0,001)

*** Yapılan posthoc testlere göre fark Grup L1 ile Grup S arasındadır(p=0,036)



Grafik 9: Gruplara göre VAS dağılımı

Hastaların postoperatif 2-6-10 ve 14. saat VAS değerleri ile birlikte bulantısı olup olmadığı değerlendirildi. Postoperatif 2.saat bulantı gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,053) (Tablo 8).

Tablo 8: Postoperatif 2. Saat Bulantı

	Postoperatif 2.saat bulantı	
	VAR	YOK
Grup L1	%36,0	%64,0
Grup L2	%40,9	%59,1
Grup S	%68,0	%32,0
Total	%48	%51,4

Hastaların postoperatif 6.saat bulantısı karşılaştırıldığında Grup S’de bulantı diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Postoperatif 6. Saat bulantı

	Postoperatif 6.saat bulantı	
	VAR	YOK
Grup L1	%40,0	%60,0
Grup L2	%40,9	%59,1
Grup S	%92,0	%8,0
Total	%58,3	%41,7

Hastaların postoperatif 10. saat bulantısı karşılaştırıldığında Grup S’de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,004$) (Tablo 10).

Tablo 10: Postoperatif 10. Saat bulantı

	Postoperatif 10.saat bulantı	
	VAR	YOK
Grup L1	%12,0	%88,0
Grup L2	%31,8	%68,2
Grup S	%56,0	%44,0
Total	%33,3	%66,7

Hastaların postoperatif 14. saat bulantısı karşılaştırıldığında Grup S de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,021$) (Tablo 11).

Tablo 11: Postoperatif 14. Saat bulantı

	Postoperatif 14.saat bulantı	
	VAR	YOK
Grup L1	%8,0	%92,0
Grup L2	%18,2	%81,8
Grup S	%40,0	%60,0
Total	%22,2	%77,8

Hastaların ilk analjezi zamanlarına, bakıldığında Grup L1’de Grup S’e göre ilk parasetamol zamanı anlamlı olarak daha geç bulundu ($p=0,008$). Ancak Grup L2’de Grup S’e göre ilk parasetamol zamanı daha geç bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,081$). Hastaların ilk mobilizasyon zamanı ve toplam parasetamol tüketimi arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: İlk parasetamol zamanı-mobilizasyon zamanı ve Toplam parasetamol tüketimi

	Grup L1 (n:25)	Grup L2 (n:22)	Grup S (n:25)	P değeri
İlk parasetamol zamanı (saat)	4,04 ± 2,62	3,55 ± 2,28	2,20 ± 1,15	0,009*
İlk mobilizasyon zamanı (saat)	6,08± 1,35	5,45 ± 1,2	5,88±1,23	0,78
Toplam analjezik tüketimi (mg)	1611,23 ± 623,81	1824 ± 682,97	1861,60 ± 382,19	0,21

*Yapılan posthoc teste göre fark Grup L1 ile Grup S arasındadır ($p=0,008$)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Postoperatif ağrı tedavisi gerek hasta gerekse hekim açısından hala önemli bir sorundur (72). Postoperatif analjezinin amacı, ağrıya karşı oluşacak olan refleks cevabı sınırlamak için nosiseptif uyarıların inhibisyonunu sağlamaktır (73). İyi bir postoperatif analjezi, ağrının neden olduğu yan etkilerin birçoğunu önlemektedir, bu nedenle postoperatif ağrının giderilmesi gerekliliği artık tüm otoritelerce kabul edilmektedir (74,75).

Jinekolojik cerrahi geçirecek olgularda genel anestezinin temel ilkelerine ek olarak; postoperatif komplikasyonların minimale indirilmesi için iyi bir derlenme dönemi ve postoperatif analjezi sağlanmalıdır (75).

Postoperatif ağrı yönetiminde, tek bir ajanla sağlanan analjezi, yeterince efektif olmayabilir. Bu nedenle postoperatif analjezide birçok ilaç ve yöntemin kombine edildiği “multimodal analjezi” yöntemleri kullanılmaktadır (76). Multimodal analjezi; değişik etki mekanizmasına sahip bir veya daha fazla analjezik ajan ve analjezi yönteminin kombine edilmesidir. Bu yöntemle, additif ve sinerjistik etki sağlanarak kullanılan ajanların dozları ve yan etkilerinin azaltılması, analjezik etkinliğin artırılması sağlanır (3). Primer etkisi analjezi olmayan fakat analjeziklerle sinerjik etki oluşturan adjuvan ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmamızda TAH-BSO geçiren hastalarda, postoperatif analjezi için adjuvan ajan olarak kullanılan IV lidokainin farklı dozlarda infüzyonunun postoperatif analjezik tüketimine etkileri karşılaştırılmıştır.

Lidokain nonselektif sodyum kanal blokajı yapan amid tipi bir lokal anesteziktir. Sodyum kanal blokajı yaparak nöron sitoplazmasına sodyum girişini azaltır, potasyum da dışarı çıkamaz böylece ağrı sinyallerinin sinirlerden beyne iletimi kesintiye uğrar böylece ağrının azalmasına yol açar (5). Sistemik lidokain hasarlanmış sinirler ve dorsal kök gangliyonlarından gelen spontan impulsları inhibe ettiği ve spinal korddaki primer afferent refleksi baskıladığı düşünülmektedir. Böylece visseral ağrının tedavisinde etkili olurken aynı zamanda postoperatif bağırsak fonksiyonlarının iyileşmesine de katkıda bulunur (5,77). Düşük dozlarda lidokain normal sinir iletimini ve kardiyak iletimi bozmadan hasarlanmış sinirde

oluşan sodyum kanallarının anormal blokajını baskılar. Ayrıca santral sensitizasyonu ve NMDA reseptör aracılı postsinaptik depolarizasyonu da azalttığı düşünülmektedir. Birçok çalışmada lidokain infüzyonu alan hastalarda sistemik inflamatuvar parametrelerde düşüş olduğu gösterilmiştir (7).

Lidokain infüzyonuna ne zaman başlanacağı ne dozda verileceği ve ne kadar süre devam etmesi gerektiği konusunda tam bir görüş birliği mevcut değildir. En son kılavuzlarda 1,5-2 mg/kg bolusu takiben 2-3 mg/kg IV infüzyon şeklinde önerilmiştir (26). Koppert ve ark.'nın major abdominal cerrahide perioperatif lidokain infüzyonunun etkilerini araştırdıkları çalışmasında, cerrahi insizyondan 30 dk önce 1,5 mg/kg yükleme dozu yapılmış, devamında postoperatif 1. saat sonuna kadar 1,5mg/kg/h infüzyon verilmiştir. Lidokain infüzyonu yapılan grupta toplam morfin dozu ve talep sayısını kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (78). Herroeder ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise kolorektal cerrahi geçirecek hastalara 1,5 mg/kg lidokain bolusun ardından postoperatif 4. saate kadar 2 mg/dk infüzyon yapılmış ancak postoperatif ağrıda kontrol grubu ile fark bulunamamıştır (79). Bunun nedeninin, lidokainin etkili olması için nosiseptif uyaran devam ederken uygulanması gerektiği, olabileceği düşünülmektedir. Lidokain infüzyonunun ne dozda verileceği ve infüzyonun postoperatif süreçte ne kadar devam etmesi gerektiğiyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda entübasyondan 2 dk önce lidokain 1 mg/kg bolus yapıldıktan sonra cerrahi bitimine kadar 1,5 -3 mg/kg lidokain infüzyonu yapılan hastaların verilerini inceledik.

Terkawi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, perioperatif lidokain infüzyonunun, majör abdominal cerrahide, postoperatif ağrıyı azalttığı ve barsak fonksiyonunun dönüşünü hızlandırdığını göstermişlerdir (80). Lidokainin majör abdominal cerrahi, torasik cerrahiler ve majör omurilik cerrahisinde VAS skorlarını ve opioid tüketimini azaltarak iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (80-82). Meme cerrahisinde de cerrahi sonrası kronik ağrı gelişimini önlediği bildirilmiştir (83). Ancak jinekolojik cerrahiyle ilgili literatürde yeterli sayıda çalışma yoktur. Mevcut çalışmalarda da sadece sistemik lidokain infüzyonu ile IV opioid arasında karşılaştırma yapılmıştır (9) (10). Bu nedenle biz de TAH-BSO hastalarında farklı dozlardaki lidokain infüzyonunun parasetamol tüketimine etkisini araştırdık.

Lidokain I. sınıf antiaritmik ajandır (membran stabilizanı) ve sınıf IB antiaritmik ajanlara özgü elektrofizyolojik etkileri gösterir. Purkinje liflerinde faz-4 diastolik depolarizasyonu inhibe ederek otomatisiteyi azaltır ve purkinje lifleri ile ventrikül kasında efektif refrakter periyodu ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak antiaritmik etki gösterir (34). Lidokainin kalp debisi üzerinde genelde az etkisi olmasına rağmen, anormal sinüs nodu olan hastalar ilacın kardiyak depresan etkilerine karşı duyarlılık gösterebilirler. Bradikardi, 1-2-3. derece AV blok olan hastalar, iskemik kalp hastaları, kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (5). Wang ve ark.'nın yaptığı 40 hastalık bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış, her iki gruba da aynı indüksiyon yapıldıktan sonra ilk gruba 2 mg/kg IV lidokain infüzyon başlanmış ve her iki grubun idamesi propofol-remifentanil ile sağlanmış, lidokain infüzyonu yapılan grupta remifentanil ihtiyacı daha az olmasına rağmen entübasyon ve ekstübasyondaki OAB ve KAH anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (10). Wallin ve ark.'nın yaptığı çalışmada elektif kolesistektomi yapılacak 38 hastayı iki gruba ayırarak gruplardan birine cilt insizyonundan yarım saat önce İV bolus lidokain (100 mg) verilmiş ve ameliyat bitiminden 24 saat sonrasına kadar 2mg/dk infüzyon uygulamışlardır. İkinci gruba ise SF bolus uygulanıp ardından 24 saat SF ve lidokain infüzyon uygulanmıştır. Lidokain grubunda SF grubuna göre ekstübasyon sonrası kan basıncı ve kalp hızlarının daha stabil olduğu gözlenmiştir (84). Lidokainin hipertansiyon ve taşikardiyi önleme mekanizmasının sekonder afferent-C liflerinin çalışmasında azalma veya santral depresan etki ile yaptığı yorumunda bulunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da lidokain 1,5 mg/ kg infüzyon verilen grup, 3mg/kg infüzyon verilen grup ve SF infüzyon yapılan grup hemodinamik veriler açısından karşılaştırıldığında; her üç grupta da değerlerin stabil seyrettiği gözlemlendi. Başlangıç ve indüksiyon DAB ve indüksiyon OAB anlamlı olarak düşük bulunsada klinik olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum propofol ve remifentanil'in hipotansiyon ve kalp atım hızını azaltıcı etkisine bağlandı. Doğan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kolesistektomi planlanan ASA I-II 60 hasta ele alınmış ve hastalar lidokain infüzyonu (1,5 mg/kg) ve esmolol infüzyonu yapılmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Lidokain grubunda 1 hastada bradikardi gelişmiş ve atropin ihtiyacı doğmuştur (85). Çalışmamızda da değerlendirilen

dosyalardan 3 hastada derin bradikardi (KAH<40) geliştiği için lidokain infüzyonun kesildiği saptandı ve çalışma dışı bırakıldı.

Çeşitli cerrahi tiplerinde lidokain infüzyonu uygulanan hastalarda, opioid analjezisine kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak VAS skorlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (6,77-79). Yapılan başka çalışmalarda ise opioide oranla anlamlı fark bulunamasa bile ağrı skorlarında düşme eğilimi saptanmıştır (80,86). Swenson ve ark'nın kolon cerrahisinde epidural bupivakain ile analjezi ve peroperatif lidokain infüzyonunu karşılaştırdıkları hastalarda postoperatif VAS skorları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (86). Yardeni ve ark. ise TAH operasyonu geçirecek 65 hastada randomize, plasebo kontrollü çalışmasında, 1,5 mg/kg/h lidokain infüzyon yapılan grupta, kontrol grubuna göre postoperatif 4. ve 8. saatlerdeki ağrı düzeylerinde ciddi azalma tespit edilmiştir (87). McCarthy ve ark. abdominal cerrahi, ortopedik cerrahi, kardiyak cerrahi ve tonsillektomi vakalarında intravenöz lidokain infüzyonu ile plaseboyu karşılaştıran 16 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta analiz yayınlamışlardır. Bu metaanalizde; abdominal cerrahi vakalarında, intravenöz lidokain infüzyonu yapılan grupta intraoperatif anestezi gereksiniminde azalma, postoperatif ağrı ve ek analjezik ihtiyacında azalma tespit edilmiştir. Ancak, tonsillektomi, total diz artroplastisi ve koroner arter bypass cerrahisi vakalarında lidokain infüzyonunun postoperatif analjezik etkisi görülmemiştir (7).

Wang ve ark.'nın jinekolojik cerrahilerde lidokain infüzyonunun postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada ise indüksiyonda lidokain 1,5 mg/kg bolus yapıldıktan sonra 2mg/kg idame ile devam edilmiş ve postoperatif VAS skorları lidokain infüzyon alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (10). Çalışmamızda da Grup L1'de postoperatif 2-6 ve 14. saat VAS değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Grup L2'de ise kontrol grubuna göre VAS değerleri 2 ve 6. saatte daha düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlılık bulunmaması diğer gruplara göre Grup L2' nin hasta sayısının daha düşük olmasına bağlandı.

Bulantı postoperatif süreçte önemli bir problemdir. Orta derecede bulantı bile hastaneden taburculuğu geciktirip, maliyetleri artırırken aynı zamanda hasta

memnuniyetini de düşürmektedir. Marret ve ark. abdominal cerrahi vakalarında intravenöz lidokain infüzyonu ile plaseboyu karşılaştıran 8 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir meta analiz yayınlamışlardır. Bu meta analizde; 8 çalışmadan 7'sinde cerrahi insizyondan önce 1,5 mg/kg lidokain bolus yapılmış, bolus yapılmayan çalışmalarda ise lidokain infüzyonu cerrahi insizyondan 30 dk önce başlatılmıştır. Lidokain infüzyonu alan hastalarda plasebo (salin) grubuna kıyasla bulantı oranı %20 daha az bulunmuştur (8).

Terkawi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise bulantı ve kusma oranları lidokain grubunda, epidural grubuna kıyasla %50'ye yakın daha az, bunun yanında IV lidokain grubunun morfin tüketimi epidural grubundan daha fazla bulunmuştur. Yazarlar bu durumun sebebinin lidokainin gastrointestinal geçişi hızlandırmasından kaynaklanabileceğini dile getirmişlerdir (80) . Rimback ve ark.'nın kolesistektomi uygulanan hastalarda yaptıkları bir çalışmada IV lidokain infüzyonu alan 15 hastanın radyoopak pasajı, salin infüzyonu alan 15 hastadan anlamlı derecede daha hızlı olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar sistemik lidokainin barsak düz kaslarındaki eksitator etkisi (direkt etki), ağrı ve opioid tüketiminin azalması (indirekt etki), sempatik reflekslerin blokajı, katekolaminin üretimini azaltması ve antienflamatuar etkiyi içeren beş farklı mekanizma ile ileusun ve barsak fonksiyonunun iyileşmesine katkısı olduğunu belirtmişlerdir (88). Çalışmamızda da lidokain infüzyon yapılan gruplarda postoperatif 2.saat bulantı kontrol grubuna kıyasla daha az görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak postoperatif 6-10 ve 14. saat bulantı lidokain infüzyonu yapılan gruplarda anlamlı olarak daha az bulundu ($p<0,05$).

Erken mobilizasyon, pulmoner fonksiyonları arttırır pulmoner atelektaziyi önler, tromboembolik komplikasyonları azaltır. Erken mobilizasyonla birlikte erken cerrahi iyileşme sağlanır ve ileus oluşumu engellenir, beslenme desteğiyle birlikte kas gücü kaybı da önlenir dolayısıyla hastanede kalış süresi kısalmır (89). Zengin ve ark.'nın elektif laparotomi yapılan hastalarda yaptıkları 80 hastalık bir çalışmada hastalara 2 mg/kg lidokain infüzyonu, peroperatif oral pregabalin, pregabalin ve lidokain infüzyonu ve salin infüzyonu yapılmış. Lidokain alan gruplarda mobilizasyon süresi anlamlı olarak kısa bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda gruplar arasında hastaların ilk mobilizasyon zamanlarında anlamlı bir fark

bulunmadı. Bu durumun kadın hastalıkları ve doğum servisinde TAH-BSO olan hastaların 6 saatten önce mobilize edilmediğinden olabileceği düşünüldü.

Lidokainin postoperatif VAS skorlarını azaltarak toplam analjezi tüketimini azaltması üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla postoperatif opioid tüketimi üzerinedir. Çalışmamızda postoperatif toplam parasetamol tüketimi incelendi ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,21$). Ahn ve ark.'nın laparoskopik kolektomi uygulanan hastalarda yaptığı bir çalışmada fentanil tüketimi lidokain infüzyonu alan grupta salin infüzyonu alan gruba oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar 48 saat takip edilmiş ve 12 saate kadar olan tüm ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı, 12 saat sonrası ölçümlerde istatistiksel anlamlı olmasa da lidokain grubunun daha az fentanil kullandığı bildirilmiştir (91). Terkawi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise IV lidokain grubunun morfin tüketimi epidural grubundan daha fazla bulunmuştur (80). Sonuç olarak, sistemik lidokain, anti inflamatuvar, analjezik ve antihiperalezik özelliklerinden dolayı birçok farklı mekanizma ile etkin analjezi oluşmasını sağlayabilir ve postoperatif analjezi tüketimini azaltabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Lidokainin karaciğerde hepatik metabolizmaya uğrar (4). Birçok klinik çalışmada lidokainin güvenli bir ilaç olduğundan bahsedilse de yine de terapötik plazma seviyesi (2,5-3,5 ug /ml) üzerine çıktığında özellikle 5 ug /ml üzerinde plazma seviyesinde toksisite belirtileri gelişebilir (5). Plazma konsantrasyonunu hastaya uygulanan doz, hastanın asit-baz durumu, hiperkapni ve hipoksi olup olmaması, düşük plazma protein seviyeleri ve azalmış hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu etkileyebilir (4). Groudine ve ark.'nın açık radikal prostatektomi uygulanan hastalarda lidokain ve plasebo (salin) karşılaştırdıkları bir çalışmada lidokain infüzyonunu 1,5 mg/kg bolus takiben operasyon boyunca ve postoperatif 60 dakika olmak üzere 3 mg/dk infüzyon şeklinde vermişler ve bu dozda uygulama sonrası plazma konsantrasyonunun 1,3-3,7 ug /ml yani güvenli aralıkta olduğunu bulmuşlardır (77). Kaba ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da indüksiyondan sonra başlanan ve postoperatif 24 saat devam eden 2 mg /kg lidokain infüzyonu ile plazma konsantrasyonunun $2,4 \pm 0,6$ ug / ml olduğu bulunmuştur (92). Çalışmamızda da 1,5 mg/kg/h ve 3 mg/kg/h lidokain infüzyon yapılan hastaların verilerini incelendiğinde hiçbir hastada toksisiteye ait bulguya rastlanmadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Bunlardan ilki çalışmamızın retrospektif olmasıdır. Bununla birlikte arşiv belgelerine ulaşmada yaşanan güçlük, epikrizlerin yetersizliği ve anamnez formlarındaki eksiklikler zorluklara neden olmuştur. TAH-BSO operasyonu geçiren hastaların hastanemiz kadın doğum servisinde 6 saatten kısa süre içinde mobilize edilmemesi çalışmamızın diğer kısıtlılığıdır.

TAH-BSO operasyonu geçiren hastalarda, postoperatif analjezi sağlamak için epidural analjezi veya sistemik opioidler birçok protokole göre altın standarttır. Ancak epidural analjezi genellikle artmış IV sıvı uygulaması (hipotansiyon nedeniyle) ve azalmış mobilizasyon ile birliktelik gösterir. Bazı hastalar epidural kateter takılmasını reddedebilecekleri gibi epidural kateter takılması kontrendike olan hastalar da olabilir. Opioid uygulaması da birçok yan etki ile birliktelik gösterir.

Minimal girişimsel yöntemle toplam analjezi ihtiyacını azaltmak böylelikle yan etki insidansını azaltmak aynı zamanda yeterli analjezi sağlamak için gastrointestinal iyileşmeyi hızlandırıcı, postoperatif stres faktörlerini azaltıcı etkisi de düşünüldüğünde sistemik lidokain infüzyonunun iyi bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda 3 mg/kg lidokain infüzyonun postoperatif VAS skorlarını düşürdüğünü ancak bradikardi yapma olasılığının olduğunu, 1,5 mg/kg lidokain infüzyon dozlarının postoperatif analjezik etki sağladığını ve yan etki insidansını da azalttığı sonucuna ulaştık.

ÖZET

Elektif Total Abdominal Histerektomi Ve Bilateral Oofarektomi Yapılan Hastalarda İntraoperatif Farklı Dozlarda Uygulanan Lidokain İnfüzyonun Postoperatif Ağrı Kontrolüne Ve Analjezi Tüketimine Etkilerinin Gözlenmesi

Çalışmanın amacı, peroperatif farklı dozlarda uygulanan lidokain infüzyonunun postoperatif analjezi ihtiyacına etkilerini, postoperatif bulantıya ve toplam parasetamol tüketimine etkilerini araştırmak. Bu çalışmada operasyon süresi 120 dk'ı geçmeyen elektif şartlarda TAH-BSO operasyonu geçiren ve peroperatif lidokain infüzyonu yapılan hastaların medikal ve anestezi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. 18-65 yaş arası, ASA I-II, VKİ <25 olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Dosya kayıtları incelenen hastalar 3 gruba ayrıldı; Grup L1: 1,5 mg/kg lidokain infüzyon yapılan hastalar, Grup L2: 3 mg/kg lidokain infüzyon yapılan hastalar ve Grup S: sadece SF infüzyon yapılan hastalar. Değerlendirilen dosyalardan 3 mg/kg/h lidokain infüzyonu yapılan 3 hastada bradikardi geliştiği için lidokain infüzyonunun kesildiği saptandı ve çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların anestezi takip fişlerinden hemodinamik parametreler, demografik veriler, algoloji takip formlarından postoperatif VAS skorları, bulantı, ilk mobilizasyon zamanı ve toplam parasetamol tüketimi kaydedildi.

Demografik ve hemodinamik veriler açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Postoperatif 2, 6 ve 14. saat VAS değerleri Grup L1'de Grup S'e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Hastaların postoperatif 6, 10 ve 14. saatteki bulantısı Grup S'de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). İlk analjezi zamanlarına bakıldığında da Grup L1'de Grup S'e göre ilk parasetamol zamanı anlamlı olarak daha geç bulundu ($p=0,008$).

Sonuç olarak 3 mg/kg lidokain infüzyonun postoperatif VAS skorlarını düşürdüğünü ancak bradikardi yapma olasılığının olduğunu, 1,5 mg/kg lidokain infüzyon dozlarının postoperatif analjezik etki sağladığını ve yan etki insidansını da azalttığını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Postoperatif ağrı, lidokain, parasetamol

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Intraoperative Lidocaine Infusion in Different Doses On Postoperative Pain Control and Analgesics Consumption in Patients with Elective Total Abdominal Hysterectomy and Bilateral Ooforectomy

The aim of this study is to investigate the effects of different doses of lidocaine infusion on postoperative analgesia requirement, postoperative nausea and total paracetamol consumption.

In this study, medical and anesthesia records of patients who underwent TAH-BSO that operation time not exceeding 120 minutes, under perioperative lidocaine infusion were evaluated retrospectively. Patients aged between 18-65 years with ASA I-II and BMI <25 were included in the study. The patients whose records were investigated were divided into 3 groups. Group L1: 1,5 mg / kg lidocaine infusion, Group L2: 3 mg / kg lidocaine infusion and Group S: patients receiving only physiological saline solution infusion. Due to the bradycardia in 3 patients who received 3 mg / kg / h lidocaine infusion, were excluded from the study.

Hemodynamic parameters, demographic datas, postoperative VAS scores, nausea, first mobilization time and total paracetamol consumption were recorded from anesthesia and algology patient charts. No difference was detected between the groups in terms of demographic and hemodynamic data. Postoperative at 2nd, 6th and 14th hours VAS scores were significantly lower in Group L1 than Group S ($p < 0.001$). Nausea at the postoperative 6th, 10th and 14th hours were significantly higher in Group S than in the other groups ($p < 0.05$). When the first analgesia times were investigated, the first paracetamol time was significantly later in Group L1 than Group S ($p = 0.008$).

In conclusion, we believe that 3 mg / kg lidocaine infusion decreases postoperative VAS scores despite the possibility of bradycardia, and 1,5 mg / kg lidocaine infusion doses provide postoperative analgesia and decrease the incidence of side effects.

Key words: Postoperative pain, Lidocaine, Paracetamol

KAYNAKÇA

1. Max MB, Donovan M, Miaskowski CA . American Pain Society Quality of Care Committee: Quality improved guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain: JAMA 1995; 274: 1874-80.
2. Ashburn MA, Caplan RA, Carr DB. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. Anesthesiology 2012; 116(2): 248-73.
3. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993; 77(5): 1048-56.
4. Shankar Ramaswamy S, Wilson JA, Colvin L. Non-opioid-based adjuvant analgesia in perioperative care. Br J Anaesth. 2013; 13(5): 152-157.
5. De oliveira CM, Issy AM, Sakata RK. intraoperative intravenous lidocaine. Rev Bras Anesthesiol 2010; 60(3): 325-33.
6. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, sheen MC. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonicsurgery. Br J Anaesth 2006; 97(5): 640-6.
7. McCarthy C, Sohair A, Achraf S. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. Drugs 2010; 70(9): 1149- 1163.
8. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. Br J Surgery 2008; 95(11): 1331-1338.
9. Bryson GL, Charapov I, Krolczyk G, Taljaard M, Reid D. intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy, Can J Anaesth. 2010; 57(8): 759-66.
10. Wang T, Liu H, Sun JH; Wang L, efficacy of intravenous lidocaine in improving post-operative nausea, vomiting and early recovery after laparoscopic gynaecological surgery, experimental and therapeutic medicine 2019; 17(6): 4723-4729.
11. Cuhruk H. Rejyonel anestezi ve ağrı tedavisi. in: Morgan & Mikhail Klinik anesteziyoloji. Çeviri Editörü Cuhruk H. 5. Baskı, Güneş Kitabevleri, Ankara, 2014; 937-1087.
12. Unruh AM, Wright A, Baxter GD. Understanding pain. Strong J, Pain, A text book for therapists. London: Churchill Livingstone, 2002; 3-99.
13. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. ADÜ Tıp Fak. dergisi. 2002 ; 37-48.

14. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993; 19-99.
15. Erdine S: Ağrı mekanizmaları ve ağrıya genel yaklaşım. In: Erdine S: Ağrı 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007; 37-49 .
16. Ready BL. Acut Postoperatif Pain. In Miller D Ed. Anesthesia, 4thEd, United States of America, Churchill Livingstone Inc. 1994; 2327-2344.
17. Collier CE. Pain Management in the Pacu.In Jacobsen W K Ed. Manual of Post Anesthesia Care.1th Ed, Philadelphia: W B Saunders Company, 1992;195-211.
18. Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı. Ed: Erdine S. 3. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2007: 150-67.
19. Önal A. Ağrı. Önal A, ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2004;1-21.
20. Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık& Yayıncılık, 1997: 5-19.
21. Erdine S. Sinir Blokları. 1.Baskı, İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993; 9-24.
22. Wu CL, Fleisher LA. Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. Anesth Analg 2000; 91(5): 1232-42.
23. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth 2000; 85: 109-117.
24. Saka Ö. Ağrıyı ölçme ve değerlendirme. Türkiye Klinikleri J Fam Med Special Topics, 2011; 2: 15- 20.
25. <http://fizyolcek.com/wp-content/uploads/2017/02/vas.jpg>.
26. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, BicklerS, Brennan T et al. 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,. Cilt J of Pain. 2016; 17(2): 131-57.
27. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22(5): 588-93.
28. Fiddes TM, Williams HW, Herbison GP. Evaluation of postoperative analgesia following laparoscopic application of Filshie clips. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103(11): 1143-7.
29. Bisgaard T, Klarskov B, Kristiansen VB, Callesen T, Schulze S, Kehlet H, Rosenberg J. Multi-regional local anesthetic infiltration during laparoscopic cholecystectomy in patients receiving prophylactic multi-modal analgesia: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Anesth Analg.1999; 89(4): 1017-24.

30. Kelly D.J., M. Ahmad, and S.J. Brull. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities, *Can J Anaesth*, 2001; 48(10): 1000-10.
31. Güzeldemir E. Ağrı ve tedavisi Ankara, Gülhane Askeri Tıp Akademisi yayınları, 2000; 4-33.
32. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003; 97(3): 822-7.
33. Mulier JP. Opioid free general anesthesia: A paradigm shift?. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017; 64(8): 427-430.
34. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 2005; 680-693.
35. Dewinter G, Moens P, Fieuws S, Vanaudenaerde B, Van de Velde M., Rex S. Systemic lidocaine fails to improve postoperative morphine consumption, postoperative recovery and quality of life in patients undergoing posterior spinal arthrodesis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Cult BrJ anaesth*. 2017; 118(4): 576-585.
36. White PF. The changing of nonopioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005; 101(5): 5-22.
37. Schug SA. Combination analgesia in 2005 - a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol*. 2006; 25:16-21.
38. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*. 1993; 46(2): 313-40.
39. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*, 1997; 53(2): 18-24.
40. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid analgesics. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (eds). *Bonica's Management of Pain*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001: 1682-709.
41. Vogel W, Burchardi H, Sihler K. The Effects of Tramadol on Respiration and Cardiovascular Function. *Drug Res*, 1978; 28(1a): 183-186.
42. Thomas P, Gibson MD. Pharmacokinetics, efficacy and safety of analgesia with a focus on Tramadol HCl, *Am J Med*, 1996; 101(1A): 47-53.
43. Önal A. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar. In: Yücel A. (ed). *Postoperatif analjezi*. İstanbul: Mavimar matbaacılık, 2004; 55- 60.
44. Katzung BG. *Basic&Clinical Pharmacology*, Trevor AJ (eds). 13th ed. San Fransisco McGraw-Hill Education, 2015; 634.
45. Pini LA, Sandrini M, Vitale G: The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur J Pharmacol*, 1996; 308: 31-40.

46. Hynes D, McCarrol M, Hiesse-Provost O. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in post-operative orthopedic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(3): 374-81
47. Uyar M, Eyigör C. Kronik Ağrı Tedavisi. *Temel Anestezi*. Ed: Keçik Y. 2.Baskı, Ankara: Güneş tıp kitabevleri. 2013: 1067-78.
48. Gordh T. Lidocaine: the origin of a modern local anesthetic. 1949. *Anesthesiology*. 2010; 113(6): 1433-7.
49. Heavner JE .Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007; 20(4): 336-342.
50. Kayhan Z. *Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3. Baskı*, İstanbul: Logos yayıncılık 2004; 922-35.
51. Bauer M, George E.J,Seif J,Farag E. Recent Advances in Epidural Analgesia, *Anesthesiol Res Pract*. 2012; 2012: 309219.
52. Ga H, Koh HJ, Choi JH, Kim CH. Intramuscular and nerve root stimulation vs lidocaine injection of trigger points in myofascial pain syndrome, *J Rehabil Med*, 2007; 39(5): 374-378.
53. McLure HA, Rubin AP – Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol*, 2005; 71: 59-74.
54. DE Klaver MJ, Buckingham MG, Rich GF. Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg*, 2003; 97: 465-470.
55. Mikawa K, Nishina K, Takao Y,Shiga M, Maekawa N, Obara H. Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation : Comparison of verapamil, lidocaine and verapamil lidocaine combination, *Anesth. Analg*. 1997; 85: 1005-1010.
56. Aps C, Bell JA, Jenkins BS, Poole-Wilson PA, Reynolds F. Logical approach to lidocaine therapy. *BMJ* 1976; 1 :13-5.
57. Lauretti, G.R, Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine.*Rev Bras Anesthesiol*, 2008; 58(3): 280-286.
58. Ayoğlu, H, Altunkaya H, Ozer Y, Yapakçi O, Cukdar G, Ozkoçak I. Does dexmedetomidine reduce the injection pain due to propofol and rocuronium?. *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 24(6): 541-545.
59. Hamaya, Y,S. Dohi. Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *J et al. Anesthesiology*. 2000; 93(1): 95-103.
60. Tanaka Y,Nakayama T, Nishimori M, Tsujimura Y, Kawaguchi M, Sato Y. Lidocaine for preventing postoperative sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;14;(7):CD004081.

61. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, Mistraletti G, Feldman L, Fried G et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can j Anaesth* 2008; 55 (11): 754-60.
62. Harvey KP, Adair JD, Isho M, Robinson R. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery?. A pilot study and literature review. *Am J Surg* 2009; 198 (2): 231-6.
63. Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2008; 109 (1): 118-23.
64. Weightman, W,T. Turner. Allergic contact dermatitis from lignocaine: report of 29 cases and review of the literature. *Contact Dermatitis*, 1998;39(5):265-266.
65. Ghose S, Garodia VK, Sachdev MS, Kumar H, Biswas NR, Pandey RM. Evaluation of potentiating effect of a drop of lignocaine on tropicamide-induced mydriasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001; 42(7): 1581-1585.
66. Anda A, Salem C, Hypoglycemia caused by lidocaine overdosage. *Regional-Anaesthesie*, 1986; 9(3): 88-90.
67. Aronson, J, Positive inotropic drugs and drugs used in dysrhythmias. *Side Effects of Drugs Annual*, 2002; 25: 205-226.
68. Meston C. The effects of hysterectomy on sexual arousal in women with a history of benign uterine fibroids. *Archives of Sexual Behavior*. 2004; 33: 31-42.
69. Johnson N, D. Barlow A. Methods of hysterectomy: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ*, 2005; 330(7506): 1478.
70. Rock JA, Jones HW. *Te Linde's Operative Gynecology*, Tavgermen E (çeviri ed), 9. Basım, İzmir: Güven Kitabevi, 2005; 123-24.
71. Azari L, Santoso JT, Osborne S.E. Optimal pain management in total abdominal hysterectomy, *Obstet Gynecol Surv*, 2013; 68(3): 215-27.
72. Michael A. Ramsay E. . *Proceedings, Acute postoperative pain management. BUMC ve* 2000;13:244-224.
73. Ejlerson E, Bryde A, Eliassen K, Mogenson TA, A Comparison Between Preinsizyonel and Postinsizyonel Lidokain Infiltration and Postoperatif Pain. *Anest Analg*, 1992;74:495-498.
74. Yost NP, Bloom SL, Sibley MK, Lo JY, McIntire DD, Leveno KJ. A hospital-sponsored quality improvement study of pain management after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190: 1341-1346.
75. Mac Intyre P. *General Surgery*. In: Alman KG, Wilson HI. (Eds.). *Oxford Handbook of anaesthesia*. New York: Oxford University Pres, 2002; 277-98.

76. Jin F, Chung F. Multimodal Analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth.*2001; 13: 524-39.
77. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, Hugh A, Ronald I, Manoj K. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 235–9.
78. Koppert W, Weigand M, Neumann F. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1050-1055.
79. Herroeder S, Pecher S, Schönherr E. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery. *Ann Surg* 2007; 246: 192-200.
80. Terkawi AS, Tsang S, Kazemi A, Morton S, Luo R, Sanders DT, Regali LA, Columbano H, Kurtzeborn NY, Durieux ME: A clinical comparison of intravenous and epidural local anesthetic for major abdominal surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2016; 41:28–36.
81. Cui W, Li Y, Li S, Wang R, Li J: Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanyl-based anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:41–6.
82. Farag E, Ghobrial M, Sessler DI, Dalton JE, Liu J, Lee JH. Effect of perioperative intravenous lidocaine administration on pain, opioid consumption, and quality of life after complex spine surgery. *Anesthesiology.* 2013; 119(4): 932-40.
83. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G: Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 2012; 28: 567–72.
84. Wallin G, Cassuto J, Hogstrom s, Linden I, Faxen A, Rimback G, Hednert. Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1987; 66: 1008-13.
85. Dogan SD, Ustun FE, Sener EB, Koksall E, Ustun YB, Kaya C, Ozkan. Effects of lidocaine and esmolol infusions on hemodynamic changes analgesic requirement and recovery in laparoscopic cholecystectomy operations. *Braz J Anesthesiol.* 2016; 66(2): 145-50.
86. Swenson BR, Gottschalk A, Wells LT, Rowlingson JC, Thompson PW, Barclay M et al. Intravenous lidocaine is as effective as epidural bupivacaine in reducing ileus duration, hospital stay, and pain after open colon resection: A randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 370–6.
87. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg.* 2009; 109(5): 1464-9
88. Rimbäck G, Cassuto J, Tolleson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg.* 1990; 70(4): 414-9.

89. Boitano T, Smith H, Rushton T, Johnston M, Lawson P, Leath C et al. Impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on gastrointestinal function in gynecologic oncology patients undergoing laparotomy. *Gynecologic Oncology*. 2018; 151(2): 282-286.

90. Zengin S, Saracoglu A, Eti Z, Umuroglu T, Gogus F. The Effects of Preoperative Oral Pregabalin and Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion on Postoperative Morphine Requirement in Patients Undergoing Laparotomy. *Pain Res Manag*. 2015; 20(4): 179-82.

91. Ahn E, Kang H, Choi GJ, Park YH, Yang SY, Kim BG, Choi SW. Intravenous lidocaine for effective pain relief after a laparoscopic colectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Surg*. 2015; 100(3): 394-401.

92. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML and Joris JL: Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007; 106: 11– 8.

