

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇEVRESEL SİĞARA DUMANI VE
POSTOPERATİF ANALJEZİ GEREKSİNİMİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mustafa Said AYDOĞAN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. Erdoğan ÖZTÜRK**

MALATYA-2009

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	III
Tablolar Dizini	IV
1- Giriş ve Amaç	1
2 - Genel Bilgiler	2
2.1. Sigara	2
2.1.1. Tanımı	2
2.1.2. Pasif Sigara Maruziyeti	3
2.1.3. Sigara İçmenin Sistemler Üzerine Etkileri	5
2.1.3.1. Kardiyovasküler Sistem	5
2.1.3.2. Solunum Sistemi	6
2.1.3.4. Hemostatik Sistemi	7
2.1.3.5. Nöroendokrin Sistemi	7
2.1.3.6. Gastrointestinal Sistem	8
2.1.3.7. Sigara ve Kanser	8
2.2. Sigara ve Anestezi	8
2.2.1. Sigaranın Anestezi Üzerine Etkileri	8
2.2.2. Sigara İçenlerde Anestezi Yönetimi	10
2.3. Genel Anestezi	11
2.3.1. Anestezi Derinliğinin Ölçümü	12
2.3.1.1. Bispektral İndex (BİS) Monitörizasyonu	12
2.3.1.2. BİS'in Yorumlanması	12
2.4. Postoperatif Ağrı ve Tedavisi	13
2.4.1. Postoperatif Ağrının Tanımı	13
2.4.2. Postoperatif Ağrının Fiziopatolojisi	13
2.4.3. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkileri	14
2.4.3.1. Solunum Sistemi	14
2.4.3.2. Kardiyovasküler Sistem	14
2.4.3.3. Gastrointestinal Sistem	14
2.4.3.4. Nöroendokrin Sistem	15
2.4.3.5. Postoperatif Ağrının Psikolojik Etkileri	15

2.4.4. Postoperatif Ağrı Tedavisi	15
2.4.4.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Uygulama Yolları	15
2.4.4.2. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)	16
2.4.4.2.1. HKA Uygulamalarında Monitörizasyon	17
2.4.5. Fentanil	17
2.4.5.1. Farmakokinetik	17
2.4.5.2. Metabolizma	18
2.4.5.4. Klinik Kullanımı	18
2.4.5.5. Farmakodinamik Özellikleri	18
3- Gereç Yöntem	19
4- Bulgular	22
5- Tartışma	28
6- Sonuç	36
7- Özet	37
8- Summary	39
9- Kaynaklar	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

SSS: Santral Sinir Sistemi

IV: İntravenöz

TİVA: Total İntravenöz Anestezi

EEG: Elektroansefalografi

BİS: Bispektral İndeks

KAH: Kalp Atım Hızı

OAB: Ortalama Arter Basıncı

CO: Karbon Monoksit

HB: Hemoglobin

PCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

FEV: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite

Pao₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

Paco₂: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

CABG: Koroner By-Pass Grefti

VAS: Vizüel Ağrı Skoru

HMS: Hasta Memnuniyet Skoru

CYP: Sitokrom P450

PAH: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon

M3G: Morfin–3-Glukronid

M6G: Morfin–6-Glukronid

POBK: Postoperatif Bulantı ve Kusma

ASA: Amerika Anestezi Cemiyeti

TENS: Transkutan Elektriksel Sinir Stimulasyonu

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Sedasyon Skorlama Sistemi	21
Tablo 2: Hasta Memnuniyet Skoru	21
Tablo 3: Grupların Demografik Özellikleri, Anestezi ve Cerrahi Süreleri	22
Tablo 4: Grupların Kan Basıncı, Kalp Hızı, Solunum Sayıları	23
Tablo 5: Grupların Total Fentanil Tüketimi (μg)	24
Tablo 6: Grupların Sedasyon Skorları	24
Tablo 7: Grupların VAS Dinlenme Değerleri	25
Tablo 8: Grupların VAS Hareket Değerleri	25
Tablo 9: Grupların Oksijen Satürasyon Değerleri	26
Tablo 10: Grupların Hasta Memnuniyet Skorları	26
Tablo 11: Karşılaşılan Yan Etkilerin Gruplara Göre Dağılımı	27

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Cerrahi sonrası anksiyetenin önemli sebeplerinden biri postoperatif ağrıdır. Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp yara iyileşmesi ile giderek azalır ve postoperatif süreçte yol açtığı metabolik değişiklikler nedeniyle etkili bir şekilde tedavi edilmesi gerekir. Postoperatif analjezinin sağlanmış olması hastada, postoperatif konforu artıracak gibi, hastanede kalış süresi ve buna bağlı komplikasyonların gelişimini azaltır.

Sigara dumanı 4000'nin üzerinde madde içermektedir ki; bunların bazılarının sitotoksik, antijenik, mutajenik ve kanserojenik oldukları birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Sigara, kan basıncı, kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansı arttırarak doku oksijen alımı ve kullanımını bozarak kardiyovasküler ve solunumsal problemlere yol açmaktadır. Bu nedenle sigaranın anestezi öncesi 8 hafta önceden veya en geç 24 saat önce bırakılması önerilmektedir.

Sigara içmeyen kişilerin sigara içilen ortamdaki dumanı solmasına çevresel sigara dumanı maruziyeti adı verilmektedir. Sigara içmenin postoperatif analjezi ihtiyacını artırdığı gösterilmiş olmasına rağmen istemsiz olarak çevresel sigara dumanına maruz kalan kişilerde postoperatif analjezik ajan ihtiyacı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı sigara içen, çevresel sigara dumanına maruz kalan ve sigara içmeyen olgular arasında perioperatif hemodinamik veriler, postoperatif analjezik tüketimi, karşılaşılan yan etkiler ve hasta memnuniyet, sedasyon ve vizüel ağrı skorları açısından fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Sigara

2.1.1. Tanımı

Güney Amerika ve Avustralya kıta'larından köken alan endemik bir bitki olan tütün; 1492 yılında Amerika'nın keşfi ile süs ve şifa bitkisi olarak Avrupa'ya getirilmiş ve daha sonra dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılır olmuştur. Tütünün %90'ı sigara yapımında kullanılmaktadır. Tütün yaprağı ve yaprak içeriği, veteriner hekimlikte, tarımda, tıpta kalp hastalıklarına, tinnitus ve vertigoya karşı ilaç olarak da geliştirilmiştir (1).

Sigara dumanı gaz ve partikül fazında toksik, siliatoksik veya kanserojen özellikte 4.000'den fazla molekül içermektedir (2,3,4) ve her bir sigara dumanı ile yaklaşık olarak 20–30 ml karbon monoksit vücuda girmektedir (5).

Sigara dumanının en etkili bileşenleri; nikotin, karbon monoksit ve hidrojen siyaniddir (5). Dumanın farmakolojik açıdan en etkili bileşeni olan nikotin, zayıf bir bazdır ve pH' ya bağımlı şekilde biyolojik membranları geçerek, alt solunum yolları ve akciğer alveollerine ulaşmaktadır. Ayrıca, nikotin bu şekilde santral sinir sistemine de ulaşır. Sigara içen kişi, sigara başına ortalama 2–3 µg nikotin almaktadır (3). Bir sigara içilmesini takiben arteryel kan nikotin konsantrasyonu 31 ng/mL' den 41 ng/mL' ye ulaşır (4).

Toksik etken olarak sigara dumanının bileşimi, tütünün bileşiminden oldukça farklıdır. Bu farkın nedeni tütünün yanması (piroliz) sonucu tütün içindeki kimyasal bileşiklerin kısmen veya tamamen yeni bileşiklere dönüşmesidir. Sigara dumanı bir aerosoldür. Çapları genellikle 0,1 ile 1 mikron arasında değişen sıvı ve katı partiküllerle gazlardan oluşur. Sigara dumanında nikotin, nem ve karbon monoksit çıktıktan sonra geri kalan maddelerin tümü, dumanın katran fazı olarak tanımlanır. Katran fazı içinde nitrozaminler, aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar (örneğin benzo(a)piren ve 2-OH benzo(a)piren) gibi karsinojenik etkinliği yüksek olan maddeler bulunur. Bunlar

içinde sigara dumanının karsinojenik etkisine en fazla katkıda bulunanların tütüne özgül N-nitrozaminler (tobacco specific N-nitrosamines, TSNA) olduğu zannedilmektedir. Bu maddeler nikotinden ve diğer tütün alkaloidlerinden tütünün işlenmesi ve sigara içilmesi sırasında oluşur. Sigara dumanının katran fazı içinde ayrıca amonyak, hidrosiyamik asit, furfural, akrrolein, nitrik oksit, nitrojen dioksit ve fenol bileşikleri gibi tahriş edici ve toksik organik bileşikler bulunur. Dumandaki siyanür nedeni ile sigara içenlerin kanında onun metaboliti olan tiyosiyanat vardır. Duman içinde nikel, radyoaktif polonyum-210 gibi metaller ve arsenik oksit de bulunur. Bu maddeler de karsinojeniktir. Tütündeki polonyumun kaynağı suni gübredir. Tütün tarımı için kullanılan insektisid maddeler ve bunların yanma ürünleri de tütün içinde bulunabilir (12).

Nikotin emilimi; inhale edilen dumanının miktarına, duman inhalasyonunun derinliğine süresine ve dumanın pH'ına bağlı olarak belirlenmektedir (4). Nikotinin karmaşık etkileri, doza, hedef organa, toleransa ve otonomik tonusa bağlı olarak gelişmektedir. Nikotin üç mekanizmayla etkilerini gerçekleştirir (5):

1. Gangliyonik geçişte uyarıcı, otonomik gangliyonlarda ise depresyon yapıcı şekilde çift yönlü etki yapar.
2. Kromaffin hücrelerde, adrenal medullada ve nöronlardaki nikotinic reseptörlerin aktivasyonu ile postgangliyonik sempatik nöronların katekolamin salgılamasını sağlar.
3. Merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki bağımlılık yapıcı etkisi ilk kullanımdan itibaren kişide önce alışkanlık, daha sonra da tiryakiliğe neden olur (7).

Sigara, koroner kalp hastalıklarından ve kanserlerden ölümlerin %30'nun, (akciğer kanserlerinin ise %80'nin) başlıca nedenidir. Kronik bronşit, amfizem gibi kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA) nın oluşumu ve bu hastalıklardan ölümler de sigara içimi ile ilgilidir. İçilen her sigaranın yaşam süresini 5,5 dakika kısalttığı ve düzenli sigara kullanımının ortalama yaşam süresinde 5-8 yıllık bir azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (7). Sigaranın, neden olduğu hastalıklar, kanserlerin tedavi giderlerine ve kendi fiyatına dikkat edildiğinde toplum için önemli ekonomik zararlara ve iş gücü kaybına neden olarak ülke ekonomisini olumsuz etkilemektedir (8) Sigara, hem sigara içen bireylerin, hem de dumana maruz kalan pasif içicilerin sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir (7).

2.1.2. Pasif Sigara İçilmesi

Sigara içmeyen kişilerin sigara içilen ortamdaki dumanı solmasına pasif sigara içilmesi adı verilmektedir. Çevresel sigara dumanının iki kaynağı vardır. Birisi, içe çekilen (mainstream); ana dumanın dışarı üflenmesi, diğeri ise sigaranın ucundan çıkan (sidestream); yan dumandır. Sigaranın yanması sonucunda 4000'e yakın kimyasal madde oluşmaktadır ve

bunların içinde en az 60 tanesinin kanserojen olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu kimyasal maddeler içerisinde amonyak, nitrojen oksitleri, kükürt dioksit, çeşitli aldehitler gibi iritan maddeler ve karbon monoksit, nikotin ve polisiklik aromatik hidrokarbon gibi kardiyovasküler toksik ajanlar da mevcuttur (6). ABD Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü, sigara dumanını iş yeri kanserojeni olarak tanımlamıştır. Ana dumanın; ağız, boğaz, larinks, özofagus, mesane, böbrek ve pankreas kanserleriyle, yan dumanın da beyin, troid ve göğüs kanserleriyle ilişkisi mevcuttur (6). Sigara dumanı içeri çekildiği sırada çıkan dumanla, arada kalan zaman sırasında dışa giden duman arasında ve ayrıca sigara yakıldığında başlangıçta çıkan dumanla, sigaranın bitimine yakın çıkan duman arasında bileşim bakımından fark vardır. İş yerleri sigara içmeyenlerin çevresel sigara dumanıyla en çok karşılaştıkları ve en uzun süre istemsiz, pasif sigara dumanı soludukları ortamdır (9).

Yan akım dumanı ana akım dumanına göre çok daha fazla kimyasal madde içerir. Örneğin hayvanlar için kanserojen olduğu kanıtlanan N-nitrosodimethylamine yan akım dumanında ana akım dumanına göre 20–100 kat daha fazla bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, her bir sigara içiminde etkilenilen dumanda yan akım dumanı'nın ana akım dumanı'na göre daha tehlikeli olduğunu göstermektedir. Bu farklılık ise eksik yanmadan kaynaklanır. N-nitrozaminler, benzo [a]-piren, karbon monoksit, nikotin ve ağır metaller yan dumanda fazla miktarda bulunurlar (10). Ana akım dumanı ve yan akım dumanının nikotin bileşikleri de farklıdır. Ana akım dumanında nikotin parçacık fazındayken, çevresel sigara dumanında sıvı faza geçmiştir. Diğer bir önemli fark ise çevresel sigara dumanı'nda partiküllerin boyutunun (0.01–1,0 im) ana akım dumanına (0,1–1,0 im) göre daha küçük olmasıdır (6). Çevresel sigara dumanının esas kaynağı tütün yanmasıdır. Çevresel sigara dumanı çoğu toplumda vardır. Maruziyet sigara içilen her kapalı ortamda oluşur. Maruziyet derecesi sigara içen kişi sayısı, tüketilen sigara sayısı, odanın büyüklüğü ve havalandırması ile sigaraya maruz kalınan süreyle ilişkilidir (6).

Yan dumanın özelliklerinden dolayı; pasif sigara soluyanlar da aktif sigara içenler kadar sigaradan etkilenirler (11). Sigara dumanına pasif maruziyet sonucu, kanın kalbe O₂ taşıma yeteneğinin azalması ile miyokardiyumun ATP sentezlemek için O₂ kullanma yeteneği de tehlikeye girmektedir (13,14). Bu, negatif koroner kan akımına yol açmakta ve endotel fonksiyonun bozulması ile hipertansiyon ve iskemi gelişimine neden olmaktadır (15).

Çevresel sigara dumanının deney hayvanları üzerine karsinojenik, mutajenik ve kardiyovasküler etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca bağışıklık sisteminde makrofajların sayısında azalma ve fagositik aktivitelerinde azalma yaptığı gösterilmiştir.

Üreme ile ilgili olarak da deney hayvanı yavrularında düşük doğum ağırlığına neden olduğu gösterilmiştir (6).

Pasif sigara maruziyetine bağlı olarak, trombosit aktivitesinde artış, aterosklerotik olaylarda hızlanma ve iskemi ya da miyokardial enfarktüsü takiben doku harabiyetindeki artma da görülmektedir. Pasif sigara dumanı soluyan kişilerin ölümcül kardiyak hastalıklara yakalanma riski belirgin olarak artmaktadır (13,14). Pasif sigara dumanı soluyan kişilerde, akut olarak göz ve boğazda tahriş, baş ağrısı, rinit ve öksürük görülürken; alerjik kişilerde hırıltılı soluma, hapşırma ve mide bulantısı oluşmaktadır (13). Akciğerin mukosiliyer fonksiyonunda azalma ve enfeksiyonda artma gözlenmektedir (16).

Dennis ve arkadaşları (3) pasif sigara dumanı soluyan kişilerde anestezi yönetiminde sigara içenlere göre öksürük, soluk tutma, induksiyon esnasındaki laringospazmın benzeri yan etkilerin anlamlı olarak daha fazla görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Oksijen saturasyonundaki düşüş ise aktif sigara kullananlarda daha fazla görülmektedir. Yaptıkları çalışmada karboksihemoglobin (COHb) sigaraya bağlı yan etkilerin tayininde daha anlamlı bir marker olduğu belirtilmiştir (3).

2.1.3. Sigara İçmenin Sistemler Üzerine Etkileri

2.1.3.1. Kardiyovasküler Sistem

Sigara, kardiyovasküler sistem açısından risk faktörüdür (9). Koroner kalp hastalığı riskini 2–4 kat oranında arttırmakta ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en önemli sebeplerindendir (17). Sigara dumanında bulunan nikotin ve karbonmonoksit (CO) kardiyovasküler sistem üzerinde en etkili olan bileşenlerdir. Nikotin karotid ve aortik reseptörleri etkileyerek ve adrenal medullada adrenalin salınımını artırarak ve otonomik ganglionları stimule ederek sempatik tonusu artırır ve kan basıncının yükselmesine neden olur (17). Nikotin, sempatik sinir sistemini uyararak vazokonstriksiyona yol açmaktadır (5).

Nikotinin yarı ömrü 30–60 dakikadır (3). Bir adet sigara içiminden yaklaşık 30 dakika sonra periferik vasküler rezistans ve kalp hızının artması sistolik ve diyastolik kan basıncının artışı ile sonuçlanır (18). Üç-dört saat sonra artan miyokardial kontraktilete kardiyak kaslarda oksijen tüketimini artırmaktadır. Buna ek olarak koroner vasküler rezistanstaki artış koroner kan akımını azaltarak miyokardial oksijen sunumu da düşürmektedir. Sonuçta miyokardial oksijen sunum-gereksinim dengesi negatif olarak bozulmaktadır (3).

Nikotin intraselüler kalsiyuma bağımlı iskemi sürecini arttırarak miyokardial hücre hasarını agra ve etmektedir (3). Vazokonstriktör bir madde olan Endotelin-1'in (ET-1) serum seviyeleri, sigaranın dozuna bağlı olarak artmakta (19), vazodilatör etkili nitrik oksidin (NO) serum seviyeleri ise sigara içme süresi uzadıkça azalmaktadır (5). Bu etkiler sigara içimi

sonlandıktan sonraki 12–24 saat boyunca sürmektedir (5).

Sigaranın bir diğer kardiyovasküler etkisi CO ile oluşmaktadır. Sigara dumanı %2 – 6 oranında karbonmonoksit içerir (5). Sigara içenlerde karboksihemoglobin oranı %2–15 arasında değişirken; sigara içmeyenlerde bu oran %0.3–1.6 arasında gözlenmektedir (3,6). Karbonmonoksitin hemoglobine affinitesinin oksijenden 200 kat fazla olduğu bilinmektedir. Bu durum dokuların oksijen kullanımını %25 oranında azaltır (3). Sonuçta dokularda olması gereken oksijen miktarı düşerken, oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sola kaymaktadır (3). Oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sola kayması oksijenin Hb'den ayrılmasını zorlaştırır ve oksijenin dokular tarafından kullanımını azaltarak doku oksijenizasyonunu bozar. CO ayrıca sitokrom oksidaz gibi, miyoglobin ve kardiyak kaslardaki mitokondrial enzimlere bağlanarak oksijen transport kaskadını inaktif hale getirir; intraselüler oksijen transportu bozulur ve bu mekanizma ile kronik doku hipoksisi gelişir (3). Vücut doku hipoksisini önlemek için eritrosit sayısını arttırıp dokuya oksijen sunum miktarını korumak amacıyla, eritrosit sayısını arttırır bu durum plazma viskozitesinin artmasıyla sonuçlanır.

Sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla total kolesterol, trigliserid, VLDL seviyesinde sırasıyla, %3, %9.1, %1.7'lik artış olurken, HDL seviyesinde %5.7'lik bir azalma gözlenmektedir. Bu değişiklikler ateroskleroz riskini artırır (6).

2.1.3.2. Solunum Sistemi

Sigara; hava yolları, mukosiliyer temizleme mekanizmaları ve akciğer parankimine etkileri ile solunum sisteminde kronik akciğer hastalığı olmaksızın pulmoner komplikasyon gelişimini 3 – 4 kat arttırmaktadır (19). Sigara, solunum sisteminde mukus üretiminin artmasına yol açmakta; bunu hem siliyar fonksiyonu azaltarak mukusun atılamaması ile hem de trakeobronşiyal salgı bezleri ve goblet hücrelerinin sayısını artmasına sebep olarak mukus üretimini arttırarak gerçekleştirmektedir (3,19). Sigara, solunum yollarında inflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak küçük havayollarında daralmaya neden olur (19). Bu etkilerin sonucunda fonksiyonel rezidüel kapasite, kompliyans, akım hızı, difüzyon kapasitesi ve sürfaktan miktarında azalmaya neden olarak ventilasyon / perfüzyon oranında bozulmaya ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına neden olur (19).

Sigara solunum yollarında polimorfonükleer (PMN) lökosit ve monositlerin artışına sebep olmaktadır. Bu akciğer dokusunda elastaz enzim artışı ile sonuçlanmaktadır. Sigara aynı zamanda (19) elastaz gibi proteolitik enzimleri inhibe eden α_1 -antitripsini inaktif hale getirmektedir. Böylece akciğer dokusunun elastolitik parçalanması sonucu amfizem gelişmektedir (20).

Sigara dumanı, büyük miktarda serbest radikal içermesinden dolayı alt solunum yollarına fazla miktarda oksidanın ulaşmasına neden olur (21). Sigara dumanında kirli havadan yüzlerce kat daha fazla miktarda azot oksitler bulundurur (3). Sigara, alt solunum yollarında NO konsantrasyonunu artırmasına karşın içeriğindeki serbest radikallerle reaksiyona girerek kuvvetli oksidanlar olan, peroksinitrit ve peroksinitröz asit gibi maddelerin oluşumuna neden olmaktadır (22). Bu reaksiyonlara bağlı olarak sigara içen sağlıklı insanların ekspiryum havasında NO seviyesinin azaldığı (23), sigarayı bıraktıktan sonra nitrik oksit seviyesinin arttığı bildirilmiştir (23). Asemptomatik sigara içicilerinde kapanma volümleri anlamlı olarak artarak, küçük hava yolu hastalıkları ortaya çıkmaktadır (3). Sigaranın bırakılmasını takiben siliyer aktivitenin iyileşmesi 4–6 günde başlar (3) mukus üretimi 6 hafta sonra normale döner (6). Trakeobronşiyal klirens ise 3 ayda eski haline döner (3).

2.1.3.3. Hemostatik sistem

Nikotin, trombosit aktivasyonunu, agregasyonun ve trombositlerin damar duvarına adhezyonuna artırır. Nikotin ayrıca, plazma fibrinojeni, lökosit ile trombosit sayılarını, kan viskozitesi ve hematokrit oranını da yükseltir (3); trombositlerin yaşam süresi ile pıhtılaşma zamanını da azaltarak tromboz oluşumuna neden olur (6). Tromboz, tromboemboli ve kanama gibi serebrovasküler hastalıkların sigara ile görülme riski artmıştır. Sigara içenlerde kronik hipoksiye bağlı olarak kardiyak kasların etkilenmesi sonucunda tromboembolik hastalıkların görülme sıklığı sigara içmeyenlere göre %70 daha fazla artarak, postoperatif mortalite artar (3).

2.1.3.4. Nöroendokrin Sistem

Bağımlılık yapan ve zarar veren diğer uyuşturucular gibi nikotin de MSS'inde biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları etkiler. Düzenli olarak sigara kullanan bireylerin sigaraya ara vermesi veya bırakması durumunda 24 saat içinde, nikotin alma isteği, kızgınlık, öfke, endişe, yoğunlaşma güçlüğü, huzursuzluk, azalmış kalp hızı, artmış iştah gibi durumlardan en az dördü ortaya çıkar (5).

Sigara içildiğinde plazma nikotin seviyesinin yükselmesine (doza) bağlı olarak dolaşımdaki epinefrin, norepinefrin seviyesi yükselmekte, dopaminin biyolojik kullanımı da bozulmaktadır. Plazmada arjinin, vazopressin, β -endorfin, ACTH ve kortizol seviyeleri artmaktadır (24). Bu etkiler klonidin ve beraberinde nikotin bant tedavisi ile 1–2 haftada kontrol altına alınabilmektedir (24). Fazla miktarda nikotin alındığı zaman GH ve PRL seviyelerinde dikkate değer bir yükselme gözlenirken; TSH, TRH ve gonadotropin salgılatıcı hormonların seviyelerinde değişiklik olmamaktadır (25). Bunlara ek olarak sigara ADH

hormonunu salınımını artırarak dilüsyonel hiponatremiye yol açmaktadır (3).

2.1.3.5. Gastrointestinal Sistem

Sigara gastrik volümü ve gastrik sekresyonların pH'nı etkilememekte (26) ancak gastroözofageal sfinkter fonksiyonunu bozarak reflü oluşumuna ve beraberinde pulmoner aspirasyon riskinde artışa yol açmaktadır (3). Nikotin; asit, pepsin, vazopressin sekresyonunu, safra tuzlarının duodenogastrik geri akışını, *Helicobacter pylori* enfeksiyon riskini, trombosit aktive edici faktör (PAF) seviyesini arttırırken, histamin-2 (H₂) reseptör antagonistlerinin etkilerini, prostaglandin (PG) sentezini, gastrik mukozal kan akışını, mukus ve epidermal büyüme faktörünün (EGF) sekresyonunu azaltmaktadır. Ayrıca, sigara ile H₂-reseptör antagonistlerinin etkileri azaltmakta bu nedenle peptik ülser tedavisi için yüksek dozda H₂-reseptör antagonistlerine ihtiyaç duymaktadır (27).

2.1.3.6. Sigara ve Kanser

Sigara; akciğer, baş boyun, üriner sistem, pankreas ve mesane kanserleri riskini artırır (28). Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında, akciğer kanserinden ölümler orta derecede sigara içenlerde 10 kat, fazla sigara içenlerde ise 15–25 kat artmaktadır (28). Sigaranın akciğerdeki kanser oluşturucu etkileri; hatalı replikasyon, mutasyon ve kanserojen aktive edici enzimlerin indüksiyonunu kapsamaktadır. Sigara dumanındaki siliatoksik maddeler ile mukosilyer temizleme mekanizmasının bozulması; aktif PMN lökosit ve makrofaj sayısını arttırarak, nötrofil elastazı ve diğer proteazların üretilmesine ve immünolojik cevabın azalmasına sebep olur. Ancak bu etki direkt kanserojen değildir, hazırlayıcı bir faktördür (28).

2.2. Sigara ve Anestezi

2.2.1. Sigaranın Anestezi Üzerine Etkileri

Sigaranın perioperatif ve postoperatif morbidite üzerindeki önemli etkilerinin varlığı, anestezi yönetiminde sigaranın olası negatif etkilerini iyi bilmek ve buna bağlı önlemlerin alınmasını gerektirmektedir (3). Anesteziye bağlı reentübasyon, laringospazm, bronkospazm, aspirasyon, hipoventilasyon, hipoksemi görülme riski sigara içenlerde 1,8 kat artmıştır ki bu oran genç içicilerde 2,3 kat, obez içicilerde ise 6,3 kat fazladır. Ayrıca bronkospazm gelişme riski kadın içicilerde erkek içicilere göre 25,7 kat daha fazla bulunmuştur. Anestezi altında alveolo-arteryel PCO₂ farkı sigara kullananlarda üç kat artmıştır.

Spinal anestezi uygulamasında ise sigara içicilerinde T₁₀ seviye tutulumunda FEV₁ anlamlı olarak düşmüş ve beraberinde zorlu midekspiratuar akım ve zorlu ekspiratuar akım anlamlı olarak azalmıştır (3).

Sigara karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyerek fenitoin, klorpromazin, fentanil v.b ilaçların metabolizmasını arttırmaktadır. Sigara içicilerinde benzodiazepin doz gereksinimi artmış iken, tiyopental, lidokain ve kortikosteroidlerin gereksiniminde değişiklik olmamıştır. Nikotin düşük dozlarda (100 ng/mL) asetilkolin reseptörlerini stimule ettiği için dolay kas gevşeticilerin etkisinin başlaması için daha yüksek dozlar gerekirken, yüksek dozlarda ise (>10 µg/kg) asetilkolin reseptörlerini bloke ederek kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize etmektedir. Teiria ve arkadaşları vekuronyumun ED₉₅'in sigara içicilerinde yüksek olduğunu ve nöromuskuler blokun idamesi için daha fazla sıklıkla doz tekrarı gereksinimi gerektiğini saptamışlardır (29). Latorre ve ark.'ları (30) ise rokuronyum için yükleme ve idame dozlarında anlamlı bir farklılık olmadığını saptamışlardır. Rautoma ve ark.'ları (31) ise Rokuronyum ED₉₅'in sigaradan bağımsız olduğunu kanıtlamışlardır. Puura ve ark.'ları (32) atrakuryum için yaptıkları çalışmada sigaranın nöromuskuler blok üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Hipoksemi, artan kapanma volümü, artmış olan alveole-arteryel oksijen farkı, artan karbon monoksit miktarı ve bozulmuş doku oksijenlenmesine bağlı gelişerek, sigara içicilerinde postoperatif dönemde hem genel anesteziyi hem de rejyonel anesteziyi takiben sıklıkla görülebilmektedir. Bu risk genel anestezide daha yüksek oranda görülmektedir.

Koroner arter hastalığı bulunan hastalarda COHb miktarı %6'nın üzerinde olduğunda anestezi altında ventriküler aritmi ortaya çıkmaktadır (3). CO yarı ömrü başlıca pulmoner ventilasyona bağlıdır ve yaklaşık olarak 4–6 saattir (6). Bu süre hızlı soluk alma ile bir saate kadar düşürülebilirken; uyurken solunum sayısı azaldığı için 10–12 saate kadar uzamaktadır. Bir kez %100 O₂ ile soluk alındığı zaman CO yarı ömrü 40–80 dakikaya düşmektedir. Hiperbarik O₂ tedavisi ile 23 dakikada vücut CO'den tamamen temizlenebilmektedir. Ayrıca yarılanma ömrü erkeklerde kadınlara göre daha uzundur. Sigara içiminin 12 – 24 saat süreyle kesilmesi, COHb düzeylerinin normale yakın değerlere düşmesi için yeterlidir; buna karşın, mukosilyer fonksiyonun normalizasyonu 2 – 3 hafta sigara içilmemesini gerektirir (33). Hastaların bu özellikleri anestezi öncesi dikkate alınarak operasyon öncesinde CO' in etkilerinden korunmak için bir sabah öncesi sigara içilmemelidir (3). Sigara daha önce kesilmesi hastalarda yoksunluk semptomlarına neden olacağından preoperatif anksiyete artacak ve bunun önlenmesi için daha yüksek doz premedikasyon gerekecektir.

Sigara içenlerde postoperatif bulantı ve kusma daha az görülmektedir. Bu ise sigaranın antiemetik etkisi olduğunu düşündürmektedir. Sigara içicilerinde ağrıya toleransın azaldığı ve daha fazla analjezi gereksinimi olduğu gösterilmiştir. Fentanil ve pentazosin ile morfin ve meperidinin metabolizmaları artmıştır (34). Total meperidin klirensinde ise sigara

içicileri ile sigara içmeyenlerde anlamlı bir farklı olmadığı gösterilmiştir. Sigaranın kodein veya parasetamol üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (35,36).

2.2.2. Sigara İçenlerde Anestezi Yönetimi

Sigaranın preoperatif ve postoperatif morbidite üzerindeki önemli etkisi, özellikle postoperatif pulmoner komplikasyonların en önemli risk faktörü olması nedeniyle, ameliyattan önce hastanın sigara içip içmediği, içiyorsa süresi ve günlük miktarı öğrenilmeli ve riskler gözönüne alınarak genel anestezi uygulamasından daha çok rejyonel veya lokal anestezi öncelikli düşünülmelidir (3).

İdeal olan sigaranın cerrahiden en az 8 hafta önceden bırakılmasıdır (37,38). Bu yapılamaz ise sigara, nikotin ve COHb'in negatif etkilerinden korunmak için en az 24 saat önceden bırakılmalıdır (33). Operasyon sonrasında ise bir gün sigaraya başlanılmaması önerilmektedir (3). Anestezi öncesi kronik bronşit ve benzeri akciğer enfeksiyonları tedavi edilerek semptomatik sigara içicileri için bronkodilatör, soluk alma egzersizleri ve göğüs terapileri uygulanmalı ve uzun süreli operasyonlar kan gazı takibinde özellikle PaO₂ ve PaCO₂ parametreleri incelenmelidir (3).

Premedikasyonda, glikopirolat benzeri parasempatolitik ajanlar ile sekresyonlar azaltılmalı ve sigaranın bırakılmasını takiben gelişen anksiyetenin kontrolü için midazolam benzeri anksiyolitik bir ajan eklenmelidir. Anestezi süresince olası respiratuar problemleri önlemek için % 4 lidokain inhaler bir diğer tedavi seçeneğidir (3).

İndüksiyon döneminde, karbonmonoksit miktarını düşürmek için preoksijenizasyon sağlanmalıdır. İntravenöz ajanların hiçbirinin bir diğerine üstünlüğü yoktur, eğer iv ajan kullanılacaksa entübasyona bağlı laringospazmı önlemek için iv lidokain uygulanmalıdır. Volatil ajan seçilecek ise sevofluran veya halotan tercih edilmelidir. Anestezi yüzeyel iken manipülasyonlardan kaçınılmalı; bunun sonucunda öksürük, soluk tutma, laringospazm veya bronkospazm gelişme riski en aza indirilmelidir (33). Nazik bir entübasyon olmasına dikkat edilmelidir. Bu şekilde larengeal refleksler baskılanmış olacaktır.

Desfluranın respiratuar irritasyon etkisi, sempatoadrenal sistemi uyararak taşikardi, yüksek kan basıncına neden olmaktadır (3). Hemoglobin oksijen saturasyonu dikkatle takip edilmeli özellikle koroner arter hastalığı ve ventriküler aritmisi olan hastalarda yakın EKG takibi yapılmalı, arteriyel kan gazı parametreleri uzun süren cerrahilerde özenle takip edilmelidir (3). Öksürük, soluk tutma, laringospazm veya bronkospazm açısından hastalar derin anestezi altında uyandırılmalıdır. Transport ve ayılma dönemlerinde oksijen desteği sağlanmalıdır. Postoperatif analjezi çok iyi bir şekilde kontrol edilmeli, sigara içenlerin daha yüksek analjezi gereksinimi bulunduğunu unutulmamalıdır (33).

2.3. Genel Anestezi

Genel anestezide amaç, yeterli derinlikte hipnoz, analjezi ve kas gevşemesi sağlamaktır. Bunun yanı sıra ideal bir anestezi uygulaması, organizmanın fizyolojisine ve metabolizmasına zarar vermeden uygun cerrahi ortamı, hemodinamik dengeyi sürdürmeli, kısa sürede güvenli ve kaliteli bir derlenme dönemi sağlanmalıdır.

Genel anestezi uygulaması, anestezi indüksiyonu ve anestezinin idamesi basamaklarından oluşmaktadır. Anestezi indüksiyonu ve anestezinin devamlılığı hem intravenöz hem de volatil ilaçlarla sağlanabilmektedir. Anestezi indüksiyonunda intravenöz ajanlar sıkça kullanılmaktadır. Total intravenöz anestezi (TİVA), anestezi ve sedasyon uygulamalarında kısa etki ve hızlı derlenme süresi nedeniyle tercih edilmektedir (39).

Total intravenöz anestezi, sedatif-hipnotik ve analjezik ilaçların intravenöz yolla uygulandığı dengeli anestezinin bir bileşenidir. Bu teknikte ventilasyon oksijen-hava karışımı ile sağlanırken, motor blok gereksiniminde kas gevşeticiler kullanılır (40).

TİVA'da farklı intravenöz bileşikler kullanılmaktadır. Genellikle bir opioid ile birlikte hipnoz ve amnezi sağlayan bir ilaç kullanılır. Propofol-opioid ikilisinin kullanıldığı TİVA oldukça popülerdir. Propofole birçok alternatif olmasına rağmen, farmakokinetik profili ve etki süresinin kısa olması, antiemetik özellikleri, hastanın postoperatif dönemde kendini daha iyi hissetmesi onu daha iyi bir seçenek haline getirmiştir (40). İnhalasyon anesteziklerinin birçok problem ve riskleri vardır. Tüm inhalasyon ajanları malign hipertermiyi tetikler ve karaciğer hasarına sebep olabilir. Halotan kardiyak ritim bozukluklarına yol açabilir. Enfluranın havayolu irritasyonu ve eksitasyon yapma potansiyeli vardır. İzofluran da havayolu irritasyonu yaparak, öksürük atakları, larengeal spazm ve siyanoza neden olabilir. Desfluran benzer şekilde larengeal spazm yapar. Sevofluran da enfluran benzeri eksitasyon potansiyeline sahiptir (40). Propofol ve opioidlerle intravenöz anestezi kullanılarak bu komplikasyonların insidansı azaltılmıştır. CO₂ absorbanları ile oluşan problemler ve malign hipertermi riski yoktur. Larengeal spazm insidansı azalmıştır. Propofolün yanında bir opioide ihtiyaç vardır. Remifentanil organ fonksiyonlarından bağımsız metabolizması ile ideal bir seçenektir. Erişkinlerde bradikardi ve hipotansiyon yan etkileri görülmektedir. Göğüs duvarı rijiditesi etkisi de bolus vermekten kaçınılarak önlenir (40)

2.3.1. Anestezi Derinliğinin Ölçümü

Anestezi, ilaca bağlı bilinç kaybı ile gelişen, hastanın tüm dış uyaranlara karşı tamamen tepkisiz ve yanıtsız olma halidir (41). Genel anestezi sırasında uyanıklık hali, psikolojik travmaya neden olabilecek bir deneyim olabilir. Anestezi derinliğine laringoskopi,

endotrakeal entübasyon ve/veya cilt insizyonuna hemodinamik yanıt baz olarak alınmaktadır. İlaç konsantrasyonunu tayini ve klinik olarak anestezi derinliğini ölçmede Elektroansefalografi (EEG) ve EEG versiyonu yöntemler de kullanılmaya başlanmıştır (42).

2.3.1.1 Bispektral İndex (BİS) Monitörizasyonu

BİS monitörü beyinde EEG benzeri "alfa" dalgalarıyla uyanıklık paternini ölçen ve bunu nümerik olarak gösterebilen bir cihazdır. Cihaz sürekli bir EEG parametresidir; EEG aktivitesi olmadığı anlamına gelen 0'dan uyanıklık anlamına denk düşen değer olan 100'e değişen BİS değerini gösterir (43). BIS indeks kullanımı ile hipnotik durum, sedasyon ve anestezi derinliği belirlenerek, ilaç dozları istendiği şekilde titre edilebilir, daha az ilaç kullanılması ve daha hızlı uyanma sağlanabilir, yüzeysel anestezi ve farkında olmadan kaçınılabılır (43).

2.3.1.2. BİS'in Yorumlanması

Amaç, hipnotik ajanın 45–60 arasında bir BİS değeri sağlamak üzere titre edilmesidir. Hipnotik ajanla birlikte düşük veya orta doz analjezik ajan (opioid) verilmekte, cerrahiye zaman içinde verilen klinik ve BİS yanıtları değerlendirilmektedir. Yoğun cerrahi uyarı sırasında BİS artarsa ve hastada hemodinamik değişiklikler ve hareket yanıtı oluşursa anestezi hipnotik komponenti artırarak BİS'i 45–60 sınırına düşürmelidir. Eğer BİS değeri 45–60 arasındaysa ve hemodinamik değişiklikler ve hareket yanıtı sürüyorsa hemodinamik ve hareket yanıtı kontrol altına alınmaya dek artan dozlarda opioid uygulanarak analjezik komponent artırılmalıdır. Anestezinin sonu yaklaştıkça hipnotik komponent azaltılarak BİS'in artması sağlanmalıdır (44). Tüm elektro fizyolojik ölçümlerde olduğu gibi, BİS değeri hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir. BİS belirli bir ilacın konsantrasyonunu değil, beynin o andaki durumunu ölçer (44).

2.4. Postoperatif Ağrı ve Tedavisi

2.4.1. Postoperatif Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; “gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilgili veya bu hasarla tanımlanan, hoş olmayan duyu ve duygusal deneyimdir” (45). Ağrı her zaman kişiye özeldir. Bu nedenle kişiden kişiye farklılıklar gösterir (46,47).

Postoperatif ağrı, cerrahi insizyonu takiben oluşan doku hasarı, viserlerin distansiyonu veya hastalığa karşı ortaya çıkan karmaşık bir fizyolojik reaksiyon olup doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır (48). Postoperatif ağrı çok farklı şiddette olabilir. Ancak, geçiciliğinin hasta tarafından da bilinmesi, birçok kronik ağrı durumundan daha iyi

tolere edilmesini sağlamaktadır. Hasta ayıldığında ağrıyı duyar, hareketlerini ve solunum derinliğini sınırlayarak duyduğu ağrıyı azaltmaya çalışır (49). Postoperatif ağrının yarattığı en önemli sorunlar; sıkıntı ve stres, daha az olarak da terleme ve bulantı gibi otonom yanıtlardır. Ameliyat ağrısının giderilmesi ile bu sorunların ortadan kaldırılmasına ek olarak, travmaya metabolik yanıt, dolayısıyla negatif nitrojen dengesi önlenmekte, hasta erken mobilize olarak tromboembolik ve solunumsal komplikasyonlar azalmaktadır (49).

2.4.2. Postoperatif Ağrının Fizyopatolojisi

Yetersiz ağrı tedavisi, hastanın iyileşmesini olumsuz olarak etkileyen önemli bir unsurdur. Postoperatif dönemde yeterli analjezi sağlanamamış hastada hastanede daha uzun süre kalmasını gerektirecek komplikasyonlar ortaya çıkar (46,50)

Nosisepsiyonun algılanmasının başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Nosiseptörler periferde bulunan mekanik, termal ve kimyasal reseptörler gibi ağrı reseptörleridir. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak, spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Üst merkezlere ulaşan bu yayılım sonuçta ağrı olarak algılanır (46).

Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili nosiseptörler iki ana sınıfta ele alınmaktadır ki bunlar: A-delta mekano-termal ve C polimodal nosiseptörlerdir. Ağrı tiplerinin çoğunluğu primer afferent nöronların özelde C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar (46). Cerrahi girişim bölgesel doku hasarına neden olur. Cerrahi strese bağlı olarak; dokulardan potasyum ve hidrojen iyonları ile laktik asit, serotonin, bradikinin, prostaglandinler, 5-hidroksitriptamin ve P maddesi gibi algojenik maddeler salınır. Bu maddeler nosiseptörlerce algılanıp A-delta ve C lifleri aracılığı ile nöroaksise iletilirler. Nosiseptif uyarılar spinal korda arka boynuza ulaşır, bir kısmı spinal kordun ipsilateral ve kontralateral segmentinin anterior ve anterolateral segmentlerine geçerek segmental refleks yanıtını oluştururlar. Kalan kısım spinotalamik ve spinoretiküler yol aracılığı ile daha yüksek merkezlere geçerek suprasegmental ve kortikal yanıtı oluşturur (46,47).

Segmental refleks yanıtlar; artmış laktik asit üretimi ve oksijen tüketimi sonucu artmış iskelet kas tonusu ve spazmını içeren cerrahi ile ilgilidir. Sempatik nöronların uyarılması sonucu; taşikardi, atım volümü artışı, miyokardial oksijen tüketiminde artış meydana gelir. Gastrointestinal ve üriner sistem tonusu azalır. Supraspinal refleks yanıtlar; hipotalamik uyarılma ve sempatik tonusun artmasıyla sonuçlanır (46,47).

2.4.3. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine etkileri

Postoperatif ağrının yol açtığı depresyon ve cerrahiye verilen stres yanıt, uygulanan cerrahinin tipi, süresi, hastanın vücut ısısı, hipovolemi, iskemi ve benzeri birçok değişkenler ile sistemleri etkiler (51).

Akut ağrının patofizyolojik sürecinde; nöroendokrin işlevler, solunumsal, renal fonksiyonlar, gastrointestinal aktivite, dolaşım ve otonom sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri ile birlikte birçok sistemin rolü vardır. Bütün bu sistemlerde olan değişiklikler analjezi uygulamaları ile elimine edilebilir veya azaltılabilir (47).

2.4.3.1. Solunum Sistemi

Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı, özellikle toraks ve üst batın ameliyatları geçiren hastalarda vital kapasite, tidal volüm, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde azalmaya neden olur (47). Ağrıya bağlı olarak derin nefes alamama ve öksürüğün zorlanması sonucu sekresyonların yeterince temizlenmemesi nedeniyle hipoksemi, hiperkarbi, ateletazi ve pnömöni gelişebilir (52). Pulmoner fonksiyonları düzeltmek ve ağrıyı azaltmak için opioid uygulanması solunum yetmezliğine neden olabilir (47).

2.4.3.2. Kardiyovasküler Sistem

Şiddetli ağrı, katekolamin deşarjına neden olarak kalp hızı, sistemik vasküler rezistans, kalp yükü ve miyokardial oksijen tüketiminin artırarak, koroner arter hastalığı olanlarda mobilizasyondaki gecikme ile beraber tromboembolik olayların görülme riskini artırır (53). Ağrı kontrolünün yetersiz olması; kardiyak aritmilere, hipertansiyona ve miyokard iskemisine neden olabilir (47).

2.4.3.3. Gastrointestinal Sistem

Cerrahi insizyona yakın kaslarda ağrı etkisiyle oluşan spazm; ağrı-spazm-ağrı kısır döngüsüne neden olur. Barsak peristaltizminde azalma, staz ve dilatasyon gelişir.

2.4.3.4. Nöroendokrin Sistem

Ağrıya dominant nöroendokrin yanıt hipotalamo-pituiter-adrenokortikal ve sempatoadrenal etkileşimlerle oluşur. Ağrıya suprasegmental refleks yanıt olarak; sempatik tonus artar, hipotalamik stimülasyon meydana gelir. Bu süreç katekolaminler ve katabolik hormon salınımının artması ile sonuçlanır (52). Sempatoadrenal eksenin etkin blokajı, kortizol yanıtının baskılanması ve daha iyi nitrojen dengesinin elde edilmesi, glikoz dengesinin korunması, yara iyileşmesinin hızlanması gibi olumlu etkiler ile sonuçlanır (47).

2.4.3.5. Postoperatif Ağrının Psikolojik Etkileri

Tüm büyük ameliyatlar hastada ölüm korkusuna neden olur, daha sonra bu korku yerini genel bir endişe haline ve ameliyat sonrası ağrı korkusuna bırakır. Hastanın psikolojik durumu ile akut ağrının psikolojik etkileri birlikte değerlendirilmelidir (46).

2.4.4. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Postoperatif ağrı; ameliyatın cinsi, yaş, cinsiyet, premedikasyon kullanılması, preemtif analjezi, intraoperatif kullanılan anestezi ve adjuvan ajanlar, hasta psikolojisi, çevresel etkenler gibi birçok faktörden etkilenir.

Son 25–30 yılda postoperatif ağrı tedavisine yönelik birçok yeni ilaç ve yöntem geliştirilmiştir. Buna rağmen tedavide halen eksiklikler mevcuttur. Bunlar arasında:

İlaçlar hakkında farmakolojik bilgi eksikliği,

İlaçların muhtemel yan etkilerinden çekinip yetersiz dozda kullanma,

Bağımlılık ve tolerans gelişebileceğinden çekinmek,

Kullanılan tekniklerde yetersiz bilgi sahibi olmak sayılabilir.

Postoperatif ağrı tedavisi standart olmayıp, hastadan hastaya farklılık gösterir (46).

2.4.4.1. Postoperatif Ağrı Tedavisinin Uygulama Yolları

1. İntravenöz uygulama

Sık başvuru olan yöntem olup, genellikle küçük dozlarda opioidler kullanılır. Erken postoperatif dönemde hızlı analjezi sağlar. Aralıklı uygulamalar nedeniyle plazma ilaç yoğunluğunda dalgalanmalar olması dezavantajdır. Bu nedenle sürekli infüzyon yöntemi tercih edilir.

2. İntramusküler Uygulama

Hem opioid hem de non-opioid analjezikler bu yolla kullanılabilir. Düzensiz uygulamalar yapıldığında plazma düzeyinde oynamalar olacağından yeterli analjezi sağlanamaz. İntramusküler enjeksiyonun kendisi de ağrılıdır. Uygulama sırasında analjezinin yavaş oluşması nedeniyle doz aşımını izlemenin faydası vardır.

3. Subkutan uygulama

Subkutan uygulamada; dozaj, ilacın dolaşıma katılma süresi, klinik etkiler ve yan etkiler İntramusküler uygulamada görülenler ile benzerdir. Hasta için daha rahat bir yöntem olan deri altı uygulamada, klavikulanın altından veya göbeğe yakın bir noktadan deri altına yerleştirilen ve üzeri şeffaf bant ile kapatılan ince bir kanül kullanılabilir. Böylece tekrarlayan enjeksiyonlardan kaynaklanan ağrı ortadan kalkmış olur.

4. Oral uygulama

Küçük cerrahi işlemlerden sonra veya ağrının çok olduğu 1–3 günden sonra hasta oral almaya başladığında kullanılan yöntemdir. Mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın barsaklardan emilememesi nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde kullanılmaz. Karaciğerden ilk geçiş eliminasyonu nedeniyle oral opioidlerin biyoyararlanımı düşüktür. Genellikle non-opioidler bu yolla kullanılır.

5. Rektal Uygulama

Oral uygulama ile karşılaştırıldığında rektal uygulamada ilaçların bir kısmı portal sisteme geçmediğinden ilk geçiş metabolizmasına uğramama avantajı vardır. Diklofenak, ibuprofen ve naproksen gibi NSAİ ilaçlar ve morfin ameliyat sonrası analjezik olarak başarılı bir şekilde kullanılabilir.

6. Transmukozal Uygulama

Şekerli bir matrikse emdirilmiş ve lolipop şeklinde şekillendirilmiş fentanil, opioid uygulamasının yeni bir şeklidir. Erişkin gönüllülerde yapılan çalışmalarda oral transmukozal fentanil uygulamasının sedasyon ve analjezide doza bağlı artış sağladığı izlenmiştir.

7. Peridural Uygulama (Kaudal, Epidural)

Torakal, abdominal ve alt ekstremitte girişimlerinden sonra başarı ile uygulanan yöntemlerdir. Epidural aralığa yerleştirilen katater yardımı ile opioidler, lokal anestezipler, α -2 agonistler ve ketamin kullanılabilir. Postoperatif ağrı tedavisinde ayrıca, infiltrasyon anestezi, interkostal blok, interplevral blok, pleksus brakialis bloğu, transkutan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), kriyoanaljezi, akupunktur ve hipnoz gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

2.4.4.2. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

İlk kez 1968 yılında, aralıklı damar içi opioid uygulaması ile HKA, Philip Sechzer tarafından tanımlanmıştır. Bu teknik hastanın belli dozlarda analjezik kullanarak doğrudan kendi ağrısını tedavi etmesine olanak sağlar (54). Hasta kendisine önerilen miktarlar dâhilinde ilaç alma hızını kontrol altında tutar ve hızlı analjezi sağlar. HKA kavramı; tolerans, farmakokinetik değişiklikler veya sağlık personeli tarafından iyi izlenememe gibi sorunları ortadan kaldırır. Hasta ağrının şiddetindeki değişikliklerden etkilenmeksizin yeterli analjezi elde edebilir. HKA, kronik ağrı ve kanser ağrısı kadar doğum ağrısının tedavisinde de geniş çaplı kabul görmüş bir analjezi yöntemidir. HKA tedavisi 30 yıl önce ortaya atılmış bir kavram olmasına rağmen cihazlardaki ve mikroişlemcilerdeki yeni gelişmeler bu uygulama ilgiyi artmıştır (54).

2.4.4.2.1. HKA Uygulamalarında Monitörizasyon

Opioidlerle yapılan HKA uygulamalarında en fazla analjezik etkiyle en az yan etki beklenir. Hastanın solunum depresyonundan korumak için hastanın sedasyon skorları özenle izlenmelidir (53). HKA uygulamalarında belirli aralıklarla ölçülmesi gereken parametreler;

- Vital bulgular
- Hareket ve istirahatteki ağrı skorları
- Sedasyon skoru

- Solunum sayısı
- Verilen opioidin toplam miktarı
- İstenilen / bolus doz oranı
- Herhangi bir yan etkinin ilk görüldüğü an ve tedaviye gereksinim olup olmadığı

Özellikle riskli (iskemik kalp hastalığı, solunum hastalığı, uyku apnesi ve benzeri) hastalarda düzenli oksijen satürasyonları izlenmelidir (53). Erken postoperatif dönemde analjezik etkinlik takibi ve yan etkiler sık aralıklarla izlenmelidir. 24–48 saat süre ile HKA uygulanan bir hastada ilk 4 saatte 30 dakikada bir veya saat başı, 4–12. saatte 2 saatte bir ve daha sonra 4 saatte bir kontrol edilmelidir. Hastaya cihaz ile yeterli bilgi verilmeli, kullanılan yöntem ve ilacın yan etkileri açıklanmalıdır (52).

2.4.5. Fentanil

Fentanil etkisi hızlı başlayan ve postoperatif analjezide yaygın olarak kullanılmakta olan sentetik bir opioid agonisttir. Potent bir analjeziktir ve diğer opioidler aynı özelliklere sahiptir. Analjezi, sedasyon, solunum baskılanması, vagal uyarı ile bulantı, kusma, kabızlık ve fiziksel bağımlılığa neden olur.

2.4.5.1. Farmakokinetik

Fentanilin yağda erirliği fazladır. pH: 7.4’de dağılım katsayısı 950’dir. Bu nedenle hızla kandan ayrılarak vücut içinde dağılıma uğrar. Eliminasyon yarı ömrü 2–4 saat arasındadır.

2.4.5.2. Metabolizma

Fentanil klirensi esas olarak hepatik metabolizma ile oluşur. Verilen fentanilin %85’i ilk 72 saat içinde vücuttan atılır, %7’si değişmeden, %78’i karaciğerde metabolize olarak idrarla atılır. Yıkım ürünleri inaktiftir.

2.4.5.3. Klinik kullanımı

Analjezi sağlamak için 1–2 µg/kg dozlarda, entübasyon sırasında ve cerrahi uyarılara karşı oluşan hemodinamik yanıtı önlemek için inhalasyon anesteziğiyle birlikte 2–10 µg/kg dozda, 50–100 µg/kg gibi yüksek dozlarda ise tek başına genel anestezi sağlamak için kullanılır.

2.4.5.4. Farmakodinamik özellikleri

Farmakolojik etki 90 saniyelik bir enjeksiyon periyodunun bitimine doğru 30–60 saniye içinde başlar. Maksimum analjezik etki 3–6 dakika içinde sağlanır. Solunum baskılanması en fazla 5–15 dakika arasında görülür. Plazma seviyesi 1,5–1,9 ng/mL’nin altına indiğinde derlenme oluşur ve yeterli spontan solunum geri döner. Tekrarlayan dozlarda

ise eliminasyon yarı ömrü uzayacağından derlenme süresi uzar.

İ.v HKA ile standart i.m tedavi arasında solunum depresyonu riski açısından fark yoktur. Solunum depresyon riskini artıran faktörler; hastanın 70 yaş üzeri olması, bazal infüzyon uygulanması, renal, hepatik, kardiyak ya da pulmoner yetmezlik varlığı, obezite, üst abdominal veya torakal cerrahi ile yüksek bolus doz uygulamalarıdır (52,53).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fakülte Etik Kurul onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Haziran- Aralık 2008 tarihleri arasında, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından total abdominal histerektomi planlanan ASA I-II fiziksel skora sahip 90 erişkin olgu alındı.

Olgulara operasyondan bir gün önce vizüel ağrı skoru (VAS) ve HKA kullanımı hakkında bilgi verildi. VAS'nun değerlendirilmesinde; olgulara 10 cm uzunluktaki bir cetvel gösterilerek, sıfır noktasında hiç ağrı olmaması, 10 noktasının ise düşünülebilecek en şiddetli ağrı şeklinde yorumlanması ve olgunun mevcut ağrısını bu bilgiler ışığında yorumlayarak puanlaması istendi.

Çalışmaya alınmayı kabul etmeyen, psikiyatrik problemleri olanlar, ASA sınıflamasına göre II'den yüksek değere sahip olanlar, ilaç veya alkol bağımlıları, kullanılan ilaca bilinen bir hipersensitivitesi olanlar ve giriş sistolik arter basıncı 160 mmHg'dan, diyastolik arter basıncı 90 mmHg'dan yüksek veya kalp atım hızı 50 atım/dk'dan düşük olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan olgulara, operasyondan bir gün önce kendisi ve çevresindeki sigara içimi öyküsü sorgulandı. Olguların yanıtına göre sonuçlar kapalı zarf içine konuldu ve çalışma sonlandırılana kadar açılmadı. Öyküsünde bir yıldan uzun süre 10/gün adet sigara içenler Grup I, kendisi ve çevresinde sigara içme öyküsü olmayanlar Grup II, çevresinde sigara içilerek sigara dumanına maruz kalanlar Grup III olarak oluşturuldu.

Operasyon öncesi hiçbir olguya premedikasyon uygulanmadı. Olgulara ameliyat odasında; EKG (DII), puls oksimetre (SpO₂), non-invaziv kan basıncı ve vücut ısısı monitörizasyonu uygulandı. İki adet intravenöz katater yerleştirilerek ilk saatte 10 mL/kg ve idamede 5 mL/kg Ringer Laktat infüzyonuna başlandı. Anestezi derinliğini değerlendirmek amacıyla BIS monitörü (A-2000 Bispektral İndex, Aspect Medical Systems, Netherlands)

kullanıldı. Olguların alın ve temporal bölgeleri alkolle temizlenerek BIS sensörü (BIS quatro, Aspect Medical Systems, Netherlands) yerleştirildi. Anestezi induksiyonu öncesi, yüz maskesi ile en az üç dk süreyle %100 O₂ verildi.

Tüm olgulara standart anestezi yöntemi uygulandı. Remifentanil infüzyonuna 0,5 µg/kg/dk dozunda başladıktan 30 sn sonra propofol 0,5 mg/kg bolus uygulandı. Bolus doz sonrasında her 20 sn'de bir sözel uyarı verildi ve uyarılara yanıt alınıncaya kadar 20 mg ek doz propofol yapıldı. Bilinç kaybı olunca 75 µg/kg/dk propofol infüzyonuna başlandı. Atrakuryum 0,6 mg/kg verilerek 3 dk yüz maskesi ile solunum desteği sağlandı. BIS değeri 45–60 arasında stabil olduktan ve yeterli kas gevşemesi sağlandıktan sonra uygun numaralı Murphy endotrakeal tüpü ile olgular entübe edildi. Bütün olgular entübasyon sonrasında, Drager Cato Edition (Drager, Germany) anestezi cihazı ile % 40 O₂-hava karışımıyla aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon modu ile tidal volüm (6–8 ml/kg), solunum frekansı 10–12 dk, end-tidal CO₂ değerleri 30–35 mmHg olacak şekilde mekanik olarak solutulmaya devam edildi ve remifentanilin infüzyon hızı %50 azaltıldı. Cerrahi süresince BIS değeri 45–60 arasında tutuldu. Yüzeysel anestezi belirtisi (hareket, yüz buruşturma gibi) veya BIS düzeyi >60 olduğunda 20 mg ek doz propofol yapıldı ve propofol infüzyon hızı %50 artırıldı. Remifentanil infüzyon hızı ortalama arteryel kan basıncı ve kalp atım hızı giriş değeri ± %20 olacak şekilde ayarlandı. Hipertansiyon ve taşikardi olduğunda remifentanil 1 µg/kg bolus yapıldı. Bir dakika sonra bolus doza yanıt alınamamış ise ek bolus doz yapıldı. Üçüncü bolus doza da yanıt alınmaz ise remifentanil infüzyon hızı %50 artırıldı. Hipotansiyon geliştiğinde sıvı tedavisi uygulandı ve remifentanilin infüzyon hızı %50 azaltıldı. Bu tedaviye rağmen hipotansiyon düzeltilemez ise efedrin 5 mg yapıldı. Bradikardi (< 45 atım/dk) 0,5 mg atropin ile tedavi edildi.

Propofol ve remifentanil infüzyonu cerrahi alan kapatıldıktan sonra kesilerek, 6 L/dk %100 O₂ ile olgular solutuldu. Yeterli spontan solunum ve kas gücünün oluştuğu sağlandığı tespit edildikten sonra olgular ekstübe edildi. Ekstübasyondan hemen sonra hasta kontrollü analjezi başlandı. Hasta kontrollü analjezi için HKA cihazı (Abbott-APM PompaPain Management Provider ® Ireland) kullanıldı. HKA'da yükleme dozu 25 µg/kg, infüzyon 10 µg/sa, bolus 10 µg, kilitli kalma süresi 30 dk, dört saatlik limit 120 µg olacak şekilde i.v. fentanil uygulandı.

Bulantı ve kusma oluştuğunda i.v. 0,5 mg/kg metoklopramid (Primperan, Biofarma) verilmesi, SpO₂'nin %93'ün altına düşen olgulara yüz maskesiyle 3 L/dk O₂ uygulanması, SpO₂'nin %90'nın altına düşen olgularda ise fentanil infüzyonunun durdurularak naloksan ile antagonize edilmesi ve çalışma dışı bırakılması planlandı.

Ekstübasyon sonrası HKA'nin yükleme dozu verildikten ve sözlü uyarılara yanıt alındıktan sonra olgular derlenme odasına alındılar. Olgular derlenme odasında monitorize edilip 2 saat gözlendi. Aldrete derlenme skoru > 9 olan olgular ilgili servise alındılar.

Derlenme odasına alındıktan hemen sonra (ayılma), 2, 4, 6 ve 24. saatlerde non-invaziv arter basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu, vizüel ağrı skoru (VAS, 0=ağrı yok ve 10= en şiddetli ağrı) kaydedildi.

Olguların sedasyon durumları Wilson ve ark.'ları tarafından tarif edilen skorlama sistemi kullanılarak derlenme odasına alındıktan sonra (ayılma), 2, 4, 6 ve 24. saatlerde değerlendirildi.

Olgular derlenme odasına alındıktan sonra (ayılma), 2, 4, 6 ve 24.saatlerde fentanil tüketim miktarları kaydedildi.

Olgular derlenme odasına alındıktan sonra (ayılma), 2, 4, 6, ve 24.saatlerde olguların hasta memnuniyet skoru değerlendirildi.

24 saat boyunca SpO₂'nin %93'ün altına düşmesi, bulantı-kusma, gastrointestinal yakınmalar, kaşıntı gibi yan etki ve komplikasyonlar kaydedildi. Postoperatif ilk 24 saat takılı olan idrar sondası nedeniyle idrar retansiyonu takibi yapılamadı.

Verilerin değerlendirilmesinde; SPSS 13. 0 paket program kullanıldı. Gruplar arası verilerin karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmada Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve yan etkilerin karşılaştırılmasında Ki Kare, Fisher'in kesin Ki Kare testleri kullanıldı. Veriler, ortalama ± standart sapma (ort ± SD) ve olgu sayısı (n) olarak belirtildi, istatistiksel olarak p <0,05 anlamlı değer olarak kabul edildi.

Tablo 1. Sedasyon Skorlama Sistemi

1. Tamamen uyanık
2. Gözler açık, uykulu
3. Gözler kapalı, uykulu, sözel uyarıya cevap var
4. Hafif fiziksel uyarıya cevap var
5. Sözel ve fiziksel uyarıya cevap yok

Tablo 2. Hasta Memnuniyet Skoru

1. Çok memnun
2. Memnun
3. İdare eder
4. Memnun değil

4. BULGULAR

Her üç grubu oluşturan olguların yaş, boy, vücut ağırlığı, ASA gibi demografik özellikleri, cerrahi süre ve anestezi süreleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Bu verilerin karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Tablo 3. Grupların Demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)
Yaş (yıl)	45,38± 6,77	46,63±8,64	43,38±11,45
Vücut ağırlığı (kg)	70,44 ±11,64	76,66±33,20	80,76±25,75
Boy (cm)	162,44±4,65	162,1±7,30	162,26±6,80
Anestezi süresi (dk)	87,78±20,23	76,66±33,20	80,76±25,75
Cerrahi süre (dk)	73,33±21,42	67,83±32,12	65,84±23,40
ASA I/II	18/12	19/11	18/12

Olguların operasyondan sonraki ortalama arteriyel kan basıncı değerleri, kalp hızları, solunum sayıları Tablo 4'te gösterilmiştir. İstatistiksel olarak incelendiğinde Grup I'deki ortalama arteriyel kan basıncı değerleri tüm zamanlarda Grup II ve Grup III'ten anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup III'teki ortalama arteriyel kan basıncı değerleri ayılma ve 2. saatte Grup II'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). İstatistiksel olarak incelendiğinde Grup I'deki kalp hızları ayılma, 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde Grup II'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup I'deki kalp hızları Grup III ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p < 0.05$). Grup III'teki kalp hızları 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde Grup II'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). İstatistiksel olarak incelendiğinde Grup I'deki solunum sayısı sadece ayılmada Grup II ve Grup III'ten anlamlı

olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup III'teki solunum sayısı ise sadece 4. saatte Grup II'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$)

Tablo 4. Grupların kan basıncı, kalp hızı, solunum sayıları.

	Grup I (n=30)	Grup II (n=3)	Grup III (n=300)
Giriş			
OAB	99,05±5,94	99,96±10,83	96,57±15,80
KH	79,50±7,77	76,40±8,35	84,50±9,85
SS	15,15±1,97	13,26±1,99	13,15±1,61
Ayılma			
OAB	98,94±5,86	94,50±7,85#	90,19±6,57*&
KH	80,77±5,57	75,56±6,67#	79,80±8,86
SS	17,55±1,46	16,73±0,98#	16,26±1,77*
2.saat			
OAB	96,61±6,77	90,20±6,39#	84,61±7,45*&
KH	79,83±7,36	76,06±7,69	76,88±8,88
SS	18,88±2,19	18,26±1,46	18,76±1,70
4.saat			
OAB	98,16±4,28	87,53±8,83#	86,73±5,68*
KH	80,05±8,53	73,23±5,27#	76,86±9,36&
SS	18,77±2,18	18,06±2,36	18,76±1,70&
6.saat			
OAB	95,94±4,55	85,76±7,72#	85,57±7,39*
KH	79,05±6,86	71,26±7,28#	79,38±10,12&
SS	17,66±2,30	18,26±2,21	18,46±2,13
24.saat			
OAB	95,88±3,99	82,86±7,69#	83,15±8,63*
KH	77,55±4,78	70,06±7,48#	75,92±8,32&
SS	18,83±2,33	18,20±1,68	18,07±2,29

grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup III ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Grupların ameliyat sonrası fentanil tüketimleri Tablo 5'te görülmektedir. İstatiksel olarak incelendiğinde Grup I'deki fentanil tüketimi tüm zamanlarda Grup II'den ve Grup III'te ise ayılma ile 24. saatte, anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup III'teki fentanil tüketimi 24. saatte Grup II'den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 5. Grupların total fentanil tüketimi (μg)

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)
Ayılma	43,38±11,59	31,86±6,71#	33,92±7,06&
2. saat	94,05±19,08	79,53±16,86#	82,26±19,76
4. saat	181,50±15,01#	127,93±23,50	140,03±27,12
6. saat	202,33±38,91	174,76±33,14#	190,76±33,24
24. saat	446,80±51,87#	534,11±52,16*&	594,16±49,04

grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup III ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Tablo 6'da grupların sedasyon skorları görülmektedir. İstatiksel olarak incelendiğinde her üç grupta sedasyon skorları arasında tüm zamanlarda anlamlı fark bulunmadı ($p < 0.05$).

Tablo 6. Grupların sedasyon skorları

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)
Ayılma	2,83±0,38	2,86±0,34	2,88±0,32
2. saat	2,50±0,61	2,40±0,49	2,26±0,45
4. saat	1,88±0,47	1,73±0,52	1,69±0,47
6. saat	1,27±0,46	1,33±0,54	1,26±0,45
24. saat	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00

grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup III ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Grupların VAS dinlenme değerleri Tablo 7’da görülmektedir. İstatiksel olarak incelendiğinde Grup I’deki VAS dinlenme 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde Grup II’den ve Grup III’te ise VAS dinlenme 2.saat, 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde, anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup III’teki VAS dinlenme 24.saatte Grup II’den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 7. Grupların VAS Dinlenme değerleri

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)
Ayılma	7,88±0,47	7,83±0,53	7,53±0,58
2. saat	6,94±0,63	6,70±0,70	6,46±0,76*
4. saat	6,00±1,08	5,23±0,85#	5,15±0,78*
6. saat	4,50±1,09	3,46±1,30 #	3,76±0,99*
24. saat	2,11±0,67	1,20±0,55 #	1,38±0,69*&

grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup III ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Grupların VAS hareket değerleri Tablo 8’de görülmektedir. İstatiksel olarak incelendiğinde Grup I’deki VAS hareket ayılma, 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde Grup II’den ve Grup III’te ise VAS hareket ayılma ve 2.saat anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup III’teki VAS hareket 24. saatte Grup II’den anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 8. Grupların VAS hareket değerleri

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)
Ayılma	8,88±0,47	8,63±0,55#	8,11±1,58*
2. saat	7,94±0,53	7,46±0,68	7,34±0,84*
4. saat	6,66±0,97	6,13±0,73#	6,38±0,94
6. saat	5,27±1,27	4,53±0,93#	4,96±1,31
24. saat	2,66±0,97	1,56±0,50#	2,34±0,97&

grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup III ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Tablo 9’da grupların oksijen satürasyon değerleri görülmektedir. İstatiksel olarak incelendiğinde Grup I’deki oksijen satürasyon değeri sadece 6.saatte Grup II’den ve Grup III’ten anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup III’teki oksijen satürasyon değerleri arasında tüm zamanlarda anlamlı fark bulunmadı ($p < 0.05$).

Tablo 9. Grupların oksijen satürasyon değerleri

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)
Ayılma	97,88±1,47	98,23±1,94	97,50±1,63
2. saat	96,88±2,08	96,93±2,21	96,84±1,89
4. saat	96,61±1,71	96,63±2,23	95,30±2,75
6. saat	97,16±1,61	95,83±2,23#	95,96±2,67*
24. saat	96,16±0,97	96,80±1,66	97,26±2,21

grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup III ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Tablo 10’da grupların hasta memnuniyet skorları görülmektedir. İstatiksel olarak incelendiğinde Grup I’deki hasta memnuniyet skoru 4.saat ile 24.saatlerde Grup II’den ve Grup III’te ise hasta memnuniyet skoru 2.saat, 4.saat, 6.saat ve 24. saatlerde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup III’teki hasta memnuniyet skorları arasında tüm zamanlarda anlamlı fark bulunmadı ($p < 0.05$).

Tablo 10. Grupların hasta memnuniyet skorları

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)
Ayılma	3,05±0,23	2,96±0,31	3,00±0,00
2. saat	2,88±0,32	2,73±0,44	2,57±0,50*
4. saat	2,50±0,51	2,16±0,37&	2,11±0,32*
6. saat	2,05±0,41	1,88±0,34	1,69±0,47
24. saat	1,61±0,50	1,03±0,18&	1,03±0,19*

grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup III ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

Gruplara göre karşılaşılan yan etkilerin dağılımı Tablo 11’de görülmektedir. İstatiksel olarak gruplar arasında bulantı 0–6. saatlerde Grup II’de anlamlı olarak Grup I ve Grup III’ten fazla bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 11. Karşılaşılan yan etkilerin gruplara göre dağılımı.

	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	Grup III (n=30)
Bulantı			
0–6 saat	26	60&	32
6–24 saat	2	3	2
Kusma			
0–6 saat	0	3	1
6–24 saat	0	1	0
Kaşıntı	2	3	2
Baş dönmesi	4	4	4
SpO2 < %93	2	1	1

grup I ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, & grup II ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$, * grup III ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sigara içen, çevresel sigara dumanına maruz kalan ve sigara içmeyen olgular arasında perioperatif hemodinamik veriler, bulantı-kusma dışındaki yan etkiler, sedasyon skorları açısından anlamlı bir fark olmadığı, ancak sigara içen ve çevresel sigara dumanına maruz kalan (pasif sigara dumanı soluyan) olgularda postoperatif analjezi gereksiniminin arttığı gözlenmiştir.

Sigara içmek; sebep olduğu kronik hastalıkların tedavisi, kendi maliyeti ve erken ölümlere neden olması açısından incelendiğinde; birey ve toplumu etkileyen zararlı bir alışkanlıktır. Sigara içenler yanında, sigara içmeyen ancak pasif sigara dumanı soluyan kişiler de sigaranın yol açtığı zararlara maruz kalmaktadırlar. Dennis ve arkadaşları (3) pasif sigara maruziyetinin anestezi yönetiminde sigara içmeyenlere göre öksürük, soluk tutma, induksiyon esnasındaki laringospazm benzeri yan etkilerin anlamlı olarak daha fazla görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Sigara dumanına maruziyet sonucunda, kanın kalbe oksijen taşıma yeteneğinin azalması ile miyokardiyumun ATP sentezlemek için O₂ kullanma yeteneği de tehlikeye girmektedir (14). Bu, koroner kan akımını negatif etkilemekte ve endotel disfonksiyonunun bozulması ile hipertansiyon ve iskeminin gelişimine neden olmaktadır (55). Pasif içiciliğe bağlı olarak, trombosit aktivitesinde artış, aterosklerotik olaylarda hızlanma, iskemi ya da miyokardial enfarktüsü takiben doku harabiyetindeki artma da görülmektedir (56). Akkaya ve arkadaşları (57) dumana maruz kalan yetişkinlerde akciğer fonksiyon düzeyinde azalma ve enfeksiyonlarda artış gözlendiğini bildirmektedir. Sigara içmeyen kişilerdeki akciğer kanserlerinin yaklaşık %17'si çocukluk ve gençlik dönemlerinde yüksek dozda dumana maruz kalmalarına bağlıdır. Kocası aktif sigara içicisi olan sigara içmeyen kadınlarda ise akciğer kanseri gelişme riski %50 artmaktadır (2).

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu

olarak tarif edilmektedir. Postoperatif ağrı hastada oluşturduğu sıkıntı ve rahatsızlık hissi nedeni ile hızlı ve etkili bir şekilde tedavi edilmelidir. Postoperatif ağrı ayrıca terleme ve bulantı gibi otonom yanıtlara neden olmaktadır. Ameliyat ağrısının giderilmesi ile bu sorunların ortadan kaldırılmasına ek olarak, travmaya metabolik yanıt, dolayısıyla negatif nitrojen dengesi önlenmekte, hasta erken mobilize olarak trombo-embolik ve solunumsal komplikasyonlar azalmaktadır (58).

Çalışmamızda, sigara içen ile içmeyen ve pasif sigara dumanı soluyan 25–65 yaş arası 90 kadın olguya standart cerrahi uygulanarak aynı ağırlı uyaran verilmiş ve postoperatif analjezi için tüm olgulara HKA ile i.v fentanil başlanmıştır. Sonuç olarak postoperatif fentanil gereksinimi; sigara içenlerde içmeyenlere göre % 25, pasif sigara dumanı soluyan kişilerde ise sigara içmeyenlere göre % 17 daha fazla bulundu.

Çalışmamızdaki VAS dinlenme ve hareket değerleri, pasif sigara dumanı soluyan kişilerde sigara içmeyenlere göre fentanil tüketimi ile paralel olarak sadece 24. saatte yüksek bulundu. Sigara içenler ise içmeyenlere göre tüm ölçüm saatlerinde VAS dinlenme ve hareket değerleri yüksekti. Bu bize sigara içme ile maruz kalmanın bir farkı olmadığını bildirmektedir. Ayrıca HKA’de kullanılan opioidlere bağlı görülebilecek en önemli komplikasyon solunum depresyonudur. Bu teknik ile analjezi sağlanan olgularda solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve sedasyon skoru dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (64). Yaptığımız çalışmada istatistiksel olarak sigara içen grupta sadece ayılma döneminde solunum sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayılma döneminde fentanil tüketiminin sigara içen grupta fazla olması ile uyumlu olmasına rağmen, gruplar arasında solunum depresyonu açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Sedasyon skoru solunum depresyonunun erken fark edilmesini sağlayan güvenilir bir ölçüttür (65). Gruplar arasında sedasyon skoru açısından anlamlı bir fark olmaması, solunum depresyonunun her üç grupta anlamlı farkının olmaması ile de uyumludur.

Postoperatif analjezinin etkinliğini ve hastanın anksiyete durumunu değerlendirmede en önemli ölçüt hasta memnuniyetidir. Kişilerin duygu durumu, ağırlı uyarana duyarlılık eşiği farklı olabildiğinden cerrahi sonrası memnuniyet durumları da farklı olması doğal bir sonuçtur. Pasif sigara dumanı soluyanlar ile sigara içenler arasında göre hasta memnuniyet skoru (HMS) bakımından anlamlı farklılık yoktu ancak sigara içenlerde içmeyenlere göre 2, 4, 6 ve 24. saatlerde anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu ise bize sigara içme ile pasif sigara içmenin arasında kliniğe yansıyan etkiler açısından fark olmadığını gösterir.

Kaşınıtı opioid kullanımına bağlı sık görülen yan etkilerden biri olup (66) çalışmamızda Grup I’de iki, Grup II’de üç, Grup III’te iki olgu olmak üzere toplam yedi

olguda görüldü. Baş ağrısı ve baş dönmesi ise her bir grupta dört olguda gelişti. Yan etkiler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmamakla beraber sigara içmeyen hasta grubunda sigara içen ile pasif sigara dumanı soluyan gruplara oranla daha çok bulantı-kusma görüldü.

Creekmore ve ark'ları (59), CABG olguları üzerinde farklı opioid analjezikler kullanarak ve yaş ortalaması 60 olan erkek hastaları sigara içen ve içmeyen olarak ayırarak yaptıkları çalışmada postoperatif fentanil gereksiniminin sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre %10 daha fazla olduğunu bulmuştur.

Woodside ve ark'ları (60) ise farklı jinekolojik cerrahi prosedürleri üzerinde yaptıkları çalışmada postoperatif ilk 12. saatte opioid gereksiniminin sigara içenlerde, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında % 20 daha fazla olduğunu bulmuştur. Glasson ve ark'larının (34) kolesistektomi operasyonu sonrası morfin tüketimi ile ilgili yaptıkları çalışmada, alkol ve sigara tüketiminin petidin ve morfin gereksinimini anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmamız ile Creekmore ve Woodside'in çalışmalarındaki sigara içimi ile oluşan opioid doz tüketimindeki farklılığın nedeni çalışma grubumuzun sadece kadınlardan oluşması ve yaş farklılığı olabilir. Çünkü sigara içiminden bağımsız olarak, kadınların ağrıya toleransının erkeklere göre daha az olması nedeniyle daha fazla analjezik gereksinimi gösterdiği (61,62) ayrıca yaşın ise analjezi ihtiyacında primer belirleyici olduğu ve genç yaşta analjezi ihtiyacını arttırdığı öne sürülmüştür (63).

Daha önce yapılan bütün çalışmalar sadece sigara içen ile içmeyen hasta gruplarının postoperatif ağrı ve analjezi tüketimi üzerine etkisini incelemeyi amaçlamış iken bizim çalışmamızın hedefi çevresel sigara dumanına maruz kalmanın postoperatif ağrı ve analjezi tüketimi üzerine olan etkisini araştırmaktır. Çevresel sigara dumanına maruz kalan kişilerde, sigara içmeyenlere göre postoperatif fentanil gereksiniminin % 17 daha fazla bulunması, VAS dinlenme ve hareket değerlerinin çevresel sigara dumanına maruz kalan kişilerde sigara içmeyenlere göre fentanil tüketimi ile paralel olarak sadece 24. saatte yüksek olması ve çevresel sigara dumanına maruz kalanlar ile sigara içenler arasında hasta memnuniyet skoru (HMS) bakımından anlamlı farklılığın olmaması; sigara içme ile çevresel sigara dumanına maruz kalmanın klinik pratikteki etkileri açısından aralarında fark olmadığını göstermektedir. Çevresel sigara dumanına maruz kalmanın oluşturduğu bu etkilerin nedenleri için birçok mekanizmanın olduğu öne sürülmektedir. Bu mekanizmalardan birincisi, preoperatif dönemde sigara içiciliğinin ani olarak bırakılmasını takiben disfori, depresif mood, insomnia, irritabilite, öfke, anksiyete gibi bulguların opioid gereksiniminde artışa yol açabileceği ve cerrahiye bağlı girişimler sonrasında ağrı eşliğinde düşüş ve hiperaljezi gelişebileceğidir (67).

Ayrıca nikotinin anti analjezik etkisi olduğu ve hastalarda ağrı algılanmasını arttırdığı öne sürülmektedir. İn vitro sinir fiziolojisi üzerine yapılan çalışmalarda, nikotinin duyu sinirlerindeki iletimin arttırdığı gösterilmiştir. Ancak in vivo çalışmalarda nikotinin analjezik etkisi olduğu öne sürülmüştür (60). Pomerleau ve ark'ları (76) sigarayı içenlerde kontrollü ağrı stimulusuna (soğuk basınca yanıt) artmış toleransı bildirmiştir. Rau ve ark'ları (77) da ağrı dinme etkisini nikotine bağlamışlar ve çalışmalarında karotid baro reseptör stimülasyonu bağlı ağrı eşliğinin nikotin dozunun artırılması ile orantılı olarak arttığını göstermişlerdir. Friedman ve ark'ları (78) da sigara içenlerde tekrarlayan noksius uyarılara karşı toleransın arttığını göstermişlerdir. Bu ise postoperatif dönemdeki noksius uyarılara karşı sigara içenlerin daha iyi uyum sağlayarak ağrı paternini azalmasını sağlamaktadır. Perkins ve ark'ları (79) yaptıkları çalışmada nazal verilen nikotinin sigara içen ve içmeyenlerde ciltteki termal ağrı duyarlılığını azalttığını göstermiştir. Nikotinin sigara içicilerinde, ağrı duyusunu körelttiği sıcak duyu stimulusu adı verilen intranasal nikotin uygulanması ve elektrik şok stimülasyonu ile desteklenmiştir (4,5). Aynı zamanda sigarayı bırakmış olan olgular, elektrik şok stimülasyonu veya buzlu su ile yapılan ağrı algılama ölçümünde sigara içenler ile pasif sigara dumanı soluyan kişilere göre ağrı eşik seviyesinde düşme gösterilmiştir (7). Sigara içenlerdeki nikotin seviyesindeki artışın plazma β -endorfin düzeylerini arttırdığı da öne sürülmüştür. Ancak, nikotinin analjezik etkinliği tam olarak anlaşılammıştır (14). Seltzer ve ark'ları (60) ise bu çalışmalara zıt olarak aşıl tendon basısına toleransı inceledikleri çalışmada sigara içenlerde ağrı toleransının azaldığını bulmuş ve bunun derin viseral ağrıdan kaynaklanan bir fark olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak sigaranın ağrı toleransı üzerinde etkisinin oluşması için en az birkaç yıl sürenin geçmesi gerekmektedir ki, bu tek başına postoperatif analjezi gereksiniminin artmasını açıklamamaktadır (68).

İkincisi sigaranın opioid farmakokinetiğini etkileyerek opioid metabolizmasını indüklemesi öne sürülmektedir (59). Sigara içmenin ve pasif sigara maruziyetinin postoperatif analjezi gereksinimine üzerine etkilerini daha iyi anlayabilmek için sigara ile sitokrom P450 enzim indüksiyon ilişkisini iyi anlamak gerekmektedir. Sigara dumanında yaklaşık 4800 kimyasal madde izole edilmiştir (68). Bunlar içinde başta nikotin ve karbon monoksit olmak üzere nitrojen oksit, volatil aldehytler ve hidrojen siyanid toksinleri gibi maddeler bulunmaktadır. Bilinen en önemli maddelerden biri ise polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) dur. PAH sigara dumanındaki, karsinojenik potansiyeline ek olarak karaciğer sitokrom P450 enzim sistemini (CYP) etkileyen en önemli maddedir (68). Sitokrom P450 enzim sistemi ise çevremizde karşılaştığımız potansiyel zararlı maddelere karşı vücudumuzun ilk savunma mekanizmasıdır. İnsanlarda ilaç metabolizmasından 30 CYP enzim sorumludur. Bunlardan en

önemli CYP izoenzimleri CYP3A4 ve CYP2D6 dır. Volatil anestezi ajanlar dâhil birçok ilaç CYP3A4 izoenzimi ile metabolize olmaktadır. Ancak sigara dumanı CYP1A1, CYP1A2 ve CYP2E1 enzimleri ile etkileşmektedir. PAH'ların bu enzim sistemini yüksek oranda indükleyerek prokarsinojenik etki gösterdiği ve özellikle akciğer kanserine neden olduğu düşünülmektedir (68). PAH'ların hepatik etkileri 3–6 saat içinde ortaya çıkmakta ve 24 saat içinde maksimum düzeye ulaşmaktadır. Enzim indüksiyonu ise yaş, sigara tipi ve inhalasyon metoduna göre değişmektedir. Sigara kullanım miktarı arttıkça enzim indüksiyonu da orantılı olarak artmaktadır (68). CYP1A2 ise başlıca karaciğerde bulunmakta ve sigara içimi ile indüklenmektedir. Ayrıca lahanaya, turp ve ızgarada pişirilen gıdalar da enzim sistemini indüklemektedir. İlaçlar içinde bu enzim sistemince metabolize olanlar teofilin, imipramin, parasetamol ve fenasetindir. Sigara içimi sonucunda değişen enzim aktivitesi astım hastalarındaki teofilin gereksinimini, psikiyatrik hastalarındaki haloperidol gereksinimini etkilemektedir. Kafein metabolizması da sigara ile indüklenmekte ve sigara içenlerde artmış kafein toleransını açıklamaktadır. Ayrıca PAH ve nikotin CYP2E1 enzim sisteminde indüklemektedir (68).

UDP-Glukuronil Transferaz endoplazmik retikulumun membranına bağlı başlıca glikoproteindir. Çok sayıda çevresel faktöre ek olarak sigara içimi de UGT aktivitesini etkilemektedir. İnsanda yaklaşık 24 UGT varyant geni bulunmaktadır. UGT 2B7 alt grup varyantı ise sigarada bulunan PAH tarafından indüklenmekte ve bu varyant morfin ve kodeinin metabolizmasında etkin aktivite göstermektedir. Morfinin, majör metabolitleri morfin-3-glukronid (M3G) ile morfin-6-glukronid (M6G) olup morfinden 50 kat daha fazla analjezik etkinliğe sahiptir. Sigaranın indüklediği UGT2B7 enzimi ise M6G oluşumunu azaltarak morfin gereksinimini arttırmaktadır. Sigara içimi sonucu morfinden benzer şekilde perioperatif ve postoperatif dönemde pentazosin ile dextropropoksifen gereksinimleri de artmıştır (68). Glasson ve ark'ları da sigara içimi ile ağrı eşliğinin değiştiğini veya reseptör aracılı etkilerin sonucu morfinin UDP-Glukuronil Transferaz enzim indüksiyonunun bağlı olarak metabolizmasının artışı ile ilave substratlar sonucu primer karaciğer kan akımına bağımlı olan morfinin karaciğer klirensi ile biyoyararlanımının değiştiğini öne sürmektedir (34). Kodein metabolizmasının sigara içimi ile anlamlı olarak ekilendiği ise gösterilmemiştir. Benzer şekilde Rogers ve ark'ları (35) 60 mg standart doz kodein uyguladıkları sigara içen olgu gruplarında kodein klirensinin hızlandığını kanıtlamışlardır. Kodeinin analjezik etkinliği CYP2D6 enzimi aracılı demetilasyon ile morfine dönüşmesiyle oluşurken, alternatif olarak CYP3A4 enzimi ile demetilasyonu sonucu aktif metaboliti olan kodein-6-glukronide dönüşmektedir. Morfin ise primer olarak UGT ve CYP3A4 ile normorfine metabolize olur

(68). Bu bilgiler Yue'nin (69) sigara kullanımının kodein glukronidazasyonunun O ve N-demetilasyon yolunu kullanmaksızın hızlandığını gösterdiği çalışması ile uyumludur. Stanley ve ark.'ları (68) koroner by-pass grefti (CABG) uygulanan sigara içen olgularda fentanil tüketimi ve buna bağlı rijidite ve hipertansiyon yan etki sıklığında artış olduğunu göstermiştir. Sufentanil anlamlı olarak <%60 akciğerlerden ilk geçiş eliminasyonuna uğramaktadır. Boer ve ark.'ları (68) sigara içen CABG uygulanan hastaların akciğer sekresyonlarında anlamlı olarak iki kat fazla sufentanil tutulumunu olduğunu göstermişlerdir. Sufentanilin akciğerlerde lipit makrofaj sistemi tarafından sekestre edildiği ve bunun sigara içenlerde arttığı da bilinmektedir. Tüm bu hipotezler klinik çalışmaların sonuçları ile uyumlu olmasına karşın tam olarak sigara dumanına maruz kalmanın opioid metabolizması üzerine etkilerini açıklayamamaktadır. Bu nedenle sigara dumanının opioid tüketimi üzerine etkilerinin anlaşılabilmesi için daha fazla klinik çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Öte yandan, postoperatif bulantı ve kusma (POBK) günümüzde halen cerrahi operasyonları takiben en sık şikâyet edilen konulardan biridir. Çoğu hasta için POBK ağrıdan daha fazla baş edilemez bir durumdur (21). POBK etyolojisi karmaşık olup; uygulanan anestezi, cerrahi prosedür ve hasta gruplarının özelliklerine göre değişmektedir. İlaç bilimindeki son yenilikler ve yeni antiemetik ajanların tedavi protokolüne girmesine rağmen POBK genel olarak %20–30 oranında görülmektedir (2). Sigara içmenin birçok zararlı etkisi olmasına (55) karşın ilginç olarak POBK üzerinde özellikle aktif içiciliğin koruyucu olduğu gösterilmiştir (2). Bizim çalışmamızda ise sigara içenlerde postoperatif ilk 6 saatteki bulantı oranı %14, sigara maruziyeti olan grupta %13 iken sigara içmeyen grupta %20 olarak bulundu. Postoperatif kusma sıklığı ise sigara içen grupta daha fazla olmasına rağmen anlamlı bulunamadı. Bu mukosilyer aktivitenin artışına bağlı olarak farinksteki sekresyonların fazlalığına neden olarak kusmayı tetiklemiş veya yüksek oranda tüketilen opioidin (fentanil) yan etkisi ile gerçekleşmiş olabilir.

Chimbira ve ark.'ları (58) ASA1–2, diz artroskopisi planlanan 327 olgu üzerinde POBK ile sigara içme alışkanlığı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve sigara içenlerde bulantı insidansını %6, sigara içmeyenler arasında ise %15 olarak tespit etmiştir. Kusma insidansı ise sigara içen grupta daha fazla olmasına rağmen anlamlı bulunmamıştır. Postoperatif ağrı skorları ve postoperatif opioid gereksinimleri ise her iki grupta birbirine benzer bulunmuştur.

Whalen ve ark.'ları (74) sigara içen kadın olgularda yaptıkları 24 saatlik POBK takip çalışmasında bizim sonuçlarımıza uygun şekilde sigara içenlerde %15 oranında bulantı görülmüş ayrıca ekshale CO seviyeleri ile olan korelasyona bakılmış, ancak bulantı ile CO

seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Hough ve ark.'ları (75) 76 kadın ve erkek olguda POBK üzerine yaptığı çalışmada sigara içmeyen grupta %24, sigara içen grupta ise %5 oranında bulantı insidansı gözlemlenmiştir. Çok sayıda çalışmada aktif sigara içiminin POBK için bağımsız koruyucu bir faktör olduğu çoklu değişkenli analizler ile gösterilmiştir (37,38).

Sigara içenlerde postoperatif bulantı ve kusma daha az görülmektedir, bunun nedenlerini anlayabilmek için POBK'nın olası mekanizmaları ve sigara ile olan etkileşimine değinmek gerekmektedir. Çoğu araştırmacı POBK'nın nedenlerini cerrahi, anestezi, anestezi dışı ve postoperatif faktörler şeklinde kategorize etmektedir (72). Bunlara ek olarak yaş, cinsiyet, bulantı öyküsü, önceki POBK'lar, preanestezik ilaçlar, nitroz oksitin kullanılması, yüz maskesi ile ventilasyon, opioid kullanımı, erken postoperatif ambulasyon, oral beslenmenin zamanı ve postoperatif ağrının derecesi göz önüne alınmalıdır. Palazzo ve ark.'ları (72) 147 minör ortopedik cerrahi olgularında yaptıkları çalışmada POBK'nın en önemli belirleyicileri POBK öyküsü, cinsiyet ve postoperatif opioid kullanımınıdır. Apfel ve ark.'ları (73) 1137 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada POBK için; yaş, cinsiyet, POBK öyküsü, cerrahi süre ve sigara içmemenin önemli risk faktörleri olduğunu belirlemiştir. Eş zamanlı olarak Hough ve ark.'ları (75) sigaranın POBK'ya karşı koruyucu olduğunu tanımlamıştır.

Sigara neden POBK'yı önlemektedir? Bunun cevaplarından biri Apfel ve ark.'ları (40) ileri sürdükleri gibi kusmanın patofizyolojisinde dopaminin merkezi bir rolünün olduğu ve sigara içiminin dopaminerjik sistem üzerinden bulantı ve kusmayı etkilediği savıdır. Bu maddenin intestinal motilite ve inflamasyonun inhibisyonunun düzenlenmesinden sorumlu tutulan karbon monoksit (38) veya nikotinin kendisi olduğu ileri sürülmüştür. Nikotin, 5HT3 (serotonin) reseptörlerinin (39) fonksiyonlarını inhibe ederek bulantı ve kusmayı etkileyebilir. Bunlara ek olarak sigaranın içindeki binlerce madde akut farmakolojik etkileri ile POBK'ya etki edebilir (35). Ancak sigara dumanı içerisinde POBK ile ilgili bilinen farmakolojik reseptörlerden dopaminerjik (D2), kolinerjik, Histamin (H1), 5-HT3 ve NK1 reseptörlerinden herhangi birini bloke edecek antiemetik maddelerin varlığı şimdiye dek doğrulanamamıştır (72). Alternatif olarak kronik sigaraya maruz kalmanın başlangıçta bulantı yaparken daha sonrasında sigara içmeye devam edildikçe buna tolerans gelişmesi savı üzerinedir (33,34). Kronik sigara kullanımı karaciğer mikrozomal enzimlerini değiştirerek bu toleransın gelişmesine destek olabilir (35,36). Bu mekanizma belki de perioperatif dönemde kullanılan ajanların POBK yol açan etkilerini geri çevirebilmekte ve anestezi ile cerrahiyle ilişkili diğer emetik faktörlere kros tolerans geliştirebilmektedir. Ancak sigaranın içerdiği

emetik etkilerin tekrarlanması sonucunda POBK'ya karşı adaptasyon gelişebileceği fikri de sigara içinde emetojenik maddelerin aşırı olmaması veya uzun süre maruziyet gerektirmesi nedeniyle tam olarak doğrulanamamıştır (72).

Bunlara ek olarak, gebelikteki bulantı sendromu ile postoperatif bulantı ve kusma etyopatogenezinin olası en sık sebebi steroid hormonların miktarındaki değişiklik olduğu düşünülmektedir. Bir epidemiyolojik çalışmada gebelik süresince sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre daha az bulantıdan etkilendiğini göstermiştir ki; bu da postoperatif dönemde aynı mekanizmalar ile sigara içen hastaların neden daha az bulantı görüldüğünün makul bir izahı olabilir (58). Çoğu anestezi bu mikrozomal enzim sistemi tarafından yıkılarak, anestezi sonrası dönemde önemli etkilere yol açan metabolitlere dönüşebilir (70).

6. SONUÇ

Postoperatif yeterli analjezinin sağlanmış olması, postoperatif dönemde hasta konforunu artıracak gibi, hastanede kalış süresi ve buna bağlı komplikasyonları azaltacaktır. Sigaranın postoperatif analjezi ihtiyacını artırdığı bilinmektedir ancak sigara dumanına maruz kalanlardaki etkileri bilinmemektedir. Bu çalışma ile sigara içen, çevresel sigara dumanına maruz kalan ve sigara içmeyen olgular arasında perioperatif hemodinamik veriler, bulantı-kusma dışındaki yan etkiler, sedasyon skorları açısından anlamlı bir fark olmadığı, ancak sigara içen ve çevresel sigara dumanına maruz kalan (pasif sigara dumanı soluyan) olgularda postoperatif analjezi gereksiniminin arttığı ve bu olgularda POBK görülme sıklığının yaklaşık %50 daha az olduğu kanısına varıldı.

Bu çalışma ile sadece sigara dumanına maruz kalmada postoperatif analjezi gereksinimi ve yan etkileri araştırıldı ancak bu durumun hastalarda yara iyileşmesi, hastanede kalış süresi ve sağlık harcamaları üzerine bir inceleme yapılmamış olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Çevresel Sigara Dumanı ve Postoperatif Analjezi Gereksinimi

Amaç: Cerrahi sonrası anksiyetenin önemli sebeplerinden biri postoperatif ağrıdır. Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp yara iyileşmesi ile giderek azalır ve postoperatif süreçte yol açtığı metabolik değişiklikler nedeniyle etkili bir şekilde tedavi edilmesi gerekir. Sigara içmenin postoperatif analjezi ihtiyacını artırdığı gösterilmiş olmasına rağmen istemsiz olarak çevresel sigara dumanına maruz kalan kişilerde postoperatif analjezik ajan ihtiyacı bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı sigara içen, çevresel sigara dumanına maruz kalan ve sigara içmeyen olgular arasında perioperatif hemodinamik veriler, postoperatif analjezik tüketimi, karşılaşılan yan etkiler ve hasta memnuniyet, sedasyon ve vizüel ağrı skorları açısından fark olup olmadığını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Etik onay, hasta veya yakınlarından yazılı onam formu alındıktan sonra ASA I-II grubu total abdominal histerektomi planlanan 90 erişkin olgunun operasyondan bir gün önce kendisi ve çevresindeki sigara içimi öyküsü sorgulandı. Olguların yanıtına göre sigara içenler Grup I, kendisi ve çevresinde sigara içme öyküsü olmayanlar Grup II, çevresinde sigara içilerek sigara dumanına maruz kalanlar Grup III olarak atandı. Sonuçlar kapalı zarf içine konuldu ve çalışma sonlandırılana kadar açılmadı. Olgular premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alınarak monitorize edildi. Tüm olgulara standart anestezi yöntemi uygulandı. Olgular ekstübasyon sonrası hasta kontrollü analjezinin yükleme dozu yapılarak ve sözlü uyarılara yanıt alındıktan sonra derlenme odasına alındı. Derlenme odasına alındıktan sonra 2, 4, 6 ve 24. saatlerde non-invaziv arter basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, periferik oksijen satürasyonu, fentanil tüketimi, bulantı-kusma, hasta memnuniyet, sedasyon ve vizüel ağrı skorları takip edildi.

Bulgular: Grupların ameliyat sonrası total fentanil tüketimi Grup I'de 594,16±49,04 µg, Grup II'de 446,80±51,87 µg, Grup III'de 534,11±52,16 µg olarak bulundu. Grup I'deki fentanil tüketimi tüm zamanlarda Grup II'den, ayılma dönemi ve 24. saatte ise Grup III'ten anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05). Grup III'teki fentanil tüketimi 24.saatte Grup II'den anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05). Postoperatif dönemde Grup I'deki VAS dinlenme skorları 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde Grup II'den ve 2.saat, 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde Grup III'ten anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05). Grup III'teki VAS dinlenme skoru 24.saatte Grup II'den anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05). Grup I'deki VAS dinlenme skoru ayılma, 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde Grup II'den, ayılma ve 2.saat Grup III'ten anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05). Grup I'deki VAS hareket skoru ayılma, 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde Grup II'den, ayılma ve 2.saat Grup III'ten anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05). Grup III'deki VAS hareket skoru 24.saatte Grup II'den anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05). Hasta memnuniyet skoru Grup I' de 4.saat ile 24.saatlerde Grup II'den, 2.saat, 4.saat, 6.saat ve 24.saatlerde Grup III'ten anlamlı olarak yüksek bulundu (p< 0.05). Yan etkilerin dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmamakla beraber Grup II'de bulantı-kusma sıklığı Grup I ve Grup III'ten daha çok görüldü.

Tartışma: Bu çalışma ile sigara içen, çevresel sigara dumanına maruz kalan ve sigara içmeyen olgular arasında perioperatif hemodinamik veriler, bulantı- kusma dışındaki yan etkiler, sedasyon skorları açısından anlamlı bir fark olmadığı, sigara içen ve çevresel sigara dumanına maruz kalan (pasif sigara dumanı soluyan) olgularda postoperatif analjezi gereksiniminin arttığı, bu olgularda POBK görülme sıklığının yaklaşık %50 daha az olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sigara, çevresel sigara dumanı, postoperatif ağrı, hasta kontrollü analjezi.

8. SUMMARY

Environmental smoking and postoperative analgesia requirement

Introduction: Postoperative pain is one of the most important causes of postoperative anxiety. Postoperative pain begins with surgical trauma and gradually decreases with wound healing. It should be treated effectively due to metabolic changes it caused in postoperative period. Although increased postoperative analgesic requirements was shown in smokers, the effect of passive smoking on postoperative analgesic requirement has not studied. The aim of this study was to evaluate whether any difference regarding perioperative hemodynamic data, postoperative analgesic requirements, adverse effects, patient satisfaction, sedation and visual analog scores between smokers, passive smokers and non-smokers.

Materials and Methods: After obtaining approval from ethic committee and written, informed consent, 90 ASA I-II patients undergoing abdominal hysterectomy were included into the study and one day before surgery smoking history was obtained. Patients randomly divided into three groups, smokers, (Group I, n=30), non-smokers (Group II, n=30), passive smokers (Group III, n=30). No premedication was administered to any patients. Patients were monitorized in the operating room. Standart anesthesia was administered to the all patients. After extubation PCA was started with loading dose and patients were taken to recovery room after obtaining response to verbal stimulus. Non-invasive arterial pressure, heart rate, respiratuar rate, peripheral oxygen saturation, fentanyl consumption, nausea and vomiting, patient satisfactory, sedation and visual analog scores were recorded at 2, 4, 6 and 24th hours after operation.

Results: Total fentanyl consumption was 594, 16±49, 04 µg in Group I, 446, 80±51, 87 µg Group II, 534, 11±52, 16 µg Group III. Fentanyl consumption in Group I was higher at all times than Group II, and at recovery time and at 24th hours than Group III (p< 0.05). Fentanyl consumption in Group III was higher at 24th hours than in Group II (p< 0.05). Postoperative VAS resting score in Group I was higher at recovery time, 4, 6 and 24th hours than Group II, and at recovery time and 2th hours than Group III (p< 0.05). Postoperative VAS movement score in Group I was higher at 4, 6 and 24th hours than Group II, and at 2, 4, 6 and 24th than Group III (p< 0.05). Postoperative VAS movement scores in Group III was higher at 24th hours than in Group II (p< 0.05). Patient satisfaction score in Group I was higher at 2 and 24th hours than group II, and at 2, 4, 6 and 24th hours than Group III (p< 0.05). There was no significant difference about adverse effects between groups at the same time nausea and vomiting incidence more Group II than Group I and Group III.

Conclusion: It was concluded that although there were no difference regarding perioperative hemodynamic data, adverse effects except PONV and patient sedation scores between smokers, passive smokers and non-smokers, there was increased postoperative analgesic requirement in smokers and passive smokers. The incidence of PONV was 50% lower than non-smokers.

Key words: Smoke, environmental smoking, postoperative pain, patient controlled analgesia.

9. KAYNAKLAR

1. Yetkin Y. Fizyolojik Çevrenin Korunması ve Sigara İçimi ile Tütün Üretimi ve Biyoloji Eğitimi Arasındaki İlişki. SBAD 1992; 3: 99 -110.
2. Carbone D. Smoking and cancer. Am J Med 1992; 93: 13 -17.
3. Rodrigo C. The Effects of Cigarette Smoking on Anesthesia. Anesth Prog 2000; 47: 143–150.
4. Kesim Y, Tür A, Sigaranın farmakolojik etkileri, Sigaranın Bilimsel Yüzü Logos Yayıncılık 2004: 33–68.
5. Özyardımcı N, Azkan N, Uzunca G ve ark. Sigara ve Sağlık Bursa 2002:3–30.
6. WHO, Environmental Tobacco Smoke. Air Quality Guidelines-Second Edition. 2000
7. Fielding JE. Smoking: Health effects and control. N Engl J Med 1985; 313: 491–498.
8. Lesmes GR, Donofrio KH. Passive smoking: The medical and economic issues. Am J Med 1992; 93: 38–42.
9. Tür A, Şeşen T, Sigara ve kulak-burun-boğaz, Sigaranın Bilimsel Yüzü Logos Yayıncılık 2004:143–168.
10. Brunneman KD, Yu L, Hoffmann D. Assessment of carcinogenic volatile N-nitrosamines in tobacco and in mainstream and sidestream smoke from cigarettes. Cancer research 1977; 37: 3218–22.
11. Özalp Ü, Özyardımcı N, Sigara dumanının kimyasal bileşeni. Sigara ve Sağlık Bursa 2002: 30–49.
12. Akbar-Khanzadeh F. Exposure to environmental tobacco smoke in restaurants without separate ventilation systems for smoking and nonsmoking dining areas. Arch Environ Health 2003; 58: 97–103.
13. Johnsson T, Tuomi T, Hyvarinen M, et al. Occupational exposure of non-smoking restaurant personnel to environmental tobacco smoke in Finland. Am J Ind Med 2003; 43: 523–531.

14. David E. Longnecker, David L. Brown, Mark F. Newman, Anesthesiology by The McGraw-Hill Com Inc 2008: 95–122.
15. National Research Council. Indoor Pollutants. Washington National Academy Press, 1981;32: 67–79.
16. Tanyeri F, Tür A, Endokrin sistem ve sigara. Sigaranın Bilimsel Yüzü Logos Yayıncılık 2004: 129–136.
17. Yıldız L, Kılıç H. Sigaranın Klinik ve Biyokimyasal Etkileri Klin Tıp Bilimleri 2000;20: 306–312.
18. Bowler RG. The determination of thiocyanate in blood serum. Biochem J 1994; 38:385–88.
19. Li SM J, Peat JK, Xuan W, Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. Pediatr Pulmonol 1999; 27: 5–13.
20. Harfenist EJ, Murray KR. Plasma proteins, immunoglobulins, clotting factors. Deficiency of α 1-Antiproteinase (α 1-Antitrypsin) is associated with emphysema. Eds. Harper's Biochemistry 1990; 615–620.
21. Charlton A. Children and passive smoking: a review. J Fam Pract 1994; 38: 267–277.
22. Chambers DC, Tunnicliffe WS, Ayres JG. Acute inhalation of cigarette smoke increases lower respiratory tract nitric oxide concentrations. Thorax 1998; 53: 677–679.
23. Verleden GM, Dupont LJ, Verpeut ACand Demedts MG. The effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide in mild steroid-naïve asthmatics. Chest 1999; 116: 59–64.
24. Seyler LE, Fertig J, Pomerleau OF, et al. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion. Life Sci 1984; 34: 57–65.
25. Seyler LE, Pomerleau OF, Fertig JB, Hunt D, Pusker K. Pituitary hormone response to cigarette smoking. Pharmacol Biochem Behav 1986; 24: 159–162.
26. Pichini S, Basagana X, Pacifici R, et al. Cord serum cotinine as a biomarker of fetal exposure to cigarette smoke at the end of pregnancy. Envir Health Perspectives 2000;108: 1079–1083.
27. Nak S.G, Sigara ve gastrointestinal sistem. Sigara ve Sağlık Bursa 2002:216–238.
28. Engin K, Özyardımcı N, Sigara ve kanser. Sigara ve Sağlık Bursa 2002:314–322.
29. Teiria H, Rautoma P, Yli-Hankala A. Effect of smoking on dose requirements for vecuronium. British Journal of Anaesthesia 1996;76:154-155.
30. Latorre F, de Almedia MC, Steanek A, et al. The interaction between rocuronium and smoking. Anaesthesist 1997;46:493–495.

- 31 Rautoma P, Vartling N. Smoking increases the requirement for rocuronium. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1998;45:651–654.
32. Puura P, Rorarius MG, Laippala P, et al. Does abstinence from smoking or a transdermal nicotine system influence atracurium-induced neuromuscular blocks? *Anesthesia and Analgesia* 1998;87: 430–433.
33. Cengiz M, Perçin B, Özyardımcı N, Sigara ve periferik damar hastalıkları. *Sigara ve Sağlık Bursa* 2002:336–345.
34. Glasson JC, Sawyer T, Lindley CM et al, Patient specific factors affecting patient-controlled analgesia dosing. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy* 2002;16: 5–21.
35. Rogers JF, Findlay J, Hull JH, et al. Codeine disposition in smokers and non-smokers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1982; 32:218–227.
36. Miller LG. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clinical Pharmacokinetics* 1989; 17:90–108.
37. Ian McConachie *Anaesthesia for the High Risk Patient Greenwich Medical Media Limited* 2002: 29–41.
38. Dr. David Pescod *Developing Anaesthesia Textbook Version 1,6* 2007: 7–28.
39. Kayhan Z: *Klinik Anestezi, İntravenöz Anestezi*, Logos Yayıncılık, İstanbul: 1997:1–13.
40. Camu F, Kay B: *Why total intravenous anaesthesia (TIVA)* 21 edition. Elsevier Science Publishers BV. Amsterdam 1991:1–13.
41. Ronald D. Miller. *Miller's Anesthesia* 6th ed. New-York: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 1254–1256.
42. Ronald D. Miller. *Miller's Anesthesia* 6th ed. New-York: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 1257–1278.
43. Sigl JC, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 1994;10: 392–398.
44. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89: 980–987.
45. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, *Klinik Anesteziyoloji*, Güneş Tıp Kitabevleri 4.baskı 2008:359–412.
46. Erdine S. Ağrının Tanımı. Erdine S. *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*. İstanbul. Gizben Matbaacılık, Genişletilmiş 2. baskı 2003 :43-62

47. Miller Ronald D, Cucchiara Roy F, Jr. Miller Edward D. Anesthesia:5th ed. Vol II; 69: 2323–2350.
48. Barash G, Cullen F.B, Stoeltin K.B, Klinik anestezi el kitabı. Çeviri editörü: Elar Z. logos 3.baskı 1992: 526–540.
49. Kayhan Z. Klinik Anesteziyoloji. Logos yayıncılık. Genişletilmiş 3. baskı. 2007:643–665.
50. Adult Postoperative Pain. In: Task Force on Acute Pain: Management of Acute Pain: A Practical Guide. Seattle 1992: 22–25.
51. Stoelting RK, Miller RD. Basic of Anesthesia. 4th ed. Philadelphia Churchill Livingstone 2000: 425-434.
52. Ready L.M Acute perioperative pain. In: Miller RD ed. Anesthesia.5th ed.Philadelphia Churchill Livingstone 2000 :2323-2350.
53. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi.In :Erdine S ed Ağrı. İstanbul Alemdar ofset 2000 :124-141
54. Erdine S. Postoperatif ağrı tedavisi. Ağrı. İstanbul: Alemdar ofset 2000; 232-243.
55. National Research Council. Indoor Pollutants. Washington National Academy Press 1981;46: 239–245.
56. Aydınlar A, Özyardımcı N, Sigaranın kardiyovasküler sistem fonksiyonlarına etkileri. Sigara ve Sağlık Bursa 2002: 206–216.
57. Akkaya A, Özyardımcı N, Sigaranın solunum fonksiyonlarına etkileri. Sigara ve Sağlık Bursa 2002: 129–136.
58. Chimbira W and Sweeney B. P. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 2000; 55: 540–45.
59. Freddy M Creekmore, Ralph A Lugo, and Kevin J Postoperative Opiate Analgesia Requirements of Smokers and Nonsmokers. Weiland Ann Pharmacother 2004;38: 949–53.
60. Woodside JR. Female smokers have increased postoperative narcotic requirements. J Addict Dis 2000;19:1-10.
61. Keogh E, Hatton K, Ellery D. Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women. Pain 2000;85:225–233.
62. Morin C, Lund JP, Villarroel T, Clokie CM, Feine JS. Differences between the sexes in post-surgical pain. Pain 2000;85:79–85.
63. Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. Pain 1996; 64: 357–364.
64. Kayacan T, Güzelmeriç F, Oğuş H ve ark. Kalp cerrahisinde rektal naproksenin postoperatif analjezi, sedasyon ve morfin kullanımı üzerine etkileri. Ağrı 2004;16–47.

65. Stanley G, Appadu B, Mead M. Dose requirements, efficacy and side effect of morphine and pethidine delivered by patient-controlled analgesia after gynaecological surgery. *Br J Anesth* 1999;76:484-486.
66. Tercan E, Esmaoğlu A, Canbay A. Sezeryan sonrası intravenöz hasta kontrollü analjezide morfin ile meperidinin karşılaştırılması. *Ağrı* 1998;10:51-54.
67. Doering PL. Substance-related disorders: alcohol, nicotine, and caffeine. In: *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5th ed. San Francisco McGraw-Hill. 2002:1203-1219.
68. Sweeney B.P., Grayling M. Smoking and Anaesthesia: the pharmacological implications. *Anaesthesia* 2009; 64: 179-186.
69. Yue QY, Tomson T, Sawe J. Carbamazepine and cigarette Smoking induce differentially the metabolism of codeine in man. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 193-198.
70. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P- 450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998;18: 84-112.
71. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, *Klinik Anesteziyoloji, Güneş Tıp Kitabevleri* 4.baskı 2008:179-204.
72. Sweeney B. P. Why does Smoking protect against PONV? *Br J of Anesthesia* 89;6: 810-813.
73. Apfel CC, Greim A, Haubitz I, et al. Arisk score to predict the probability of post operative vomiting in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:495-501.
74. Whalen F, Sprung J, Burkle M.C, et al. Recent Smoking behavior and postoperative nausea and vomiting. *Ambulatory anesthesia* 2006; 103:70-76.
75. Hough M, Sweeney B. The influence of Smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1998; 53:932-933.
76. Pomerlau OF. Nicotine as a psychoactive drug: anxiety and pain reduction. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 865-869.
77. Rau H, Schweizer R, Zhuang P, et al. Cigarette Smoking, blood lipids and baroreceptor-modulated nociception. *Psychopharmacol* 1993;110:337-341.
78. Friedman J, Horvath T, Meares R. Tobacco Smoking and a stimulus barrier. *Nature* 1974; 248: 455-456.
79. Perkins KA, Grobe JE, Stiller RL, et al. Effects of nicotine on thermal pain detection in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1994; 2: 95-106.