



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONU  
UYGULANAN HASTALARDA SİGARA TÜKETİMİNİN  
POSTOPERATİF OPIOİD GEREKSİNİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Erdi Hüseyin ERDEM  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Dr. Öğretim Üyesi Aslınur SAGÜN

MERSİN - 2019



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONU  
UYGULANAN HASTALARDA SİGARA TÜKETİMİNİN  
POSTOPERATİF OPIOİD GEREKSİNİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Erdi Hüseyin ERDEM  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Dr. Öğretim Üyesi Aslınur SAGÜN

MERSİN - 2019

## ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve tezimin hazırlanmasına katkıda bulunan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Aslınur SAGÜN'e,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen hocalarım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nurcan DORUK, Prof. Dr. Ali A. ALTUNKAN, Prof. Dr. Şebnem ATICI, Prof. Dr. Egemen BİLGİN, Prof. Dr. Handan BİRBIÇER, Prof. Dr. Davud YAPICI, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa AZİZOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Levent ÖZDEMİR hocama,

Berber çalıştığım arkadaşlarıma ve son olarak; her zaman yanımda olan annem, babam, kardeşim ve hayatıma anlam kazandıran, yanlarında daima huzur bulduğum sevgili eşim ve biricik oğluma sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

ÖZET	5
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	31
TARTIŞMA	38
SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	49
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	51
TABLolar DİZİNİ	52
EKLER	53
EK-1 Etik Kurul İzni	53

## ÖZET

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayıp doku iyileşmesi süreci boyunca azalarak sona eren akut ağrı çeşididir. Cerrahi insizyonun neden olduğu doku hasarı ve enflamasyon periferik nosiseptörleri uyarır. İmpulsların merkezi sinir sisteminde algılanması ağrı deneyimine yol açar.

Opioid analjezikler postoperatif ağrının tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Ancak opioid uygulamasındaki artışlar çeşitli yan etkileri de beraberinde getirmektedir.

Sigara dumanında bulunan maddelerden biri olan nikotin, farmakolojik etkilerini hedef hücreler üzerinde bulunan nAChR (Nikotinik Asetilkolin Reseptörü) üzerinden göstermektedir. Nikotinik asetilkolin reseptörlerindeki uyarılmalar opioid salınmasına neden olmaktadır.

Bu çalışmada laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanmış sigara kullanan, kullanmayan ve sigarayı bırakmış hasta gruplarında postoperatif analjezik ajan tüketimini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından Mayıs 2017- Mayıs 2018 tarihleri arasında laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanmış hastalar, hasta bilgi kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Elektif şartlarda opere edilmiş, 18 yaş üstünde, ASA (American Society of Anesthesiologists) skoru I-III olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Belirtilen kriterlere uyan toplam 100 hasta tespit edildi.

Hastaların opioid tüketimi ile sigara kullanma durumları karşılaştırıldığında; postoperatif 24 saatte toplam opioid tüketiminin sigara kullananlarda, kullanmayanlar ve bırakmışlara göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak sigaranın postoperatif ağrı üzerine olumsuz etkisi olduğu belirlenmiştir. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının peroperatif sigara kullanımı durdurulan sigara kullanıcılarının postoperatif artan oranda opioid gereksinimlerinin farkında olmaları ve analjezi prosedürlerini buna göre düzenlemeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Sigara, postoperatif ağrı, laparoskopik kolesistektomi

## ABSTRACT

Postoperative pain is a type of acute pain that begins with surgical trauma and relieves during tissue healing. Tissue damage and inflammation caused by surgical incision stimulate peripheral nociceptors. Processing of impulses in the central nervous system leads to pain.

Opioid analgesics have an important role in the treatment of postoperative pain. However, the increase in opioid administration brings along various side effects.

Nicotine, one of the substances found in cigarette smoke, shows its pharmacological effects via nAChR (Nicotinic Acetylcholine Receptor) on target cells. Stimulation at nicotinic acetylcholine receptors causes opioid release.

In this study, we aimed to compare postoperative analgesic agent consumption in smoking, non-smoking and smoking cessation groups who underwent laparoscopic cholecystectomy.

In our study, patients who underwent laparoscopic cholecystectomy operation between May 2017 and May 2018 by the Department of General Surgery of Mersin University Hospital were retrospectively reviewed from the patient information registry system. Patients who were operated under elective conditions, over 18 years of age and with ASA (American Society of Anesthesiologists) score I-III were included in the study. A total of 100 patients who met the specified criteria were identified.

When opioid consumption and smoking status of the patients were compared; total opioid consumption in postoperative 24 hours was higher in smokers than non-smokers and quitters, and this difference was found to be statistically significant.

As a result, smoking has a negative effect on postoperative pain. We believe that health service providers should be aware of increasing postoperative opioid requirements of cigarette users who have stopped smoking peroperatively and should regulate their analgesia procedures accordingly.

**Key words:** Smoking, postoperative pain, laparoscopic cholecystectomy

## GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif ağrı cerrahi insizyonla başlayıp doku iyileşmesi süreci boyunca azalarak sona eren akut ağrı çeşididir. Cerrahi insizyon; sempatik sinir sistemini uyararak sistemik nöroendokrin ve lokal inflamatuvar yanıtları tetiklemektedir. Doku hasarı ve enflamasyon periferik nosiseptörleri uyarır. İmpulsların merkezi sinir sisteminde işlenmesi ağrı deneyimine yol açar. Kontrol edilemeyen ağrı, normal stres yanıtı alevlendirip nöroendokrin, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, renal ve immün sistemde değişikliklere yol açmaktadır.

Opioid analjezikler postoperatif ağrının tedavisinde etkin olan önemli bir yere sahiptir. Ancak opioid uygulamasındaki artışlar çeşitli yan etkileri de beraberinde getirdiği gibi bağımlılık yapıcı özelliği de bulunmaktadır. Opioidlerin artan oranlarda kullanımı aynı zamanda maliyet artışına da neden olmaktadır.

Sigara dumanında 4800'ün üzerinde madde vardır. Bu maddelerden biri olan nikotinin analjezi üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur<sup>1,2</sup>. Nikotin, farmakolojik etkilerini hedef hücreler üzerinde bulunan nAChR (Nikotinic Asetilkolin Reseptörü) grubundaki iyon kanallarıyla etkileşerek gösterir. nAChR grubu santral ve periferik sinir sisteminde yaygın dağılım gösterirler. Santral ve periferik nikotinic asetilkolin reseptörlerindeki uyarılmalar opioid peptidler gibi nöromediyatörlerin salıverilmesine neden olur. Bu durum nikotinin analjezik etkilerinden sorumlu bulunmuştur.

Akut nikotin kullanımının analjezik özelliği olmasına rağmen kronik nikotin kullanımının hiperaljeziye neden olduğu görülmektedir. Kronik sigara kullanıcılarının hospitalizasyonla birlikte ani olarak sigarayı bırakmaları, postoperatif ağrı algısının ve analjezik tüketiminin artmasına neden olmaktadır.

Biz bu çalışmada 18 yaş üzerinde, anestezi risk skorlamasında ASA III ve altında olan laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanmış sigara kullanan, kullanmayan ve sigarayı bırakmış hastalarda postoperatif analjezik tüketimlerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### 1.1. LAPAROSKOPIK KOLESİSTEKTOMİ

Kolesistektomi operasyonu ilk defa 1882 yılında Karl Langenbuch tarafından gerçekleştirilmiştir. Semptomatik safra kesesi hastalıklarının cerrahi tedavisi olarak uzun süre tüm cerrahlar tarafından hemen hemen aynı şekilde uygulanmıştır. İnsanda ilk laparoskopik kolesistektomi operasyonu 1987 yılında P. Mouret tarafından yapılmıştır. Dubois standart multiponksiyon tekniği ile yapılan ilk laparoskopik kolesistektomiyi 1989' da yayınlamıştır<sup>3</sup>. Türkiye'de ilk laparoskopik kolesistektomiyi 1990 yılı Ekim ayında, Prof.Dr. Ergün Göney İstanbul SSK Okmeydanı Hastanesi'nde gerçekleştirmiştir<sup>4</sup>.

#### 1) Laparoskopik kolesistektomi operasyonunun avantajları

1. Postoperatif ağrı ve parolitik ileus süresinin daha kısa olması
2. Karın duvarındaki 0.5 - 1 cm' lik kesilerden periton boşluğuna portlar yerleştirilerek yapıldığı için postoperatif ağrının daha az olması
3. Postoperatif oral alımın saatler içinde gerçekleşebilmesi
4. Erken taburculuk (24-48 saat) ve 1 haftada günlük yaşam aktivitesine dönebilmesi
5. Brid ileus ve insizyonel fıtık gibi komplikasyonların daha az olması
6. Maliyetin daha düşük olması
7. Ameliyat sonrası üst abdominal ağrının daha az olması nedeniyle pulmoner ve kardiyak fonksiyonların daha iyi olması

#### 2) Laparoskopik kolesistektominin endikasyonları

1. Taşlı safra kesesi
2. Safra kesesi polipleri
3. Non-fonksiyonel safra kesesi
4. Kalsifiye safra kesesi
5. Kronik taşsız kolesistit (akalküloz)



### **3) Laparoskopik kolesistektominin mutlak kontrendikasyonları**

1. İleri derecede yaygın karın zarı iltihabı
2. Barsak tıkanıklığına bağlı ileri derece abdominal distansiyon
3. Redükte edilemeyen fıtık
4. Düzeltilememiş koagülopati
5. Laparotomiyi tolere edemeyen hastalar
6. Cerrahın yetersiz laparoskopi deneyimi

### **4) Laparoskopik Cerrahide Oluşabilecek Komplikasyonlar**

Bu komplikasyonlar intraoperatif ve postoperatif olmak üzere iki ana bölümde incelenebilir.

#### **a) İntraoperatif Komplikasyonlar**

Peritoneal alana gaz insuflasyonu esnasında AV disosiasyon, nodal ritim, sinüs bradikardisi ve asistoli gibi aritmiler ortaya çıkabilmektedir. Aritmilerin insidansının hiperkarbi ile artış gösterdiği saptanmıştır<sup>5</sup>. CO<sub>2</sub>'nin sistemik emilimi sonucu hiperkapni, venöz gaz embolisi ve hipoksiye bağlı olarak sinüs taşikardisi ve erken ventriküler kasılmalar meydana gelebilir. Bu gibi durumlarda gazın dışarı alınması, intraabdominal basıncın düşürülmesi ve hiperventilasyon ile tedavi sağlanabilir. Devam eden aritmi durumlarında ise medikal tedavi gereklidir<sup>6,7</sup>.

Veress iğnesinin veya trokarların yanlış olarak yerleştirilmesinden dolayı cilt altı ve periton dışı insuflasyon gerçekleşebilmektedir. Periton dışı bir alana gaz verildiğinde basınç ilk başta dirençten dolayı yüksek ölçülür ve bu da peritonda gerginliğe neden olarak vazovagal reaksiyonlara sebep olur. İnsuflasyon eğer omentum, mezenter veya retroperitoneal bölgeye yapılacak olursa pnömomediasteneum, pnömoperikardiyum veya pnömotoraksa neden olabilir.

Laparoskopik kolesistektominin kardiyovasküler sistem üzerine etkisinde insuflasyonda kullanılan CO<sub>2</sub>'nin etkisi büyüktür. CO<sub>2</sub> gazı, kandan kolay emilebildiği için insuflasyonda en sık tercih edilen gazdır. Hızlıca kan dolaşımına diffüze olup akciğerlerden ekspirasyonla kolaylıkla atılabilir. CO<sub>2</sub>'nin peritoneal emilimi, hiperkarbi ve asidoza yol açarak ventriküler aritmiler

oluşturabilir. Çoğu hastada ılımlı bir asidoz tolere edilir ve hastanın dakika ventilasyon hızı artırılarak hiperkarbi çözümlenebilir. Hiperkarbi oluşmasını engellemek için intraabdominal basınç 15 mmHg' nin altında tutulmalıdır<sup>6,7</sup>. İntraabdominal basınç 20 mmHg' ya kadar tolere edilebilse de daha yüksek basınçlar vena cava inferior kompresyonuna bağlı venöz dönüşü azaltarak ve kardiyak outputu düşürerek hipotansiyona sebep olurlar<sup>5</sup>. Hipotansiyona neden olabilecek diğer sebep de yüksek basınca bağlı peritonun gerilmesi ve vazovagal cevap oluşmasıdır.

Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında pulmoner sistem üzerinde de ciddi etkiler görülebilmektedir. Diyafragmanın, pnömoperitonyum oluşturularak baskılanması sonucu, total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Buna bağlı olarak da CO<sub>2</sub> retansiyonu ve atelektaziler görülebilir. Alveolar ölü sahalar artabilir ve bunun sonucunda ventilasyon perfüzyon bozukluğu oluşabilir.

Laparoskopik kolesistektominin hayatı tehdit eden komplikasyonlarından biri de gaz embolisidir. Açık venöz kanallardan veya intraabdominal basıncın ileri derecede arttığı durumlarda veya periferik vazokonstrüksiyona bağlı olarak gelişen splanknik kan akımının azaldığı durumlarda büyük miktarlarda CO<sub>2</sub> sistemik dolaşıma geçebilir. Böyle durumlarda ani hipotansiyon, aritmiler, siyanoz, akciğer ödemi ve end-tidal CO<sub>2</sub> miktarında artış saptanır. Bu da pulmoner hipertansiyona ve hipoksemiye neden olabilir. Eğer gaz embolisi oluşmuşsa, ilk iş olarak intraabdominal gaz hızlıca boşaltılmalıdır. Hemen ardından hasta sol lateral dekübit pozisyonda ve başı sağ atriumdan daha aşağıda kalacak şekilde tutulur (Durant pozisyonu). Daha sonra santral venöz kateter yardımıyla kalpteki gaz boşaltılmaya çalışılır.

Pnömoperitonyum sırasında alternatif olarak nitroz oksit ve helyum gazları kullanılmıştır. Bunların hiçbiri hiperkarbi ve asidoz yapmaz, ancak CO<sub>2</sub>'ye göre kanda daha az çözünür olması nedeniyle daha fazla gaz embolisi riskine sahiptir<sup>7-9</sup>.

İntraoperatif cerrahi manipulasyonlara bağlı olarak safra yolu hasarı, safra sızıntısı, vasküler hasar, safra kesesi perforasyonu, batında safra taşı kalması, barsak yaralanmaları, solid organ yaralanmaları, batın duvarı kanamaları görülebilmektedir. Bunlara ek olarak, hasta pozisyonuna bağlı

kollarda sinir hasarı ve kotere bağlı ısı yaralanmaları da laparoskopi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar arasındadır.

## **b) Postoperatif Komplikasyonlar**

- 1.Peritonit
- 2.Yara Yeri Enfeksiyonu
- 3.Uzamış Kanama
- 4.İnsizyonel Herni

### **1.2.LAPAROSKOPIK KOLESİSTEKTOMİ VE AĞRI**

Abdominal duvar, üç kas tabakasından oluşur; eksternal oblik, internal oblik, transversus abdominis. Santral abdominal duvar aynı zamanda rektus abdominis kasını da içermektedir. Ağrı bölgesi olan anterolateral karın duvarının innervasyonu T7-L1 arası spinal sinirlerin anterior ramusları ile sağlanmaktadır. Bunlar interkostal sinirleri (T7-T11), subkostal siniri (T12) ve iliohipogastrik ve ilioinguinal sinirleri (L1) içermektedir<sup>10</sup>.

Laparoskopik cerrahi sonrası hastalarda, erken dönemde karın ağrısı, geç dönemde omuz ağrısı görülmektedir. Cerrahi işlem sırasında doku hasarı sonucu bir takım yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Pek çok organ yanma ve kesilmeye karşı duyarsızdır. Buna karşın, içi boş organlarda distansiyon, aşırı düz kas kasılması, gerilme ve yırtılma, içi dolu organlarda kapsülün gerilmesi ve yırtılması, visseral kasın akut anoksemisi, ağrıya yol açan maddelerin birikimi, kimyasal maddelerin doğrudan etkisi, inflamasyon, damar ve ligamanların gerilmesi ve baskısı, bazı dokularda nekroz, ağrıya neden olabilir. Paryetal periton, içi boş organların duvarları ve dolu organların kapsülleri nosiseptif uyaranlara duyarlıdır<sup>11,12</sup>.

CO<sub>2</sub> ile batının şişirilmesi sonucu karın içi basınç artar. Buna bağlı olarak intraabdominal organlar ve diyafram kası bu basınca maruz kalır. Basınç arttıkça dokuların perfüzyonu bozulur, hatta dokularda kısa süreli iskemi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. CO<sub>2</sub> gazı aynı zamanda irritan bir gaz olduğu için dokulardaki nöronları uyarır. Nöronlardan salgılanan P maddesi polimodal mekanoreseptörlerle ağrı olarak algılanır. Diyafram kası ve frenik

sinirin CO<sub>2</sub> gazıyla irritasyonu ve basınca maruz kalması, postoperatif dönemde omuz ağrısı olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>13,14</sup>.

Sonuç olarak laparoskopik kolesistektomilerden sonra ağrı, intraabdominal biriken CO<sub>2</sub> gazının hem iritan etkisi hem de diyafragma bası yapmasına, cerrahi manipulasyona ve trokarların karın duvarına giriş yerlerindeki insizyona bağlı olarak meydana gelmektedir.

### **1.3. AĞRININ TANIMI**

Ağrı kelimesi Latince'de ceza anlamına gelen "*poena*" sözcüğünden gelmektedir. Ağrı, gerçek veya potansiyel doku hasarı nedeni ile ortaya çıkan vital koruyucu bir fonksiyondur. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain=IASP) ağrıyı; "Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim" olarak tanımlamaktadır

### **1.4. AĞRININ SINIFLANDIRILMASI**

#### **1. Kaynaklandığı dokuya göre**

-Somatik Ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanan, iyi lokalize edilen, ani ve keskin başlayan, tanısı kolay olan ağrılardır.

-Visseral Ağrı: Yavaş başlar. Künt ve sızlayıcıdır. Kolik veya kramp tarzındadır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı tarzında ortaya çıkabilir.

-Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan ağrılardır. Yanma tarzında olup ağrıyan bölgede solukluk, üşüme ve trofik değişikliklerden yakınılır. Damar kökenli ağrılar, kompleks rejyonel ağrı sendromu örnek verilebilir.

#### **2. Duyum şekline göre**

-Ani, keskin, batıcı

-Yavaş artan

-Künt, bazen yanıcı

### 3. Etiyopatogenezine göre

-Mekanik

-Enflamatuvar

### 4. Başlama süresine göre

-**Akut ağrı**: Daima nosisepsiyon ile birlikte olup, vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, şiddet ve zaman bakımından yakın ilişki vardır. Nedenleri arasında travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir. Postoperatif ağrı, akut ağrıya en iyi örnektir.

-**Kronik ağrı**: 6 aydan uzun süren, hasta tarafından ağrının yeri karakteri ve zamanı ile ilgili yeterli bilgi verilemeyen, nedeni olan hastalığın ya da hasarın iyileşme sürecinin aşılmasına karşın devam eden ağrıdır.

### 5. Mekanizmalarına Göre

-**Nosiseptif Ağrı**: Deri, kas, bağ dokusu ve iç organlardaki nosiseptörlerin fizyopatolojik olaylarla uyarılmaları sonucunda olan ağrıdır.

-**Nöropatik Ağrı**: Somatosensoryal sistemde uyarı iletimindeki normal şeklin bozulması ile ortaya çıkar. Diyabet ya da sinir kompresyonu sonucunda görülen nöropatiler örnek gösterilebilir.

-**Deafferantasyon Ağrısı**: Somatosensoryal uyarı iletiminin yaralanma sonucu merkezi sinir sistemine akışının kesilmesi ile ortaya çıkar. Fantom ağrılar örnek gösterilebilir.

-**Reaktif Ağrı**: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile algılanılır. Örnek olarak Miyofasiyal ağrılar gösterilebilir.

-**Psikosomatik Ağrı**: "Psikojenik ağrı" olarak da tanımlanır. Anksiyete, depresyon gibi durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır.

## 1.5. POSTOPERATİF AĞRI

Ameliyat sonrası ağrı, cerrahi insizyonla başlayıp doku iyileşmesi süreci boyunca azalarak sona eren akut ağrı çeşididir. Cerrahi insizyon; sempatik sinir sistemini uyararak sistemik nöroendokrin ve lokal inflamatuvar yanıtları tetiklemektedir. İnflamatuvar yanıt; periferik nosiseptörleri etkin hale getirerek uyarının spinal kordun arka boynuzuna ve beyine iletilmesine neden olmaktadır. Cerrahi insizyon ile tetiklenen bu ağrı otonomik, psikolojik ve davranışsal yanıtlarla neden olmaktadır. Vücudun pek çok organını etkileyen bu yanıtlar ameliyat sonrası dönemde en üst seviyeye ulaşmaktadır<sup>15-18</sup>.

## 1.6. AKUT AĞRININ NÖROFİZYOLOJİSİ

Nosisepsiyon doku hasarının oluşturduğu uyarana bağlı olarak nöral yolların aktivasyonu sonucu oluşur. Nosisepsiyon doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık, elektriksel ve kimyasal olaylar serisinin bütünüdür. Nosiseptif ağrı genellikle geçicidir. Klinik olarak nosisepsiyon derecesi doku hasarının bariz bir şekilde varlığı ile anlaşılmaktadır.

Doku hasarı ve enflamasyon periferik nosiseptörleri uyarır. Nosiseptif uyarılar primer afferent lifler aracılığı ile omuriliğe iletilen elektrik uyarılarına dönüştürülerek iletilmektedir. Primer afferent nöronlar omuriliğin dorsal boynuzunda ikincil afferent nöronlar ile sinaps yapar ve kontralateral spinotalamik ve spinoretikular yollar olmak üzere iki ana assendan yolla daha yüksek merkezlerle bağlantı kurar. Serebral korteks ve diğer yüksek merkezlere birden daha fazla projeksiyon vardır. İmpulsların merkezi sinir sisteminde işlenmesi ağrı deneyimine yol açar. Algılanan zararlı stimuluslar ağrının duyuşsal komponentini oluşturur. Spinal kordun dorsal boynuzuna iletilen bu uyarılar burada işlenir ve periaquaduktal gri cevherden inen yollar tarafından modüle edilir. Bu sinyaller ağrı matrisini oluşturan primer ve sekonder duyuşsal korteks, insular korteks, motor korteks ve serebelluma iletilir. Limbik sistem de ağrı matrisinde emosyonel komponenti oluşturmak üzere bağlantılar oluşturur<sup>19</sup>. Nosisepsiyon 4 fizyolojik olayı içerir (Şekil.1).

**1. Transdüksiyon;** Periferik sinirlerde mekanik, kimyasal, sıcak ve soğuk uyarılar şeklindeki değişik enerji formlarının elektrik enerjisine dönüştürülmesi sürecidir. Ağrı sürecinde ise sitokinler, bradikinin, prostaglandinler ve substans

P dâhil olmak üzere inflamatuvar mediatörlerin hasar görmüş ya da enflamasyonlu dokulardan salınması gerçekleşir. Bu uyarılar direkt olarak nosiseptörleri aktive edebildikleri gibi nosiseptörlerin uyarılabilirliklerini artırarak da etki ederler.

**2. Transmisyon;** Bir uyarı ile oluşan elektriksel stimulusun merkezi sinir sistemine iletilmesi olayıdır. Transmisyonun 3 majör komponenti vardır

**a. Periferik sinirler:** Dorsal kök gangliyonundaki sensoryal sinir hücreleri periferden aldıkları uyarıları spinal korddaki ikinci sıra nöronlara iletir. Ciltten uyarıyı alabilen üç tür sinir lifi bulunur. A-Beta ( $A\beta$ ) lifler kalın ve miyelinlidir. Normal koşullarda ağrı iletiminde rol almazlar. C lifleri miyelinsizdir. Uzun süreli yanıcı karakterdeki ağrı C lifleri tarafından iletilir. A-Delta ( $A\delta$ ) lifleri ince miyelinli liflerdir keskin ve sızlama benzeri duyuları taşır.  $A\delta$  ve C lifleri nosiseptörlerden aldıkları uyarıyı iletir. Nosiseptörler soğuk, sıcak, kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt verebilme kapasitesine sahiptir.

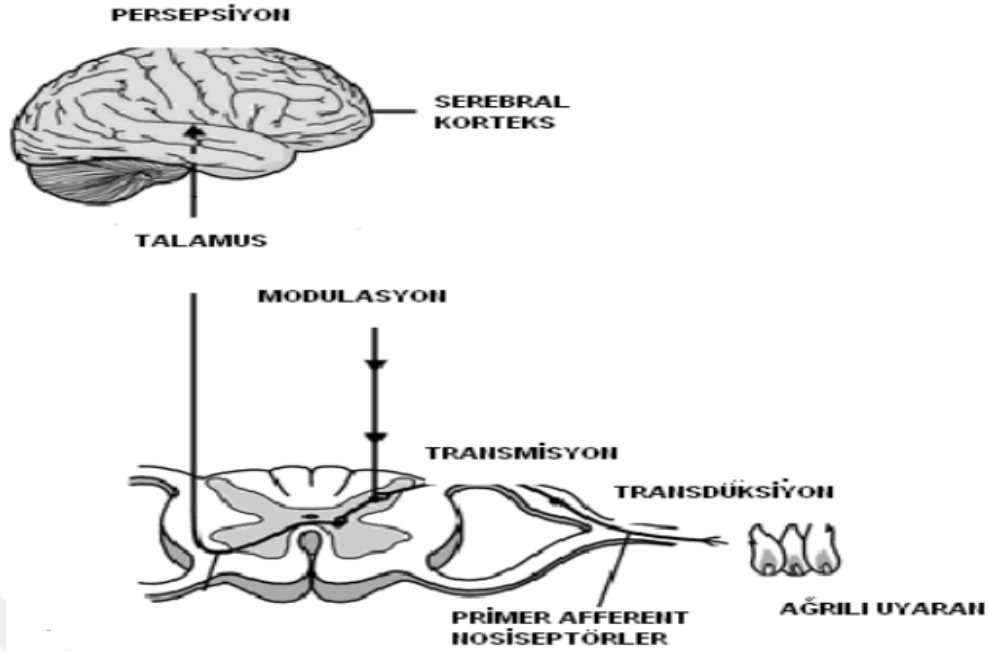
**b. Spinal nöronlar:** Transmisyon ağrının ikinci komponentidir. Bu hücreler talamus, çeşitli beyin sapı ve diensefalik yapılara projeksiyonlar göndererek bağlantı kurar.

**c. Beyin sapı ve diensefalon nöronları:** Transmisyon ağrının üçüncü komponentidir.

Son olarak bu hücreler çeşitli kortikal bölgelere de projeksiyon sunar.

**3. Modülasyon;** Ağrının iletim yolu boyunca değiştirilebilen nöral aktivite sürecidir. Nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle modifiye edildiği aşamadır. Majör modülasyon bölgesi spinal kordun dorsal boynuzunda gerçekleşir. Ağrı modülasyon sistemlerinin aktivasyonu genellikle zararlı uyarıları takiben daha az aktivite ile sonuçlanır. Buna rağmen bazı durumlarda modülasyon ağrı sinyal iletiminin artışı ile sonuçlanabilmektedir.

**4. Persepsiyon;** Bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen, uyarının algılandığı son aşamadır.



**Şekil 1.** Ağrının oluşum şeması

## 1.7. POSTOPERATİF AĞRININ SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Kontrol edilemeyen ağrı, normal stres yanıtı alevlendirip nöroendokrin, solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, renal ve immün sistemde değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler aşağıda yer almaktadır<sup>20,21</sup>.

### 1.7.1. NÖROENDOKRİN SİSTEM

Ağrı nedeniyle nöroendokrin ve metabolik etkiler görülmektedir. Katekolaminler ve adrenokortikotropik hormon (ACTH), antidiüretik hormon (ADH), glukagon ve aldosteron gibi katabolik hormonlar artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonlar azalmaktadır. Bu değişikliklere ek olarak sodyum ve su tutulumu, negatif nitrojen dengesi, hiperglisemi, serbest yağ asitleriyle birlikte keton ve laktat artışı gelişerek yara iyileşmesi gecikmektedir.

### 1.7.2. SOLUNUM SİSTEMİ

Özellikle torakal ve üst abdominal cerrahi sonrasında vital kapasite, tidal volüm, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite ve diyafram fonksiyonlarında azalma olmaktadır. Ağrı nedeni ile öksüremeyen hastada hem sekresyon artışı hem de atelektazinin gelişmesi, ventilasyon / perfüzyon



oranının bozulmasına yol açarak hipoksi ve pnömoni gelişmesini kolaylaştırmaktadır.

### **1.7.3. KARDİOVASKÜLER SİSTEM**

Ciddi ağrı, sempatik sinir sisteminin etkin hale geçmesine bağlı katekolamin salınımını arttırarak sistemik vasküler direnci, kalp yükünü ve miyokardın oksijen tüketimini arttırmaktadır. Ağrının yetersiz tedavisi aritmi, hipertansiyon ve miyokard iskemisine neden olabilmektedir. Ameliyat sonrası dönem için miyokard enfarktüsü riski, erken dönemde geç döneme göre çok daha yüksektir. Bu duruma ek olarak ağrı nedeniyle artan kortizol ve katekolaminler kan viskozitesini, pıhtılaşmayı, fibrinolizisi ve trombosit agregasyonunu arttırarak, derin ven trombozu ve pulmoner emboli riskini arttırmaktadır.

### **1.7.4. GASTROİNTESTİNAL VE ÜRİNER SİSTEM**

Ağrıya bağlı artan katekolaminler, periferik kanlanmanın azalmasına yol açarak gastrointestinal motiliteyi ve splanik dolaşımı azaltmaktadır. Böylece gastrik staz, paralitik ileus, bulantı-kusma ve mesane motilitesinde azalma görülebilmektedir.

### **1.7.5. İMMÜN SİSTEM**

Ağrı granülositoz, kemotaksis, T ve B lenfositlerin fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır. Bu durum enfeksiyona karşı direnci azaltmaktadır.

## **1.8. POSTOPERATİF AĞRILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ağrı algısı ve ağrıya yanıt kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Algılanan ağrı şiddeti, gözlenen doku hasarı derecesi ile doğrudan bağlantılı değildir. Hastayı tüm yönleri ile tanıma ve doğru öykü almayı, sürekli gözlem yapmayı, ağrı değerlendirmesinde uygun yöntemleri kullanmayı gerektirmektedir. Ağrı değerlendirmesinde en güvenilir göstergenin hastanın kendi ağrı ifadesi olmasına karşın, ağrılarını tanımlamada ve anlatmada güçlük çeken hastaların da olacağı unutulmamalıdır. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesini sağlamaya yönelik değişik ölçüm yöntemleri bulunmaktadır.

### 1.8.1. TİP 1 ÖLÇÜMLER

Hastanın objektif olarak değerlendirilmesine yönelik yöntemleri kapsar:

#### 1)Fizyolojik Yöntemler:

Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma

Kardiyovasküler parametrelerde değişme

Solunumsal parametrelerde değişme

#### 2)Nörofarmakolojik yöntemler:

Plazma Beta-Endorfin düzeyinin değerlendirilmesi

Cilt ısısında değişme

#### 3)Nörolojik yöntemler:

Sinir iletim hızı

Uyarılmış yanıtlar

Pozitron Emission Tomografi (PET)

### 1.8.2.TİP 2 ÖLÇÜMLER

Doğrudan ağrının şiddetini ölçmeyi amaçlayan, hastanın kişisel değerlendirme verilerine dayanarak yapılan ölçme yöntemlerini kapsamaktadır.

#### 1.Tek Boyutlu Yöntemler:

Tek boyutlu ölçekler doğrudan ağrı şiddetini ölçmeye yönelik olup, değerlendirmeyi hasta kendisi yapmaktadır. Günümüzde özellikle akut ağrının değerlendirmesinde, ayrıca uygulanan ağrı tedavisinin etkinliğini izlemede kullanılmaktadırlar.

**a) Sayısal Skalalar;** 0 (ağrı yok) - 100 (olabilecek en şiddetli ağrı) arasında hastanın ağrısının şiddetini tanımlayabileceği sayıyı vermesi ile yapılan değerlendirmedir.

**b) Kategori Skalaları (Sözel skalalar);** Ağrı 'yoktan', 'dayanılmaz' dereceye kadar 5 kategoriye ayrılır. Hasta kendi durumuna uygun basamağı seçer

- c) **Visüel Analog Skala (VAS);** Görsel değerlendirme yöntemi olup, başlangıç noktası "0" (ağrısızlık), diğer ucu "100" (dayanılmaz şiddette ağrı) tanımlaması için kullanılan 10 cm'lik bir cetvel mm aralıklarla bölünerek hasta tarafından ağrı şiddetini tanımlamada kullanılmaktadır.

## **2. Çok Boyutlu Yöntemler:**

Tek boyutlu ağrı ölçeklerinin kullanım sınırlılığı ağrının kompleks doğasını yeterince ortaya koyamamasından kaynaklanmaktadır. Bazı araştırmacılar tek boyutlu ölçeklerden kaynaklanan eksikliği gidermek için ağrının değişik yönlerini ortaya koyan çok boyutlu ölçekler geliştirmişlerdir. Ancak çok boyutlu ölçeklerin ağrıyı tüm yönleriyle ele almalarına karşın, tek boyutlu ölçeklere göre ağrı değerlendirmesinin daha uzun sürmesi ve birçoğunun anlaşılmasının güç olması, bu ölçeklerin özellikle akut ağrıda ya da tedavi etkinliğini değerlendirmede ağrı şiddetini ölçmek amacıyla kullanımını sınırlamaktadır.

En çok kullanılan çok boyutlu yöntem Mc Gill Ağrı sorgulaması olup; ağrıyı sensoryal, affektif ve değerlendirme yönünden inceleyen 20 takım soruyu içerir.

## **1.9. POSTOPERATİF AĞRI TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

### **1. İntravenöz uygulama**

Genellikle düşük dozlarda opioidler kullanılır. Postoperatif erken dönemde hızlı analjezi sağlar. Aralıklı uygulamaların neticesinde plazma ilaç konsantrasyonunda dalgalanmalar olabileceği için sürekli infüzyon yöntemi daha etkindir.

### **2. İntramüsküler Uygulama**

Opioid ve non-opioid analjezikler bu yolla kullanılabilir. Ancak intramüsküler yolla düzensiz uygulamalar yapılabileceği için plazma düzeyinde oynamalar olacaktır ve bu durum yeterli analjezinin sağlanamaması ile sonuçlanabilmektedir. Uygulama sırasında analjezinin yavaş oluşması nedeniyle doz aşımı yakından takip edilmelidir.

### **3. Subkutan uygulama**

Subkutan uygulamada; dozaj, ilacın dolaşıma katılma süresi, klinik etkiler ve yan etkiler intramüsküler uygulamada görülenler ile benzerdir. Cilt 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**

Oral alım kısıtlılığı olmayan veya gastrointestinal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalar için seçilecek yöntemdir. Cerrahi işlemden 1–3 gün sonra hasta oral almaya başladığında kullanılabilir. Mide boşalmasındaki gecikme ve ilacın barsaklardan emilememesi nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde önerilmez. Genellikle non-opioidler bu yolla kullanılır.

### **5. Rektal Uygulama**

Oral uygulamaya göre avantajı ilaçların bir kısmı portal sisteme geçmediğinden ilk geçiş metabolizmasına uğramamasıdır. İlacın emilimi bulantı, kusma ve gastrik boşalmanın gecikmesinden etkilenmez. Diklofenak, ibuprofen ve naproksen gibi NSAİ ilaçlar ve morfin ameliyat sonrası analjezik olarak başarılı bir şekilde kullanılabilir.

### **6. Transmukozal Uygulama**

Ülkemizde sadece fentanil bu yolla kullanılmaktadır. Oral transmukozal fentanilin doza bağlı olarak analjezi ve sedasyonda artma oluşturduğu gösterilmiştir. Oral transmukozal fentanil akut ağrıdan daha çok kronik ağrılı hastaların kaçak ağrılarında kullanılmaktadır.

### **7. Nöroaksiyel Uygulama**

Torakal, abdominal ve alt ekstremitelere girişimlerinden sonra başarı ile uygulanan yöntemlerdir.

#### **a) Spinal blok**

Subaraknoid alana girilerek beyin omurilik sıvısına ilaç verilmesi işlemidir. Analjezi ve anestezi oluşturabilir. Genellikle üst ekstremitelere cerrahisi

dışındaki cerrahi operasyonlarda anestezi uygulamaları için uygundur. Ağrı tedavilerinde katater yerleştirilerek yeterli analjezi sağlanabilmektedir. Opioidler, lokal anestezikler ve bazı ko/analjeziklerin uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Akut ağrıdan ziyade kronik ağrı tedavisinde kullanılması daha uygun olacaktır.

### **b) Epidural blok**

Katater yoluyla uygulanan epidural blokta lokal anestezikler veya opioidlerle ya da bunların bir kombinasyonu ile analjezi oluşturulur. Epidural blok; pulmoner fonksiyonun düzeltilmesi, alt ekstremitede kan akımını arttırarak tromboembolik olayların insidansının azaltılması, cerrahiye nöroendokrin stres cevabın azaltılması, miyokardın oksijen gereksiniminin düşürülmesi ve intestinal motilitenin arttırılması gibi çok sayıda avantaj sağlamaktadır.

### **c) Kaudal blok**

Göbek altındaki cerrahi girişimlerde postoperatif analjezi için kullanılan bir tekniktir. Özellikle çocuklarda postoperatif analjezi yöntemi olarak çok sık kullanılmaktadır.

## **8. Transdermal Uygulama**

İlaçların yavaş emilmesine ve serum ilaç konsantrasyonunun uzun bir süre düşmeden kalmasına izin verir. Genel bir kural olarak eğer bir ilaç 10 mg/gün dozun altında tatmin edici terapötik bir potansiyele sahipse ve ciltte irrite edici etkisi yoksa transdermal uygulama için uygundur. Fentanil için hız kontrollü transdermal ilaç uygulama sistemi geliştirilmiştir. Uygulandıktan 8 saat sonra sabit, değişmeyen kan konsantrasyonlarına ulaşılır. Konsantrasyon, sistemin çıkarılmasından sonra, ciltte depolanan fentalinin emiliminin devam etmesinden dolayı yavaş yavaş düşer. Akut ağrıdan daha çok kronik ağrıların tedavisi için daha uygun bir yöntemdir.

### **1.10. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (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<sup>22</sup>.

Cihazlar sürekli düşük doz infüzyonla birlikte aralıklı bolus doz uygulayabildiği gibi sadece hasta istediği zaman doz gönderecek şekilde ayarlanabilmektedir. Cihazdaki bir zaman ayarlayıcı, önceden belirlenen bir süre (lock-out interval) geçmeden ek bir bolus uygulamayı önler.

Tedavi öncesi cihaz ve kullanımı hakkında hasta ve hemşireye temel bilgiler verilmelidir. Hasta kontrollü analjezinin önemli bir avantajı, ağrının algılanması ve analjezik uygulanması arasındaki gecikmeyi azaltabilmesidir.

## **1.11. SİGARA**

### **1.11.1. TANIMI**

Güney Amerika ve Avustralya Kıta'larında endemik bir bitki olarak yetişen tütün, Amerika'nın keşfini takiben önce Avrupa'da sonra tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sigara dumanında gaz ve partikül fazında 4800'ün üzerinde madde tespit edilmiştir<sup>23,24</sup>.

Sigara dumanında her ne kadar 4800'ün üzerinde madde olsa da içlerinde en etkili olanları; nikotin, karbon monoksit ve hidrojen siyaniddir<sup>25</sup>. Tütün yaprağında bulunan alkaloidlerin % 95'i nikotin alkaloididir. Sigara tütününde % 0.5-3 oranında nikotin alkaloidi bulunmaktadır<sup>26</sup>. Tütünün yanması neticesinde nikotin, sigara dumanındaki katran damlacıklarına geçerek inhalasyon ile bronşillere ve alveollere ulaşır ve absorbe olur<sup>27</sup>. Sigara dumanındaki nikotinin absorpsiyon oranı inhalasyonun derinliğine, dumanın hacmine, dumandaki nikotinin yoğunluğuna, sigaranın filtresine ve inhalasyondan sonra nefes tutma süresine bağlıdır<sup>28</sup>. Sigara kullanan kişi, sigara başına ortalama 2–3 µg nikotin almaktadır<sup>29</sup>. Bir sigara içilmesini takiben arteriyel kan nikotin konsantrasyonu 31 ng/mL' den 41 ng/mL' ye ulaşır<sup>30</sup>.

Nikotin üç mekanizmayla etkilerini gerçekleştirir<sup>25</sup>:

1. Gangliyonik geçişte uyarıcı, otonomik gangliyonlarda ise depresyon yapıcı şekilde çift yönlü etki yapar.
2. Kromaffin hücrelerde, adrenal medullada ve nöronlardaki nikotinik 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<sup>31</sup>.

Sigara dumanında % 2-6 oranında CO bulunur. Kandaki Hb'nin CO'ya olan affinitesi O<sub>2</sub>'ye olan affinitesine oranla 200 kat yüksektir. Bu nedenle COHb düzeyi yükselir ve kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi % 10-15 oranında azalır. COHb düzeyi sigara içmeyenlerde % 3'ün altında olmasına rağmen sigara içicilerinde oranı % 15'e kadar çıkmaktadır. COHb, O<sub>2</sub> disosiasyon eğrisini sola kaydırarak Hb'ye affiniteyi artırır.

Sigaranın gerek fiyatı gerekse neden olduğu hastalıklar ve kanserlerin tedavi giderleri hesaba katıldığında toplum için önemli ekonomik zararlara ve iş gücü kaybına neden olarak ülke ekonomisini olumsuz etkilediği görülmektedir<sup>32</sup>.

## **1.11.2. SİGARA İÇMENİN SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ**

### **1.11.2.1. KARDİOVASKÜLER SİSTEM**

Koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, abdominal aort anevrizması ve periferik vasküler hastalıklar gibi aterosklerozun neden olduğu hastalıklar kardiyovasküler hastalıklar olarak adlandırılır. Sigara içimi ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki açıkça tespit edilmiştir<sup>33,34</sup>.

Sigara dumanında bulunan nikotin ve karbonmonoksit kardiyovasküler etkilerde başrol oynamaktadır. Nikotin, adrenal medullada adrenalin salınımını artırarak ve otonomik ganglionları stimüle ederek sempatik tonusu artırır ve tansiyonun yükselmesine neden olur<sup>35</sup>. Nikotin, sempatik sinir sistemini uyararak vazokonstriksiyona yol açmaktadır<sup>25</sup>. Koroner vasküler rezistansın artmasıyla birlikte miyokarda oksijen sunumu azalacaktır<sup>29</sup>. Nitrik oksid (NO) gibi vazodilatör maddelerin serum seviyeleri azalırken, vazokonstriktör bir madde olan Endotelin-I'in (ET-I) serum seviyeleri artmaktadır<sup>36</sup>.

Sigaranın kardiyovasküler etkisinden sorumlu diğer madde karbonmonoksittir. Sigara dumanı %2-6 oranında karbonmonoksit içerir<sup>25</sup>. Sigara kullananlarda karboksihemoglobin oranı %2-15 iken; sigara içmeyenlerde %0.3-1.6 arasında tespit edilmiştir<sup>37</sup>. Karbonmonoksitin hemoglobine affinitesi oksijenden 200 kat fazla olduğu için dokuların oksijen kullanımını %25 oranında azalmaktadır<sup>29</sup>. Sonuçta oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sola kaymakta ve oksijenin Hb'den ayrılması zorlaşmaktadır. Bu durum doku oksijenizasyonunu bozmaktadır. CO ayrıca sitokrom oksidaz gibi kardiyak kaslardaki mitokondrial enzimlere bağlanarak oksijen transport kaskadını inaktif hale getirir; intrasellüler oksijen transportunu ve kullanımını bozar

### 1.11.2.2. SOLUNUM SİSTEMİ

Sigara, hava yollarında goblet hücre sayısında artış, siliya sayısında ve aktivitesinde azalma, mukus sekresyonunda ve viskozitesinde artış ve alveolar makrofajların yapısında bozulma sonucunda trakeabronşial klirensin bozulmasına neden olur<sup>38</sup>. Bu durum da sık solunum yolu enfeksiyonu gelişmesine yol açmaktadır. Sigara kullananların %25'inde kronik bronşit gelişmektedir<sup>39</sup>.

Sigara akciğer dokusunda elastaz enzim artışına neden olurken diğer taraftan da elastaz gibi proteolitik enzimleri inhibe eden  $\alpha$ 1-antitripsini inaktif hale getirerek amfizem gelişimine zemin hazırlamaktadır<sup>40</sup>.

Sigara kullanımıyla oluşan inflamasyon hava yollarında kalıcı anatomik değişikliklere yol açmaktadır. Solunum yollarında inflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak küçük havayollarında daralmalar meydana gelir. Bu durum da fonksiyonel rezidüel kapasite, kompliyans, akım hızı, difüzyon kapasitesi ve sürfaktan miktarında azalmaya neden olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığıyla sonuçlanmaktadır<sup>36</sup>.

Genç erişkin dönemde sigara içimi akciğer gelişimini yavaşlatarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gelişimine zemin hazırlarken, erişkin dönemlerde sigara kullanımı, akciğer fonksiyonlarının stabil kaldığı plato safhasını kısaltarak akciğer fonksiyonlarında hızla azalmaya neden olmaktadır<sup>41</sup>.

Sigaranın astımla ilişkisi yaşamın her döneminde devam eder. Sigara, astımın gelişmesinde ve şiddetinin artmasında tetik çeken faktörler arasındadır<sup>42</sup>.

Karboksihemoglobin düzeyleri sigara kullananlarda %15 artar<sup>43</sup>.

Sigara dumanında bulunan serbest radikaller alt solunum yollarında oksidan oluşmasına neden olur<sup>44</sup>. Sigara dumanında fazla miktarda bulunan azot oksitler alt solunum yollarında NO konsantrasyonunu artırmasına karşın içeriğindeki serbest radikallerle reaksiyona girerek kuvvetli oksidanlar olan, peroksinitrit ve peroksinitröz asit gibi maddelerin oluşumuna neden olmaktadır<sup>45</sup>. Bunların neticesinde sigara kullananların ekspiryum havasında NO seviyesinin azaldığı, sigarayı bıraktıktan sonra ise nitrik oksit seviyesinin arttığı görülmüştür<sup>46</sup>.



Sigaranın bırakılmasını takiben siliyer aktivitenin iyileşmesi 4–6 günde başlar<sup>47</sup>. Mukus üretimi 6 hafta sonra normale döner<sup>37</sup>. Trakeobronşiyal klirens ise 3 ayda eski haline döner<sup>29</sup>.

### **1.11.2.3. HEMOSTATİK SİSTEM**

Nikotin, trombositlerin aktivasyonunu, agregasyonun ve damar duvarına adhezyonunu artırır. Arteriyel tromboemboli riski artmaktadır.

Derin ven trombozu (DVT) insidansı ise sigara kullanımıyla artmaz<sup>38</sup>. Ancak bir takım çalışmalarda sigara içmeyenlerle karşılaştırılmış ve sigara içmeyenlerde DVT insidansının azaldığı bildirilmiştir<sup>48,49</sup>.

Nikotin; plazma fibrinojeni, lökosit ile trombosit sayılarını, kan viskozitesi ve hematokrit oranını da yükseltir<sup>29</sup>.

### **1.11.2.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM**

Sigara gastrik volümü ve gastrik sekresyonların pH'nı etkilememektedir<sup>50</sup>. Gastroözefageal sfinkter fonksiyonunu bozarak reflü oluşumuna ve beraberinde pulmoner aspirasyon riskinde artışa yol açmaktadır<sup>29</sup>. Sigara ile H<sub>2</sub>-reseptör antagonistlerinin etkileri azaltmakta bu nedenle peptik ülser tedavisi için yüksek dozda H<sub>2</sub>-reseptör antagonistlerine ihtiyaç duyulmaktadır<sup>51</sup>.

### **1.11.2.5. NÖROENDOKRİN SİSTEM**

Sigara kullanan kişilerin sigaraya ara vermesi durumunda 24 saat içinde, nikotin alma isteği, öfke, endişe, yoğunlaşma güçlüğü, huzursuzluk, azalmış kalp hızı, artmış iştah gibi durumlar gözlenebilir<sup>25</sup>.

Nikotinin, dolaşımında katekolaminler, antidiüretik hormon, ACTH, prolaktin, gonadotropin, seviyelerini artırdığına inanılmaktadır<sup>52</sup>. ADH salınımının artması dilüsyonel hiponatremiye neden olabilir<sup>53</sup>.

Kadınlarda sigara içiminin osteoporoz risk faktörlerinde artışa eşlik ettiği gösterilmiştir. Sigara içme, sıklıkla da vertebral, ön kol ve kalça kemiği kırıkları için risk faktörü olarak tanımlanmıştır<sup>54</sup>.

Sigaranın antiöstrojen etkisi mevcuttur. Tütündeki nikotin androstenodion veya testosterondan östrojen meydana gelmesinde sorumlu aromataz enzimi inhibisyonu ile östrojen oluşumunu inhibe eder<sup>55</sup>. Sigara kullanan kadınlarda libido azalması, erkeklerde impotans gözlenmiştir<sup>56</sup>.

### 1.11.3. SİGARA VE KANSER

Sigara tüm kanserlerin üçte birinden sorumludurlar. Akciğer, larinks, orofarinks, özofagus, mide, pankreas, böbrek ve üreter, mesane, serviks, kolon kanserine ve akut myeloid lösemiye neden olurlar.

Akciğer kanseri, gelişmiş ülkelere benzer şekilde Türkiye'de de kanserden ölümlerde birinci sırada bulunmaktadır. Akciğer kanserlerinin nedeni %90 sıklıkla sigaradır. Sigara içmeyenlere göre akciğer kanserinden ölme riski sigara kullanan erkeklerde 23, kadınlarda ise 13 kat daha yüksektir<sup>57</sup>. Her 30 saniyede bir, dünyada bir kişi akciğer kanserinden ölmektedir<sup>58</sup>.

### 1.11.4. SİGARA VE ANESTEZİ

Sigara kullananlarda anestezi süresince bronkospazm, laringospazm, reentübasyon, aspirasyon, hipoventilasyon, hipoksemi görülme riskinin arttığı görülmüştür<sup>39</sup>.

Yapılan bir çalışmada PaCO<sub>2</sub>-EtCO<sub>2</sub> farkının (parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı- end tidal karbondioksit) sigara kullananlarda daha fazla olduğu bulunmuştur<sup>59</sup>.

Kapanma volümünde, alveole-arteryel oksijen farkında, karbon monoksit miktarında artış ve doku oksijenlenmesindeki bozulma nedeniyle sigara kullananlarda postoperatif dönemde, özellikle de genel anesteziyi takiben hipoksemi sık görülmektedir.

COHb miktarı %6'nın üzerine çıktığı zaman koroner arter hastalığı bulunan hastalarda anestezi altında ventriküler aritmiler görülebilmektedir<sup>29</sup>. Sigara içiminin anestezi öncesinde 12–24 saat süreyle kesilmesi, COHb düzeylerinin normale yakın değerlere düşmesi için yeterlidir. Ancak mukosilyer fonksiyonun normalleşmesi için 2–3 hafta sigara içilmemesi gerekmektedir<sup>60</sup>.

Sigaranın postoperatif bulantı ve kusmayı engellediği bilinmektedir<sup>61-64</sup>. Bunun sebebi ise sigaranın karaciğer sitokrom enzimlerinden CYP2E1 enzimleriyle volatil ajanların metabolizmasını arttırması ve sigaranın içerdiği maddelerin antiemetik özelliklerinin gösterilmiş olmasıdır<sup>64,65</sup>.

### 1.11.5. SİGARA VE AĞRI

Santral ve periferik nikotinik asetilkolin reseptörlerindeki uyarılmalar nikotinin analjezik etkilerinden sorumlu bulunmuştur<sup>66,67</sup>. Postoperatif ağrı

açısından hastanede yatış süresince sigarayı bırakan kronik sigara içicilerinin, sigara içmeyenlere göre daha fazla analjezik tükettikleri tespit edilmiştir<sup>68-71</sup>. Sigaranın ani olarak bırakılması postoperatif dönemde ağrı eşiğini düşürmektedir.

Sigara içimi akut ağrıyı azaltırken kronik ağrıyı arttırmaktadır. Sigara içicileri kronik ağrı bozuklukları açısından riskli sınıfta bulunmaktadır<sup>72-83</sup>. Kronik ağrı bakımından sigara kullananlarda daha yüksek ağrı skorları bulunmakta, günlük fonksiyonları daha büyük oranda etkilenmektedir<sup>84-88</sup>. Sigara; osteoporoz ve spinal dejeneratif disk hastalıklarına yatkınlık, nAChR upregulasyonu, stres hormonlarının down regülasyonu, yasadışı madde kullanımına yatkınlık, depresyon gibi durumlara neden olduğu için kronik ağrıyı arttırdığı düşünülmektedir.

Sigara bazı analjezik ilaçların metabolizmasını değiştirirken bazılarını da etkilememektedir. Fentanyl, fenilbutazon ve pentazosinin metabolizması sigara kullananlarda daha yüksektir<sup>89,90</sup>. Morfin ve meperidin ise metabolizmasını değiştirmedeği görülmüştür<sup>89</sup>. Yine kodein ve parasetamolun metabolizmasında da bir değişiklik gözlenmemiştir.

## 1.12. NİKOTİNİK ASETİLKOLİN RESEPTÖRLERİ

Nikotin, farmakolojik etkilerini hedef hücreler üzerinde bulunan nAChR ailesindeki iyon kanallarıyla etkileşerek gösterir<sup>91</sup>.

Nikotin reseptörleri santral sinir sistemi, otonomik gangliyonlar ve nöromüsküler kavşakta bulunur. Nöronal ve nöromüsküler tip olarak 2'ye ayrılır. Bu nAChR'lerinin  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  ve  $\epsilon$  gibi formları bulunmaktadır<sup>92</sup>.  $\alpha$  ve  $\beta$  ünitelerinden oluşturduğu heteromik reseptörler olduğu gibi sadece  $\alpha$  ünitelerinden oluşan homomerik reseptörler de bulunmaktadır.

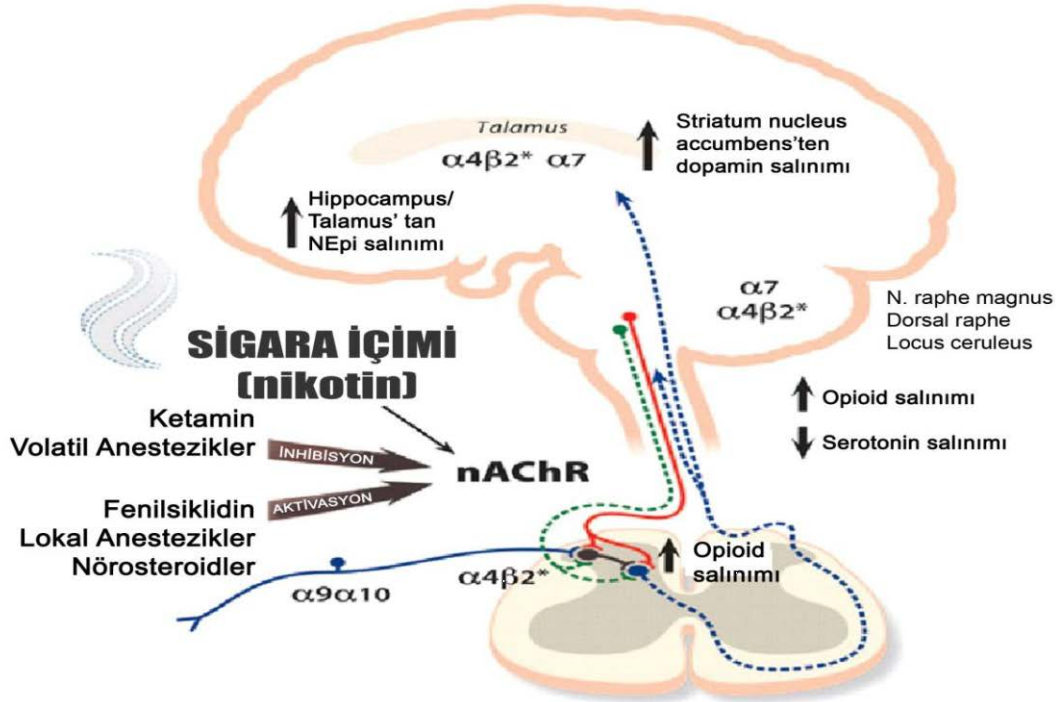
nAChR'lerin asetilkolin (ACh) veya nikotine bağlanabilmesi için iki farklı bağlanma bölgesi vardır. Nikotin, asetil kolin reseptörlerini aktive etmede daha güçlüdür ve daha uzun süre etkini gösterir.

İnsan beyinde bol bulunan alt reseptörler  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$  ve  $\alpha 7$  (homomerik) dir. İçlerinde  $\alpha 4\beta 2$  insan beyinde diğerlerine kıyasla daha fazla bulunan reseptör tipidir ve nikotin bağımlılığında anahtar rolü oynadığı düşünülmektedir.

nAChR ailesi santral ve periferik sinir sisteminde yaygın dağılım gösterirler<sup>91</sup>. Nikotin reseptörlerinin çeşitliliği sonucu bir çok sistemde farklı klinik bulgular meydana gelir. Bunlar koroner vazospazm, mide asit salgısının ve barsak motilitesinin artması, iştahta azalma gibi durumlardır.

Nikotin kendi reseptörlerini aktive ederek depolarize eder ve dopamin, serotonin, asetilkolin, glutamat, noradrenalin, opioid peptidlerin salıverilmesine neden olur. SSS'de ağrıdan sorumlu reseptörler homomerik  $\alpha 7$  ve heteromerik  $\alpha 4\beta 2$ 'dir<sup>93-95</sup>.  $\alpha 4\beta 2$  ağrı duyusunun transmisyonu ve modülasyonu ile ilgili beyin bölgelerinde bulunur.  $\alpha 9\alpha 10$  nAChR ise MSS'de bulunmaz dorsal kök gangliyonunda, lökositlerde, vestibular ve koklear hücrelerde bulunur (Şekil 2)<sup>96-98</sup>.

Nöronal nAChR'lerinin modülatör ve inhibitörleri vardır. Nörosteroidler, lokal anestezikler ve fensiklidin nAChR'lerini aktive ederken, volatil anestezik ve ketamin de inhibe eder<sup>99,100</sup>.



**Şekil 2:** Nikotinin analjezik etkisi. Anestezik maddeler nAChR fonksiyonunu aktive veya inhibe eder. nAChR lerinin supraspinal ve spinal aktivasyonu opioid, dopamin ve norepinefrin (NEpi) salınımıyla sonuçlanır. İnen fasilitör ağrı yolunu (yeşil) azaltmış, inen inhibitör ağrı yolunu arttırmış ve sonuçta ağrı duyusunun transmisyonu azaltılmış olur.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul onayı (ME KAEK 2018/158) alındıktan sonra son bir yıl içinde Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından uygulanmış laparoskopik kolesistektomi operasyonları arşivden tarandı. 18 yaş üzerinde, anestezi risk skorlamasında ASA I-III olan ve elektif şartlarda opere edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Acil cerrahi uygulanacak olan hastalar, anestezi risk skorlaması ASA IV ve üzeri olanlar, 18 yaş altı hastalar, ilaç veya alkol bağımlılığı olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Dahil edilme dışlanma kriterlerine uyan 100 vaka çalışmaya alındı.

Retrospektif olarak planlanan çalışmada laparoskopik kolesistektomi operasyonuna alınan sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda postoperatif 24 saatlik analjezik gereksinimleri karşılaştırıldı. Hastalar 3 gruba ayrıldı. Grup I (n=24) sigara kullanan grup; günde en az 10 adet sigara tüketen, en az 1 yıldır içen, operasyondan 1 hafta öncesine kadar sigara kullanmaya devam eden, grup II (n=62) sigara kullanmayan grup; daha önce sigara kullanmamış, grup III (n=14) sigarayı bırakmış grup; sigara kullanmış olup en az 6 aydan beri sigara kullanmayan grup olarak belirlendi.

Hasta bilgi kayıt sisteminin taramasında olguların anestezi fişlerinde kayıtlı olan; cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar, nabız, oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>), non-invaziv kan basıncı ve vücut ısısı bulguları kaydedildi.

Kliniğimizde laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanmış hastalara postoperatif analjezi açısından rutin olarak parasetamol ve HKA ile meperidin verilmektedir. HKA ile meperidin uygulanırken infüzyon dozu 10 mg/s olarak ayarlanmaktadır. Hastanın ağrısı infüzyon dozu ile geçmediği durumda yine hastanın isteği ile cihaz tek bir bolus meperidin dozu uygulamaktadır. Bolus meperidin dozu her bir istekte 10 mg olarak belirlenmiştir. Hastanın ardışık iki istek dozu uygulaması arasında 30 dakika kilit süresi ayarlanmaktadır. Hastaların saatlik ve toplam meperidin tüketim miktarları ağrı formlarına kaydedilmektedir. Hastaların postoperatif 0, 6, 12 ve 24. saatlerde opioid tüketim miktarı açısından değerlendirildiği ağrı formları hasta bilgi kayıt sisteminden tarandı ve bulgular kaydedildi.

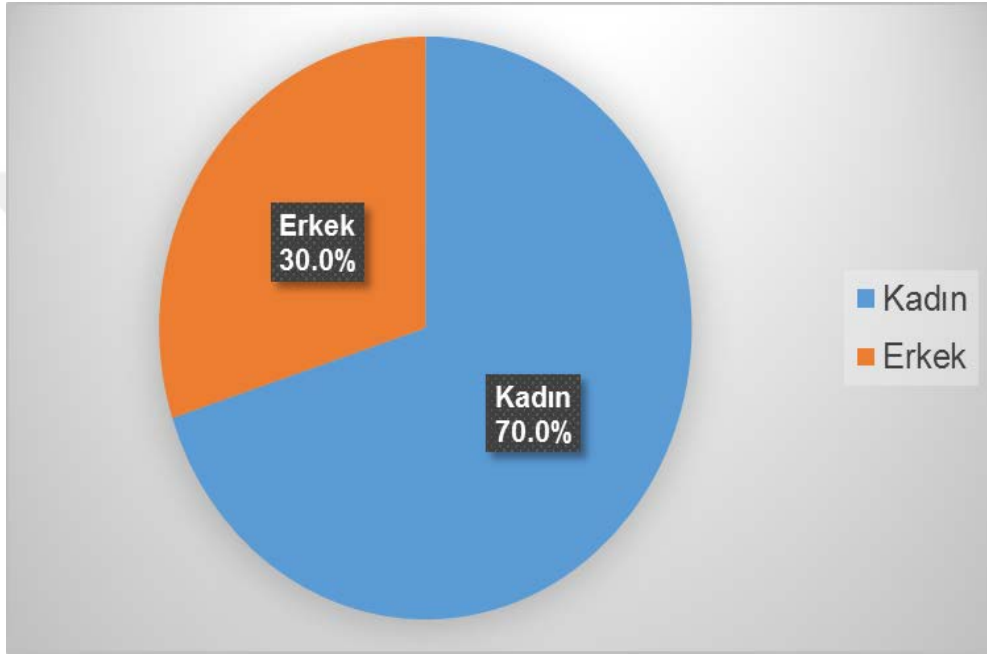
Kliniğimizde hastaların postoperatif VAS skorları değerlendirilmekte ve ağrı formlarına kaydedilmektedir. İlk değerlendirme postanestezi bakım ünitesinde yapılmaktadır. Postoperatif 6, 12 ve 24. saatlerdeki değerlendirmeler ise cerrahi servislerde yapılmaktadır. Değerlendirmede hastaların ağrıları hafif (VAS 1 ve 2), orta (VAS 3 ve 4), şiddetli (VAS 5 ve 6), çok şiddetli (VAS 7 ve 8), dayanılmaz (VAS 9 ve 10) olarak 5 kategoriye ayrılmaktadır. Hastaların postoperatif 0, 6, 12 ve 24. saatlerde VAS skorlarının değerlendirildiği ağrı formları hasta bilgi kayıt sisteminden tarandı ve bulgular kaydedildi.

### **İstatistiksel analiz**

Araştırmadan elde edilen veriler bilgisayara girildi ve kalite kontrolü yapıldıktan sonra istatistiksel analiz yapıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, standart sapma kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Normal dağılım kontrolü Kolmogorov-Smirnov Testi ile yapıldı. İkili grup karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U Testi, çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Korelasyonun gücünü değerlendirmek için; “ $r= 0.00 - 0.24$ ” ise zayıf, “ $r= 0.25 - 0.49$ ” ise orta, “ $r= 0.50 - 0.74$ ” ise güçlü, “ $r= 0.75 - 1.00$ ” ise çok güçlü kesim noktaları kullanıldı Kategorik değişkenlerin kategorik değişkenlerle karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare Testi kullanıldı. Tüm istatistik karşılaştırmalar için istatistik önem seviyesi  $p<0.05$  olarak alındı.

## BULGULAR

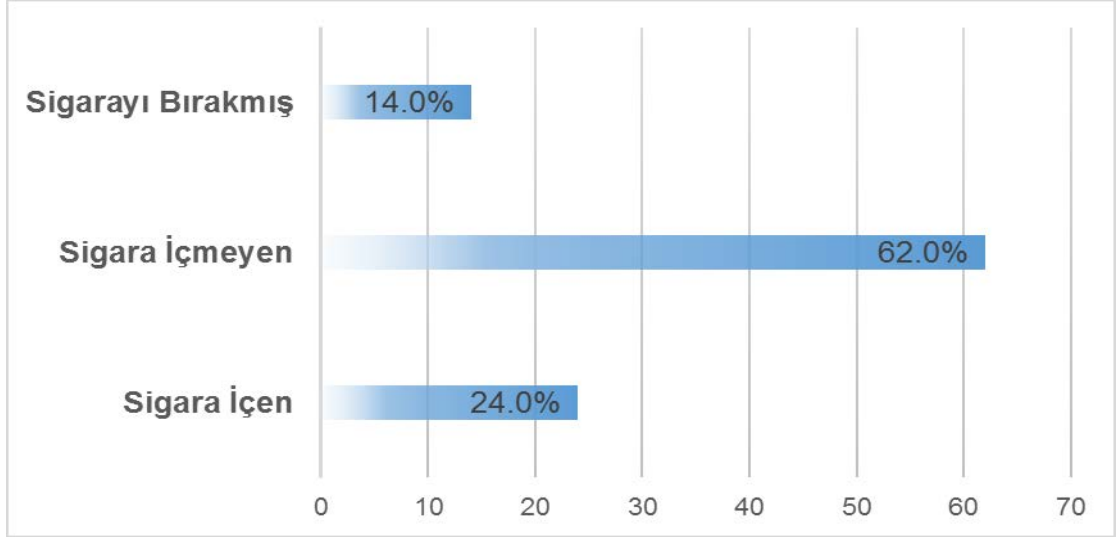
Çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından Mayıs 2017 – Mayıs 2018 tarihleri arasında laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan 100 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 30'u (n=30) erkek ve % 70'i (n=70) kadın idi (Şekil 3).



**Şekil 3.** Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $53.84 \pm 13.52$  yıl idi. Hastaların ASA Skorlarının dağılımı değerlendirildiğinde; 42'sinin (%42.0) ASA I, 48'inin (%48.0) ASA II ve 10'unun (%10.0) ASA III olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 19'unun (%19.0) Tip 2 Diyabetes mellitus (DM) hastası olduğu tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %24'ünün (24) sigara kullandığı, %62'sinin (62) sigara kullanmadığı ve %14'ünün (14) sigara içmeyi bıraktığı belirlendi (Şekil 4).



**Şekil 4.** Hastaların sigara kullanma durumları

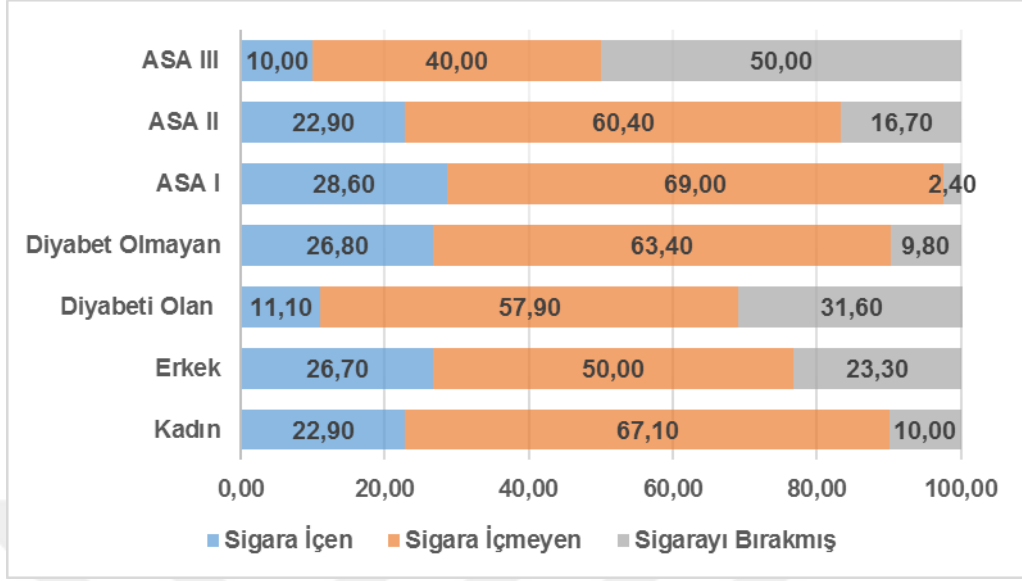
Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde kadınların %22.9'unun (n=16), erkeklerin %26.7'sinin (n=8), diyabetik olanların %11.8'inin (n=2), ASA Skoru I olanların %28.6'sının (n=12), ASA Skoru II olanların %22.9'unun (n=11), ASA Skoru III olanların %10.0'unun (n=1) sigara içtiği ve sigara kullananların yaş ortalamasının  $45.24 \pm 11.47$  olduğu belirlenmiştir (Tablo 1, Şekil 5).

**Tablo 1.** Sigara kullanma durumunun demografik veriler ve ASA skorlarına göre dağılımı

Değişkenler		Sigara İçme Durumu					
		İçen		İçmeyen		Bırakmış	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	16	22.9	47	67.1	7	10.0
	Erkek	8	26.7	15	50.0	7	23.3
Diyabet	Hayır	22	26.8	51	63.4	8	9.8
	Evet	2	11.1	11	57.9	6	31.6
ASA Skoru	I	12	28.6	29	69.0	1	2.4
	II	11	22.9	29	60.4	8	16.7
	III	1	10.0	4	40.0	5	50.0
		<b>Ort±Ss</b>		<b>Ort±Ss</b>		<b>Ort±Ss</b>	
Yaş		45.24±11.47		57.79±11.97		56.27±13.34	



**Şekil 5.** Sigara kullanma durumlarının demografik veriler ve ASA skorlarına göre dağılımı



Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları ile opioid kullanımları arasında negatif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon olduğu ancak bu korelasyonun istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı ( $r=-0.165$ ,  $p=0.102$ ). Çalışmaya dahil edilen hastaların opioid kullanımı ile cinsiyet ve diyabet arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; erkeklerde ve diyabetik hastalarda opioid kullanımının daha fazla olduğu ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ( $p=0.259$ ,  $p=0.206$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastaların opioid kullanımı ile cinsiyet ve diyabet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Değişkenler	Opioid kullanımı (Ort ± Ss)	z	P
Cinsiyet			
Kadın	302±36.06	-1.128	0.259 <sup>†</sup>
Erkek	305±24.17		
Diyabet			
Evet	309.47±6.94	-1.264	0.206 <sup>†</sup>
Hayır	301.48±3.71		

<sup>†</sup> Mann Whitney U Testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların VAS skorları diyabetes mellitus varlığına göre değerlendirildiğinde 6., 12. ve 24. saatlerde diyabetik hastalarda, 0. saatte ise diyabetik olmayan hastalarda VAS skorunun daha yüksek olduğu ancak iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hastaların DM varlığı ve VAS skorlarının saatlere göre karşılaştırılması

Değişken	Diyabetik		z	p	
	Hayır	Evet			
VAS Skoru	0. saat	5.30±0.10	5.26±0.18	-0.155	0.87 <sup>†</sup>
	6. saat	3.12±0.11	3.26±0.20	-0.809	0.41 <sup>†</sup>
	12. saat	1.89±0.09	2.11±0.21	-0.881	0.37 <sup>†</sup>
	24. saat	0.86±0.08	0.89±0.16	-0.210	0.83 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Mann Whitney U Testi

Hastaların SpO<sub>2</sub>, KAH ve vücut ısısı değişkenleri ile sigara kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (sırasıyla p=0.192, p=0.799, p=0.652). Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri incelendiğinde ise grup I'in düşük, grup II'nin ise yüksek değerlere sahip olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi (sırasıyla p=0.003, p=0.020) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hastaların vital bulguları ile sigara kullanma durumlarının değerlendirilmesi

Değişkenler	Sigara kullanma durumu			z	p
	Kullanan	Kullanmayan	Bırakmış		
SpO <sub>2</sub>	98.71±0.25	98.07±0.50	98.97±0.14	3.303	0.192 <sup>†</sup>
KAH	71.63±1.31	70.21±2.45	71.32±2.45	0.449	0.799 <sup>†</sup>
Sistolik TA	126.83±5.49	150.00±4.62	135.76±1.89	11.912	<b>0.003</b> <sup>†</sup>
Diyastolik TA	78.88±2.32	88.57±2.74	80.65±1.39	7.873	<b>0.020</b> <sup>†</sup>
Vücut ısısı	36.49±0.005	36.49±0.007	36.48±0.009	0.856	0.652 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Kruskal Wallis Testi

Hastaların VAS skorları ile sigara kullanma durumları karşılaştırıldığında; VAS skorlarının 0. Saatte; grup I'in grup II ve grup III'e göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ). 6., 12. ve 24. saatte ise; grup II'nin VAS skorlarının grup III'e göre daha yüksek, grup I'e göre ise daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ).

Hastaların HKA kullanım ihtiyacı ile sigara içme durumları karşılaştırıldığında; HKA ile istek doz sayısının 0. saatte grup II'de grup III'e göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p=0.04$ ). Hastaların 6. ve 24. saatte HKA ile istek doz sayısının grup II'de grup III'e göre daha yüksek grup I'e göre ise daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Yapılan karşılaştırmada hastaların 12. saatteki HKA istek doz sayısının grup II'de grup III'e göre daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** VAS ve HKA kullanım ihtiyacı ile sigara içme durumunun karşılaştırılması

Değişkenler		Sigara içme durumu			z	p
		İçen	İçmeyen	Bırakmış		
VAS Skoru	0. saat	6.21±0.13	5.14±0.20	4.97±0.10	34.621	<0.001 <sup>†</sup>
	6. saat	4.17±0.16	3.50±0.17	2.68±0.09	40.621	<0.001 <sup>†</sup>
	12. saat	2.63±0.14	2.50±0.22	1.53±0.07	37.309	<0.001 <sup>†</sup>
	24. saat	1.50±0.13	1.29±0.22	0.53±0.06	33.296	<0.001 <sup>†</sup>
HKA doz istek sayısı	0. saat	1.08±0.05	1.21±0.11	1.02±0.02	6.064	0.04 <sup>†</sup>
	6. saat	3.46±0.33	3.21±0.35	1.87±0.07	36.029	<0.001 <sup>†</sup>
	12. saat	3.13±0.29	2.07±0.24	1.37±0.09	35.755	<0.001 <sup>†</sup>
	24. saat	1.79±0.24	1.50±0.25	0.40±0.06	37.981	<0.001 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Kruskal Wallis Testi

Hastaların parasetamol ihtiyaçları ile sigara kullanma durumları karşılaştırıldığında; ek analjezik ihtiyacının 12. saatte grup III'de yüksek, grup II'de ise düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ). Hastaların 24. saatte ek analjezik ihtiyacının grup I'de yüksek, grup III'de düşük olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Ek analjezik ihtiyaçları ile sigara kullanma durumunun karşılaştırılması

Değişken	Sigara içme durumu						$\chi^2$	p	
	Ek Analjezik İhtiyacı	Kullanan		Kullanmayan		Bırakmış			
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı			%
0 saat	Yok	22	27.5	11	13.8	47	58.8	3.155	0.25 <sup>†</sup>
	Var	2	10.0	3	15.0	15	75.0		
6 saat	Yok	1	20.0	0	0	4	80.0	-	-
	Var	23	24.2	14	14.7	58	61.1		
12 saat	Yok	2	5.3	2	5.3	34	89.5	22.193	<0.001 <sup>†</sup>
	Var	22	35.5	12	19.3	28	45.2		
24 saat	Yok	6	8.3	8	11.1	58	80.6	42.814	<0.001 <sup>†</sup>
	Var	18	64.3	6	21.4	4	14.3		

<sup>†</sup> Kruskal Wallis Testi

Hastaların toplam opioid ihtiyacı ile sigara kullanma durumu karşılaştırıldığında; grup II'nin toplam opioid ihtiyacının grup I'e göre daha düşük, grup III'e göre ise daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ( $p<0.001$ ) (Tablo 7).

Hastaların toplam opioid ihtiyacı ile sigara kullanma durumlarının post-hoc analizi yapıldığında grup I'in opioid ihtiyacının grup II'ye göre daha yüksek, grup II'nin opioid ihtiyacının da grup III'e göre daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 7.** Toplam opioid ihtiyacı ile sigara içme durumunun karşılaştırılması

Değişken	Sigara içme durumu			z	p
	Grup I	Grup II	Grup III		
<b>Opioid</b>	334.58±7.89	321.43±7.83	286.61±2.05	44.38	<0.001 <sup>†</sup>

<sup>†</sup>Kruskal Wallis Testi



## TARTIŞMA

Çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre, postoperatif 24 saatlik dönemde, grup II'de meperidin tüketimi grup I'e oranla daha az iken, grup III'e göre daha fazla bulunmuştur.

Literatürde aynı sonuçların elde edildiği farklı çalışmalar bulunmaktadır. Creekmore ve ark.'nın 89 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada koroner arter bypass grefti uygulanan hastaları sigara kullanan (n=20) ve kullanmayan (n=69) olarak 2 gruba ayırarak hastaların postoperatif 48 saatlik morfin tüketimlerini hesaplamışlar ve sigara kullananların, kullanmayanlara göre daha fazla opioid tükettiklerini göstermişlerdir<sup>71</sup>. Weingarten ve ark.'nın 414 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada hastaları sigara kullananlar (n=69), kullanmayı bırakanlar (n=207) ve hiç kullanmayanlar (n=138) olarak 3 gruba ayırmışlar ve postoperatif 48 saatlik morfin tüketiminin sigara kullanan grupta daha fazla olduğunu bulmuşlardır<sup>101</sup>. Kim ve ark.'nın distal gastrektomi uygulanan 236 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaları sigara kullanan (n:117) ve kullanmayan (n:119) olarak 2 gruba ayırmışlar ve postoperatif 48 saatlik opioid tüketiminin sigara kullananlarda daha fazla olduğunu bulmuşlardır<sup>102</sup>. Woodside ve ark.'nın pelvik operasyon geçiren 171 kadından oluşan hasta grubunda yaptıkları retrospektif çalışmada hastaları sigara kullanan, sigarayı bırakan, sigara kullanmayan grup olarak 3 ayrı gruba ayırmışlar. Postoperatif 12 saatlik opioid tüketiminin sigara kullanan grupta daha fazla olduğunu bulmuşlardır<sup>68</sup>. Etcheson ve ark.'nın total kalça artroplastisi olan 248 kişilik hasta grubunda yaptıkları retrospektif çalışmada hastaları sigara kullananlar (n:124) ve kullanmayan (n:124) olarak 2 gruba ayırmışlardır. Postoperatif 48 saatlik morfin tüketiminin sigara kullananlarda daha fazla olduğunu bulmuşlardır<sup>103</sup>. Steinmiller ve ark.'nın diz ve kalça cerrahisi geçirecek 26 kişilik hasta grubunda yaptıkları prospektif çalışmada, postoperatif 24 saatlik dönemde sigara kullananların daha fazla analjezik tükettikleri saptanmıştır<sup>104</sup>.

Peroperatif dönemde sigaradan yoksun bırakılan sigara kullanıcılarının neden daha fazla postoperatif analjezik tükettiklerinin fizyolojik temeli bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, nikotinden yoksun bırakılmış sigara kullanıcılarının ağrı eşiklerinin, düşük voltajlı elektrik veya donma derecesindeki suya maruziyetinde, sigara kullanmaya devam edenlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>69,70,105</sup>. Bu durum birkaç nedene bağlı olabilir. Bunlardan

biri, nikotinin kesilmesine bağlı ortaya çıkan uykusuzluk ve anksiyete gibi çekilme semptomlarıdır ve bu semptomlar opioid uygulaması ile hafifletilebilir.

Diğer olası bir sebep ise, sigara kullanımının opioid metabolizmasını indüklemesidir. Sigaranın karaciğer sitokrom enzimlerinden CYP1A2 izoenzimini indüklediği ve bu nedenle teofilin gibi bazı ilaçların metabolizmasını arttırdığı bilinmektedir<sup>106</sup>. Ancak hem bizim yaptığımız çalışmada hem de yukarda bahsedilen çalışmalarda bildirilen opioidlerin hiçbiri CYP1A2 tarafından metabolize edilmemektedir. Çalışmamızda kullanılan meperidin CYP2D6 tarafından metabolize edilmektedir<sup>107</sup>. Yani bu olasılık bulgumuzu desteklememektedir.

Sigara kullananların ağrılarını kontrol altına almak için daha fazla opioide gereksinim duyulabilir. Ekzojen uygulanan opioidler ve endojen  $\beta$ -endorfinler opioid reseptörlerine bağlanarak ağrıyı hafifletebilir. Ekzojen opioidlerle  $\beta$ -endorfinleri kapsayan endojen opioidler arasındaki çapraz tolerans hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir<sup>108-112</sup>. Nikotin içeren sigara kullanıldıktan sonra plazma beta endorfinlerinin seviyesindeki artış olmaktadır<sup>52,113</sup>. Sigara kullananlarda plazma  $\beta$ -endorfin düzeyleri yüksek olduğu için endojen ve ekzojen opioidlere karşı farmakolojik tolerans gelişebilir. Opioidlere karşı tolerans gelişmesi postoperatif ağrı kontrolü için daha yüksek oranda opioid gereksinimiyle sonuçlanır.

Çalışmamızda, postoperatif 0, 6, 12 ve 24. saatlerde değerlendirilen VAS değerlerinin, grup I'in grup II'ye, grup II'nin de grup III'e göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sigara ve ağrı duyarlılığı hakkında yapılmış çeşitli fizyofarmakolojik çalışmalarda nikotinin ağrı duyarlılığını azalttığı tespit edilmiştir<sup>1,2,114,115</sup>. Nikotin, supraspinal ve spinal nAChR'lerini uyararak opioid salınmasını sağlar ve böylece analjezik özelliklerini gösterir. Flood ve ark'nın uterin operasyon uygulanan sigara kullanmayan 20 hastada yaptıkları prospektif, randomize kontrollü çalışmada, anestezi indüksiyonundan hemen önce bir grup hastaya nazal spreyle 3 mg nikotin uygulanmış, diğer gruba ise plasebo uygulanmıştır. Nikotin uygulanan hastaların postoperatif 24 saatlik dönemde VAS skorları daha düşük bulunmuş ve plasebo grubundan daha az opioid tükettikleri tespit edilmiştir<sup>116</sup>. Bunun aksine, bazı çalışmalarda nikotin uygulamasının postoperatif ağrıyı etkilemediği saptanmıştır. Turan ve ark. abdominal histerektomi operasyonuna alınan 85 kadın hastada (%61'i kronik

sigara kullanan) yaptıkları plasebo (n:42) ve transdermal nikotin (n:43) uygulanan grubun oluşturduğu çalışmada, genel anestezi indüksiyonundan 1 saat önce nikotin bandı yapıştırmışlar ve nikotin grubunda postoperatif ağrının azalmadığını bildirmişlerdir<sup>117</sup>. Yine Olson ve ark.'nın, abdominal ve pelvik operasyon uygulanan 28 kişilik sigara kullanan, kontrol ve nikotin grubundan oluşan çalışmalarında indüksiyondan önce transdermal nikotin yapıştırmışlar ve nikotin grubunda postoperatif opioid tüketiminin azalmadığını bulmuşlardır<sup>118</sup>. Yukarıdaki çalışmalarda sigara kullanmayan hasta grubuna preoperatif nikotin uygulandığında postoperatif ağrının daha az olduğu saptanırken, sigara kullanan hastalara nikotin uygulandığında postoperatif ağrıyı azaltmadığı görülmüştür. Bu durum; klinik ortamda yapılan çalışmalarda nikotinin antinositif etkilerinin olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, sigara kullananlarda reseptör desensitizasyonu gelişmiş olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda grup l'de hastaların yaş ortalaması daha düşük bulunmuş ancak yaş ile opioid kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında bir çok çalışmada tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi sigara kullananların yaş ortalaması diğer gruplardan daha düşük saptanmıştır<sup>71,101,119</sup>. Yine Woodside ve ark.'nın tütün kullanımının kadın hastalarda pelvik cerrahi sonrası opioid gereksinimi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında kullanılan opioid miktarı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır<sup>68</sup>.

Çalışmamızda postoperatif opioid kullanımının erkek cinsiyette daha fazla olduğu (erkek/kadın: %26,7 / %22,9) gözlenmiş olup, cinsiyet ile opioid kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ağrı ve analjezik gereksinimi ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde, kadınlarda hem ağrının hem analjezik gereksiniminin daha az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>120,121</sup>. Ancak bazı çalışmalarda aksine, kadınların ağrıya daha az toleransı olduğu saptanmıştır<sup>122,123</sup>. Creekmore ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da, cinsiyet ile analjezi gereksinimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır<sup>71</sup>.

Hastaların vital bulguları ile sigara kullanma durumları değerlendirildiğinde; SpO<sub>2</sub>, KAH ve vücut ısısı değişkenleri ile sigara kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerine bakıldığında ise en düşük



değerlerin grup I'de, en yüksek değerlerin de grup II'de olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Nikotinin kardiyovasküler sistemde düşük dozlarda, parasempatik gangliyonları aktive etmesine bağlı olarak hipotansif etki gösterdiği bilinmektedir<sup>124</sup>. Marco ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, sigara kullanımı ile vital bulgular arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır<sup>125</sup>. Çalışmamızdan elde edilen bu bulgu, çalışma öncesi öngörülmekte idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %19'unda Tip 2 Diyabet bulunmaktaydı. Bu durumun diyabetik nöropatiye bağlı olarak hastalarda postoperatif ağrı ve analjezik tüketimini etkileyebileceği düşünülmekteydi. Ancak hastaların opioid kullanımı ile diyabet arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Yine hastaların VAS skorları diyabet hastalığı varlığına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Chiang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sigara kullanan, kullanmayan ve sigara kullanmayı bırakmış gruplar arasında DM açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>119</sup>. Creekmore ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında DM açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>71</sup>.

Çalışmamızda sigara kullananlarda peroperatif dönemde sigaranın bırakılması ile birlikte çekilme semptomlarının ve endojen-ekzojen opioidler arasındaki çapraz toleransın etkisiyle daha yüksek VAS skorları ve daha fazla postoperatif analjezik ajan ihtiyacı olduğu gözlemlenmiştir.

## SONUÇ

Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre:

- Sigara kullanımı ile postoperatif ağrının şiddeti ve analjezik ajan ihtiyacı arasındaki ilişki açıktır.
- Preoperatif dönemde nikotin uygulamasının ağruyu azalttığı gösterilse de kliniğimizde peroperatif dönemde sigara kullanımının kesilmesinin, nikotin yoksunluğuna bağlı hiperaljezi bulgularına yol açtığı saptanmıştır.
- Cinsiyet, yaş gibi demografik özelliklerle analjezik ajan tüketimi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.
- Sağlık alışanlarının özellikle preoperatif sigara tüketimi durdurulan sigara kullanıcılarının postoperatif artan analjezik ajan gereksinimlerinin farkında olmaları ve postoperatif analjezi prosedürlerini buna göre düzenlemeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Perkins KA, Grobe JE, Stiller RL, et al. Effects of nicotine on thermal pain detection in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1994;2:95.
2. Jamner LD, Girdler SS, Shapiro D, Jarvik ME. Pain inhibition, nicotine, and gender. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1998;6:96.
3. Filipi C, Fitzgibbons R, Salerno G. Historical review: diagnostic laparoscopy to laparoscopic cholecystectomy and beyond. *Surgical Laparoscopy* by Karl A. Zucker, editor. St. Louis. Quality Medical Publishing; 1991.
4. Bora S, Saydam S, Özman İ, Füzün M, Gülay H, Soylu M. Laparoskopik kolesistektominin ilk 6 aylık sonuçları. *Klin Den Cer Derg* 1993;1:213-5.
5. Chui P, Gin T, Oh T. Anaesthesia for laparoscopic general surgery. *Anaesthesia and intensive care* 1993;21:163-71.
6. Koivusalo A-M, Kellokumpu I, Scheinin M, Tikkanen I, Makisalo H, Lindgren L. A comparison of gasless mechanical and conventional carbon dioxide pneumoperitoneum methods for laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia & Analgesia* 1998;86:153-8.
7. Carter S, Jones D. Complications of laparoscopic surgery. Missouri: Quality Medical Publishing; 1997.
8. Corwin C. Pneumoperitoneum. Scott: The Sages Manuel. Department of Surgery, University of Iowa Hospitals and Clinic; 1999.
9. Hanley ES. Anaesthesia for Laparoscopic Surgery. *The Surgical Clinics of North America* 1992;72:1013-9.
10. Netter FH. Back and spinal cord. New Jersey, USA: The Ciba-Geigy Corporation; 1989.
11. Spielman FJ, Hulka JF, Ostheimer GW, Mueller RA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of local analgesia for laparoscopic tubal ligations. *American journal of obstetrics and gynecology* 1983;146:821-4.
12. Pasquolucci A, Contardo R, Donbrai U. The effect of intraperitoneal local analgesics, analgesic requirement after laparoscopic cholecystectomy. *Laparoendosc Surg* 1992;94:405-12.
13. Way LW. Changing therapy for gallstones diseases. *The New England Journal of Medicine* 1990;323:1273-4.
14. Perissot J, Collect DR. Gallstones. *Endoscopy* 1985;2:373-4.
15. Anestezi Uygulama Klavuzları/Post Operatif Ağrı Tedavisi 2006. (Accessed 02.03.2013 2013 at <http://www.tard.org.tr/kilavuz/7.pdf> 54 )
16. Erdine S. Ağrının Taksonomonisi. 3 ed. İstanbul: Nobel tıp kitapevi; 2007.
17. Düzel V. Hemşire ve Hastaların Postoperatif Ağrı Değerlendirmelerinin Karşılaştırılması. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi Adana 2008.
18. Ashburn M, Caplan R, Carr D, et al. American Society of Anesthesiologist Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2004;100:1573-81.
19. Bromley L, Brandner B. Acute pain: Oxford University Press; 2010.
20. Erdine S. Ağrı. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007.
21. Güneş Y, Işık G. Postoperatif ağrı tedavisinde siklooksijenaz-2 inhibitörleri. 2004.
22. Erdine S. Postoperatif Ağrı Tedavisi. İstanbul: Alemdar Ofset; 2000.
23. Severson R, Snook M, Arrendale R, Chortyk O. Gas chromatographic quantitation of polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco smoke. *Analytical chemistry* 1976;48:1866-72.

24. Schumacher JN, Green CR, Best FW, Newell MP. Smoke composition. An extensive investigation of the water-soluble portion of cigarette smoke. *Journal of agricultural and food chemistry* 1977;25:310-20.
25. Özyardımcı N, Azkan N, Uzunca G. Sigara ve Sağlık. *Bursa* 2002;3-30.
26. Kayaalp SO, Güven H. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti.; 2002.
27. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *New England journal of medicine* 1988;319:1318-30.
28. Herning RI, Jones RT, Benowitz NL, Mines AH. How a cigarette is smoked determines blood nicotine levels. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1983;33:84-90.
29. Rodrigo C. The effects of cigarette smoking on anesthesia. *Anesthesia progress* 2000;47:143.
30. Kesim Y, Tür A. Sigaranın farmakolojik etkileri: Logos Yayıncılık; 2004.
31. Fielding JE. Smoking: health effects and control. *New England journal of medicine* 1985;313:555-61.
32. Lesmes GR, Donofrio KH. Passive smoking: the medical and economic issues. *The American journal of medicine* 1992;93:S38-S42.
33. Carstensen JM, Pershagen G, Eklund G. Mortality in relation to cigarette and pipe smoking: 16 years' observation of 25,000 Swedish men. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1987;41:166-72.
34. US Department of Education and Welfare: The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Cardiovascular Disease. Rocville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Office of Smoking and Health. DHHS.
35. Yıldız L, Kılıç H. Sigaranın klinik ve biyokimyasal etkileri. *Türkiye Linker Journal of Medical Sciences* 2000;20:306-12.
36. Li JS, 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. *Pediatric pulmonology* 1999;27:5-13.
37. WHO. Environmental Tobacco Smoke. Second ed 2000.
38. Pearce A, Jones R. Smoking and anesthesia: preoperative abstinence and perioperative morbidity. *Anesthesiology* 1984;61:576-84.
39. Schwilk B, Bothner U, Schraac S, Georgieff M. Perioperative respiratory events in smokers and nonsmokers undergoing general anaesthesia. *Acta anaesthesiologica scandinavica* 1997;41:348-55.
40. Harfenist EJ, Murray KR. Plasma proteins, immunoglobulins, clotting factors 1990.
41. Aytemur ZA, Akçay Ş, Elbek O. Tütün ve Tütün Kontrolü. İstanbul: Türk Toraks Derneği yayınları; 2010.
42. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. 1 ed: İstanbul Tıp Kitabevi; 2010.
43. Castleden CM, Cole PV. Variation in carboxihaemoglobin levels in smokers. *British Medical Journal* 1974;4:736-8.
44. Charlton A. Children and passive smoking. *The Journal of family practice* 1994;38:267-77.
45. Chambers D, Tunnicliffe W, Ayres J. Acute inhalation of cigarette smoke increases lower respiratory tract nitric oxide concentrations. *Thorax* 1998;53:677-9.
46. Verleden GM, Dupont LJ, Verpeut AC, Demedts MG. The effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide in mild steroid-naive asthmatics. *Chest* 1999;116:59-64.
47. Egan TD, Wong K. Perioperative smoking cessation and anesthesia: a review. *Journal of clinical anesthesia* 1992;4:63-72.
48. Handley AJ, Teather D. Influence of smoking on deep vein thrombosis after myocardial infarction. *Br Med J* 1974;3:230-1.

49. Clayton J, Anderson J, McNicol G. Effect of cigarette smoking on subsequent postoperative thromboembolic disease in gynaecological patients. *British medical journal* 1978;2:402.
50. 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. *Environmental Health Perspectives* 2000;108:1079-83.
51. Nak SG. Sigara ve gastrointestinal sistem. *Sigara ve Sağlık Bursa*2002:216–38.
52. Seyler Jr LE, Pomerleau OF, Fertig JB, Hunt D, Parker K. Pituitary hormone response to cigarette smoking. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1986;24:159-62.
53. Chin W, Cooper DS, Crapo L, Avruch J. Water intoxication caused by smoking in a compulsive water drinker. *Clinical Research* 1976;24.
54. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *New England Journal of Medicine* 1994;330:387-92.
55. Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertility and sterility* 1986;46:232-6.
56. Valette H, Bottlaender M, Dollé F, Coulon C, Ottaviani M, Syrota A. Long-lasting occupancy of central nicotinic acetylcholine receptors after smoking: a PET study in monkeys. *Journal of neurochemistry* 2003;84:105-11.
57. WHO. Tobacco or Health: A Global Status Report. 2010; Geneva.
58. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical oncology* 2006;24:2137-50.
59. Fletcher R. Smoking, age and the arterial-end-tidal PCO<sub>2</sub> difference during anaesthesia and controlled ventilation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1987;31:355-6.
60. Cengiz M, Perçin B, Özyardımcı N. Sigara ve periferik damar hastalıkları. *Sigara ve Sağlık Bursa*2002:336–45.
61. Chimbira W, Sweeney B. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2000;55:540-4.
62. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesthesia and analgesia* 1994;78:7-16.
63. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997;52:443-9.
64. Hough M, Sweeney B. The influence of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1998;53:932-3.
65. Sweeney B. Editorial II: Why does smoking protect against PONV? : Oxford University Press; 2002.
66. Marubio LM, del Mar Arroyo-Jimenez M, Cordero-Erausquin M, et al. Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature* 1999;398:805.
67. Rao TS, Correa LD, Reid RT, Lloyd GK. Evaluation of anti-nociceptive effects of neuronal nicotinic acetylcholine receptor (NACHR) ligands in the rat tail-flick assay. *Neuropharmacology* 1996;35:393-405.
68. Woodside Jr JR. Female smokers have increased postoperative narcotic requirements. *Journal of addictive diseases* 2000;19:1-10.
69. Fertig JB, Pomerleau OF, Sanders B. Nicotine-produced antinociception in minimally deprived smokers and ex-smokers. *Addictive behaviors* 1986;11:239-48.
70. Pomerleau OF, Turk DC, Fertig JB. The effects of cigarette smoking on pain and anxiety. *Addictive behaviors* 1984;9:265-71.
71. Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ. Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Annals of Pharmacotherapy* 2004;38:949-53.

72. Andersson H, Ejlertsson G, Leden I. Widespread musculoskeletal chronic pain associated with smoking. An epidemiological study in a general rural population. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine* 1998;30:185-91.
73. Eriksen W, Natvig B, Rutle O, Bruusgaard D. Smoking and the functional status of young adults. *Scandinavian journal of primary health care* 1999;17:174-9.
74. Scott SC, Goldberg MS, Mayo NE, Stock SR, Poitras B. The association between cigarette smoking and back pain in adults. *Spine* 1999;24:1090-8.
75. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO. Are lifestyle-factors in adolescence predictors for adult low back pain? A cross-sectional and prospective study of young twins. *BMC musculoskeletal disorders* 2006;7:27.
76. Kaila-Kangas L, Leino-Arjas P, Riihimäki H, Luukkonen R, Kirjonen J. Smoking and overweight as predictors of hospitalization for back disorders. *Spine* 2003;28:1860-8.
77. Mattila VM, Saarni L, Parkkari J, Koivusilta L, Rimpelä A. Predictors of low back pain hospitalization—a prospective follow-up of 57,408 adolescents. *Pain* 2008;139:209-17.
78. Mikkonen P, Leino-Arjas P, Remes J, Zitting P, Taimela S, Karppinen J. Is smoking a risk factor for low back pain in adolescents?: A prospective cohort study. *Spine* 2008;33:527-32.
79. Miranda H, Viikari-Juntura E, Martikainen R, Takala E-P, Riihimäki H. Individual factors, occupational loading, and physical exercise as predictors of sciatic pain. *Spine* 2002;27:1102-8.
80. Miranda H, Viikari-Juntura E, Punnett L, Riihimäki H. Occupational loading, health behavior and sleep disturbance as predictors of low-back pain. *Scandinavian journal of work, environment & health* 2008;34:411.
81. Mustard C, Kalcevich C, Frank J, Boyle M. Childhood and early adult predictors of risk of incident back pain: Ontario Child Health Study 2001 follow-up. *American journal of epidemiology* 2005;162:779-86.
82. Palmer KT, Syddall H, Cooper C, Coggon D. Smoking and musculoskeletal disorders: findings from a British national survey. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62:33-6.
83. Power C, Frank J, Hertzman C, Schierhout G, Li L. Predictors of low back pain onset in a prospective British study. *American Journal of Public Health* 2001;91:1671-8.
84. John U, Hanke M, Meyer C, Völzke H, Baumeister SE, Alte D. Tobacco smoking in relation to pain in a national general population survey. *Preventive medicine* 2006;43:477-81.
85. Vogt MT, Hanscom B, Lauerman WC, Kang JD. Influence of smoking on the health status of spinal patients: the National Spine Network database. *Spine* 2002;27:313-9.
86. Hooten WM, Townsend CO, Bruce BK, et al. Effects of smoking status on immediate treatment outcomes of multidisciplinary pain rehabilitation. *Pain medicine* 2009;10:347-55.
87. Weingarten TN, Moeschler SM, Ptaszynski AE, Hooten WM, Beebe TJ, Warner DO. An assessment of the association between smoking status, pain intensity, and functional interference in patients with chronic pain. *Pain physician* 2008;11:643-53.
88. Weingarten TN, Podduturu VR, Hooten WM, Thompson JM, Luedtke CA, Oh TH. Impact of tobacco use in patients presenting to a multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia. *The Clinical journal of pain* 2009;25:39-43.
89. 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.
90. Stanley TH, de Lange S. The effect of population habits on side effects and narcotic requirements during high-dose fentanyl anaesthesia. *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 1984;31:368-76.

91. Taly A, Corringer P-J, Guedin D, Lestage P, Changeux J-P. Nicotinic receptors: allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nature reviews Drug discovery* 2009;8:733.
92. Gotti C, Clementi F. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Progress in neurobiology* 2004;74:363-96.
93. Couturier S, Bertrand D, Matter J-M, et al. A neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit ( $\alpha 7$ ) is developmentally regulated and forms a homo-oligomeric channel blocked by  $\alpha$ -BTX. *Neuron* 1990;5:847-56.
94. Whiting PJ, Lindstrom JM. Purification and characterization of a nicotinic acetylcholine receptor from chick brain. *Biochemistry* 1986;25:2082-93.
95. Nashmi R, Lester HA. CNS localization of neuronal nicotinic receptors. *The Journal of Molecular Neuroscience* 2006;30:181-4.
96. Elgoyhen AB, Vetter DE, Katz E, Rothlin CV, Heinemann SF, Boulter J.  $\alpha 10$ : a determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory hair cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001;98:3501-6.
97. Lips K, Pfeil U, Kummer W. Coexpression of  $\alpha 9$  and  $\alpha 10$  nicotinic acetylcholine receptors in rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2002;115:1-5.
98. Peng H, Ferris RL, Matthews T, Hiel H, Lopez-Albaitero A, Lustig LR. Characterization of the human nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha ( $\alpha$ ) 9 (CHRNA9) and alpha ( $\alpha$ ) 10 (CHRNA10) in lymphocytes. *Life sciences* 2004;76:263-80.
99. Pereira EF, Hilmas C, Santos MD, Alkondon M, Maelicke A, Albuquerque EX. Unconventional ligands and modulators of nicotinic receptors. *Journal of neurobiology* 2002;53:479-500.
100. Tassonyi E, Charpentier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D. The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia. *Brain research bulletin* 2002;57:133-50.
101. Weingarten TN, Erie EA, Shi Y, Schroeder DR, Abel MD, Warner DO. Influence of tobacco use on postoperative opiate analgesia requirements in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Signa vitae: journal for intensive care and emergency medicine* 2011;6:72-7.
102. Kim DH, Park JY, Karm M-H, et al. Smoking May Increase Postoperative Opioid Consumption in Patients Who Underwent Distal Gastrectomy With Gastroduodenostomy for Early Stomach Cancer. *The Clinical journal of pain* 2017;33:905-11.
103. Etcheson JI, Gwam CU, George NE, et al. Opiate Pain Medication Consumption in Cigarette Smokers following Total Hip Arthroplasty. *Joints* 2018;6:157-60.
104. Steinmiller CL, Diederichs C, Roehrs TA, Hyde-Nolan M, Roth T, Greenwald MK. Postsurgical patient-controlled opioid self-administration is greater in hospitalized abstinent smokers than nonsmokers. *Journal of Opioid Management* 2012;8:227-35.
105. Silverstein B. Cigarette smoking, nicotine addiction, and relaxation. *Journal of Personality and Social Psychology* 1982;42:946-50.
106. Schein JR. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Annals of Pharmacotherapy* 1995;29:1139-48.
107. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 1998;18:84-112.
108. Sivam SP, Ho K. Analgesic cross-tolerance between morphine and opioid peptides. *Psychopharmacology* 1984;84:64-5.
109. Koo A, Wong T. Cross tolerance between morphine and  $\beta$ -endorphin in the in vivo vasodilating effect in the hamster cheek pouch. *Life sciences* 1983;32:475-7.

110. Szkely J, Rónai A, Dunai-Kovacs Z, Miglecz E, Bajusz S, Graf L. Cross tolerance between morphine and beta-endorphin in vivo. *Life sciences* 1977;20:1259-64.
111. Christie MJ, Trisdikoon P, Chesher GB. Tolerance and cross tolerance with morphine resulting from physiological release of endogenous opiates. *Life sciences* 1982;31:839-45.
112. Puig MM, Gascón P, Musacchio J. Endorphin release: cross tolerance to morphine. *European journal of pharmacology* 1977;45:205.
113. Pomerleau OF, Fertig JB, Seyler LE, Jaffe J. Neuroendocrine reactivity to nicotine in smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;81:61-7.
114. Pomerleau O. Nicotine as a psychoactive drug: anxiety and pain reduction. *Psychopharmacol Bull* 1986;22:865-9.
115. Rau H, Schweizer R, Zhuang P, et al. Cigarette smoking, blood lipids, and baroreceptor-modulated nociception. *Psychopharmacology* 1993;110:337-41.
116. Flood P, Daniel D. Intranasal nicotine for postoperative pain treatment. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2004;101:1417-21.
117. Turan A, White PF, Koyuncu O, Karamanliodlu B, Kaya G, Apfel CC. Transdermal nicotine patch failed to improve postoperative pain management. *Anesthesia & Analgesia* 2008;107:1011-7.
118. Olson LC, Hong D, Conell-Price JS, Cheng S, Flood P. A transdermal nicotine patch is not effective for postoperative pain management in smokers: a pilot dose-ranging study. *Anesthesia & Analgesia* 2009;109:1987-91.
119. Chiang HL, Chia YY, Lin HS, Chen CH. The Implications of Tobacco Smoking on Acute Postoperative Pain: A Prospective Observational Study. *Pain research & management* 2016;2016:9432493.
120. Joels CS, Mostafa G, Matthews BD, et al. Factors affecting intravenous analgesic requirements after colectomy. *Journal of the American College of Surgeons* 2003;197:780-5.
121. Chia YY, Chow LH, Hung CC, Liu K, Ger LP, Wang PN. Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2002;49:249-55.
122. Keogh E, Hatton K, Ellery D. Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women. *Pain* 2000;85:225-30.
123. Morin C, Lund JP, Villarroel T, Clokie CM, Feine JS. Differences between the sexes in post-surgical pain. *Pain* 2000;85:79-85.
124. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet (London, England)* 2001;357:1929-32.
125. Marco AP, Greenwald MK, Higgins MS. A preliminary study of 24-hour post-cesarean patient controlled analgesia: postoperative pain reports and morphine requests/utilization are greater in abstaining smokers than non-smokers. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2005;11:Cr255-61.



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ASA</b>	:American Society of Anesthesiologists
<b>VAS</b>	:Visual Analog Skala
<b>HKA</b>	:Hasta Kontrollü Analjezi
<b>NAchR</b>	:Nikotinik Asetilkolin Reseptörü
<b>CO<sub>2</sub></b>	:Karbondioksit
<b>IASP</b>	:İnternational Association for the Study of Pain
<b>α</b>	:alfa
<b>β</b>	:beta
<b>γ</b>	:gama
<b>δ</b>	:delta
<b>ε</b>	:epsilon
<b>ACTH</b>	:Adrenokortikotropik Hormon
<b>ADH</b>	:Antidiüretik Hormon
<b>PET</b>	:Pozitron Emission Tomografi
<b>µg</b>	:Mikrogram
<b>ng</b>	:Nanogram
<b>mL</b>	:Mililitre
<b>MSS</b>	:Merkezi Sinir Sistemi
<b>CO</b>	:Karbonmonoksit
<b>O<sub>2</sub></b>	:Oksijen
<b>COHb</b>	:Karboksihemoglobin
<b>Hb</b>	:Hemoglobin
<b>NO</b>	:Nitrikoksit
<b>ET-1</b>	:Endotelin-1
<b>KOAH</b>	:Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>DVT</b>	:Derin Ven Trombozu
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	:Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
<b>EtCO<sub>2</sub></b>	:End-tidal Karbondioksit
<b>NEpi</b>	:Norepinefrin
<b>N<sub>2</sub>O</b>	:Azot Protoksit
<b>sPO<sub>2</sub></b>	:Oksijen Saturasyonu

**DM** :Diabetes Mellitus  
**KAH** :Kalp Atım Hızı  
**TA** :Tansiyon  
**CABG** :Koroner Arter Bypass Grefti



## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
Şekil 1. Ağrının oluşum şeması	16
Şekil 2. Nikotinin analjezik etkisi	28
Şekil 3. Hastaların cinsiyete göre dağılımı	31
Şekil 4. Hastaların sigara kullanma durumları	32
Şekil 5. Sigara kullanma durumlarının demografik veriler ve ASA skorlarına göre dağılım	33



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> (Sigara kullanma durumunun demografik veriler ve ASA skorlarına göre dağılımı)	32
<b>Tablo 2.</b> (Hastaların opioid kullanımı ile cinsiyet ve diyabet arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi)	33
<b>Tablo 3.</b> (Hastaların DM varlığı ve VAS skorlarının saatlere göre karşılaştırılması)	34
<b>Tablo 4.</b> (Hastaların vital bulguları ile sigara kullanma durumlarının değerlendirilmesi)	34
<b>Tablo 5.</b> (VAS ve HKA kullanım ihtiyacı ile sigara içme durumunun karşılaştırılması)	35
<b>Tablo 6.</b> (Ek analjezik ihtiyaçları ile sigara kullanma durumunun karşılaştırılması)	36
<b>Tablo 7.</b> (Toplam opioid ihtiyacı ile sigara içme durumunun karşılaştırılması)	37

## EKLER

### EK-1 Etik Kurul İzni



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 78017789/050.01.04/ *E. 70925*  
Konu : Etik Kurul

13/04/2018

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ashnur SAGÜN  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yapılması tasarlanan "Laparoskopik Kolesistektomi Operasyonu Uygulanan Hastalarda Sigara Tüketiminin Postoperatif Opioid Gereksinimi Üzerine Etkisi" adlı araştırmaya ilişkin 12/04/2018 tarihli ve 2018/158 sayılı Kurul Kararı ile Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz/rica ederim.

*(Signature)*  
Prof. Dr. Bahar TUNÇTAN  
Kurul Başkanı

#### EKLER:

- 1- Kurulun 12/04/2018 tarihli ve 2018/158 sayılı kararı (1 sayfa)
- 2- Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 sayfa)

Adres : MEÜ Çiftlikköy Kampüsü 33343 Yenişehir / MERSİN Ayrıntılı bilgi için irtibat:  
Tel : 03243610001-4417 Fax :  
e-posta : Elektronik Ağ : [www.mersin.edu.tr](http://www.mersin.edu.tr)



MEÜ.İD.FR-001/03

Sayfa 1/1

Yayın Tarihi : 22 / 11 / 2013