



**T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AÇIK ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ UYGULANAN
HASTALARDAKİ İDRAR KOTİNİN SEVİYESİNİN
POSTOPERATİF AKUT VE KRONİK AĞRIYA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sümeyra GÖKDEMİR

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doçent Dr. Onur KOYUNCU

**HATAY
2019**

T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

AÇIK ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ UYGULANAN
HASTALARDAKİ İDRAR KOTİNİN SEVİYESİNİN
POSTOPERATİF AKUT VE KRONİK AĞRIYA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sümeyra GÖKDEMİR

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doçent Dr. Onur KOYUNCU

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**Tez Adı: AÇIK ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ UYGULANAN
HASTALARDAKİ İDRAR KOTİNİN SEVİYESİNİN
POSTOPERATİF AKUT ve KRONİK AĞRIYA ETKİSİNİ
ARAŞTIRMAK.**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Sümeyra GÖKDEMİR

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf Önlü
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Buket Çağla Özbakış Akkurt
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doçent Dr. Onur Koyuncu
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doçent Dr. Onur Koyuncu
2. Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Azizoglu
3. Dr. Öğretim Üyesi Senem Urfalı

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR DİZİNİ	v
V. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
VI. SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
VII. TEŞEKKÜR	viii
VIII. ÖZET.....	ix
IX. ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Histerektomi	2
2.1.1. Abdominal Histerektomi	2
2.1.2. Subtotal Histerektomi	2
2.1.3. Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salphingo Ooferektomi (TAH+BSO).....	3
2.1.4. Radikal Histerektomi	3
2.1.5. Vajinal Histerektomi.....	3
2.1.6. Laparoskopik Histerektomi	3
2.2. Ağrı.....	4
2.3. Ağrı Sınıflaması	4
2.3.1 Süresine Göre Sınıflama	4
2.3.2. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Sınıflama.....	5
2.3.3. Mekanizmalarına Göre Sınıflama.....	7
2.4. Ağrı Nörofizyolojisi	8
2.4.1. Ağrı Reseptörleri	9
2.4.2. Ağrı Nöromediyatörleri	9
2.5. Postoperatif Ağrı	10
2.5.1. Fizyolojik Yanıtlar.....	10
2.5.2. Dirençli İnsizyonel Ağrı	11
2.6. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi ve Kullanılan Testler.....	12

2.6.1. Görsel Ağrı Skalası (Visual Analogue Scale - VAS).....	12
2.6.2. Kısa Ağrı Envanteri	13
2.6.3. Nöropatik Ağrıda Kullanılan Testler	13
2.6.4. Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri.....	14
2.7. Akut Postoperatif Ağrının Tedavisinde Kullanılan Yöntemler.....	15
2.7.1. Farmakolojik Yöntemler.....	15
2.7.2. Non-Farmakolojik Yöntemler	16
2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA).....	22
2.8. Sigara Kullanımı / Maruziyeti ve İdrarda Kotinin	25
2.8.1. Sigara Kullanımı / Maruziyeti ve Nedenleri.....	25
2.8.2. Nikotin	26
2.8.3. Sigara Kullanımı / Maruziyeti ve Anestezi	28
2.8.4. Sigaranın Perioperatif Olaylara Etkisi	30
2.8.5. Kotinin	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Demografik Yöntemler	32
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZGEÇMİŞ	73
9. EKLER.....	74

IV. TABLOLAR DİZİNİ

- Tablo 1. Opioidlerin İntrensek Aktiviteleri ve Orijinlerine Göre Sınıflandırılması
Tablo 2. Gruplara Göre ASA Dağılımı
Tablo 3. Grupların Yaş, Boy, Ağırlık ve Operasyon Süresine Göre Değerlendirilmesi
Tablo 4. Grupların Postoperatif Kalp Atım Hızları
Tablo 5. Gruplara Göre Postoperatif Sistolik Arter Basınçları
Tablo 6. Gruplara Göre Diyastolik Arter Basınçları
Tablo 7. Gruplara Göre Postoperatif Ortalama Arter Basınçları
Tablo 8. Grupların Postoperatif O2 Satürasyonu
Tablo 9. Grupların Postoperatif Solunum Sayısı
Tablo 10. Grupların Postoperatif Yatar Pozisyonda VAS Ağrı Skoru
Tablo 11. Grupların Postoperatif Oturur Pozisyonda VAS Ağrı Skoru
Tablo 12. Grupların Postoperatif Ramsey Sedasyon Skoruna Göre Değerlendirilmesi
Tablo 13. Gruplara Göre Uygulanan Morfin Dozu
Tablo 14. Gruplara Göre Uygulanan Total Morfin Dozu
Tablo 15. Gruplara Göre HKA İsteği
Tablo 16. Gruplara Göre HKA Alımı
Tablo 17. Gruplara Göre Ek Analjezik Kullanımı
Tablo 18. Saatlere Göre Komplikasyon Yüzdeleri
Tablo 19. Gruplara Göre Bazı Parametreler
Tablo 20. Gruplara Göre HASMA Skoru
Tablo 21. Gruplara Göre Allodini
Tablo 22. Gruplara Göre GASA Değerlendirmesi
Tablo 23. Gruplara Göre Sleep Interference Değerlendirmesi
Tablo 24. Grupların DN4' e Göre Değerlendirilmesi
Tablo 25. Grupların KAE Madde 1' Göre Değerlendirilmesi
Tablo 26. Gruplara Göre Kısa Ağrı Envanteri

V. ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1. Görsel Ağrı Skalası
- Şekil 2. Grupların Kotinin Seviyelerine Göre Dağılım Yüzdeleri
- Şekil 3. Grupların Postoperatif Kalp Atım Hızı Grafiği
- Şekil 4. Grupların Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Grafiği
- Şekil 5. Grupların Postoperatif Diyastolik Arter Basıncı Grafiği
- Şekil 6. Grupların Postoperatif Ortalama Arter Basıncı Grafiği
- Şekil 7. Grupların Postoperatif O2 Satürasyonu Grafiği
- Şekil 8. Grupların Postoperatif Solunum Sayısı Grafiği
- Şekil 9. Grupların Postoperatif Yatar Pozisyonda VAS Ağrı Skoru Grafiği
- Şekil 10. Grupların Postoperatif Oturur Pozisyonda VAS Ağrı Skoru Grafiği
- Şekil 11. Grupların Postoperatif Ramsey Sedasyon Skoruna Göre Grafiği
- Şekil 12. Gruplara Göre Uygulanan Morfin Dozu
- Şekil 13. Gruplara Göre Uygulanan Total Morfin Dozu
- Şekil 14. Gruplara Göre HKA İsteği
- Şekil 15. Grupların HKA Alım Grafiği

VI. SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ark	: Arkadaşları
AUK	: Anormal Uterin Kanama
BSO	: Bilateral Salphingo-Ooferektomi
cm	: Santimetre
COX	: Siklooksijenaz
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
dk	: Dakika
DN4	: Douleur Neuropathique en 4 questions
GABA	: Gama Aminobutirik Asit
GASA	: Günlük Aktivitesini Sınırlandıran Ağrı
HADÖ	: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği
HASMA	: Hasta Memnuniyet Anketi
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü
im	: İntramüsküler
iv	: İntravenöz
KAE	: Kısa Ağrı Envanteri
KAH	: Kalp Atım Hızı
kg	: Kilogram
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LANSS	: Leeds Assessment of Neuropatik Symptoms and Signs
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MPQ	: McGill Ağrı Anketi
nAChR	: Asetilkolin Reseptörü
NMDA	: N Metil D Aspartat
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
O ₂	: Oksijen
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SpO ₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TAH	: Total Abdominal Histerektomi
VAS	: Visual Analogue Scale-Görsel Ağrı Skalası
VİP	: Vazoaktif İntestinal Peptid
B	: Beta
µg	: Mikrogram
µ	: Mü

VII. TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Buket Çağla Özbakiş Akkurt'a,

Her türlü konuda değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez hazırlığım süresince katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Onur Koyuncu'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince yolumu çizmeye yardımcı olan, bilgi ve tecrübelerini aktaran, bize doğru yolu göstermeye kendini adanmış saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Selim Turhanoglu'na, Doç. Dr. Sedat Hakimoğlu'na, Doç. Dr. Menekşe Okşar'a, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Mehmet Selim Çömez'e, Dr. Öğretim Üyesi Senem Urfalı'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık süresi içerisinde aynı ortamı acısıyla tatlısıyla paylaştığım ameliyathane ve yoğun bakımda görevli anestezi teknikeri ve hemşire arkadaşlarıma,

Diğer kliniklerde görevli asistan arkadaşlarıma ve hocalarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekler veren sevgili annem Beyhan Yeşil'e, babam Mustafa Yeşil'e, ablalarım Özlem Koç ve Özgül Karaaslan'a, abim İsmail Yeşil'e, enişterim Osman Koç ve Fatih Karaaslan'a, yengem Burcu Özen Yeşil'e,

Ailelerine girdiğim günden buyana kızları gibi hissettiğim annem Refika Gökdemir ve babam Ali Ethem Gökdemir'e, kardeşlerim Emre Gökdemir, İlknur Gökdemir ve Çağatay Gökdemir'e,

Zorlu asistanlık döneminde bir gün bile hoşgörüsünü esirgemeyen ve her an desteğini hissettiğim sevgili eşim İsa Ferhat Gökdemir'e teşekkür ederim.

VIII. ÖZET

AÇIK ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİ UYGULANAN HASTALARDAKİ İDRAR KOTİNİN SEVİYESİNİN POSTOPERATİF AKUT ve KRONİK AĞRIYA ETKİSİNİ ARAŞTIRMAK

Amaç: Açık abdominal histerektomi uygulanan hastalarda idrar kotinin seviyesinin akut ve kronik ağrıya etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II, 18-70 yaş, 158 hasta ilk idrarı alınıp, kotinin seviyesine göre 3 gruba ayrıldı. Grup I <10 ng /ml sigara maruziyet yok, grup II 10-500 ng /ml arası maruziyet, grup III >500 ng /ml sigara içen. Postoperatif analjezi için iv morfin-Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) 48 saat uygulandı. 0, 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48. saatlerde Görsel Ağrı Skalası (VAS) ile değerlendirildi. Opioid tüketimi, ek analjezik ihtiyacı ve komplikasyonlar kaydedildi. Hasta memnuniyet anketi (HASMA), Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADÖ) dolduruldu. 3. ayda Kronik Ağrı (Allodini), Günlük aktivitesini sınırlandıran ağrı (GASA), Kısa ağrı envanteri (KAE-Brief pain inventory), SF 12 formu, Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) testi, Uyku düzeni skalası (Sleep interference) uygulandı.

Bulgular: Tüm takiplerde grup III VAS skorları, grup I'den daha yüksekti ($p<0,05$). 8.,20.,24.,32.,40. ve 48 saatlerde grup III VAS skorları, grup II den daha yüksekti ($p<0,05$). 1.,4.,8.,12.,16.,20.,24.,32. ve 40. saatlerde grup III morfin tüketimi, grup I ve grup II den daha yüksekti ($p<0,05$). 4. saatte grup II morfin tüketimi, grup I den daha yüksekti ($p<0,05$). Grupların allodinilerini değerlendirdiğimizde; grup I' in %10,4, grup II' nin %23,7 ve grup III' ün %37,5 idi. Grup III ve grup II'nin allodinisini grup I' e göre daha fazlaydı ($p<0,05$).

Sonuç: Sigara içen ve maruz kalan hastaların, kotinin düzeyleri ile korele olarak, akut ve kronik süreçte daha çok insizyon ağrısına maruz kaldığını ve bununla opioid tüketimini arttığını gördük. Ayrıca bu hasta grubunda depresyon ve anksiyetenin daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Abdominal histerektomi, akut ağrı, dirençli insizyonel ağrı, kotinin

IX. ABSTRACT

TO INVESTIGATE THE EFFECT OF URINARY COTININE LEVEL ON POSTOPERATIVE ACUTE AND CHRONIC PAIN IN PATIENTS UNDERGOING OPEN ABDOMINAL HYSTERECTOMY

Background and aim: In this study, we aimed to investigate the effect of urinary cotinine levels on acute and chronic pain in patients undergoing open abdominal hysterectomy.

Methods: American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II, 18-70 years, 158 patients were first urine collected and divided into three groups according to cotinine level. Group I sigara10 ng / ml no exposure, group II 10-500 ng / ml exposure, group III >500 ng / ml smoker. For postoperative analgesia, iv morphine-Patient Controlled Analgesia (PCA) was administered for 48 hours. 0, 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48 hours were evaluated with Visual Pain Scale (VAS). Opioid consumption, additional analgesic requirement and complications were recorded. Patient Satisfaction Questionnaire (HASMA) and Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) were completed. At 3 months, chronic pain (Allodynia), pain limiting daily activity (GASA), Brief pain inventory (KAE-Brief pain inventory), SF 12 form, Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) test, Sleep order scale (Sleep interference) were applied.

Results: In all follow-up, Group III VAS scores were higher than group I ($p < 0.05$). 8., 20., 24., 32., 40. and 48th hour, group III VAS scores were higher than group II ($p < 0.05$). 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32. at the 40th and 48th hours, Group III morphine consumption was higher than group I and group II ($p < 0.05$). Group II morphine consumption was higher than Group I at the 4th hour ($p < 0.05$). When we evaluated the allodynia of the groups; 10.4% of group I, 23.7% of group II and 37.5% of group III. Allodynia of group III and group II was higher than group I ($p < 0.05$).

Conclusion: We found that smokers and exposed patients were exposed to incision pain more frequently in acute and chronic processes and increased opioid consumption. We also found that depression and anxiety were higher in this patient group.

Key words: Abdominal hysterectomy, acute pain, persistent incisional pain, cotinine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve tedavisi konusundaki bilgi ve deneyimlerin artışına rağmen, birçok hasta, halen postoperatif ağrıya yönelik yeterli tedavi görmemektedir. Yapılan çalışmalar % 30-75 oranında hastaların orta ve şiddetli postoperatif ağrıdan şikayetçi olduğunu göstermektedir (1).

Postoperatif ağrı, cerrahi işlemin neden olduğu doku inflamasyonu ile başlar ve dokunun iyileşmesiyle birlikte azalır (1). Postoperatif süreçte cerrahi travmaya karşı oluşan stres yanıtı ve ağrı, iyileşmeyi geciktirir, mortaliteyi ve morbiditeyi artırır. Ayrıca kronik ağrı gelişmesine de neden olabilmektedir (1-3). Postoperatif ağrı etyolojisinde, preoperatif ağrı, anksiyete, uygulanan analjezik tedavi yöntemi, depresyon, cerrahi işlem, inflamasyon, nöronal hasar, cinsiyet, stres, sigara ve yaş gibi birçok etken rol oynamaktadır. Bundan dolayı ağrıyı tam olarak değerlendirmek ve standart bir tedavi uygulamak zordur. Postoperatif ağrının nedeni inflamasyon ve nöronal hasar olmasına rağmen patofizyolojisi kendine özgüdür ve sonuçları spesifiktir. Sadece hedefe yönelik ve yan etkileri az olan tedavi teknikleri sınırlıdır. Bundan dolayı günümüzde mevcut olanlardan daha etkili ve daha az yan etkileri olan tedavi stratejileri geliştirmek için, deneysel ve klinik olarak postoperatif ağrı mekanizmalarına dair yeni bilgiler edinmek gerekir. İdeal bir analjezi yönteminin etki süresi uzun, uygulanması kolay ve yan etkileri minimal düzeyde olmalıdır (1-3).

Sigaranın anestezi ve ağrı üzerine etkileri komplekstir. Postoperatif ağrının şiddetinin, dirençli insizyonel ağrıyı arttırdığı bilinmektedir (1,3). Operasyon öncesi sigara farklı zamanlarda kesildiği için sigara kullanımı veya maruziyeti nikotin yıkım ürünü olan kotininin idrarda seviyesi ölçülerek tespit edilebilir. Çalışmamızda açık abdominal histerektomi uygulanan hastalarda idrar kotinin seviyesinin postoperatif akut ve dirençli insizyonel ağrıya etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Histerektomi

Histerektomi, uterusun ve serviksin, abdominal, vajinal veya laparoskopik olarak çıkarılma işlemidir. Anormal uterin kanama (AUK), kronik pelvik ağrı, endometriozis, adenomyozis gibi benign hastalıklarda veya invazif servikal, endometrial, over kanseri gibi malign hastalıklarda uygulanmaktadır. Cerrahi yöntem, cerrahın tecrübesine ve hastanın klinik özelliğine göre değişir (4,5).

2.1.1. Total Abdominal Histerektomi

İlk olarak 1843 yılında Charles Clay İngiltere’de uygulamıştır. En yaygın kullanılan histerektomi yöntemidir. Tüm histerektomi olgularının %75’ni kapsamaktadır. Alt karın bölgesinden transvers ya da dikey olarak uterus ve overlerin çıkarılma işlemidir. Uterus T11-L1 dermatomu seviyesindedir, jinekolojik ameliyatlarda sıklıkla transvers kesi olan Pfannenstiel kesisi kullanılır. Genellikle jinekolojik kanserlerde, büyük miyomlarda, atipik endometrial hiperplaziler ve obstetrik kanamalarda bu yöntem tercih edilir (4,5).

2.1.2. Subtotal Histerektomi

Uterus çıkarılırken, uterus korpusunun çıkarılıp, serviksin bırakıldığı histerektomi tipidir. AUK, endometrial hiperplazi, menoraji sebebiyle histerektomi planlanan fakat serviksinin alınmasını istemeyen hastalarda uygulanır (5,6).

2.1.3. Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salphingo-Ooferektomi(TAH+BSO)

Uterusla birlikte serviks, her iki fallop tüpü ve overlerin alındığı histerektomi tipidir. Postmenopozal dönemde veya kadın menopoza yakınsa yapılır. Overler ve fallopi tüplerinde kanser mevcutsa veya over kanser riski varsa uygulanır. TAH+BSO, cerrahi menopoza neden olacağından dolayı 40 yaşından küçük kadın hastalarda çok tercih edilen bir yöntem değildir (5,6).

2.1.4. Radikal Histerektomi

TAH+BSO ile parametriumlar, vajinanın proksimal 1/3'ü ve pelvik lenf nodlarının çıkarıldığı histerektomi tipidir. Kadın genç, ise overler bırakılabilir. İleri evre servikal ve endometrial kanserlerde tercih edilir (4,5).

2.1.5. Vajinal Histerektomi

Uterusun vajinal yolla çıkarıldığı, overlerin bırakıldığı histerektomi tipidir. İleri yaştaki hastalarda, uterin prolapsus mevcutsa ve aynı zamanda ön-arka onarımı yapılacaksa tercih edilir (5,6).

2.1.6. Laparoskopik Histerektomi

Uterusun laparoskopi cihazı ile karın duvarında açılan deliklerden parçalar halinde çıkarıldığı histerektomi tipidir (4).

2.2. Ağrı

Subjektif bir algılama olan ağrıyı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Örgütü (IASP- International Association for the Study of Pain) vücudun herhangi bölgesinden kaynaklanan, organik bir sebebe bağlı olan ya da olmayan, kişinin deneyimleri ile ilgili, duyuşsal, emosyonel, hoş olmayan duyu olarak tanımlamıştır. Vücudun doku hasarına karşı geliştirdiği savunma mekanizmasıdır (7,8).

2.3. Ağrı Sınıflaması

Ağrıyı değişik parametrelere göre sınıflandırmak mümkündür. Ağrının ayrıntılı değerlendirilmesi sınıflandırmalarla kolaylaşmaktadır. Ağrıyı süre, kaynaklandığı bölge ve mekanizmalarına göre sınıflandırabiliriz (9,10).

2.3.1. Süresine Göre

2.3.1.1. Akut Ağrı

Ani başlangıçlıdır, sebep olan uyaran ile yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişki vardır. Doku hasarı ile başlar ve iyileşme sürecinde azalarak kaybolur. Akut ağrı, bir sendrom ya da hastalık değil, bir semptomdur (9,10). Nedeni cerrahi travma, travmatik yaralanmalar, tıbbi hastalıklar, anormal kas fonksiyonu gibi uyarılardır. Şiddeti ile orantılı olarak nöroendokrin strese neden olur (10,11).

2.3.1.2. Kronik Ağrı

Kronik ağrı; üç aydan uzun süren, iyileşme sürecinden bağımsız olarak, affektif, motivasyonel ve bilişsel bozukluğun eşlik ettiği ağrıdır. Multimodal tedavi gerektiren ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan bir süreç veya hastalıktır. Kronik ağrı etkileri kapsamlı düşünülmelidir. Hastalarda kaygı, iştahsızlık, mobilitede azalma, sosyal bozukluk, depresyon, uyku bozukluğu ve iş hayatında kısıtlamalar gibi fiziksel ve psikolojik etkilere neden olur ve hastaların hayat kalitesini düşürür. Hem nosiseptif, hem nöropatik hem de mikst tip ağrılar kronikleşebilir. Etkin kronik ağrı tedavisi uygulamak için, kronikleşme sürecini ve mekanizmalarını anlamak gereklidir (12).

Kronik ağrıda, sıklıkla nöropatik bileşen bulunur. Sebep olan mekanizmalar; yapısı ve fonksiyonları değişmiş olan duyuşal nöronlarda gelişen, periferik ve santral sensitizasyonla bağlantılı olarak ağrı sinyallerinin iletiminin artışıdır. Ağrı sinyaline sebep olan uyarının süresi, kronik ağrı gelişmesinde ana faktördür. Ağrının kronikleşmesine engel olmak için, etkin akut ağrı tedavisi yaparak sensitizasyonun gelişmesini önlemek gerekmektedir (10,11,13,14).

2.3.2. Kaynaklandığı Bölgeye Göre

2.3.2.1. Yüzeyel Somatik Ağrı

Cilt, cilt altı ve mukozadaki uyarılar sonucu oluşan ağrıdır. Lokalizasyonu tam, keskin, batıcı ve zonklayıcı ağrı şeklindedir.

2.3.2.2. Derin Somatik Ağrı;

Künt ve tam olarak lokalize edilemeyen ağrı çeşididir. Kas, kemik ve tendon gibi yapılardan kaynaklanır.

2.3.2.3. Visseral Ağrı;

İç organlar ve bunları örten yapıların fonksiyonlarının bozulması sonucu oluşan ağrıdır ve ikiye ayrılır.

Gerçek visseral ağrı; sıklıkla bulantı, kusma, tansiyon ve KAH 'da değişikliklere sebep olan sempatik veya parasempatik aktivite ile birlikte dir. Yavaş artış gösteren, zor lokalize edilen, yansıma bölgelerine yayılan, künt, diffüz ağrıdır.

Pariyetal ağrı; Keskin ve sıklıkla batıcı bir ağrıdır. Organın etrafındadır veya organdan uzak alana yansıyabilir.

2.3.2.4. Sempatik Ağrı

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu yanma, üşüme ve soğukluk hissi tarzında ortaya çıkar. Refleks sempatik distrofi, periferik damar hastalıkları ağrıları ve koyalji sempatik ağrılarıdır.

2.3.3. Mekanizmalarına Göre

2.3.3.1. Nöroseptif Ağrı

Fizyopatolojik hadiselerin nöroseptörleri uyarmasıyla oluşan ağrıdır. Nöroseptörler sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunurlar. Uyarılar nöroseptörler tarafından alınır, ağrıyı ileten lifler ile medulla spinalise, oradan talamusa iletilir ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanır (14). Nöroseptif ağrıya örnek olarak somatik ve visseral ağrıların birçoğu gösterilebilir.

2.3.3.2. Nöropatik Ağrı

Travma veya metabolik hastalığa bağlı periferik sinirlerde nöroseptörlerin direk etkilenmesi sonucu uyuşukluk, elektrik çarpması, yanma, karıncalanma, keçeleşme şeklinde algılanan ağrıdır (14). Nöropatik ağrıya örnek olarak disk hernisine bağlı ağrı ve diyabetik nöropatide ortaya çıkan ağrılar verilebilir.

2.3.3.3. Deafferentasyon Ağrısı

Somatosensoryel uyarıların santral sinir sistemindeki (SSS) iletiminin kesilmesiyle ortaya çıkan, duysal kaybın olduğu bölgede görülen yanıcı karakterde, erken dönemde tedavi edilmezse kalıcı ve inatçı hale dönüşen ağrıdır (14). Fantom ağrısı ve talamik ağrı deafferentasyon ağrı tipidir.

2.3.3.4. Reaktif Ağrı

Vücudun farklı olaylara cevap olarak, motor ya da sempatik afferent sinirlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörleri uyarılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Reaktif ağrı örnekleri myofasial ağrılar ve refleks sempatik distrofilerdir.

2.3.3.5. Psikosomatik Ağrı:

Kişinin psikososyal sorunlarını ağrı biçiminde ifade ettiği, ağrıyı açıklayabilecek organik sebep olmadan oluşan somatik şikayetler veya mevcut organik lezyonla şiddet ve süre açısından orantılı olmayan abartılmış ağrıdır (13).

2.4. Ağrı Nörofizyolojisi

Nosisepsiyon; doku yaralanması sonucunda uyarının sinirler aracılığıyla merkezi sinir sistemine götürülmesi, bunun bir tehdit olarak algılanıp buna karşı fizyolojik, kimyasal ve psikolojik durumların harekete geçmesidir. Uyarının, ağrı olarak algılanması dört işlemden geçmesiyle olur. Bunlar; transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyondur (15,16).

Transdüksiyon; Periferde duyuşal sinir uçlarında noksiyus stimulusun elektriksel enerjiye dönüştürüldüğü aşamadır.

Transmisyon; Nosiseptörlerce algılanan ağrının SSS'e iletilmesi işlemidir. Rol alan nöral yolaklar; spinal korda ulaşan primer sensoryal afferent nöronlar, spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları ve talamokortikal projeksiyon olmak üzere 3 bileşenden oluşur.

Modülasyon: Nosiseptif iletinin endojen mekanizmalarla, spinal kordun dorsal boynuzunda inen nöral yolaklarla azaltılmasıdır.

Persepsiyon: Transdüksiyon, transmisyon ve modülasyon ile subjektif, emosyonel ve psikolojik özelliklerin etkileşmesiyle üst merkezlerde ağrının

algılanmasının sağlandığı son aşamadır. Başka bir deyişle, ağrının duygusal ve fiziksel deneyimidir (17,18).

2.4.1. Ağrı Reseptörleri

Doku hasarıyla ağrının algılanması arasında gelişen elektrokimyasal olayların tamamına nosisepsiyon denir. Ağrı algılamaya özelleşmiş sinir uçlarından başlar ve bunlara nosiseptör denir. Nosiseptörler, mekanik uyarılar, termal uyarılar ve vücutta salgılanan nöromedyatörlerce uyarılmaktadır. Nosiseptörlerin uyarılması ile başlayan depolarizasyon primer afferent lifler (A delta ve C lifleri) tarafından zararlı uyarılar olarak SSS'ne iletilirler. A delta lifleri termal ve mekanik uyarıları taşıırken, C lifleri mekanik, kimyasal ve termal uyarıları taşır. C liflerine, tüm ağrılı uyarın tiplerini taşınması sebebiyle polimodal nosiseptörler denir (15-17).

2.4.2. Nöromedyatörlerin Sınıflandırılması

2.4.2.1. Aminoasit Yapıda Olanlar; Gama Aminobutirik Asit (GABA), Glisin, Glutamik Asit ve Aspartik Asit.

2.4.2.2. Amin Yapıda Olanlar; Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin, Asetilkolin ve Histamin (9-12).

2.4.2.3. Peptid Yapıda Olanlar; P maddesi, Endojen Opioid Peptidler, Vazoaktif İntestinal Peptid (VIP) ve Somatostatindir (15-18).

Bu nöromedyatörlerin dokulardaki dağılımı şu şekildedir;

1-İnen kolonda; Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, Enkefalin,

2-İnternöronlarda; GABA, Asetilkolin, P maddesi, Somatostatin, Enkefalin,

3-Primer afferent terminallerinde; VIP, Somatostatin ve P maddesi (15,16).

2.5. Postoperatif Ağrı

Cerrahi işlemin neden olduğu doku inflamasyonu ile başlayan ve dokunun iyileşmesiyle birlikte azalan akut ağrıdır. Cerrahi stres, cerrahi ve sonrasında ağrıya yanıt olarak ortaya çıkan nöroendokrin, metabolik, inflamatuvar ve immünolojik etkilerin toplamı olarak tanımlanmıştır (15,19). Cerrahiye karşı oluşan stres katabolik hormon olan Adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, glukagona artış ve anabolik olan testosteron, insülin hormonlarının miktarında azalmaya neden olur. Bu durum sonucunda kardiyovasküler sistem(KVS), renal sistem, gastrointestinal ve otonom sinir sistemlerinde değişiklikler meydana gelir ve bu değişikliklerden homeostaz olumsuz etkilenir (19-21).

2.5.1. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerindeki Etkileri (21)

Pulmoner Sistem; Vital kapasite, tidal volüm, rezidüel kapasite ve pulmoner kompliyansa azalma, hipoksi, hiperkapni, atelettazi ve pnömoni riskinde artış görülür.

Kardiyovasküler Sistem(KVS); Sempatik aktivite artışı nedeniyle tansiyon yüksekliği, KAH' da ve sistemik vasküler dirençte artış görülür. Kardiyak fonksiyonları normal olan hastalarda kardiyak debi artarken, ventrikül yetmezliği olanlarda azalır. Ağrı, miyokardın oksijen ihtiyacının ve buna bağlı olarak mevcut iskemisinin artışına neden olur.

Gastrointestinal ve Üriner Sistem; Sempatik ve sfinkter tonusu artışıyla birlikte bağırsak ve mesane mobilitesinde azalma sonucu, ileus ve idrar retansiyonu izlenebilir. Bulantı, kusma ve kabızlık sık izlenir.

Nöroendokrin ve Metabolik Etkiler; Kortizon ve glukagon gibi katabolik hormonlar artar, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonlar azalır. Sonuç olarak hastalarda negatif azot dengesi oluşur, karbonhidrat toleransı azalır, lipoliz artar. Kortizon ve aldosteron artışı sebebiyle sodyum ve su tutulumu artar.

Koagülasyon Sistemi; Protein C'de azalma, prokoagülan ve fibrinolizis artışı, tromboemboli riskinde artış görülür.

İmmün Sistem; Lenfosit ve monosit fonksiyonunda azalma görülür.

2.5.2. Dirençli İnsizyonel Ağrı

Cerrahi sonrası uzun süreli şiddetli ağrı; iyileşmeyi ve normal günlük yaşama dönmeyi geciktiren major faktördür. Ağrının en az iki ay süreli olması ve nöropatik olması karakteristiktir. Dirençli insizyonel ağrıyı 1998 yılında Kuzey İngiltere de yayınlayan Crombie ve ark. yaklaşık her dört hastadan birinin ağrısının operasyona bağlı olduğunu tespit etmiş (22). O zamandan beri cerrahi işlemin tipine bağlı olarak dirençli ağrı insidansının %5 ile %80 arasında olduğu gösterilmiştir.

1999 yılında Macrae ve Davies tarafından önerilen tanı kriterleri (23); 1) Ağrının postoperatif olması, 2) Ağrının en az 2 ay devam etmesi 3) Ağrıya neden olan diğer sebeplerin dışlanması 4) Önceden var olan ağrının devam etme durumu araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Dirençli ağrı insidansının; ampütasyonlarda %50-85, torakotomide %5-65, kardiyak cerrahide %30-55, meme ameliyatlarında %20-55 olduğu gösterilmiştir. Histerektomiler, kadınlarda yapılan en sık cerrahi işlemlerden biridir ve kalıcı ağrı insidansının % 20 ila 40 arasında olduğu bildirilmektedir (22).

Werner ve Kongsgaard tarafından 2014'te persistan ağrı kriterleri için yeni bir tanımlama yapılmıştır (24). Bu kriterler;1) Cerrahi işlemden sonra ağrı oluşur veya şiddeti artar 2) En az 3 aydır devam eden ağrının olması ve yaşam kalitesini etkilemesi 3) Ağrı akut postoperatif ağrının devamı olmalı veya asemptomatik bir süreçten sonra başlamalı 4) Ağrı cerrahi insizyon alanında olmalı ve sinirin innervasyon bölgesine veya dermatom bölgesine yansımaları olmalıdır 5) Ağrının diğer nedenleri dışlanmalıdır (22).

Risk faktörleri; preoperatif ağrı, psikolojik faktörler (anksiyete, depresyon gibi), demografik özellikler (kadın cinsiyet, genç yaş), cerrahi faktörler (açık cerrahi, cerrahi işlemin 3 saatten fazla olması) ve postoperatif ilk dönemdeki ağrı şiddetidir (22-24).

2.6. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi ve Kullanılan Testler

Subjektif bir deneyim olan ağrı psikolojik, kültürel ve diğer değişkenlerden etkilendiğinden dolayı değerlendirilmesi zordur. Tanı ve tedavinin doğru yönlendirilmesi ve planlanmasında en önemli şart, ağrının doğru değerlendirilmesidir. Bundan dolayı olguyu değerlendirirken iyi bir hikaye almak, hastayı dikkatli bir şekilde izlemek ve uygun ölçüm yöntemlerinden yararlanmak gerekir. Ağrının ölçülmesinde çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (25-30).

1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

- Görsel Ağrı Skalası(Visual Analogue Scale-VAS)
- Sözel Değerlendirme Skalaları
- Sayısal Değerlendirme Skalaları
- Yüz İfadesi Skalası

2. Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

- McGill Ağrı Anketi(MPQ)
- Nöropatik Ağrıda Kullanılan Testler
- Kısa Ağrı Envanteri
- Hatırlatıcılı Ağrı Değerlendirme Kartı
- Karşıt Yöntem Karşılaştırılması

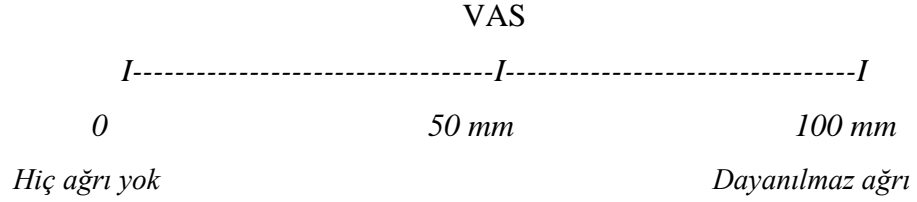
3. Objektif Kriterli Ağrı Derecelendirme Yöntemleri

- Davranışsal Ölçümler
- Fizyolojik ve Biyokimyasal Ölçümler
- Nörofarmakolojik Yöntemler
- Nörolojik Ölçümler

2.6.1. Görsel Ağrı Skalası (Visual Analogue Scale; VAS)

Görsel Ağrı Skalası (Visual Analogue Scale; VAS) sayısal olarak ölçülemeyen ağrının şiddetini sayısal hale getirmeye yarayan bir skaladır. Bu skalada 10 santimetre(cm) çizginin iki uç noktasına, değerlendirilmek istenen parametrenin iki uç

tanımı yazılır ve hastadan kendi durumunun bu çizgide nereye uygun olduğunu belirtmesi istenir. Kolay uygulanabilir olması, tekrarlanabilirliği ve kısa sürmesinden dolayı çok sık kullanılan bir yöntemdir (26,27).



Şekil 1. Görsel Ağrı Skalası

2.6.2. Kısa Ağrı Envanteri (KAE)

Cleeland ve Ryan 1994'te geliştirmiştir (31). KAE ağrı şiddetinin düzeyi ve ağrının günlük yaşam aktivitesi üzerindeki etkisini değerlendiren yedi maddeden oluşmaktadır. Bireyin son 24 saat içerisindeki yürüme yeteneği, egzersiz, uyku, emosyonel durum, genel aktivite durumu, diğer insanlarla olan ilişkiler ve yaşamdan zevk alma durumlarını ölçer. Her bir madde için 0 ile 10 arasında olan sayısal ağrı ölçeği ile değerlendirilmektedir. Ağrı şiddeti ölçümleri son 24 saat içerisindeki en hafif, en şiddetli, ortalama ağrı ve görüşme sırasındaki ağrıyı kapsamaktadır. Hasta ağrı hissettiği bölgeyi resim üzerinde işaretleyebilmekte, analjezi sağlamada hangi yöntemlerin ya da ilaçların kullanıldığını belirtebilmektedir. KAE 'nine Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2009 yılında Dicle ve ark. tarafından Cronbach alfa katsayısı ağrının etkisi için 0,80 ve ağrının şiddeti için ise 0,80 olarak bulunmuştur (32).

2.6.3. Nöropatik Ağrıda Kullanılan Testler

Nöropatik ağrı formlarının muayene kısımlarının eksikliği, hem semptomların şiddetini hem de sorgu formlarını kapsayan yeni skalaları gündeme getirmiştir. IASP Nöropatik Ağrı Çalışma Grubu, nöropatik ağrıyla ilgili yapılan çalışmalarda bu

skalaların kullanılmasını önermiştir. Bu testlerin sık kullanılanları LANSS(Leeds Assessment of Neuropatik Symptoms and Signs) ve DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) tür (33-35).

2.6.3.1. LANSS Ağrı Anketi:

LANSS ağrı anketi 1996 yılında Hansson ve Kinnman tarafından tanımlanmıştır (31). LANSS beş tanesi semptomları sorgulayan ve ikisi klinik test(allodini-hiperaljezi) olmak üzere yedi maddeden oluşmaktadır. Soruların cevabı hayır – evet şeklindedir. Skala en düşük sıfır, en yüksek ise 24'tür. 12 ve üstü nöropatik ağrı olarak değerlendirilir. LANSS ağrı anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2004 yılında Yücel ve ark. tarafından tanı doğruluk oranı %92 olarak bulunmuştur (34).

- **S-LANSS:** Allodini ve pinprick testlerinin uygulama zorluğunu ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmiştir. Hasta tarafından doldurulur, yedi soruluk bir formdur (34).

2.6.3.2. Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4):

Douleur Neuropathique en 4 questions(DN4) yedisi semptomları sorgulayan ve üçü klinik test olmak üzere 10 maddeden oluşmaktadır. Her soruya bir puan verilir ve toplamda dört ve üstü puan nöropatik ağrı olarak değerlendirilir. Duyarlılık %83, özgüllük %90 olarak belirlenmiştir (35).

2.6.4. Objektif Kriterli Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Davranışsal ölçümler, KAH, solunum, ısı ölçümü gibi fizyolojik ölçümler, beta(β) endorfin düzeyi ölçümü gibi nörofarmakolojik yöntemler, hormonal

değişiklikler gibi biyokimyasal ölçümler ve nörolojik ölçümler örnek olarak verilebilir (29,30).

2.7. Akut Postoperatif Ağrının Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Postoperatif ağrı tedavisinin temel amacı hastanın ağrısını en aza indirmek veya tamamen ortadan kaldırmaya yönelik olmalı ve ayrıca analjezik tedavi minimal yan etkiye sahip, ucuz ve kullanılabilir olmalıdır. Yöntemler farmakolojik olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılır (36-38).

2.7.1. Farmakolojik Yöntemler: (36-38)

A- Uygulama Yolu;

- 1- Sistemik: İntravenöz(iv), intramüsküler(im), subkütan, oral, rektal, transmukozal, transdermal.
- 2- Rejyonel: İnfiltrasyon, pleksus blokajları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blok, subaraknoid blok.

B- Uygulama Yöntemi;

- 1- Gerektiğinde uygulama,
- 2- Belirli aralıklarla (İntermittan) uygulama,
- 3- Sürekli İnfüzyon,
- 4- Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

2.7.2. Non-Farmakolojik Yöntemler

A- Stimülasyon Analjezisi;

- 1- Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS),
- 2- Elektrot İmplantasyonu,
- 3- Akupunktur.

B- Psikolojik Yöntemler;

- 1- Psikolojik Premedikasyon,
- 2- Grup Terapisi,
- 3- Hipnoz,
- 4- Biyogeribildirim.

2.7.1.1. Opioid ve Nonopioid İlaçlar

2.7.1.1.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri farklı, heterojen bir gruptan oluşur. Bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar, analjezik etkilerinin bulunması ve etkilerine karşı tolerans oluşmaması bu gruptaki ilaçların terapötik değerini artırır. Analjezik etkilerini periferik bölgelerde oluştuklarından periferik etkili ilaçlarda denir. Genellikle hafif ve orta şiddetteki ağrılarda tercih edilir, şiddetli ağrı tedavisinde ise opioidler ile beraber kullanılırlar (39,40).

Nonopioid analjeziklerde denilen NSAİİ'ler, analjezik ve antiinflamatuvar etkilerini, siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonuyla, prostaglandin sentezini inhibe

ederek oluştururlar. COX'un, siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olarak adlandırılan iki formu vardır. COX-1, kan damarlarında, midede ve böbrekte bulunan yapısal bir izoformudur; COX-2 ise, inflamasyon durumunda sitokinler ve inflamatuvar mediyatrlerce uyarılır. NSAİİ'lerin çoğu nonselektif olarak COX-1 ve COX-2 'yi inhibe eder ya da COX-1 için dşuk selektifliğe sahiptirler (39,40).

2.7.1.1.2. Opioidler

Kökeni Opium denilen Yunanca bir kelimedenden gelir. Opium olgunlaşmamış haşhaş bitkisinin 20 adet alkaloidin karışımıdır. Opioidler vücutta spinal kord, beyin ve periferik sinir uçlarında kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak morfin benzeri etki gösterirler. Doğal ve sentetik ekzojen ilaçlardır. Opioid analjezikler ağrının farmakolojik tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Akut ağrının ve kanser ağrısının tedavisinde altın standarttır. Opioidler orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanabilen tek ilaç grubudur (40-43).

2.7.1.1.2.1. Opioidlerin Etki Mekanizması

Opioidler SSS' de nromediyatr olarak görev yapan endojen peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederler. Farmakolojik etkilerini endojen opioid peptid etkilerini taklit ederek oluştururlar. Endojen opioid sistemi, merkezi ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunan opioid reseptörlerden ve endojen opioid peptidlerden oluşmaktadır. Endojen opioid peptidler enkefalin, β -endorfin, dinorfin, nosiseptin ve endomorfinden oluşmaktadır (41-43).

2.7.1.1.2.2. Opioid Reseptörleri

Endojen opioid peptidler ve ekzojen opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak agonist veya parsiyel agonist olarak etkilerini gösterirler. Bunlar mü (μ), delta, kappa, sigma, epsilon ve opioid benzeri reseptör olmak üzere 6 tanedir (41-43).

2.7.1.1.2.2.1. Mü (μ) reseptörü:

Merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde bulunur. Morfin ve morfin benzeri ilaçlar bu reseptöre bağlanarak analjezik etki meydana getirirler (41-43).

2.7.1.1.2.2.2. Delta reseptörü

Endojen bağlayıcı enkefalindir. Spinal kord arka boynuzunda μ reseptöründen sonra en fazla bulunan reseptördür. Analjeziden sorumludur ve morfinin analjezik etkisine yardımcı olur (41,43).

2.7.1.1.2.2.3. Kappa reseptörü

Dinorfin-A bu reseptör için endojen bağlayıcıdır. Bu reseptör spinal ve supraspinal analjezi, miyozis ve sedasyondan sorumludur (43).

2.7.1.1.2.2.4. Sigma Reseptörü

Disfori, halüsinasyon, solunum stimülasyonu gibi psikomimetik etkilerin oluşmasına yardımcı olur (43).

2.7.1.1.2.2.5. Epsilon Reseptörü

β -endorfin aracılığıyla stres etkisini azaltır (41-43).

2.7.1.1.2.3. Opioid Analjeziklerin Sınıflandırılması

Çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır. Etki güçlerine göre zayıf ve güçlü opioidler, fonksiyonel yapısına göre ise opioidlerin kendilerine özgü reseptörleri üzerindeki etkilerine göre agonist, kısmi agonist, antagonist ve agonist-antagonist olarak ayrılmışlar. Opioid agonistleri yoğun olarak μ reseptörlerine bağlanır. Kısmi agonistler ise opioid reseptörüne bağlanırlar ancak agonist etkiyi tam olarak sağlamazlar. Opioid antagonisti ise opioid agonistin reseptöre bağlanmasını engelleyerek agonistik etkiyi ortadan kaldırırlar (41-43).

Tablo 1. Opioidlerin İntrensek Aktiviteleri ve Orijinlerine Göre Sınıflandırılması

Agonistler	Agonist-Antagonistler	Antagonistler
Fenantren Alkaloidler <ul style="list-style-type: none">• Morfin• Kodein• Tebain	Semisentetik Opioidler <ul style="list-style-type: none">• Buprenorfin• Nalbufin	<ul style="list-style-type: none">• Naloksan• Naltrekson
Semisentetik Opioidler <ul style="list-style-type: none">• Diasetilmorfin• Hidrokodon• Hidromorfin• Oksimorfin• Oksikodon	Sentetik Opioidler 1-Benzomorfin Derivelere <ul style="list-style-type: none">• Pentazosin 2-Morfinan Derivelere <ul style="list-style-type: none">• Butafanol• Dezosin	
Sentetik Opioidler 1-Morfinan Derivelere <ul style="list-style-type: none">• Levorpanol 2-Fenilpiperidin Derivelere <ul style="list-style-type: none">• Fentanil• Meperidin• Sufentanil• Remifentanil• Alfentanil 3-Propioanilidin Derivelere <ul style="list-style-type: none">• Metadon• Proksifen		

Morfin

Morfin, SSS'deki nöronlarda endojen opioid peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive eder. Böylelikle endojen opioid peptidlerin etkilerini taklit ederek farmakolojik etkilerini oluştururlar. Morfinin SSS üzerinden gerçekleştirdiği en önemli etki analjezidir. Morfin ağrı yollarını hem spinal düzeyde hem de supraspinal düzeyde etkileyerek analjezi oluşturur. Spinal düzeydeki etki yerinin omuriliğin arka boynuzunda birinci ağrı nöronu ile ikinci nöron arasındaki sinaps olduğu düşünülmektedir. Burada presinaptik opioid reseptörlerini aktive ederek presinaptik inhibisyon yapar (41,42).

Güçlü doğal bir μ agonisti olan morfinin ucuz olması, oral, sublingual, rektal, parenteral, perinöral ve intraartiküler gibi birçok uygulama yolunun olması hem akut hem de kronik ağrıda yaygın olarak kullanılmasını mümkün kılar. Morfin oral biyoyararlanım açısından kişiler arasında belirgin farklılıklar gösterir. Biyoyararlanımı %35-%75 arasında değişir. Plazma yarılanma ömrü 2-3 saattir. Başta karaciğer ve böbrek olmak üzere başka organlarda da metabolize olur. Glukuronidasyon ile morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukuronid'e metabolize olur. Morfin glukuronidasyonu karaciğer bozukluğu olan hastalarda sıklıkla etkilenmediğinden bu hastalar morfini hepatik prekoma gelişinceye kadar tolere ederler. Şiddetli karaciğer bozukluklarında doz azaltılabilir veya doz arası süre uzatılabilir. Morfin %35 oranında albümine bağlanır. Ağır karaciğer ve renal bozukluklarında ise %20-30 dur. Bağlanmayan bölümü fizyolojik pH ortamında iyonize olur. Bu nedenle morfin hidrofilik olarak nitelenir. Morfinin hidrofilik özelliği nöroaksiyel uygulandığında özellikle önem taşımaktadır. Hidrofilik özelliğinden dolayı morfin rostral yayılarak geç solunum depresyonuna neden olur. Metabolitlerinden morfin-6-glukuronid güçlü opioid agonistidir. Analjezik etkiden, bulantı ve solunum depresyonu gibi yan etkilerden sorumludur. Renal yol ile atıldığından böbrek bozukluğu olan hastalarda yan etki riski artmıştır. Diğer metaboliti olan morfin-3-glukuronidin analjezik etkisi yoktur. Bu metabolit morfine bağlı miyoklonus, merkezi sinir sistemi irritabilitesi gibi yan etkilerden sorumludur. Morfinin tavan değeri mevcut değildir. Dozu, analjezik etkisine ve yan etkilerine göre belirlenir (41,43).

2.7.3. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Postoperatif ağrının giderilmesi için kullanılan farmakolojik yöntemlerden biri olan HKA ilk defa Sechzer tarafından 1968’de iv opioid uygulamasıyla tanımlanmıştır. HKA’nın temel oluşumu ağrıyı hisseden hastanın ağrı giderme kontrolünün kendisinde olması temeline dayanmaktadır. HKA de amaç ağrı ile ilgili problemleri önlemek ve gidermek için analjeziğin plazmada belirli bir seviyede tutulmasıdır (44,45).

Klinik uygulamada çok sayıda model kullanılmasına rağmen tüm modellerde çalışma mekanizmaları benzerdir. Bu sistem ile hasta, hekimin belirlediği protokol çerçevesi içinde ağrısı olduğunda kendi kendisine analjezik uygulayabilmektedir. Bunun temel amacı daha az ilaç ile etkin bir analjezi sağlamak ve hastanın aşırı dozda analjezik almasını önlemektir (44,45).

Günümüzde HKA, teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile iv, im, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir. HKA yöntemleri, postoperatif opioid kullanımında güvenli ve etkili bir yöntemdir (43).

Opioid analjeziklerin etkileri esas olarak μ reseptörleri aracılığıyla olur. Saf agonistler μ reseptörüne tam etki ettiklerinden dolayı akut ağrı tedavisi yönteminde ilk tercihtir. Kantitatif farklılıkları olmasına rağmen tüm opioidlerin yan etkileri benzerdir. Opioid seçimi hastanın klinik geçmişine ve hastane protokolüne göre tercih edilir. Hekimlerin ve hastaların HKA için ideal ilaca ilişkin algı farklılığından dolayı HKA için ideal bir ilaç protokolü yoktur (44,45).

Morfin HKA için ilk tercih edilen opioid agonistidir. İntravenöz uygulamadan sonraki plazma morfin düzeyi opioidin farmakolojik aktivitesiyle korele değildir. Bu durum morfinin kan-beyin bariyerine gecikmesine yol açar. Sonuç olarak morfinin solunum depresyonu üzerindeki etkisi plazmadaki konsantrasyonu baz alınırsa yanlıgilara neden olur. Çünkü plazmada konsantrasyonu azalmasına rağmen yan etkileri ortaya çıkabilir (44).

Opioidlerin HKA yöntemiyle olan yan etkileri diğer verilmiş yollarıyla aynıdır. HKA da kullanılan ilaçlarla ilgili en sık yan etki bulantı, kusma, kaşıntı, solunum depresyonu, sedasyon, konfüzyon ve idrar retansiyonudur. Hastalara olası yan etkiler ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmelidir (44).

2.7.3.1. Hasta Kontrollü Analjezi Cihazı

Günümüzde bu cihazların farklı tipleri vardır fakat çalışma mekanizmaları aynıdır. Bu cihazların çoğu bir düğmeyle aktif hale gelen mikro işlemci kontrollü pompa, zaman ayarlayıcı ve kilit süresi mekanizmalarıyla çalışmaktadır. Böylece hastanın ihtiyacına göre ilaç alımını sağlayarak yüksek doz analjezik alımı engellenmiş olur (44,45).

2.7.3.2. Hasta Kontrollü Analjezi Tedavisinde Kullanılan Temel

Tanımlar

Tüm HKA modelleri esas olarak yükleme dozu, bolus dozu, kilit kalma süresi, 1.saat ve 4.saat limitleri içermektedir (44,46).

Doz: Sistemle hastaya infüze edilen ilacın, miligram(mg),mikrogram(µg) veya mililitre(ml) olarak miktarı.

Bazal Hız: Cihaz tarafından bir saatte sürekli olarak infüze edilen ilaç miktarı.

Yükleme dozu: Asgari düzeyde analjezi sağlamak için ayarlanabilen dozdur. Bu yükleme dozu etkili HKA tedavisinin önemli bir bileşenidir. Hastanın hemodinamik durumunu göz önünde bulundurarak VAS \leq 4 olana kadar devam edilir.

Bolus doz: Hastanın ağrısı olduğunda kendisine uyguladığı dozdur (44,46).

Kilitli kalma süresi: Kilit kalma süresi, cihazın hastanın yeni isteklerine cevap vermediği dönemdir. Hastanın önceden aldığı ilacın etkisi görülene kadar yeni doz alımına engel olan mekanizmadır. Böylece doz aşımı engellenmektedir (44-46).

Limitler: HKA cihazında emniyeti sağlamak için kullanılmaktadır. Hastaya dört saatte veya bir saatte verilebilecek maksimum ilaç dozudur. Bazal infüzyon ve bolus dozlarını kapsar (44,46).

Program Seçimi

HKA' de farklı doz uygulama seçenekleri vardır.

- 1- Bolus doz
- 2- Bazal infüzyon
- 3- Bolus ve bazal infüzyon
- 4- Bolus ve aralıklı infüzyon

En sık kullanılanı sadece bolus dozdur. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. En önemli dezavantajı; hastanın uykuda sistemi kullanamaması nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanabilmesidir.

2.7.3.3. Endikasyonları (44,45)

Hastanın HKA cihazını kullanabilecek entellektüel kapasiteye sahip olması önemlidir.

- 1- Postoperatif ağrı
- 2- Şiddetli akut ağrı
- 3- Şiddetli sürekli ağrı
- 4- Kanser ağrısı
- 5- Oral alımı kısıtlı ağrısı olan hastalar

2.7.3.4. Kontrendikasyonları (42,43)

- 1- Allerji öyküsü olması
- 2- İlaç bağımlılığı olması
- 3- Mental ya da fiziki nedenlerle cihazı kullanamayacak hastalar
- 4- Psikiyatrik hastalar
- 5- Deneyimsiz sağlık personeli
- 6- Hastanın reddetmesi

- 7- Belirgin metabolik bozukluk, şiddetli sıvı elektrolit dengesizliği olması
- 8- Son dönem böbrek ve karaciğer hastalıkları,
- 9- Şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uyku apnesi.

2.7.3.5. Hasta Kontrollü Analjezide İzlem Parametreleri (44,45)

- 1- Hastanın ağrı skoru
- 2- Bulantı veya diğer yan etki varlığı
- 3- Aletin kullanımı ile ilgili problemin varlığı.
- 4- Hastanın tedaviden memnuniyeti

2.8. Sigara Kullanımı / Maruziyeti ve İdrarda Kotinin

2.8.1. Sigara Kullanımı / Maruziyeti ve Nedenleri

Sigara dumanına maruz kalma, tütünde 250 si toksik ya da kanserojen olmak üzere yaklaşık 4700 kimyasal madde olduğundan dolayı önemli bir halk sağlığı sorunudur ve yüksek miktarda nikotin içerdiği için bağımlılık yapma potansiyeline sahiptir. Sigarada belirgin şekilde nikotin, katran, nitrik oksit, karbon monoksit, aromatik aminler, formaldehit, benzen, hidrojen siyanür, aseton ve polonyum bulunmaktadır. ABD genelinde Sigara İçme ve Sağlık Raporu'nun 1966'da yayınlanmasından bu yana sigara içme prevalansı azalmış olsa da, günlük sigara içen kişi sayısı, ABD nüfusunun yaklaşık % 13,4' üdür ve yıllık 480.000 kişi sigaradan dolayı ölmektedir. Sigaranın akciğer hastalıkları, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, inme, duygudurum bozuklukları, romatoid artrit, baş ağrısı, fibromiyalji ve ağrı ile ilişkisi bulunmaktadır (47).

2.8.2. Nikotin

Tütün (*Nicotiana tabacum*) bitkisinin yapraklarından elde edilir. Tütünün psikoaktif etkilerine ve bağımlılığın oluşmasına yol açan komponentidir. Nikotin alkaloidi terimi 1773 tarihinde İsveçli botanist Linnaeus tarafından nicotianadan türetilmiştir. Bitkinin kurutulmuş yaprakları tabacum olarak isimlendirmiş olup Hindistan, Portekiz, İspanya ve Fransa yerlileri tarafından kullanılmaya başlamış ve zamanla tütün kullanımı ve bağımlılığı tüm dünyaya yayılmıştır. Kuru tütün yaprağında % 0,5-8 oranında bulunur ve toplam alkaloidin %95'ini oluşturur. Diğer alkaloidler nomikotin, anabazin, kotinin, nikotin N-oksit dir (48).

Alkaloidlerin çoğu katı maddelerdir. Nikotin ise renksiz uçucu sıvı bir maddedir. Havanın etkisiyle belirli bir süre sonra kahverengi renge dönüşür ve tütüne özgü koku kazanır. Kimyasal yapısı bakımından, bir piridin halkası ile N-metil pirioldin halkasının kombinasyonundan ibaret tersiyer amindir. Beyne çok hızlı geçebilecek kadar lipofiliktir (48).

2.8.2.1. Farmakokinetik Özellikler

Nikotin, küçük molekülü ve lipofilik olması sebebiyle cilt ve mukozalardan kolay ve hızlı emilir. Yanan tütün dumanı inhale edildiğinde nikotin bronşiyollere ve alveollere ulaşır ve hızlı bir şekilde emilerek dolaşıma geçer. Sigara içilmeye başladıktan 10-19 saniye sonra beyine ulaşır (48,49).

Sigara içimi bittiğinde plazma nikotini en üst düzeye erişir. Arteriyel kandaki nikotin, venöz kana ulaşmıca kadar dokular tarafından absorbe olduğundan venöz kan düzeyi daha düşüktür (48).

Akciğerlere inhale edilen tütün dumanındaki nikotinin yaklaşık %90'ı solunum yolları mukozasından ve alveollerden absorbe edilmektedir. Bu absorbasyon oranı, inhalasyon derinliği ve inhalasyon sonrası nefes tutma süresine göre değişir. Bu değişkenlik nedeniyle, bir sigara içildiğinde (dumanı akciğerlere inhale edildiğinde) biyoyararlanıma uğrayan nikotin miktarı, sigaranın nikotin içeriğine dayanarak tam olarak öngörülemez. Nikotin bütün vücuda yayılır ve özellikle beyin, kalp ve

akciğerlerde ve kaslarda birikir. En fazla depolanma yeri iskelet kaslarıdır. Polar bileşik olması nedeniyle yağ dokusunda daha az depolanır (48).

Nikotin esas olarak karaciğerde ve az bir kısmı diğer dokularda oksitlenerek, asit metabolitler şeklinde böbreklerden atılır. Nikotin pirolidin halkasının C ve N atomlarından oksitlenmesi suretiyle %70-80 oranında kotinine ve yaklaşık %4 oranında nikotin N-okside dönüştürülür. Nikotinin kotinine dönüşümünde karaciğerde sitokrom P450-CYP2A6 enzimi rol oynar. Nikotin metabolizmasında daha az olarak CYP2B6, 2C9, 2D6 ve 2E1 enzimleri de rol oynar. Nikotin ve kotinin sitokrom P450 enzimleri aracılığı ile metabolize edilmelerini takiben, aldehid oksidaz tarafından da metabolize edildikten sonra sırasıyla, nikotin-N-glukuronat'a ve kotinin-N-glukuronat'a konjüge olur. Kotinin ayrıca trans-3-hidroksinikotin'e hidroksillenir ve trans-hidroksinikotin-O-glukoronid'e konjüge olur. İnsanlarda, akciğerlerde de nikotin CYP2A6 ve CYP2B6 mikrozomal enzimleri aracılığı ile kotinine dönüşür. Bütün bu metabolitler glukuronat konjugatı şeklinde idrarla atılırlar (48). Nikotinin %10-20'si idrarda, değişmeden atılır. İdrarın asitleştirilmesi, değişmemiş nikotin ve metabolitlerinin idrardan atılımını artırır. Kotinin yarılanma ömrü nikotinin yaklaşık 8 katıdır (48).

2.8.2.2. Etki Mekanizması

Nikotin, hedef hücrelerde etkilerini, nikotinic asetilkolin reseptörlerini (nAChR'leri) aktive ederek yapar. Bu reseptörler, beş alt birimden, oluşan pentamerik yapıda katyon kanallarıdır. nAChR alt tipleri homomerik ya da heteromerik olarak bulunur ve bu alt tipler, nikotine duyarlılık ve desensitizasyon gibi farmakolojik ve fizyolojik özelliklerden sorumludur. Nikotinic reseptörler nöromusküler kavşak, otonom gangliyonlar, adrenal medulla kromafin hücreleri, duyu sinir uçları, SSS nöronları gibi yapılarda bulunur (48).

Nikotin, kendi reseptörlerini aktive ederek sinir uçlarını depolarize eder, bu uçlarda voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır. Böylece nöromediyatörlerin (dopamin, serotonin, AChR, GABA, glutamat, noradrenalin, opioid peptidler) salınmasını artırır. Bu da nikotinin nöronal etkilerinin çeşitli olmasını sağlar (48).

2.8.2.3. Farmakolojik Etkileri

Nikotinik reseptörlerde çok çeşitli kolinerjik yapılarda bulunması, reseptörlerinin çeşitliliği ve nikotinin SSS'ne kolayca girebilmesi sebebiyle nikotinin farmakolojik etkileri çok karmaşıktır.

Nikotin düşük dozda verildiği zaman otonom gangliyonlar ile adrenal medullada stimülasyona neden olur. Yüksek dozda verildiğinde ise başlangıçta kısa süren bir stimülasyon olur ve daha sonra uzun süren bir blokaj gelişir. Bu sırada gangliyon depolarize edilmiş durumdadır. Zamanla depolarizasyonun kaybolmasına karşın blokaj devam eder; bunun nedeni duyarsızlaşma (desensitizasyon) olayıdır.

Nöromüsküler kavşaklarda nikotinin etkisi, gangliyonlardakine benzer. Düşük dozda nöromüsküler yapıları aktive eder yüksek dozda ise çizgili kaslarda felç yapar. Bu durum nöromüsküler kavşakta devamlı depolarizasyon ve desensitizasyon oluşmasına bağlıdır (48,49).

Nikotin reseptörleri SSS'de en fazla korteks, talamus, interpedinkuler nukleusta ve daha az olmak üzere amigdala, septum, beyin sapının motor nukleusları ve locus coeruleus'ta bulunur. Düşük dozlarda psikomotor stimulan etki yapar; buna bağlı olarak vijilansa artma oluşturur ve psikomotor refleksleri hızlandırır. Nikotin, bellekle ilgili olayların (kognitif fonksiyonları) aktivasyonunu artırır. İştah ve irritabilitede azalma yapar ve tremor oluşturabilir. REM uykusunu artırır. Beyinde nikotinik kolinerjik sistem ağrı yollarının modülasyonunda ve ısı kontrolünde de rol oynar. Çizgili kaslarda nikotin santral kaynaklı hafif gevşeme yapabilir (48-50).

2.8.3. Sigara Kullanımı / Maruziyeti ve Anestezi

Sigara dumanından izole edilen başlıcaları nikotin ve karbonmonoksit olan 4000' den fazla madde vardır. Diğerleri azot oksitler, uçucu aldehitler, alkenler ve toksin hidrojen siyanittir. Sigara, karaciğerde bazı ilaçların metabolizmasını artıran mikrozomal enzimlerin indüklemesine neden olur. Bu kronik sigara içenlerde daha

yüksek dozlarda analjezi gerektirir. Özellikle morfin ve pethidin gibi ilaçların metabolizmasını artırarak ve bunların gereksinimlerini önemli ölçüde etkiler. Parasetamol ve NSAİİ 'a ise sigaranın klinik etkileri değişmemektedir (49).

Sigara içimiyle 4000'den fazla madde vücuda alınır. Bu maddeler özellikle cerrahi hastalarında, ameliyat ve anestezinin güvenliği açısından önemli risk oluşturur ve komplikasyon oranını 1.4-6 kat artırır. Cerrahi girişim sırası ve sonrasında solunum, dolaşım ve enfeksiyonla ilgili komplikasyonların arttığı, yara iyileşmesinin geciktiği ve bunlara bağlı olarak yoğun bakım kalış süresinin uzadığı bilinmektedir (49,50).

2.8.3.1. Solunum Sistemi

Silier aktivitenin bozulması, mukus artışı ve küçük hava yollarında daralma sonucu havayolu obstrüksiyonu, atelektazi ve pnömoni gibi solunum fonksiyonlarında yetersizlikler oluşmakta ve sonuçta ventilasyon-perfüzyon oranı bozulmaktadır. Sigara kullanan hastalarda solunum komplikasyonu gelişme oranı 1,7-5,5 kat artmaktadır (49,50).

2.8.3.2. Dolaşım Sistemi

Sigara kullanımıyla hipertansiyon riskinde artış, miyokardın kasılmasında bozulma ve O₂ tüketiminde artış olmaktadır. Karboksihemoglobin düzeyi, tromboemboli eğilimi ve derin ven trombozu riski artmaktadır. Doku hipoksisi nedeniyle yara iyileşmesini geciktirerek yara yeri enfeksiyon riskini arttırmaktadır (49,50).

2.8.3.3. Diğer Sistemler

Sigara kullanımı karaciğerde ilaçların emilim metabolizmasını olumsuz etkiler. Özellikle ağrı ve sedasyon amacıyla daha fazla ilaç kullanımına neden olur. Ayrıca gastroözefagial sfinkter basıncını düşürerek reflü ve aspirasyon ihtimalini arttırmaktadır (49,50).

2.8.4. Sigaranın Perioperatif Olaylara Etkisi

Ameliyattan 4-6 hafta önce sigaranın bırakılması komplikasyonları önemli derecede azaltmaktadır,12 saat önce sigaranın bırakılması; karbonmonoksit seviyesinin normale dönmesi için yeterlidir ve böylece karboksihemoglobin düzeyini azaltarak miyokardın oksijenlenmesini artırır. 12 -24 saat önce bırakılması ile nikotin seviyesi ve siliyer fonksiyonlar normale döner. 5-10 gün önce bırakılması: laringeal ve bronşiyal aktivitede iyileşme sağlar. Bir hafta önce bırakılması sonucu; balgam hacmi normale döner. 2-6 hafta önce bırakılması; balgam miktarının azalmasıyla küçük hava yolu fonksiyonlarının düzelmesini, solunum komplikasyonlarının azalmasını sağlar. 4-8 hafta önce bırakılması; immünitinin normale dönmesini sağlar. Böylece yara iyileşme komplikasyonlarını ve pulmoner enfeksiyon riskini azaltır. 6-8 hafta önce bırakılması; ilaç metabolizması üzerindeki etkisini azaltır. Burada unutulmaması gereken nokta astım hastaları sigarayı bıraktıklarında semptomları kötüleşebilir ve anestezi aşamasında laringospazm ve bronkospazm riskini arttırabilir (51).

2.8.5. Kotinin

Nikotinin %80-90 metabolize olur ve bunun en büyük kısmı kotinine metabolize olmaktadır. Kotinin insanlarda nikotinin ana metabolitidir. Nikotinden sit p450 ile nikotin iminyum iyonu ve ardından aldehid oksidaz aracılığıyla kotinin oluşur. İnsanda kotinin sit-P4502A6 enzimi ile trans-3'-hidrosikotinine metabolize

olur. Ve bu enzim aynı zamanda kotininden 5'-hidroksikotinin ve norkotinin oluşumunu da katalize eder. Kotinin kısmen böbrek tarafından atılır. Bu atılma pH' ya göre değişkenlik gösterir. Sigara içenlerde kotinin tipik olarak kan, tükürük ve idrarda ölçülür. Plazma ve tükürük kotinin seviyesi benzer ancak idrar seviyesi daha yüksektir. Kotinin ayrıca amnion mayi, anne sütü, plasenta, göbek kordonu, semen, beyin omurilik sıvısı, uterin serviks, testis ve saçta tespit edilmiştir. Kotinin sigara içenlerin kanında nikotinin 8-10 katı derişiminde bulunur. Kotinin yarılanma ömrü 16-20 saat olduğundan dolayı nikotinin alınıp alınmadığının tespitinde kullanılır (52,53).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Demografik Yöntemler

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesinde Açık Abdominal Histerektomi ameliyatı olacak 18-70 yaş arası ASA I ve II 158 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kullanılacak ajanların rutin uygulanan ilaçlar olduğu, yeni bir anesteziik veya analjezik ajan olmadığı hastalara anlatıldı. Opioid analjezi gerektiren önceden kronik ağrıları olan, eksen I psikiyatrik hastalığı (majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, şizofreni vb.) öyküsü olan, önemli karaciğer (ALT veya AST> 2 kat) veya böbrek (serum kreatinin> 2 mg / dl) bozukluğu olan, ilaç allerjisi olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra rutin monitorizasyonu yapılarak, mesane sondası takılması sonrası hastalardan kotinin seviyesi bakmak amacıyla ilk idrar numunesi (10 cc) alındı. Kotinin seviyesi Immulite 2000 XPI İmmun Assay cihazı (Siemens, USA) ile immün yöntemle ölçüldü. Üç değer elde edildi.<10 ng/dl sigara içimi ve maruziyet yok, 10-500 ng/dl maruziyet, >500 ng/dl sigara içen olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara 0,15 mg/kg iv midazolam ile premedikasyon uygulandı. Üç dk. boyunca %100 O₂ ile preoksijenizasyon yapılan tüm hastalara indüksiyonda propofol 2 mg/kg iv, 2 µg/kg fentanil ve 0,6 mg/kg iv rokuronyum uygulandı. Kas gevşetici yapıldıktan 2-4 dk. sonra uygun numaralı endotrakeal tüp ile entübasyon yapıldı. Anestezi idamesinde tüm hastalara % 2 sevofluran ile % 50 O₂ ve % 50 N₂O verildi. Tüm hastalara operasyon bitiminden yaklaşık 30 dk. önce postoperatif analjezi amacıyla 0,03 mg/kg morfin standart olarak iv uygulandı. Operasyon sonunda, solunum başladığında tüm hastalara kas gevşetici etkisini kaldırmak için 0,01 mg/kg atropin ve 0,05 mg/kg neostigmin iv yapıldı. Postoperatif analjezi için iv morfin-HKA

maksimum 48 saat uygulandı. 48 saat 3x1 gr iv asetaminofen verildi. VAS \geq 4 olan hastalara 75 mg diklofenak sodyum uygulandı.

0, 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48. saatlerde, KAH, SAB, DAB, OAB, SpO₂, SS, VAS-yatarak ve oturarak, RSS, saatlik ve total morfin, HKA istek/alım, ek analjezik ihtiyacı ve komplikasyonlar kaydedildi. 48. saat sonunda HASMA ve HADÖ dolduruldu. 3. ayda Allodini, GASA, KAE, SF 12 formu, DN4 testi, Uyku düzeni skalası (Sleep interference) uygulandı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Mac version 21 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanıldı. Verilerin homojen olup olmadığı Levene testine göre yapıldı ve $p>0,05$ ise veriler homojen olarak değerlendirildi. Verilerin normallik dağılımına uyup uymadığı Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirildi $p>0,05$ ise normal dağılıma uyduğu, $p<0,05$ ise normal dağılıma uymadığı kabul edildi. Normal dağılıma uyan veriler One Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı ve sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve sonuçlar median(ortanca) \pm min-maks(minimum-maksimum) olarak verildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Ki-Kare testi ile incelendi. Tüm testler için istatistiksel açıdan %95 güven aralığında p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

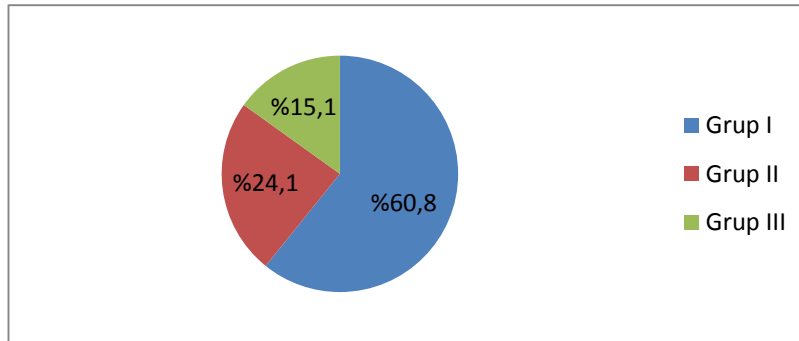
Çalışmaya alınan 158 hasta idrar kotinin seviyesine göre 3 gruba ayrıldı. <10 grup I, 10-500 arası grup II, >500 grup III olarak belirlendi.

Çalışmaya 42 ASA 1, 116 ASA 2 olmak üzere toplam 158 kişi alındı. Hastaları ASA' ya göre değerlendirdiğimizde; grup I'in ASA 1 %30,2, ASA 2 %69,8, grup II'nin ASA 1 %21,1, ASA 2 %78,9, grup III'ün ASA 1 %20,8, ASA 2 %79,2, toplamında ise ASA 1 %26,6, ASA 2 %73,4 olup gruplar arasında ASA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Gruplara Göre ASA Dağılımı

Grup	ASA 1 n(%)	ASA 2 n(%)	p
I	29(30,2)	67(69,8)	0,439
II	8(21,1)	30(78,9)	
III	5(20,8)	19(79,2)	
Toplam	42(26,6)	116(73,4)	

Hastaların %60,8'inin kotinin seviyesi 10 ng/dl'nin altında (Grup I), %24,1'inin 11-500 ng/dl arasında (Grup II), %15,1'inin ise 500 ng/dl 'nin üzerinde (Grup III) bulundu (**Şekil 2**).



Şekil 2. Grupların Kotinin Seviyelerine Göre Dağılım Yüzdeleri

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $49,80 \pm 7,47$ (Min:28-Maks:72) yıl, boy ortalaması $163,15 \pm 5,19$ (Min:150-Maks:175) cm, ağırlık ortalaması $74,22 \pm 11,81$ (Min:50-Maks:110) kg idi (**Tablo 3**).

Grupların yaş, boy, ağırlık ve operasyon süresini değerlendirdiğimizde; grup I' in yaşı en küçük olan 28, en büyük olan ise 68 olup ortanca 49 yıl idi. Grup II' nin yaşı en küçük olan 37, en büyük olan ise 72 olup ortanca 47,5 yıl idi. Grup III' ün yaşı en küçük olan 41, en büyük olan ise 68 olup ortanca 48,5 yıl idi. Tüm Olguların yaşı en küçük olan 28, en büyük olan ise 72 olup ortanca 49 yıl idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (**Tablo 3**).

Grup I' in boyu en kısa olan 150, en uzun olan ise 175 olup ortanca 163 cm idi. Grup II' nin en kısa olan 150, en uzun ise 175 olup ortanca 162,5 cm idi. Grup III' ün boyu en kısa olan 157, en uzun ise 174 olup ortanca 165 cm idi. Tüm olguların boyu en kısa olan 150, en uzun ise 175 olup ortanca 163 cm idi. Grup I ile grup II arasında boy olarak istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$). Grup III ise grup I ve grup II' ye göre ortanca daha uzun ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (**Tablo 3**).

Grup I' in ağırlığı en az olan 50, en fazla olan ise 110 olup ortanca 72 kg idi. Grup II' nin ağırlığı en az olan 52, en fazla olan ise 105 olup ortanca 71 kg idi. Grup III' ün ağırlığı en az olan 58, en fazla olan ise 105 olup ortanca 72 kg idi. Tüm olguların ağırlığı en az olan 50, en fazla olan ise 110 olup ortanca 72 kg idi. Gruplar arasında ağırlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (**Tablo3**).

Grup I' in operasyon süresi en az olan 55, en fazla olan ise 180 olup ortanca 85 dk. idi. Grup II' nin operasyon süresi en az olan 50, en fazla olan ise 140 olup ortanca 85 dk. idi. Grup III' ün operasyon süresi en az olan 60, en fazla olan ise 150 olup ortanca 80 dk. idi. Tüm hastaların operasyon süresi en az olan 50, en fazla olan ise 180 olup ortanca 85 dk. idi. Gruplar arasında operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (**Tablo 3**).

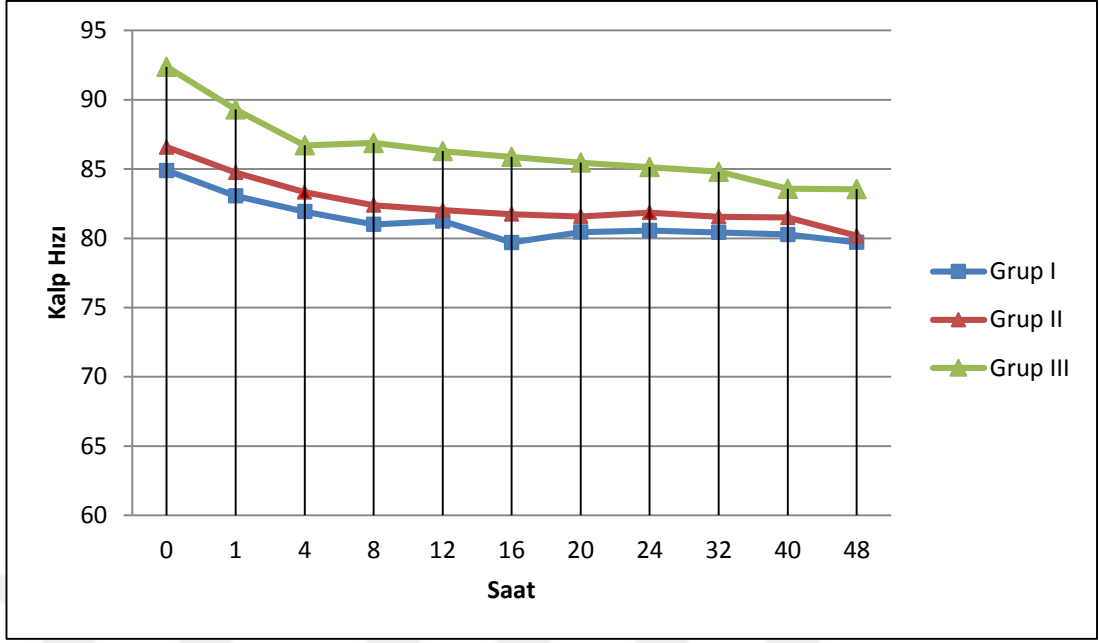
Tablo 3. Grupların Yaş, Boy, Ağırlık ve Operasyon Süresine Göre Değerlendirilmesi

	Ortanca (Min-Maks)				p		
	Grup I	Grup II	Grup III	p*	I-II	I-III	II-III
Yaş	49,0(28-68)	47,5(37-72)	48,5(41-68)	0,670	p >0,05		
Boy	163,0(150-175)	162,5(150-175)	165,0(157-174)	0,012	0,33	0,015	0,002
Ağırlık	72,0(50-110)	71,0(52-105)	72,0(58-105)	0,579	p >0,05		
Operasyon süresi	85,0(55-180)	85,0(50-140)	80,0(60-150)	0,439	p >0,05		
* Kruskal Wallis Testi							

Grupların postoperatif zamana göre KAH'ı değerlendirdiğimizde; grup III' ün KAH'ı 40. ve 48. saat hariç diğer zamanlarda grup I den daha fazla idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. 8,12,16 ve 20. saatte grup III 'ün KAH'ı grup II den daha fazla idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (**Tablo 4**) (**Şekil 3**).

Tablo 4: Grupların Postoperatif Kalp Atım Hızları

KAH (saat)	Ortanca (Min-Maks)				p		
	I	II	III	p*	I-II	I-III	II-III
0	86,0(65-108)	87,5(56-110)	91,0(68-115)	0,016	0,41	0,004	0,06
1	82,0(67-110)	86,0(66-96)	89,0(78-104)	0,004	0,15	0,001	0,06
4	82,0(63-104)	86,0(66-96)	86,0(65-102)	0,043	0,26	0,012	0,31
8	81,0(60-98)	84,0(56-98)	85,5(74-98)	0,002	0,19	0,001	0,03
12	82,0(67-96)	83,0(70-94)	86,0(76-96)	0,007	0,51	0,002	0,02
16	81,5(2-99)	83,0(70-94)	85,0(72-95)	0,002	0,32	0,001	0,02
20	82,0(64-100)	82,0(70-93)	84,5(78-96)	0,014	0,44	0,004	0,04
24	81,0(66-112)	82,0(68-93)	84,0(74-94)	0,012	0,23	0,004	0,07
32	81,0(64-110)	82,0(70-90)	85,0(76-94)	0,011	0,27	0,004	0,05
40	81,0(66-105)	83,0(70-91)	84,0(70-93)	0,069	0,45	0,45	0,45
48	80,5(65-92)	80,0(68-90)	84,0(72-93)	0,050	0,56	0,56	0,56
*Kruskal Wallis Testi							

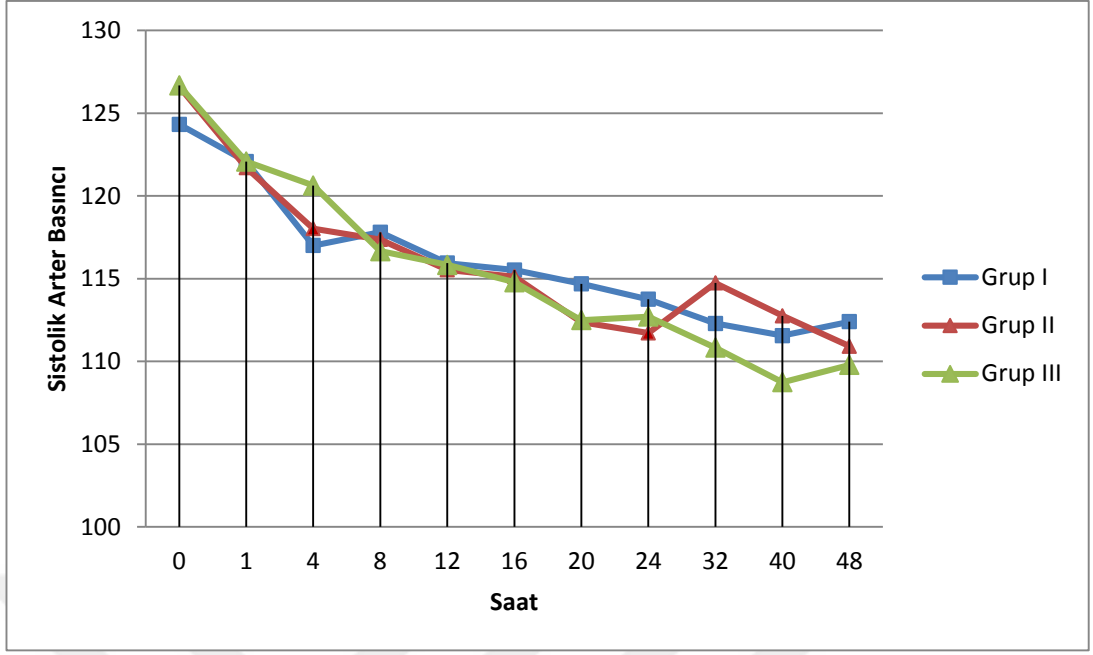


Şekil 3. Grupların Postoperatif Kalp Atım Hızı Grafiği

Grupların postoperatif zamana göre SAB' ını değerlendirdiğimizde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 5) (Şekil 4).

Tablo 5. Gruplara Göre Postoperatif Sistolik Arter Basınçları

SAB (saat)	Ortanca (Min-Maks)			p
	I	II	III	
0	125,0(20-167)	125,0(100-160)	130,0(90-140)	0,479
1	120,0(100-160)	120,0(90-160)	120,0(110-135)	0,925
4	120,0(12-140)	120,0(100-135)	120,0(110-130)	0,337
8	120,0(100-150)	120,0(100-140)	120,0(100-130)	0,851
12	120,0(100-130)	120,0(90-130)	120,0(100-125)	0,959
16	117,5(100-140)	115,0(100-130)	117,5(100-130)	0,920
20	115,0(90-160)	110,0(90-130)	115,0(90-120)	0,367
24	115,0(10-150)	110,0(100-125)	115,0(90-125)	0,161
32	110,0(90-140)	112,5(100-130)	110,0(90-120)	0,212
40	110,0(90-130)	115,0(90-130)	110,0(90-120)	0,229
48	110,0(90-135)	110,0(90-120)	110,0(90-120)	0,348
Kruskal Wallis Testi				

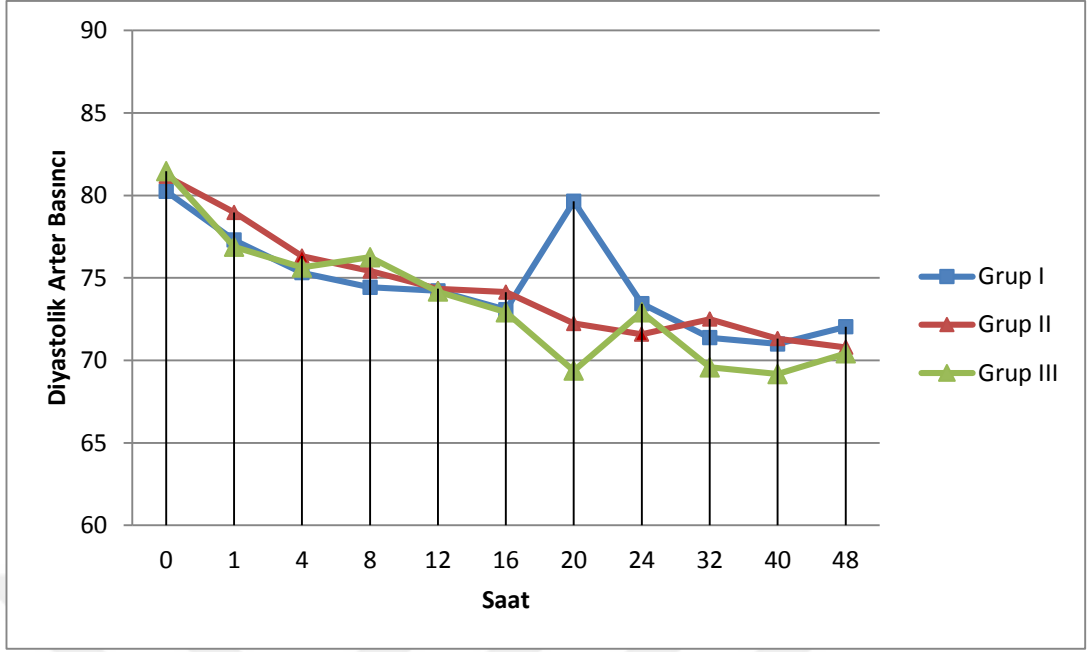


Şekil 4. Grupların Postoperatif Sistolik Arter Basıncı Grafiği

Grupların postoperatif zamana göre diyastolik kan basıncını değerlendirdiğimizde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 6) (Şekil 5).

Tablo 6. Gruplara Göre Diyastolik Arter Basıncıları

DAB (saat)	Ortanca (Min-Maks)			p
	I	II	III	
0	80,0(50-115)	80,0(55-100)	80,0(60-95)	0,606
1	80,0(60-100)	80,0(60-96)	80,0(60-90)	0,419
4	75,0(50-90)	80,0(60-90)	75,0(60-85)	0,805
8	75,0(60-90)	75,0(60-86)	77,5(70-85)	0,258
12	75,0(55-90)	75,0(60-80)	75,0(60-80)	0,837
16	70,0(60-90)	75,0(60-90)	70,0(60-85)	0,389
20	70,0(60-90)	70,0(60-80)	70,0(60-80)	0,167
24	75,0(60-90)	70,0(60-80)	70,0(60-80)	0,247
32	70,0(50-90)	70,0(60-80)	70,0(60-80)	0,244
40	70,0(55-80)	70,0(60-85)	70,0(55-80)	0,445
48	70,0(60-85)	70,0(60-85)	70,0(60-85)	0,463
Kruskal Wallis Testi				

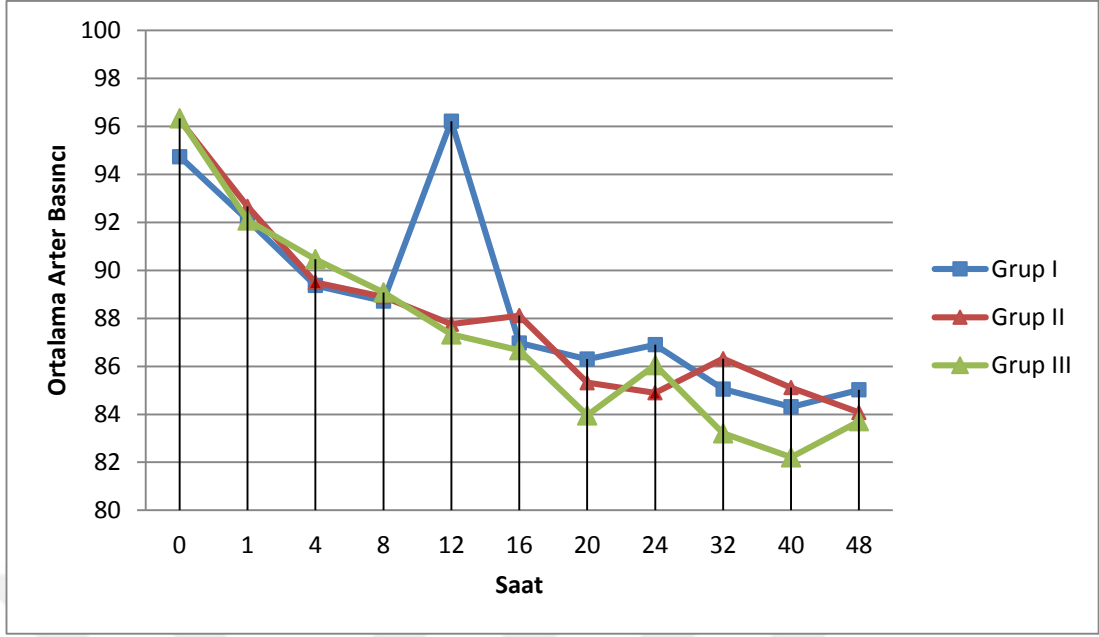


Şekil 5. Grupların Postoperatif Diyastolik Arter Basıncı Grafiği

Grupların postoperatif zamana göre ortalama kan basıncı değerlendirildiğimizde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (**Tablo 7**) (**Şekil 6**).

Tablo 7. Grupların Postoperatif Ortalama Arter Basınçları

OAB (saat)	Ortanca (Min-Maks)			p
	I	II	III	
0	95,0(66-136)	95,0(80-120)	98,0(70-110)	0,399
1	90,0(73-120)	93,0(70-120)	91,5(78-105)	0,688
4	90,0(66-105)	90,0(70-105)	90,0(80-100)	0,904
8	90,0(73-110)	90,0(70-110)	90,0(80-96)	0,839
12	90,0(60-90)	90,0(70-96)	86,5(73-95)	0,720
16	86,5(73-106)	87,0(76-103)	86,0(73-100)	0,560
20	86,0(70-106)	86,0(70-96)	85,5(70-96)	0,495
24	87,0(70-110)	84,0(73-95)	86,0(70-95)	0,169
32	85,0(65-105)	86,0(73-96)	85,0(70-93)	0,219
40	85,5(60-96)	86,0(70-95)	83,0(70-93)	0,164
48	85,0(70-97)	83,0(70-100)	84,5(70-97)	0,672
Kruskal Wallis Testi				



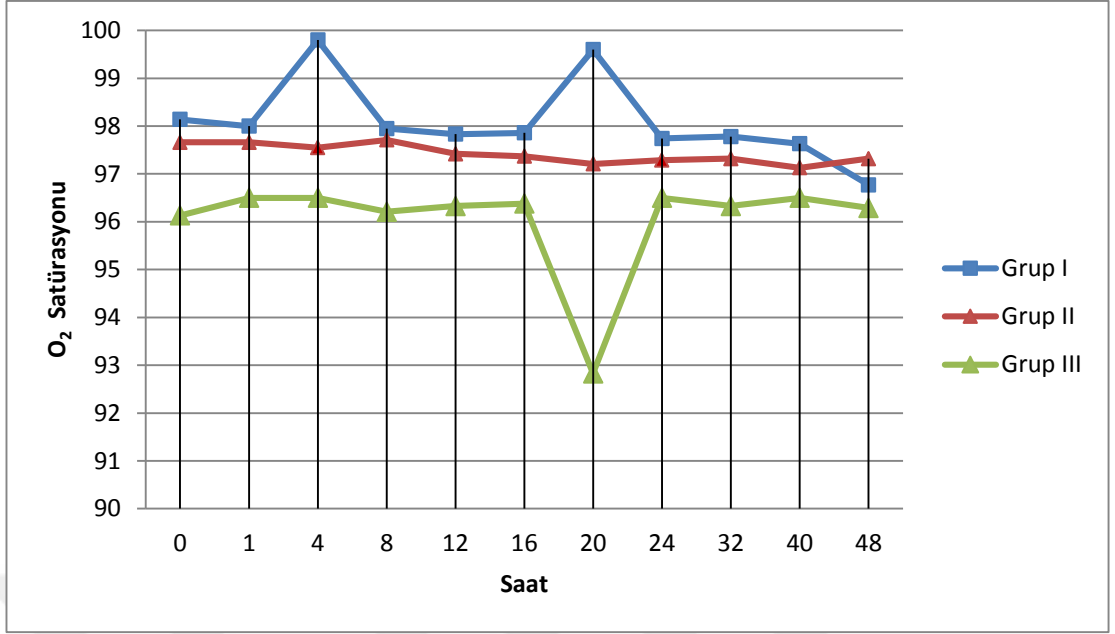
Şekil 6. Grupların Postoperatif Ortalama Arter Basıncı Grafiği

Grupların postoperatif ilk 48 saat O₂ satürasyonu değerlendirdiğimizde tüm saatlerde grup I ve II, grup III den yüksek, 8.saat hariç diğer saatlerde grup I, grup II den yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 8) (Şekil 7).

Tablo 8. Grupların Postoperatif O₂ Satürasyonu

Saat	Ortanca (Min-Maks)			p*	p		
	I	II	III		I-II	I-III	II-III
0	98,0(93-100)	98,0(95-100)	96,0(94-99)	<0,001	0,010	<0,001	<0,001
1	98,0(95-99)	98,0(96-99)	96,0(95-99)	<0,001	0,033	<0,001	<0,001
4	98,0(96-100)	98,0(96-99)	96,0(95-98)	<0,001	0,029	<0,001	<0,001
8	98,0(95-100)	98,0(95-99)	96,0(95-98)	<0,001	0,159	<0,001	<0,001
12	98,0(95-99)	97,0(96-99)	96,0(95-98)	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
16	98,0(95-99)	97,0(96-99)	96,0(95-98)	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
20	98,0(95-99)	97,0(95-99)	96,0(95-98)	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
24	98,0(95-100)	97,0(96-99)	96,5(95-98)	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
32	98,0(95-99)	97,0(96-99)	96,0(95-98)	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
40	98,0(95-99)	97,0(95-99)	96,0(95-98)	<0,001	0,002	<0,001	0,003
48	98,0(96-99)	97,0(96-98)	96,0(95-97)	<0,001	0,003	<0,001	<0,001

*Kruskal Wallis Testi



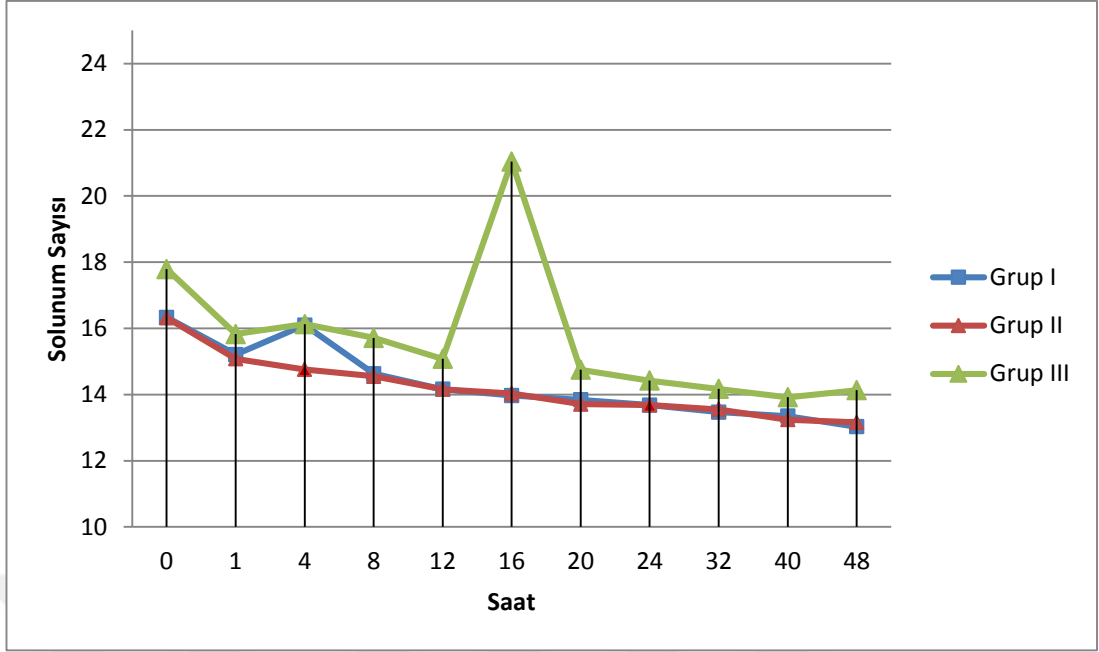
Şekil 7. Grupların Postoperatif O₂ Satürasyonu Grafliği

Grupların postoperatif ilk 48 saat solunum sayısını değerlendirdiğimizde; 0.,1.,4.,8.,12.,16.,20.,24. ve 48. saatlerde grup III' ün grup I ve grup II' e göre solunum sayısı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Grup I ve grup II arasında ise tüm zamanlardaki solunum sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (**Tablo 9**) (**Şekil 8**).

Tablo 9. Grupların Postoperatif Solunum Sayısı

Solunum sayısı (saat)	Ortanca (Min-Maks)				p		
	I	II	III	p*	I-II	I-III	II-III
0	16,0(12-21)	16,0(11-21)	18,0(14-22)	0,005	0,90	0,002	0,003
1	15,0(12-21)	15,0(12-20)	16,0(1-20)	0,024	0,85	0,011	0,012
4	15,0(12-19)	14,0(12-18)	16,0(13-20)	0,010	0,48	0,010	0,002
8	14,0(12-21)	14,0(12-17)	16,0(12-18)	0,005	0,81	0,002	0,004
12	14,0(12-21)	14,0(12-17)	15,0(12-18)	0,017	0,65	0,006	0,020
16	14,0(12-18)	14,0(12-18)	15,0(12-16)	0,018	0,74	0,006	0,016
20	14,0(12-20)	14,0(12-16)	14,5(12-17)	0,009	0,79	0,003	0,008
24	14,0(12-20)	14,0(12-17)	14,0(12-17)	0,030	0,79	0,009	0,034
32	13,0(12-18)	14,0(12-17)	14,0(12-16)	0,057	p>0,05		
40	13,0(12-18)	13,5(11-16)	14,0(12-16)	0,064			
48	13,0(12-16)	13,0(12-15)	14,0(12-16)	0,001	0,49	0,001	0,006

*Kruskal Wallis Testi



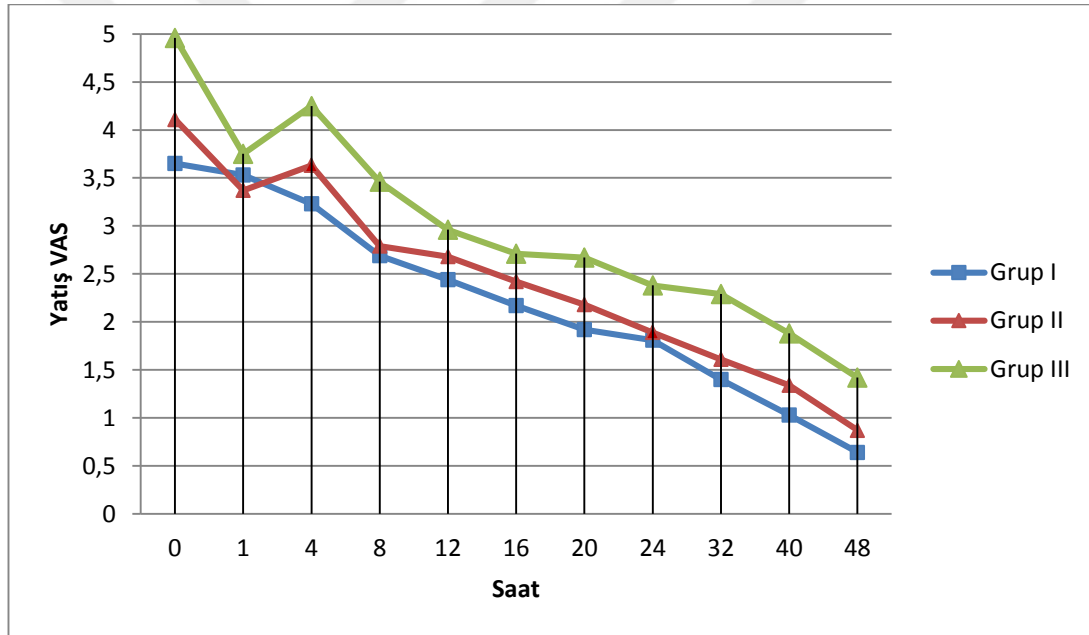
Şekil 8. Grupların Postoperatif Solunum Sayısı Grafiği

Grupların postoperatif ilk 48 saat yatar pozisyonda VAS ağrı skoru değerlendirdiğimizde; 0.,4.,8.,12.,16.,20.,24.,32.,40.ve 48. saatlerde grup III'ün ağrı düzeyi grup I'den daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Benzer şekilde 8.,20.,24.,32.,40. ve 48 saatlerde grup III'ün ağrı düzeyi grup II den daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Tüm zamanlarda grup I ile grup II arasında ve 4.,12.,16.saatlerde, grup II ile grup III arasında, 1.saatte ise grup I, grup II, grup III arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (**Tablo 10**) (**Şekil9**).

Tablo 10. Grupların Postoperatif Yatar Pozisyonda VAS Ağrı Skoru

VAS (saat)	Ortanca (Min-Maks)				p		
	I	II	III	p*	I-II	I-III	II-III
0	3,0(0-8)	4,0(0-8)	5,0(2-8)	0,014	0,171	0,005	0,124
1	3,0(0-23)	3,0(0-7)	3,0(1-7)	0,411	p >0,05		
4	3,0(0-6)	3,5(0-7)	4,0(2-6)	0,001	0,053	<0,001	0,074
8	3,0(0-5)	3,0(0-6)	3,0(2-6)	0,001	0,347	<0,001	0,006
12	2,0(0-4)	3,0(0-5)	3,0(2-4)	0,001	0,097	<0,001	0,084
16	2,0(0-3)	3,0(0-4)	3,0(1-4)	0,001	0,029	<0,001	0,142
20	2,0(0-3)	2,0(0-5)	3,0(1-4)	<0,001	0,071	<0,001	0,009
24	2,0(0-4)	2,0(0-3)	2,0(1-3)	0,003	0,450	<0,001	0,022
32	1,0(0-3)	2,0(0-3)	2,0(1-3)	<0,001	0,159	<0,001	0,002
40	1,0(0-3)	1,0(0-3)	2,0(1-3)	<0,001	0,044	<0,001	0,007
48	0,5(0-3)	1,0(0-3)	1,0(0-2)	<0,001	0,091	<0,001	0,004

*Kruskal Wallis Testi



Şekil 9. Grupların Postoperatif Yatar Pozisyonda VAS Ağrı Skoru Grafiği

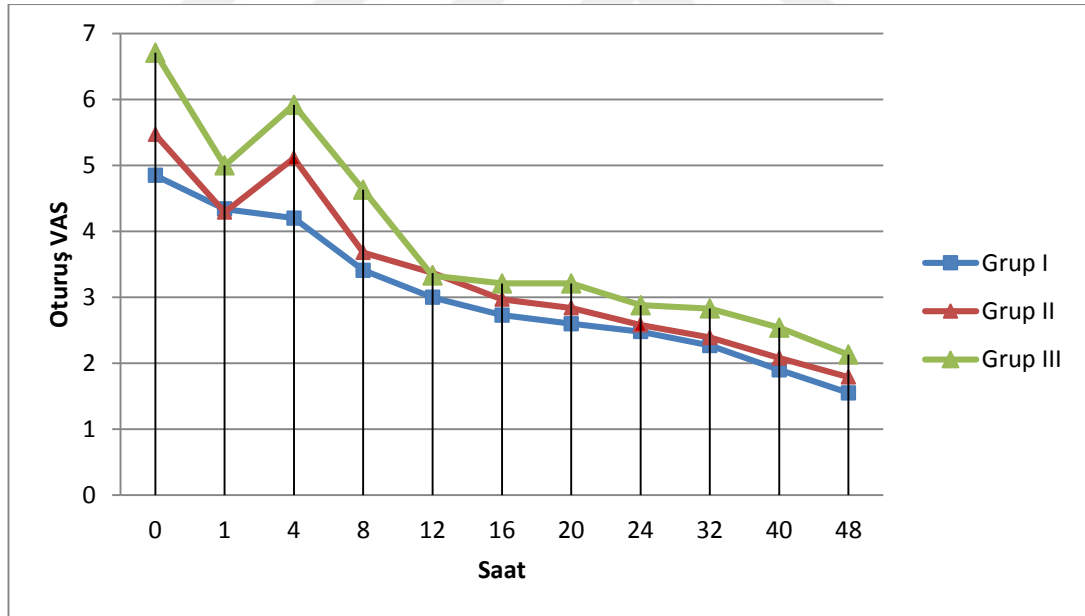
Grupların postoperatif ilk 48 saatte oturur pozisyonda VAS ağrı skorunu değerlendirdiğimizde; 0.,4.,8.,12.,16.,20.,24.,32.,40. ve 48. saatlerde grup III'ün ağrı düzeyi grup I' den daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Benzer şekilde 8.,32. ve 40. saatlerde grup III'ün ağrı düzeyi grup II den, 4.ve 12 saatlerde ise grup II' nin ağrı düzeyi grup I' den daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). 0., 8.,16.,20.,24.,32.,40.,48. saatlerde grup I ile grup II

arasında ve 4.,12.,16.,20.,24.,48. saatlerde, grup II ile grup III arasında, 1.saatte ise grup I, grup II, grup III arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$)(**Tablo 11**) (**Şekil10**).

Tablo 11. Grupların Postoperatif Oturur Pozisyonda VAS Ağrı Skoru

VAS (saat)	Ortanca (Min-Maks)			p*	p		
	I	II	III		I-II	I-III	II-III
0	4,0(0-10)	6,0(0-10)	8,0(3-10)	0,014	0,180	0,005	0,107
1	3,0(2-10)	4,0(0-9)	4,0(2-9)	0,272	p >0,05		
4	3,0(2-9)	5,0(0-9)	6,0(3-8)	<0,001	0,024	<0,001	0,225
8	3,0(1-8)	3,0(0-9)	4,0(3-9)	<0,001	0,113	<0,001	0,008
12	3,0(0-7)	3,0(0-8)	3,0(2-6)	0,024	0,037	0,021	0,821
16	3,0(0-4)	3,0(0-6)	3,0(2-5)	0,002	0,069	0,001	0,114
20	3,0(0-4)	3,0(0-7)	3,0(2-7)	0,001	0,101	<0,001	0,075
24	2,0(0-6)	3,0(0-3)	3,0(2-3)	0,002	0,070	0,001	0,081
32	2,0(0-3)	2,0(0-5)	3,0(2-3)	<0,001	0,247	<0,001	0,012
40	2,0(1-3)	2,0(0-3)	3,0(2-3)	<0,001	0,128	<0,001	0,014
48	1,0(0-3)	2,0(0-3)	2,0(1-3)	0,001	0,106	<0,001	0,075

*Kruskal Wallis Testi



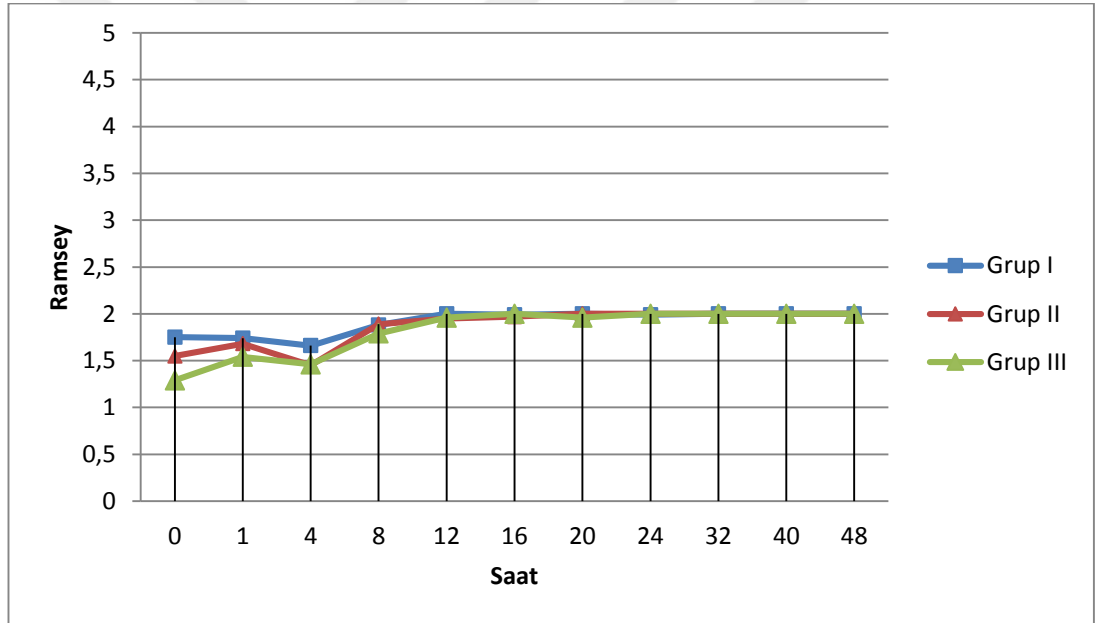
Şekil 10. Grupların Postoperatif Oturur Pozisyonda VAS Ağrı Skoru Grafiği

Grupların postoperatif ilk 48 saat Ramsey Sedasyon skorlanmasına göre değerlendirdiğimizde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (**Tablo 12**) (**Şekil 11**).

Tablo 12. Grupların Postoperatif Ramsey Sedasyon Skoruna göre değerlendirilmesi

Ramsey (saat)	Ortanca (Min-Maks)			p
	I	II	III	
0	2,0(1-5)	1,0(1-3)	1,0(1-3)	0,058
1	2,0(1-4)	2,0(1-3)	2,0(1-2)	0,267
4	2,0(1-3)	1,0(1-2)	1,0(1-2)	0,050
8	2,0(1-2)	2,0(1-2)	2,0(1-2)	0,477
12	2,0	2,0(1-2)	2,0(1-2)	0,091
16	2,0(1-2)	2,0(1-2)	2,0	0,635
20	2,0	2,0	2,0(1-2)	0,061
24	2,0(1-2)	2,0	2,0	0,724
32	2,0	2,0	2,0	1,000
40	2,0	2,0	2,0	1,000
48	2,0	2,0	2,0	1,000

Kruskal Wallis Testi



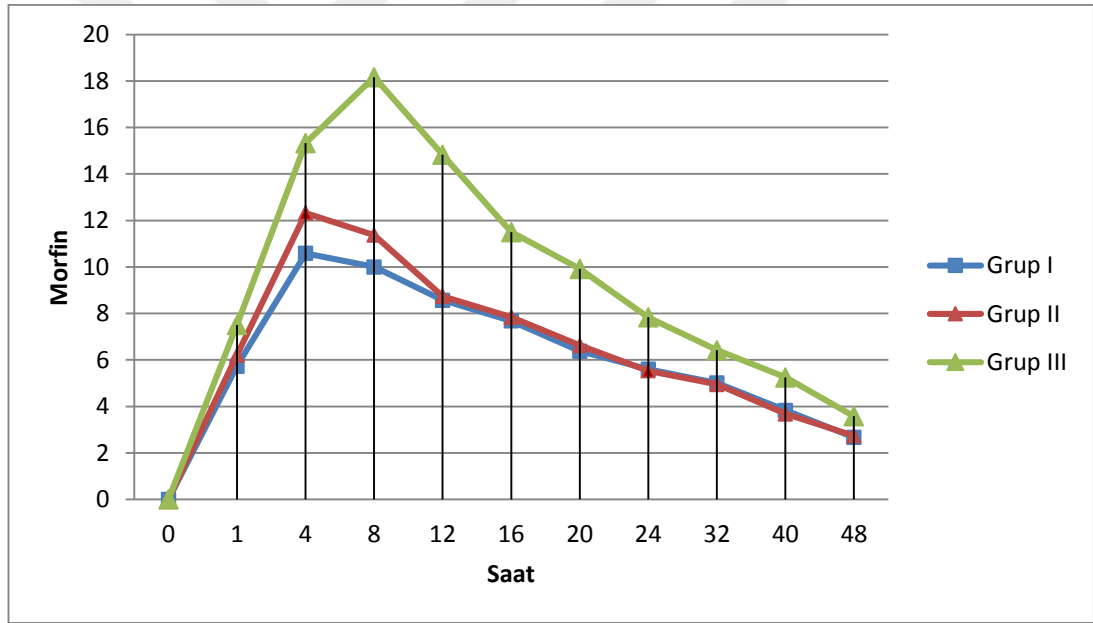
Şekil 11. Grupların Postoperatif Ramsey Sedasyon Skoruna Göre Grafiği

Grupların postoperatif ilk 48 saatte verilen morfin miktarı değerlendirdiğimizde; 1.,4.,8.,12.,16.,20.,24.,32. ve 40. saatlerde grup III' ün morfin dozu grup I ve grup II den daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). 4. saatte grup II'nin morfin dozu grup I den daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). 0.,8.,12.,16.,20.,24.,32.,40.,48. saatlerde grup I ile grup II arasında ve 1. ve 48.saatte ise grup I, grup II, grup III arasında anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (**Tablo 13**) (**şekil 12**).

Tablo 13. Gruplara Göre Uygulanan Morfin Dozu

Morfin (saat)	Ortanca (Min-Maks)				p		
	I	II	III	p*	I-II	I-III	II-III
0	0,0	0,0	0,0	1,000	p >0,05		
1	6,0(2-10)	6,0(2-8)	8,0(2-8)	<0,001	0,107	<0,001	0,001
4	10,0(4-20)	12,0(4-20)	16,0(2-18)	<0,001	0,003	<0,001	<0,001
8	10,0(4-18)	11,0(4-24)	18,0(4-24)	<0,001	0,093	<0,001	<0,001
12	8,0(2-16)	8,0(2-16)	14,0(8-24)	<0,001	0,638	<0,001	<0,001
16	8,0(2-18)	8,0(0-14)	10,0(8-18)	<0,001	0,464	<0,001	<0,001
20	6,0(0-18)	8,0(0-10)	10,0(4-16)	<0,001	0,275	<0,001	<0,001
24	6,0(0-12)	6,0(0-10)	8,0(2-10)	<0,001	0,923	<0,001	<0,001
32	6,0(0-12)	4,0(0-12)	6,0(0-8)	0,004	0,747	0,001	0,005
40	4,0(0-8)	4,0(0-8)	6,0(0-8)	0,001	0,800	<0,001	<0,001
48	2,0(0-10)	3,0(0-8)	4,0(0-8)	0,091	p >0,05		

*Kruskal Wallis Testi



Şekil 12. Gruplara Göre Uygulanan Morfin Dozu

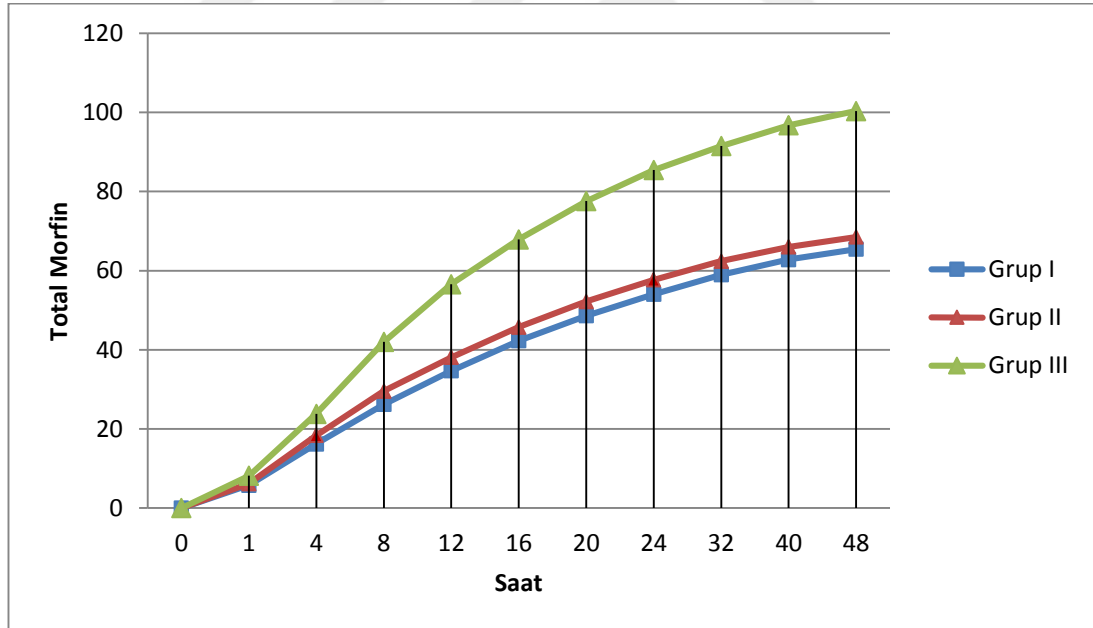
Grupların postoperatif ilk 48 saatte verilen toplam morfin miktarı değerlendirdiğimizde; 1.,4.,8.,12.,16.,20.,24.,32.,40.ve 48. saatte grup III'ün toplam morfin dozu grup I ve grup II den daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). 1.,4.,8.,12.,16.,20. ve 24. saatte grup II' nin toplam morfin dozu grup I den daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

1.,32.,40.,48. saatlerde grup I ile grup II arasında ve 0.saatte ise grup I, grup II, grup III arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$)(**Tablo 14**) (şekil 13).

Tablo 14. Gruplara Göre Uygulanan Total Morfin Dozu

Saat	Ortanca (Min-Maks)			p*	p		
	I	II	III		I-II	I-III	II-III
0	0,0	0,0	0,0	1,000	p > 0,05		
1	6,0(2-18)	6,0(2-8)	8,0(2-24)	<0,001	0,091	<0,001	<0,001
4	16,0(6-24)	20,0(8-24)	24,0(4-48)	<0,001	0,003	<0,001	<0,001
8	26,0(8-40)	30,0(8-48)	42,0(8-72)	<0,001	0,008	<0,001	<0,001
12	34,0(6-50)	38,0(8-62)	56,0(16-90)	<0,001	0,031	<0,001	<0,001
16	42,0(6-64)	47,0(6-76)	68,0(24-104)	<0,001	0,030	<0,001	<0,001
20	48,0(4-72)	54,0(4-86)	79,0(28-112)	<0,001	0,035	<0,001	<0,001
24	54,0(4-76)	61,0(6-92)	87,0(30-120)	<0,001	0,041	<0,001	<0,001
32	60,0(2-80)	65,0(4-100)	93,0(30-120)	<0,001	0,058	<0,001	<0,001
40	64,0(4-86)	69,0(60-102)	98,0(30-120)	<0,001	0,088	<0,001	<0,001
48	66,0(2-90)	72,0(6-108)	100,0(30-130)	<0,001	0,099	<0,001	<0,001

*Kruskal Wallis Testi



Şekil 13. Gruplara Göre Uygulanan Total Morfin Dozu

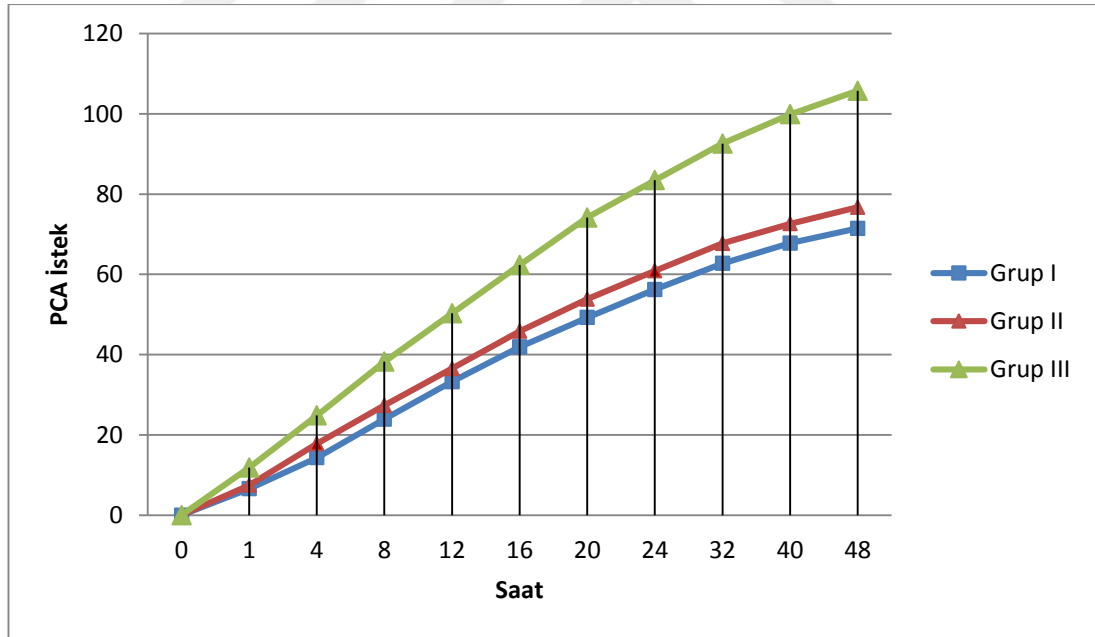
Grupların postoperatif ilk 48 saatte HKA isteği değerlendirildiğimizde;0 saat hariç tüm zamanlarda (1.,4.,8.,12.,16.,20.,24.,32.,40.ve 48) grup III'ün HKA isteği grup I ve grup II den, grup II' nin ise grup I den daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel

olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). 0. saatte ise grup I, grup II, grup III arasında anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$) (**Tablo 15**) (**şekil 14**).

Tablo 15. Gruplara Göre HKA İsteği

Saat	Ortanca (Min-Maks)				p		
	I	II	III	p*	I-II	I-III	II-III
0	0,0	0,0	0,0	1,000	p > 0,05		
1	6,0(1-23)	7,0(1-17)	10,0(5-20)	<0,001	0,147	<0,001	<0,001
4	14,0(3-30)	17,0(7-30)	23,5(15-40)	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
8	23,0(10-45)	29,0(10-44)	35,5(29-69)	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
12	32,0(14-60)	36,5(12-60)	47,5(37-84)	<0,001	0,023	<0,001	<0,001
16	41,0(17-75)	45,5(13-73)	60,0(48-97)	<0,001	0,009	<0,001	<0,001
20	50,0(21-80)	53,5(15-85)	72,0(55-110)	<0,001	0,008	<0,001	<0,001
24	56,0(23-82)	60,5(15-94)	81,5(63-120)	<0,001	0,017	<0,001	<0,001
32	63,0(26-86)	68,5(15-100)	90,0(70-133)	<0,001	0,021	<0,001	<0,001
40	70,0(28-92)	74,5(15-104)	96,0(80-145)	<0,001	0,035	<0,001	<0,001
48	73,0(31-105)	80,0(15-111)	101,0(83-151)	<0,001	0,029	<0,001	<0,001

*Kruskal Wallis Testi



Şekil 14. Gruplara Göre HKA İsteği

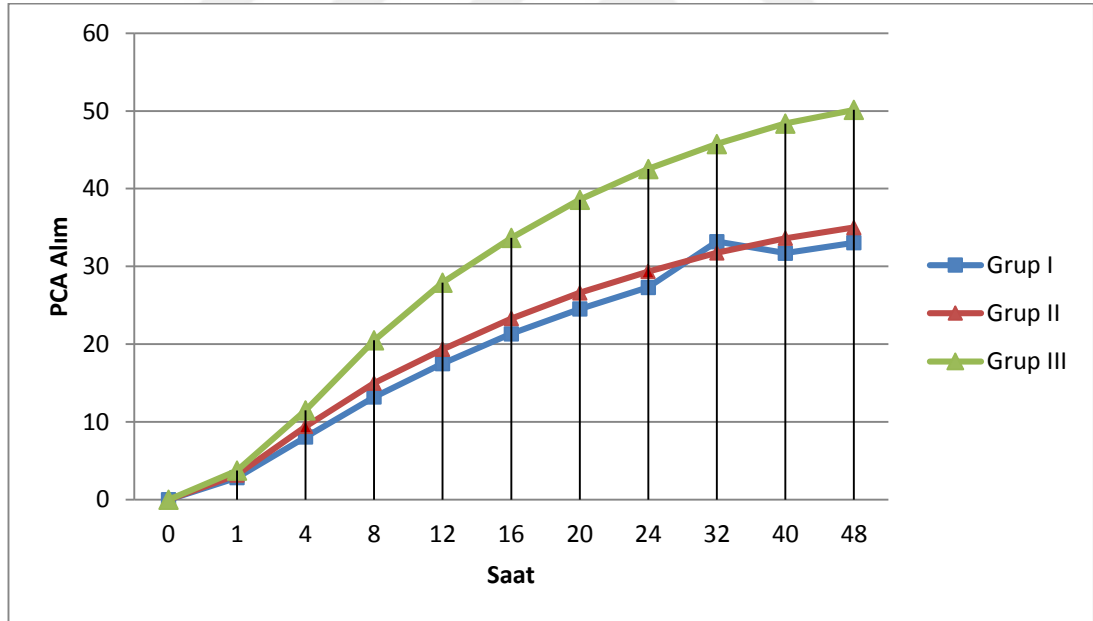
Grupların postoperatif ilk 48 saatte HKA alımı değerlendirdiğimizde; 0 saat hariç tüm zamanlarda (1.,4.,8.,12.,16.,20.,24.,32.,40.ve 48) grup III' ün HKA alımı grup I ve grup II den, daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

0. saatte ise grup I, grup II ve grup III, 32.,40. ve 48 saatlerde ise grup I ile grup II arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 16) (şekil 15).

Tablo 16. Gruplara Göre HKA Alımı

Saat	Ortanca (Min-Maks)			p*	p		
	I	II	III		I-II	I-III	II-III
0	0,0	0,0	0,0	1,000	p > 0,05		
1	3,0(1-4)	3,0(1-4)	4,0(1-4)	<0,001	0,031	<0,001	0,001
4	8,0(5-12)	10,0(5-12)	12,0(2-14)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
8	13,0(7-22)	15,0(7-24)	21,0(4-24)	<0,001	0,003	<0,001	<0,001
12	17,0(9-31)	19,0(9-31)	28,0(8-36)	<0,001	0,014	<0,001	<0,001
16	21,0(11-35)	23,5(10-38)	34,0(12-45)	<0,001	0,020	<0,001	<0,001
20	24,0(12-39)	27,0(11-43)	39,5(14-52)	<0,001	0,027	<0,001	<0,001
24	27,0(12-41)	30,5(11-46)	43,5(15-56)	<0,001	0,041	<0,001	<0,001
32	30,0(12-35)	32,5(11-50)	46,5(15-60)	<0,001	0,082	<0,001	<0,001
40	32,0(13-46)	34,0(11-51)	49,0(15-63)	<0,001	0,088	<0,001	<0,001
48	33,0(13-47)	35,0(11-54)	50,0(15-64)	<0,001	0,090	<0,001	<0,001

*Kruskal Wallis Testi



Şekil 15. Grupların HKA Alım Grafiği

Grupların postoperatif ilk 48 saatte ek analjezik kullanımı değerlendirdiğimizde; 0.,4. ve 8. saatte grup III' ün ek analjezik kullanımı grup I ve grup II den, grup II' nin ise grup I den daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). 1.,12.,16.,20.,24. ve 32. saatte gruplar arasında anlamlı fark

izlenmedi ($p>0,05$). 40 ve 48. saatlerde hiçbir hastaya ek analjezik verilmedi (**Tablo17**).

Tablo 17. Gruplara Göre Ek Analjezik Kullanımı

Ek analjezik saat		I n(%)	II n(%)	III n(%)	p
0	Var	38(40,0)	23(60,5)	17(70,8)	0,008
	Yok	57(60,0)	15(39,5)	7(29,2)	
1	Var	29(30,5)	12(31,6)	10(41,7)	0,576
	Yok	66(69,5)	26(68,4)	14(58,3)	
4	Var	34(35,8)	19(50,0)	19(79,2)	0,000
	Yok	61(64,2)	19(50,0)	5(20,8)	
8	Var	15(15,8)	8(21,1)	10(41,7)	0,021
	Yok	80(84,2)	30(78,9)	14(58,3)	
12	Var	3(3,2)	5(13,2)	1(4,2)	0,076
	Yok	92(96,8)	33(86,8)	23(95,8)	
16	Var	1(1,1)	2(5,3)	1(4,2)	0,327
	Yok	94(98,9)	36(94,7)	23(95,8)	
20	Var	1(1,1)	1(2,6)	1(4,2)	0,568
	Yok	94(98,9)	37(97,4)	23(95,8)	
24	Var	1(1,1)	0(0,0)	0(0,0)	0,720
	Yok	94(98,9)	38(100,0)	24(100,0)	
32	Var	0(0,0)	1(2,6)	0(0,0)	0,207
	Yok	95(100,0)	37(97,4)	24(100,0)	
40	Var				
	Yok	95(100,0)	38(100,0)	24(100,0)	
48	Var				
	Yok	95(100,0)	38(100,0)	24(100,0)	
Ki Kare Testi					

Tüm olguların 0.saate bulantı kusma oranı %61,4, 1.saatte %50,6, 4.saatte %32,9, 8.saatte %17,1, 12.saatte %6,3, 16.saatte %4,4, 20.saatte %1,9 ve 24. saatte %0,6 idi. Bradikardi 0. ve 4. saatte 1 ve 8.saatte 3 hastada meydana geldi. Hipotansiyon ise 0. ve 8. saatte sadece 1 hastada meydana geldi (**Tablo 18**).

Tablo 18. Saatlere Göre Komplikasyon Yüzdeleri

Saat	Bulantı-kusma n(%)	Hipotansiyon n(%)	Bradikardi n(%)	Yok n(%)
0	97(61,4)	1(0,6)	1(0,6)	59(37,3)
1	80(50,6)			78(49,4)
4	52(32,9)		1(0,6)	105(66,5)
8	27(17,1)	1(0,6)	3(1,9)	127(80,4)
12	10(6,3)			148(93,7)
16	7(4,4)			151(95,6)
20	3(1,9)			155(98,1)
24	1(0,6)			157(99,4)
32				158(100,0)
40				158(100,0)
48				158(100,0)

Grupların gaz çıkarma durumlarını değerlendirdiğimizde; grup III'ün grup I ve grup II' ye göre, grup II'nin ise grup I'e göre gaz çıkarma zamanı daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (**Tablo 19**).

Grupların ambulasyon durumlarını değerlendirdiğimizde; grup III'ün grup I ve grup II' ye göre ambulasyon süresi daha uzundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup I ile grup II arasında fark yoktu ($p>0,05$) (**Tablo 19**).

Gruplar arasında oral beslenme süresi açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) (**Tablo 19**).

Grupların Hadö durumlarını değerlendirdiğimizde; hem Hadö ank hem de Hadö dep grup III ve grup II, grup I' den daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup III ile grup II arasında fark yoktu ($p>0,05$) (**Tablo 19**).

Grupların Allodini ve Gasa VAS durumlarını değerlendirdiğimizde; hem Allodini VAS hem de Gasa VAS değerleri grup III ve grup II, grup I' den daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).Grup III ile grup II arasında fark yoktu ($p>0,05$) (**Tablo 19**).

Grupların PCS durumlarını değerlendirdiğimizde grup III'ün PCS değeri grup I ve grup II' ye göre daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Grup I ile grup II arasında fark yoktu ($p>0,05$) (**Tablo 19**).

Grupların MCS durumlarını değerlendirdiğimizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (**Tablo 19**).

Tablo 19. Gruplara Göre Bazı Parametreler

	Ortanca (Min-Maks)			p*	p		
	I	II	III		I-II	I-III	II-III
Gaz çıkarma	21,0 (16-30)	23,0 (16-28)	25,5 (20-30)	<0,001	0,009	<0,001	0,003
Ambulasyon	7,0 (6-9)	7,0 (6-10)	7,5 (6-15)	0,001	0,075	<0,001	0,042
Oral alım	7,0 (6-17)	7,0 (6-9)	7,0 (6-8,5)	0,713	0,446	0,636	0,853
Hadö ank	4,0 (1-13)	6,0 (2-15)	8,0 (2-17)	<0,001	<0,001	<0,001	0,065
Hadö dep	4,0 (1-14)	5,0 (1-18)	6,0 (2-12)	0,001	0,015	0,001	0,272
Allodynia VAS	0,0 (0-3)	0,0 (0-3)	0,0 (0-3)	0,003	0,037	0,001	0,253
GASA VAS	0,0 (0-4)	0,0 (0-4)	0,0 (0-4)	0,007	0,034	0,002	0,376
PCS	60,16687 (22,86056- 66,34308)	58,24415 (25,56015- 64,63784)	48,56010 (22,25612- 61,88461)	<0,001	0,056	<0,001	0,009
MCS	45,63875 (25,93175- 54,96308)	45,71335 (35,37748- 57,93845)	44,69428 (33,72698- 50,88624)	0,348	0,735	0,223	0,133

*Kruskal Wallis Testi

Grupların HASMA skoruna göre idare olarak değerlendirdiğimizde; idare eder grup III, grup I ve grup II ye göre oran olarak daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Grup I ile grup II arasında fark yoktu ($p > 0,05$). Grupların HASMA skoruna göre çok iyi olarak değerlendirdiğimizde; grup I, grup II ve grup III' e göre oran olarak daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Grup III ile grup II arasında fark yoktu ($p > 0,05$). Grupların HASMA skoruna göre iyi olarak değerlendirdiğimizde gruplar arasında fark yoktu ($p > 0,05$) (**Tablo 20**).

Tablo 20. Gruplara Göre HASMA Skoru

HASMA	Grup I %(n)	Grup II %(n)	Grup III %(n)	p1	p2	p3
İdare eder	3,1(3)	13,2(5)	50(12)	$p > 0,05$	0,001	0,001
İyi	69,8(67)	78,9(30)	50(12)	$p > 0,05$		
Çok İyi	27,1(26)	7,9(3)	0(0,0)	0,001	0,001	$p > 0,05$

Ki Kare Testi p1: grup I,II, p2: grup I,III, p3: grup II,III

Allodiniyi değerlendirdiğimizde; grup I' in %10,4, grup II' nin %23,7 ve grup III' ün %37,5 idi. Grup III ün allodiniyi grup I' e göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Grup II' nin grup I ve grup III' den farkı yoktu ($p > 0,05$) (**Tablo 21**).

Tablo 21. Gruplara Göre Allodini

	Var n(%)	Yok n(%)	p1	p2	p3
Grup I	10(10,4)	86(89,6)	$p > 0,05$	0,004	$p > 0,05$
Grup II	9(23,7)	29(76,3)			
Grup III	9(37,5)	15(62,5)			
Ki Kare Testi, p1: grup I,II p2: grup I,III, p3: grup II,III					

Grupların GASA olarak değerlendirdiğimizde; grup I'in %10,4, grup II'nin %23,7 ve grup III'ün %33,3 idi. Grup III' ün GASA' sı grup I'e göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Grup II' nin grup I ve grup III' den farkı yoktu ($p > 0,05$) (**Tablo 22**).

Tablo 22. Gruplara Göre GASA Değerlendirmesi

Grup	Var n(%)	Yok n(%)	p1	p2	p3
Grup I	10(10,4)	86(89,6)	$p > 0,05$	0,013	$p > 0,05$
Grup II	9(23,7)	29(76,3)			
Grup III	8(33,3)	16(66,7)			
Ki Kare Testi, p1: grup I,II p2: grup I,III, p3: grup II,III					

Grupların Sleep interferencelerini değerlendirdiğimizde; grup I'in %7,3, grup II'nin %15,8 ve grup III'ün 29,2 idi. Grup III 'ün Sleep interference durumu grup I'e göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Grup II' nin grup I ve grup III'den farkı yoktu ($p > 0,05$) (**Tablo 23**).

Tablo 23. Gruplara Göre Sleep Interference Değerlendirmesi

	Var n(%)	Yok n(%)	p1	p2	p3
I	7(7,3)	89(92,7)	p > 0,05	0,013	p > 0,05
II	6(15,8)	32(84,2)			
III	7(29,2)	17(70,8)			
Ki Kare Testi, p1: grup I,II p2: grup I,III, p3: grup II, III					

Gruplar arasında DN4 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (**Tablo 24**).

Tablo 24. Grupların DN4' e Göre Değerlendirilmesi

	<4 n(%)	4-10 n(%)	p
I	1(10,0)	9(90,0)	0,140
II	4(44,4)	5(55,6)	
III	4(44,4)	5(55,6)	
Ki Kare Testi			

Kotinin düzeyiyle KAE (Brief Pain Inventory madde 1-BPI1) arasında anlamlı ilişki bulunmadı (**Tablo 25**).

Tablo 25. Grupların KAE Madde 1’Göre Değerlendirilmesi

Grup	Evet n(%)	Hayır n(%)	p
I	11(100,0)	0(0,0)	0,050
II	7(77,8)	2(22,2)	
III	5(55,6)	4(44,4)	
Ki Kare Testi			

Araştırmaya katılan grup I hastaların son 24 saat içinde en kötü ağrı puan ort± Std sapma (KAE MADDE 3) 4,18±0,87, grup II’nin 4,22±0,44, grup III ‘ün 4,44 ±0,73 idi.

Son 24 saatte en hafif ağrı puanı ort ±Std sapma (KAE MADDE 4) grup I için 1,45±0,52, grup II için 1,22±0,44, grup III için 1,33±0,50 idi.

Son 24 saatte ortalama ağrı puan ort ± Std sapma (KAE MADDE 5) grup I için 2,9±0,70, grup II için 2,78±0,44, grup III için 2,56±0,53 idi.

Hastaların ameliyat sonrası “şu andaki ağrınızın düzeyi” sorusunda ağrı şiddeti puanı ort± Std sapma (KAE MADDE 6) grup I için 2,27±0,47, grup II için 2,22±0,83, grup III için 2,22±0,67 idi.

Ağrı nedeniyle hastaların genel aktivitelerinin etkilenme düzeyi (KAE MADDE 9A) grup I için 3,73±0,79, grup II için 3,33 ±0,86, grup III için 4,33±0,50 idi. Grup III ün genel aktivitelerinin etkilenme düzeyi grup II den yüksekti.

Emosyonel durumu (KAE MADDE 9B) grup I için 2,09±0,83, grup II için 2,00±0,70, grup III için 2,44±1,24 idi.

Yürüme yeteneği (KAE MADDE 9C) grup I için 2,18±0,60, grup II için 2,11±0,60, grup III için 2,33±0,86 idi.

Normal çalışma (KAE MADDE 9D) grup I için 3,64±0,5, grup II için 3,56±0,73, grup III için 4,11±0,78 idi. .

Diğer insanlarla ilişkiler (KAE MADDE 9E) grup I için 1,64±0,67, grup II için 1,89±0,60, grup III için 1,78±0,67 idi.

Uyku (KAE MADDE 9F) grup I için 2,64±0,92, grup II için 2,56±1,51, grup III için 2,44±0,88 idi.

Hayattan keyif alma (KAE MADDE 9G) grup I için 2,18±0,41, grup II için 2,11±0,33, grup III için 2,22±0,67 idi.

Gruplara göre KAE maddelerini kıyasladığımızda; madde 8 grup II, grup I e göre, madde 9A da ise grup III, grup II' ye göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05) (**Tablo 26**).

Diğer maddelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (**Tablo 26**).

Tablo 26. Gruplara Göre Kısa Ağrı Envanteri

KAE	Ortalama±Std. sapma			p		
	Grup I	Grup II	Grup III	I-II	I-III	II-III
3	4,18±0,87	4,22±0,44	4,44±0,73	0,518	0,518	0,518
4	1,45±0,52	1,22±0,44	1,33±0,50	0,563	0,563	0,563
5	2,90±0,70	2,78±0,44	2,56±0,53	0,436	0,436	0,436
6	2,27±0,47	2,22±0,83	2,22±0,67	0,787	0,787	0,787
8	53,64±11,20	76,67±16,58	67,78±27,29	0,004	0,056	0,546
9A	3,73±0,79	3,33±0,86	4,33±0,50	0,370	0,112	0,024
9B	2,09±0,83	2,00±0,70	2,44±1,24	0,696	0,696	0,696
9C	2,18±0,60	2,11±0,60	2,33±0,86	0,869	0,869	0,869
9D	3,64±0,50	3,56±0,73	4,11±0,78	0,206	0,206	0,206
9E	1,64±0,67	1,89±0,60	1,78±0,67	0,637	0,637	0,637
9F	2,64±0,92	2,56±1,51	2,44±0,88	0,920	0,920	0,920
9G	2,18±0,41	2,11±0,33	2,22±0,67	0,900	0,900	0,900
One Way ANOVA Testi						

5. TARTIŞMA

Dirençli insizyonel ağrı, klinik öneminin artması ve daha çok dikkat çekmesi üzerine oluşum mekanizmaları ve oluşturan risk faktörlerine olan ilgi daha da artmıştır. Cerrahi işlemin tipine bağlı olarak dirençli insizyonel ağrı insidansının %5 ile %80 arasında olduğu gösterilmiştir (24). Histerektomi operasyonları, kadınlarda yapılan en sık cerrahi işlemlerden biridir ve dirençli insizyonel ağrı insidansının % 20 ila 40 arasında olduğu bildirilmektedir (22).

Ağrı kronik hal aldığı anda sıklıkla nöropatik bileşen bulunmaktadır. Yapısı ve fonksiyonları değişmiş duyuşal nöronlarda, gelişen periferik ve santral sensitizasyonla bağlantılı olarak ağrı sinyallerinin iletiminin artmasıyla oluşur. En temel faktör ağrı sinyallerini oluşturan uyarıların süresidir (54).

Ağrının kronikleşmesini engelleyici yöntemlerden biride, etkin akut ağrı tedavisi sağlayarak sensitizasyon gelişimine engel olmaktır. Ağrının kronikleşmesi, aynı zamanda moleküler ve hücreşel bir süreçtir (16,55). Nörojenik inflamasyonun uzaması, periferik ve santral sensitizasyon, ağrının iletim ve işleme süreçlerini etkileyerek ağrının algılanma sürecini değiştirmektedir. İnflamasyon tedavi edilmez ise, ortamda kalıcı olan inflamatuvar ve algojenik mediyatörler, sensitizasyona sebep olarak nosiseptörlerde kalıcı değişikliklere yol açar (56,57). İnflamatuvar mediyatörler, sinirşel uyarıyı arttırarak nosiseptörlerin duyarlı hale gelmesine sebep olur. Duyarlılığı artmış nosiseptörlerin uyarı eşiğinin düşmesiyle; normal stimüluslara karşı da duyarlı hale gelirler. Periferik sensitizasyon aşamasında afferent nosiseptif nöronlarda ağrının iletimi artar; klinikte hiperaljezi olarak kendini gösterir. Santral sensitizasyon, spinal ve supraspinal nöronların persistan aktivasyonu ile kronik ağrıda oluşun başka bir ağrı işleme süreci bozukluğudur. Santral sensitizasyonda, birçok hücreşel mekanizma nosiseptif nöronun fonksiyonel durumunda değişikliğe yol açar. Böylece, ikinci duyuşal nöronun aktivasyon eşiğinin düşüşü, reseptif alanda genişleme ve spontan aktivasyon oluşur ve buna wind-up fenomeni denilmektedir (58). Santral sensitizasyonun klinik yansıması, allodini, hiperaljezi ve spontan ağrı duyumunun meydana gelmesiyle görülür. Persistan periferik uyarılar, postsinaptik nöronda

normalde glutamata yanıtız olan N Metil D Aspartat (NMDA) reseptörlerinde uzamış aktivasyona sebep olur (59).

Santral sensitizasyonun geç döneminde ağrıyı kontrol eden inen inhibitör yolaklara karşı ikinci duyuşal nöronda duyarsızlaşma oluşur; bu ise medulla spinaliste aşırı uyarılabilmeye yol açar. Periferdeki küçük bir alandan gelen ağrı sinyali, hipersensitize spinal kord sebebiyle amplifiye olarak üst merkezlere iletilir. Böylece, olması gerekenden büyük bir alanda ağrı duyulur. Bu, limbik durumların da gelişmesine yol açar. Diğer taraftan, spinal kord düzeyinde; nöradrenerjik inhibitör yolaklarda aktivasyon azalması ve güçlü opioidderjik etkiden sorumlu olan μ -opioid reseptör sentezinde azalmış ekspresyon sonucu, dorsal boynuz nöronlarında opioidderjik etkiye azalmış duyarlılık gelişmektedir. Periferik ve SSS'deki tüm bu değişikliklerin birleşimi sonucu hipersensitif bir durum oluşmaktadır. Normal şartlarda algılanmayan uyarılar algılanır hale, normalde algılanan uyarılar ise ağırlı hale gelebilmektedir (59-61).

Akut ve kalıcı ağrıyı postoperatif süreçte azaltan, arttıran veya korelasyon gösteren faktörler vardır. Bu faktörler, artan yaşam kalitesi ve uzayan insan ömrü ile birlikte daha da dikkat çekmektedir. Günlük iyi veya kötü alışkanlıklarda bu araştırmaların bir parçası haline gelmiştir. Sigara kullanımı, maruziyeti de insan hayatında ve sağığında önemli yer tutan bir kötü alışkanlıktır. Ülkemizde sigara kullanımı ile her ne kadar yoğun mücadele ediliyorsa da, halen yoğundur ve düzenli tütün kullanıcıları, en fazla 25-34 yaş (%34,9) ve 35-44 yaş grubunda (%36,2) yer almaktadır. 15 yaş ve üstü tütün ürünlerini kullanma oranı Türkiye'de %27 ve Amerika'da %23' tür. Bu insanların birçoğı cerrahi operasyon geçirmekte ve anestezi ajanlara maruz kalmaktadır. Bu sebeple önemli bir halk sağığı sorunu olan sigara bağımlılığının anestezi ve ağrı üzerine etkilerinin operasyon öncesi bilinmesi ve gerekli önlemlerin alınması önemlidir (62). Literatürde sigaranın anestezi ve ağrı üzerine etkileri komplekstir. Nikotin ve sigaranın ağrı üzerindeki etkileri nAChR'lerinin aktivasyonu ile olmaktadır. Bu reseptörler merkezi sinir sisteminde, otonom gangliyonlarda, nöromüsküler kavşakta ve nöronal olmayan çeşitli dokularda bulunur. Nikotin beyin sapındaki nAChR'lerin özellikle $\alpha 4\beta 2$ alt tipini agonize ederek antinosiseptif etkiye neden olur. Nikotin ayrıca endojen opioid sisteminin

aktivasyonuna neden olur. Bazı çalışmalar sigara içmenin β -endorfin düzeyini arttırdığını ve bunun günlük içilen sigarayla ilişkili olduğunu kanıtlamıştır (63).

Kotinin, nikotinin metabolizması sonucu oluşur ve insanlarda ana metabolitidir. Nikotinden sit p450 ile nikotin iminyum iyonu ve ardından aldehid oksidaz aracılığıyla kotinin oluşur. Kotinin, kısmen böbrek tarafından atılır ve bu pH'a göre değişkenlik gösterir. Kotinin tipik olarak kan, tükürük ve idrarda ölçülür. Operasyon öncesi sigara farklı zamanlarda kesildiği için sigara kullanımı veya maruziyeti nikotin yıkım ürünü olan kotininin idrar, kan ve tükürükte seviyesi ölçülerek daha doğru tespit edilebilir (52,53).

Çalışmamızda açık abdominal histerektomi yapılan hastalarda idrar kotinin seviyesinin postoperatif akut ve dirençli insizyonel ağrıya etkisini araştırdık. Literatürde sigaranın akut postoperatif ve kronik ağrıları (sırt ağrısı, eklem ağrıları) arttırdığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Fakat sigaranın dirençli insizyonel ağrı üzerine etkisi ve kotinin seviyesi ile bağlantıya dair çalışmalar kısıtlıdır. Yaptığımız çalışmada sigara içiciliğinin akut ve dirençli insizyonel ağrıyı arttırdığını gördük. Postoperatif ağrı skorlarında içmeyen grupla, maruz kalan grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Fakat opioid tüketimini en çok içen grupta, daha sonra maruziyet grubunda, en az da içmeyen grupta arttırdığını bulduk.

Bizim çalışma sonuçlarımıza benzer sonuçlar elde eden bir çalışmada; 239 hastada, sigaranın postoperatif 1. ve 3. aylardaki analjezi ihtiyacı ve ağrıya etkilerini araştırmışlar. Hastaları sigara içen, bırakan ve içmeyen olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. Taburculuk öncesi, 1. ve 3. aydaki ağrı düzeyi ve opioid ihtiyaçları açısından aktif içenlerin, içmeyenlere ve bırakanlara göre daha fazla olduğunu tespit etmişler (64). Sonuçlarımız opioid ihtiyacı açısından bu çalışmayla uyumluydu.

Başka bir çalışmada da lumbal disk hernisi nedeniyle mikrodiskektomi operasyonu geçirmiş hastaların, bizim çalışmamızdan daha uzun süre olan 1 yıllık takip sonrası bel ve bacak ağrısının sigara içen kişilerde daha yüksek olduğunu tespit etmişler (65).

2015'te yayınlanan çalışmada 4429 katılımcı serum kotinin seviyesine göre sigara içen, maruz kalan ve içmeyen olarak üç gruba ayrılmış. Üç aydan uzun süren

ağrı kronik ağrı (kas-iskelet sistemi ağrısı) olarak değerlendirilmiş. Sigara içimi ve maruziyeti kronik ağrı ile ilişkili bulunmuş (66). Bu çalışmanın da sonuçları bizim sonuçlarımızla uyumluydu. Fakat bizim çalışma hastalarımız histerektomi nedeniyle operasyon geçiren hastalardı ve biz sadece 3. ay sonu ağrılarını değerlendirdik.

Birçok epidemiyolojik çalışma, sigara kullanımı ile kronik ağrı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (67). Literatürde kotinin seviyesi ile akut postoperatif ağrı arasındaki bağlantıya dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır (68-70). Bunlardan birinde serum kotinin seviyesi ile açık abdominal histerektomi sonrası ağrı ve postoperatif analjezi ihtiyacı arasındaki bağlantı çalışılmıştır. Opioid tüketiimi, bizim sonuçlarımızla uyumlu, aktif sigara içenlerde, pasif olarak maruz kalanlardan ve içmeyenlerden daha fazla, pasif olarak maruz kalanlarda ise içmeyenlere göre daha fazla bulunmuş. Ağrı düzeyini sigara içenlerde ve pasif maruz kalanlarda içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuş (68). Bizim çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da postoperatif komplikasyonlar açısından gruplar arasında fark yoktu.

Alt ektremite cerrahisi uygulanan 80 hastada, sigara içmenin postoperatif analjezi ihtiyacı ve ağrı üzerindeki etkileri araştırılmış. Hastaları günde en az 20 adet sigara içen ve hiç içmeyen olarak 2 eşit gruba ayırmışlar. Tüm hastaların postoperatif ilk 24 saat KAH, OAB, analjezik miktarını ve VAS skorunu ölçmüşler. VAS skoru ve analjezi ihtiyacının sigara içenlerde daha yüksek olduğunu gözlemlenmişler (71). Bu çalışmada hemodinamik açıdan dikkatimizi çeken unsur, sigara içen hasta grubunun takiplerde daha yüksek KAH ve OAB düzeylerine sahip olmasıydı. Bizim alışmamızda da hastaların, sigara içen grupta KAH düzeyleri daha yüksekti. Fakat OAB açısından bir farklılık değerlendiremedik.

Postoperatif analjezi ihtiyacı ve ağrının değerlendirildiği başka bir çalışmada; karaciğer rezeksiyonu uygulanan 148 hasta sigara içen ve hiç içmeyen olarak 2 gruba ayrılmış. Plazma ve idrar kotinin düzeyini ölçerek sigara içimini doğrulamışlar. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, idrar kotinin yanında plazma kotinin seviyelerini de değerlendirmişler. Sigara içenlerde analjezi ihtiyacı ve VAS skorunu yüksek tespit etmişler (72).

Göğüs cerrahi işlemi uygulanan 1785 hastada sigara içmenin postoperatif analjezi ihtiyacı ve ağrı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada hastaları aktif, eski içici ve sigara içmeyen olmak üzere 3 gruba ayırmışlar. Postoperatif 48 saat, opioid miktarının sigara içmeyenlerde daha az olmasına rağmen postoperatif ağrı skorunu etkilemediği sonucuna varmışlar (73). Sonuçlarımız opioid ihtiyacı açısından benzerdi. Bu çalışmanın bize göre önemli bir limitasyonu retrospektif olmasıdır. İki çalışma arası VAS skor farklılığı var, çalışmacılarda bunu nikotinin geri çekilme etkisine bağlamışlardır.

Anksiyete ve depresyon, sigara içmeyenlere göre sigara içenler arasında daha yaygın ve daha şiddetli olma eğilimindedir (74). Benzer şekilde, kronik ağrılı kişilerin anksiyete ve depresyon yaşama olasılığı daha yüksektir (75). Korkudan kaçınma modeline göre; ağrı ile ilişkili korku ve endişe, ağrıyı sürdüren ve akut kronik ağrıya geçişi kolaylaştıran önemli mekanizmalardır (76). Depresyon, kronik ağrılı sigara içenler arasında da oldukça yaygındır (77,78).

Kronik ağrı şikâyeti olan hastalarda ağrı ile depresyon ve sigara ilişkisini araştırıldığı çalışmada, sigara içenlerin, hem içmeyenlere hem de sigarayı bırakanlara göre kronik ağrı ve depresyon durumunu daha yüksek bulmuşlar. Hem sigara hem de depresyonun kronik ağrıyla ilişkili olduğu sonucuna varmışlar (77). Biz de bu çalışmaya benzer şekilde sigara içicilerinde kronik ağrı ve depresyon oranlarını yüksek bulduk.

Kronik ağrı şikâyeti olan hastalarda ağrı ile yaşam kalitesi ve sigara ilişkisinin araştırıldığı çalışmada sigara içenlerde içmeyenlere göre ruh hali, çalışma, yaşamdan zevk alma ve uyku gibi durumların daha kötü olduğunu tespit etmişler (79). Yapılan birçok çalışma sigara içmenin uyku kalitesini düşürdüğünü göstermektedir (80-82). Bu çalışmalardan birinde sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre uykuya dalmada gecikme, uykuda kalma süresi, gündüz uykusu, küçük kazalar, depresyon ve günlük kafein alım oranlarının yüksek olduğunu tespit etmişler (82). Biz de çalışmamızda sigara içmenin uyku düzenini olumsuz etkilediği sonucunu bulduk.

Sigaranın yaşam kalitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, sigara içmenin kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu

gösterilmiş (83-87). İngiltere’de 13241 kişi üzerinde yapılan çalışmada bu kötü ilişkinin sigara miktarı ile arttığını (83), başka bir çalışmada ise sigarayı bırakmanın bu kötü ilişkiyi düzelttiği sonucunu bulmuşlar (84).



6. SONUÇ

Çalışmamızda sigara içen ve maruz kalan hastaların, kotinin düzeyleri ile korele olarak, daha çok akut ağrı ve dirençli insizyonel ağrıya maruz kaldığını, benzer şekilde bu gruplarda opioid tüketiminin arttığını bulduk. Ayrıca anksiyete ve depresyon oranlarının sigara içen ve maruz kalanlarda içmeyenlere göre yüksek olduğunu tespit ettik.

7. KAYNAKLAR

- 1- Esther M. Pogatzki Zahn, Daniel Segelcke, Stephan A. Schug. Postoperative pain from mechanisms to treatment. Pain reports. 2017;2:e588.
- 2- Málek J, Ševčík P. Postoperative Pain Management. Postoperative Pain Management. 2017;6-8.
- 3- Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jetté N, Casha S, et al. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2019;9:e025091
- 4- Magon N, Mehra R. Total Abdominal Hysterectomy. Textbook & Atlas of Laparoscopic Hysterectomy 2016;8(1):63-67.
- 5- Carter JE. Alternatives to Total Abdominal Hysterectomy. JSLS 1997;1:259-262
- 6- Kives S, Lefebvre G. Supracervical Hysterectomy. Sogc Clinical Practice Guideline 2010;238:62-68.
- 7- Anuj Gupta A, Kaur K, Murthy Rsr. Clinical Aspects Of Acute Post-Operative Pain Management & Its Assessment. J Adv Pharm Technol Res. 2010;1(2): 97–108.
- 8- Yağcı Ü, Saygın M. Ağrı Fizyopatolojisi. Derleme Med J Sdu 2019;26(2):209-220
- 9- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Eds). Clinical Anesthesiology. 3th ed. New York. Lange Medical Books j Mc Graw Hill Company. 2003: p 309-358
- 10- Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, 2003: 17-20

- 11- Erdine S (Eds). Ağrı Sendromları ve Tedavisi. İstanbul. Gizben Matbaacılık. 2003: 1-62,261-280.
- 12- Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1–32.
- 13- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895–926.
- 14- Rothstein D, Zenz M. Chronic pain management. *Internist(Berl)*2009;50(9):1161–8.
- 15- N. Aydın. Ağrı ve Ağrı Mekanizmalarına Güncel Bakış. *Adü Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;2(3):37-48.
- 16- Uyar M, Köken İ. Kronik ağrı nörofizyolojisi. *Derleme. TOTBİD Dergisi* 2017; 16:70–76.
- 17- Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. review series. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3760–3772
- 18- Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. Cite this as: *BMJ* 2014;348:f7656
- 19- Visser EJ, Ffpmanzca F. What Is Pain? I: Terms, Definitions, Classification And Basic Concepts. *Australian Anaesthesia* 2009;29-33.
- 20- Berry PH, Covington EC, Dahl JL, Katz JA, Miaskowski C. Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. *American pain Society*;1-105.
- 21- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.

- 22- Corell D. chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000Research* 2017;6: 1054
- 23- Bruce, Julie, and Jane Quinlan. "Chronic Post Surgical Pain." *Reviews in pain* vol. 5,3 (2011): 23-9. doi:10.1177/204946371100500306
- 24- M. U. Werner^{1*} and U. E. Kongsgaard. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *British Journal of Anaesthesia* 113 (1): 1–4 (2014)
- 25- Arslan S, Çelebioğlu A. Postoperatif Ağrı Yönetimi ve Alternatif Uygulamalar. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2014;1303-5134.
- 26- Katz J, Melzack R. measurement of pain. *Surgical clinics of North America* 1999;79(2).231-252.
- 27- Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006;15: 17–S24
- 28- Postoperatif Ağrı Tedavisi. *Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği (Tard) Anestezi Uygulama Kılavuzları* 2006
- 29- Selçuki, D. (2009). Nöropatik Ağrı Skalaları ile Klinik Değerlendirme. E.Tan (Ed.). *Nöropatik Ağrı* (s. 99-108). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- 30- Yücel, A. (2011). Nöropatik Ağrı Tanısında Kullanılan Skalalar. *Clinical Medicine*, 7(4), 19-22.
- 31- Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: Global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994 Mar;23(2):129-38
- 32- Dicle A, Karayurt O, Dirimese E. Validation of the Turkish version of the brief pain inventory in surgery. *Pain Management Nursing* 2009;10(2):107-113

- 33- Hansson P, Kinnman E. Unmasking mechanisms of peripheral pain in a clinical perspective. *Pain Rev* 1996;3: 272-292.
- 34- Yücel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale in Turkey: A Validation Study. *The Journal of Pain*, Vol 5, No 8 (October), 2004: pp 427-432
- 35- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J. Et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new Neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005, 114: 29–36. 10. 1016/j.pain.2004.12.010
- 36- Rao M. acute postoperative pain. *Indian J. Anaesth* 2006;50(5):340-344
- 37- Corke P. Postoperative pain management. *Aust Prescr* 2013;36: 202–5
- 38- Özveren H. Ağrı Kontrolünde Farmakolojik Olmayan Yöntemler derleme. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi* (2011) 83-92
- 39- Kay Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research* 2015;8 105–118
- 40- Aubrun F. Management of Postoperative Analgesia in Elderly Patients. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, Vol 30, No 4 2005: pp 363–379
- 41- Trescot AM, Datta S, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* 2008;11: 133-153.
- 42- Reisli R. Kronik Bel boyu ağrılı hastada opioid analjezikler. *TOTBİD Dergisi* 2017;16: 139-147
- 43- Mahesh Trivedi M, Shaikh S, Gwinnut C. Pharmacology of opioids. *Update in Anaesthesia* 2007;118-124.

- 44- Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-Controlled Analgesia in the Management of Postoperative Pain. *Drugs* 2006; 66 (18):2321-2337
- 45- Çilingir D, Uzun Şahin C. Cerrahi Hastasında Hasta Kontrollü Analjezi Kullanımı derleme. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2016, 3(3), 56-69
- 46- Postoperatif Ağrı Tedavisi. *Anestezi Uygulama Kılavuzları. Türk Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Derneği.* 2006;6-7.
- 47- Jamal A, Elyse Phillips E, Gentzke A, Homa D, Babb S, King B. Current Cigarette Smoking Among Adults-United States. *MMWR* 2018; 67(2): 54-59
- 48- Benowitz N, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2009 ; (192): 29–60
- 49- Rodrigo C. The Effects of Cigarette Smoking on Anesthesia review. *Smoking and anesthesia. Anesth Prog* 2000;47: 143-150.
- 50- Carrick MA, Robson JM, Thomas C. Smoking and anaesthesia. *BJA Education* 2018;1-6.
- 51- Smoking And Anaesthesia Anaesthesia Tutorial Of The Week 221. *Atotw 221 Smoking And Anaesthesia.* 2011;1-4
- 52- Lee PN. Uses and abuses of cotinine as a marker of tobacco smoke exposure 669-719.
- 53- Gorrod JW, Georg Schepers G. Biotransformation of nicotine in mammalian system. 45-67
- 54- Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain review: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618–25.

- 55- Elmacioğlu MA. Kronik ağrı mekanizmaları, nöralterapi ve ortomolüküler destek tedavileri. *Journal of Complementary Medicine, Regulation and Neural Therapy* 2017;11(1):1-11.
- 56- Güleç S Postoperatif ağrı nöropatik ağrı mıdır? Nöropatik Ağrı (In:Ersin Tan) p195-202, Nobel Tıp Kitapevi, 2009
- 57- Kehlet H, Troels S, Jensen, Clifford J, Woolf, Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367:1618-1625, 2006
- 58- Shipton E Post-surgical neuropathic pain. *ANZ J. Surg.* 78: 548-555, 2008
- 59- Stuart G, Multimodal analgesia for orthopedic procedures *Anesth Analg* 105: 19-20, 2007
- 60- Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2009, in press
- 61- Lavand'homme P Postcesarean analgesia: effective strategies and association with chronic pain, *Current Opinion in Anaesthesiology*, 19: 244-248, 2006
- 62- Yararbaş G, Havaçeliği A. Evaluation of opinions and attitudes of cigarette use in police vocational high school students. *Ege Journal of Medicine* 2015;54(3):114-119
- 63- Ditte JW, Brandon TH, Zale EL, Meagher MM. Pain, Nicotine, and Smoking: Research Findings and Mechanistic Considerations. *Psychol Bull.* 2011; 137(6): 1065–1093
- 64- Montbriand JJ, Weinrib AZ, Azam MA, Ladak SSJ, Shah BR, Jiang J. et al. Smoking, pain intensity, and opioid consumption one to three months after major surgery: A retrospective study in a hospital-based Transitional Pain Service. 2017

- 65- Mattis A, Madsbu, Øyvind Salvesen, David A.T. Werner, Eric Franssen, Clemens Weber, Øystein P. Nygaard, Tore K. Solberg, Sasha Gulati. Surgery for Herniated Lumbar Disc in Daily Tobacco Smokers: A Multicenter Observational Study. *World Neurosurg.* 2018 Jan;109:e581-e587
- 66- Wiener RC. Serum Cotinine and Chronic Pain: NHANES 2003-2004. *J Drug Abuse.* 2015;1(1):3.
- 67- Shi Yu, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and Pain Pathophysiology and Clinical Implications. *Anesthesiology* 2010; 113:977–92
- 68- Aydogan MS, Erdogan, Öztürk E, Erdogan MA, Yucel A, Durmus M, Ersoy MÖ, Colak C. The effects of secondhand smoke on postoperative pain and fentanyl consumption. *J Anesth* 2013;(27):569–574
- 69- Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ. Postoperative Opiate Analgesia Requirements of Smokers and Nonsmokers. *Pain management. Ann Pharmacother* 2004;38: 949
- 70- A.Yu A, Cai X, Zhang Z, Shi H, Liu D, P.Zhang P, Z. Fu Z. Effect of nicotine dependence on opioid requirements of patients after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2015;59: 115–122.
- 71- Zanaty OM. Nicotine smoking: Influences on perioperative pain management. *Egyptian Journal of Anaesthesia* (2014) 30, 373–376
- 72- Shen L, Wei K, Chen O, Qiu H, Tao Y, Yao Q et al. Decreased pain tolerance before surgery and increased postoperative narcotic requirements in abstinent tobacco smokers. *Addictive Behaviors* 2018;78: 9-14

- 73- Oh TK, Kim K, Jheon S, Do SH, JW, Jin, Kim H. et al Relationship between pain outcomes and smoking history following video-assisted thoracic surgery for lobectomy: a retrospective study. *Journal of Pain Research* 2018; 11 2011; 137(6): 1065–1093
- 74- Goodwin RD, Wall MM, Choo T, Galea S, Horowitz J, Nomura Y, Hasin DS. Changes in the prevalence of mood and anxiety disorders among male and female current smokers in the United States: 1990-2001. *Annals of Epidemiology*. 2014; 24: 493–497.
- 75- Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the General Canadian population. *Pain*. 2004;107: 54–60.
- 76- Zale EL, Ditre JW. Pain-related fear, disability, and the fear-avoidance model of chronic pain. *Current Opinion in Psychology*. 2015;5: 24–30
- 77- Hooten WM, Shi Y, Gazelka HM, Warner DO. The effects of depression and smoking on pain severity and opioid use in patients with chronic pain. *Pain*. 2011;152:223–229
- 78- Hooten WM, Townsend CO, Bruce BK, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Patten CA, Warner DO. Effects of smoking status on immediate treatment outcomes of multidisciplinary pain rehabilitation. *Pain Medicine*. 2009;10: 347-355
- 79- Weingarten TN, Moeschler SM, Anne E. 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*
- 80- Liu, Jui-Ting, et al. "Cigarette smoking might impair memory and sleep quality." *Journal of the Formosan medical association* 112.5 (2013): 287-290. *hysician* 2008; 11:643-653

- 81- Liao, Y, Xie, L., Chen, X. et al. Sleep quality in cigarette smokers and nonsmokers: findings from the general population in central China. *BMC Public Health* 19, 808 (2019)
- 82- Phillips BA, Danner FJ. Cigarette Smoking and Sleep Disturbance. *Arch Intern Med.* 1995;155(7):734–737.
- 83- Vogl, M, Wenig, C.M., Leidl, R. et al. Smoking and health-related quality of life in English general population: implications for economic evaluations. *BMC Public Health* 12, 203 (2012)
- 84- Viana, D.A, Andrade, F.C.D., Martins, L.C. et al. Differences in quality of life among older adults in Brazil according to smoking status and nicotine dependence. *Health Qual Life Outcomes* 17, 1 (2019)
- 85- Tillmann M, Silcock J: A comparison of smokers' and ex-smokers' health-related quality of life. *J Public Health Med.* 1997, 19 (3): 268-273.
- 86- Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A: Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ.* 1998, 316 (7133): 736-741.
- 87- Guitierrez-Bedmar M, Segui-Gomez M, Gomez-Gracia E, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA: Smoking status, changes in smoking status and health-related quality of life: findings from the SUN ("Seguimiento Universidad de Navarra") cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2009, 6 (1): 310-320.**

8. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Osmaniye’ de doğdum. İlköğrenimimi Mithat Paşa İlköğretim Okulu’nda tamamladım. Ortaokulu Osmaniye Anadolu Lisesi’nde, liseyi Gaziantep Fen Lisesi’nde okudum. Yükseköğrenimimi 2012 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tamamladım.2012-2015 yılları arasında Kilis Halk Sağlığı Müdürlüğü ve Dört Yol Devlet Hastanesi’nde çalıştım. İhtisasıma Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda başladım,2016 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’na geçiş yaptım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.