

TC  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN HASTALARIN  
TİMPANOMASTOİDEKTOMİ SONRASI  
POSTOPERATİF ANALJEZİK TÜKETİMLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Kadriye Büşra CEYLAN**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**2014**

**TC  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SİGARA İÇEN VE İÇMEYEN HASTALARIN  
TİMPANOMASTOİDEKTOMİ SONRASI  
POSTOPERATİF ANALJEZİK TÜKETİMLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kadriye Büşra CEYLAN**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Murat Tekin**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof. Dr. Mine SOLAK**

**Etik Kurul Onayı 15.01.2013**

**KAEK: 2013/13**

## ÖNSÖZ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında bana yol gösteren ve eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mine Solak ve Prof. Dr. Kamil Toker'e,

Eğitim süresince ve tezimin her aşamasında bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr. Murat Tekin'e,

Tüm eğitim sürem boyunca bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Nur Baykara, Prof. Dr. Yavuz Gürkan, Prof. Dr. Tülay Şahin, Doç. Dr. Dilek Özdamar, Doç. Dr. Tülay Hoşten, Yrd. Doç. Dr Alparslan Kuş, ve Yrd. Doç. Dr İpek Arslan'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve beraber çok güzel günler geçirdiğimiz, tez çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen asistan ve anestezi teknikeri arkadaşlarıma,

Tez çalışmam sırasında istatistik bilgilerinden faydalandığım, iyi niyetini ve hoşgörüsünü esirgemedi yardımcı eden Yrd. Doç. Dr. Ahmet Yiğit Çakıroğlu'na,

Göstermiş oldukları ilgiden ötürü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistanlarına,

Bugüne gelmemde sonsuz destekleri olan sevgili aileme,

Sonsuz sabrı, hoşgörüsü ve sevgisiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Yasin'e sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<b>Sayfa Numarası</b>
1. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	3
2. ŞEKİLLER DİZİSİ .....	4
3. TABLOLAR DİZİSİ .....	5
4. GİRİŞ VE AMAÇ .....	7
5. GENEL BİLGİLER .....	8
5.1. Ağrının tanımı ve sınıflandırılması .....	8
5.2. Postoperatif ağrı .....	10
5.3. Akut ağrı nörofizyolojisi .....	10
5.4. Timpanomastoidektomi ve postoperatif ağrı .....	13
5.5. Sigaranın bileşenleri .....	14
5.6. Sigara ve Anestezi .....	15
5.6.1. Sigaranın kardiyovasküler sisteme etkileri .....	15
5.6.2. Sigaranın respiratuar sisteme etkileri .....	16
5.6.3. Sigaranın diğer sistemlere etkileri .....	16
5.6.4. Sigaranın ilaç metabolizmasına etkileri .....	17
5.6.5. Sigaranın peroperatif olaylara etkileri .....	17
5.6.6. Sigaranın postoperatif morbiditeye etkileri .....	17
5.6.7. Sigaranın postoperatif bulantı ve kusma üzerine etkileri .....	17
5.7. Sigara ve Ağrı .....	18
5.8. Nikotinik asetilkolin reseptörlerinin farmakolojisi .....	20

5.9.Postoperatif ağrılı hastanın değerlendirilmesi ve ağrı ölçümü.....	21
5.10.Postoperatif Analjezi .....	24
5.11.Postoperatif ağrı kontrol yöntemleri .....	25
5.11.1.Analjezikler .....	25
5.11.2.Rejyonel teknikler .....	26
5.11.3.Nonfarmakolojik yöntemler .....	26
6. MATERYAL-METOD .....	27
7.İSTATİSTİK .....	29
8. BULGULAR .....	30
9. TARTIŞMA .....	44
10.SONUÇ VE ÖNERİLER .....	50
11.ÖZET .....	51
12.SUMMARY .....	53
13.KAYNAKLAR .....	55

## 1. SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

GABA	: Gama Amino Butirik Asit
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
nAChR	: Nikotik Asetilkolin Reseptör
NSAİİ	: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar
COHb	: Karboksihemoglobin
VAS	: Verbal Ağrı Skoru
G	: Gauge
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
OKB	: Ortalama Kan Basıncı
dk	: dakika
mg	: miligram
sa	: saat

## 2. ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa Numarası</b>
Şekil 1: Nosisepsiyon aşamalarının Şematik g3r3n3m3 ..... 11	11
Şekil 2: Ağrı iletiminde inen ve 3ıkan yolların Şematik g3r3n3m3 ..... 12	12
Şekil 3: Sigara i3enlerde kronik ağrının potansiyel mekanizmaları ..... 19	19
Şekil 4: Nikotinin analjezik etkisinin Şematik g3r3n3m3 ..... 21	21
Şekil 5: Postoperatif ağrılı hastayı değerlendirme ..... 22	22
Şekil 6: İnaoperatif periferik oksijensat3rasyonları ..... 32	32
Şekil 7: İnaoperatif kalp atımları ..... 33	33
Şekil 8: İnaoperatif Ortalama Kan Basın3ları ..... 35	35
Şekil 9: Postoperatif verbal ağrı skalaları ..... 36	36
Şekil 10: Postoperatif tramadol t3ketimleri ..... 38	38
Şekil 11: Sigara i3enlerde, postoperatif 24.saat tramadol t3ketiminin yaşla korelasyonu ..... 39	39

### 3.TABLolar DİZİNİ

	Sayfa Numarası
Tablo 1: Sigaranın içersindeki maddeler .....	14
Tablo 2: Sigaradaki polisiklik aromatik hidrokarbonlar .....	14
Tablo 3: Ağrı şiddetini belirlemek amacı ile kullanılan skalalar .....	24
Tablo 4: Demografik veriler .....	30
Tablo 5: Toplam cerrahi süre .....	30
Tablo 6: Giriş COHb değerleri .....	31
Tablo 7: İntraoperatif periferik oksijen satürasyonları .....	31
Tablo 8: İntraoperatif kalp atımı ortalamaları .....	32
Tablo 9: İntraoperatif Sistolik Kan Basınçları .....	34
Tablo 10: İntraoperatif Diyastolik Kan Basınçları .....	34
Tablo 11: İntraoperatif Ortalama Kan Basınçları .....	35
Tablo 12: Postoperatif Verbal Ağrı Skalaları .....	36
Tablo 13: Postoperatif tramadol tüketimleri .....	37
Tablo 14: Sigara içenlerde, postoperatif 24. saat tramadol tüketiminin yaşla korelasyonu .....	38
Tablo 15: Sigara içenlerde postoperatif 24.saat tramadol tüketiminin cinsiyete göre dağılımı .....	39
Tablo 16: Postoperatif ilk ağrıları .....	40
Tablo 17: Postoperatif solunum sayıları .....	40
Tablo 18: Postoperatif kalp atımları .....	41



Tablo 19: Postoperatif bulantı ve kusma .....	41
Tablo 20: Postoperatif Sistolik Kan Basınçları .....	42
Tablo 21: Postoperatif Diyastolik Kan Basınçları .....	42
Tablo 22: Postoperatif Ortalama Kan Basınçları .....	43



## 4.GİRİŞ VA AMAÇ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır.

Sigara ve postoperatif ağrı arasında ilişki bulunmaktadır. Sigaranın ağrı algısı üzerindeki etkisi hospitalizasyon süresince sigarayı bırakan sigara içicilerinde görülmektedir.

Sigaranın anestezi ve ağrı üzerine etkileri komplekstir ve iyi anlaşılammıştır. Ancak sigaranın nikotin içerdiği ve bunun da analjezik özellikleri olduğu bilinmektedir. Bu durum ilk olarak kedilerdeki visseral ağrı modellerinde gösterilmiştir (1). O zamandan beri de çok sayıda insan ve hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir (2-11).

Nikotinin farmokolojik etkileri pek çok fizyolojik sistemi etkiler. Bunlar periferik sinir sistemi, santral sinir sistemi (SSS), kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve ekzokrin bezleri içerir.

Nikotin, hedef hücrelerdeki özgül etkilerini, nikotinic tipteki asetilkolin reseptörlerini (nAChR) aktive etmek suretiyle yapar. Nikotin sinir uçlarını kendi reseptörlerini aktive ederek depolarize etmek suretiyle, dopamin, serotonin, noradrenalin, opioid peptidler gibi nöromedyatörlerin salıverilmesini artırır. Bu durum nikotinin nöronal etkilerinin çeşitli olmasına katkıda bulunur.

Nikotin SSS'de düşük dozlarda analjezi ve yüksek dozlarda bağımlılığa bağlı tremor ve nöbete neden olabilir.

Yapılan çalışmalarda kronik nikotin kullanımının ağrı algısını arttırdığı, akut nikotin kullanımı analjezik etki sağladığı gösterilmiştir.

Sigarayı ani bırakmayla cerrahi veya ağırlı uyaran sonrası hiperaljezi olmakta ve ağrı eşiği düşmektedir.

Biz bu çalışmada 17-55 yaş arası, ASA I-II timpanomastoidektomi ameliyatı yapılacak sigara içen ve içmeyen hastalarda postoperatif analjezik tüketimlerini karşılaştırmayı amaçladık.

## **5. GENEL BİLGİLER**

### **5.1.AĞRININ TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI**

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na (International Association for the Study of Pain=IASP) göre ağrı; “Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hosa gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim” olarak tanımlanmaktadır.

#### **Ağrının sınıflandırılması**

##### **1. Kaynaklandığı dokuya göre,**

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

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

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

##### **2 . Duyum şekline göre**

-Ani, keskin, batıcı,

-Yavaş artan,

-Künt, bazen yanıcı.

##### **3 . Etiyopatogenezine göre**

-Mekanik,

-Enflamatuvar

##### **4 . Başlama süresine göre;**

-Akut ağrı

-Kronik ağrı

## 5 . Mekanizmalarına Göre Ağrılar;

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

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

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

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

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

Böylesine geniş kapsamlı bir sınıflama görülmesine karşılık güncel pratikte ağrı iki başlık altında toplanmaktadır;

1. Akut Ağrı,

2. Kronik Ağrı.

**AKUT AĞRI**, daima nosiseptif nitelikte, ani olarak başlayan, neden olan lezyon ile ağrı arasında zaman, yer ve şiddet bakımından yakın ilişki olup, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan, başlangıcı genellikle 6 aydan kısa süreli olan ağrı tablosudur.

**KRONİK AĞRI**, doku hasarından sonra oluşan, 6 aydan uzun süren, hasta tarafından ağrının yeri karakteri ve zamanı ile ilgili yeterli bilgi verilemeyen, nedeni olan hastalığın ya da hasarın iyileşme sürecinin aşılmasına karşın devam eden ağrıdır.

## 5.2.POSTOPERATİF AĞRI

Postoperatif ağrı cerrahi travmayla başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesiyle sona eren akut patolojik bir ağrıdır.

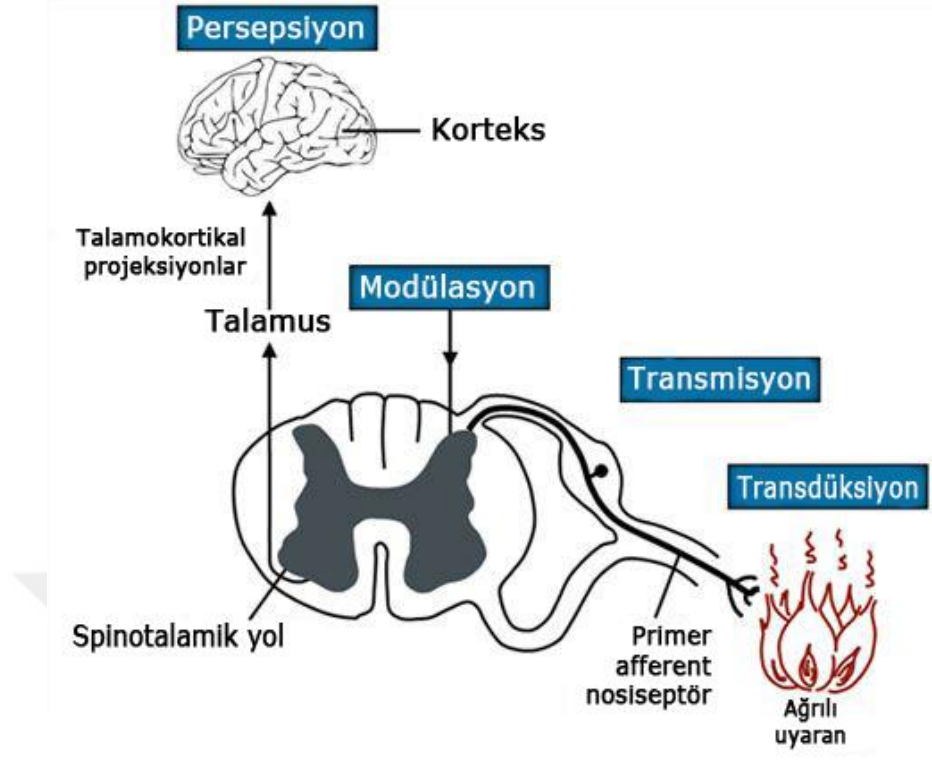
Temelde kutanöz, derin somatik ve viseral olmak üzere 3 bileşenden oluşur. Kutanöz bileşen, kutanöz sinirlerin hasarı ve algojenik maddelerin salgılanması ile ortaya çıkar. Keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır. Derin somatik bileşen, algojenik maddelerin salgılanması ve nosiseptif eşiğin düşmesinin sonucudur. Kas, fasiya, plevra veya peritondaki hasarlanmış sinirlerin de katkısı vardır. Yaygın sızı şeklinde ağrı hissedilir. Visseral bileşende ise, uygulanan cerrahi girişimler uyarıların devamlı gelişmesine neden olur. Hissedilen ağrı künt, sızı şeklinde ve yaygın karakterdedir.

## 5.3.AKUT AĞRI NÖROFİZYOLOJİSİ

Nörofizyolojide ağrı nosisepsiyon kavramı ile birlikte kullanılır. Nosisepsiyon tam olarak doku hasarı ve ağrı algılaması arasında oluşan karmaşık bir dizi elektrokimyasal olayların tümünü tanımlar (12).

Nosisepsiyon 4 fizyolojik olayı içerir:

1. Transdüksiyon; Sensoryal sinir uçlarında noksiyus uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.
2. Transmisyon; İlgili yapılardaki bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda nöral yolaklar 3 bileşenden oluşur;
  - a) Spinal korda ulaşan primer sensoryal afferent nöronları
  - b) Spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları
  - c) Talamokortikal projeksiyon
3. Modülasyon; Transmisyon iletisinin inen nöral yolaklar ile azaltılmasıdır.
4. Persepsiyon; Transmisyon, transdüksiyon ve persepsiyonun birlikte subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır.



**Şekil 1:** Nosisepsiyon aşamalarının şematik görünümü

Nosisepsiyonun nöroanatomik dağılımı 4 bölümde incelenebilir:

1. Nosiseptör ve çevresi
2. Spinal kord dorsal boynuz nöronları
3. Nosiseptif iletimin seyrettiği çıkan nosiseptif yollar
4. Antinosiseptif inici sistemler

### 1) Nosiseptörler,

Primer afferent sinir uçlarında, doku hasarıyla oluşan stimuluslara duyarlı olan nörolojik reseptörlerdir. Mekanik, termal ve polimodal nosiseptör olmak üzere 3'e ayrılır.

Myelinli A- $\delta$  lifleri mekanik veya termal nosiseptör adını alır; keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilen karakterde ağrı oluşturur. Myelinsiz C ve A- $\beta$  lifleri polimodal nosiseptördür; şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı sıcak, soğuk uyaranlarla aktive olur; yavaş ileti hızı ile künt, yaygın ağrı ve hiperestezi oluşturur.

## 2) Spinal kord arka boynuzu;

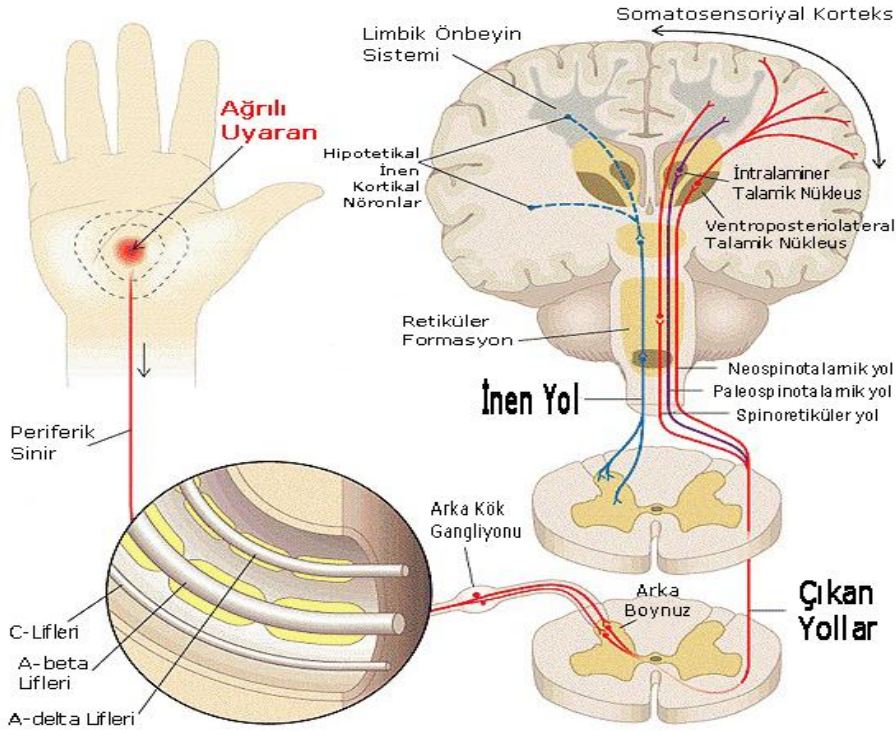
Ağrı algılanması olayının ikinci basamağı dorsal boynuzdaki nöronlardır. Bunların akson kollateralleri dorsal boynuz içine girip buradaki Rexed Laminalarındaki nöronlarla sinaps yaparlar.

## 3) Nosiseptif iletimin seyrettiği çıkan nosiseptif yollar:

Ağrı iletiminin temel olarak spinal kordun anterolateral kadranında sürdüğü bilinmektedir (Şekil 2) (12, 13, 14, 15). En önemli anterolateral nosiseptif ileti yolu spinotalamik yoldur.

Diğer anterolateral yollar;

- Spinoretiküler yol
- Spinomezensefalik yol
- Ventral spinotalamik yol
- Dorsal kolon postsinaptik spinomedüller sistem
- Propriospinal multisinaptik çıkan sistem



Şekil 2: Ağrı iletiminde inen ve çıkan yolların şematik görünümü

#### 4) Antinosiseptif İnici Sistemler

Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik ve monoaminerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Bunlar 3 gruba ayrılırlar.

1. Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar.
2. Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, spinal arka boynuzda sonlanan noradrenerjik nitelikteki lifler.
3. Spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar.

Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkiler; hücresele düzeyde, lamina I ve II'de bulunan nosiseptif nöronlar üzerinde K<sup>+</sup> iyonu membran iletkenliğini artırarak ve hiperpolarizasyon oluşturarak ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak Gama Amino Butirik Asit (GABA)'nın da antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Bunlar dışında endorfin, kısmen enkefalin, somatostatin, glisin ve bombesin gibi nöropeptidler de inhibitör etki yapar.

#### 5.4.TİMPANOMASTOİDEKTOMİ VE POSTOPERATİF AĞRI

Timpanomastoidektomi kavramı, dış kulak yolunu oluşturan timpanik kemik ile kulak arkasında bulunan mastoid kemiğe beraberce yapılan pekçok farklı tekniği içerir. Bu ameliyatlarda özellikle kolesteatomlu müzmin otitlerin ve bunların komplikasyonlarının tedavisinde kullanılır.

Timpanomastoidektomi tekniklerinin en sık uygulananları;

“Intact canal wall” timpanomastoidektomi yani korunan dış kulak yolu arka duvarının önünden ve arkasından çalışarak timpanomastoid alana müdahale,

“Canal wall down” timpanomastoidektomi yani dış kulak yolu arka duvarını tamamen alarak tüm timpanomastoid alana geniş müdahaledir. “Canal wall down” timpanomastoidektomi, modifiye radikal mastoidektomi veya açık kavite timpanoplasti olarak da adlandırılır. Zaruri durumlarda zar, orta kulak mukozası ve malleus-inkus-stapes tamamen çıkarılır ve tuba östaki tıkanırsa, ameliyat, radikal mastoidektomi adını alır.



Her tür timpanomastoidektomide mastoid havalanması için yeterli büyüklükte bir meatusun oluşturulması, kendi kendini temizleyebilen, epitelize kuru bir kavitenin oluşturulması ve maksimum işitmenin sağlanması amaçlanır(16,17).

Timpanomastoidektomilerde direkt olarak postoperatif ağrıyı araştıran bir çalışma bulunmamaktadır; ancak kliniğimizdeki hasta takiplerine göre ortalama 4 saat kadar süren bu operasyonlarda mastoid kemiğin oyulması nedeniyle postoperatif hafif-orta şiddette ağrı duyulmaktadır.

## 5.5.SİGARANIN BİLEŞENLERİ

Tablo 1: Sigara içerisindeki maddeler

GAZ KISMI	PARTİKÜLER KISMI	
Aldehitler (asetaldehit)	Asitler	Haşereleler
Amonyak	Alkol	Laktamlar
Arsenik	Aldehitler	Laktonlar
Benzen	Amidler	Nikotin
Karbonmonoksit	Kahverengi pigmentler	Nitrozamin
Hidrojen siyanit	Kadmium	Polisiklikaromatik hidrokarbonlar
Nitrik oksit	Karbonhidratlar	Polifenoller
Nitrojen dioksit	Esterler	Piridinler
Tiner	Imidazoller	Vinil klorid

Tablo 2: Sigaradaki polisiklik aromatik hidrokarbonlar

Chrysene	Koronen
Fluoranten	Benzpyrene
Benzofluoranthene	Naftalin
Dibenzanthracene	Anthracene
Pyrene	Ovalen
Benzoperylene	Phenanthrene

Sigaradan 4800'ün üzerinde madde izole edilmiştir (18,19). Bunlardan nikotin ve karbonmonoksitin etkileri daha iyi bilinmektedir. Karsinojenik maddeler genel olarak polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) lar olarak bilinir. PAH' lar petrol ürünleri, odun, tütün ve bazı gıda maddeleri gibi organik materyallerin pirolizi sonucu şekillenen çevresel kirleticilerdir. Doğada hava, su ve toprak gibi çevresel kaynaklarda bulunurlar. İnsanlarda teratojenik, mutajenik ve kanserojenik etkiler meydana getirmektedir.

## **5.6.SİGARA VE ANESTEZİ**

Türkiye' de yetişkin nüfusunun yaklaşık % 40'ının sigara içtiği kabul edilmektedir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990'dan beri yürütülen TEKHARF çalışmasına göre Türkiye'de erişkin erkeklerin % 59.4' ü, kadınların % 18.9' u sigara içmektedir. 2000 yılında yapılan taramada erkeklerde bu oranın % 11 azaldığı, kadınlarda ise arttığı belirlenmiştir (20).

Sigara içimiyle 4000'e yakın vazoaktif madde salınımı olur. Bunların bazıları antijenik, bazıları sitotoksik, bazıları mutajenik, diğerleride karsinojeniktir (21). Sigaranın kompleks yapısına rağmen literatürde sigaranın etkileri başta nikotinin etkileri ele alınarak gösterilmiştir (22).

### **5.6.1.SİGARANIN KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ**

Nikotin adrenal medulladan adrenalin salınımını uyarır. Adrenalin de aortik ve karotid cisim reseptörlerini uyararak yüksek kan basıncı oluşmasını sağlar. Ayrıca sempatik sinir sistemini de uyararak kalp hızı, kan basıncı, periferel vasküler rezistansın da artmasını sağlar. Miyokardiyal kontraktilite artar ve kardiak kaslar tarafından oksijen tüketimi ve ihtiyacı artar. Nikotin, intraselüler kalsiyumu iskemi boyunca artırır. Bu da miyokardiyal hücre hasarını kötüleştirir (23).

Sigara içenlerde nikotinin plazma konsantrasyonu 15-50 ng/ml'dir. Nikotinin yarılanma ömrü 30-60 dakikadır (24). Üç-dört saat sigarayı bırakmak miyokardiyal oksijen miktarı/ihtiyacı oranını düzelterektedir. Sigaranın diğer bir bileşeni kardiyovasküler sistemi etkileyen karbonmonoksittir. Karbonmonoksit; sitokrom oksidaz, myoglobin ve kalp kasındaki inaktif mitokondrial enzimleri bağlar (23). Bu

durum intraselüler oksijen transportunu ve kullanımını azaltır. Karboksihemoglobinin yarı ömrü başlıca pulmoner ventilasyona bağlıdır (25).

### **5.6.2.SİGARANIN RESPIRATUAR SİSTEME ETKİLERİ**

Sigara oksijen transportunu ve dağılımını etkiler (26). Sigaradaki irritanlar mukus sekresyonunu artırır. Mukus hiperviskoziteyi artırır. Siliyalar inaktif hale gelir ve silyatoksinler tarafından yıkılır ve trakeabronşiyal klirens bozulur (27). Epiteldeki bütünlük kaybolur çünkü sigaradaki irritanlar reaktiviteyi artırır. Sigara havayolunun daralmasına ve kapanma volümünün artmasına neden olur. Ayrıca proteolitik ve elastolitik enzimlerin artışına yol açarak elastisite kaybı ve amfizeme neden olur. Akciğer enfeksiyonu riski artar. Sigara içenlerin %25'inde kronik bronşit gelişir (28). Kronik obstrüktif havayolu hastalığı sigara içenlerde daha fazladır. Karboksihemoglobin düzeyleri sigara içenlerde %15 artar (29).

Sigarayı kesmeyi takiben silier aktivite 4-6 gün içerisinde geri döner (30). Balgam miktarı 2-6 haftada normale döner. Trakeabronşial klirens 3 ay sonra düzelir. Laringeal ve bronşial reaktivite 5-10 günde normale döner. Küçük hava yollarındaki daralma 4 hafta sonra düzelir, belirgin düzelme 6 hafta sonra olur.

### **5.6.3.SİGARANIN DİĞER SİSTEMLERE ETKİSİ**

**Hemostatik sistem:** Arteriyel tromboembolik hastalık riski sigara içenlerde artar. Derin ven trombozu (DVT) insidansı ise sigara içenlerde artmaz (27). Ancak sigara içmeyenlerle karşılaştırılan bazı çalışmalarda sigara içmeyenlerde DVT insidansının azaldığı bildirilmiştir (31,32).

**Gastrointestinal sistem:** Sigara, gastrik volümü ve gastrik sekresyonun pH'sını arttırmaz (33). Gastroözofageal sfinkteri gevşeterek reflü ve pulmoner aspirasyon riskini artırır.

**İmmün sistem:** İmmun yanıtı bozar (27). Enfeksiyon ve neoplazi riskini artırır.

**Renal sistem:** Antidiüretik hormon (ADH) salınımını artırır ve dilüsyonel hiponatremiye neden olur (34).

#### **5.6.4.SİGARANIN İLAÇ METABOLİZMASINA ETKİSİ**

Sigara karaciğer mikrozomal enzimlerin indüksiyonuna böylece de bazı ilaçların metabolizmalarının artışına neden olur (35).

#### **5.6.5.SİGARANIN PEROPERATİF OLAYLARA ETKİSİ**

Sigara içenlerde anestezi süresince bronkospazm riskinin arttığı görülmüştür (36). Sigara içen hastalarda genel anestezi altında; diafragmanın kranial tarafa shifti, komplians azalması, atelektazi gibi komplikasyonlar görülürken, fonksiyonel residüel kapasitenin azalması, dokulardaki oksijen değişiminin bozulması sıktır. Ventilasyon/perfüzyon oranı artıp şant oluşabilir.

Fletcher (37); PaCO<sub>2</sub>-EtCO<sub>2</sub> farkının (parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı-end tidal karbondioksit) sigara içenlerde daha fazla olduğunu bulmuştur.

#### **5.6.6.SİGARANIN POSTOPERATİF MORBİDİTEYE ETKİSİ**

Sigara içenlerde postoperatif hipoksi genel anestezide daha fazla olmak üzere genel ve spinal anesteziden sonra görülür (38). Özellikle kronik sigara içicilerinde olan hipoksinin nedeni kapanma volümünün artması, alveola-arteriyel oksijen farkının ve karbonmonoksitin artması, dokulara oksijen dağılımının azalmasıdır (27).

Postoperatif morbiditeyi azaltmak için sigara operasyondan en az 8 hafta önce bırakılmalıdır (39,40,41).

#### **5.6.7.SİGARANIN POSTOPERATİF BULANTI VE KUSMA ÜZERİNE ETKİSİ**

Sigaranın postoperatif bulantı ve kusmaya karşı koruyucu olduğu biliniyor (42,43,44,45). Bunun nedeni olarak sigaranın karaciğer sitokrom enzimlerinden CYP2E1 enzimleriyle volatil ajanların metabolizmasını arttırması (46) ve sigaranın içerdiği maddelerin antiemetik özellikleri olabileceği (45) gösterilmiştir.

## 5.7.SİGARA VE AĞRI

Sigara insanlarda derin fizyolojik değişiklikler oluşturur. Yapılan çalışmalarda nikotinin postoperatif analjezik özelliği olduğu ancak kronik ağrı için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Nikotinin analjezik etkileri santral ve periferik nikotinic asetilkolin reseptörlerindeki (nAChR) etkiler sonucu ortaya çıkmaktadır (47,48). Diğer nAChR ligandları da güçlü analjezik etkilere sahiptir (49-53). Diğer taraftan klinik çalışmalar sigara içicilerinin sırt ağrısı ve diğer kronik ağrı bozuklukları açısından artmış risk altında olduğunu göstermiştir (54-65). Ayrıca sigara içen ve içmeyenlerde kronik ağrı karşılaştırıldığında, sigara içenlerde daha yüksek ağrı skorları olduğu, iç ve sosyal fonksiyonları büyük oranda etkilediği gösterilmiştir (66-70).

Sigara içenlerde ve içmeyenlerde postoperatif ağrı algısını araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardaki genel sonuç hastanede yatış süresince sigarayı bırakan sigara içicilerinin, sigara içmeyen populusyona göre daha fazla ağrı duydukları ve daha fazla ağrı kesici tkettikleridir (71-74). Sigarayı ani bırakmayla cerrahi veya ağrılı uyaran sonrası hiperaljezi olmuş ve ağrı eşiği düşmüştür.

Sigara içiminin akut ağrıyı azaltmasına rağmen, kronik ağrıyı ise arttırması Şekil 3'te gösterilen çeşitli nedenlerle olabilir. Bunlar; sigaranın ortaya çıkardığı değişmiş ağrı algısı, opioidlerle etkileşim, psikososyal faktörler, depresyon ve diğer sistemlerin yapısal hasarı gibi faktörlerin hepsinin kronik ağrıya neden olabilmesidir.



**Şekil 3:** Sigara içenlerde kronik ağrının potansiyel mekanizmaları. CO: karbon monoksit; nAChR= nikotinik asetilkolin reseptör

Kronik sigara içicilerinin ağrıya toleransının azaldığı bilinmektedir. Bunun üzerine yapılan çalışmalarda sigaranın çeşitli analjezik ilaçların metabolizmasını arttırdığı görülmüştür. Fentanyl (75) ve pentazosinin (76) metabolizması sigara içenlerde daha yüksektir. Morfin (75) ve meperidinin (75) ise nikotin verilen tavşanlarda metabolizmasının hızlı olduğu, ancak insanlarda değişmediği görülmüştür. Kodein ve parasetamolun metabolizmasında da sigara ile bir farklılık gözlenmemiştir. Fenilbutazonun metabolizması ise sigara içenlerde artmıştır (75).

## 5.8. NİKOTİNİK ASETİLKOLİN RESEPTÖRLERİNİN FARMAKOLOJİSİ

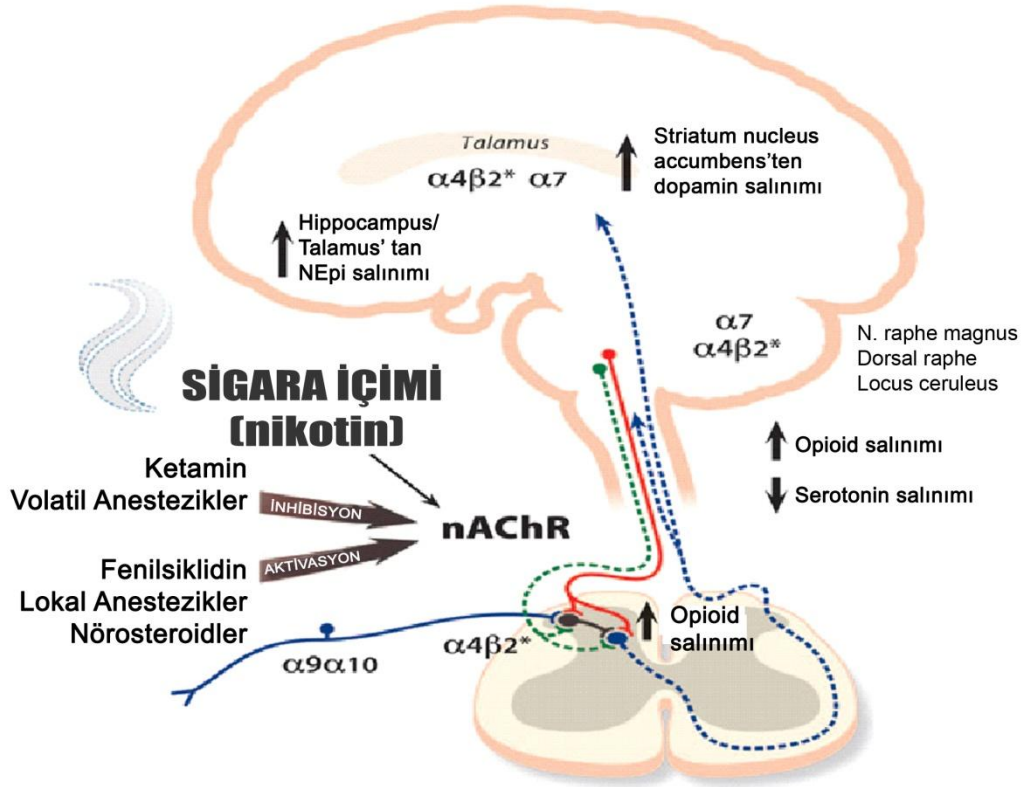
Bir alkaloid olan nikotin, farmakolojik etkilerini nAChR ailesindeki iyon kanallarıyla etkileşerek gösterir (77).

Nikotin reseptörleri santral sinir sistemi, otonomik gangliyonlar ve nöromüsküler kavşakta bulunur. Nöronal ve nöromüsküler tip olarak 2'ye ayrılır. Nöromüsküler nAChR lerinin  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  ve  $\epsilon$ , nöronal nAChR lerinin ise  $\alpha$  ve  $\beta$  formları vardır (78).

nAChR ailesi santral ve periferik sinir sisteminde yaygın dağılım gösterir ve uyarılma, uyku, anksiyete, bilişsel fonksiyonlar ve ağrıdan sorumludur (77).

SSS'de homomerik  $\alpha 7$  ve heteromerik  $\alpha 4\beta 2$  ağrı ile ilgili başlıca reseptörlerdir(79-81).  $\alpha 4\beta 2$  reseptörü spinal korda arka boynuzda, talamusta ve nosiseptif transmisyon ve modülasyonla ilgili diğer beyin bölgelerinde bulunur.  $\alpha 9\alpha 10$  nAChR ise SSS'de bulunmaz dorsal kök gangliyonunda, lökositlerde vestibular ve koklear hücrelerde bulunur (82-84) (şekil 4).

Nöronal nAChR'lerinin modülatör ve inhibitörleri vardır. Nörosteroidler, lokal anestezikler ve fensiklidin nAChR'lerini aktive ederken (85), volatil anestezik ve ketamin de inhibe eder (86).



**Şekil 4:** Nikotin analjezik etkisinin şematik görünümü. Santral sinir sistemi (SSS) 'nde arka boynuz, locus sereleus, talamus gibi ağrı iletimi ile ilgili alanlarda homomerik  $\alpha 7$  ve heteromerik  $\alpha 4\beta 2^*$  nAChR leri yaygın dağılım gösterir. Burada  $\alpha 9\alpha 10$  nAChR dorsal kök gangliyonundadır. Birçok anestezi madde nAChR fonksiyonunu aktive veya inhibe eder. nAChR lerinin supraspinal ve spinal aktivasyonu opioid ve norepinefrin (NEpi) salınımıyla sonuçlanır. Yani inen fasilitör ağrı yolunu (yeşil) azaltmış, inen inhibitör ağrı yolunu arttırmış ve sonuçta nosiseptif iletimin transmisyonu azaltılmış olur.

## 5.9. POSTOPERATİF AĞRILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE AĞRI ÖLÇÜMÜ

İdeal bir postoperatif ağrı değerlendirmesi şu basamakları içermelidir.

1. Hasta ağrısını değerlendirmeye aktif olarak katılmalı,
2. Hastanın ağrısı düzenli olarak sorgulanmalı,
3. Hastanın ağrısı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli,



4. Ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış yeni bir ağrı nedeni veya postoperatif bir komplikasyon nedeni olarak ele alınmalı, dikkatlice bir anamnez alınmalı,
5. Kötü ya da yüksek ağrı skorları “red flag-kırmızı bayrak” nedeni olarak ele alınmalı ve ağrı tedavisi gözden geçirilmelidir (Şekil 5).



**Şekil 5:** Postoperatif ağrılı hastayı değerlendirme

Subjektif özellikte olması nedeni ile değerlendirilmesi sorun olan “Ağrı”nın şiddetinin değerlendirilmesini sağlamaya yönelik değişik ölçüm yöntemleri bulunmaktadır.

### **TİP 1 ÖLÇÜMLER**

Hastanın objektif olarak değerlendirilmesine yönelik yöntemleri kapsar:

#### **1)Fizyolojik Yöntemler:**

Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma,

Kardiyovasküler parametrelerde değişme,

Solunumsal parametrelerde değişme,

## 2)Nörofarmakolojik yöntemler:

Plazma Beta-Endorfin düzeyinin değerlendirilmesi,

Cilt ısısında değişme,

## 3)Nörolojik yöntemler:

Sinir iletim hızı,

Uyarılmış yanıtlar,

Pozitron Emission Tomografi (PET)'dir.

## TİP 2 ÖLÇÜMLER

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

### 1.Tek Boyutlu Yöntemler:

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


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

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

### 2.Çok Boyutlu Yöntemler:

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

**Tablo 3:** Ağrı şiddetini belirlemek amacı ile kullanılan skalalar

A)Sözel skala (VRS)	B)Sayısal skala (NS)	C)Görsel skala (VAS)
A. 0: Hiç ağrı yok 2: Hafif ağrı	4: Orta şiddette ağrı 6: Şiddetli ağrı	8: Çok şiddetli ağrı 10: Dayanılmaz ağrı
A. 		
B. 		

## 5.10.POSTOPERATİF ANALJEZİ

Akut ağrı tedavisi son yıllarda giderek önemi artan bir konudur. Özellikle yetersiz analjezinin kardiyovasküler, pulmoner ve emosyonel durum üzerindeki etkilerinin anlaşılmasından sonra bu konunun klinik önemi çok daha belirgin bir hal almıştır.

Büyük ameliyatlardan sonra oluşabilecek solunum sistemi komplikasyonlarında ağrı önemli yer tutar. Toraks ya da batın ameliyatlarından sonra insizyon ağrısı; hastanın vital kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve alveoler ventilasyonun düşmesine neden olur. Buna bağlı olarak hipoksi, atelektazi gibi akciğer komplikasyonları oluşabilir. Bu durumu da genellikle enfeksiyon izler. Tüm bu pulmoner komplikasyonlar hastanın genel durumunu bozduğu gibi hastanede kalış süresini de uzatır.

Ağrının oluşturduğu sempatik deşarjdaki artma; taşikardi, periferik vasküler dirençte artma ve buna bağlı kalbin yükünün artması sonucunu getirir. Kardiyak

yükün artması myokard oksijen tüketiminin artmasına neden olur. Özellikle koroner iskemisi olanlarda bu durum iskeminin artmasına yol açabilir. Yapılan çalışmalar ağrının iskemiyeye neden olduğunu göstermiştir. Majör ameliyatlardan sonra yeterli analjezi sağlandığında myokard oksijenlenmesinin arttığı saptanmıştır.

Postoperatif ağrı ile sempatik aktivitenin artması, gastrointestinal sistemde de etkili olur. Sfinkter tonusunda artış ve barsak hareketlerinde artma, staz ve dilatasyona yol açabilir.

Ağrı iskelet- kas sistemini de etkilemektedir. İnsizyona yakın kaslarda ağrı ile oluşan spazm, mevcut ağrıyı arttıracığından bir kısır döngü oluşur. Özellikle posttorakotomi ağrısında bu kısır döngünün pulmoner komplikasyonları arttırdığı saptanmıştır. Eğer ameliyat iskelet kemiklerine yönelikse yine refleks kas spazmı ortaya çıkar. Ayrıca artmış sempatik aktivite de periferik nosiseptörlerin duyarlılığını arttıracığı için ağrı ve buna bağlı kas spazmı da artar.

Ameliyatla ortaya çıkan hormonal stres yanıtının oluşmasında ağrı çok önemli bir faktördür. Aslında stres yanıtının ne olduğunu tam olarak tanımlamak oldukça zordur. Ağrının yanında; emosyonel faktörler, ısı değişiklikleri, hipovolemi, iskemi, asidoz, enfeksiyon gibi faktörler de stres yanıtının oluşmasına neden olabilirler.

## **5.11. POSTOPERATİF AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ**

### **5.11.1. Analjezikler:**

#### **1) Nonopioid analjezikler:**

Nonopioid ajanlardan en fazla kullanılanlar nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). Bunların postoperatif dönemde enteral veya parenteral kullanımına ait çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. NSAİİ, hafiften orta dereceye kadar olan ağrılarda etkilidir. Özellikle yumuşak doku ve kemik ile ilgili girişimlerden sonra önerilmektedir.

#### **2) Opioid Analjezikler:**

Opioidler şiddetli ağrılarda en sık kullanılan ajanlardır. Opioid reseptörlerinin ortaya konmasından sonra araştırmacılar, yalnızca analjezik etkileri olan sentetik opioid ajanlar üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Sentetik opioid ajanların yanısıra

yeni agonist (alfentanil, sufentanil), antagonist (naltrekson) ve agonist- antagonist (buprenorfin, butorfanol, meptazinol, tramadol) ajanlar kullanıma girmiştir.

Opioidlerin oral, intravenöz, rektal, transdermal ve intranasal kullanılabilen formları mevcuttur.

1970 li yıllarda ortaya çıkan patient controlled analgesia-hasta kontrollü analjezi-HKA- ile opioidlerin özellikle i.v. kullanımını artmıştır. İ.v. dışında i.m.,s.c.ve epidural yolla da HKA önerilmektedir.

### **5.11.2. Rejyonel Teknikler:**

- 1.Periferik Sinir Blokları
2. İnterplevral Blok
3. Peridural ve İntratekal Analjezi

### **5.11.3. Nonfarmakolojik Yöntemler:**

**1.Stimülasyon yöntemleri;** Özellikle TENS( Transkutan elektriksel sinir stimülasyonu) noninvaziv, etkili, nontoksik ve uygulaması basit bir yöntemdir.

**2.Kriyoanaljezi;** -20 ile -60 derecede likid nitrojenden oluşmuş proplar vasıtasıyla uygulanan kriyoanaljezi ile 3 haftaya kadar uzanan analjezi bildirilmektedir.

**3.Psikolojik yöntemler;** Hipnoz, biofeedback, gevşeme ve soluk alma egzersizleri gibi yöntemlerle postoperatif anksiyete ve ağrının azaltılabileceği bilinmektedir.

## 6.MATERYEL-METOD

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul onayı (KOÜ KAEK 2013/13) ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra timpanomastoidektomi operasyonu geçirecek 17-55 yaş arası ASA I-II 100 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kronik ağrısı olanlar, kooperasyon kurulamayan hastalar, postoperatif dönemde hastanede yatış süresince sigara içen hastalar, postoperatif 24 saatten önce taburcu edilen hastalar, ASA III ve üzeri anestezi riskine sahip hastalar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Prospektif olarak planlanan çalışmada timpanomastoidektomi operasyonuna alınan sigara içen ve içmeyen hastalarda postoperatif 24 saatlik analjezik gereksinimleri karşılaştırıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I ( Sigara içen grup ); Günde en az 10 adet sigara tüketen, en az 1 yıldır içen, operasyondan 1 hafta öncesine kadar sigara içmeye devam eden (n=50), Grup II (Sigara içmeyen grup): Daha önce sigara kullanmamış ya da kullanmış olup en az 6 aydan beri sigara içmeyen grup olarak belirlendi (n=50).

Hastaların Kulak Burun Boğaz servisine yatışları yapıldığında ayrıntılı sigara öyküsü alındı. Sigara içen grubun hastanede yatış süresince sigara içmemesi istendi. Hastalar çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve onamları alındı. Ameliyattan sonra Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) cihazını nasıl kullanılacağı hastanın kendisine ve yakınlarına anlatıldı. Postoperatif dönemde ağrılarını değerlendirecekleri “Verbal Ağrı Skalası”(VAS) (0=Ağrı yok, 10=Dayanılmaz ağrı) hakkında bilgi verildi.

Hastalar ameliyat odasına alınmadan önce 20 G intravenöz kanülasyon ile periferik damaryolu açıldıktan sonra 0.03 mg/kg midazolam ile premedikasyon yapıldı. Ameliyat odasına alındıktan sonra DII derivasyon Elektrokardiyografi (EKG), noninvaziv Sistolik Kan Basıncı (SKB), Diyastolik Kan Basıncı (DKB), Ortalama Kan Basıncı (OKB) ve periferik oksijen saturasyonu (spO2) monitörize edildi. Başlangıç değerleri kaydedildi. Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar not edildi. İndüksiyondan önce venöz kanda Karboksihemoglobin (COHb) düzeyi bakıldı. Anestezi indüksiyonu her iki gruba da 5-7 mg/kg tiopental, 1mcg/kg fentanil, 0,2 mg/kg mivaküryum ile

sağlandıktan sonra orotrakeal yoldan entübe edilerek, kontrollü modda tidal volüm 6-8 mg/kg, frekans 10-12/dk, End-Tidal CO<sub>2</sub> değerleri 28-32 mmHg olacak şekilde ventile edildi. Anestezi idamesinde %40 O<sub>2</sub>, %60 hava, %2 sevofluran inhalasyonu, 0,1-0,2 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu kullanıldı.

Periferik oksijen saturasyonu, nabız, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basınçları indüksiyondan önce, indüksiyondan sonra, 10., 20., 30. dakikada; 1., 2., 3. ve 4. saatlerde takip edildi. Cilt altı dikişe geçildiği zaman 1 mg/kg tramadol, 0,1 mg/kg ondansetron yapıldı. Postoperatif tramadol hasta kontrollü analjezi (HKA) hazırlandı. HKA; 5mg/cc tramadol olacak şekilde 100 cc %0,9 NaCl içine hazırlandı. Bolus dozu 10 mg, kilitli kalma süresi 10 dakika, 1 saatlik maksimum basım 6 olarak ayarlandı.

Hastalar uyanıp derlenme odasına alındıktan sonra tekrar HKA kullanımı anlatıldı. Postoperatif ilk ağrı duydukları dakika, postoperatif 1, 2, 6, 12 ve 24. saatlerde Verbal Ağrı Skalası (VAS) , tramadol tüketimi, bulantı, kusma ve vital bulgular takip edildi.

## 7.İSTATİSTİK

Verilerin analizinde SPSS for Windows 16.0 paket programı kullanılmıştır. Karşılaştırmalarda Independent t-test ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Sigara içenlerde yaşa göre analjezik tüketimi Pearson Korelasyon Testi ile hesaplanmıştır. Verilerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmalarının hesaplanmasında Independent t-test kullanılmıştır. Verilerin dağılımlarının hesaplanmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Yapılan testlerde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda sigara içen grup ile sigara içmeyen grup arasında postoperatif 24 saatlik analjezik tüketimleri arasında fark olup olmadığını ve fark varsa yüzde kaç fark olduğunu bulmayı hedefledik. Kliniğimizde her iki grup için 50'şer hasta alınarak yapılan çalışmada  $\alpha:0.01$  hata ve %95 çalışma gücü ile hesaplanan örneklem büyüklüğü her grup için 48 hasta olarak tespit edilmiştir. Biz de bu verilere dayanarak çalışmamızı her iki grup için 50'şer hasta ile yaptık.



## 8. BULGULAR

### 8.1. Demografik Veriler:

Grup I ve Grup II arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 4).

**Tablo 4:** Demografik Veriler

	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P
Yaş	38.28 ( $\pm$ 12.06)	32.10 ( $\pm$ 11.88)	0.11
Boy	169.43 ( $\pm$ 9.16)	167.15 ( $\pm$ 7.94)	0.18
Kilo	73.16 ( $\pm$ 17.63)	67.62 ( $\pm$ 12.87)	0.07
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	25.17 ( $\pm$ 4.66)	24.04 ( $\pm$ 3.67)	0.99
Cinsiyet (Erkek /Kadın)	27 /23	22 /28	0.24

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

### 8.2. Toplam Cerrahi Süreleri:

Grup I ve Grup II arasında toplam cerrahi süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 5).

**Tablo 5:** Toplam Cerrahi Süre (saat).

	Grup I	Grup II	P
Toplam cerrahi süre	3.65 ( $\pm$ 0.58)	3.65 ( $\pm$ 0.66)	0.99

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

### 8.3. Giriş COHb Değerleri:

Grup I ve Grup II giriş COHb değerleri açısından karşılaştırıldığında; Grup I giriş COHb değeri Grup II ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır (Tablo 6).

**Tablo 6:** Giriş COHb Değerleri (%)

	Grup I	Grup II	p
Giriş COHb	1.98 ( $\pm 0.08$ )	0.70 ( $\pm 0.03$ )	0.00

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

#### 8.4. İntraoperatif Periferik Oksijen Satürasyonları:

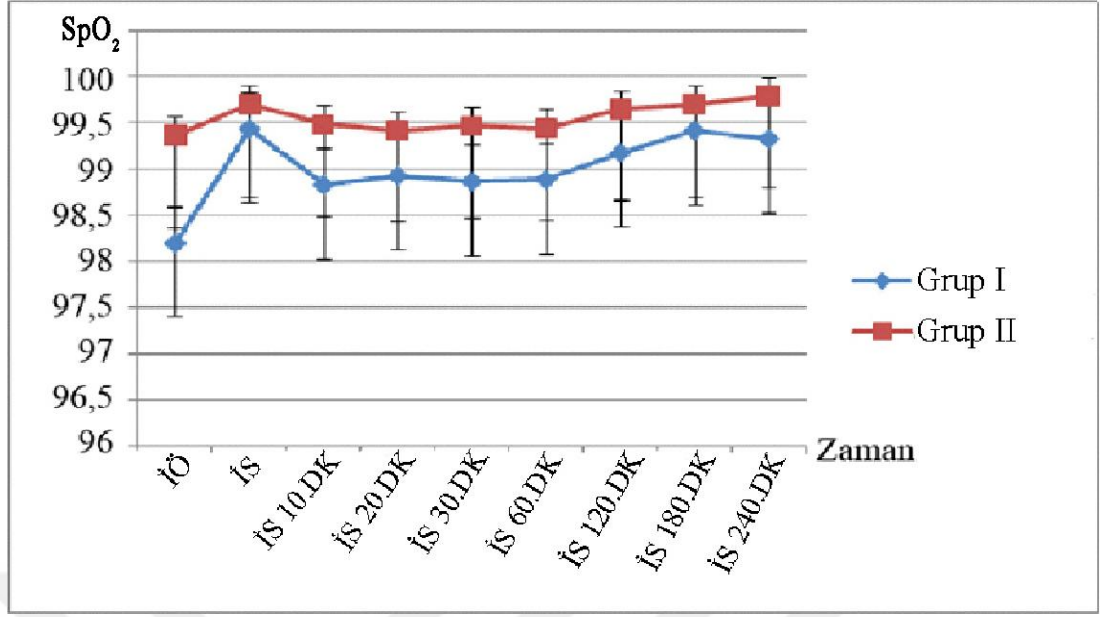
Grup I ve Grup II intraoperatif periferik oksijen satürasyonları (SpO<sub>2</sub>) açısından karşılaştırıldığında; Grup I indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası, 10. dk. SpO<sub>2</sub> değerleri Grup II ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır.

Grup I ve Grup II arasında 20.dk, 30.dk, 1.saat, 2.saat, 3.saat, 4.saat SpO<sub>2</sub> değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 7, Şekil 6).

**Tablo 7:** İntraoperatif Periferik Oksijen Satürasyonları (%)

	Grup I	Grup II	p
İndüksiyon öncesi	98.20 ( $\pm 0.24$ )	99.3 ( $\pm 0.15$ )	0.00
İndüksiyon sonrası	99.44 ( $\pm 0.27$ )	99.71 ( $\pm 0.98$ )	0.02
10. dk.	98.22 ( $\pm 0.51$ )	99.52 ( $\pm 0.20$ )	0.01
20. dk.	98.44 ( $\pm 0.51$ )	99.4 ( $\pm 0.18$ )	0.12
30. dk.	98.57 ( $\pm 0.50$ )	99.38 ( $\pm 0.21$ )	0.06
1. saat	98.50 ( $\pm 0.49$ )	99.38 ( $\pm 0.25$ )	0.11
2. saat	99.11 ( $\pm 0.33$ )	99.71 ( $\pm 0.15$ )	0.09
3. saat	99.27 ( $\pm 0.23$ )	99.80 ( $\pm 0.14$ )	0.09
4. saat	99.33 ( $\pm 0.25$ )	99.80 ( $\pm 0.14$ )	0.07

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.



**Şekil 6:** İntraoperatif Periferik Oksijen Satürasyonları (SpO<sub>2</sub>) (%). (İndüksiyon öncesi: İÖ, İndüksiyon sonrası: İS).

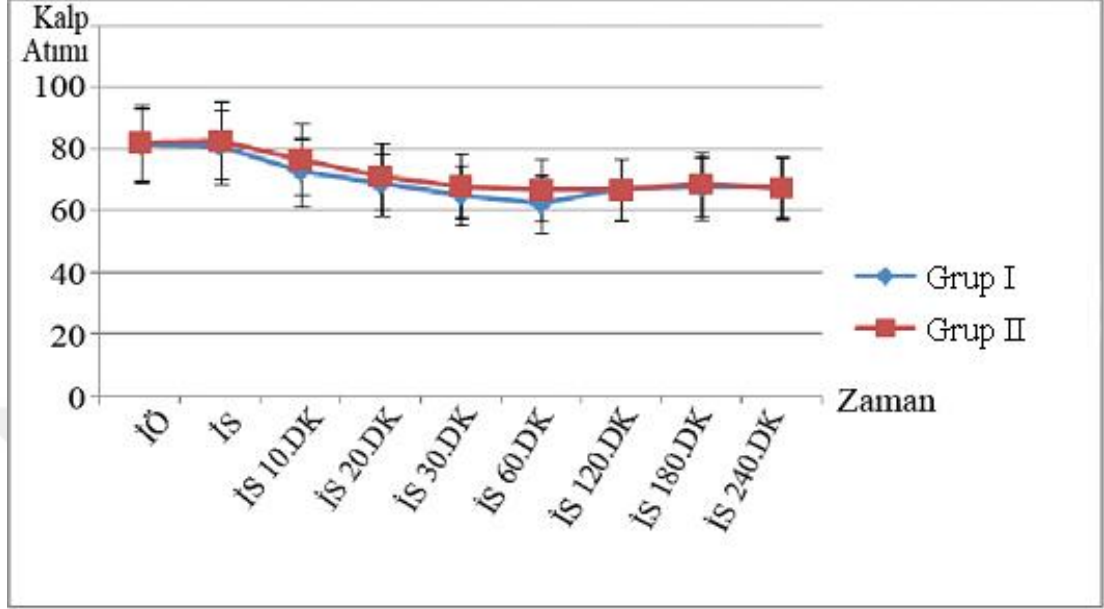
### 8.5. İntraoperatif Kalp Atımları:

Grup I ve Grup II arasında intraoperatif kalp atımları karşılaştırıldığında grup I deki hastaların kalp atım sayıları grup II ye göre istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte daha azdır (Tablo 8, Şekil 7).

**Tablo 8:** İntraoperatif Kalp Atımları (atım/dk)

	Grup I	Grup II	p
İndüksiyon öncesi	81.55 (±14.45)	82.26 (±13.07)	0.79
İndüksiyon sonrası	80.87 (±14.43)	83.03 (±15.80)	0.47
10.dk.	72.79 (±12.56)	77.05 (±13.59)	0.10
20.dk.	68.65 (±11.08)	71.33 (±12.03)	0.24
30.dk.	65.16 (±8.99)	68.20 (±10.46)	0.11
1.saat	62.28 (±7.08)	65.91 (±9.62)	0.07
2.saat	67.00 (±8.49)	67.15 (±10.63)	0.93
3.saat	67.55 (±8.28)	68.90 (±11.80)	0.50
4.saat	67.55 (±10.78)	67.71 (±8.98)	0.96

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.



**Şekil 7:** İntraoperatif Kalp Atımları (atım/dk) (İndüksiyon öncesi: İÖ, İndüksiyon sonrası: İS)

### 8.6. İntraoperatif Sistolik Kan Basınçları:

Grup I ve Grup II arasında intraoperatif sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 9).

**Tablo 9:** İntraoperatif Sistolik Kan Basınçları (mmHg)

	Grup I	Grup II	p
İndüksiyon öncesi	125.67 (±16.60)	121.83 (±22.27)	0.32
İndüksiyon sonrası	113.76 (±19.57)	108.70 (±22.45)	0.23
10. dk.	104.14 (±16.65)	101.58 (±15.17)	0.41
20. dk.	97.77 (±15.07)	94.13 (±13.94)	0.20
30. dk.	95.44 (±12.97)	92.13 (±14.29)	0.22
1. saat	90.81 (±10.51)	94.28 (±14.01)	0.16
2. saat	94.08 (±14.37)	95.69 (±13.51)	0.56
3. saat	93.04 (±16.75)	96.73 (±13.14)	0.21
4. saat	99.27 (±11.09)	97.04 (±10.24)	0.51

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

### 8.7. İntraoperatif Diyastolik Kan Basınçları:

Grup I ve Grup II arasında intraoperatif diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 10).

**Tablo 10:** İntraoperatif Diyastolik Kan Basınçları (mmHg)

	Grup I	Grup II	p
İndüksiyon öncesi	78.16 (±13.84)	78.33 (±11.51)	0.94
İndüksiyon sonrası	72.12 (±14.58)	71.11 (±17.30)	0.75
10.dk.	63.65 (±14.02)	63.43 (±11.26)	0.93
20.dk.	57.42 (±11.97)	59.56 (±10.27)	0.33
30.dk.	56.22 (±10.75)	56.35 (±12.51)	0.95
1.saat	54.81 (±8.77)	57.00 (±11.80)	0.29
2.saat	58.36 (±8.61)	57.84 (±13.47)	0.81
3.saat	57.57 (±8.23)	60.52 (±13.77)	0.19
4.saat	58.77 (±12.14)	56.19 (±10.80)	0.48

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

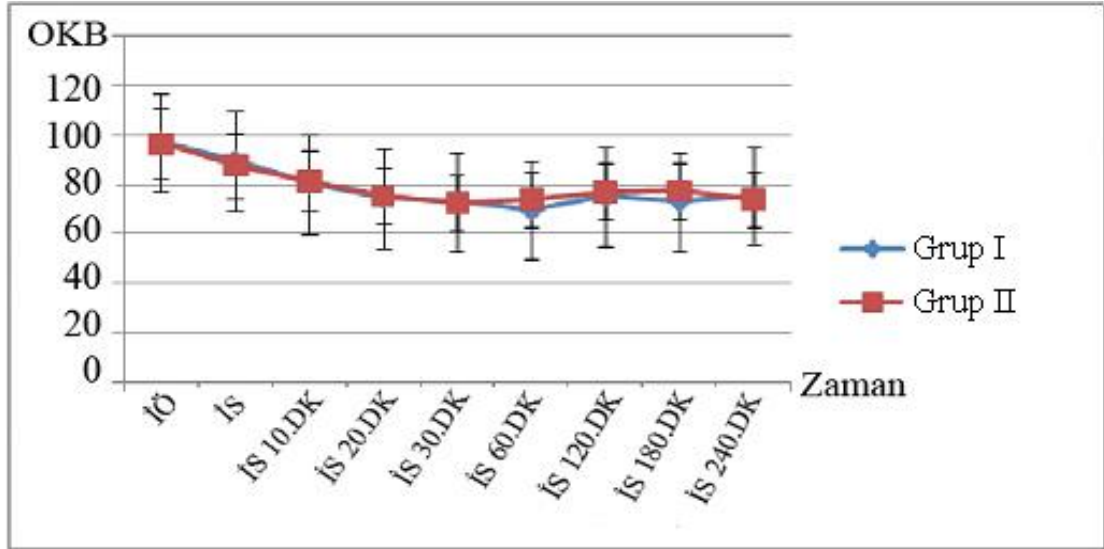
### 8.8. İntraoperatif Ortalama Kan Basınçları:

Grup I ve Grup II arasında intraoperatif ortalama kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 11, Şekil 8).

**Tablo 11:** İntraoperatif Ortalama Kan Basınçları (mmHg)

	Grup I	Grup II	p
İndüksiyon öncesi	96.77 ( $\pm$ 12.95)	96.50 ( $\pm$ 15.46)	0.89
İndüksiyon sonrası	89.44 ( $\pm$ 16.35)	87.50 ( $\pm$ 18.58)	0.57
10. dk.	80.12 ( $\pm$ 14.83)	81.09 ( $\pm$ 11.87)	0.71
20. dk.	74.30 ( $\pm$ 13.72)	75.15 ( $\pm$ 12.12)	0.74
30. dk.	72.77 ( $\pm$ 11.92)	72.36 ( $\pm$ 11.73)	0.87
1. saat	69.38 ( $\pm$ 10.15)	71.92 ( $\pm$ 10.94)	0.21
2. saat	74.85 ( $\pm$ 8.77)	76.77 ( $\pm$ 11.88)	0.36
3. saat	72.97 ( $\pm$ 8.57)	77.13 ( $\pm$ 13.56)	0.07
4. saat	75.27 ( $\pm$ 10.70)	74.00 ( $\pm$ 10.56)	0.71

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.



**Şekil 8:** İntraoperatif Ortalama Kan Basınçları (OKB) (mmHg). (İndüksiyon öncesi: İÖ, İndüksiyon sonrası: İS)

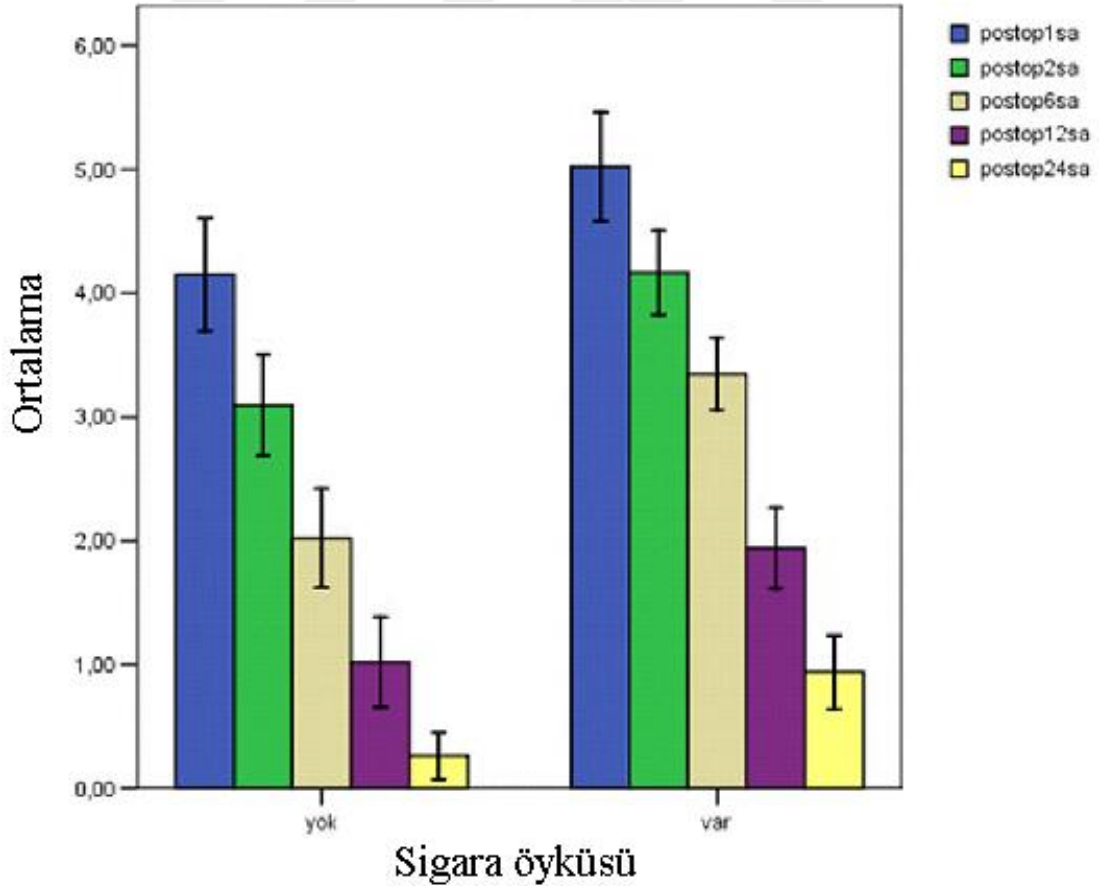
### 8.9. Postoperatif “Verbal Ağrı Skalaları” (VAS):

Grup I ve Grup II postoperatif VAS değerleri açısından karşılaştırıldığında Grup I postoperatif 1., 2., 6., 12. ve 24. saat VAS değerleri Grup II ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır (Tablo 12, Şekil 9).

**Tablo 12:** Postoperatif Verbal Ağrı Skalaları

	Grup I	Grup II	p
1.saat	5.11 ( $\pm 0.36$ )	4.28 ( $\pm 0.40$ )	0.00
2.saat	4.27 ( $\pm 0.17$ )	2.95 ( $\pm 0.39$ )	0.00
6.saat	2.94 ( $\pm 0.18$ )	1.95 ( $\pm 0.37$ )	0.00
12.saat	2.05 ( $\pm 0.22$ )	1.19 ( $\pm 0.28$ )	0.00
24.saat	1.11 ( $\pm 0.25$ )	0.57 ( $\pm 0.20$ )	0.00

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.



**Şekil 9:** Postoperatif Verbal Ağrı Skalaları

### 8.10. Postoperatif Tramadol Tüketimleri:

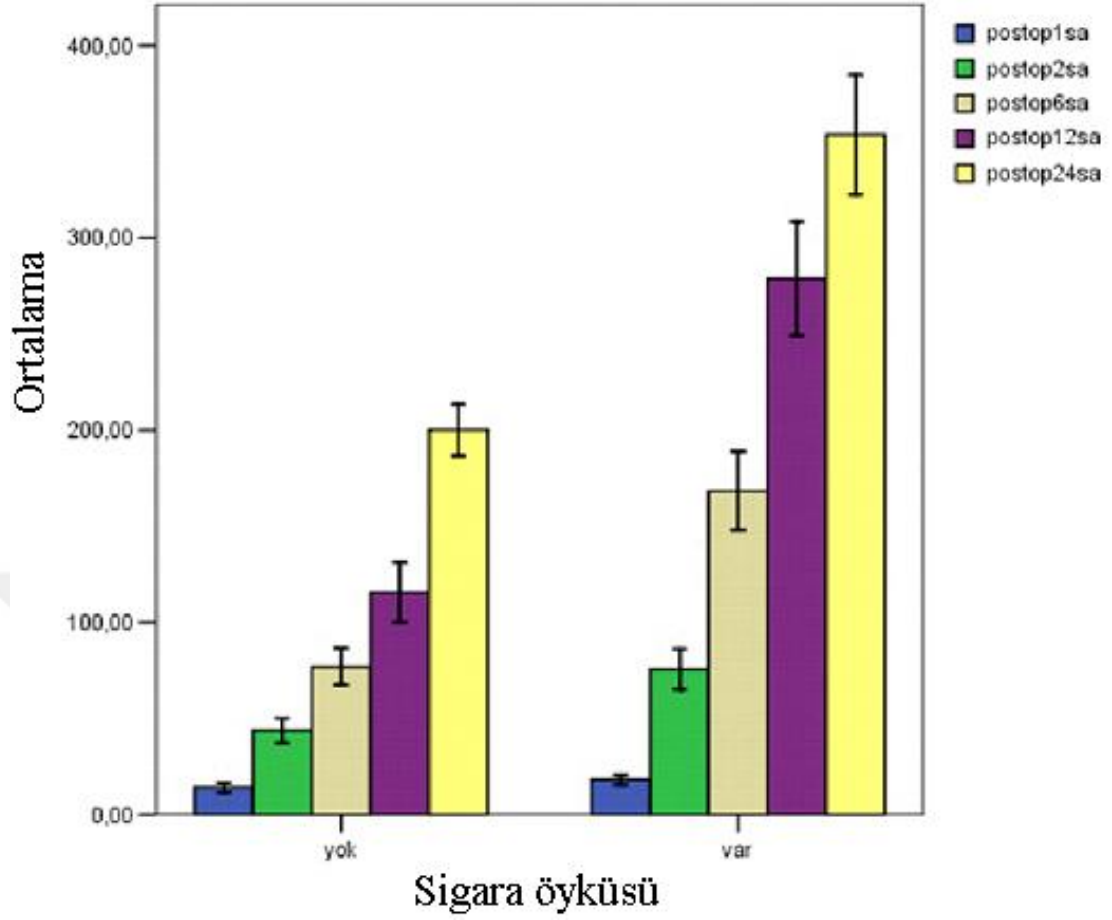
Grup I ve Grup II postoperatif tramadol tüketimleri açısından karşılaştırıldığında; Grup I postoperatif 1., 2., 6., 12. ve 24. saat tramadol tüketimleri Grup II ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır (Tablo 13, Şekil 10).

**Tablo 13:** Postoperatif tramadol tüketimleri (mg)

	Grup I	Grup II	p
1.saat	18.16 (±8.58)	14.07 (±8.96)	0.02
2.saat	75.51 (±36.34)	43.77 (±23.47)	0.00
6. saat	168.36 (±71.10)	76.75 (±34.47)	0.00
12.saat	278.77 (±103.07)	115.62 (±55.98)	0.00
24.saat	353.67 (±108.06)	200.11 (±48.55)	0.00

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.





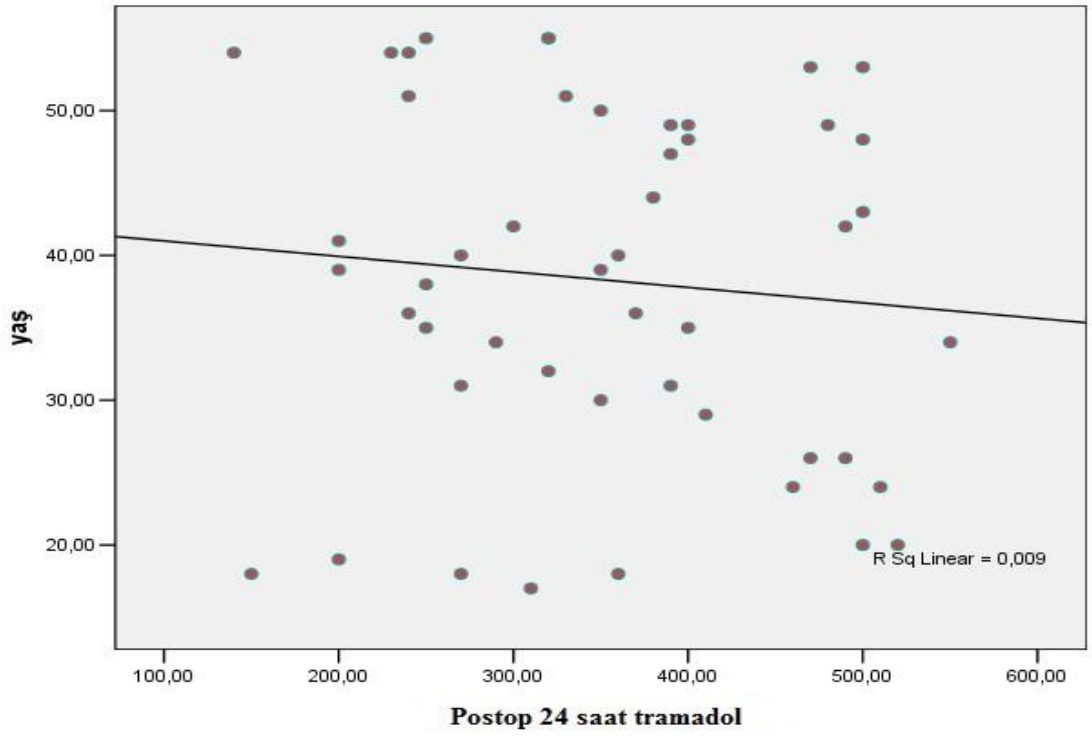
Şekil 10: Postoperatif tramadol tüketimleri (mg)

### 8.11. Yaşa Göre Tramadol Tüketimi:

Sigara içenlerde, yaş ile postoperatif 24 saatlik toplam tramadol tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte negatif bir korelasyon vardır (Tablo 14, Şekil 11).

**Tablo 14:** Sigara içenlerde, postoperatif 24. saat tramadol tüketiminin yaşla korelasyonu

	Postoperatif 24. saat tramadol tüketimi	p
Yaş	-0.09	0.51



**Şekil 11:** Sigara içenlerde, postoperatif 24. saat tramadol tüketiminin yaşla korelasyonu

### 8.12. Cinsiyete Göre Tramadol Tüketimi:

Sigara içenlerde postoperatif 24.saat tramadol tüketiminin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında kadınlarda ve erkeklerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 15).

**Tablo 15:** Sigara içenlerde postoperatif 24.saat tramadol tüketiminin cinsiyete göre dağılımı

	Sigara içen kadın (n=22)	Sigara içen erkek (n=27)	p
Postoperatif 24. saat tramadol tüketimi	348.72 (±109.54)	334.07 (±104.78)	0.17

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

### 8.13. Postoperatif İlk Ağrıları:

Grup I ve Grup II postoperatif ilk ağrı duydukları dakika karşılaştırıldı. Grup I'in Grup II ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha erken postoperatif ağrı duyduğu saptandı (Tablo 16).

**Tablo 16:** Postoperatif İlk Ağrı Duydukları Dakika

	Grup I	Grup II	p
Postoperatif ilk ağrı (dk.)	13.83 ( $\pm$ 11.52)	30.67 ( $\pm$ 16.30)	0.00

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

### 8.14. Postoperatif Solunum Sayıları:

Grup I ve Grup II postoperatif solunum sayıları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 17).

**Tablo 17:** Postoperatif (PO) Solunum Sayıları

	Grup I	Grup II	p
PO. 1.saat	19.59 ( $\pm$ 2.63)	19.77 ( $\pm$ 1.88)	0.68
PO. 2.saat	19.71 ( $\pm$ 1.35)	19.50 ( $\pm$ 1.55)	0.48
PO. 6.saat	19.42 ( $\pm$ 1.29)	19.01 ( $\pm$ 1.74)	0.18
PO. 12.saat	19.38 ( $\pm$ 1.74)	19.00 ( $\pm$ 1.89)	0.28
PO. 24.saat	18.95 ( $\pm$ 1.80)	18.49 ( $\pm$ 2.11)	0.23

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

### 8.15. Postoperatif Kalp Atımları:

Grup I ve Grup II postoperatif kalp atımları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 18).

**Tablo 18:** Postoperatif (PO) Kalp Atımları (atım/dk)

	Grup I	Grup II	p
PO 1.saat	82.34 ( $\pm$ 11.99)	85.39 ( $\pm$ 12.23)	0.20
PO 2.saat	80.73 ( $\pm$ 8.69)	82.22 ( $\pm$ 9.22)	0.40
PO 6.saat	80.28 ( $\pm$ 8.10)	78.62 ( $\pm$ 6.74)	0.26
PO 12.saat	79.18 ( $\pm$ 6.83)	77.39 ( $\pm$ 7.02)	0.19
PO 24.saat	76.91 ( $\pm$ 6.14)	76.86 ( $\pm$ 5.98)	0.96

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

### 8.16. Postoperatif Bulantı ve Kusma:

Grup I ve Grup II postoperatif bulantı açısından karşılaştırıldığında Grup II de istatistiksel anlamlı olarak bulantısı olan hasta oranı grup I e göre daha fazladır.

Grup I ve Grup II postoperatif kusma açısından karşılaştırıldığında Grup II de istatistiksel anlamsız olarak kusması olan hasta oranı grup I e göre daha fazladır (Tablo 19).

**Tablo 19:**Postoperatif Bulantı ve Kusma

	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	p
Bulantı yok	48 (%96)	42 (%84)	0.02
Var	2 (%4)	8 (%16)	
Kusma yok	48 (%96)	47 (%94)	0.18
Var	2 (%4)	3 (%6)	

### 8.17. Postoperatif Sistolik Kan Basınçları:

Grup I ve Grup II postoperatif sistolik kan basınçları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 20).

**Tablo 20:** Postoperatif (PO) Sistolik Kan Basınçları (mmHg)

	Grup I	Grup II	p
PO. 1.saat	129.35 ( $\pm$ 18.99)	125.89 ( $\pm$ 25.13)	0.43
PO. 2.saat	125.16 ( $\pm$ 15.99)	123.94 ( $\pm$ 10.77)	0.65
PO. 6.saat	120.45 ( $\pm$ 14.85)	114.77 ( $\pm$ 18.48)	0.09
PO. 12.saat	113.57 ( $\pm$ 10.15)	113.30 ( $\pm$ 9.80)	0.89
PO. 24.saat	111.71 ( $\pm$ 8.55)	111.55 ( $\pm$ 8.29)	0.92

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

### 8.18. Postoperatif Diyastolik Kan Basınçları:

Grup I ve Grup II postoperatif diyastolik kan basınçları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 21).

**Tablo 21:** Postoperatif (PO) Diyastolik Kan Basınçları (mmHg)

	Grup I	Grup II	p
PO. 1.saat	77.73 ( $\pm$ 11.27)	75.58 ( $\pm$ 8.00)	0.26
PO. 2.saat	76.40 ( $\pm$ 8.80)	73.49 ( $\pm$ 7.75)	0.07
PO. 6.saat	72.34 ( $\pm$ 8.29)	70.90 ( $\pm$ 7.50)	0.35
PO. 12.saat	69.44 ( $\pm$ 7.06)	70.75 ( $\pm$ 7.62)	0.37
PO. 24.saat	69.48 ( $\pm$ 5.88)	70.18 ( $\pm$ 6.86)	0.58

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

### 8.19. Postoperatif Ortalama Kan Basınçları:

Grup I ve Grup II postoperatif ortalama kan basınçları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 22).

**Tablo 22:** Postoperatif (PO) Ortalama Kan Basınçları (mmHg)

	Grup I	Grup II	p
PO. 1.saat	94.51 ( $\pm$ 12.80)	92.41 ( $\pm$ 7.60)	0.31
PO. 2.saat	92.26 ( $\pm$ 10.19)	89.67 ( $\pm$ 7.57)	0.14
PO. 6.saat	88.00 ( $\pm$ 9.08)	85.84 ( $\pm$ 8.35)	0.21
PO. 12.saat	83.75 ( $\pm$ 7.36)	84.26 ( $\pm$ 7.74)	0.73
PO. 24.saat	83.22 ( $\pm$ 6.24)	83.58 ( $\pm$ 6.64)	0.77

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

## 9. TARTIŞMA

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda nikotinin analjezik etkileri olduğu saptanmış, bir adet sigara içmenin bile, farkındalığı azalttığı ve bazı deneysel ağrılı uyaranlara toleransı arttırdığı (87, 88, 89) ve sigaranın analjezik etkisinin, nikotini boşaltılmış sigarada görülmediği bildirilmiştir (90, 91).

Nikotin analjezik etkisini nAChR'leri üzerinden gösterir. nAChR'lerinin supraspinal ve spinal aktivasyonu opioid salınımıyla sonuçlanır.

Sigaranın postoperatif ağrı üzerine etkisi ile ilgili az sayıda yapılan prospektif (92,93) ve retrospektif (74,94,71) çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda hospitalizasyon süresince sigara bıraktırılan sigara içen hastalarda postoperatif analjezik tüketimi sigara içmeyen gruba göre daha fazla bulunmuştur.

Steinmiller ve ark. (92) diz ve kalça cerrahisi geçiren 26 hastada yaptıkları prospektif çalışmada sigara içenlerin, içmeyenlere göre postoperatif 24 saatlik HKA tüketiminde %34.2 daha fazla analjezik tükettiğini bulmuşlardır ve saat 23:00-06:00 arasında analjezik gereksinimlerinin daha fazla arttığı saptanmıştır.

Marco ve ark. (93) yaptıkları dar skalalı prospektif çalışmada elektif sezeryan operasyonu geçiren 7 hastada nikotinden yoksun sigara içicileri ve sigara içmeyenler arasında postoperatif 24 saatlik morfin tüketimlerini karşılaştırmışlardır. Postoperatif intravenöz morfin tüketimlerinin sigara içenlerde içmeyenlere göre %176 daha fazla olduğu görülmüştür.

Creekmore ve ark.'nın (74) 89 kişilik hasta grubunda yaptıkları retrospektif çalışmada koroner arter bypass greftine (CABG) giden hastaları sigara içen ve içmeyen olarak 2 gruba ayırmışlardır, postoperatif 48 saatlik morfin tüketimlerini karşılaştırdıklarında sigara içenlerin, içmeyenlere göre %42.2 daha fazla opioid tükettiklerini görmüşlerdir.

Weingarten ve ark. (94) CABG operasyonu geçirecek 414 tane hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada hastaları sigara içenler, sigarayı bırakanlar ve hiç

içmeyenler olarak 3 gruba bölmüşler ve postoperatif 48 saatlik morfin tüketimine baktıklarında sigara içenlerin hiç içmeyenlere göre %36.8 daha fazla morfin tükettiklerini bulmuşlardır.

Benzer bir çalışmada Woodside ve ark. (71) pelvik operasyon geçiren 171 kadın hastada yaptığı retrospektif çalışmada hastaları sigara içen, sigarayı bırakan, sigara içmeyen grup olarak 3 gruba bölmüşler ve postoperatif 12 saatlik morfin tüketimine bakıldığında sigara içenlerin, hiç içmeyenlere göre %20.18 daha fazla morfin tükettiğini; sigara içenler ve sigarayı bırakan grup arasında da narkotik gereksinimi açısından fark olmadığını bulmuşlardır. Bu çalışmada hospitalizasyon süresince sigaranın kesilmesi önerilmesine rağmen sigara içenlerin %41 'i sigara içmeye devam etmiştir. Buna rağmen hospitalizasyon süresince sigarayı bırakan ve bırakamayan sigara içicileri kendi aralarında karşılaştırıldığında ise narkotik gereksinimleri açısından fark saptanmamıştır.

Steinmiller ve Marco'nun yaptığı çalışmalarda postoperatif 24 saat, Weingarten, Woodside ve Creekmore'un çalışmasında ise 48 saat sigara içimi kesilmiştir. Bizim çalışmamızda da postoperatif periyotta 24 saat boyunca sigara bırakılmıştır.

Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi kimi çalışmalar hastaları sigara içen ve içmeyen olarak iki gruba ayırırken, bazıları da sigara içen, sigarayı bırakan ve sigarayı hiç içmeyen olarak 3 gruba ayırmıştır. Sigaranın postoperatif komplikasyonlarını minimuma indirmek için operasyondan en az 8 hafta önce bırakılması gerektiği ile ilgili çalışmalar olduğu gibi (39,40,41), Warner ve ark. operasyondan 6 ay önce sigarayı bırakan sigara içicilerinin postoperatif komplikasyonlar açısından sigara içmeyenlerle benzer olacağını ifade etmişlerdir (40). Biz de bunlara dayanarak hastaları sigara içen ve içmeyen olarak 2 gruba ayırdık ve 6 aydır sigara içmeyen sigara içicileri ve hiç sigara içmeyenleri aynı grupta topladık.

Bizim çalışmamızda timpanomastoidektomi operasyonundan sonraki hafif-orta düzeydeki VAS değerlerine bakılarak postoperatif dönemde tramadol HKA



kullanılmıştır ve postoperatif 24 saatlik tramadol tüketimi sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre %76.7 daha fazla bulunmuştur.

Marco ve ark. nın yaptığı dar skalalı çalışma haricindeki çalışmalara göre bizim çalışmamızda sigara içenlerde analjezik tüketimi yüzde olarak daha fazla çıkmıştır. Bunun nedeni ırkların farklı olmasına, analjezi amaçlı postoperatif dönemde morfin yerine tramadol kullanılmasına, operasyonların farklı olmasına, postoperatif analjezik tüketimlerinin bakıldığı sürelerin farklı olmasına bağlanabilir.

Postoperatif dönemde sigara içimi kesilen sigara içicilerinin neden daha fazla postoperatif analjezik tükettikleri bilinmemektedir. Bu durum birkaç nedene bağlı olabilir. Bunlardan biri nikotinin kesilmesine bağlı ortaya çıkan uykusuzluk ve anksiyete gibi çekilme semptomlarının ortaya çıkmasıyla alınan opiatların sedasyon etkisiyle nikotin çekilme semptomlarının kısmen azalıyor olmasıdır.

Diğer mümkün bir sebep ise sigara içimi ve opiatlar arasındaki farmakolojik ilişkiler sonucu özellikle sigara içiminin opiat metabolizmasını indüklemesiyle olabilir. Sigara içiminin karaciğer sitokrom enzimlerinden CYP1A2 izoenzimini indüklediği bilinmemektedir. Ancak bizim çalışmamızda kullanılan tramadol CYP1A2 tarafından değil, CYP2D6 tarafından metabolize edilmektedir (95).

Başka bir açıklama ise sigara içenlerin ağrı kontrolleriyle ilgili olabilir. Eksojen opioidler ve endojen  $\beta$ -endorfinler opiat reseptörleri üzerinden ağrıyı hafifletebilirler. Eksojen opioidlerle  $\beta$ -endorfinleri kapsayan endojen opioidler arasındaki çapraz tolerans hayvan çalışmaları üzerinde gösterilmiştir (96,97). Sigaranın plazma  $\beta$ -endorfin düzeyini arttırmasıyla belki de sigara içenlerde endojen ve eksojen opioidlere tolerans gelişmiş olabilir. Opioidlere tolerans ağrı kontrolü için yüksek oranda opioid gereksinimi olması demektir. Bu teoriyle 1973 de yapılmış bir çalışma olan propoksifenonun sigara içicilerinde neden daha az efektif olduğu da açıklanabilir (98).

Ancak yaş, cinsiyet, cerrahi prosedürler gibi başka faktörler de postoperatif analjezik tüketimini etkileyebilmektedir. Örneğin birçok çalışmada postoperatif ağrı ve analjezik gereksinimlerinin yaşla ters orantılı olduğu açıklanmıştır (99-101). Kadınlarda daha az ağrı ve analjezik gereksinimi olduğunu gösteren çalışmalar

olduğu gibi (102,103), erkeklere göre daha fazla ağrı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (104,105). Bizim alışmamızda iki grup arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve cinsiyet açısından farklılık tespit edilmemiştir. Ancak yaş arttıkça analjezik tüketiminin azaldığı bilinmesine rağmen bizim çalışmamızda postoperatif analjezik tüketiminin yaşla korelasyon testi yapılmış ve yaşın artmasıyla analjezik tüketiminin azaldığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu grlmştr. Böyle bir sonucun çıkması hasta grubunun 18-55 yaş arasında olması ve 65 yaş üstü olan yaşlı hasta grubunun çalışmamıza dahil edilmemesiyle açıklanabilir.

Birkaç çalışmada da sistemik verilen nikotinin postoperatif analjezi sağlayıp sağlamayacağı araştırılmıştır:

Flood ve ark. (106) uterin operasyon geçirecek sigara içmeyen 20 kadın hastada yaptıkları plasebo-kontrol grubunun oluşturduğu bir çalışmada genel anestezi den önce hastalara nazal spreyle 3 mg nikotin vermişler ve nikotin verilen hastalar postoperatif 24 saatlik dönemde daha az ağrıların olduğunu belirtmişlerdir.

Habib ve ark. (107) radikal retropubik prostatektomi planlanan 90 sigara içmeyen plasebo ve transdermal nikotin verilen grubun oluşturduğu erkek hastada yaptıkları prospektif çalışmada genel anestezi den önce transdermal nikotin yapıştırmışlar ve nikotin alan grubun postoperatif ilk 24 saat daha az morfin tükettiğini bulmuşlardır.

Bu çalışmaların aksine Turan ve ark (108), abdominal histerektomi planlanan 97 kadın hastada yaptıkları plasebo ve nikotin alan grubun oluşturduğu çalışmada, hastalara genel anestezi indüksiyondan 1 saat önce transdermal nikotin yapıştırmışlar ve nikotin grubunda postoperatif ağrının azalmadığını görmüşlerdir. Ancak bu çalışmada hastaların % 61'i kronik sigara içicisi olduğunu belirtmişlerdir.

Olson ve ark. (109), abdominal ve pelvik operasyon planlanan 28 sigara içen, kontrol ve nikotin grubunun oluşturduğu çalışmada indüksiyondan önce transdermal nikotin yapıştırmışlar ve nikotin grubunda postoperatif opioid tüketiminin azalmadığını bulmuşlardır.

Yukarıdaki çalışmalarda sigara içmeyen hasta grubuna peroperatif nikotin verildiğinde postoperatif daha az ağrı duydukları saptanırken, sigara içen hastalara nikotin verildiğinde postoperatif ağrıyı azaltmadığı görülmüştür. Bu durum; klinik ortamda yapılan çalışmalarda nikotinin antinosiseptif etkilerinin olduğu görülmüş olmasına rağmen sigara içenlerde reseptör desensitizasyonu ve çekilme semptomlarının perioperatif nikotin yüklemesiyle ortaya çıkan analjezik etkileri sınırlayabilmesine bağlanabilir.

Ancak Cheng ve ark. (110), uterin cerrahi geçirecek 80 sigara içmeyen kadın hastada yaptıkları prospektif çalışmada hastalara indüksiyondan önce intranasal nikotin ve plasebo ilaç vererek her iki grupta da diğer çalışmanın aksine nikotinin belirgin bir postoperatif analjezi sağlamadığını saptamışlardır.

Biz de bu verilere dayanarak hastalara peroperatif dönemde nikotin vermeyi düşünmedik.

Sigaranın akut ağrıyı azaltmasına rağmen fibromiyalji, bel ağrısı ve diğer ağrılı durumları da kapsayan kronik ağrıyı arttırması ile ilgili yapılan çalışmalar da mevcuttur (66-70). Bu durum; sigara kullanımına bağlı sistemik hastalıkların ortaya çıkışı, daha çok ilaç kullanımı, reseptör ve hormon düzeyinde değişiklikler, depresyon ve psikososyal faktörlerin hepsinin birden kronik ağrıya yol açmasıyla açıklanabilir. Biz o yüzden kronik ağrısı olan hastaları çalışmaya dahil etmedik.

İntra ve postoperatif sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, kalp hızı ve postoperatif solunum sayısı gibi vital bulgulara baktığımızda ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Sigara içen hastalarda ve dışarıdan transdermal ya da intranasal nikotin verilen hastalarda yapılan çalışmalarda da (93, 109, 111) vital bulgularda bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda giriş COHb değerleri sigara içenlerde içmeyenlere göre %182 daha fazla bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan diğer çalışmalar da bu sonucu destekler niteliktedir (112,113). Hampson ve ark. (113) sigara içenlerle içmeyenler arasında kandaki COHb düzeylerinde %132-409 arasında bir fark bulmuşlardır. Sigara içenlerde ve içmeyenlerde COHb değerlerinin farklı olması sigaranın içinde bulunan karbonmonoksit (CO) gazından kaynaklanır. CO, hemoglobine oksijenden

daha yüksek afinite ile bağlanarak pulmoner dolaşıma katılır ve doku hipksisine neden olur. Bu durum çalışmamızda sigara içen hastaların içmeyenlere göre daha düşük SpO<sub>2</sub> değerlerine sahip olmasını da açıklar. Çalışmamızda indüksiyon öncesi, indüksiyon sonrası ve intraoperatif 10.dakikada sigara içenlerin SpO<sub>2</sub> değerleri sigara içmeyenlere göre istatistiksel anlamlı derecede fazla bulunmuştur. SpO<sub>2</sub> düşüklüğü ayrıca sigaranın trakeabronşial klirensi bozmasından, akciğerlerde elastisiteyi azaltmasından ve amfizeme zemin hazırlamasından, kronik obstrüktif hava yolu hastalığına yol açmasına kadar uzanan respiratuar sistemdeki etkilerinden de kaynaklanabilir.

Çalışmamızda sigara içmeyenlerde postoperatif bulantı insidansı da sigara içenlere göre daha fazla bulunmuştur. Sigaranın postoperatif bulantı ve kusmaya karşı koruyucu etkisi olduğu daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (42,43,44,45). Bunun nedeni olarak sigaranın CYP2E1 enzimleriyle volatil ajanların metabolizmasını arttırması (46) ve sigaranın içerdiği maddelerin antiemetik özellikleri olabileceği (45) gösterilmiştir.

## 10.SONUÇ VE ÖNERİLER

Timpanomastoidektomi operasyonu geçiren sigara içen hastalar sigara içmeyen hastalara göre daha fazla ve daha erken ağrı duymaktadırlar.

Yaş ile postoperatif analjezik tüketimi arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Postoperatif analjezik tüketimine bakıldığında cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır.

Sigara içen hastaların içmeyenlere göre operasyona girişte düşük periferik oksijen saturasyonu ve yüksek karboksihemoglobin düzeyleri olduğu görülmüştür.

Sigara içmeyen grupta postoperatif bulantı sigara içmeyenlere göre daha fazla görülmüştür.

Sigara içen ve içmeyen grupta intraoperatif ve postoperatif dönemdeki vital bulgular arasında fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak sigaranın postoperatif ağrı yönetimini değiştirdiği görülmüştür. Sigara içen hastaların postoperatif dönemde daha fazla ağrı duymaları ve dolayısıyla daha fazla analjezik tüketmeleri nedeniyle postoperatif analjezik tedavilerinin sigara içip içmemesine göre düzenlenmesinin daha efektif bir postoperatif ağrı tedavisi sağlayacağını düşünmekteyiz.

## 11.ÖZET

Bu çalışmada timpanomastoidektomi operasyonu geçiren sigara içen ve içmeyen hastalar arasında postoperatif 24 saatlik analjezik tüketimleri ve postoperatif ağrı skalalarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra, ASA I-II, 18-55 yaşları arasında 100 timpanomastoidektomi hastası dahil edilmiştir. Kronik ağrısı olanlar, kooperasyon kurulamayan hastalar, postoperatif dönemde hastanede yatış süresince sigara içen hastalar, postoperatif 24 saatten önce taburcu edilen hastalar, ASA III ve üzeri hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Sigara içen hastalar: Grup I, sigara içmeyen hastalar: Grup II olarak ayrılmıştır. Grup I; günde en az 10 adet sigara tüketen, en az 1 yıldır içen, operasyondan 1 hafta öncesine kadar sigara içmeye devam eden, Grup II ise daha önce sigara kullanmamış ya da kullanmış olup en az 6 aydan beri sigara içmeyen grup olarak belirlendi.

Hastaların operasyona giriş karboksihemoglobinlerine bakıldı. İntraoperatif kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, kalp hızı aralıklı takip edildi. Hastaların tümüne cilt altı dikişe geçildiği zaman 1 mg/kg tramadol, 0,1 mg/kg ondansetron yapıldı. Postoperatif dönemde kullanmak üzere tramadol hasta kontrollü analjezi (HKA) hazırlandı. Postoperatif dönemde ilk ağrı duydukları dakika, bulantı ve kusmasının olup olmadığı sorgulandı. Postoperatif 24 saat boyunca aralıklı olarak tramadol tüketimleri, verbal ağrı skalaları, kan basıncı, kalp hızı ve solunum sayısı takip edildi.

Demografik özellikler ve cerrahi süre açısından 2 grup arasında fark yoktu. Grup I de postoperatif analjezik tüketimi ve ağrı ölçümleri daha fazlaydı. Grup I, postoperatif ilk ağrıyı daha erken duydu. Postoperatif analjezik tüketiminin yaş ve cinsiyetten etkilenmediği görüldü.

Grup I'de giriş COHb düzeyleri daha fazlaydı. Grup I'de induksiyon öncesi, induksiyon sonrası ve induksiyon sonrası 10. dakikada periferik oksijen saturasyonu daha düşük bulundu. Grup I'de postoperatif bulantı daha fazla görüldü. İki grup

arasında intraoperatif ve postoperatif dönemdeki vital bulgular açısından fark saptanmadı.

Sonuç olarak sigaranın postoperatif ağrı yönetimini değiştirdiği görölmüştür. Sigara içen hastaların postoperatif dönemde daha fazla ağrı duymaları ve dolayısıyla daha fazla analjezik tüketmeleri nedeniyle postoperatif analjezik tedavilerinin sigara içip içmemesine göre düzenlenmesinin daha efektif bir postoperatif ağrı tedavisi sağlayacağını düşünmekteyiz.



## 12. SUMMARY

In this study we aimed to compare postoperative 24-hour analgesic consumption and postoperative pain scale in smoker and non-smoker patients who undergoing tympanomastoidectomy.

After obtaining ethical approval, the study was included a hundred patients, aged between 18-55 years and ASA I-II who undergoing tympanomastoidectomy. Chronic pain sufferers, uncooperative patients, patients who smoke during hospitalization in the postoperative period, patients who were discharged before postoperative 24 hours, ASA III and over patients were not included in the study.

The patients were divided into two groups; Group I: Smoker patients and Group II: Non-smoker patients. Group I patients were consuming at least 10 cigarettes per day, smoker at least 1 year and continue until 1 week before surgery. Group II patients were not smoker previously or smoker previously but non-smokers since at least six months.

The carboxyhemoglobin levels of patients were measured during entry into operation. Intraoperative blood pressure, peripheral oxygen saturation, heart rate was monitored intermittently. 1 mg / kg tramadol and 0,1 mg / kg ondansetron was made all patients when beginning the subcutaneous suture. Patient-controlled analgesia (HKA) was prepared with tramadol for use in the postoperative period. The patients were questioned for the first pain time, nausea and vomiting in the postoperative period. Consumption of tramadol, verbal pain scales, blood pressure, heart rate and respiratory rate were monitored for postoperatively 24 hours.

The demographic characteristics and duration of surgery did not differ between the two groups. Postoperative analgesic consumption and pain levels were higher in Group I. The postoperative first pain were felt earlier in Group I. We found that postoperative analgesic consumption were not affected by age and sex.

The COHb levels were higher in Group I during entry into operation. The peripheral oxygen saturation was lower before induction and after induction and after



10 minutes of induction in Group I. The postoperative nausea occurred more frequently in group I. In the terms of intraoperative and postoperative vital signs were no significant differences between the two groups.

In conclusion, cigarettes were found to change postoperative pain management. Considering the regulation of postoperative analgesic therapies for smoker or non-smoker will provide to more effective postoperative pain therapy due to the smoker patients feel more pain and consume more analgesics in the postoperative period.



### 13. KAYNAKLAR

- 1) Davis L, Pollock LJ, Stone TT: Visceral pain. *Surg Gynecol Obstet* 1932; 55: 418-27.
- 2) Aceto MD, Awaya H, Martin BR, May EL: Antinociceptive action of nicotine and its methiodide derivatives in mice and rats. *Br J Pharmacol* 1983; 79: 869-76.
- 3) Mansner R: Relation between some central effects of nicotine and its brain levels in the mouse. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1972; 50: 205-12.
- 4) Phan DV, Do'da M, Bite A, Gyo'rgy L: Antinociceptive activity of nicotine. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1973; 44: 85-93.
- 5) Sahley TL, Berntson GG: Antinociceptive effects of central and systemic administrations of nicotine in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1979; 65: 279 - 83.
- 6) Tripathi HL, Martin BR, Aceto MD: Nicotine-induced antinociception in rats and mice: Correlation with nicotine brain levels. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221: 91-6.
- 7) Fertig JB, Pomerleau OF, Sanders B: Nicotine-produced antinociception in minimally deprived smokers and exsmokers. *Addict Behav* 1986; 11: 239-48.
- 8) Jamner LD, Girdler SS, Shapiro D, Jarvik ME: Pain inhibition, nicotine, and gender. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6: 96-106.
- 9) Pomerleau OF, Turk DC, Fertig JB: The effects of cigarette smoking on pain and anxiety. *Addict Behav* 1984; 9: 265-71.
- 10) Waller D, Schalling D, Levander S, Edman G: Smoking, pain tolerance, and physiological activation. *Psychopharmacology* 1983; 79: 193-8.
- 11) Kanarek RB, Carrington C: Sucrose consumption enhances the analgesic effects of cigarette smoking in male and female smokers. *Psychopharmacology* 2004; 173: 57-63.
- 12) Katz, Ferrante FM: Nociception. F.M.Ferrante, T.R. VadeBoncouer(eds), postoperative pain management, 1st edition Churchill Livingstone USA, 1993, 17-67.

- 13) Heavner JE, Willis WD: Pain Pathways. P.P.Raj, Practical Management of pain, Mosby USA, 2000, 107-16.
- 14) Terman GW, Bonica JJ: Spinal Mechanism and Their Modulation, Loeser J.D., Butler S.H., Chapman C.R., Turk D.C.(Eds) Bonica's Management of Pain, Lea& Fabiger ,USA, 2001, 73-152.
- 15) Chudler EH, Bonica JJ:Supraspinal Mechanism of Pain and Nociception, Loeser J.D., Butler S.H., Chapman C.R., Turk D.C.(Eds) Bonica's Management of Pain , Lea&Fabiger, USA, 2001, 153-79.
- 16) Jackson CG, Glasscock ME 3rd, Nissen AJ, Schwaber MK, Bojrab DI. Open mastoid procedures contemporary indication and surgical technique. Laryngoscope 1985; 95: 1037-43.
- 17) Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi (1. baskı) Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998; 404-13.
- 18) Severson RF, Snook ME, Arrendale RF, Chortyk OT. Gas chromatographic quantitation of polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco smoke. Analytical Chemistry 1976; 48: 1866-72.
- 19) Schumacher JN, Green CR, Best FW, Newell MP. Smoke composition. An extensive investigation of the water-soluble portion of cigarette smoke. Journal of Agricultural and Food Chemistry 1977; 25: 310-20.
- 20) TEKHARF çalışması.
- 21) Holbrook JH. Tobacco. In: Braunwald, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al, eds. Principles of Internal Medicine. Vol. 1. New York: McGraw-Hill; 1987: 855-59.
- 22) Benowitz NL. Pharmacological aspects of cigarette smoking and nicotine. New England Journal of Medicine 1988; 319: 1318-30.
- 23) Erksine RJ, Hanning CD. Do I advise my patient to smoking pre-operatively? Curr Anaest Crit Care. 1992; 3: 175-80.
- 24) Ellenborn MJ, Barceloux DG. Nicotine products. In: Ellenborn MJ, Barceloux DG, eds. Medical toxicology. New York: Elsevier; 1988: 912-21.
- 25) Nicod P, Rher P, Winniford MD, et al. Acute systematic and coronary hemodynamic and serologic responses to cigarette smoking in long-term smokers with atherosclerotic coronary artery disease. Journal of the American Collage of Cardiology. 1984; 4: 964-71.

- 26) Nunn JF. Smoking in Applied Respiratory Physiology. 3rd ed London: Butterworth; 1989: 337-41.
- 27) Pearce AC, Jones RM. Smoking and Anesthesia: preoperative abstinence and perioperative morbidity. *Anesthesiology*. 1984; 61: 576-84.
- 28) Schwilk B, Botner U, Schraag S, Georgieff M. Perioperative respiratory events in smokers and non-smokers undergoing general anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41: 348-55.
- 29) Castleden CM, Cole PV. Variation in carboxihaemoglobin levels in smokers. *British Medical Journal* 1974; 4: 736-8.
- 30) Egan TD, Wong KC. Perioperative smoking cessation and anaesthesia. *J Clin Anesth*. 1992; 4: 63-72.
- 31) Handley AJ, Teather D. Influence of smoking on deep vein thrombosis after myocardial infarction. *Br Med J*. 1974; 3: 320-1.
- 32) Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Effect of cigarette smoking on subsequent postoperative thromboembolic disease in gynaecological patients. *Br Med J*. 1978; 2: 402.
- 33) Adelhoj B, Petring OU, Jensen BN, Mikkelsen S. Refraining from cigarette smoking before premedication does not decrease the risk of acid pulmonary aspiration during anaesthesia, *Can J Anaesth*. 1985; 32: 499-501.
- 34) Chin WW, Cooper DS, Lawrence C, et al. Water intoxication caused by smoking in a compulsive water drinker. *Clin Res*, 1976; 24: 625.
- 35) Miller LG. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 1989; 17: 90-108.
- 36) Schwilk B, Bothner U, Schraag S, Georgieff M. Perioperative respiratory events in smokers and nonsmokers undergoing general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41: 348-55.
- 37) Fletcher R. Smoking, age and arterial-end-tidal PCO<sub>2</sub> difference during anaesthesia and controlled ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987; 31: 355-6.
- 38) Moller JT, Witttrup M, Johansen SH. Hypoxaemia in the postanesthesia care unit: an observer study. *Anesthesiology*. 1990; 73: 890-5.

- 39) Bluman LG, Mossa L, Newman MS, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest*. 1998; 113: 883-9.
- 40) Warner MA, Oxford KP, Warner ME, Lennon RL, Conover MA, Jansson-Schumacher U. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin. Proc.* 1989; 64: 609-16.
- 41) Mitchell C, Garrahy P, Peake P. Postoperative respiratory morbidity: identification of risk factors. *Aust N Z J Surg.* 1982; 52: 203-309.
- 42) Chimbira W, Sweeney BP. The effect of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2000; 55: 540-5.
- 43) Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anest. Analg.* 1994; 78: 7-16.
- 44) Kolvuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1997; 52: 443-9.
- 45) Hough M, Sweeney B. The influence of smoking on postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1998; 53: 932-3.
- 46) Sweeney BP. Why are smokers protected against PONV? *British Journal Anaesthesia* 2002; 89: 1-4.
- 47) Marubio LM, del Mar Arroyo-Jimenez M, Cordero-Erausquin M, Le'na C, Le Nove're N, de Kerchove d'Exaerde A, Huchet M, Damaj MI, Changeux JP: Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature* 1999; 398: 805-10.
- 48) Rao TS, Correa LD, Reid RT, Lloyd GK: Evaluation of anti-nociceptive effects of neuronal nicotinic acetylcholine receptor (NACHR) ligands in the rat tail-flick assay. *Neuropharmacology* 1996; 35: 393-405.
- 49) Qian C, Li T, Shen TY, Libertine-Garahan L, Eckman J, Biftu T, Ip S: Epibatidine is a nicotinic analgesic. *Eur J Pharmacol* 1993; 250: 13-4.
- 50) Spande TF, Garraffo HM, Edwards MW, Yeh HJC, Pannell L, Daly JW: Epibatidine: A novel (chloropyridyl) azabicycloheptane with potent analgesic activity from an Ecuadorian poison frog. *J Am Chem Soc* 1992; 114: 3475-8

- 51) Rupniak NM, Patel S, Marwood R, Webb J, Traynor JR, Elliott J, Freedman SB, Fletcher SR, Hill RG: Antinociceptive and toxic effects of epibatidine oxalate attributable to nicotinic agonist activity. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 1487-93.
- 52) Donnelly-Roberts DL, Puttfarcken PS, Kuntzweiler TA, Briggs CA, Anderson DJ, Campbell JE, Piattoni-Kaplan M, McKenna DG, Wasicak JT, Holladay MW, Williams M, Arneric SP: ABT-594 [(R)-5-(2-Azetidinylmethoxy)-2-Chloropyridine]: A novel, orally effective analgesic acting via neuronal nicotinic acetylcholine receptors: I. In vitro characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 777-86.
- 53) Cucchiari G, Xiao Y, Gonzalez-Sulser A, Kellar KJ: Analgesic effects of Sazetidine-A, a new nicotinic cholinergic drug. *Anaesthesiology* 2008; 109: 512-9.
- 54) Andersson H, Ejlertsson G, Leden I: Widespread musculoskeletal chronic pain associated with smoking. An epidemiological study in a general rural population. *Scand J Rehabil Med* 1998; 30: 185-91.
- 55) Eriksen W, Natvig B, Rutle O, Bruusgaard D: Smoking and the functional status of young adults. *Scand J Prim Health Care* 1999; 17: 174-9.
- 56) Scott SC, Goldberg MS, Mayo NE, Stock SR, Poitras B: The association between cigarette smoking and back pain in adults. *Spine* 1999; 24: 1090-8.
- 57) Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO: Are lifestyle-factors in adolescence predictors for adult low back pain? A cross-sectional and prospective study of young twins. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 27.
- 58) Kaila-Kangas L, Leino-Arjas P, Riihimäki H, Luukkonen R, Kirjonen J: Smoking and overweight as predictors of hospitalization for back disorders. *Spine* 2003; 28: 1860-8.
- 59) Mattila VM, Saarni L, Parkkari J, Koivusilta L, Rimpelä A: Predictors of low back pain hospitalization-a prospective follow-up of 57,408 adolescents. *Pain* 2008; 139: 209-17.
- 60) Mikkonen P, Leino-Arjas P, Remes J, Zitting P, Taimela S, Karppinen J: Is smoking a risk factor for low back pain in adolescents? A prospective cohort study. *Spine* 2008; 33: 527-32.

- 61) Miranda H, Viikari-Juntura E, Martikainen R, Takala EP, Riihimäki H: Individual factors, occupational loading, and physical exercise as predictors of sciatic pain. *Spine* 2002; 27: 1102-9.
- 62) Miranda H, Viikari-Juntura E, Punnett L, Riihimäki H: Occupational loading, health behavior and sleep disturbance as predictors of low-back pain. *Scand J Work Environ Health* 2008; 34: 411-9.
- 63) Mustard CA, Kalcevich C, Frank JW, Boyle M: Childhood and early adult predictors of risk of incident back pain: Ontario Child Health Study 2001 follow-up. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 779-86.
- 64) Palmer KT, Syddall H, Cooper C, Coggon D: Smoking and musculoskeletal disorders: Findings from a British national survey. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 33-6.
- 65) Power C, Frank J, Hertzman C, Schierhout G, Li L: Predictors of low back pain onset in a prospective British study. *Am J Public Health* 2001; 91: 1671-8.
- 66) John U, Hanke M, Meyer C, Voßlitzke H, Baumeister SE, Alte D: Tobacco smoking in relation to pain in a national general population survey. *Prev Med* 2006; 43: 477-81.
- 67) Vogt MT, Hanscom B, Laueran WC, Kang JD: Influence of smoking on the health status of spinal patients: The National Spine Network database. *Spine* 2002; 27: 313-9.
- 68) 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 Med* 2009; 10: 347-55.
- 69) Weingarten TN, Moeschler SM, Ptaszynski AE, Hooten WM, Beebe TJ, Warner DO: An assessment of the association between smoking status, pain intensity, and functional interference in patients with chronic pain. *Pain Physician* 2008; 11: 643-53.
- 70) Weingarten TN, Podduturu VR, Hooten WM, Thompson JM, Luedtke CA, Oh TH: Impact of tobacco use in patients presenting to a multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia. *Clin J Pain* 2009; 25: 39-43.
- 71) Woodside JR. Female smokers have increased postoperative narcotic requirements. *J Addict Dis.* 2000; 19: 1-10.

- 72) Fertig JB, Pomerleau OF, Sanders B. Nicotine-produced antinociception in minimally deprived smokers and ex-smokers. *Addict Behav.* 1986; 11: 239-48.
- 73) Pomerleau OF, Turk DC, Fertig JB. The effects of cigarette smoking on pain and anxiety. *Addict Behav.* 1984; 9: 265-71.
- 74) Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ. Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 949-53.
- 75) Miller LG. Recent Developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 1989; 17: 90-108.
- 76) Stanley TH, DeLang S. The Effect of population habits on side effects and narcotic requirements during high dose fentanyl anaesthesia *Can Anaesth Soc J.* 1984; 31: 368-76.
- 77) Taly A, Corringer PJ, Guedin D, Lestage P, Changeux JP: Nicotinic receptors: Allosteric transitions and therapeutic targets in the nervous system. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 733-50
- 78) Gotti C, Clementi F: Neuronal nicotinic receptors: From structure to pathology. *Prog Neurobiol* 2004; 74: 363-96
- 79) Couturier S, Bertrand D, Matter JM, Hernandez MC, Bertrand S, Millar N, Valera S, Barkas T, Ballivet M: A neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit is developmentally regulated and forms a homo-oligomeric channel blocked by alpha-BTX. *Neuron* 1990; 5: 847-56.
- 80) Whiting PJ, Lindstrom JM: Purification and characterization of a nicotinic acetylcholine receptor from chick brain. *Biochemistry* 1986; 25: 2082-93.
- 81) Nashmi R, Lester HA: CNS localization of neuronal nicotinic receptors. *J Mol Neurosci* 2006; 30: 181-4.
- 82) Elgoyhen AB, Vetter DE, Katz E, Rothlin CV, Heinemann SF, Boulter J: alpha10: A determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory hair cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3501-6.
- 83) Lips KS, Pfeil U, Kummer W: Coexpression of [alpha]9 and [alpha]10 nicotinic acetylcholine receptors in rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2002; 115:1-5.



- 84) Peng H, Ferris RL, Matthews T, Hiel H, Lopez-Albaitero A, Lustig LR: Characterization of the human nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha 9 and alpha 10 in lymphocytes. *Life Sci* 2004; 76: 263-80.
- 85) Pereira EF, Hilmas C, Santos MD, Alkondon M, Maelicke A, Albuquerque EX: Unconventional ligands and modulators of nicotinic receptors. *J Neurobiol* 2002; 53: 479 -500.
- 86) Tassonyi E, Charpantier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D: The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia. *Brain Res Bull* 2002; 57: 133-50.
- 87) Jamner LD, Girdler SS, Shapiro D, Jarvik ME: Pain inhibition, nicotine, and gender. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6: 96-106.
- 88) Waller D, Schalling D, Levander S, Edman G: Smoking, pain tolerance, and physiological activation. *Psychopharmacology (Berl)* 1983; 79: 193- 8.
- 89) Kanarek RB, Carrington C: Sucrose consumption enhances the analgesic effects of cigarette smoking in male and female smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173: 57- 63.
- 90) Fertig JB, Pomerleau OF, Sanders B: Nicotine-produced antinociception in minimally deprived smokers and exsmokers. *Addict Behav* 1986; 11: 239 – 48
- 91) Pomerleau OF, Turk DC, Fertig JB: The effects of cigarette smoking on pain and anxiety. *Addict Behav* 1984; 9: 265-71.
- 92) Steinmiller CL, Diederichs C, Roehrs TA, Hyde-Nolan M, Roth T, Greenwald MK. Postsurgical patient-controlled opioid self-administration is greater in hospitalized abstinent smokers than nonsmokers. *J Opioid Manag.* 2012; 8: 227-35.
- 93) Marco AP, Greenwald MK, Higgins MS. A preliminary study of 24-hour post-cesarean patient controlled analgesia: postoperative pain reports and morphine requests/utilization are greater in abstaining smokers than non smokers. *Med Sci Monit.* 2005; 11: 255-61.
- 94) Toby N. Weingarten, Elizabeth A. Erie, Yu Shi, Darrell R. Schroeder, Martin D. Abel, David O. Warner. Influence of tobacco use on postoperative opiate analgesia requirements in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Signa Vitae* 2011; 6: 72-7.

- 95) Michalets EL Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112.
- 96) Sivam SP, Ho IK. Analgesic cross-tolerance between morphine and opioid peptides. *Psychopharmacol* 1984; 84: 64-5.
- 97) Koo A, Wong TM. Cross tolerance between morphine and beta endorphin in the in vivo vasodilating effect in the hamster cheek pouch. *Life Sci.* 1983; 31; 32: 475-7.
- 98) Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Decreased clinical efficacy of propoxyphene in cigarette smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 259-63.
- 99) Gagliese L, Jackson M, Ritvo P, Wowk A, Katz J. Age is not an impediment to effective use of patient-controlled analgesia By surgical patients. *Anesthesiology.* 2000; 93: 601-10.
- 100) Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain.* 1996; 64: 357-64.
- 101) Ready LB. Acute Pain: lessons learned from 25000 patients. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 499-505.
- 102) Joels CS, Mostafa G, Matthews BD, Kercher KW, Sing RF, Norton HJ, Heniford BT. Factors affecting intravenous analgesic requirements after colectomy. *J Am Coll Surg.* 2003; 197: 780-5.
- 103) Chia YY, Chow LH, Hung CC, Liu K, Ger LP, Wang PN. Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Can J Anaesth.* 2002; 49: 249-55.
- 104) Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief *Anesthesiology.* 2005; 103: 156-60.
- 105) Logan DE, Rose JB. Gender differences in post-operative pain and patient controlled analgesia use among adolescent surgical patients. *Pain.* 2004 Jun;109: 481-7.
- 106) Flood P, Daniel D: Intranasal nicotine for postoperative pain treatment. *Anesthesiology* 2004; 101: 1417-21.

- 107)Habib AS, White WD, El Gasim MA, Saleh G, Polascik TJ, Moul JW, Gan TJ: Transdermal nicotine for analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg* 2008; 107: 999 -1004.
- 108)Turan A, White PF, Koyuncu O, Karamanliodlu B, Kaya G, Apfel CC: Transdermal nicotine patch failed to improve postoperative pain management. *Anesth Analg* 2008; 107: 1011-7.
- 109)Olson LC, Hong D, Conell-Price JS, Cheng S, Flood P: A transdermal nicotine patch is not effective for postoperative pain management in smokers: A pilot dose-ranging study. *Anesth Analg* 2009; 109: 1987-91
- 110)Cheng SS, Yeh J, Flood P: Anesthesia matters: Patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. *Anesth Analg* 2008; 106: 264 -9.
- 111)Hong D, Conell-Price J, Cheng S, Flood P: Transdermal nicotine patch for postoperative pain management: A pilot dose- ranging study. *Anesth Analg* 2008; 107: 1005-10
- 112)Xavier R.F, Ramos D, Ito J.T, Rodrigues F.M.M. Bertolini G.N. Macchione M. Toledo A.C. · Ramos E.M.C. Effects of Cigarette Smoking Intensity on the Mucociliary Clearance of Active Smokers *Respiration* 2013; 86: 479-85.
- 113)Hampson NB, Scott KL. Use of a noninvasive pulse CO-oximeter to measure blood carboxyhemoglobin levels in bingo players. *Respir Care*. 2006; 51: 758-60.