

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ
OPERASYONLARINDA SUBDİYAFRAGMATİK KATETER
YOLU İLE VERİLEN LEVOBUPİVAKAİN İLE BUPİVAKAİNİN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Musa Yılmaz ACAR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Binnur SARIHASAN

Samsun– 2008

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında yaptıkları çok değerli katkılarından dolayı Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Binnur SARIHASAN'a, uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetiştirilebilmem için bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı Öğretim Üyelerine,

Sevgi ve dostlukları ile bana destek olan tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, ameliyathane personeline ve tüm yoğun bakım ekibine,

Tezimin yapımı aşamasında verdikleri destekler için başta OMÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Kenan ERZURUMLU olmak üzere tüm Genel Cerrahi Öğretim Üyeleri ve Asistanlarına, tezimle ilgili tüm istatistiksel değerlendirmelerimdeki çok değerli yardımlarından dolayı OMÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Yüksel BEK ve Biyoistatistik Bölümü Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Leman TOMAK'a

Ayrıca tez çalışmalarım ve uzmanlık eğitimim süresince sabırla bana destek veren sevgili eşime ve çok sevdiğim çocuklarıma, aynı zamanda maddi ve manevi destekleri ile beni buraya taşıyan aileme,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla

Dr. Musa Yılmaz Acar

Samsun 2008

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	II
ŞEKİL LİSTESİ	III
ÖZET	IV
SUMMARY, KEY WORDS	VIII
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3-52
GEREÇ ve YÖNTEM	53-58
BULGULAR	59-77
TARTIŞMA ve SONUÇ	78-91
KAYNAKLAR	92-110

TABLO LİSTESİ

- Tablo I:** Levobupivakain için önerilen doz şeması
- Tablo II:** Memnuniyet Skalası
- Tablo III:** Dört Aşamalı Verbal Deskriptif Skala
- Tablo IV:** Modifiye Aldrete Derlenme Skorlama Sistemi
- Tablo V:** Grupların demografik özellikleri, ASA risk sınıflaması, anestezi ve cerrahi süreleri
- Tablo VI:** Grupların preoperatif ve intraoperatif KAH değerleri
- Tablo VII:** Grupların postoperatif KAH değerleri
- Tablo VIII:** Grupların preoperatif ve intraoperatif OKB değerleri
- Tablo IX:** Grup içi postoperatif OKB değerleri
- Tablo X:** Gruplara göre postoperatif bulantı ve antiemetik kullanım sayıları
- Tablo XI:** Gruplara göre postoperatif VAS değerleri
- Tablo XII:** Gruplara göre postoperatif omuz ağrısı, insizyon ağrısı ve batin ağrısı görülen hasta sayıları
- Tablo XIII:** Gruplara göre hastaların HKA cihazı ile postoperatif verilen petidin miktarları
- Tablo XIV:** Yan etki görülen hasta sayılarının gruplara göre dağılımı
- Tablo XV:** Gruplara göre ek doz petidin tüketim miktarları
- Tablo XVI:** Gruplara göre diklofenak Na tüketim miktarları
- Tablo XVII:** Gruplara göre hasta ve cerrah memnuniyeti açısından hasta sayıları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Biliyer Sistem Anatomisi

Şekil 2: Calot Üçgeni

Şekil 3: Bupivakainin açık formülü

Şekil 4: Levobupivakainin açık formülü

Şekil 5: Subdiyafragmatik alana yerleştirilmiş kateter görüntüsü

Şekil 6: Görsel ağrı skalası (Vizüel analog skala)

Şekil 7: Grupların preoperatif ve intraoperatif KAH değerleri

Şekil 8: Grupların postoperatif KAH değerleri

Şekil 9: Grupların preoperatif ve intraoperatif OKB değerleri

Şekil 10: Grupların postoperatif OKB değerleri

Şekil 11: Gruplara göre postoperatif VAS değerleri

Şekil 12: Gruplara göre postoperatif omuz ağrısı, insizyon ağrısı ve batın ağrısı
görülen hasta sayıları

Şekil 13: Gruplara göre hastaların HKA cihazı ile postoperatif verilen petidin miktarları

Şekil 14: Yan etki görülen hasta sayılarının gruplara göre dağılımı

Şekil 15: Gruplara göre ek doz petidin tüketim miktarları

Şekil 16: Gruplara göre diklofenak Na tüketim miktarları

Şekil 17: Gruplara göre hasta ve cerrah memnuniyeti açısından hasta sayıları

ÖZET

Giriş ve amaç:

Abdominal cerrahi girişimler içerisinde geniş yer tutan kolesistektomi operasyonları, günümüzde açık ve laparoskopik olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Laparoskopik girişimlerde cerrahi travmanın yanı sıra intraperitoneal olarak verilen karbondioksitin lokal irritasyonu ve intraabdominal basınç artışı postoperatif dönemde ağrı oluşumunu etkilemektedir.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası paryetal, visseral ve omuz ağrısı olmak üzere üç tip postoperatif ağrı oluşmaktadır. Visseral ağrı ağırlıklı olarak organlardan, paryetal ağrı ise trokarların giriş yerinden kaynaklanmaktadır. Omuz ağrısının nedeni postoperatif üç gün süre ile karın boşluğunda kalabilen karbondioksit gazıdır.

Laparoskopik girişimler sonrası analjezi sağlamak için, lokal anestezi uygulamasının postoperatif dönemde daha düşük ağrı skorları sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir.

Subfrenik kateter ile lokal anestezi ve opioid uygulamasının postoperatif ağrıyı azalttığı öne sürülmektedir.

Bu çalışmada, ülkemizde de uzun yıllardan beri kullanılan bupivakain ile onun rasemik S-enantiomeri olan levobupivakain'in laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif etkilerinin, subdiyafragmatik kateterden aralıklı bolus yoluyla uygulayarak karşılaştırılması hedeflendi.

Gereç ve yöntem:

Bu çalışmaya genel anestezi altında elektif laparoskopik kolesistektomi planlanan ASA I-II, yaşları 25–65 arasında olan toplam 60 hasta alındı. Çalışmamız prospektif ve kontrollü olarak planlandı. Lokal anesteziyelere ve opioidlere karşı alerjisi olanlar, morbid obez olanlar, ileri derecede kardiyovasküler, respiratuvar, renal, hematolojik veya hepatik hastalığı olanlar, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olanlar, kooperasyon güçlüğü olanlar, kronik ağrı sendromu olanlar, alkol ve ilaç bağımlılığı bulunanlar, hamileler çalışma dışı bırakıldı.

Operasyondan önceki gece hastalarla görüşülerek Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) cihazını nasıl kullanacakları ve Vizüel Analog Skala (VAS) ağrı skorlama sistemi hakkında bilgi verildi. Ameliyat odasına alınan hastalara; standart monitörizasyon uygulandı. Hastaların preoperatif, indüksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1., 5., 10., 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda kalp atım hızları (KAH), sistolik, diyastolik, ortalama kan basınçları, ETCO₂, periferik oksijen saturasyonları ölçüldü. Tüm hastalara aynı anestezi ajanları kullanıldı. Hastalara ekstübasyon işleminden önce, anestezi ajanları sonlandırıldıktan sonra 0,5 mg/kg iv petidin yapıldı.

Hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı.

Birinci gruba %0.125 lik levobupivakain,

İkinci gruba %0.125 lik bupivakain,

Üçüncü gruba %0.9 luk izotonik sodyum klorür solüsyonu toplam 100 ml, 20 ml lik bölünmüş dozlar halinde 6 saat ara ile kateterden bolus enjeksiyon uygulandı.

Hastalara direkt laparoskopik kontrol altında sağ orta trokardan bir adet kateter (Perifix B/Braun Melsungen AG) cerrah tarafından subdiyafragmatik bölgeye, karaciğer ile diyafragma arasına yerleştirildi ve 24. saatin sonunda kateter çekildi. Cerrahi insizyon alanlarına lokal anestezi ilaç yapılmadı.

Hastalar ekstübasyon sonrası derlenme odasına alındı. Derlenme odasına geliş saati 0 olarak kabul edildi ve ilk VAS değerlendirmesi yapıldı. 30 dk sonra 2. ve bir saat sonra 3.VAS değerlendirildi. Hastalardan ağrı lokalizasyonunu, yara yeri, batın içi veya omuz ağrısı şeklinde tanımlamaları istendi.

Yapılan cerrahi işlemdeki ve postoperatif ağrı kontrolündeki konfor ve memnuniyet, hem cerrah hem de hasta tarafından memnuniyet skalası üzerinden değerlendirildi ve kayıt edildi.

Postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi yöntemi ile petidin uygulandı. Hastanın postoperatif bulantı ve kusması olursa metaklopramid 10 mg iv yapıldı. Laparoskopik olarak başlanıp operasyon sırasında oluşan herhangi bir cerrahi komplikasyon nedeniyle açık cerrahiye geçilen vakalar ile cerrahi sahaya dren konulan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Araştırmadan çıkarılanlar 24 saat serviste takip edildiler.

Bulgular:

Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, cinsiyet, ASA riski, anestezi süresi ve cerrahi süre, intraoperatif KAH ve OKB açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Postoperatif KAH'ları karşılaştırıldığında, postoperatif 30.dk ve 60.dk'da Grup B' de Grup L'ye göre ve 24. saatte Grup B'de Grup K 'ye göre düşük bulundu ($p < 0.05$). Postoperatif OKB karşılaştırıldığında, postoperatif 30.dk, 4.saat ve 36.saatte Grup L'de Grup K'ya göre, 24.saatte ise Grup B'de Grup K'ya göre OKB düşük bulundu ($p < 0.05$).

Postoperatif 2.saatte ve 48.saatte Grup L'de Grup K'ya göre VAS değeri anlamlı olarak düşük bulundu. Yine postoperatif 2.saat, 4.saat, 6.saat, 12.saat, 24.saat ve 48.saatte Grup B'de Grup K'ya göre VAS değeri anlamlı olarak düşük bulundu. Gruplara göre postoperatif omuz ağrısı görülen hasta sayıları Grup L ve Grup B'de Grup K'ya göre düşük bulundu ($p < 0.05$). İnsizyon ağrısı ve batin ağrısı görülen hasta sayıları karşılaştırıldığında fark yoktu ($p > 0.05$). Hastalara uygulanan postoperatif petidin ve diklofenak miktarları karşılaştırıldığında yapılan petidin miktarı Grup B'de Grup K ve Grup L'ye göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Diklofenak miktarı ise Grup L ve B'de Grup K'ya göre düşük bulundu ($p < 0.05$).

Postoperatif hasta ve cerrah memnuniyeti karşılaştırıldığında; hasta memnuniyeti Grup L'de Grup K'ya göre, cerrah memnuniyeti ise Grup L ve Grup B'de, Grup K'ya göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hasta ve cerrah memnuniyeti açısından Grup

L ve Grup B arasında fark yoktu. Postoperatif bulantı ve kusma görülen hasta sayıları gruplara göre farklı değildi ($p > 0.05$).

Sonuç:

Lokal anestezi grubunda serum fizyolojik grubuna göre postoperatif ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu fark bupivakain grubunda levobupivakain grubuna göre daha belirgindi. Yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Biz, laparoskopik kolesistektomide subdiyafragmatik kateter yardımıyla intraperitoneal lokal anestezi uygulamasını, postoperatif ağrı tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntem olarak önerebiliriz. Ülkemizde yeni kullanıma giren levobupivakain'in postoperatif analjezide etkili olduğu, fakat etkisinin bupivakaine göre daha yavaş başladığı gözlemlendi. Bu ilacın laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında diğer kullanılan lokal anesteziyelere bir alternatif olabileceği, ancak doz ve lokal anestezi verilme zamanı ile ilgili yeni çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Laparoskopik kolesistektomi, subdiyafragmatik kateter, levobupivakain, bupivakain, postoperatif analjezi

SUMMARY

Introduction and Objective

Cholecystectomy operations, which loom a large portion in abdominal surgical attempts, are performed in two ways, being open and laparoscopic surgery. In laparoscopic attempts; besides surgical trauma, the local irritation of the intraperitoneal injected carbon dioxide and intraabdominal pressure rise affect pain in postoperation period.

Three types of postoperative pains are observed after laparoscopic cholecystectomy operations, namely parietal, visseral and shoulder pain. Visseral pain is mainly caused by organs while parietal pain occurs due to trocar entrance region. The reason of shoulder pain is the carbon dioxide which can stay in abdomen for three days in postoperation period.

Many studies have shown that the application of local anesthetic in order to obtain analgesia after laparoscopic operations has helped getting lower pain scores during postoperation period.

Local anesthetic with subfrenic catheter and opioid application are positted to decrease postoperative pain.

In this study, the aim is to seek the effects of bolus of bupivacaine, which has been used for years in our country, and its racemic S-enantiomer, levobupivacaine, into subdiaphragmatic catheter within discrete intervals and compare the postoperation effects in laparoscopic cholecystectomies.

Materials and Methods

For this study, 60 patients who are planned to be applied an elective laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia are employed. The patients who are also ASA I-II , have ages between 25 and 65. The study is planned to be prospective and controlled. The patients who are allergic to local anesthetics and opioids, morbid obeses, pregnant, alcohol and drug addicts, who have highly progressed cardiovascular, respiratory, renal, hematological or hepatic, neurological or psychiatric

diseases and who are suffering from chronic pain syndrome or cooperation difficulty are discarded in the study.

On the night before the operation day, the patients are informed on Visual Analog Scale (VAS) pain scoring system and how to use the Patient Controlled Analgesia (PCA) equipment. Standard monitoring is applied on the patients who got into the operation room. Heart rate (HR), systolic, diastolic, mean arterial pressure (MAP), ETCO₂, peripheral oxygen saturations of the patients are measured before the operation, after induction and at the 1st, 5th, 10th, 15th, 30th, 45th and 60th minutes after intubation. The same anesthetic agents are used for all the patients. 0,5 mg/kg of iv pethidine is given to the patients after termination of anesthetic agents and before extubation.

The patients are randomly grouped into 3.

0.125% levobupivacaine to 1st group,

0.125% bupivacaine to 2nd group and

0.9 % isotonic sodium chloride solution to the 3rd group

are applied by bolus injection from catheter in discrete doses of 20ml at each 6 hour intervals, adding up to a total of 100ml.

Under direct laparoscopic control, a catheter (Perifix B/Braun Melsungen AG) is located via right middle trocar at the subdiaphragmatic region between liver and diaphragm by the surgeon and the catheter is removed at the end of 24th hour. Local anesthetic is not applied on surgical incision regions. The patients are allowed into gathering room after the extubation. The time of arrival at the gathering room is considered to be 0th hour and first VAS evaluation is done. 2nd and 3rd VAS evaluations are done at 30th minute and 60th minutes, respectively. The patients are required to describe the pain localization in terms of injury location, inside abdomen or shoulder pain.

The comfort and the pleasure level during surgical operation and in postoperative pain control are rated on a pleasure scale both by the surgeon and the patients and recorded. For postoperation analgesia, the pethidine is applied by patient controlled analgesia method. 10 mg iv of metoclopramide is applied when postoperative nausea and vomit are observed. The cases which had begun as laparoscopic but converted to open surgery due to any surgical complication during the operation and the cases which drain is laid on the surgical area were omitted out of the study. The omitted cases were watched over in the department for 24 hours.

Results

There was no difference among the groups in terms of age, weight, height, sex, risk of ASA, anaesthesia and surgery periods, intraoperative HR and MAP ($p > 0.05$). When postoperative HR are compared, the values of Group B are found to be less than those of Group L at postoperative 30th and 60th minutes, moreover, the values of Group B are found to be less than those of Group K at 24th hour ($p < 0.05$). The postoperative MAP values of Group L are found to be less than those of Group K at postoperative 30th minute, 4th hour and 36th hours and the values of Group B are found to be less than those of Group K at 24th hour ($p < 0.05$).

At postoperative 2nd hour and 48th hour, VAS values of Group L are found to be significantly less than those of Group K. Similarly, VAS values of Group B at postoperative 2nd, 4th, 6th, 12th, 24th and 48th hours are found to be significantly less than those of Group K. Among the groups, the number of patients who suffer postoperative shoulder pain is found to be small in Groups L and B when compared to that of Group K ($p < 0.05$). There was no significant difference in the number of patients who suffer from incision pain and abdomen pain ($p > 0.05$). The amount of petydin which is applied to Group B was significantly less than those applied to Groups

K and L. Amounts of diclofenac in Groups B and L were found to be less than amount of diclofenac found in Group K ($p < 0.05$).

The patients pleasure level for Group L was significantly higher than that of Group K while the surgeon pleasure level for Groups L and B was significantly higher than that of Group K ($p < 0.05$). No significant difference was observed between Groups L and B in terms of patient and surgeon pleasure levels. The number of patients experiencing postoperative nausea and vomit was not varying among the groups ($p > 0.05$).

Conclusions

A statistically meaningful difference was observed in postoperative pain scores when local anaesthetic group was compared to serum physiological group. This difference was more evident in bupivacaine group compared to levobupivacaine group. No meaningful difference was observed among the groups in terms of side effects. Thus, we suggest that in laparoscopic cholecystectomy, the intraperitoneal local anaesthetic application via subdiaphragmatic catheter is an effective and reliable method in postoperative pain treatment. The levobupivacaine, which has recently come into use in our country, was observed to be effective in postoperative analgesia however the start of its effect was observed to be slower than that of bupivacaine. We believe that this medicine can be an alternative to other commonly used local anaesthetics in laparoscopic cholecystectomy operations however new studies considering the dose and the application time of local anesthetic should be carried out.

Keywords

Laparoscopic cholecystectomy, subdiaphragmatic catheter, levobupivacaine, bupivacaine, postoperative analgesia.

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde ağrı yalnızca hastanın hekime başvurmasını sağlayan bir uyarıcı değil, başlı başına bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağrı konusunun tıpta belli bir disiplin ile değerlendirilmesi sonucunda ağrı mekanizması ve tedavisiyle ilgili yeni ve büyük olanaklar sağlanmıştır.¹

Modern cerrahi teknikleri ve gelişmiş anestezi yöntemlerine rağmen, cerrahi girişim sonrası optimal hasta bakımı için postoperatif ağrının giderilmesi esastır. Postoperatif dönemde gelişen ağrının şiddeti; cerrahi travmanın büyüklüğüne, anestezi yaklaşımına, hastanın fizyolojik, psikolojik, emosyonel ve sosyokültürel yapılarının rol aldığı faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Cerrahi travma ve strese fizyolojik yanıtta pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, metabolik ve nöroendokrin istenmeyen değişiklikler olmaktadır. Bu nedenle cerrahiden sonra oluşan ağrının tedavisinde ana hedefler; hastalarda oluşabilecek rahatsızlığı ortadan kaldırmak ya da azaltmak, iyileşme sürecini kolaylaştırmak, tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilecek yan etkilerden sakınmak ile tedavinin yararlanım etkinliğini içermektedir.²

Abdominal cerrahi girişimler içerisinde geniş yer tutan kolesistektomi operasyonları, günümüzde açık ve laparoskopik olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Son yıllarda yaygınlaşan laparoskopik girişimler klasik cerrahiye göre belirgin üstünlükler taşımaktadır. Laparoskopik girişimlerde cerrahi travmanın yanı sıra intraperitoneal olarak verilen karbondioksitin lokal irritasyonu ve intraabdominal basınç artışı postoperatif dönemde ağrı oluşumunu etkilemektedir.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası paryetal, visseral ve omuz ağrısı olmak üzere üç tip postoperatif ağrı oluşmaktadır. Visseral ağrı ağırlıklı olarak organlardan, paryetal ağrı ise trokarların giriş yerinden kaynaklanmaktadır. Omuz ağrısının nedeni postoperatif üç gün süre ile karın boşluğunda kalabilen karbondioksit gazıdır.³ Ağrı

genellikle abdomenin üstünde, altında, sırtta ve omuzlardadır. En sık üst abdomende görülür.⁴ Hastalar çoğunlukla lokalizasyonu güç, derin bir ağrıdan yakınır.^{5,6}

Laparoskopik kolesistektomi, açık kolesistektomiye göre daha hızlı iyileşme sağlamakta ve daha az cerrahi travmaya neden olmasına rağmen, erken postoperatif dönemde hastaların çoğunun ciddi karın ağrısı olmakta ve güçlü bir analjeziye ihtiyaç duyulmaktadır.^{7,8}

Laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif dönemde en sık karşılaşılan problem ağrı olmasına rağmen, postoperatif ağrı açık kolesistektomilere kıyasla daha az görülmektedir.^{9,10}

Laparoskopik girişimler sonrası analjezi sağlamak için kullanılan lokal anesteziik uygulanması ile postoperatif dönemde ağrı skorlarının düştüğü gösterilmiştir.¹¹

Subfrenik kateter ile lokal anesteziik ve opioid uygulamasının postoperatif ağrıyı azalttığı öne sürülmektedir.¹²

Bu çalışmada, ülkemizde de uzun yıllardan beri kullanılan bupivakain ile onun rasemik S-enantiomeri olan levobupivakain'in laparoskopik kolesistektomilerde, subdiyafragmatik kateterden aralıklı bolus yoluyla uygulayarak postoperatif etkilerinin karşılaştırılması hedeflendi.

GENEL BİLGİLER

1. LAPAROSKOPİK CERRAHİ

1.1. Laparoskopide Kullanılan Gazlar ve Önemleri

Endoskopik cerrahi uygulamasındaki amaç, batın duvarını abdominal organlardan uzaklaştırmaktır. Bu amaç için iki metod tarif edilmiştir. Bunlardan ilki, birçok cerrah tarafından kabul edilen pnömoperitonyum oluşturmak, diğeri de batın duvarını aletler yardımıyla asmaktır.¹³

Pnömoperitonyum oluşturmak için, batın içine gaz insufle edilir, böylece abdominal duvar, iç organlardan ayrılır ve laparoskopinin yapılabileceği ortam ve görüş alanı sağlanmış olur.¹⁴

Pnömoperitonyum oluşturmada kullanılacak ideal gaz; renksiz, fizyolojik olarak inert, elektrokoter kullanımında patlamaya neden olmayan, dokudaki eriyebilirliği düşük, ayrıca kandaki çözünübilirliği yüksek, gaz embolisine en az neden olan, toksik olmayan ve ucuz olmalıdır.¹⁵

20. yüzyılın başlarında, karın içi boşluğu görmek için batın içi normal hava ile doldurulmuştur. Bu hava insuflasyonunda temel sorun, nitrojenin kanda az çözünmesi ve peritoneal alandan yavaş absorbe olmasıdır.¹³ Ayrıca hava embolisi de havanın dezavantajlarından biridir. Laparoskopi sırasında, küçük venlerin kesilmesi sonucu venöz emboli oluşabilir. Ayrıca hava ile yapılan pnömoperitonyumun daha ağırlı olduğu belirtilmektedir. Bu yüzden, nitröz oksit (N₂O) ve karbondioksit (CO₂), batını doldurmak için kullanılmaya başlanmıştır. N₂O, fizyolojik olarak inerttir ve çabuk emilir. Lokal anestezi ile laparoskopi uygulamalarında ve pulmoner hastalığı olan hastaların uzun sürecek operasyonlarında CO₂ ve havaya göre daha iyi bir analjezi sağlar. Dezavantajı ise, hidrojen ve metan gazı varlığında yanabilmesidir.¹³ Ayrıca, diğer kullanılan gazlardan helyumun ameliyat sonrası cilt altı amfizem oluşturması ve gaz emboli riskinin fazla oluşu, argonun da kardiyak depresyon yapma olasılığı, CO₂' in

laparoskopide tercih edilen gaz olmasını sağlamıştır. CO₂, venöz gaz embolisi bakımından rölatif olarak düşük riske sahiptir ve yanmayı tetiklememesi, laparoskopi sırasında elektrokoter kullanılabilmesini sağlamıştır. Ancak hiperkarbiye, asidoza ve daha fazla peritoneal irritasyona neden olur.^{14,15}

1.1.1. Pnömooperitonyum

Laparoskopik cerrahi sırasında, çalışılan yere göre organların sahadan uzaklaşmasını sağlayan pozisyonlar verilip pnömooperitonyum yapılır. Örneğin, pelvik cerrahide hastaya trendelenburg pozisyonu verilirken, kolesistektomi gibi üst karın ameliyatlarında ters trendelenburg pozisyonu uygulanır. Pnömooperitonyum, işlem sırasında görüş ve çalışma alanını genişletmek için karın içine gaz verilerek şişirilmesi işlemidir. Modern yüksek basınçlı insuflatörler dakikada 4–6 litre gazı karın içine verebilirler. Operasyonların pek çoğu 15 mmHg düzeyindeki intraabdominal basınçta gerçekleştirilir. Pnömooperitonyum oluşturmak için en çok kullanılan gaz CO₂'dir. Ayrıca, hava, nitroz oksid (N₂O) ve oksijen de kullanılmaktadır. CO₂ patlamaya yol açmaması, kanda erirliğinin yüksek olması, hızla atılması, rezidüel pnömooperitonyuma bağlı ağrı süresinin kısa olması nedeniyle tercih edilmektedir. N₂O daha az peritoneal irritasyona yol açmasına karşın koter ve lazer kullanılmasıyla patlamaya neden olabilir^{16,17,18}. Laparoskopik girişimlerde olumlu yönlerinin yanı sıra, CO₂ gazı ile pnömooperitonyuma bağlı ciddi intraoperatif fizyolojik değişiklikler oluşur. Jinekolojik girişimlerde işlemler daha kısa sürdüğü için ve hastalar da nispeten genç olduğundan daha az probleme neden olur. Oysa acil cerrahi girişimleri kapsamaması, hastaların genellikle yaşlı ve eşlik eden problemler taşıması, intraabdominal girişimlerde daha sık komplikasyon görülmesine neden olur.^{17,19,20} Laparoskopik girişimlerde görülebilen majör intraoperatif problemler pnömooperitonyumun sonuçlarıdır ki bunlar; sistemik CO₂ absorpsiyonu, ekstrapitoneal gaz insuflasyonu, venöz gaz embolisi ve intraabdominal yapıların zedelenmesidir. İntraabdominal basınç yükselmesi akciğer volümlerinin ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına yol açar. Pulmoner

kompliyans düşer, buna karşın hava yolu direnci artar. Bu durum da İntermittan pozitif basınçlı ventilasyonda hemodinamik değişikliklere ve baro travmaya neden olabilir. Diyafragmanın itilmesi, akciğer bazal kısımlarının kompresyonuna, hidrostatik güçlerin redistribüsyonuna ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna yol açar.^{17,18} İnterabdominal basınç 20 mm Hg'nin üstünde olduğunda vena kava inferior bası altında kalıp, kalp debisinin düşmesine yol açar. Sistemik vasküler direncin artışı da sol ventrikül fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Kolesistektomi gibi üst karın operasyonlarında ise ters trendelenburg pozisyonundan dolayı kalp debisi intraabdominal basıncın 15 mm Hg üstüne çıkmasıyla düşer. Ayrıca İntermittan pozitif basınçlı ventilasyon ve pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) bu düşüşü daha da artırır.¹⁸ İnterabdominal basıncın 20 mm Hg üzerine çıkması, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Masif basınç artışlarında ise kalp debisinin ve hepatik laktat klirensinin düşmesine bağlı laktik asidoz görülür. Bu değişiklikler yaşlı, acil, solunum ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde daha belirgindir.²⁰

1.1.2. Gaz İnsuflasyonu

İnteraperitoneal gaz insuflasyonu, atrio-ventriküler ayrışma, nodal ritim, sinüs bradikardisi ve asistoli gibi aritmilere neden olur. Bu, peritonun gerilmesiyle meydana gelen vagal kardiyovasküler refleks sonucudur. Hiperkapni ve halotan kullanımı insidansı artırır. Subkutan amfizem, pnömomediastineum, pnömoperikardiyum, pnömotoraks ve venöz gaz embolisi pnömoperitonyumun başlıca komplikasyonlarıdır. Gazların periton dışı mesafelere geçişi, abdominal basınç ile alakalı olup trokarların veya veress iğnesinin yanlış yerleştirilmesi de neden olabilir. Basınç artısında gaz, diyafragmadaki bir defekten göğüs boşluğuna veya açık bir damardan sistemik dolaşıma dahi geçebilir. Dolaşımdaki gaz kabarcıkları periferik pulmoner arteriyollerde nötrofil birikimine, trombosit agregasyonu ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna yol açar. Bu olaylar pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve santral venöz basınç (SVB) artışına neden olur.²¹

1.1.3. Karbondioksitin sistemik absorpsiyonu

Laparoskopik girişimlerde CO₂'in peritondan absorbe edilmesi, pnömoperitonyumun solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkileri ve hastanın pozisyonuna bağlı olarak hiperkapni görülebilir. CO₂'in peritoneal absorpsiyonu uzun süren girişimlerde ve intraabdominal basıncın yüksek olduğu durumlarda gerçekleşebilir. Bunun için ventilasyon sayısını arttırmak gerekir, ancak laparoskopik kolesistektomi gibi operasyonlarda meydana gelen olumsuz hemodinamik değişiklikler de olaya eklendiğinde solunum sayısı arttırılmasıyla bile hiperkapni önlenemez. Hiperkapni, sempatoadrenal yolla da direkt hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Bu durum kendini taşikardi, aritmi, kalp debisinde artış ve santral venöz basınçta azalma ile gösterir. Trendelenburg pozisyonu solunum fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisiyle hiperkapniyi arttırır. Yine obezite de hiperkapni riskini arttıran bir faktördür.^{17,18,22}

1.2. Laparoskopinin Fizyolojisi:

Laparoskopinin fizyolojisini, pnömoperitonyum fizyolojisinden ayırmak gerekir. Laparoskopi sırasında, karın boşluğuna giriş büyük bir laparotomi kesisi yerine birkaç küçük kesiyle sağlanır. Laparoskopi ile batın duvarı hasarının azaltılması, birçok yararlı fizyolojik etkileri açıklamaktadır. Birçok merkezde laparoskopik cerrahide kullanılan CO₂ pnömoperitonyumu, açık prosedür ile laparoskopinin karşılaştırıldığı fizyolojik parametre değişikliklerinden sorumludur. Pnömoperitonyumun fizyolojik etkileri; batın içi basınç artışı etkilerine, periton içi CO₂ insuflasyonunun etkilerine ve bunun sistemik emilimine göre ayrılır. CO₂ pnömoperitonyumu sırasında transperitoneal emilim olur ve sonrasında serum CO₂ seviyesinde artış saptanır. Bu CO₂' in yüksek difüze olabilen doğası sonucudur. CO₂ bir kere emilime uğradıktan sonra ilk olarak serum pH tamponları tarafından tamponlanır ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$). Serum pH'ı, ayrıca buna ek olarak CO₂'in akciğerlerden atımı ile de dengede tutulmaya çalışılır. Eğer CO₂'in yetersiz atılma durumu varsa, H⁺, kan dolaşımında birikir ve sistemik asidoza neden olur. Sistemik hiperkapni de birçok organ sisteminin

fonksiyonunu etkiler. Ek olarak, laparoskopik operasyon, açık operasyonla karşılaştırılacak olursa, açıkça, ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası farklı fizyolojik etkiler saptanır. Bir hastada, laparoskopik cerrahi düşünülürken, komorbid koşulların varlığının tanımlanması ve değerlendirilmesi önemlidir. Laparoskopik cerrahinin fizyolojik etkisi her organ sistemini etkiler. Etki eşzamanlıdır, ancak aşağıda bu sistemler ayrı ayrı ele alınacaktır.²³

1.2.1. Dolaşım sistemi:

Laparoskopi sırasında, kardiyovasküler sisteme hem mekanik hem de kimyasal etkiler vardır. Yeterli doku perfüzyonu gösteren kardiyovasküler parametreler; kan basıncı ve kardiyak outputtur (CO). Kan basıncı, kardiyak output ve sistemik vasküler direncin ürünüdür. CO'yu belirten parametreler, kardiyak önyük ve artyükten etkilenir. CO₂ pnömoperitonyumunun, hem kardiyak önyüğe hem de artyüğe etkileri vardır.²³

Pnömoperitonyum sırasında, santral venöz basınçta artış gözlenmiştir. Benzer olarak pulmoner kapiller kama basıncında da artış vardır. Bu parametrelerin ikisi de kardiyak önyük için belirteçtirler. Bu parametrelerde sayısal artışa rağmen, direk ölçümlerde, kardiyak dolum azalmaktadır. Bu yüzden pnömoperitonyum sırasında, kardiyak dolumu yansıtan parametrelerde artış mevcuttur ama aslında ölçülen venöz dönüş azalmıştır.^{23,24}

Eş zamanlı olarak, pnömoperitonyum sırasında batin içi basıncın ılımlı artışı sonucu, ortalama arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler dirençte artış olur.^{14,23} Artyükte ölçülebilen artış, humoral faktörlerin (vazopressin, katekolaminler) salınması ve insufle edilen gazın direk aortik basısı sonucudur. İndüksiyon sonrası katekolaminlerin salınımı sonucu, kalp hızı önce hafifçe yükselebilir ama pnömoperitonyum sırasında stabil kalır.^{23,25}

Kardiyovasküler performans üzerine bu fizyolojik etkiler direk olarak kardiyak output'u etkiler. Sağlıklı bireylerde çoğu çalışmada tipik olarak kullanılan 10–15 mmHg insuflasyon basınçlarında kardiyak output'ta herhangi bir değişiklik gösterilememiştir.

Yapılan bir çalışmada, laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalar 7,5 mmHg ve 15 mmHg basınç ensüfle edilmek üzere 2 gruba ayrılmış ve düşük basınç uygulanan hasta grubunda kardiyopulmoner fonksiyonların daha az etkilendiği saptanmıştır.^{23,26}

Benzer şekilde, batın içi basıncı 20 mmHg'nin üzerine çıktığında vena cava inferior basıya uğrar, vücudun alt yarısından gelen venöz kan azalır ve bu da kardiyak output'ta düşüğe neden olur. Bu düşüş özellikle 20–30 mmHg arasında gerçekleşir.¹⁴

Açık prosedür ile karşılaştırıldığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar, ameliyat sonrası olarak iyileşme ve hastanede kalış süresi açısından laparoskopiden büyük yarar sağlar.²⁷

Benzer olarak, laparoskopi sırasında hasta pozisyonunun da dolaşım üzerine etkisi vardır. Trendelenburg pozisyonu, supine pozisyona göre santral venöz basınçta ve pulmoner kapiller wedge basıncında daha fazla artışa neden olur. Bu yüzden laparoskopik kolesistektomi sırasında olduğu gibi ters trendelenburg pozisyonu, venöz dönüşü azaltabilir.^{23,25}

Ayrıca, pnömoperitonyum sırasında mezenterik kan akımı da azalır. Hayvan çalışmalarında, pnömoperitonyum sırasında çeşitli damarlarda kan akımı direk ölçülmüş ve superior mezenterik arter, hepatik ve renal damarlarda azalma tespit edilmiştir. Klinik karışıklıklar en çok renal perfüzyon üzerinedir. Laparoskopik operasyon yapılan hastalarda, idrar miktarı azalır. Pnömoperitonyum indüksiyonundan sonra plazma renin aktivitesinde artış saptanır. Batın içi basınç artışı ve renal damarlara basıya bağlı olan bu artış, sonuçta idrar miktarının azalmasından sorumlu olabilir. Sağlıklı hastalarda renal perfüzyonda bu azalmaya hiçbir ek klinik yanıt görülmez.^{23,28} Ancak batın içi basınç 20 mmHg'den fazla ise renal fonksiyonlar ve idrar çıkışı ciddi şekilde etkilenir. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı (GFR), renal vasküler direncin artması, glomerüler filtrasyon gradyentinin azalması ve kardiyak outputun azalması nedeniyle düşüş gösterebilir.¹⁴

1.2.2. Solunum Sistemi:

Ameliyat sırasındaki pnömoperitonyumun solunum sistemi üzerine hem mekanik hem de kimyasal etkileri vardır. İlk insuflasyonla birlikte batın içi basıncın artması diyafragmanın yukarı doğru gerilmesine neden olur. Bu gerilme, toraks içi basıncı artırır ve sonuç olarak nefes alma işi artar (tidal volüm azalır ve hem akciğer hem de göğüs duvarı gerilebilirliği azalır). Sonuçta alveoller kollabe olur. Açık cerrahi sırasında, kollabe alveolleri düzeltmek için asiste ventilasyona PEEP eklenir. Laparoskopi sırasında ek PEEP'in direk etkileri karmaşıktır ve nadir olmayarak hemodinamik dengesizliğe önderlik eder.²³

Diyafragmatik fonksiyon bozukluğuna, paryetal peritonun zedelenmesine bağlı gelişen inflamasyon, operasyondan sonra diyafragma altında rezidü CO₂ birikimi ve safra kesesi yatağından çıkan inhibitör refleksler de neden olur.²⁹

Diyafragma hareketlerini kısıtlayan diğer nedenler arasında, özellikle kesi yerinde ağrı ve batın duvarı gerilebilirliğinin azalması gelir.³⁰

Laparoskopi sonrası ağrı, üst batında, alt batında, sırtta ve omuzlarda da görülebilir. Ancak en sık olarak üst batında saptanır. Bu ağrıyı oluşturacak nedenler arasında; peritonun hızlı bir şekilde gerilmesine bağlı olarak bazı küçük damarların yırtılması, sinirlerin travmatik traksiyonu ve enflamatuvar mediyatörlerin salgılanması gelir. Bu ağrı, diyafragma altı gazın aspirasyonu, gaz dreni koyulması ve direk görüş veya subfrenik kateter yardımıyla diyafragma altına lokal anestezi uygulamasıyla azalabilir.³¹

Yapılan bir çalışmada, batın içi basıncın 7.5 mmHg ve 15 mmHg olduğu iki Grup birbiriyle karşılaştırılmış ve düşük basınç grubunda daha az ağrı saptanmış ve solunum fonksiyonlarının daha iyi korunduğu gözlenmiştir. Böylece hastalar hastaneden daha erken taburcu edilmişlerdir.²⁶

Laparoskopik ameliyatlarda, solunum fonksiyonlarını etkileyen bir diğer neden de, laparoskopik ameliyatın alt ya da üst batında gerçekleştirilmiş olmasıdır. Yapılan

çalışmalarda, alt batında gerçekleştirilen laparoskopik cerrahi işlemlerde, laparoskopik kolesistektomi gibi st batında gerçekleştirilen laparoskopik işlemlere göre daha az oranlarda solunum fonksiyon bozukluğu meydana gelmiştir.²⁹

Pnömoperitonyumun mekanik etkisinin yanında kimyasal etkileri de mevcuttur. Pnömoperitonyum sırasında, solunum yollarından atılan CO₂ miktarı, metabolik ve peritoneal boşluktan emilen CO₂ miktarını yansıtır. Eğer solunum yollarıyla dışarı atılan CO₂ miktarı, vücutta oluşan ve biriken CO₂ miktarından daha az ise, zamanla doku ve kandaki miktarı artar. Bu durumda hastada hiperkapni ve buna bağlı olarak solunumsal asidoz oluşur.³²

CO₂ insuflasyonuna bağlı pulmoner atelektaziler, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma ve yüksek pik havayolu basınçları oluşabilir. Ayrıca, batın içi basınç artışı ve CO₂ emilimine bağlı santral venöz basınçta artış, arteriyel ve alveolar CO₂ artışı saptanabilir. Bu nedenlerden dolayı anesteziştler, bu solunumsal potansiyel komplikasyonları azaltmak için ventilasyonu dikkatli bir şekilde kontrol ederler. Bu kontrollü ventilasyon sayesinde, hiperkapni, solunumsal asidoz ve hipoksinin oluşumu engellenebilir. Bu durum özellikle sınırlı akciğer kapasitesi olan ve spontan solunumda yeterli kompensasyon yapamayan hastalar için büyük önem taşır.³³ Laparoskopik ve açık kolesistektomilerin karşılaştırıldığı birçok literatürde, laparoskopik kolesistektomilerde, daha az solunumsal komplikasyonların olduğu görülür. Karayiannakis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, FVC (zorlu vital kapasite), FEV 1 (Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm), FEF 25–75 (Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı), FRC, RV (rezidüel volüm), TLC (total akciğer kapasitesi) ve Raw (hava yolu direnci) değerlerini içeren solunum fonksiyon testleri laparoskopik ve açık prosedürle kolesistektomi yapılan hastalara ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası olarak uygulanmış ve bu değerlerin çoğunda her iki grup ta da anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Ancak, laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası dönemde FRC, FEV 1, FVC ve FEF 25–75 değerleri açık kolesistektomi uygulanan

hastalara oranla anlamlı olarak daha az miktarda düşüş göstermiştir. Ayrıca, aynı hasta grubunda yapılan kan gazı analizlerinde, laparoskopik kolesistektomilerde daha iyi oksijenlenme saptanmıştır. Hastaların ameliyat sonrası çekilen akciğer grafilerinde, açık kolesistektomi yapılan grupta, laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalara oranla daha fazla ve daha ciddi atelektaziler saptanmıştır.³⁴ Literatürde buna benzer birçok çalışma mevcut olup, hemen hepsinde solunumsal komplikasyonlar da dahil olmak üzere birçok konuda laparoskopik kolesistektomi, açık kolesistektomiye olan üstünlüğünü kanıtlamıştır.^{35,36,37}

1.2.3. İmmün Sistem, İnflamasyon ve Metabolik Fonksiyon:

Laparoskopiye olan sistemik ve lokal immün yanıtlar birbirinden farklıdır. Sistemik hücrel immünite laparoskopiden sonra daha iyi korunurken, intraperitoneal immünitenin, pnömoperitonyumdan sonra zayıfladığı saptanmıştır.²³ Dikkatli bir operatif teknik, CO₂ pnömoperitonyum uygulaması sonucu meydana gelen zayıflamış periton içi immünitenin geçici etkisinin üstesinden gelebilir.²³ Cerrahi müdahaleler sonrası meydana gelen inflamasyon, fibrin yapışıklıklarına ve adezyonlara sebep olur. Laparoskopi sırasında daha az inflamasyon ve buna paralel olarak daha az adezyon görülür. Laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda, plazma kortizol ve total katekolamin seviyelerinde daha az artış olmaktadır.^{23,25} Glaser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, açık kolesistektomi ile laparoskopik kolesistektomi karşılaştırılmış ve laparoskopik grup ta epinefrin, norepinefrin, IL-1B ve IL-6 seviyelerinde daha az artış saptanmıştır. Bu da laparoskopik grubundaki hastalarda daha küçük bir cevaba ve doku zedelenmesine işaret eder.³⁸ Plazma glikoz seviyeleri de, laparoskopide, açık prosedüre oranla daha düşük bulunmuştur.^{23,38}

1.2.4. Koagülasyon Sistemi:

Pnömoperitonyum sırasında batın içi basınçtaki artış, abdominal vena kavaya baskı yapar ve sonuçta venöz kan akımında azalma meydana gelir. Jorgenson ve arkadaşları, domuzlarda yaptıkları bir çalışmada, USG ile femoral kan akımını

ölçmüşler ve insuflasyon basıncını 10 mmHg'den 20 mmHg'ye yükselttiklerinde kan akımının daha da azaldığını saptamışlardır.²³ Birçok üst batın laparoskopik cerrahisinde kullanılan ters Trendelenburg pozisyonu, alt ekstremitelerde venöz staza yol açan diğer bir faktördür. Ayrıca tüm cerrahi yöntemlerde olduğu gibi laparoskopik kolesistektomide de hiperkoagülabilité meydana gelmektedir. Laparoskopi, böylece derin ven trombozu ve buna paralel akciğer embolisi riskini ortaya çıkartır. Birçok açık teknikte olduğu gibi derin ven trombozu profilaksisi, laparoskopik yöntemler için de geçerlidir.^{23,28}

1.2.5. İntestinal Fonksiyon:

Laparoskopi sonrası barsak fonksiyonlarının açık yöntemlere oranla daha çabuk geri geldiği saptanmıştır. Gaz çıkarımı ve barsak hareketlerinin laparoskopik kolesistektomide açık kolesistektomiye oranla daha erken dönemde olduğu gösterilmiştir. Barsak fonksiyonlarının laparoskopik kolon rezeksiyonundan sonra da hızlı bir şekilde geri döndüğü saptanmıştır.²³ Glaser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi grubu açık kolesistektomi grubuyla karşılaştırılmış ve laparoskopik grupta 24 saat daha erken oral gıdaya geçilebileceğini göstermişlerdir.³⁸

2. LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİ

2.1. Genel Bilgiler

İlk defa 1882 yılında Karl Langenbuch tarafından gerçekleştirilen kolesistektomi ameliyatı, yüzyılı aşkın bir süredir, semptomatik safra kesesi hastalıklarının cerrahi tedavisi olarak benimsenmiş ve uzun süre tüm cerrahlar tarafından hemen hemen aynı şekilde uygulanmıştır. Karın duvarındaki yaranın açık cerrahiye göre çok küçük olması, buna bağlı ağrı ve komplikasyonların yok denecek kadar az olması, hastanın ameliyat sonrasında erken kalkabilmesi, erken beslenmeye başlaması, erken hastaneyi terkedip günlük aktif yaşamına başlayabilmesi ve ameliyat sonrası yara komplikasyonlarının az

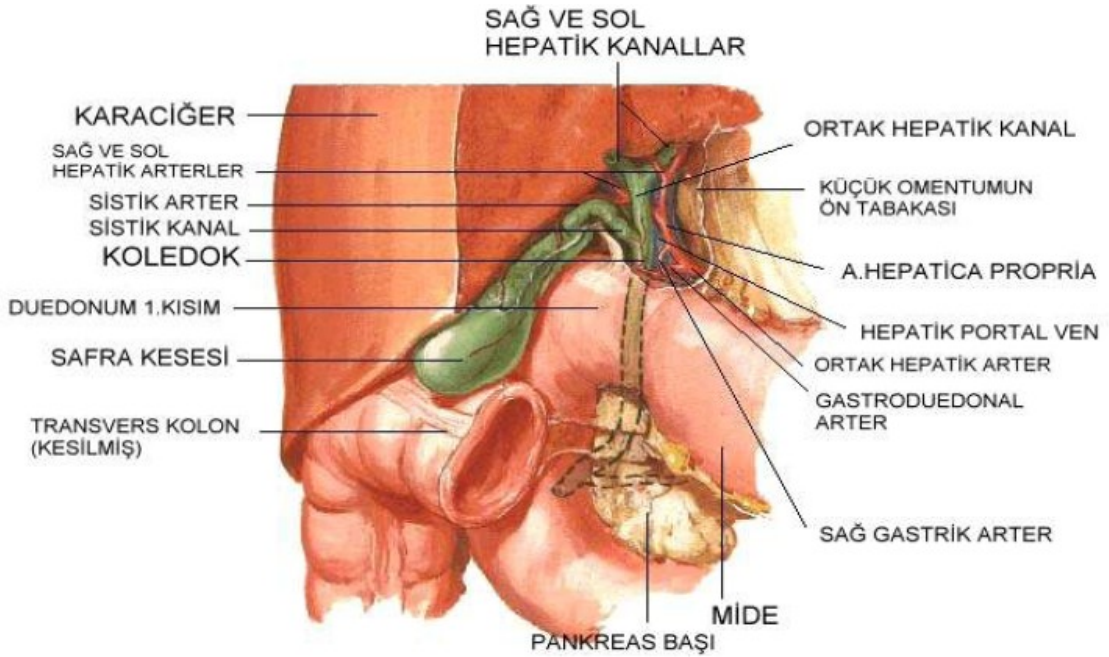
görülmesi; laparoskopik kolesistektominin bu denli benimsenmesinin başlıca nedenleridir.³⁹ Laparoskopik kolesistektomi, semptomatik safra kesesi hastalıklarında önerilir. Çoğu ameliyatın uygulanma sebebi semptomatik kolelitiastir. Daha önceleri birçok cerrah tarafından akut kolesistit, inflamasyon ve ödemin yol açtığı komplikasyonlardan dolayı laparoskopik olarak kontrendike olarak düşünülmekteydi. Ancak daha sonra yapılan birçok çalışma, akut kolesistit durumlarında da laparoskopik cerrahinin güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koydu.^{40,41} Nadir olmasına rağmen, taşsız kolesistit durumlarında da, laparoskopik kolesistektomi biliyer semptomların gerilemesinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.⁴²

Benzer şekilde, Ammori ve arkadaşları, ileri yaşa ve komorbid durumlarına rağmen safra taşlarına bağlı akut pankreatit atağı geçirmiş hastalarda laparoskopik kolesistektominin güvenle uygulanabileceğini göstermişlerdir.⁴³

2.2. Anatomi:

Karaciğer dışı biliyer sistem, hepatik kanallarla başlar ve ortak safra yolunun duodenum içine girmesiyle biter. Sağ ve sol hepatik kanallar, karaciğerden çıktıktan hemen sonra ana hepatik kanalı oluşturmak için birleşirler. Sol kanal sağ kanaldan daha uzundur. Ana hepatik kanalın ölçüleri oldukça değişiklik göstermekle birlikte ortalama 3–4 cm uzunluğundadır. Ana hepatik kanal sistik kanal ile birleştikten sonra ortak safra kanalı ismini alır. Bunun uzunluğu 8–11,5 cm, çapı ise 6–10 mm arasındadır. Ortak safra kanalının bölümleri; supraduedonal (ortalama 2 cm), retrodual (ortalama 1,5 cm), pankreatik (ortalama 3 cm) ve intramural (ortalama 1,1 cm) olarak da adlandırılır. Oddi sfinkteri, ampulla vateride ortak safra kanalını çevreler. Bu da, safra akımının ve bazı vakalarda pankreas sıvısının akışının kontrolünü sağlar. Safra kesesi, karaciğeri anatomik olarak sağ ve sol loba ayıran hatta ve karaciğer yatağında yer alır. Fundus, korpus, infundibulum ve boyun olmak üzere dört bölümü vardır. Fundus bölümü, korpus kısmının aksine düz kaslarca zengindir. Korpus bölümü ise, asıl depolama görevini yapar ve elastik dokunun çoğu buradadır. Safra kesesinin duvar yapısı ise

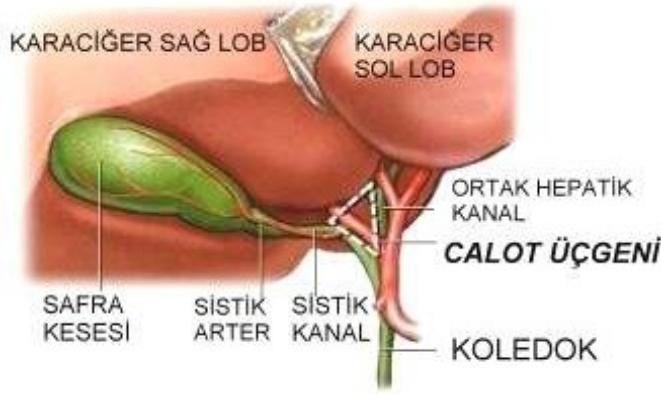
fibröz doku ve düz kaslar tarafından oluşturulur. İç kısımdaki lümeni ise, kolesterol ve yağ globüllerini içeren yüksek kolumnar epitel döşer. Safra kesesi, sistik kanalın arkasında yer alan sağ hepatik arterden çıkan ortalama 2 mm çapındaki sistik arter ile beslenir. Safra kanalları ise, posterior superior pankreatikoduodonal arterden, retroduodonal arterden ve sağ ve sol hepatik arterin dalları tarafından kanlandırılır. Venöz dönüş ise karaciğere direk olarak giren küçük venler ve sağ portal vene dökülen büyük sistik ven tarafından sağlanır. Safra kesesi, ortak safra yollarına sistik kanal yardımıyla birleşir. Safra kesesine yakın olan sistik kanal bölümünde çeşitli sayıda mukozal kıvrılmalar mevcuttur ve bunlar Heister valvleri adını alırlar. Ancak bunların valvüler fonksiyonları yoktur. Sistik kanal, yaklaşık 3 mm çapında ve 2-4 cm uzunluğundadır. Birçok varyasyona sahip olması nedeniyle cerrahi olarak önemlidir.^{44,45}



Şekil 1. Biliyer Sistem Anatomisi

2.2.1.Hepatosistik Üçgen ve Önemi

1891 yılında, Calot, medialde ortak hepatik kanal, lateralde sistik kanal ve üstte sistik arterin bulunduğu bir üçgeni tanımlamıştır. Daha sonra bu üçgenin üst kenarı, karaciğerin sağ lobunun inferior kenarı olacak şekilde modifiye edilmiş ve buna da hepato-sistik veya hepatobiliyer üçgen denilmiştir. Bu üçgenin içinden önemli yapılar geçtiğinden dolayı, kolesistektomi operasyonlarında önemi büyüktür. Çoğu durumda, sistik arter, sağ hepaticin bir dalı olarak bu üçgen içinde ortaya çıkar. Yer değiştirmiş veya süperior mezenterik arterden köken almış aberran bir sağ hepatic arter de, bu üçgenin medial kısmında, sistik kanalın arkasında bulunur. Ayrıca, aberran veya aksesuar hepatic kanallar da, sistik kanal veya ortak hepatic kanalla birleşmeden önce bu üçgen içinde seyrederek. Kolesistektomi sırasında, bu üçgenin yeterince ortaya konulması ve içindeki yapıların belirlenmesi kritik öneme sahiptir.⁴⁶



Şekil 2. Calot Üçgeni

2.3. Laparoskopik Kolesistektomide Hasta Seçimi ve Cerrahiye Hazırlık:

Laparoskopik cerrahi, güvenilir ve kolay bir yöntem olmasına karşılık genel anestezi gereken tüm operasyonlar kadar risklere sahiptir. İyi bir anamnez ve fizik muayene hasta seçiminde önemli bir rol oynar. Laparoskopik cerrahi uygulanacak hastaların rutin ameliyat öncesi laboratuvar değerleri belirlenmelidir. Akciğer hastalığı olan kişilerde solunum fonksiyonları ve arteriyel kan gazları değerlendirilmeli, miyokard iskemi riski olan hastalarda da kardiyak stres testleri uygulanmalıdır. Her ne

kadar kan transfüzyonu nadir olarak gerekse de tüm hastaların kan grupları belirlenmelidir.

Laparoskopik Kolesistektominin endikasyonları;

- 1- Taşlı safra kesesi
- 2- Safra kesesi polipleri
- 3- Non-fonksiyonel safra kesesi
- 4- Kalsifiye safra kesesi
- 5- Kronik taşsız kolesistit (akalküloz) ¹⁶

Laparoskopik abdominal cerrahi için bazı mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar mevcuttur.

Mutlak kontrendikasyonlar;

- 1- İleri derecede yaygın karın zarı iltihabı,
- 2- Klinik olarak kanıtlanmış barsak tıkanıklığına bağlı ileri derece abdominal distansiyon,
- 3- Redükte edilemeyen fıtık,
- 4- Düzeltilememiş koagülopati,
- 5- Laparotomiye tolere edemeyen hastalar
- 6- Cerrahın yetersiz laparoskopi deneyimidir.

İleri derece yaygın karın zarı iltihabında, pnömoperitonyum sırasında bakteri translokasyonu olabileceği ve bunun da hastada septik tablo yaratabileceği bilinmelidir. Benzer şekilde ileri derecede abdominal gerginliği olan ve nazogastrik ile boşaltılamayan barsak tıkanıklığı olan olgularda Veress iğnesi veya trokar yerleştirilmesi sırasında perforasyon riski oldukça yüksektir. Yerine konulamayan batın veya kasık fıtığı olan hastalarda, laparoskopi sırasında strangülasyon ve nekroz riski vardır. Düzeltilememiş koagülopatilerde ise laparoskopik işlemler sırasında basınç etkisiyle kanama oluşabilir.⁴⁷

Göreceli kontrendikasyonlar;

- 1- Daha önce batın veya pelvik cerrahi geçirmiş olmak,
- 2- Daha önce yaygın karın zarı iltihabı geçirmiş olmak,
- 3- İleri derecede şişmanlık,
- 4- İleri derecede kardiyopulmoner hastalığa sahip olmak,
- 5- Gebelik,
- 6- Abdominal aorta veya iliak arter anevrizması olması,
- 7- Herni, urakal kist gibi umbilikal bölge patolojisi bulunması.

Çoğu vakada laparoskopik tekniğin modifiye edilmesi ile bu göreceli kontrendikasyonların üstesinden gelinebilir. Örneğin Veress iğnesi daha önceki insizyondan daha uzak bir yerden yerleştirilebilir veya Hasson trokarı adı verilen bir trokarla direk görüş altında batına girilebilir.^{47,48} Hastanın laparoskopik cerrahiye hazırlığı, diğer cerrahi işlemlerde olduğu gibi hastayı bilgilendirme ile başlar. Hastaya bu yöntemin riskleri ve yararları anlatılır. Gerekli durumlarda açık cerrahiye geçilebileceği konusunda bilgilendirilir ve bu konularda hastadan yazılı ve sözlü onay alınır. Kardiyopulmoner hastalığa sahip kişiler operasyon öncesinde ilgili dahili branşlar tarafından medikal tedavi ile optimize edilir. Kanama bozukluğu olan hastalar da ameliyat öncesi dönemde gerekli tedaviler uygulanarak düzeltilir.

Bakteriyel bulaşma olabileceği düşünülen hastalarda kesiden önce profilaktik antibiyotik uygulaması yapılmalıdır. Genellikle intravenöz olarak tek doz uzun etkili bir sefalosporin bu işlem için yeterlidir.⁴⁷

2.4. Ameliyat Sonrası Bakım:

Olası komplikasyonları monitörize etmek amacıyla, hastaların hastaneden operasyon gecesi veya bir gün sonra taburcu edilmesi yeterlidir. İlk başta hastalara sıvı gıdalar başlanır ve tolerasyona göre normal gıdaya geçilir. Erken ameliyat sonrası dönemde, diyafragma irritasyonuna bağlı olarak bulantı kusma gibi şikâyetler olabilir.⁴⁹

2.5. Laparoskopik Cerrahide Oluşabilecek Komplikasyonlar:

Teknolojideki ilerlemeler her ne kadar laparoskopik yöntemlerin uygulanmasını yaygınlaştırırsa da, bu minimal invaziv işlemin yararları kadar komplikasyonları da değerlendirilmelidir. Bu komplikasyonlar ameliyat esnası ve ameliyat sonrası olmak üzere iki ana bölümde incelenebilir.⁵⁰

2.5.1. Ameliyat Esnasındaki Komplikasyonlar:

Laparoskopiye bağlı ameliyat esnasındaki komplikasyonlar, pnömoperitonyuma, hastanın pozisyonuna ve yapılan işleme bağlı olabilir.

2.5.1.1. Anestezi Sırasındaki Komplikasyonlar

Her ne kadar bazı tanısal laparoskopiler lokal anestezi altında yapılabilse de tedavi edici laparoskopik işlemler için, paryetal peritonun ve mezenterin manipülasyonunun hastada ağrı ve bulantı yapabilmesinden dolayı genel anestezi gereklidir. Bazı pelvik ve jinekolojik işlemlerde, epidural veya spinal anestezi gibi rejyonel anestezi teknikleri uygulanabilir. Ancak bunlarda omuz ağrısı gibi yan etkiler daha fazladır.⁵⁰

Peritoneal alana gaz insuflasyonu AV disosiasyon, nodal ritim, sinüs bradikardisi ve asistoli gibi aritmilerin ortaya çıkışını tetikleyebilir. Aritmilerin insidansının hiperkarbi ve halotan kullanımı ile arttığı saptanmıştır.¹⁴ Premedikasyon olarak atropinin kullanılması bu sorunu çözer.^{14,50} CO₂' in sistemik emilimine bağlı gelişen hiperkapniye, venöz gaz embolisine ve hipoksiye bağlı sinüs taşikardisi ve erken ventriküler kasılmalar meydana gelebilir. Böyle aritmi durumlarında gazın dışarı alınması, hastanın hiperventile edilmesi ve batin içi basıncın düşürülmesi ile tedavi sağlanabilir. Devam eden aritmi durumlarında ise medikal tedavi gereklidir.^{28,50}

2.5.1.2. Pnömoperitonyum Sırasındaki Komplikasyonlar

2.5.1.2.1 Ekstraperitoneal insuflasyon

Cilt altı ve periton dışı insuflasyon, Veress iğnesinin veya trokarların yanlış olarak yerleştirilmesinden kaynaklanır. Periton dışı bir alana gaz verildiğinde basınç ilk başta dirençten dolayı yüksek ölçülür ve bu da peritonda gerginliğe neden olarak

vazovagal reaksiyonlara sebep olur. İnsüflasyon eğer omentum, mezenter veya retroperitoneal bölgeye yapılacak olursa pnömomediasteneum, pnömoperikardiyum veya pnömotoraksa neden olabilir. İnsüflasyona bağlı komplikasyonlar, trokarın açık bir şekilde yerleştirilmesi ile azaltılabilir. Eğer Veress iğnesi kullanılacaksa, iğne batın duvarı ve cilde dik bir açıyla girilmelidir. Ayrıca kontrol amaçlı az miktarda serum fizyolojik solüsyonu Veress iğnesinden verilmeli ve rahat gidip gitmediği kontrol edilmelidir.^{50,51}

2.5.1.2.2. Kardiyovasküler Etkiler

CO₂ gazı, kandan kolayca emilebildiğinden dolayı insüflasyonda en sık tercih edilen gazdır. Hızlıca kana geçebilir ve akciğerlerden nefes verme sırasında kolaylıkla atılabilir. CO₂' in peritoneal emilimi, hiperkarbi ve asidoza yol açarak ventriküler aritmiler oluşturabilir. Çoğu hastada ılımlı bir asidoz kolaylıkla tolere edilir ve hiperkarbi de hastanın dakika ventilasyon hızı artırılarak çözümlenebilir. Hiperkarbi oluşmasını engellemek için batın içi basınç 15 mmHg' nın altında tutulmalıdır.^{28,50} Batın içi basınç 20 mmHg' ya kadar tolere edilebilse de daha yüksek basınçlar vena cava inferior kompresyonuna bağlı venöz dönüşü azaltarak ve kardiyak outputu düşürerek hipotansiyona sebep olurlar.¹⁴ Bir diğer hipotansiyon sebebi ise, yüksek basınca bağlı peritonun gerilmesi ve vazovagal cevap oluşmasıdır. Bu hipotansif ataklar, batın içi gazın dışarı alınması, damar içi sıvı eklenmesi ve anestezi madde konsantrasyonunun azaltılması ile tedavi edilebilir. Ayrıca hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilerek venöz dönüş artırılabilir.⁵⁰

2.5.1.2.3. Pulmoner Etkiler

Diyafragmanın, pnömoperitonyum oluşturularak baskılanması sonucu, total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Buna bağlı da CO₂ retansiyonu ve atelektaziler görülebilir. Alveolar ölü sahalar artabilir ve buna bağlı olarak yükselmiş havayolu basıncına, azalmış akciğer gerilebilirliğine ve hipoksemiye neden olan ventilasyon perfüzyon bozukluğu oluşabilir. Mekanik ventilasyon, dakika

ventilasyonun artırılması ve batin içi basıncın 15 mmHg veya daha altında tutulması bu komplikasyonları azaltır.^{35,28,50}

2.5.1.2.4. Gaz Embolisi

Laparoskopik kolesistektominin ciddi ve hayatı tehdit eden komplikasyonlarından biri de gaz embolisidir. Açık venöz kanallardan veya batin içi basıncın ileri derecede arttığı durumlarda veya periferik vazokonstrüksiyona bağlı olarak gelişen splanknik kan akımının azaldığı durumlarda büyük miktarlarda CO₂ sistemik dolaşıma geçebilir. Böyle durumlarda hastada ciddi hemodinamik ve pulmoner sıkıntılar yaşanır. Ani kan basıncı düşüşü, kardiyak aritmiler, anormal kalp sesleri, siyanoz, akciğer ödemi ve end-tidal CO₂ miktarında artış saptanır. Bu da pulmoner hipertansiyona ve hipoksemiye neden olabilir. Gaz embolisi oluşumunda bir diğer etiyolojik faktör de, jinekolojik laparoskopi gibi yüksek basınç (20–40 mmHg) uygulanan ameliyatlardır. Diğer taraftan insuflasyon basıncı rölatif olarak daha az olan (10–14 mmHg) laparoskopik kolesistektomi gibi ameliyatlarda gaz embolisi riski daha azdır. Operasyon sırasında, hastanın elektrokardiyografisinin dikkatli bir şekilde monitörize edilmesi, kan basıncının ölçülmesi, zaman zaman kalp seslerinin dinlenmesi ve end-tidal CO₂ miktarının ölçülmesi erken tanıda önemlidir. Gaz embolisinin tedavisinde hızlı bir şekilde davranılması, hastayı kardiyak arrestten ve hatta ölümden kurtarabilir. Eğer gaz embolisi oluşmuşsa, ilk iş olarak batin içi gaz hızlıca boşaltılmalıdır. Hemen ardından hasta sol lateral dekübit pozisyonda ve başı sağ atriumdan daha aşağıda kalacak şekilde tutulur (Durant pozisyonu). Daha sonra santral venöz kateter yardımıyla kalpteki gaz boşaltılmaya çalışılır. Pnömooperitonyum sırasında alternatif olarak nitröz oksit ve helyum gazları kullanılmıştır. Bunların hiçbiri hiperkarbi ve asidoz yapmaz, ancak CO₂' e göre kanda daha az çözünür olması nedeniyle daha fazla gaz embolisi riskine sahiptir.^{15,33,50}

2.5.1.3. İşlem Sırasında Meydana Gelen Komplikasyonlar

Safra Yolu Hasarı

Safra Sızıntısı

Arteriyel Hasar

Safra Kesesi Perforasyonu ve Batında Safra Taşı Kılması

Ana Damar Yaralanmaları

Barsak Yaralanmaları

Solid Organ Yaralanmaları

Batın Duvarı Kanamaları

Bunlara ek olarak, hasta pozisyonuna bağlı kollarda sinir hasarı ve kotere bağlı ısı yaralanmaları da laparoskopi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar arasındadır.

2.5.2. Ameliyat sonrası Komplikasyonlar

Karın Zarı İltihabı ve Yara Yeri Enfeksiyonu

Uzamış Kanama

İnsizyonel Fıtık

3. ANESTEZİK YAKLAŞIM

3.1. Premedikasyon

Laparoskopik girişimlerin kontrendikasyonları rölatif olup gebelerde, obezlerde, antikoagölan kullanan hastalarda bile uygulanmıştır ancak acil hastalar, yaşlılar, kardiyak ve solunum sistemi problemleri olanlar dikkatli değerlendirilmeli ve önlemler alınmalıdır. Operasyonun herhangi bir aşamasında açık girişime geçilebileceği unutulmamalıdır.²¹

Anksiyeteyi gidermek için benzodiazepinler tercih edilir çünkü opioidler oddi sfinkterinde spazma yol açarak kolonjiografik bulguların taşa bağlı obstrüksiyonla karışmasına yol açabilir.¹⁸

3.2. Anestezi Teknikleri

Laparoskopik cerrahide genel anestezi uygulanması, rejyonel anestezi uygulanmasından daha uygundur. Çünkü pnömoperitonyum ve pozisyon değişikliklerinin neden olduğu fizyolojik sonuçlar ve solunum desteği gerekmesi,

bilinçli hastalarda rahatsızlığa yol açar. Genel anestezi, kas gevşemesi ile beraber entübasyon ve intermittan pozitif basınçlı ventilasyon, bu girişimlerde gerekli olan tekniktir.¹⁸ Maske ile indüksiyonda midenin hava ile dolmamasına dikkat etmek gerekir, çünkü dilate mide hem görüş alanını bozar hem de trokar ile yaralanmalara neden olabilir. Bunun için entübasyon sonrası nazogastrik sonda yerleştirilmelidir. Ayrıca pozitif basınçlı ventilasyon ve pnömoperitonyum pasif regürjitasyona neden olabilir. Entübasyon ve tüpün kafının şişirilmesini takiben midenin boşaltılması gerekir.^{17,18} Laparoskopik operasyonlara barsak distansiyonu ile ameliyat sonrası bulantı ve kusmaya yol açması nedeniyle N₂O kullanımı tartışmalıdır ancak olumsuz etkisinin olmadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır.^{20,52,53,54}

Halotan, özellikle hiperkapni varlığında aritmilere yol açabilir. Daha düşük aritmojen etkisi olan izofluran ve sevofluran tercih edilebilir.

3.3. Monitörizasyon

Standart monitörizasyon olarak, EKG, noninvaziv basınç monitörü, pulsoksimetre, kapnograf ve ısı probu kullanılır.

4. AĞRI

Ağrı (pain) Latince “poena”(ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelen ve tanımı oldukça güç bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) Taksonomi komitesi tarafından yapılan tanımlamaya göre; “Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili, hoş olmayan emosyonel ve sensoryal bir duygudur”.^{55,56,57} Ağrı ve nosisepsiyon çoğu kez birlikte anılır. Oysa nosisepsiyon vücudun bir bölgesinde bir doku hasarı olduğunda bunun özelleşmiş sinir uçları ile (nosiseptör) alınıp santral sinir sistemine götürülmesi; belirli bölge ve nöronal yapılarda entegre edilerek bu zararlı tehdit durumunun algılanması ve buna karşı gereken fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Çok çeşitli uyaranlar genellikle de doğal uyaranların

aşırı şiddette olanları ağrılı uyarın niteliğindedir. Bunların ortak özelliği dokuya zararlı olmalarıdır.

Üç grup ta toplanabilirler.⁵²

1- Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyarılar

2- Laktik asid birikimine neden olan iskemi

3- Toksin, infeksiyon ve çeşitli kimyasal maddelerin neden olduğu inflamasyon.

İnsanlardaki sinir sistemi nosiseptif uyarıları algılayıp yanıt oluşturabilecek kompleks bir yapıya sahiptir. Bu sistem, uyarıyı algılayan reseptörler, bu uyarıları merkeze ulaştıran iletim yolları ile merkezi bir değerlendirme ve yanıtlanma mekanizmasından oluşmuştur. Nosiseptörler tüm deri ve deri altı dokularında, derin doku ve organlarda bulunan, çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Başlıca iki gruba ayrılır.

a) Yüksek eşikli mekanoreseptörler.

Bunlar sadece şiddetli mekanik ve termal uyarılara yanıt verirler. Aksonları A-lifleri ile taşınır.

b) Polimodal reseptörler.

Şiddetli mekanik, termal ve kimyasal uyarılara karşı duyarlıdır. C miyelinsiz liflerle bağlantılıdır. Kısa süreli uyarının ağrı hissini oluşturması, sinir sisteminde dört ayrı sürecin birleşiminde oluşur;

1)Transdüksiyon

Yüksek şiddetteki uyarının (nosiseptif impuls) sensoryal primer aferent nöron (A ve C lifleri) nöron ucunda elektriksel aktiviteye dönüşmesi.

2)Transmisyon

Nosiseptif impulsun primer aferent nöron ile medulla spinalis arka boynuzuna gelmesi ve spinal nöronu, glutamat, P maddesi, nörokinin-A gibi transmitterler ile depolarize ederek segmental refleksi oluşturup, spinotalamik traktus (STT) ile talamusa ulaşması (II. nöron); talamustan kortekse kadar (III. nöron) iletilmesidir. STT'ın medial nöronları, medial talamusa formasioretikularis ve hipotalamus ile sinaps yaparak ulaşır.

Bu nedenle ađrılı hastada uyku dūzeni bozulur, kardiyovaskūler, solunum ve sempatik refleksler (tařıkardi, hipertansiyon, terleme, midriyazis, hiperventilasyon) artar, metabolizma hızlanır. Medial talamusa gelen bilgi limbik sisteme uđrayarak frontal kortekse ulařtıđında hastada emosyonel ve davranıřsal yanıt oluřur. Diđer taraftan dođrudan lateral talamusa gelen lateral nūronlar bilgiyi somatosensoryel kortekse ulařtırır. Lateral sistem ađrının sensoryal diskriminatif komponentini belirler (lokalizasyon, řiddet, nicelik).^{54,58}

3)-Modūlasyon (inhibisyon):

Nosiseptif stimulusu alan, iřleyen sistem hem spinal (segmental) hem de supraspinal (orta beyinde medūlla spinalise inen inhibe edici sistem ve korteks limbik sisteme projekte olan inhibe edici sistem) sūrekli kontrol altındadır. ūnkū aferent nosiseptif stimulus, merkez sinir sisteminde zaman olarak eksitasyonu ve inhibisyonu bařlatır. İnhibisyonun nūrotransmitterleri endojen opioidler, serotonin ve nōradrenalindir.

4)-Persepsiyon:

Uyarının transdūksiyon, transmisyon ve modūlasyon sonucunda kiřisel deđerlendirmesinin yapılarak algılanmasıdır. Bu sūrelerin ve bu sūreleri etkileyen faktōrlerin her kiřide farklı olması, sonuç bilginin deđerlendirmesinin de farklı olmasına neden olur. Bu nedenle ađrı hissi kiřiye ōzgū subjektiftir. Periferik doku hasarı ile açıđa çıkan algojenik maddeler (K, CH, bradikinin, prostoglandin, serotonin, histamin, sinir būyūme faktōrū-NGF, nūropeptitler, katekolaminler) primer aferent nūronun uyarılabilirliđini arttırlar. Dūřuk řiddetteki uyarılarda primer aferent nūronu aktive ederler. Normalde ađrı uyandırmayan dūřuk řiddetteki uyarıları alan A-beta lifleri de impulsu almaya baslar. Spinal nūrona çok yođun olarak gelen impulslar birinci sinapsta fazla nūrotrnsmitter açıđa çıkmasına neden olur. Bu da spinal nūronda normal řartlarda iřlemeyen N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptōrlerinin faaliyete geçmesine, spinal nūronun alıcı alanının (reseptōr alanının) geniřlemesine neden olur.^{52,57,59}

4.1. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesiyle sona eren ve farklı şiddette olabilen akut patolojik bir ağrıdır. Postoperatif ağrı genellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Cerrahi işlem geçiren insanlar, farklılıklar olsa da, işlem sonrasında ağrı duyarlar. Hem mesleki, hem vicdani kaygılar; postoperatif ağrı tedavisi için gerekli uygulamaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Bu kaygıların yanında, postoperatif yara iyileşmesi ile birlikte homeostasisi sağlamada, ağrının tedavi edilmesinin çok önemli katkısı bulunmaktadır. Böylesine önemli katkıları olduğu yeni anlaşılan “Postoperatif ağrı tedavisi”, bu bilgilerin elde edilmesine paralel olarak güncellenmiştir.

Cerrahiye fizyolojik yanıtın varlığı bilinmektedir. Değişik faktörler ile stres yanıt oluşmaktadır. Bu stres yanıtı en önemli neden ağrıdır. Stres yanıtı; hastanın iyileşme sürecini uzatmaktadır.

Postoperatif analjezi, sadece hastanın konforunu sağlamak için değil, aynı zamanda postoperatif ağrıdan etkilenen sistemlere olan olumsuz etkileri önlemeye de yöneliktir. Laparoskopik cerrahi sonrası hastalarda, erken dönemde karın ağrısı, geç dönemde omuz ağrısı görülmektedir. Cerrahi işlem sırasında doku hasarı sonucu bir takım yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Ağrılı uyarandan sonra bölgede en erken ortaya çıkan olay vazodilatasyondur. Ardından ödem oluşur ve hiperaljezi görülür. Nositseptörleri uyaran çeşitli kimyasal maddeler salgılanır. Hasar gören dokulardan serotonin, histamin, bradikinin, lökotrienler ve prostaglandinler, sinir uçlarından da P maddesi salgılanır. Nositseptörler tarafından algılanan uyarılar mekanotermal miyelinli A delta ve polimodal (mekanik, termal ve kimyasal uyarılara duyarlı) miyelinsiz C lifleriyle spinal korda iletilir.^{60,61} Pek çok organ yanma ve kesilmeye karşı duyarsızdır. Buna karşın, içi boş organlarda distansiyon, aşırı düz kas kasılması, gerilme ve yırtılma, içi dolu organlarda kapsülün gerilmesi ve yırtılması, visseral kasın akut anoksemisi,

ağrıya yolaçan maddelerin birikimi, kimyasal maddelerin doğrudan etkisi, inflamasyon, damar ve ligamanların gerilmesi ve baskısı, bazı dokularda nekroz, ağrıya neden olabilir. Paryetal periton, içi boş organların duvarları ve dolu organların kapsülleri nosiseptif uyaranlara duyarlıdır.^{60,62}

CO₂ ile batının şişirilmesi sonucu karın içi basınç artar. Buna bağlı olarak batın içi organlar ve diyafram kası bu basınca maruz kalır. Basınç arttıkça dokuların perfüzyonu bozulur, hatta dokularda kısa süreli iskemi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. CO₂ gazı aynı zamanda iritan bir gaz olduğu için dokulardaki nöronları uyarır. Nöronlardan salgılanan P maddesi polimodal mekanoreseptörlerle ağrı olarak algılanır. Diyafram kası ve frenik sinirin CO₂ gazıyla irritasyonu ve basınca maruz kalması, postoperatif dönemde omuz ağrısı olarak karşımıza çıkmaktadır.^{63,64}

4.1.1. Postoperatif ağrıdan etkilenen sistemler:

Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortaliteyi ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kullanılan analjezi tekniği ve ilacın yanlış kullanımından doğan hatalar da mortalite ve morbiditeyi artırabilir.

4.1.1.1.Solunum Sistemi:

Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden biridir. Toraks ve intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını artıran risk faktörleridir.^{65,66,67}

Ağrıya bağlı refleks kas spazmı ile birlikte istemsiz olarak karın, toraks ve diyafragmanın kas hareketlerinin sınırlanması interkostal kasların tonusunun artışına neden olarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ve vital kapasiteyi düşürmektedir. Sekresyonu artmış, ağrı nedeniyle öksüremeyen hastada atelettazinin gelişmesi ve

ventilasyon / perfüzyon oranının bozulması hipoksi ve pnömoniyi kolaylaştırmaktadır. Postoperatif analjezi sağlanması ile bu sorun büyük ölçüde ortadan kalkar.^{67,68,69}

4.1.1.2.Kardiyovasküler Sistem (KVS):

Potansiyel KVS riski olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, atım volümünde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur.^{67,69,70,71}

Mangano ve ark.⁷² koroner arter cerrahisi geçiren 106 hastada rutin intermittan morfin ile yapılan yoğun analjezinin (rutin uygulamanın 5 katı opioid) postoperatif miyokardiyal iskemiyeye etkilerini araştırmışlardır. Yoğun analjezi grubunda yoğun atak insidans ve şiddeti belirgin olarak daha az olmuştur.

4.1.1.3.Koagülasyon Sistemi:

Ağrı, hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Koagülopatinin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte stres yanıtının bir sonucu olduğu kabul edilmektedir.^{67,70}

4.1.1.4.Gastrointestinal Sistem:

Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni olmaktadır.⁷³ Postoperatif atoni cerrahi stresin yol açtığı sempatik hiperaktivite nedeni ile oluşmaktadır. Analjezinin postoperatif gastrointestinal sistem disfonksiyonuna pozitif veya negatif etkileri yönetime ve analjezik maddeye göre değişmektedir. Epidural lokal anesteziğin alt batin ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye pozitif katkısı olur. Epidural opioid ise sistemik opioid kadar olmasa da

gastrointestinal sistem motilitesini direk olarak yavaşlatmaktadır. Ama sağladığı kaliteli analjezi ile sempatik hiperaktiviteyi az da olsa etkileyerek indirekt olarak motilite üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir.^{67,69}

4.1.1.5.İmmün Sistem:

Cerrahi sonrası hücrel ve humoral immün fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immünsüpresif hastada yeteri kadar uzun da sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonun ve genel anesteziğin (opioid hariç) etiolojide rol oynadığı düşünülmektedir.⁷⁴

4.1.1.6.Endokrin Sistem:

Nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin, cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır.

Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyaranlar şunlardır.⁷⁵

- 1- Vücut sıvılarındaki değişiklikler
- 2- Doku ve kandaki H₂- O₂ ve CO₂ iyon konsantrasyonlarındaki değişiklikler
- 3- İnfeksiyon
- 4- Vücut ve çevre sıcaklığındaki değişiklikler
- 5- Ruhsal etkilenmeler
- 6- Ağrı

Uyarılan alandan kalkan somatik afferent ve sempatik olmak üzere otonom afferent stimulusların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonu ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır.^{68,76,77}

Ağrının komplet inhibe edilmesi metabolik, endokrin yanıtı parsiyel inhibe eder. Kortizol yanıtını baskılamak için tüm sempatik efferentlerin bloke olması gerekir. Halter 1977'de cerrahi sırasında ve postoperatif devrede adrenalin ve noradrenalin seviyesinin yükseldiğini ve en az 2 saat süre ile yüksek kaldığını göstermiştir.

Bu gün için iyi bir analjezinin kardiyovasküler, pulmoner, metabolik parametreleri pozitif yönde etkileyerek, postoperatif mortalite ve morbiditenin azalmasında önemli bir payı olduğu kabul edilmektedir. Bu katkının ne ölçüde olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Diğer taraftan analjezi sağlanmasının da kendine göre olguya getirdiği riskler vardır. Bu riskler deneyimsizlikle ve yetersiz gözleme halinde postoperatif mortalite ve morbiditeyi direkt olarak artırabilecek niteliktedirler.

67,70

Postoperatif ağrının değerlendirilmesinde en sık kullanılan metodlar tek boyutlu yöntemlerdir. Tek boyutlu yöntemlerle daha çok ağrının şiddeti ve ağrı azalışı ölçülür.

4.1.2. Yetersiz Postoperatif Ağrı Tedavisi Sonuçları

1. Cerrahi iyileşme sürecinin uzaması
2. Postoperatif morbiditede artış
3. Pulmoner fonksiyonun geri kazanılmasında yavaşlama
4. Tromboembolik komplikasyonlarda artış
5. Bulantı ve kusma
6. Sistemik vasküler direnç, kardiyak iş ve miyokard oksijen tüketiminde artış

4.1.3. Postoperatif Ağrı Tedavisini Etkileyen Faktörler

1. Cerrahi girişim yeri, amacı ve süresi,
2. Cerrahi insizyonun tipi ve uzunluğu ile diğer cerrahi travmalar,
3. Hastanın fizyolojik ve psikolojik açıdan içinde bulunduğu koşullar,
4. Hastanın psikolojik, fizyolojik ve farmakolojik açıdan preoperatif hazırlığı,
5. Cerrahi nedene bağlı komplikasyonlar,
6. Ameliyat öncesi, devamı ve sonrasında izlenecek anestezi yöntemleri,
7. Postoperatif bakım kalitesi,
8. Ameliyat öncesinde ağrılı uyaranların iletimini engelleyecek yöntemlerin kullanılmasıdır.⁷⁸

4.2. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ağrının kişiye özgü oluşu, değerlendirmeyi güçleştirir. Bu nedenle çok çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir.

4.2.1. Medikal yöntem:

Ağrıyı doku hasarına göre sınıflandırır. Patolojinin objektif bulgularına dayanır. Ancak kişisel özellikleri içermez. Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerdeki değişimler gibi fizyolojik ölçümler yanında beta endorfin düzeyi ve vücut sıcaklığı değişiklikleri gibi nörofarmakolojik yöntemler ve sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar gibi nörolojik ölçümler bu grupta ele alınabilir.

4.2.2. Davranışsal model:

Ağrının persepsiyon bileşenini, yani öğrenilmiş, davranışsal, sübjektif yönlerini ele alır. Her iki modelin de eksik yanları vardır. Günümüzde kişinin ağrı düzeyini ve analjezik gereksimini doğru olarak belirleyecek sistem henüz bulunamamıştır. Ağrı değerlendirmesinde en çok kullanılan yöntemler, genellikle hastanın kendi ifade etmesine dayanan, sözel ya da görsel skalalardır.

Sözel ağrı skalalarında hastadan ağrısını, 0-ağrısızlık ile 10-en şiddetli ağrı olmak üzere 0–10 arasında bir sayı ile ifade etmesi istenir. Görsel ağrı skalasında hastadan 0 ile 10 arasında yatay ya da dikey bir cetvel üzerinde sıralanmış sayılar arasından seçim yapması istenir. Ağrının kişiye özgü oluşu, organik bir nedenin varlığının her zaman şart olmaması, genellikle ağrı şiddetini değerlendirmenin kişisel ifadelere dayanması, tedavi yaklaşımlarının çeşitliliğini açıklar.^{79,80}

4.3. Postoperatif Analjezi Yöntemleri

4.3.1. Narkotik Analjezikler

- İntramusküler uygulama
- İntravenöz uygulama
- Hasta kontrollü analjezi

- Non-parenteral yol

- a. Oral

- b. Sublingual

- c. Bukkal

- d. Rektal

- e. Transdermal

- Epidural ve intratekal yol

4.3.2. Lokal Anestezikler

- Epidural uygulama

- İntermittan veya sürekli periferik blokaj

- Yara yeri lokal anestezik infiltrasyonu

- İntralevral enjeksiyon

4.3.3. Preemptif Analjezi

4.3.4. Diğer İlaç ve Yöntemler

- Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar

- Kriyoanaljezi

- Transkütan elektrik stimülasyonu (TENS)

- Akupunktur

- Psikolojik yöntemler (hipnoz, biofeedback).^{59,78}

5. LOKAL ANESTEZİKLER

5.1. Tanım: Lokal anestezikler uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke eden maddelerdir. Sinir sisteminin her yerinde ve her tip sinir lifi üzerinde etki yaparlar.

5.2. Tarihçe: Yüzyıllar boyu Peru ve Bolivya yerlileri Kokain yapraklarını çiğneyerek yorgunluklarını gidermeye ve iştahlarını kesmeye çalışmışlardır. Daha sonra Kokain 19.yüzyıl sonunda Avrupalıların ilgisini çekmiş ve 1860 yılında kokain alkaloidi, Neiman tarafından izole edilmiştir. Kokainin lokal anestezik etkisinin klinik önemi ise

Karl Koller (1884) tarafından göze damlatılarak gösterilmiştir. Buradaki ilginç nokta lokal anestezinin genel anesteziden yaklaşık 40 yıl sonra başlamasıdır. Kokainin alışkanlık yapıcı ve toksik etkileri fark edildikten sonra diğer lokal anesteziikler sentezlenmiştir. Bunların önemlileri prokain (Einhorn, 1905), cinkokain (1920), lidokain (1948) ve bupivakain (1960) olmuştur. Bölgesel anestezi terimi de ilk kez 1901'de Harvey Cushing tarafından kullanılmıştır.^{81,82,83}

5.3. Lokal Anesteziiklerin Etki Mekanizmaları

Lokal anesteziikler sinir membranını stabilize ederek depolarizasyona engel olurlar. Başlangıçta elektrik uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Bunun sonucunda iletim yavaşlar ve nihayet tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar permeabilite artışına neden olmaz, dolayısıyla anestezi meydana gelmiş olur. Lokal anesteziikler sinir hücresi veya lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler. Her tip sinir lifi lokal anesteziiklerden etkilenir, ancak bu etki ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Buna göre belli çaptaki her sinir lifinde iletimi durduracak minimum bir ilaç yoğunluğu söz konusu olup, sinir lifinin çapı, ortam pH'sı, kalsiyum konsantrasyonu ve sinir uyarı hızı gibi faktörlerden etkilenir. Bir sinir lifi ne kadar kalınsa, minimum ilaç yoğunluğu o kadar büyüktür. Ortam pH'sı yükseldikçe, minimum ilaç yoğunluğu düşer. Lokal anesteziik etki, ortamın kalsiyum içeriği ile ters, sinir uyarı hızı ile doğru orantılıdır. Miyelinli sinirlerde aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletim Ranvier düğümlerinde olmakta ve iletimi etkileyecek etkenler de burada etki göstermektedir. Miyelin lokal anesteziğin sinir lifine ulaşmasını güçleştirdiğinden lokal anestezi daha yüksek konsantrasyon ve daha uzun sürede sağlanır. Sinirin en az 2–3 Ranvier düğümü veya 8–10 mm' lik bir kısmı lokal anesteziikle temas etmelidir. Miyelinsiz lifler (C) erken etkilendiğinden ağrı ve ısı en erken, somatik motor güç ise en son etkilenir. Otonom lifler de (miyelinli B ve miyelinsiz C lifleri) en hızlı etkilenenlerden olup ilgili

alandanda vazodilatasyona yol açar ve kaslarda önce tonus azalmasıyla gevşeme, daha sonra paralizisi gelişir.

Klinik olarak fonksiyon kaybı şu sırayı izler;

Ağrı → Isı → Dokunma → Propriyoseptif duyu → İskelet kas tonusu²¹

Duyu modalitelerinin normale dönüş sırası da bunun tersi şeklindedir. Ancak bazı büyük sinirlerin motor lifleri genellikle çevrede yerleştiğinden ilaca daha erken ve daha fazla maruz kalırlar; bu nedenle motor lifler, Sensoriyel liflerden daha erken bloke olabilirler. İlacın kitle etkisi ile dağılımında enjeksiyonun yerine göre değişik derecelerde olmak üzere ilacın volümü, özgül ağırlığı, yoğunluğu, enjeksiyonun hızı, verildiği alanın genişliği genişleyebilmesi çevreyle ilişkisi, hastanın pozisyonu, hastaya ait fizik özellikler (yaş, boy, şişmanlık) gibi birçok etken söz konusudur.

İlacın difüzyonu; yoğunluk farkı, yağda erirlik, ilacın PKa'sı, ortam pH'ı gibi etkenlere bağlıdır. Bunun sonucunda lokal anestezi sinir içine penetre olur ve önce periferdekileri olmak üzere bütün lifleri etkiler. Periferdeki demetler proksimali inerve eder. Bir ekstremitiyi ilgilendiren blokta uçlar en son anestezize olur. Bu arada bir yandan da doku içindeki lokal anestezi damarlar içine absorbe olmaya başladığından doku yoğunluğu düşer ve gradiyent tersine döner, lokal anestezi sinirden dokuya geçmeye başlar ve etki en son olarak uçlarda veya en içteki liflerde olmak üzere ortadan kalkar.²¹

5.4. Lokal Anesteziklerin Yapısı

Lokal anesteziklerin hepsi yağda eriyen alkaloidlerin suda eriyen tuzları olup şu 3 bölümden oluşur;

- Aromatik-lipofilik grup
- Ara zincir-ester veya amid
- Hidrofilik grup -sekonder veya tersiyeramin

Aromatik lipofilik grup; negatif yüklü olup, paraaminobenzoik asit, benzoik asit veya anilin olabilir. Hidrofilik grup; pozitif yüklü olup sekonder veya tersiyeramin

yapısındadır. Ara zincir; (6–9 A°) genellikle 2 veya 3 karbonlu bir alkol veya karboksilik asit yapısındadır. Ara zincirin uzaması etkinliği artırır. Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ ester veya amid tipte olabilir. Buna göre de lokal anestezipler ester (amino-ester) veya (amino-amid) tipte olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki grup lokal anestezipler arasındaki temel farklılıklar kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyellerdeki farklılıktır. Ester bağı esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar, ester grubuna göre çok daha stabildir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asid (PABA) az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilirken amid tipi ilaçlara alerjik reaksiyon nadirdir. Bütün lokal anestezipler asitle birleştiğinde suda eriyen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halindeyken (+) yüklü katyon ve serbest baz şeklinde dissosiyasyon olurlar. Serbest baz, solüsyonun penetrasyonunu sağlar, katyon ise farmakolojik olarak aktif kısımdır. Bunların miktarı bileşiğin dissosiyasyon katsayısı (pKa) ve solüsyon pH'ına bağlıdır.^{81,82}

5.5. Emilim

Enjekte edilen bir lokal anesteziğin tamamı, dozaj, enjeksiyon yeri, solüsyon pH'sı, yağda erirliği, dokunun kanlanması gibi etkenlere göre değişen bir hızla sistemik dolaşıma geçer.

Blok tipine göre absorpsiyon hızı;

interkostal > kaudal > brakial pleksus > siyatik-femoral blok olarak sıralanabilir.

Emilime uğradıktan sonra ilacın ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük bir kısmı geçici olarak sekestre olur.

5.6. Dağılım

Lokal anesteziplerin çoğu plazma proteinlerine bağlanarak bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Plazma proteinleri ile eritrositlere bağlanma ters orantılı olup biri artarken diğeri azalır. Lokal anesteziplerin

bağlandığı proteinler “alfa-1 asit glikoprotein ve albumindir”. Lokal anestezipler kan-beyin ve plasenta engelini kolayca aşarken, mideden emilmezler.

5.7. Yıkım

Ester tipi lokal anestezipler plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid tipi olanlar karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılır, yıkım ürünleri böbrek ile atılır.^{82,83}

5.8. Klinik Profil

Bir lokal anesteziğin klinik profilini oluşturan özellikleri; etkinliği, etki süresi, etki hızı ve diferansiyel blok yapma özelliğidir. Bunlar da her ilacın yağda erirlik, proteine bağlanma ve pKa gibi fiziko-kimyasal özellikleri ile belirlenir. Lokal anestezi ilacın etkinliğinde en önemli özellik yağda erirliğidir, yağda erirlik arttıkça anestezi etkinlikte artar. Lokal anesteziğin etki süresini etkileyen faktörlerden biri, ilacın membran ve plazma proteinlerine olan afinitesidir ki bu ikisi birbirine paraleldir. Önemli faktörlerden bir diğeri de periferik damarlardaki etkisidir. Vazokonstriktif etkili kokain dışındaki lokal anestezipler bu bakımdan dual etkili olup düşük yoğunluklarda konstriktör, klinik yoğunlukta dilatasyon yaparlar. Lokal anestezipler etkinlik ve etki sürelerine göre şöyle gruplandırılmaktadır:

1- Zayıf güçte, kısa etkililer: Prokain, klorprokain

2- Orta etkinlikte, orta etki süreliiler: Lidokain, mepivakain, prilokain

3- Güçlü ve uzun etkililer: Ametokain, bupivakain, etidokain

İnvitro olarak lokal anesteziğin etki hızını belirleyen en önemli etken ilacın pKa'sı iken, invivo olarak diğeri etkenlerde (sinir dokusu dışındaki dokulara difüzyon hızı ve yoğunluğu gibi) söz konusudur. Diferansiyel blok, bir lokal anestezi ilacın sensoriyel ve motor liflerinin farklı derecelerde etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu, özellikle bupivakainde belirgin olup, motor blok yapmaksızın veya minimal motor blok yaparak analjezi sağlama olanağı verir. Bu da obstetrik analjezi de istenen bir özelliktir.⁸³

5.9. BUPİVAKAİN(Marcaine®)

Amid yapıda, latent zamanı kısa, etkisi uzun lokal anestezi ajanıdır. Piperidin halkası üzerine butil grubu eklenmiştir. Kimyasal yapısı; L-n Butyl-Piperidin 2 carboxyl acid-2-6 dimethylanilid-Hydrochloride'dir. Etkisi en uzun lokal anestezi ajanlarından biridir (3-5 sa). Lidokainden 3-4 kat daha etkili fakat toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli lokal anestezi ajanlara oranla daha lipofildir.⁸⁴ Plazma klirensi 0.58 lt/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2.7 saat ve hepatic ekskresyon oranı 0.40'tır. Başta α 1 - asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine % 96 oranında bağlanır. Plazmayı kolaylıkla geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur. Spinal anestezide 0,5-0,75% konsantrasyonda ve 0,2-0,3 mg/kg' dan kullanılır. Spinal anestezi amacıyla kullanımda ise anestezi etkinliği 3-4 dk içinde başlamakta ve 3,5-4 saat devam etmektedir.^{85,86,87} Bupivakain uzun etkisine karşın, motor blok yapıcı etkisinden daha fazla olarak duysal blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjezisi ve postoperatif analjezide popüler bir ajan haline gelmiştir. Bupivakain, intravenöz rejyonel anestezi (RİVA), presakral ve paraservikal bloklar için uygun değildir.^{86,88} Solüsyon pH'ı 4.5 - 6.5 olup, pKa'sı 7.7'dir. Fizyolojik pH'da % 33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü erişkinde 9 saat, fetüste ise 8 saattir.⁸⁹

Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4-5 μ g/ml dir. Total dozu 2-2.5 mg/kg ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg' dır, eğer adrenalin eklenirse 250 mg geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya ¼ ü kadar tekrarlanabilir, fakat 24 saatte maksimum 400 mg'ı geçmemelidir.^{84,86,90} Sistemik toksik etkisi KVS ve SSS üzerine olmaktadır.⁹¹

5.9.1. SSS Etkileri

Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıçta serebral kortekste inhibitoryollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan belirtiler önce stimülasyon

daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seğirmeleri daha sonrada konvülsiyon gelişir. Medüller merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı, kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteriyel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir.^{87,88,91}

Bupivakain toksisitesinin tedavisi oldukça zordur, toksisite özellikle asidoz ve hipoksi ile agreeve olur. Toksikite nedeniyle meydana gelen kardiyovasküler arrest resüsitasyona çok dirençlidir.^{87,88,91}

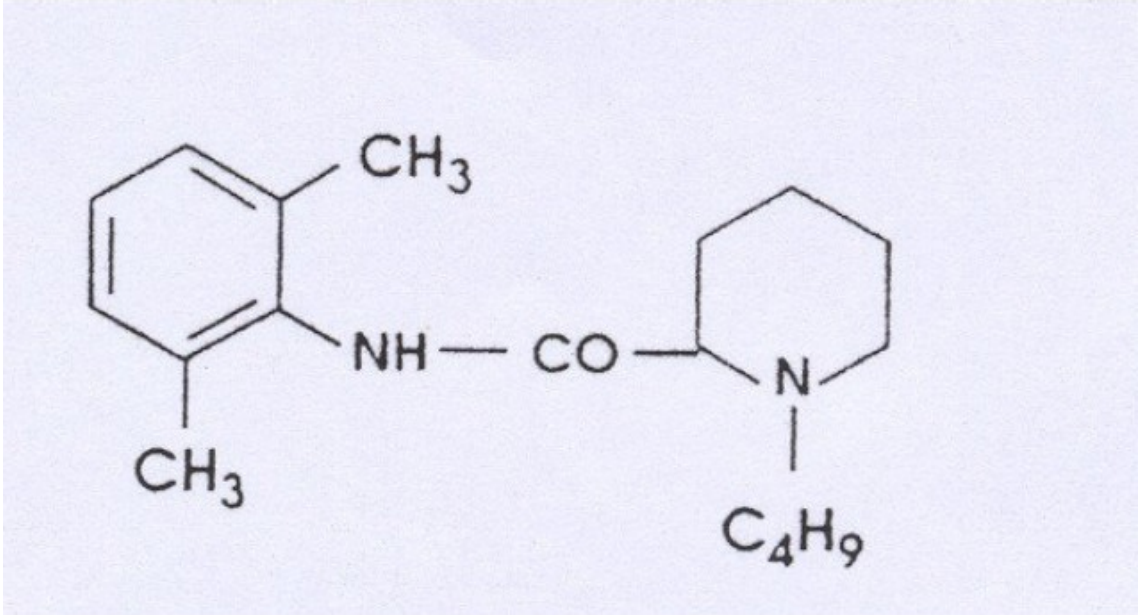
Resüsitasyondaki bu zorluk ve mortalitenin yüksek olması bupivakainin proteinlere yüksek oranda bağlanmasına ve yüksek lipid çözünürlüğü nedeni ile ajanın kalpteki iletim sisteminde birikerek refrakter re-entry aritmilere neden olmasına bağlanmıştır⁹². Bupivakainin R ve S olmak üzere iki izomeri bulunur. R izomeri, S izomerine oranla A-V iletim zamanını belirgin şekilde uzatır. Bupivakainin kardiyak etkilerinin, kalsiyum kanalları ve intrasellüler kalsiyum akımı ile negatif etkileşmesine ve mitokondrilerde ATP sentezi üzerine olan olumsuz etkilerine bağlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bupivakainin miyokard kontraksiyon gücünü azaltması, depolarizasyon hızını ve aksiyon potansiyel amplitüdünü düşürmesi de kardiyak depresan etkiye katkıda bulunur. Bir seferde uygulanabilecek maksimum doz 200 mg olup, 1/200.000 konsantrasyonda adrenaline eklendiğinde bu miktar 250 mg'a çıkarılabilir. Doz tekrarı 3 saatten önce yapılmamalıdır. Günlük maksimum doz ise 600 – 800 mg'ı geçmemelidir (9 mg/kg/gün).^{86,89,93}

5.9.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Kardiyotoksitesi muhtemelen hem direk hem indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direk etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de

içeren kardiyotoksisite oluşturur. İndirekt etkili sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Miyokardiyal Na⁺ kanallarının blokajı da kardiyotoksisiteye neden olabilir. Yüksek dozda hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında; önce A-V ileti yavaşlar. EKG ve QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksisite resüsitasyona kolay cevap vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksisitesini potansiyalize eder.^{87,88,91}

Bupivakain, 1963 yılında klinik kullanıma giren, yapıca mepivakaine benzeyen, amid tipi bir lokal anestetik olup, mepivakainden piperidin halkası üzerinde metil grubu yerine butil grubu geçmesiyle ayrılır. Bupivakainin moleküler ağırlığı klor tuzu halinde 325, baz formunda ise 288 olup, erime derecesi 258 °C'dır. Kimyasal ismi 1-n-butil-DL-piperidin-2 karboksilik asid-2,6 dimetil anilid hidroklorid dir. Deneysel ismi LAC-43 ve ticari ismi "marcaine" olan bupivakainin diğer bir yazılımı C₁₈N₂O H₂₈HCl şeklindedir (Şekil 3).



Şekil 3. Bupivakainin açık formülü.⁹²

Bupivakainin epinefrin içeren solüsyonunun pH'sı 3,5 dir. Plazma proteinlerine %70–90 oranında bağlanır. Lipofilik özelliği fazladır ve otoklavda sterilize edildikten sonra tekrar kullanılabilir. Bupivakaine epinefrin eklenmesi etki süresinde önemsiz bir artış sağlar. Bupivakain, epidural veya interkostal sinir bloğu sonrası veya infiltrasyonun 5.dakikası içinde kanda tayin edilebilir. Sinir hücrelerine penetrasyonu yavaş olup iyi bir duysal anestezi meydana getirir. Plazma düzeyleri verilen total doza bağlıdır. Tek doz epidural veya interkostal bloktan sonra, plazma bupivakain konsantrasyonları 1–2 saat içinde 1–2 µg/ml'ye ulaşır. Uygulama sonrasında 5 dakika ile 2 saat içinde 0.14–1,18 µg/ml'lik pik seviyesi, 4.saatin sonunda 0,1–0.34 µg/ml' ye düşer. Bupivakainin %10 kadarı 24 saat içinde idrarla değişmeden atılır, kalanı da N-dealkilasyonla karaciğerde metabolize edilir. Yarı ömrü erişkinde 9, fetusta 8 saattir. Anestezinin süresi blok tipine göre değişir; epidural blok için süre ortalama 3,5–5 saat, sinir bloklar için ise süre yaklaşık 5–6 saattir. Bupivakain lokal anestetik etkinlik açısından mepivakainden 4 kez, prokainden 8 kez daha potenttir. Etkisi 5–10 dakikada başlar ve maksimum anestezi 15–25 dakikada elde edilir. Latent periyot lidokain veya prokain eklenmesi ile kısaltılabilir.

Bupivakain düşük konsantrasyonlarda vazokonstriktör etkili iken yüksek konsantrasyonlarda vazodilatasyon yapar. Kalp hızı 1–2 µg/ml' lik plazma konsantrasyonunda belirgin derecede artar kardiyak output %20 azalırken ortalama arteriyel kan basıncı artar. Plazma laktat, glikoz, kortizol ve yağ asidi konsantrasyonlarında anlamlı değişme olmaz. Diğer amid tipi lokal anestetiklerde olduğu gibi bupivakain ile de kümülâtif toksisite bildirilmiştir. Ancak etki süresi uzun olduğu için genellikle tekrarlanan dozlara gerek kalmaz. Toksik plazma konsantrasyonu 4–5 µg/ml'dir. Nörotoksisite ve methemoglobinemi yapıcı etkisi yoktur.

Bupivakainin yan etkileri aşırı dozun neden olduğu yüksek plazma yoğunluğuna, hızlı absorpsiyonuna veya en çok olarak da yanlışlıkla yapılabilen damar içi enjeksiyona bağlı olarak görülebilir. Bunlar merkezi sinir sistemi (MSS)'n de dilde uyuşma,

sersemlik, baş dönmesi, bulanık görme, tremor, uyku hali, konvülsiyonlar, bilinç kaybı, solunum depresyonu, KVS'de hipotansiyon, bradikardi, kardiyovasküler kollaps ve ventriküler aritmilerdir. Kardiyak depresyon yapıcı etkisi diğer lokal anesteziyelere oranlara göre daha yüksektir. İntravenöz verildiğinde kalbin sempatik sinir aktivitesini inhibe edebilir. Yapılan çalışmalar Bupivakain entoksikasyonunda en sık görülen EKG bulgusunun geniş QRS kompleksi, yavaş idioventriküler ritim ile elektromekanik ayrışma olduğu bildirilmiştir. Benzodiazepinler, Bupivakainin MSS toksisitesini azaltırken, kardiyovasküler toksisitesini fazla etkilemezler. Diğer lokal anesteziyelere göre titreme bupivakain ile daha sık görülür.^{80,82,94,95,96}

5.10. LEVOBUPİVAKAİN (Chirocaine®)

Levobupivakain hidroklorid amino asit sınıfı lokal anesteziyelere bir üyesidir. Bupivakain'in S-enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziyektir. Moleküler ağırlığı 324,9, pKa 8.09 olup ticari ismi "Chirocaine" dir.^{97,98}

Levobupivakain duyu – motor blok ayırımını iyi gösterir ve epinefrinle etkinin uzatılmasına ihtiyaç göstermez.^{99,100,101}

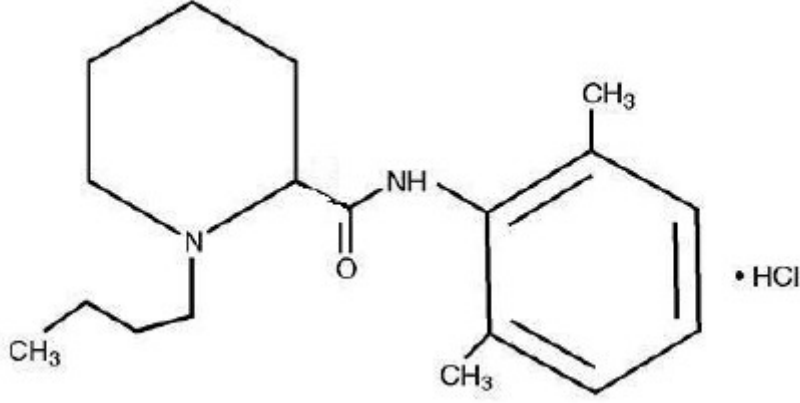
5.10.1. Kimyasal adı

S-1 butil, 2-piperidil, farmo 2'.6' xy lipid hidroklorid. Molekül formülü C₁₈H₂₈N₂O. HCl' dir. Kimyasal yapı formülü Şekil 4' te görülmektedir.⁹⁹

5.10.2. Farmakokinetik özellikler

Solüsyonun pH'sı 4.0–6.5 olup, moleküler ağırlığı 324.9'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim, dokunun vaskülaritesi ile ilgilidir. Levobupivakainin, % 0.5 veya % 0.75' lik konsantrasyonlarından 15 ml epidural enjeksiyonu sonrası pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 0.582 ve 0.8–1 mg/ml olup, bu konsantrasyonlara 0.37 ve 0.29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir.^{99,100,101}

Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (% 97). Dağılım volümü 66.9 L, ortalama yarılanma ömrü 1,423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2.06 saattir.^{99,101,102,103,104}



Sekil 4: Levobupivakainin açık formülü

5.10.3. Farmakodinamik özellikleri

Levobupivakain bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir. Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duysal ve motor blok oluşturduğu gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duysal blok oluşturduğuna dair çalışmalar da mevcuttur.^{99,100,101,105}

Doğum sırasında epidural analjezi gerektiren kadınlarda % 0.25'lik konsantrasyonda levobupivakainin % 0.25'lik bupivakain kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. Hayvan çalışmalarında, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^{99,106}

5.10.4. Anestezi etkisi

Levobupivakainin etkisi bupivakaine benzerdir. Hayvan çalışmalarında levobupivakain ve bupivakain için duysal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de ^{101,102}, klinik çalışmalarda epidural levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duysal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür.⁹⁹ Klinik çalışmalarda levobupivakainin bupivakainde olduğu gibi benzer anestezi etkisinde olduğu teyit edilmiştir. Bununla beraber levobupivakain hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup, letal doz levobupivakainde bupivakainden 1,3–1,6 kat daha yüksektir.^{102,107,108}

5.10.5. Metabolizması

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3- hidroksi levobupivakain, glukronik asit ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrar ile atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda levobupivakainin i.v. uygulamadan sonra 48 saat içinde % 71'inin idrarla ve %24'ünün feçesle atıldığı gösterilmiştir.^{99,102}

Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain, sitokrom p450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Primer olarak CYP2A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir.^{99,100,101,102,104}

5.10.6. Etki mekanizması

Levobupivakain nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impulslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak, lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur.^{100,101,102,109}

5.10.7. Kardiyovasküler sisteme etkileri

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{101,110} Toksikite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır,

atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakainin daha az toksik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir.^{99,108}

5.10.8. Santral sinir sistemine etkileri

Levobupivakainin ortalama konvülfik dozu koyunlarda 103 mg iken bupivakaininki 85 mg dır. SSS uyarı bulguları bupivakain ile daha geç başlar ve daha uzun sürer. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir.^{111,112} Hayvan çalışmalarında konvülsiyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{110,113} Gönüllülerde i.v. 40 mg levobupivakain ve bupivakain verilmiş, levobupivakain verilen grup ta daha az EEG depresyonu yaptığı gösterilmiştir.¹¹⁴

5.10.9. Vazoaktivite

Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duyuşal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır.⁹⁹

5.10.10. Terapötik kullanımı

Levobupivakain etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziğdir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anesteziğ tekniklere göre farklılık gösterir.⁹⁹

Epidural, periferik sinir bloğu (supraklaviküler, aksiller, brakial pleksus), lokal infiltrasyon ve peribulbar yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anesteziğ ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir.^{99,101,105}

Levobupivakain duyuşal blok zamanını bupivakaine göre daha fazla uzatıyor gibi görünse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Levobupivakain'in epidural yoldan verilışinden sonra duyuşal blok zamanı %0.75 konsantrasyonda (112.5 ile 202.5 mg) 8–9 saat, % 0.5 konsantrasyonda (150 mg) 7.5 saat iken, % 0.5 konsantrasyondaki (75 mg) bupivakain ile 6 saattir (70). 15 mg levobupivakainin intratekal verildikten sonra duyuşal blok zamanı 6,5 saattir. % 0.5'lik levobupivakainin

(2 mg/kg) periferik sinir bloğunda verildikten sonra ise duyuşal blok zamanı 17 saattir. Levobupivakainin epidural yoldan verildiğinde duyuşal bloktan daha kısa motor blok zamanı oluşturur. Bu farklılıklar periferik sinir bloklarında görülmez.^{99,101,105,115}

5.10.11. Ağrı tedavisinde kullanımı

Doğum analjezisi için epidural yoldan verilen % 0.25'lik konsantrasyonda levobupivakain ve bupivakainin benzer şekilde analjezi oluşturduğu rapor edilmiştir.¹¹⁶ Ağrı hafiflemesinin ortalama 12. dk'da başladığı ve ağrının hafifleme süresinin yaklaşık olarak 5 saat sürdüğü ve bittiği bildirilmiştir.^{101,106,109,116}

5.10.12. Dozaj ve veriliş

Levobupivakain için endikasyonlar; erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulbar ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde veriliş yollarını içerir^{99,101,105}. Levobupivakain aynı zamanda erişkinlerde doğum analjezisi ve postoperatif ağrı tedavisi için epidural yoldan kullanılır. Çocuklarda, levobupivakain ilioinguinal ve iliohipogastrik sinir bloklarında endikedir.^{99,117} Obstetrik hastalarda, sezaryen ameliyatlarında maksimum % 0.5'lik (150 mg) konsantrasyonda kullanılır.^{115,118,119}

Yetişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz genel olarak epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezisi için maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi amaçlı maksimum 25 mg/saat verilmelidir.^{99,101,105,115,117,120}

Levobupivakain için önerilen doz şeması Tablo I'de verilmiştir.

^{111,113,115,116,120,121,122,123,124,125}

Tablo I: Levobupivakain için önerilen doz şeması

Cerrahi Anestezi	Konsantrasyon %	Volüm(ml)	Doz(mg)	Motor Blok
------------------	-----------------	-----------	---------	------------

Cerrahi müdahale -Epidural uygulama	0.5 – 0.75	10–20	50–150	Orta dereceli Tam
Sezaryen -Epidural uygulama	0.5	15–30	75–150	Orta dereceli Tam
Periferik sinir	0.25–0.5	1–40	Maksimum 150	Orta dereceli Tam
İntratekal	0.5	3	15	Orta dereceli Tam
Oftalmik	0.75	5–15	37.5–112.5	Orta dereceli Tam
Lokal infiltrasyon -Erişkinler	0.25	60	150	Uygulanmaz
Lokal infiltrasyon -Çocuklar<12 yaş	0.5	0.25–0.50 ml/kg	1,25–2.5 mg/kg	Uygulanmaz
Dental	0.5–0.75	5–10	25–75	Uygulanmaz
Ağrı Tedavisi				
Doğum Analjezisi (epidural bolus)	0.25	10–20	25–50	Minimal-Orta Dereceli
Doğum Analjezisi (epidural infüzyon)	0.125	4–10 ml/saat	5–12.5 mg/saat	Minimal-Orta Dereceli

Postoperatif			12.5–	
Ağrı	0.125	10–15 ml/saat	18.75mg/saat	Minimal-Orta
(epidural	0.25	5–7.5 ml/saat	12.5–	Dereceli
infüzyon)			18.75mg/saat	

6. PETİDİN HCL (MEPERİDİNE):

1938 yılında ilk geliştirilen pür sentetik narkotik ajandır. Almanya’da atropin benzeri bir ilaç geliştirmek üzere çalışan araştırmacılar tarafından bulunan ve analjezik etkisi tesadüfen fark edilen bir fenilpiperidin türevidir.

Petidin, santral etkili μ agonist analjeziktir. Opioid aktivitesi dışında atropine benzer etkileri vardır. Sinir uçlarına noradrenalinin geri alınımı inhibe eder ve bu yan etkilerinin bir kısmından sorumludur. Analjezik gücü morfin ve kodein arasındadır. Subkutan verilen 75–100 mg petidin, aynı yoldan verilen 10 mg morfine eşit derecede analjezi sağlar. Etkisi morfinden daha çabuk başlar, daha kısa sürer. Solunum merkezinin medüller depresyonu dozla orantılıdır. Yüksek dozlarda vazomotor merkezi deprese eder. Morfinin aksine lokal histamin salınımına neden olur.¹²⁶

6.1. Farmakokinetik:

Petidin; oral, intramusküler, intravenöz, intratekal ve epidural olarak kullanılabilir. Hangi yolla uygulanırsa uygulansın iyi absorbe edilir. Ancak i.m enjeksiyonundan sonra absorpsiyon hızında bir düşüş görülebilir. Plazma pik konsantrasyonu 45 dakika içinde oluşur. Oral uygulandıktan sonra, ilacın yaklaşık % 50’sinin ilk geçişte metabolize edilmesi nedeniyle plazma pik konsantrasyonuna 1–2 saatte ulaşır. Meperidin, % 70 gibi morfinden daha yüksek oranda plazma proteinlerine (özellikle alfa₁-asit glikoproteine) bağlanır. Başlıca karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir.¹²⁷

Petidin uterus kontraksiyonlarını etkilemez ve teropötik dozlarda doğum süresini uzatmaz. Oksitoksik ilaçların etkisini azaltmaz. Bazen uterus kontraksiyonlarının

frekans, süre ve amplitüdünü artırabilir. Bu etkilere bağlı olarak obstetride tercih edilen bir analjeziktir. Morfin ve petidin i.v opioid analjezisi alan annelerin sütünde bulunmuştur.^{128,129} Fakat yenidoğanda önemli sayılabilecek solunum depresyonu yayınlanmamıştır.

6.2. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Kardiyak iritabiliteyi azaltan kinidin benzeri etkisi vardır. Ventriküler disritmileri önler ya da var olanları kontrol altına alır. Kan basıncını etkilemez, ancak bazen damar duvarı kaslarının relaksasyonu, histamin salınımı ya da yüksek dozlarda vazomotor depresyona bağlı olarak kan basıncını düşürebilir. Kalp hızını arttırabilir.¹³⁰

6.3. Solunum Sistemine Etkileri:

Verilen dozla orantılı olarak solunum depresyonu ve apne yapabilir, öksürük refleksini etkilemez ancak laringeal refleksler baskılanır. Bronşlara etkisi yoktur fakat spazm varsa gevşetir. Antikolinergik etkisi nedeniyle astmatik hastalarda tercih edilebilir. Sekresyonları orta derecede azaltır.¹³⁰

6.4. Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonlarına Etkileri:

Karaciğer üzerine doğrudan yan etkisi yoktur, fakat karaciğer yetmezliğinde farmokinetiği değişmektedir. Morfine göre daha az oranda idrar retansiyonu yapar. Petidinin klinik farmakolojisi böbrek yetmezliği olanlarda önemli oranda değişir. Aktif metabolitleri renal ekskresyona bağımlıdır. Renal yetmezlikli hastalarda normeperidin birikimine sekonder SSS toksisitesi gelişir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda bile 1500 mg/gün'ün üzerindeki dozlarda kullanılmamalıdır.¹²⁷

6.5. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:

Petidin SSS eksitasyonuna (tremor, kas çekilmeleri ve nöbet benzeri davranışlar) neden olabilir. Bu etkiden sorumlu olan N-demetilasyon ile meydana gelen baş metabolit normeperidindir. Petidinden 2 kat daha fazla SSS eksitasyonlarına ve konvülsiyonlara neden olmaktadır. Naloksan uygulanmasıyla petidinin bu istenmeyen etkilerinden kaçınılabılır¹³¹. Özellikle yüksek dozlarda ve kronik kullanımda bu

etkilerin oluşması kolaylaşmaktadır. Bu nedenle epilepsi öyküsü olanlarda kullanımı sakıncalıdır. Naloksan, petidinin aşırı dozuna bağlı konvülsiyonları alevlendirebilir. MAO inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında şiddetli solunum depresyonu ya da ekzitasyon, deliryum, hiperpreksi ve konvülsiyon gibi SSS stimülasyon belirtilerine yol açabilir.¹³²

6.6. Metabolizma ve Eliminasyon:

Karaciğerde meperidik aside hidrolize olurken aynı zamanda N-demetilasyonla normeperidine dönüşür. Normeperidin ise aside hidrolize edilir. Sirozlu hastalarda, petidin ile normeperidinin biyoyararlanımı %80 gibi yüksek oranlara ulaşarak yarı ömrü uzar. Petidinin %5'i ise değişmeden idrarla atılır. İdrarla atılımı lineer pH'a bağlıdır. Normal pH'da idrarla atılan oranı %1 iken, asidik idrarla atılan oran %4'e çıkar. Gebe neonatal ve oral kontraseptif kullananlarda ilacın değişmeden atılan miktarı artmaktadır.¹²⁷

6.7. Yan Etkileri:

Ortostatik hipotansiyona bağlı baş dönmesi ve terleme sık olarak ortaya çıkan yan etkilerdir. Ağız kuruluğu, tolerans ve ilaç bağımlılığı yapabilir. Özellikle anestezi indüksiyonu sırasında taşikardi, hipotansiyon, ürtiker gibi yan etkiler sıklıkla meydana gelir.⁶¹ Petidine tolerans gelişimi morfine göre daha yavaştır. SSS stimülasyon belirtilerine yol açabileceği için MAO inhibitörü alanlarda ilaç kesildikten 2 hafta sonrasına kadar petidin kullanılmamalıdır. Karaciğer hastalığı, koma, MAO inhibitörü kullananlarda ya da aşırı dozun semptomları varlığında %5'lik 500 ml dekstroz içinde 10 gr arjinin HCL'in 30 dakika infüzyonu ile idrar asidik hale getirilmelidir.¹²⁶

7. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ:

Hasta Kontrollü Analjezi (HKA), kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı kapalı devre ağrı kontrol sistemidir. Önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, önceden programlanan dozda, hastanın bir düğmeye basmasıyla verilmesini sağlayan, özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon şeklindeki bir yöntemdir.

Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile intravenöz, transdermal, intramusküler, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde çocukların da yararlanabildiği bir yöntem olarak, başarı ile kullanılmaktadır. Bir seruma hazırlanan analjezik solüsyon cihaza ait infüzyon seti aracılığıyla hastaya verilmektedir. Cihazların hasta tarafından kullanılan kumanda düğmesi vardır. Ağrıdan rahatsızlık duyduğu zaman hasta bu düğmeye basmakta, cihaz önceden ilgili hekim tarafından programlanan miktardaki ilacı, hastaya kullanmakta olduğu yoldan vermektedir. Cihazlar olası komplikasyonlardan korunmak için, ilk dozun maksimum etkisi başlamadan ikinci dozun verilmesini, doz limitinin aşılmasını ve hava embolisini önleyen mekanizmalar ile donatılmıştır.¹³³ Postoperatif dönemde hastadan hastaya görülen farklılıkları ortadan kaldırabilmek için programlanabilir ve hastanın bizzat kendisinin kontrolünde olan bu sistemlerin, hastanın anksiyetesini de azaltıcı rol oynadığı bilinen bir gerçektir.

HKA metodunda hastaya analjezisinin kontrolünü vermek sağlık personelinin sorumluluğunu azaltmaz.

7.1. HKA'nın Avantajları

—Hastaların bireysel farklılıklarından doğan her şiddetteki ağrıda hızlı bir kontrol sağlar.

—Dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak sağlar.

—İlacın plazma konsantrasyonu sürekli dir.

—Ağrılı İM enjeksiyon gereksinimini kaldırır.

—Hemşireye olan gereksinimi azaltır.

—İM yola göre daha az ilaç gereksinimi duyulur.

—Kullanılan ilacın avantajlarını devam ettirir.

—Erken mobilizasyon, fizyoterapiye uyum ve hastanede kalma süresinde kısaltmaya, postoperatif komplikasyonların azalmasına neden olur.

—Hastalar sistemi kolayca öğrenmekte ve severek kullanmaktadır.

7.2. HKA ‘nin Dezavantajları:

—HKA pompa maliyet fiyatları yüksektir. Mümkün olduğunca iyi korunup uzun süre kullanılabilirdir.

—Kullanılan ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmaz.

—Diğerleri gibi akut ağrılı hastalarda solunum ve dolaşım için iyi bir monitörizasyon gerekir (apne monitörü, puls oksimetri gibi). Bunlar yoksa nabız, tansiyon, solunum sayısı ve sedasyon derecesinin hemşire tarafından çok iyi izlenmesi gerekir.

—Özellikle sürekli infüzyon modunda, opioidlere çok çabuk tolerans gelişmektedir.

—Hekim, hasta ya da mekanik kaynaklı bütün sorunlar, tedavide kesinti ve başarısızlık nedeni olur.

—İnvaziv yolla ve uzun süre uygulandığında vücuda giriş yeri enfeksiyon kapısı olabilir.

—Yetişmiş ve deneyimli elemanlarla uygulanabilir.

—Özel set gerektirir.

—Kısa etki süreli bir ajan verilirse özellikle ilk saatlerde istek sayısının fazla olması gerekir.

—HKA cihazlarının elektrostatik deşarj yapan ve elektromanyetik ışın yayan cihazlardan uzak tutulması gereklidir.

—Zaman içinde kalibrasyon gerekir.

—Hasta uykuda olduğu dönemlerde HKA modundaki kullanımda ilaç alamaz ve ağrı ile uyanabilir.

—HKA için kullanılan analjezik ajan geçimsiz olduğu ajanlarla aynı yoldan verilmez.

Çalışmaların çoğunluğunu İV HKA oluşturmakla beraber İM, oral, rektal, subkutan, sublingual, nazal, transbukkal, epidural, intratekal yollarla da yapılabilir.^{77,134,135,136}

7.3. İntravenöz HKA: HKA uygulamalarında en çok tercih edilen ve iyi araştırılmış bir yöntemdir. İlacın taşınması diğer yollardan hızlı olmakta fakat risk de taşımaktadır. Uygun bir venöz yol sağlanmalıdır. İV HKA kanülünde oluşacak bir bükülme, verilen ajanın infüzyon setine geri dönmesine neden olur. Kanülün düzeltilip, temizlenmesi sonuçları etkileyebilir.

İntravenöz yolun en önemli özelliği, ilacın sistemik sirkülasyona tam olarak geçmesi nedeni ile tam bir kontrol sağlamasıdır. Bu yöntemde amaç Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyonu: MEAK'a eşit plazma konsantrasyonu sağlamaktır. Her hastada MEAK'ın farklı olması nedeni ile bireysel analjezik ajan sensitivitesinin saptanmasında kullanılacak geçerli bir doz rejimi belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle de İV bolus veya sürekli İV infüzyon yöntemlerinin HKA ile sağlanmasında plazma ilaç konsantrasyonunu belirleyen hastanın kendisidir.

İV HKA ve tek doz epidural opioid arasındaki ilk karşılaştırmayı 1988 yılında Eisenach ve Harrison yapmıştır. Epidural opioid uygulaması daha iyi analjezi sağlamış, ancak olgular İV HKA'yi tercih etmişlerdir. Bu bulgu İV HKA kullanan hastaların daha az yan etkiye maruz kalmalarına bağlanmıştır. Hastanın analjezik ilacı kendi kendine verebilme olanağı, anksiyetesini azaltıp kontrolünü arttırmaktadır. Diğer bir faktör de İV HKA'nin daha fazla sedasyon sağlamasıdır.

8. Vizüel Analog Skala (VAS):

Son derece basit, etkin ve tekrarlanabilen bir ölçüm yöntemidir. VAS, horizontal veya vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin iki ucunda subjektif kategorinin iki uç arasında tamamlayıcı kelimesi bulunur. "ağrı yok" ve "olabilecek en kötü ağrı". Hastaya bu çizgi üzerinde ağrının şiddetine uyan yere bir

işaret koyması söylenebilir. Bir cetvel ile ölçülerek sayısal indeks elde edilir. Güvenilir veriler elde edilmesi için uç noktaların hastaya iyice açıklanması gerekir.¹³³

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik kurul izni ve hasta onayı alındıktan sonra genel anestezi altında elektif laparoskopik kolesistektomi planlanan ASA (American Society of Anesthesiologist) I-II risk grubunda, yaşları 25–65 arasında

olan toplam 60 hasta alındı. Çalışmamız prospektif ve kontrollü olarak planlandı. Çalışma ilaçlarını hazırlayan ve anestezi uygulayan doktorlar ayrı kişilerdi. Lokal anesteziye ve opioidlere karşı alerjisi olanlar, morbid obez olanlar (vücut kitle indeksi > 30), ileri derecede kardiyovasküler, respiratuar, renal, hematolojik veya hepatik hastalığı olanlar, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olanlar, kooperasyon güçlüğü olanlar, kronik ağrı sendromu olanlar, alkol ve ilaç bağımlıları, hamileler çalışma dışı bırakıldı.

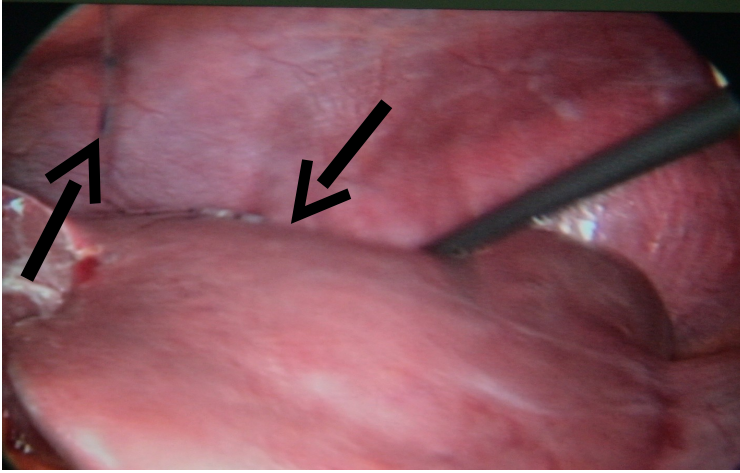
Operasyondan önceki gece hastalarla görüşülerek Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) cihazını nasıl kullanacakları ve Vizüel Analog Skala (VAS= ağrı şiddetinin tayini için 0 ile 10 arası numaralanmış ağrı skorlama sistemi) hakkında bilgi verildi. Tüm hastalar saat 22⁰⁰' de oral 10 mg diazepam, 40 mg famotidin ile premedike edildi. Ameliyat odasına alınan hastalara; elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetri ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), end tidal karbondioksit (ETCO₂) ve noninvaziv arter basıncı monitörizasyonları uygulandı. Sıvı idamesinin sağlanması ve ilaçların verilmesi için tüm hastalara bir adet 18 G iv kanül ile damar yolu açıldı ve 5–7 ml/kg/saat Ringer Laktat solüsyonu infüzyonu başlandı. Sıvı idamesi 5–7 ml/kg/saat Ringer Laktat solüsyonu infüzyonu ile kan kayıpları kaybedilen miktarın üç katı Ringer Laktat solüsyonu ile karşılandı. Hastaların preoperatif, induksiyon sonrası, entübasyon sonrası 1., 5., 10., 15., 30., 45. ve 60. dakikalarda ve ekstübasyon öncesi ve ekstübasyondan hemen sonra kalp atım hızı (KAH), ortalama kan basınçları (OKB) kayıt edildi. Anestezi induksiyonu için 1 µg/kg iv fentanil verildikten sonra, 2–2,5 mg/kg iv propofol, kas gevşemesi için 0,1 mg/kg iv vekuronyum kullanıldı. Anestezi idamesinde %50 O₂ ve hava karışımı ile %1–2 konsantrasyonda sevofluran uygulandı. Entübasyondan hemen sonra analjezik olarak remifentanil infüzyon 0,05 µg/kg/dk dozda başlandı ve hemodinamiye göre doz titre edildi. Hemodinamik parametrelerde başlangıç değerine göre %20 azalma durumunda doz azaltılırken, %20 artma durumunda ise doz artırıldı ve operasyon sonlanırken cilt altı sütürasyonu başladığında

remifentanil infüzyonu kesildi. Spontan solunum hareketi başlayınca kas gevşeticinin etkisi neostigmin 0,04 mg/kg, atropin 0,02 mg/kg ile geri döndürüldü.

Hastalara direkt laparoskopik kontrol altında sağ orta trokardan bir adet kateter (Perifix B/Braun Melsungen AG) cerrah tarafından subdiyafragmatik bölgeye, karaciğer ile diyafragma arasına yerleştirildi ve tespit edildi (Şekil-5).

Hastalara ekstübasyon işleminden önce anestezi ajanları sonlandırıldıktan sonra 0,5 mg/kg iv petidin yapıldı.

Hastalara safra kesesinin çıkarılmasından ve cerrahi aspirasyon işlemi bitirildikten sonra yerleştirilen kateterden toplam 100 ml lokal anestezi veya serum fizyolojik (bunun 20 ml'si intraperitoneal olarak kateterden bolus enjeksiyon, 80 ml'si de postoperatif 6 saatte bir 20 ml olarak) kateter yoluyla subdiyafragmatik alana verildi ve 24. saatin sonunda kateter çekildi. Cerrahi insizyon alanlarına lokal anestezi ilaç uygulanmadı.



Şekil 5: Subdiyafragmatik alana yerleştirilmiş kateter görüntüsü

Hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı.

Birinci gruba %0.125 lik levobupivakain (chirocaine 5mg/ml 10 ml ampul Abbott) (Grup L) toplam 100 ml, 20 ml lik bölünmüş dozlar halinde 6 saat ara ile kateterden bolus enjeksiyon,

İkinci gruba %0.125 lik bupivakain (marcaine %0.5 20ml lik flakon 5mg/ml AstraZeneca) (Grup B) toplam 100 ml, 20 ml lik bölünmüş dozlar halinde 6 saat ara ile kateterden bolus enjeksiyon,

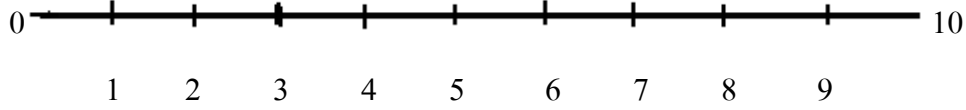
Üçüncü gruba %0.9 luk izotonik sodyum klorür solüsyonu (Grup K = Kontrol grubu) toplam 100 ml, 20 ml lik bölünmüş dozlar halinde 6 saat ara ile kateterden bolus enjeksiyon uygulandı.

Hastalar ekstübasyon sonrası derlenme odasına alındı. Derlenme odasına geliş saati 0 olarak kabul edildi ve ilk VAS değerlendirmesi yapıldı. 30 dk sonra 2. ve bir saat sonra 3.VAS değerlendirildi. Hastalar derlenme odasında 1 saat takip edildikten sonra Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi ile skor ≥ 9 olunca servise gönderildiler. Hastalar servise gönderildikten sonra 2.,4., 6., 12., 24., 36. ve 48.saat VAS değerleri kayıt edildi. Hasta taburcu edildi ise 36. ve 48. saat VAS değeri telefon ile soruldu. Hastalardan ağrı lokalizasyonunu, yara yeri, batın içi veya omuz ağrısı şeklinde tanımlamaları istendi. Bu konuda hastalara önceden bilgi verildi. Hastaların ilk analjezi ihtiyacı olana kadar geçen süreleri ve 24 saat için toplam kullanılan analjezik miktarları kayıt edildi. Yapılan cerrahi işlemdeki ve postoperatif ağrı kontrolündeki konfor ve memnuniyet, hem cerrah hem de hasta tarafından memnuniyet skalası üzerinden değerlendirildi ve kayıt edildi.

Postoperatif analjezi için hasta kontrollü analjezi yöntemi ile petidin (Gerot Pharmazeutika GmbH Amethgasse Viyana 100mg/2ml lik ampul) uygulandı. 100 cc SF içerisine 200 mg petidin eklendi ve 2 mg/cc olacak şekilde ayarlandıktan sonra bolus 5 cc (10 mg petidin), kilitli kalma süresi 20 dk ve 1 saatlik limit 30 mg olacak şekilde ayarlandı. Yükleme dozu verilmedi. Hastaların postoperatif HKA cihazı (Eczacıbaşı-Baxter AP II) ile 0., 10., 30., 60. dakikalarda ve 2.,4., 6., 12., 24. saatlerde ilaç enjeksiyon miktarları kayıt edildi. Postoperatif erken dönemde derlenme odasında $VAS \geq 4$ olursa ilave doz 10 mg lık bölünmüş dozlar halinde petidin iv yapıldı ve bunlar kayıt edildi. Postoperatif serviste ek analjezik ihtiyacı olursa ($VAS \geq 4$) hastaya NSAID (75mg Diklofenak Sodyum) im yapıldı. Hastanın postoperatif bulantı ve kusması olursa

dört aşamalı verbal deskriptif skala ile değerlendirildi ve $VDS \geq 2$ ise metaklopramid 10 mg iv yapıldı. Hastanın takibinde bradikardisi olunca (KAH 45 in altında olursa) atropin 0.5 mg iv puşe yapıldı. Bulantı, kusma, baş ağrısı, alerjik reaksiyonlar, kulak çınlaması, ağızda metalik tat, hipertansiyon, taşikardi ve bradikardi gibi komplikasyonlar kayıt edildi. Rutin çalışma protokolü esnasında beklenmeyen hemodinamik değişiklikler, hastanın istememesi durumunda ya da beklenmeyen bir yan etki ile karşılaşıldığında çalışmaya son verildi. Laparoskopik olarak başlanıp operasyon sırasında oluşan herhangi bir cerrahi komplikasyon nedeniyle açık cerrahiye geçilen vakalar ile cerrahi sahaya dren konulan vakalar çalışma dışı bırakıldı. Araştırmadan çıkarılanlar 24 saat serviste takip edildiler.

Şekil 6:
Görsel ağrı skalası (Vizüel analog skala) (VAS):



0-Ağrı yok

1-2-Hafif rahatsızlık

3-Hafif ağrı

4 -5-Orta şiddette

6-7-Şiddetli

8-9-Çok şiddetli

10-Tedaviye dirençli

Tablo: II
Memnuniyet Skalası

Tatminsiz	1
Tatminkâr	2
Çok memnun	3

Tablo: III

Dört Aşamalı Verbal Deskriptif Skala

Hiç yok	0
Hafif bulantı	1
Orta derecede bulantı	2
Sık kusma	3
Şiddetli kusma	4

Tablo:IV

Modifiye Aldrete Derlenme Skorlama Sistemi

Aktivite	Dört ekstremitte	2
	İki ekstremitte	1
	Hareket yok	0
Solunum	Solunum derin ve öksürük refleksi var	2
	Dispne, yüzeysel solunum	1
	Apne	0
Dolaşım	Kan basıncı preoperatif değerlere göre ± 20 mmHg farklı	2
	Kan basıncı preoperatif değerlere göre $\pm 20-50$ mmHg farklı	1
	Fark 50 mmHg dan fazla	0
Bilinç	Tam uyanık	2
	Seslenmekle cevap var	1
	Cevap yok	0
Saturasyon	>% 92	2
	Oksijen ile > % 90	1
	Oksijen ile < % 90	0

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 13.0” programı kullanılarak yapıldı. Ölçümle elde edilen veriler Ortalama \pm SS (standart sapma) olarak ifade edildi. Verilerin normal

dağılım gösterip göstermediği araştırıldı. Parametrik koşullar sağlanamadığından nonparametrik test uygulandı. 3 Grup olduğundan Kruskal Wallis testi uygulandı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark çıkanlarda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Çok gözlü düzenlerde Ki-kare testi uygulandı. Pearson Ki-kare testine bakıldı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi. Grup içi karşılaştırmalarda normal dağılıma uyanlara tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi, normal dağılıma uymayanlara Friedman testi uygulandı. $P<0.05$ anlamlı kabul edildi. İkili karşılaştırmalarda ise Wilcoxon testi yapıldı. $P<0.01$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında demografik veriler, ASA risk sınıflaması, anestezi süresi ve cerrahi süre açısından fark yoktu ($p > 0.05$).

(Tablo – V).

Tablo V: Grupların demografik özellikleri, ASA risk sınıflaması, anestezi ve cerrahi süreleri (ort ± SS).

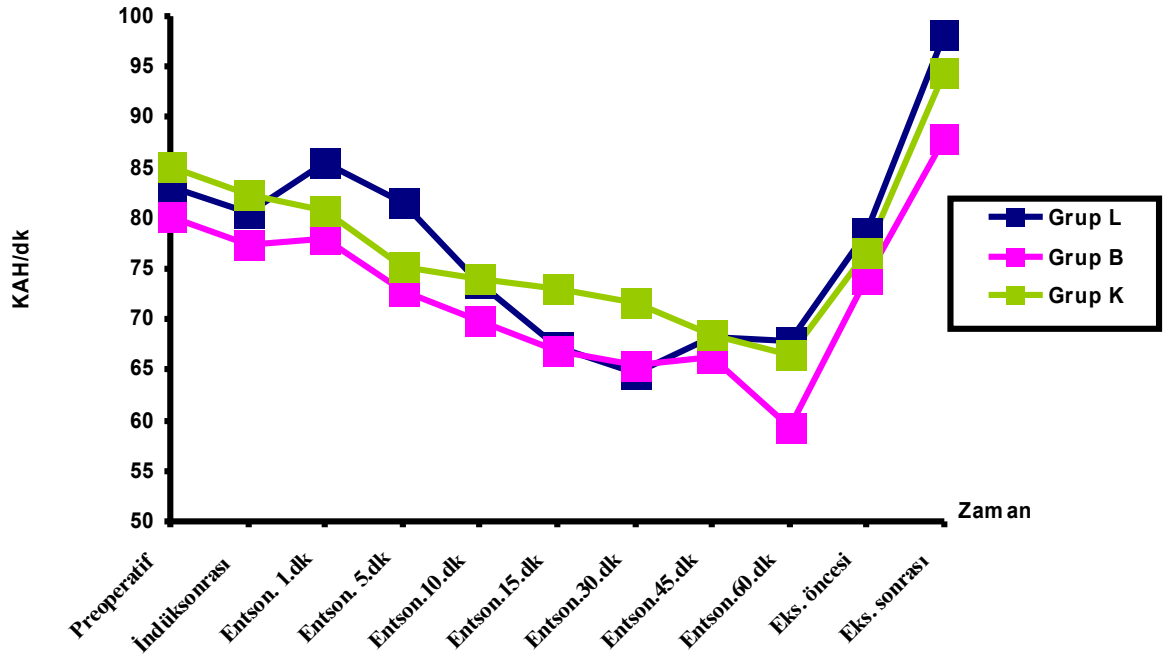
	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
Yaş (yıl)	49.9 ± 8.1	50.7 ± 9.8	55.9 ± 8.1
Cinsiyet (K/E)	17/3	14/6	14/6
Vücut ağırlığı (kg)	71.1 ± 8.7	77.8 ± 13.5	78.3 ± 10.7
Boy (cm)	162.7 ± 6.8	165.3 ± 8.9	164.1 ± 6.1
ASA (I/II)	6/14	8/12	2/18
Anestezi süresi (dk)	86.3 ± 28.5	68.5 ± 33.6	88.7 ± 27.7
Cerrahi süre (dk)	67.7 ± 26.8	53.6 ± 32.1	70.5 ± 28.3

Gruplar arasında preoperatif ve intraoperatif kalp atım hızı değerleri (KAH) arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Grup içi değerlendirmelerde Grup L'de, preoperatif KAH değerleri ile entübasyon sonrası 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk ve ekstübasyon sonrası değerler arasında, Grup B'de 5.dk, 10.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk ve Grup K'de 5.dk, 10.dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk, 60.dk ve ekstübasyon sonrası değerler arasında fark bulundu ($p < 0.01$). (Tablo – VI, Şekil–7).

Tablo VI: Grupların preoperatif ve intraoperatif KAH değerleri (ort ± SS).

KAH/dk	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	83.2 ± 16.5	80.2 ± 12.2	85.1 ± 20.6
İndüksiyon sonrası	80.5 ± 10.5	77.3 ± 10.0	82.3 ± 14.5
Entübasyon sonrası 1.dk	85.5 ± 14.6	78.0 ± 10.2	80.7 ± 19.4
Entübasyon sonrası 5.dk	81.5 ± 18.7	72.8 ± 14.4*	75.2 ± 15.2*
Entübasyon sonrası 10.dk	73.7 ± 12.1	69.9 ± 13.7*	74.0 ± 15.6*
Entübasyon sonrası 15.dk	67.3 ± 14.2*	66.8 ± 12.3*	73.0 ± 13.4*
Entübasyon sonrası 30.dk	64.7 ± 11.6*	65.4 ± 9.9*	71.7 ± 12.3*
Entübasyon sonrası 45.dk	68.3 ± 10.4*	66.2 ± 16.5*	68.4 ± 10.4*
Entübasyon sonrası 60.dk	67.8 ± 9.8*	59.4 ± 6.2*	66.5 ± 10.9*
Ekstübasyon öncesi	78.5 ± 14.7	74.1 ± 11.8	76.6 ± 15.2
Ekstübasyon sonrası	98.3 ± 13.7*	87.9 ± 13.7	94.4 ± 14.6*

* : p < 0.01 (Preoperatif değerlere göre)



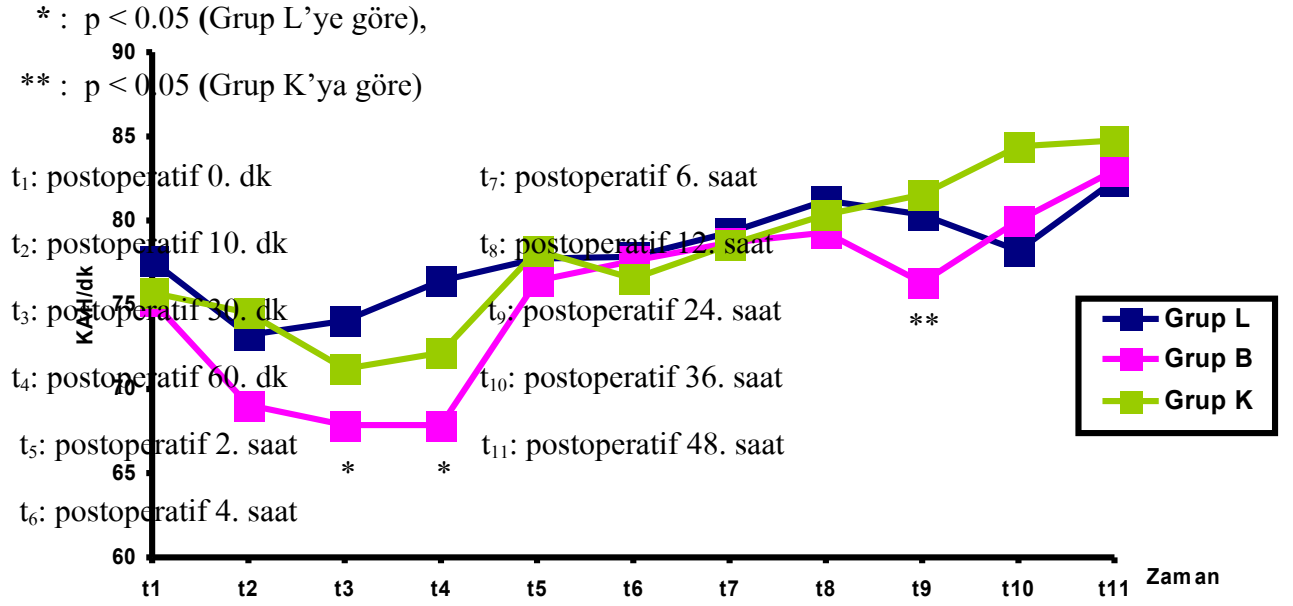
Şekil 7: Grupların preoperatif ve intraoperatif KAH değerleri

Postoperatif kalp atım hızları (KAH) karşılaştırıldığında, postoperatif 30.dk ve 60.dk'da Grup B' de Grup L'ye göre ve 24. saatte Grup B'de Grup K 'ye göre düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup içi karşılaştırıldığında tüm gruplarda postoperatif KAH arasında fark yoktu ($p > 0.05$). (Tablo – VII, Şekil–8).

Tablo VII: Grupların postoperatif KAH değerleri (ort \pm SS).

KAH/dk	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
t₁	77.6 \pm 14.1	75.2 \pm 12.7	75.7 \pm 15.8
t₂	73.2 \pm 10.1	69.0 \pm 9.9	74.5 \pm 13.2
t₃	74.0 \pm 10.2	67.9 \pm 8.0	71.2 \pm 12.3
t₄	76.4 \pm 13.3	67.9 \pm 7.7*	72.1 \pm 11.4
t₅	77.7 \pm 6.3	76.4 \pm 6.5*	78.2 \pm 8.1
t₆	77.9 \pm 5.8	77.6 \pm 5.5	76.5 \pm 6.3

t ₇	79.3 ± 7.2	78.7 ± 5.4	78.6 ± 4.8
t ₈	81.2 ± 7.2	79.3 ± 5.4	80.4 ± 6.6
t ₉	80.4 ± 8.0	76.3 ± 5.8**	81.6 ± 4.4
t ₁₀	78.2 ± 8.6	80.0 ± 6.5	84.4 ± 7.0
t ₁₁	82.4 ± 3.6	83.0 ± 9.3	84.8 ± 5.2



* : p < 0.05 (Grup L'ye göre),

** : p < 0.05 (Grup K'ya göre)

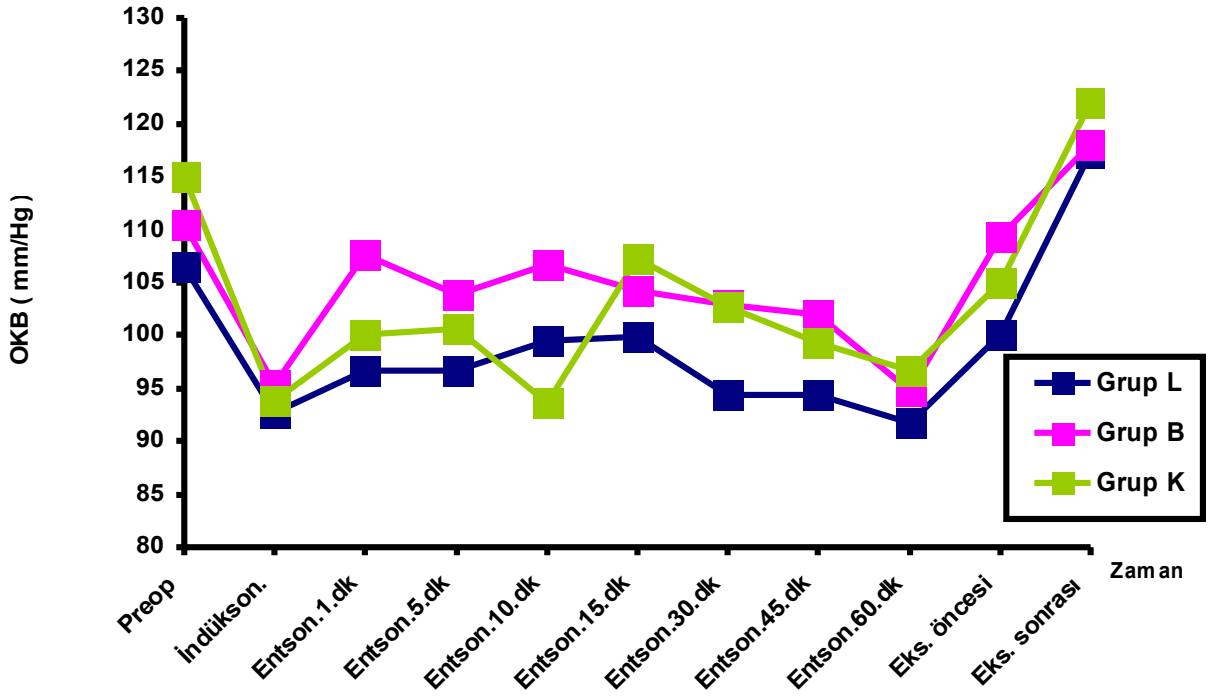
Şekil 8: Grupların postoperatif KAH değerleri

Grupların preoperatif ve intraoperatif ortalama kan basıncı (OKB) değerleri arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Grup içi değerlendirmelerde; Preoperatif OKB değerlerine göre, Grup L'de entübasyon sonrası 30.dk, Grup B'de indüksiyon sonrası, Grup K'de ise indüksiyon sonrası ve entübasyon sonrası 10.dk değerlerinde anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$). (Tablo – VIII, Şekil–9)

Tablo VIII: Grupların preoperatif ve intraoperatif OKB değerleri (ort \pm SS).

OKB (mmHg)	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
Preoperatif	106.5 \pm 15.0	110.4 \pm 12.8	115.0 \pm 23.4
İndük. sonrası	92.6 \pm 20.8	95.3 \pm 17.2*	93.8 \pm 14.4*
Entson.1.dk	96.7 \pm 13.6	107.7 \pm 23.0	100.1 \pm 21.0
Entson.5.dk	96.7 \pm 20.0	103.8 \pm 17.5	100.6 \pm 25.2
Entson.10.dk	99.6 \pm 18.1	106.7 \pm 18.5	93.7 \pm 24.5*
Entson.15.dk	99.9 \pm 14.5	104.2 \pm 21.6	107.2 \pm 21.4
Entson.30.dk	94.4 \pm 12.4*	102.9 \pm 13.0	102.8 \pm 14.7
Entson.45.dk	94.3 \pm 9.5	102.0 \pm 20.9	99.4 \pm 17.5
Entson.60.dk	91.7 \pm 12.5	94.8 \pm 11.8	96.6 \pm 19.4
Eks. öncesi	100.1 \pm 18.2	109.4 \pm 15.2	105.0 \pm 16.4
Eks. sonrası	117.3 \pm 13.3	118.0 \pm 16.0	122.1 \pm 19.9

* : $p < 0.01$ (Preoperatif değerlere göre)



Şekil 9: Grupların preoperatif ve intraoperatif OKB değerleri

Postoperatif OKB karşılaştırıldığında, 30.dk, 4.saat ve 36.saatte Grup L’de Grup K’ya göre, 24.saatte ise Grup B’de Grup K’ya göre OKB düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup içi karşılaştırmalarda ise, grup L’de 2.saat, 4.saat, 6.saat, 12.saat ve 24.saat OKB değerleri 0.dk, 10.dk, 30.dk ve 60.dk OKB değerlerine göre, 36.saat değeri ise 0.dk ve 10.dk değerlerine göre daha düşüktü ($p < 0.01$). Grup B’de 2.saat, 4.saat, 6.saat, 12.saat ve 24.saat OKB değerleri 0.dk, 10.dk, 30.dk ve 60.dk değerlerine göre düşük bulundu ($p < 0.01$). Grup K’de ise 2.saat, 4.saat, 6.saat, 12.saat, 24.saat OKB değerleri 0.dk, 10.dk, 30.dk ve 60.dk değerlerine göre, 36.saat değeri ise 0.dk değerine göre düşük bulundu ($p < 0.01$). (Tablo-IX, Şekil-10)

Tablo IX: Grup içi postoperatif OKB değerleri (ort ± SS).

OKB (mmHg)	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
t₁	108.0 ± 15.5	117.0 ± 21.6	116.0 ± 19.3
t₂	109.9 ± 13.4	115.0 ± 13.3	116.2 ± 17.8
t₃	103.7 ± 17.5	114.3 ± 12.9	116.8 ± 16.5
t₄	104.7 ± 12.5	112.4 ± 13.6	113.7 ± 16.1
t₅	89.6 ± 11.1*	88.6 ± 10.8*	92.0 ± 9.4*
t₆	86.8 ± 10.7*	91.3 ± 7.9*	94.6 ± 7.6*
t₇	89.1 ± 6.9*	90.8 ± 9.3*	95.3 ± 8.8*
t₈	88.3 ± 8.8*	87.4 ± 9.3*	93.7 ± 7.3*
t₉	86.8 ± 9.0*	84.3 ± 8.6 *	92.2 ± 9.4*
t₁₀	84.1 ± 9.1**	86.3 ± 6.4	94.2 ± 8.9#
t₁₁	87.0 ± 5.5	86.3 ± 4.3	92.8 ± 6.4

* : p < 0.01 (t₁, t₂, t₃, t₄'e göre).

** : p < 0.01 (t₁, t₂'ye göre).

: p < 0.01 (t₁'e göre).

t₁: postoperatif 0. dk

t₇: postoperatif 6. saat

t₂: postoperatif 10. dk

t₈: postoperatif 12. saat

t₃: postoperatif 30. dk

t₉: postoperatif 24. saat

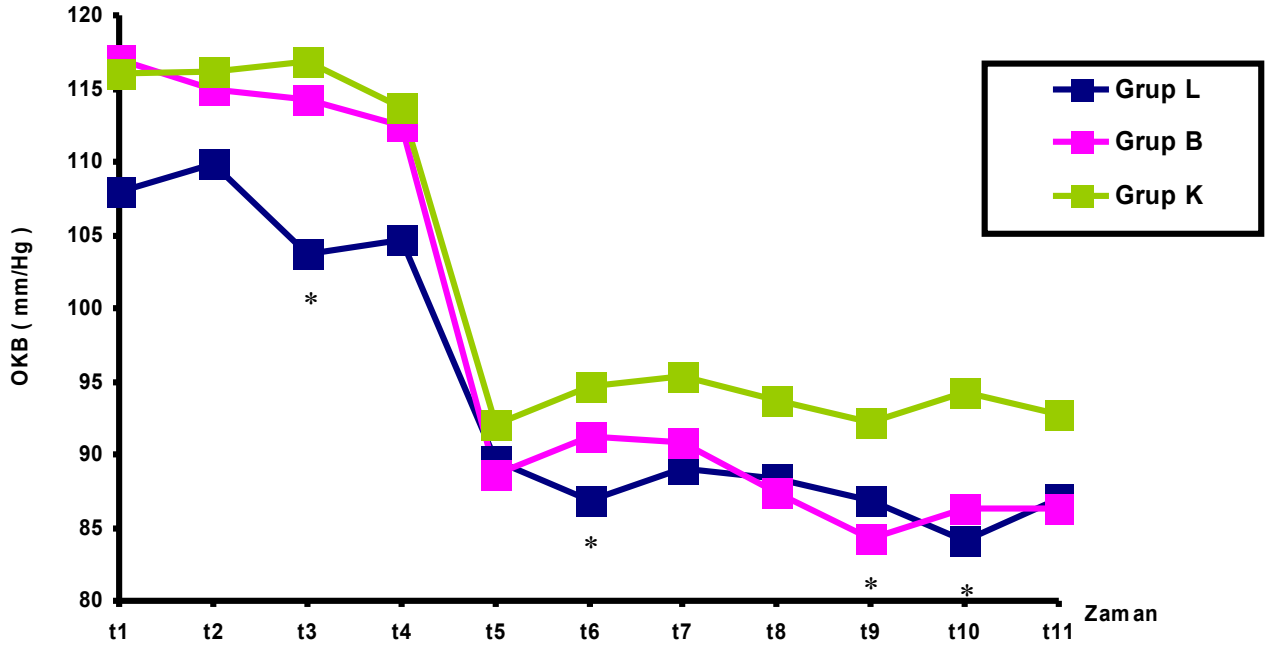
t₄: postoperatif 60. dk

t₁₀: postoperatif 36. saat

t₅: postoperatif 2. saat

t₁₁: postoperatif 48. saat

t₆: postoperatif 4. saat



* : $p < 0.05$ (Grup K'ya göre)

Şekil 10: Grupların postoperatif OKB değerleri (ort ± SS).

t ₁ : postoperatif 0. dk	t ₇ : postoperatif 6. saat
t ₂ : postoperatif 10. dk	t ₈ : postoperatif 12. saat
t ₃ : postoperatif 30. dk	t ₉ : postoperatif 24. saat
t ₄ : postoperatif 60. dk	t ₁₀ : postoperatif 36. saat
t ₅ : postoperatif 2. saat	t ₁₁ : postoperatif 48. saat
t ₆ : postoperatif 4. saat	

Gruplar arasında postoperatif bulantı ve kusma görülen hasta sayıları açısından fark yoktu ($p > 0.05$). (Tablo-X)

Tablo X: Gruplara göre postoperatif bulantı ve antiemetik kullanım sayıları (n)

	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
Bulantı ve kusma	6	5	8
Antiemetik	5	5	7

Vizüel Analog Skala (VAS) değerleri incelendiğinde;

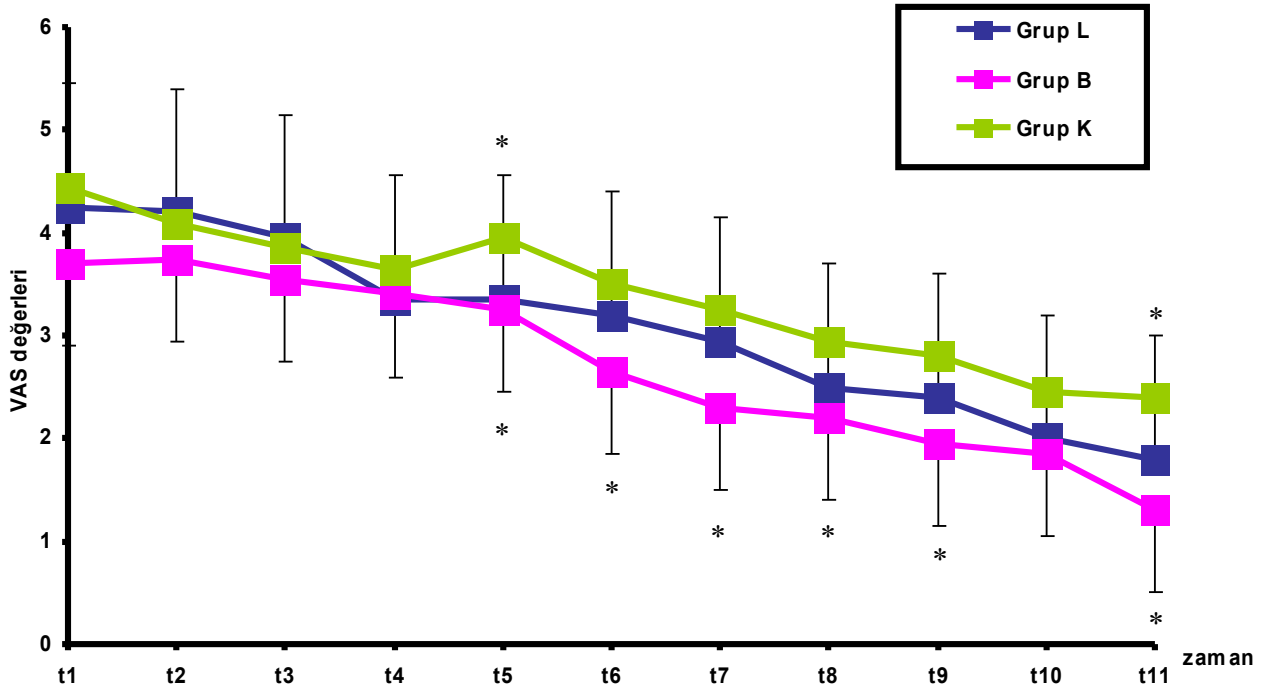
Postoperatif 2.saatte ve 48.saatte Grup L’de, 2.saat, 4.saat, 6.saat, 12.saat, 24.saat ve 48.saatte Grup B’de Grup K’ya göre Vizüel Analog Skala (VAS) değeri düşük bulundu ($p < 0.05$) Grup içi karşılaştırmalarda ise grup L'de 60.dk, 4.saat, 6.saat, 12.saat, 24.saat ve 48.saat VAS değerleri 0.dk, 10.dk ve 30.dk VAS değerlerine göre, yine 12.saat, 36.saat ve 48.saat VAS değerleri 60.dk, 2.saat ve 4.saat VAS değerlerine göre ve 24.saat VAS değeri ise 2.saat ve 4.saat VAS değerine göre, 36.saat ve 48.saat VAS değeri 6.saat VAS değerine göre düşük bulundu ($p < 0.01$). Grup B’de 6.saat, 12.saat, 24.saat, 36.saat ve 48.saat VAS değerleri 0.dk, 10.dk ve 2.saat VAS değerlerine göre, 4.saat VAS değeri 0.dk ve 10.dk VAS değerine göre, 6.saat, 24.saat, 36.saat ve 48.saat VAS değerleri 60.dk VAS değerine göre, 48.saat VAS değeri 4.saat, 6.saat, 12.saat ve 24.saat VAS değerlerine göre, 24.saat VAS değeri ise 4.saat VAS değerine göre düşük bulundu ($p < 0.01$). Grup K'de ise 36.saat ve 48.saat VAS değerleri 6.saat, 4.saat, 2.saat, 60.dk, 30.dk, 10.dk ve 0.dk VAS değerlerine göre, 12.saat ve 24.saat VAS değerleri 2.saat, 60.dk, 30.dk, 10.dk ve 0.dk VAS değerlerine göre, 6.saat VAS değeri 2.saat, 10.dk ve 0.dk VAS değerlerine göre, 4.saat VAS değeri 2.saat ve 0.dk VAS değerine göre, 30.dk VAS değeri 10.dk ve 0.dk VAS değerine göre, 60.dk ve 10.dk VAS değeri ise 0.dk VAS değerine göre düşük bulundu ($p < 0.01$). (Tablo – XI, Şekil-11).

Tablo XI: Gruplara göre postoperatif VAS değerleri (ort \pm SS).

	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
t₁	4.25 ± 1.74	3.70 ± 1.66	4.45 ± 1.28
t₂	4.20 ± 1.36	3.75 ± 1.12	4.10 ± 1.21 α
t₃	3.95 ± 0.94	3.55 ± 1.14	3.85 ± 1.09 δ
t₄	3.35 ± 1.04*	3.40 ± 1.19	3.65 ± 1.04 α
t₅	3.35 ± 0.81	3.25 ± 0.79	3.95 ± 0.67
t₆	3.20 ± 0.61*	2.65 ± 0.81 δ	3.50 ± 0.61 φ
t₇	2.95 ± 0.89*	2.30 ± 0.73* $\#\Omega$	3.25 ± 0.79 Φ
t₈	2.50 ± 0.94* $\#\&$	2.20 ± 0.83 * Ω	2.95 ± 0.76* $\#\Omega$
t₉	2.40 ± 0.94* $\&$	1.95 ± 0.76 * $\#\&$	2.80 ± 0.83* $\#\Omega$
t₁₀	2.00 ± 0.86 $\#\&\pi$	1.85 ± 0.93* $\#\Omega$	2.45 ± 0.76* $\#\&\pi$
t₁₁	1.80 ± 0.89* $\#\ &\pi$	1.30 ± 0.47* $\#\& \pi\infty$	2.40 ± 0.60 * $\#\pi$

- * : p < 0.01 t₁, t₂, t₃'e göre φ : p < 0.01 t₁, t₅'e göre
: p < 0.01 t₄'e göre Φ : p < 0.01 t₁, t₂, t₅'e göre
& : p < 0.01 t₄, t₅, t₆'ya göre Ω : p < 0.01 t₅'e göre
 π : p < 0.01 t₇'ye göre ∞ : p < 0.01 t₈, t₉'a göre
 α : p < 0.01 t₁'e göre
 δ : p < 0.01 t₁, t₂'ye göre

t₁: postoperatif 0. dk, t₂: postoperatif 10. dk, t₃: postoperatif 30. dk,
t₄: postoperatif 60. dk, t₅: postoperatif 2. saat, t₆: postoperatif 4. saat
t₇: postoperatif 6. saat, t₈: postoperatif 12. saat, t₉: postoperatif 24. saat
t₁₀: postoperatif 36. saat, t₁₁: postoperatif 48. saat



* : $p < 0.05$ (Grup K'ya göre)

Şekil 11: Gruplara göre postoperatif VAS değerleri (ort ± SS).

t₁: postoperatif 0. dk

t₇: postoperatif 6. saat

t₂: postoperatif 10. dk

t₈: postoperatif 12. saat

t₃: postoperatif 30. dk

t₉: postoperatif 24. saat

t₄: postoperatif 60. dk

t₁₀: postoperatif 36. saat

t₅: postoperatif 2. saat

t₁₁: postoperatif 48. saat

t₆: postoperatif 4. saat

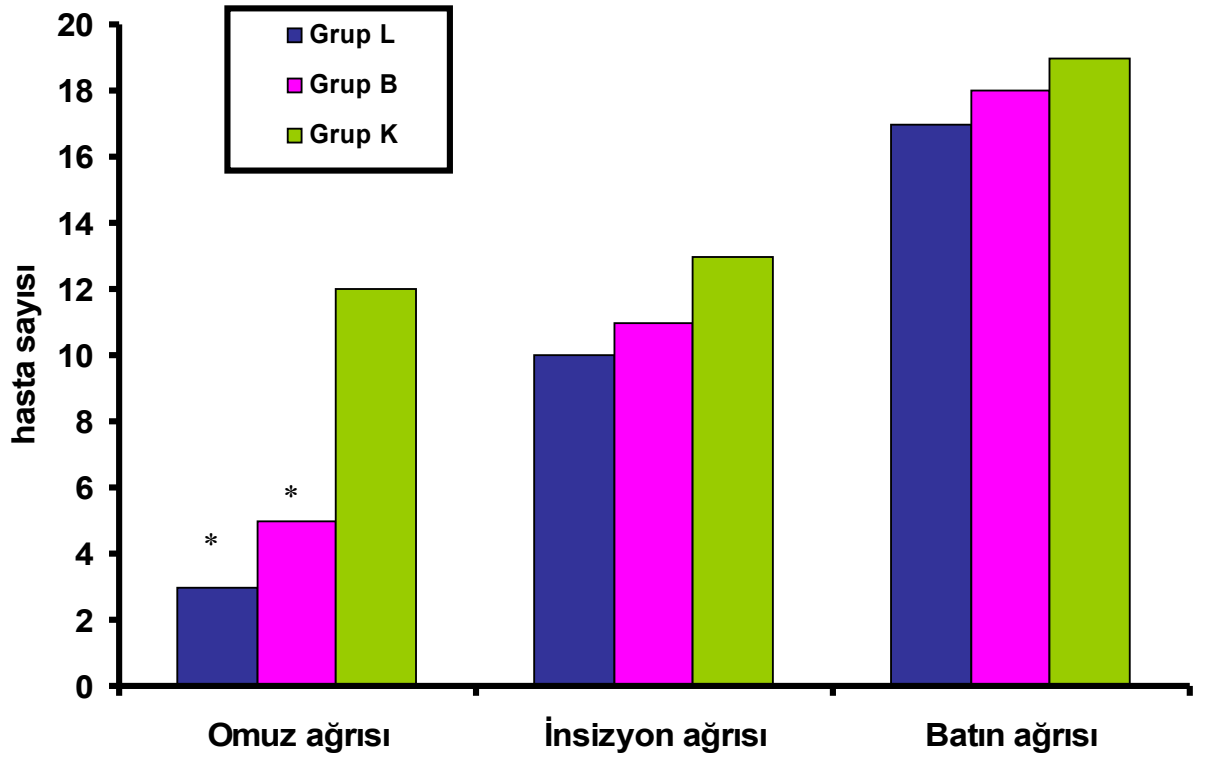
Gruplar arasında postoperatif omuz ağrısı görülen hasta sayıları karşılaştırıldığında Grup L ve Grup B'de Grup K'ya göre düşük olduğu bulundu ($p < 0.05$). İnsizyon ağrısı

ve batın ağrısı görülen hasta sayıları karşılaştırıldığında ise fark yoktu ($p>0.05$). (Tablo – XII, Şekil–12)

Tablo XII: Gruplara göre postoperatif omuz ağrısı, insizyon ağrısı ve batın ağrısı görülen hasta sayıları (n)

	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
Omuz ağrısı	3 *	5 *	12
İnsizyon ağrısı	10	11	13
Batın ağrısı	17	18	19

* : $p < 0.05$ (Grup K'ya göre)



* : $p < 0.05$ Grup K'ya göre

Şekil 12: Gruplara göre postoperatif omuz ağrısı, insizyon ağrısı ve batın ağrısı görülen hasta sayıları (n)

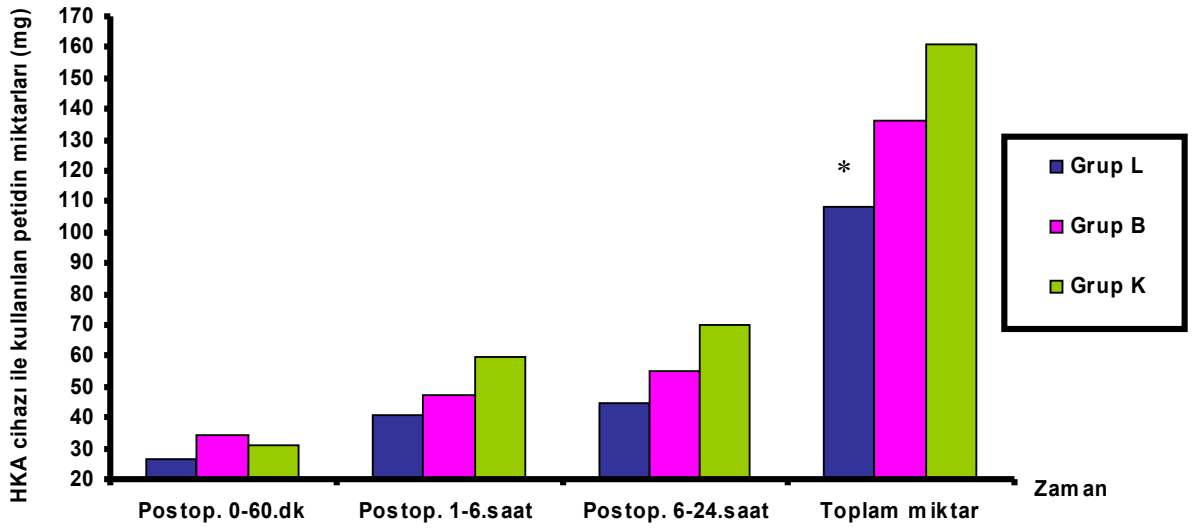
Postoperatif 24 saat toplam hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile verilen petidin miktarları Grup L'de Grup K'ya göre düşük bulundu ($p < 0.05$). Toplam verilen petidin

miktarları Grup L’de Grup B’ye göre de düşüktü, fakat istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo – XIII, Şekil–13).

Tablo XIII: Gruplara göre hastaların HKA cihazı ile postoperatif verilen petidin miktarları (mg) (ort ± SS).

	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
0–60.dk	26.5 ± 10.4	34.0 ± 17.3	31.0 ± 15.5
1–6.sa	41.0 ± 22.7	47.5 ± 24.9	59.5 ± 29.0
6–24.sa	44.5 ± 42.2	55.0 ± 44.8	70.0 ± 48.1
Toplam miktar (mg)	108.5 ± 57.3 *	136.5 ± 59.6	161.0 ± 81.2

* : $p < 0.05$ (Grup K’ya göre).



* : $p < 0.05$ (Grup K’ya göre).

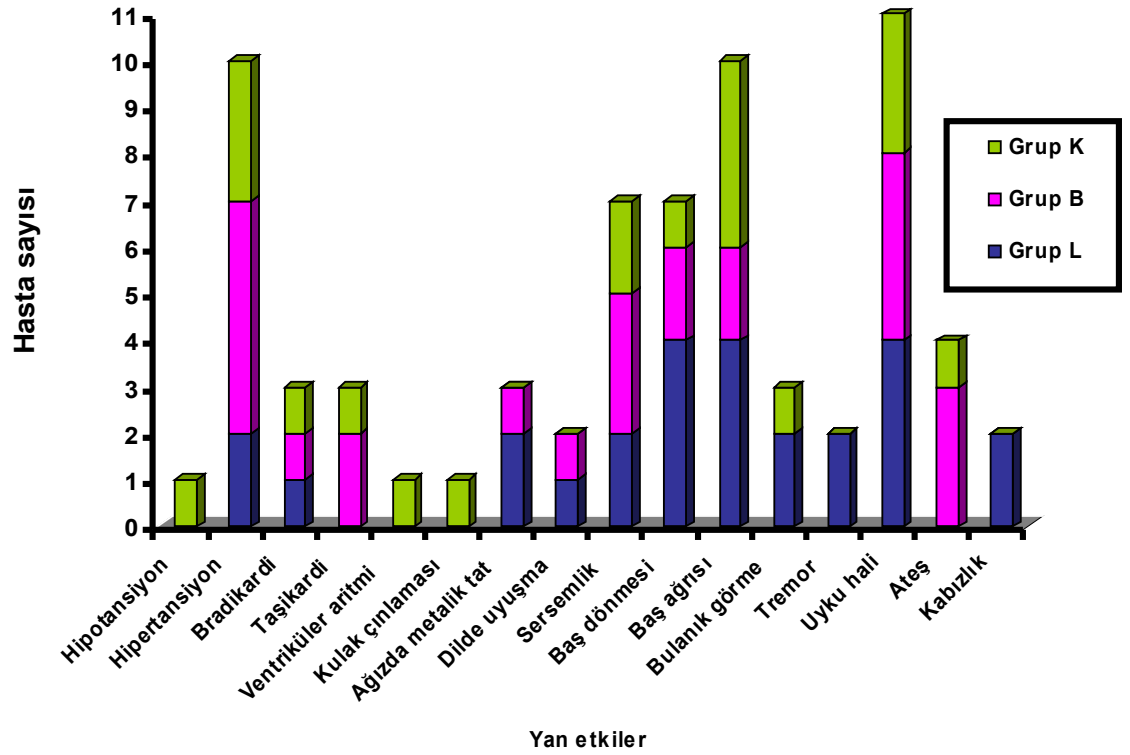
Şekil 13: Gruplara göre hastaların HKA cihazı ile postoperatif verilen petidin miktarları (mg).

Gruplara göre yan etki görülen hasta sayıları arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

(Tablo- XIV, Şekil- 14).

Tablo XIV: Yan etki görülen hasta sayılarının gruplara göre dağılımı

	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
Hipotansiyon	0	0	1
Hipertansiyon	2	5	3
Bradikardi	1	1	1
Taşikardi	0	2	1
Ventriküler aritmi	0	0	1
Kulak çınlaması	0	0	1
Ağızda metalik tat	2	1	0
Dilde uyuşma	1	1	0
Sersemlik	2	3	2
Baş dönmesi	4	2	1
Baş ağrısı	4	2	4
Bulanık görme	2	0	1
Tremor	2	0	0
Uyku hali	4	4	3
Ateş	0	3	1
Kabızlık	2	0	0



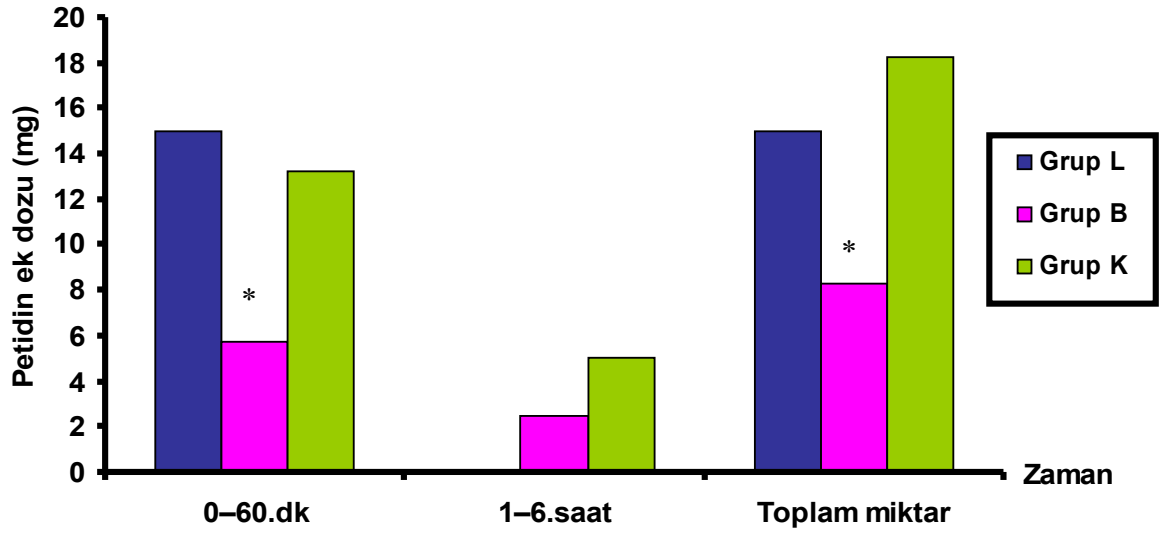
Şekil-14: Yan etki görülen hasta sayılarının gruplara göre dağılımı.

Gruplara göre, hastalara postoperatif uygulanan ek doz petidin miktarları karşılaştırıldığında; 0-60.dk'da ve toplam yapılan ek doz petidin miktarı Grup B'de Grup L ve Grup K'ya göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). (Tablo – XV, Şekil-15).

Tablo-XV: Gruplara göre ek doz petidin tüketim miktarları (ort ± SS).

Petidin ek dozu (mg)	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
0–60.dk	15.00 ± 12.77	5.75 ± 7.12*	13.25 ± 10.55
1–6.saat	0.00 ± 0.00	2.50 ± 11.18	5.00 ± 15.39
Toplam miktar	15.00 ± 12.77	8.25 ± 14.07*	18.25 ± 21.72

* : $p < 0.05$ (Grup K ve Grup L'ye göre).



* : $p < 0.05$ (Grup K ve Grup L'ye göre).

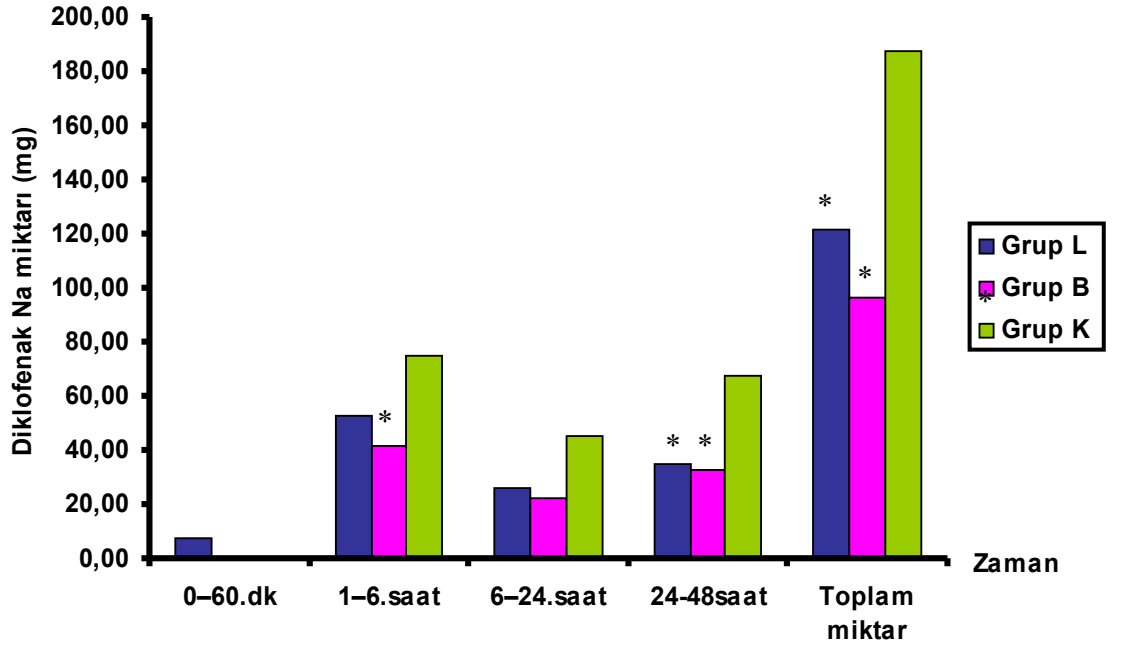
Şekil-15: Gruplara göre ek doz petidin tüketim miktarları.

Gruplara göre, hastalara postoperatif uygulanan diklofenak Na tüketim miktarları karşılaştırıldığında; 1-6.saatte Grup B'de, 24-48.saat ve toplam miktara göre Grup B ve Grup L'de Grup K'dan düşük bulundu ($p < 0.05$). (Tablo – XVI, Şekil-17).

Tablo-XVI: Gruplara göre diklofenak Na tüketim miktarları (ort ± SS).

Diklofenak Na dozu (mg)	Grup L (n=20)	Grup B (n=20)	Grup K (n=20)
0-60.dk	7.5 ± 23.08	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
1-6.saat	52.50 ± 42.84	41.25 ± 38.28*	75.00 ± 0.00
6-24.saat	26.25 ± 36.70	22.50 ± 35.26	45.00 ± 51.04
24-48saat	35.00 ± 43.22*	32.50 ± 37.25*	67.50 ± 40.64
Toplam miktar	121.25 ± 75.77*	96.25 ± 59.20 *	187.50 ± 67.62

* : $p < 0.05$ (Grup K'ya göre).



* : $p < 0.05$ (Grup K'ya göre).

Şekil-16: Gruplara göre diklofenak Na tüketim miktarları.

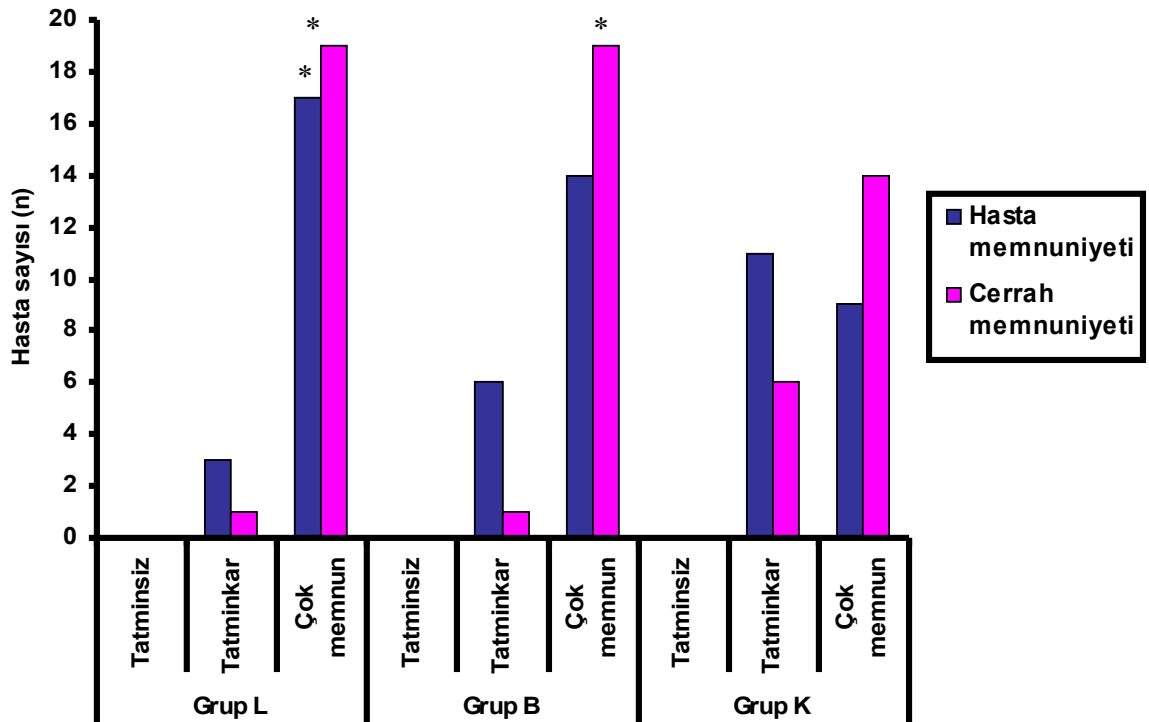
Postoperatif hasta ve cerrah memnuniyeti karşılaştırıldığında; hasta memnuniyeti Grup L'de Grup K'ya göre, cerrah memnuniyeti ise Grup L ve Grup B'de, Grup K'ya göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Hasta ve cerrah memnuniyeti açısından Grup L ve Grup B arasında fark yoktu. (Tablo – XVII, Şekil-17).

Tablo XVII: Gruplara göre hasta ve cerrah memnuniyeti açısından hasta sayıları (n).

	Grup L (n=20)			Grup B (n=20)			Grup K (n=20)		
	Tatminsiz	Tatminkar	memnunÇok	Tatminsiz	Tatminkar	memnunÇok	Tatminsiz	Tatminkar	memnunÇok
Hasta memnuniyeti	0	3	17*	0	6	14	0	11	9
Cerrah memnuniyeti	0	1	19**	0	1	19**	0	6	14

* : $p < 0.05$ (Gup K'ya göre).

** : $p < 0.05$ (Gup K'ya göre).



* : $p < 0.05$ (Gup K'ya göre).

Şekil 17: Gruplara göre hasta ve cerrah memnuniyeti açısından hasta sayıları (n)

TARTIŞMA

Laparoskopik cerrahi girişimler, başta laparoskopik kolesistektomi olmak üzere son yıllarda tüm dünyada hızlı bir şekilde popülerite kazanmıştır. Laparoskopi yaygın olarak kolesistektomi ve jinekolojik girişimler dışında apendektomi, fitik onarımı, nefrektomi, splenektomi ve hemikolektomi girişimlerinde de uygulanmaktadır. Laparoskopik kolesistektominin klasik kolesistektomiye göre en önemli avantajlarından birisi, postoperatif ağrının daha az olması ve hastaların kısa sürede normal hayata dönebilmeleridir.¹³⁷

Farklı ameliyat tekniklerinin sonuçlarının karşılaştırılmasında, iyileşme süreci, yaygın olarak kullanılan bir kriterdir. Bu süreci etkileyen birbirinden bağımsız birçok faktör vardır. Hastaların sosyokültürel düzeyleri, uyku ve aşırı yorgunluk sorunları, cerrahi strese cevapları gibi faktörlerin yanında, ağrı muhtemelen en önemli faktördür.¹³⁸

Laparoskopik kolesistektomi sonrası görülen ağrı; cerrahi manüplasyona ve karın içinde çözülmüş CO₂ gazının diyafragmayı irrite etmesine bağlı visseral orijinli bir ağrıdır. Ağrının daha az bir komponenti de trokarların karın duvarına giriş yerlerinden kaynaklanan, insizyonlara bağlı somatik tipte bir ağrıdır. Ayrıca hastaların üçte birinde, visseral komponent bilier kolikteki ağrının tip ve lokalizasyonuna uygun omuz ağrısına neden olmaktadır.^{139,140,141,142} Bizim çalışmamızda da, yapılan bu çalışmalara benzer olarak 60 hastanın 20'sinde omuz ağrısı (%33,3), 34'ünde insizyon yerinde ağrı (%56,7) ve 54'ünde ise visseral orijinli ağrı (%90) görüldü.

Laparoskopik kolesistektomi; hastanede kalış süresinin kısa olması, erken mobilizasyon, küçük insizyon, postoperatif ağrı insidansı ve analjezik gereksinim azlığı nedeni ile laparotominin alternatifi olarak yerini almıştır.^{143,144} Klinik deneyimlere göre laparoskopi sonrası oluşan ağrı kısa süreli ve az şiddetlidir. Bizim çalışmamızda da bu

literatür bilgilerini destekler şekilde ortalama VAS değerleri hastalarda postoperatif 0. dakikada 3.70–4.45 arasında iken bu değerler 6.saatte 2.30–3.25 değerlerine geriledi.

Ağrı subjektif bir kavramdır, ölçümü ve değerlendirilmesi oldukça zordur. Ağrı değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntem Vizüel analog skala (VAS) dır. Bizim çalışmamızda da bu yöntem kullanıldı.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası oluşan ağrının nedeni birden fazla faktöre bağlıdır. Hastanın demografik özellikleri, hastalığın tipi, cerrahi faktörler, anestezi teknikleri ve ameliyat sonrası bakım bunlardan bazılarıdır.¹³⁸ Çalışmamızda; grupların demografik özellikleri benzer tutulmaya çalışıldı. Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, cinsiyet, ASA riski açısından fark saptanmadı.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı kişiden kişiye göre değişir. Bu operasyonda minimal doku hasarı olsa da, ameliyat sonrası ağrının majör bir visseral komponenti (cerrahi manevralar ve CO₂'in diyaframı irrite etmesi) ve minör bir paryetal komponenti (trokarlar için karın duvarında açılan delikler) vardır.¹⁴⁵

Yapılan çalışmalarda cerrahi faktörler içinde, ameliyat süresinin uzunluğu,

pnömoperitonyum oluşturulurken kullanılan gazın cinsi, rezidü kalan gazın volümü, oluşturulan basınç ve verilen gazın sıcaklığının etkili olduğu bildirilmiştir¹³⁸.

Bizim çalışmamızda, pnömoperitonyum oluşturmak amacı ile CO₂ gazı kullanıldı ve gruplar arasında anestezi ve ameliyat süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Kullanılan gazın cinsi ile ilgili olarak; CO₂ insuflasyonunun ağrıdan primer sorumlu olduğu düşünülür. CO₂ gazı, peritoneal kavitedeki sıvılarla birleşerek bir iritan olan karbonik aside dönüşebilir. Bu düşünce, CO₂ gazı yerine nitrik oksid kullanılan hastalarda ameliyat sonrası daha düşük ağrı ile sonuçlanan çalışmalarla desteklenmiştir.

¹³⁸ Karın içi boşluğunun gerilme miktarının da ameliyat sonrası ağrı üzerine etkili olduğunu öne süren çalışmalar vardır.¹⁴⁶

Laparoskopide artmış karın içi basıncının aorta yaptığı bası ve fowler pozisyonuna bağlı venöz göllenme ile hipotansiyon gelişebilir.¹³⁷ Çalışmamızda gruplar

arasında preoperatif ve intraoperatif OKB arasında fark bulunmazken, her üç grupta da kendi içinde venöz göllenmeye bağlı olduğu düşünülen preoperatif değerlere göre anlamlı OKB düşüşleri gözlemlendi.

Açık ve laparoskopik kolesistektomi olgularını postoperatif toplam analjezik gereksinimleri yönünden karşılaştıran çalışmalarda, laparoskopik olgularda anlamlı şekilde daha az analjezik gereksinimi olduğu saptanmıştır.^{147,148} Laparoskopik kolesistektomi girişiminin travmaya karşı oluşan metabolik yanıtları azalttığı ve daha düşük ağrı skorları oluşturduğu gösterilmiştir.¹⁴⁹ Bu operasyonlarda ağrıyı gidermek için periton içine lokal anestezi uygulaması sık araştırılan bir yöntem olmuştur. Bu yöntemin etkili, güvenilir ve basit olduğunu bildiren yazarlar olmasına karşın,^{150,151,152,153,154,155} bazı yazarlar ise ağrıyı yeterince azaltmadığını, akciğer fonksiyonlarını düzeltmediğini, metabolik ve endokrin yanıtı azaltmadığını, hatta toksik etkilerinin olabileceğini rapor etmişlerdir.^{156,157,158} Bizim çalışmamızda lokal anestezi ilaçlar postoperatif ağrıyı azaltmada kontrol grubuna göre etkili bulundu.

Laparoskopik kolesistektomilerde ağrıyı gidermek için nonsteroidal antiinflatuar ajanlar da denenmiştir. O'Hanlon ve ark.¹⁵⁹ diklofenak, ketorolak ve piroksikamın ağrıyı ve ek analjezik ihtiyacını azalttığını rapor etmiştir. Aynı şekilde Mixter ve ark.¹⁶⁰ da intravenöz ketorolak kullanımının narkotik ihtiyacını azalttığını, erken beslenme ve kısa yatış süresi sağladığını rapor etmiştir. Ancak Windsor,¹⁶¹ tenoksikam ile plasebo arasında bir fark olmadığını bildirmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada ek analjezik olarak diklofenak kullanıldı ve hastalara postoperatif yapılan diklofenak Na miktarları karşılaştırıldığında her iki lokal anestezi grubunda kontrol grubuna göre analjezik ihtiyacının daha az olduğu görüldü.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı, açık kolesistektomi sonrasına göre daha az şiddette görülmesine rağmen hastalar yine de rahatsızlık duymaktadırlar. İlginç olan laparotomi sonrası görülen ağrının, laparotomi sonrası görülen ağrıdan oldukça farklı oluşudur. Laparotomide başlıca paryetal türde (abdominal duvar) ağrı görülürken,

laparoskopik operasyonlar sonrasında hastalar daha çok visseral ağrıdan şikayet ederler. Pek çok çalışmada gösterilmiştir ki; laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı, farklı şiddet ve zamanlara sahip farklı bileşenlerden (paryetal, visseral, omuz) meydana gelmektedir.¹⁶² Bizim çalışmamızda da hastalarda postoperatif paryetal, visseral ve omuz ağrısı görülmüştür.

Visseral ağrı erken postoperatif dönemdeki rahatsızlıkların çoğunu açıklamaktadır. Paryetal ağrı ise küçük abdominal insizyonlara ve abdominal duvarda sınırlı hasarlara bağlı olarak ortaya çıkmakta ve visseral ağrıdan daha az şiddette olmaktadır. Postoperatif ilk saatlerde belirgin olmayan omuz ağrısı, visseral ağrının yokluğunda 2. günde baskın hale gelebilir. Diğer taraftan laparoskopik kolesistektomi gibi operatif laparoskopilerde postoperatif visseral ağrıdan sorumlu tutulan belirgin visseral inflamasyon meydana gelir. Visseral ağrı şiddetli olunca, omuz ağrısı hastalar tarafından önemsenmeyebilir. Laparoskopi sonrası postoperatif ağrıya katkıda bulunan rezidüel intraperitoneal CO₂ de cerrah tarafından dikkatlice boşaltılmalıdır. Ayrıca laparoskopik kolesistektomi sonrası görülen ağrı belirgin bireysel farklılıklar gösterir. Bu değişiklikler açık kolesistektomiden daha fazladır. Günümüzde farklı ağrı tedavi yöntemleri geliştirilerek, laparoskopik kolesistektomi sonrası ortaya çıkan sorunların başında gelen ağrı için, kullanılan opioid analjezik gereksiminin en aza indirilmesine çalışılmaktadır. Çünkü postoperatif ağrı kontrolü için kullanılan opioidlerin hipotansiyona neden oldukları, CO₂'e solunumsal yanıtı bozdukları, öksürük refleksini deprese ettikleri ve mukus atılımını azalttıkları bilinmektedir.¹⁶³

Uğur Uzun ve ark.¹⁶⁴ “Bupivakain ve Levobupivakainin spinal anestezi uygulamalarında etki başlangıç süreleri ve hemodinamik etkilerinin karşılaştırılması “ isimli çalışmalarında Levobupivakainin motor blok başlangıç süresi 8.99 dk, duyuşal blok başlangıç süresi 8.47 dk bulunurken, bupivakainin motor blok başlangıç süresi 3.54 dk, duyuşal blok başlangıç süresi 3.26 dk bulunmuş olup levobupivakainin etki başlangıç süresinin bupivakaine göre anlamlı derecede uzun olduğu belirtilmiştir. Bizim

çalışmamızda kullanılan ek petidin miktarları karşılaştırıldığında Grup B'de Grup K ve Grup L'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Bupivakain grubunda tüm hastalarda 120 mg ek doz petidin kullanılırken, levobupivakain ve serum fizyolojik gruplarında bu miktar sırasıyla 300 ve 355 mg olarak bulunmuştur. Levobupivakain grubunda yapılan ek doz petidinin tamamı ilk 60 dk içinde uygulanmıştır. Biz levobupivakainin etki başlama hızının bupivakaine göre daha yavaş olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmanın sonucu da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Kingsnort ve ark.¹⁶⁵, elektif inguinal herni cerrahisinde 69 hastayı içeren bir çalışmada infiltrasyon anesteziinde kullanılan levobupivakainin analjezi kalitesi açısından bupivakainden farklı olmadığını, ancak levobupivakain uygulanan kişilerde postoperatif analjezi gereksiniminin istatistiksel açıdan anlamsız da olsa daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda postoperatif kullanılan diklofenak miktarı karşılaştırıldığında ise Grup L ve B'de Grup K'ya göre düşük bulundu ($p<0.05$). Levobupivakain grubunda ise bupivakain grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olsa da kullanılan ek diklofenak miktarı daha fazla bulunmuştur.

Avtan ve ark.², laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı mekanizmasını, ağrıyı etkileyen faktörleri ve tedavisini irdelemek amacı ile 72 hastada yaptıkları bir çalışmada, olguların 63'ünde postoperatif ağrı saptamışlardır. Ağrı 43 olguda en şiddetli trokar yerinde hissedilirken, 21 olguda sağ hipokondrium ve sırtta, 8 olguda ise omuzda görülmüştür.

Bizim çalışmamızda visseral ve paryetal tipte ağrısı olan hastalarda gruplar arasında fark saptanamazken, omuz ağrısı olan hasta sayısı lokal anestezi uygulanan her iki grupta kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bu subdiyafragmatik kateterden cerrahi sonunda uygulanan lokal anestezi ilaçların laparoskopik kolesistektomi operasyonlarından sonra görülen omuz ağrısı patogenezinde yer alan diyafragmatik irritasyonun iletimini bloke etmesinden kaynaklanmış olabilir. Subdiyafragmatik alana

aralıklı bolus yoluyla kateterden uygulanan lokal anestezi ilaçlarının omuz ağrısını önlemede etkili bulunmuş olması bu hipotezi doğrulamaktadır.

Postoperatif ağrı tedavisinde amaç, derlenmeyi hızlandırmak, yan etkileri azaltmak ile birlikte ekonomik ağrı tedavi yöntemi uygulamak olmalıdır. Başarılı bir ağrı değerlendirmesi, kontrollü ölçüde sağlık personeli ile hasta arasında olumlu bir ilişkinin kurulmasına bağlıdır. Hastaya ağrı tedavisinde kullanılan yöntem ve bu yöntemlerin gerekçeleri hakkında bilgi verilmelidir. Hastalarımıza preoperatif dönemde VAS ağrı skalası hakkında bilgi verildi ve $VAS \geq 4$ olunca ek analjezik uygulandı.

Postoperatif ağrının önlenmesinde çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. En yaygın olanı analjezik ilaçların i.v. veya i.m. uygulanmasıdır. Bizim çalışmamızda ek analjezik olarak petidin ve diklofenak Na kullanıldı. Ek doz petidin derlenme odasında iv olarak, serviste ise im olarak uygulandı. Diklofenak Na ise sadece serviste im uygulandı.

Bir çok araştırmacı da laparoskopik kolesistektomi sonrası görülen insizyonel orijinli ağrıyı, intraabdominal orijinli ağrıyı ve omuz ağrısını somato-visseral lokal anestezi tedavi kombinasyonunun azaltacağını önermişlerdir.^{166,167,168}

Laparoskopik kolesistektomide intraperitoneal lokal anestezi kullanımının postoperatif abdominal ağrıyı ve narkotik analjezik kullanımını azalttığını gösteren çalışmalar olmakla beraber,^{169,170,171,172} intraperitoneal lokal anestezi uygulamasını postoperatif ağrıyı önlemede ve narkotik analjezik kullanımını azaltmada etkisiz bulan çalışmalar da^{156,173,174,175} vardır.

Gupta ve ark.¹⁷¹, abdominal histerektomi olan 40 hastayı randomize iki gruba ayırıp, bir gruba levobupivakaini intraperitoneal olarak vermişler, diğer gruba da intraperitoneal %0.9 NaCl uygulamışlardır. Levobupivakain verilen grupta postoperatif ağrıyı anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Joris ve ark.¹⁵⁶, bir gruba 80 ml %0.125 bupivakain ile epinefrin, diğer gruba aynı volümde serum fizyolojisi cerrahinin sonunda sağ hemidiyafram altına vermişler ve postoperatif ağrıda iki grupta anlamlı bir fark elde edememişlerdir. Sonuçta

laparoskopik kolesistektomi sonrası ağruların çoğunun visseral orijinli olduğunu, intraperitoneal bupivakain uygulamasının efektif olmadığını düşünmüşlerdir.

Ng ve ark.¹⁷⁶, total abdominal histerektomi yapılan 46 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında; hastaları 2 gruba ayırmışlar, bir gruba %0,25 lik bupivakain ve 5mcg/ml konsantrasyonda epinefrin toplam 50 ml, diğer gruba 50 ml serum fizyolojik, insizyon kapatılmadan önce 30 ml'si periton içine, 20 ml'sini ise insizyon alanına uygulamışlardır. Postoperatif analjezide HKA cihazı ile morfin ve 6 saatte bir rektal 1 gr parasetamol uygulamışlardır. Sonuç olarak lokal anestezi grubunda plasebo grubuna göre morfin tüketiminde özellikle ilk 4 saatte anlamlı azalma saptamışlardır. 4 saatten daha uzun zamanlarda önemli fark bulamamışlar ve bunu bupivakainin yarılanma ömrüne bağlamışlardır.

Bizim çalışmamızda, HKA cihazı ile Petidin kullanıldı ve lokal anestezi ajanlar subdiyafragmatik kateter yardımıyla 6 saatte bir 24 saat süresince uygulandı. Grup L'de postoperatif toplam HKA cihazı ile verilen petidin miktarı Grup K'ya göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bunun nedeni kateterden intraperitoneal olarak uyguladığımız lokal anestezi ilaçların visseral ve diyafragmatik nosiseptif inputları bloke etmesi, hastaların bu nedenle ağrularının ve analjezik ilaç ihtiyaçlarının daha az olması olabilir.

Davut Baykan¹⁷⁷, laparoskopik kolesistektomi ameliyatı uygulanan 66 olguyu prospektif olarak çalışmaya almış ve hastaları iki gruba ayırmıştır. Bir gruba lokal metamizol ve postoperatif safra kesesi lojuna ve subdiyafragmatik alana püskürtme (bölgesel), trokar giriş yerlerine infiltrasyon şeklinde 20 ml %0.5'lik bupivakain, diğer gruba sadece metamizol vermiştir. Postoperatif dönemde her iki gruptaki hastalara 4–6 saat aralıklarla metamizol uygulanmıştır. Hastaların postoperatif ağrı şiddetleri lokal anestezi ve metamizol grubunda metamizol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve sonuç olarak postoperatif lokal ve bölgesel anestezinin laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarından sonra postoperatif ağrı şiddetini azaltabileceği kanaatine varılmıştır.

Elfberg ve ark.¹⁷³, laparoskopik kolesistektomide cerrahi sonunda intraperitoneal bupivakain uygulamasının etkinliğini araştırmışlar, lokal anesteziğin hastanede kalış süresinde azalma ve analjezik ihtiyacında herhangi bir değişiklik yapmadığını bulmuşlardır.

Zmona ve ark.¹⁷⁴, laparoskopik kolesistektomi olan 60 hastayı randomize iki gruba ayırmışlar, bir gruba plasebo, diğer gruba ise safra kesesi yatağına ve subfrenik alana 100 mg bupivakain vermişlerdir. Ortalama ağrı düzeyleri her iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. İntraperitoneal bupivakain kullanımının postoperatif ağrıda efektif olmadığını düşünmüşlerdir.

Goldstein ve ark.¹⁷⁸, laparoskopik jinekolojik cerrahi geçiren 180 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaları 3 gruba ayırmışlar; birinci gruba 20 ml %0,5'lik bupivakain, ikinci gruba 20 ml %0,75'lik ropivakain ve üçüncü gruba ise 20 ml serum fizyolojik cerrahi sonrası intraperitoneal olarak uygulamışlardır. Bupivakain ve ropivakain grubunda ilk 24 saatte morfin tüketimini serum fizyolojik grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Bulantı ve kusmayı önlemede, lokal anestetik kullanımının serum fizyolojik kullanımına göre daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Kocamanoğlu ve ark.¹⁷⁹, laparoskopik minör jinekolojik operasyon geçiren 55 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında; hastaları 3 gruba ayırmışlar, birinci gruba bupivakain 20ml %0.5 + 60 ml serum fizyolojik, ikinci gruba ropivakain 20 ml %0.75+60 ml serum fizyolojik, laparoskopik girişimin başlangıcında, gaz insuflasyonundan sonra kamera yardımıyla 30 ml'si sağ subdiyafragmatik bölgeye, 50 ml'si karın ve pelvis boşluğuna vermişlerdir. Üçüncü gruba (kontrol) ise batın içerisine herhangi bir solüsyon verilmemiştir. Lokal anesteziğ uygulanan gruplarda karın ve omuz ağrısı sıklığı ve şiddeti anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci gruba %0.9 luk izotonik sodyum klorür solüsyonu, ikinci gruba %0.125 lik bupivakain, üçüncü gruba da %0.125 lik levobupivakain 100 ml, 20 ml lik bölünmüş dozlar halinde 6 saat ara ile kateterden

bolus enjeksiyon olarak intraperitoneal verildi. Postoperatif levobupivakain ve bupivakain grubunda serum fizyolojik grubuna göre VAS değeri düşük bulundu.

Özyılmaz ve ark.¹⁸⁰, laparoskopik kolesistektomi uygulanan 45 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında; hastaları randomize olarak 3 gruba ayırmışlar, birinci gruba genel anestezi uygulamasını takiben 1mg/kg ketamin iv ve pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra 40 ml salin intraperitoneal, ikinci gruba 1mg/kg ketamin iv ve 40 ml %0.25'lik ropivakain (100mg) intraperitoneal, üçüncü gruba ise iv salin ve 40 ml %0.25'lik ropivakain (100mg) intraperitoneal benzer şekilde uygulamışlardır. Postoperatif analjeziyi hasta kontrollü iv morfinle sağlamışlar. Sonuç olarak, II. ve III. Gruptaki VAS ağrı skorlarını I. Gruba göre tüm zaman birimlerinde anlamlı olarak düşük tespit etmişlerdir. Morfin tüketiminde ise, I. Grubun total morfin tüketimi diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bazı çalışmalar lokal anesteziğin veriliş zamanlamasını gözden geçirmişlerdir. Bu çalışmalardan bazıları lokal anesteziğin intraperitoneal uygulanma zamanlamasının postoperatif ağrı düzeyinde anlamlı fark olmadığını destekler¹⁸¹, bir kısmı da zamanlamanın çok önemli olduğunu gösterir yöndedir.^{169,182}

Maestroni ve ark.¹⁸², laparoskopik kolesistektomi yapılan 20 hastayı randomize iki gruba ayırmışlardır. Plasebo grubuna 200 ml serum fizyolojik intraperitoneal vermişler, diğer gruba da pnömoperitonyum öncesi 200 ml serum fizyolojik içinde 5 mg/kg lokal anestezik (ropivakain) verilmiş, 10 dakika beklenip cerrahi işleme başlanmıştır. Ağrı skorları ve ek analjezik ihtiyacı lokal anestezik grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Pnömoperitonyum yapılmadan önce verilen lokal anesteziğin nöronal santral sensitizasyonu önlediği sonucuna varılmıştır.

Hawa Keita ve ark.¹⁸³, laparoskopik jinekolojik operasyon geçiren 72 hastayı çalışmalarına almışlar ve hastaları 4 gruba ayırmışlardır. Bir gruba sadece %0,9 serum fizyolojik, diğerine %0,5 lik bupivakain 100mg, öteki gruba morfin 3mg ve sonuncu gruba ise %0,5 lik bupivakain 100mg + morfin 3mg cerrahi öncesi pnömoperitonyum

oluşturulduktan sonra intraperitoneal püskürtme yoluyla uygulamışlardır. Postoperatif analjezide ise parasetamol, NSAID ve morfin kullanmışlardır. 4 Grup arasında postoperatif ilk 24 saat süresince analjezik gereksinimi ve VAS ile postoperatif ağrı skorlarında farklılık saptamamışlardır.

Karadeniz ve ark.³, laparoskopik kolesistektomi sonrası subfrenik kateter yardımı ile oluşturulan lokal analjezinin sistemik analjeziye kıyasla postoperatif ağrıya etkisini araştırdıkları ve 60 hasta üzerinde uyguladıkları çalışmalarında; lokal anestezi ve plasebo solüsyonları pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra bolus enjeksiyon (S1), operasyon sonunda bolus enjeksiyon (S2) ve operasyondan sonra postoperatif dönemde dört saat boyunca infüzyon (S3) şeklinde uygulamışlardır. Hastaları randomize olarak 4 gruba ayırmışlar; Grup I'e (kontrol) S1, S2, S3'de 20 ml % 0.9 salin; Grup II'ye (pre-kolesistektomi) S1'de 20 ml % 0.5 bupivakain, S2 ve S3'de 20 ml % 0.9 salin; Grup III'e (post-kolesistektomi) S2'de 20 ml % 0.5 bupivakain, S1 ve S3'de 20 ml % 0.9 salin; Grup IV'e (infüzyon) S1 ve S2'de 20 ml % 0.9 salin, S3'de 20 ml % 0.5 bupivakain infüzyonu uygulamışlardır. Postoperatif VAS ağrı skorlarını, kontrol grubuna göre bütün gruplarda daha az bulmalarına rağmen, sadece infüzyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmişlerdir. En az analjezik ihtiyacı da infüzyon grubunda olmuştur.

Çalışmamızda lokal anestezi verilmiş zamanı ile ilgili bir parametre olmamasına rağmen, cerrahi işlem bitişinde verdiğimiz lokal anestezi Levobupivakain ve Bupivakainin etkin analjezi sağladığı görüldü.

Gupta ve ark.¹⁸⁴, laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, cerrahi sonunda hastaların safra kesesi lojuna kateter yerleştirmişler ve bu kateter yardımıyla bir gruba 20 ml serum fizyolojik, diğer gruba ise 20 ml %0,5'lik ropivakain uygulamışlardır. Hastalar takılan kateter aracılığı ile gerekli olduğunda elastometrik ev pompası yardımıyla kendilerine 10 ml ropivakain %0,5'lik veya 10 ml serum fizyolojik verilmiş ve 20 saat süresince takip edilmişlerdir.

Çalışma sonucunda ropivakain grubunda postoperatif ilk 4 saatte serum fizyolojik grubuna göre visseral ağrı şiddetinde anlamlı olarak düşüklük tespit etmişler, fakat insizyon ağrısı ve omuz ağrısında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Özer ve ark.¹⁸⁵, jinekolojik laparoskopi yapılan 56 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hastalara cerrahi sonunda subfrenik kateter yerleştirmişler ve iki gruba ayırmışlar; birinci gruba serum fizyolojik 20 ml 1/200 000'lik epinefrin ile birlikte, ikinci gruba 20 ml bupivakaine %0,125'lik ve 1/200 000'lik epinefrin ile birlikte insizyon kapanırken ve postoperatif 20 saate kadar 4 saatlik aralıklarla kateter yoluyla uygulamışlardır. Sonuç olarak iki grup arasında omuz ağrısı görülme sıklığında anlamlı fark bulamamışlar, fakat postoperatif meperidin tüketimini bupivakain grubunda anlamlı olarak düşük tespit etmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise Gupta ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya benzer şekilde cerrahi sonunda epidural kateter subdiyafragmatik alana yerleştirildi. Fakat ihtiyaç durumunda değil de, 6 saat aralıklarla düzenli olarak çalışma ilaçları enjekte edildi. Postoperatif batın ağrısı ve insizyon ağrısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak sayısal olarak her iki lokal anestezi ilaç grubunda kontrol grubuna göre batın ve insizyon ağrısı görülen hasta sayıları daha düşüktü.

Laparoskopik operasyonda diyafragmanın irritasyonuna sekonder omuz ağrısı hastaların ana şikayetidir ve normal aktiviteye dönüşü geciktirebilir. Subdiyafragmatik bölgeye verilen levobupivakain ve bupivakain diyafragmatik irritasyona peritonun oluşturduğu nosiseptif inputları bloke edebilir. Yapılan çalışmalarda intraperitoneal lokal anestezi uygulaması omuz ağrısında etkili bulunmuştur.^{172,182,186} Safra kesesinin çıkarılmasından sonra levobupivakainin intraperitoneal uygulamasının postoperatif ilk 24 saatte akut sağ omuz ağrısına etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷²

Gharaibeh ve ark.¹⁸⁶, laparoskopik kolesistektomide 75 hastayı randomize iki gruba ayırmışlar, bir gruba; safra kesesi yatağına 10 ml %0.25 bupivakain vermişlerdir. Diğer gruba; lokal anestezi vermemişlerdir. Lokal anestezi verilen grupta omuz ağrısı

anlamli olarak düşük bulunmuş ve lokal bupivakainin safra kesesi yatağına verilmesinin omuz ağrısını azaltmada efektif olduğunu dnmlerdir.

Louizos ve ark.¹⁷², 104 hastalık bir çalışma da tüm hastalara preop. midazolam 0.03 mg/kg i.v. vermişlerdir. Hastaları randomize dört gruba ayırmılar, I. gruba 20 ml serum fizyolojik insizyonel, 20 ml serum fizyolojik intraperitoneal, II. gruba 20 ml levobupivakain insizyonel, 20 ml serum fizyolojik intraperitoneal, III. gruba 20 ml serum fizyolojik insizyonel, 20 ml levobupivakain intraperitoneal, IV. gruba 20 ml levobupivakain insizyonel, 20 ml levobupivakain intraperitoneal vermişlerdir. Postoperatif ağrı için 1mg/kg petidin i.m. ve 8 mg lornoxicam i.v. cerrahi başında uygulamışlardır. Postoperatif VAS değeri 4 üzerinde ise dextropropoxypene 75 mg i.m. verilmiştir. Sonuçta intraperitoneal levobupivakain uygulamasını sağ omuz ağrısında etkili bulmuşlardır.

Bizim alımamızda, insizyonel lokal anestezi uygulanmadı. İntraperitoneal 6 saat aralıklarla lokal anestezi (bupivakain ve levobupivakain) ve serum fizyolojik uygulandı. Levobupivakain ve bupivakain grubunda serum fizyolojik grubuna göre postoperatif omuz ağrısı görülen hasta sayısı anlamli olarak dk bulundu.

CO₂ insuflasyonuna bağlı peritonun sürekli gerilme ve irritasyonu şiddetli visseral ve omuz ağrısı oluşumuna neden olmaktadır.¹⁸⁷ Safra kesesi yolağının diseksiyonuna sekonder lokal travma ve safra yayılımının neden olduğu kimyasal peritonit ile birlikte multifaktöriyel bir ağrı ortaya çıkmaktadır.^{188,189} Bu şiddetli ağrı postoperatif erken dönemde bulantı-kusma oluşumuna katkıda bulunmaktadır.⁶¹ Bulantı-kusma laparoskopik kolesistektomi sonrası hastaların sık şikayet ettikleri bir semptomdur. Bizim alımamızda lokal anestezi kullandığımız her iki grupta da bulantı ve kusma görülen hasta sayısı kontrol grubuna göre daha az olmasına rağmen, bu istatistiksel olarak anlamli değildi (p>0.05).

Lopez ve ark.¹⁹⁰, hasta kontrollü analjezi de petidinin iki farklı dozunu karşılaştırmışlar; düşük dozun yetersiz analjeziye, yüksek dozların da hipoksik epizotlara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Laparoskopik cerrahinin tercih edilmesindeki en önemli nedenlerden biri hastayı daha az travmatize etmek ve hastanede kalış süresini azaltmak olduğu için çalışmamızda hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile petidin uygulamayı uygun gördük. Uyguladığımız dozda hipoksik epizotlar gözlemedik. Günümüzde eğilim, farklı ağrı modaliteleri geliştirerek postoperatif dönemde narkotik analjezik gereksinimini minimuma indirmektir. HKA cihazı ile uyguladığımız petidin toplam miktarı kontrol grubunda lokal anestezi grubuna göre daha yüksekti.

Biz, laparoskopik kolesistektomide subdiyafragmatik kateter yardımıyla intraperitoneal lokal anestezi uygulamasını, postoperatif ağrı tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntem olarak önerebiliriz. Ülkemizde yeni kullanıma giren levobupivakain'in postoperatif analjezide etkili olduğunu, fakat etkisinin bupivakaine göre daha yavaş başladığını gözledik. Bu ilacın laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında diğer kullanılan lokal anesteziyelere bir alternatif olabileceği, ancak doz ve lokal anestezi verilmiş zamanı ile ilgili yeni çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

SONUÇ

Laparoskopik cerrahi girişimler, başta laparoskopik kolesistektomi olmak üzere son yıllarda tüm dünyada hızlı bir şekilde önem kazanmıştır. Laparoskopik yaygın olarak kullanıldığı kolesistektomi ve jinekolojik girişimler dışında apendektomi, fitik onarımı, nefrektomi, splenektomi ve hemikolektomi girişimlerinde de uygulanmaktadır. Laparoskopik kolesistektominin klasik kolesistektomiye göre en önemli avantajlarından birisi, postoperatif ağrının daha az olması ve hastaların kısa sürede normal hayata dönebilmeleridir. Laparoskopik kolesistektomi açık kolesistektomi ile karşılaştırıldığında postoperatif daha az analjezik ihtiyacı olmaktadır. Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı açık kolesistektomi sonrasına göre daha az şiddette görülmesine rağmen, hastalar yine de oldukça rahatsızlık duymaktadırlar. Bu nedenle laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif analjezi için çeşitli yöntemler denenmiştir. Yaptığımız çalışmada cerrahi sonunda operasyonu yapan cerrah tarafından subdiyafragmatik alana yerleştirilen kateterden farklı lokal anesteziik solüsyonları (levobupivakain veya bupivakain) ve serum fizyolojik uygulandı.

Sonuç olarak; Biz, laparoskopik kolesistektomide subdiyafragmatik kateter yardımıyla intraperitoneal lokal anesteziik uygulamasını, postoperatif ağrı tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntem olarak önerebiliriz. Ancak; ülkemizde yeni kullanıma giren levobupivakain'in postoperatif analjezide etkili olduğu, fakat etkisinin bupivakaine göre daha yavaş başladığını gözlemledik. Bu ilacın laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında diğer kullanılan lokal anesteziiklere bir alternatif olabileceği, ancak doz ve lokal anesteziik verilmiş zamanı ile ilgili yeni çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Yegül İ. Postoperatif Ağrı ve tedavisi İzmir. Yapım matbaacılık 1993: 249–281
- 2- Avtan L, Berber E, Avcı C: laparoskopik cerrahide postoperatif analjezi. Ağrı 1996; 8: 22–25
- 3- Karadeniz Ü, Erdemli Ö, Ünver S ve ark. Laparoskopik kolesistektomi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde intraperitoneal bupivakain enjeksiyonu ve infüzyonu. Anestezi dergisi 2003; 11: 226–230
- 4- Dobbs FF, Kumar V, Alexander JI, Hull MGR. Pain after laparoscopy related to posture and ring versus clipsterilization. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1987; 94: 262–266.
- 5- Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 1996; 82: 44–51.
- 6- Joris J, Thiry E, Paris P. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. Anesth Analg 1995; 81: 379–384.
- 7- Saper NJ, Stockman PT, Dumegan DL, et al. Laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg 1992;127: 917–921.
- 8- NIH Consensus Development Panel on Gall Stones and Laparoscopic Cholecystectomy. JAMA 1993; 269:1018-1024
- 9- Soper NJ, Bartaou JA, Clayman RV, Ashley SW, Dunnegan DL. Comparison of early postoperative results for laparoscopic versus standart open cholecystectomy. Surg Gyne Obst 1992; 174: 114–117.
- 10- Smith JF, Boysen D, Tschirhart J, Williams T, Vasilenko P. Comparison of laparoscopic cholecystectomy versus elective open cholecystectomy. J Laparoendoscopic Surg 1992; 2: 311–315
- 11- Kılıç A, Başgül E, Özdemir A, Erdem MK: laparoskopik kolesistektomilerde,

- intraperitoneal bupivakain erken postoperatif ağrı tedavisindeki yeri ve postoperatif kan gazlarına etkisi. *Ağrı* 1996; 8: 20–26
- 12- Geoglar S, Blotner M, Busley R, et all. Subphrenic catheter for postop analgesia after Laparoskopik cholecystectomy. *Anesthesiology* 1993; 79: A26.
- 13- Hunter JG: Minimally Invasive Surgery. In Schwartz SI, editör. *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1999: p. 2145–2162
- 14- Chui PT, Gin T, Oh TE. Anaesthesia for laparoscopic general surgery. *Anaesth Intens Care*. 1993; 21: 163–171
- 15- Corwin CL: Pneumoperitoneum. In: Scott-Conner CEH, editör. *The Sages Manuel*. Department of Surgery, University of Iowa Hospitals and Clinic. 1999: p. 37–42
- 16- Taşkın M, Zengin K: Laparoskopik cerrahinin tarihçesi. *Laparoskopik cerrahi*. Alemdaroğlu K, Taşkın M, Apaydın B. İstanbul: İ.Ü Basımevi ve Film Merkezi, 1995: 1–5
- 17- Marco AJ, Yeo CJ. Rock: Anesthesia for patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1990;73:1268–1270
- 18- Cunningham AJ, Brul SJ: Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesth* 1993; 76: 1120–1123
- 19- Rademaker BM, Ringers J, Odoom JA, Dewit LT, Kalkman CJ, Oosting J: Pulmonary function and stress response after laparoscopic cholecystectomy: comparison with subcostal incision and influence of thoracic epidural analgesia. *Anesth Analg* 1992, 75: 381- 385
- 20- Akhan O. Safra kesesi ve Safra yolları Hastalıkları Tanı ve Tedavisinde Radyolojik Yöntemler. *Temel Cerrahi*. Sayek İ(edit). 1993;2.cilt:95:931–941
- 21- Kayhan Z: *Klinik Anestezi*. İstanbul: Logos Yayıncılık,1997: 544–637
- 22- Joris J, Ledoux D, Honore P, Lamy M: ventilatory effects of CO2 insuflation during laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology (suppl 3)* 1991; 75:121–125
- 23- Chekan EG, Pappas TN: Minimally Invasive Surgery. In: Townsend CM Jr, editör.

- Sabiston Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice. 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, Inc; 2001: p. 292–310
- 24- Azbarov AA, Burov NE, Butovskii SA, Zhdanova OR, Kornienko AN. Correction of cardiorespiratory disorders in laparoscopic cholecystectomy. *Anesteziol Reanimatol.* 2001; 2: 24–28
- 25- Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuolteenaho O. Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy. *Br J Anaesth.* 1997; 78: 128–133
- 26- Wallace DH, Serpell MG, Baxter JN, O'Dwyer PJ. Randomized trial of different insufflation pressures for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 1997; 84, 4: 455–458
- 27- Hsieh CH. Laparoscopic cholecystectomy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2003; 13, 1: 5–9
- 28- Koivusalo AM, Kellokumpu I, Scheinin M, Tikkanen I, Makisalo H, Lindgren L. A comparison of gasless mechanical and conventional carbondioxide pneumoperitoneum methods for laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 1998; 86, 1: 153–158
- 29- Joris J, Kaba A, Lamy M. Postoperative spirometry after laparoscopy for lower abdominal or upper abdominal surgical procedures. *Br J Anaesth.* 1997; 79, 4: 422–426
- 30- Ayoub J, Cohendy R, Prioux J, Ahmaidi S, Bourgeois JM, Dauzat M, Ramonatxo M, Prefaut C. Diaphragm movement before and after cholecystectomy: a sonographic study. *Anaesth Analg.* 2001; 92: 755–761
- 31- Alexander JJ. Pain after laparoscopy. *Br J Anaesth.* 1997; 79: 369–378
- 32- Kazama T, Ikeda K, Kato T, Kikura M. Carbon dioxide output in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 1996; 76: 530–535
- 33- Hanley ES: Anaesthesia for Laparoscopic Surgery. In: Macfadyen BV Jr, Ponsky

- JL, guest editör: The Surgical Clinics of North America, Laparoscopy for the general surgeon Vol. 72, Number. 5, WB Saunders Co, Philadelphia: 1992: p. 1013–1019
- 34- Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 1996; 77: 448–452
- 35- Putensen-Himmer G, Putensen C, Lammer H, Lingnau W, Aigner F, Benzer H. Comparison of postoperative respiratory function after laparoscopy or open laparotomy for cholecystectomy. *Anesthesiology.* 1992; 77: 675–680
- 36- Barnett RB, Clement GS, Drizin GS, JoSSelson AS, Prince DS. Pulmonary changes after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc.* 1992; 2, 2: 125–127
- 37- Frazee RC, Roberts JW, Okeson RW et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy. A comparison of postoperative pulmonary function. *Ann Surg.* 1991; 213: 651–654
- 38- Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 1995; 221, 4: 372–380
- 39- Avcı C: Videolaparoskopik kolesistektomi. In: Kalaycı G, ed. Genel Cerrahi cilt. 2, Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: s. 763–773
- 40- Prakash K, Jacob G, Lekha V, Venugopal A, Venugopal B, Ramesh H. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. *Surg Endosc.* 2002; 16, 1: 180–183.
- 41- Zucker KA, FACS, Bailey RW, Flowers J: Laparoscopic management of acute and chronic cholecystitis. In: Macfadyen BV Jr, Ponsky JL, guest editor: The Surgical Clinics of North America, Laparoscopy for the general surgeon Vol. 72, Number. 5, WB Saunders Co, Philadelphia: 1992; p. 1045–1067
- 42- Schwesinger WH, Diehl AK: Changing Indications for Laparoscopic

- Cholecystectomy. In: Scott-Conner CEH, guest editor: The Surgical Clinics of North America, Laparoscopic surgery Vol. 76, Number. 3, WB Saunders Co, Philadelphia: 1996; p. 493–504
- 43- Ammori BJ, Davides D, Vezakis A, Larvin M, McMahon MJ. Laparoscopic cholecystectomy: are patients with biliary pancreatitis at increased operative risk? Surg Endosc. 2003; 17, 5: 777–780.
- 44- Schwartz SI: Gallbladder and extrahepatic biliary system. In: Schwartz SI, editör. Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1999: p. 1437–1466
- 45- Seven R: Karaciğer dışı safra yolları. Çev ed: Skandalakis JE: Cerrahi Anatomi ve Teknik 2. ed. Bölüm 14, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul: 2000: s. 573–612
- 46- Gadacz TR: Anatomy, embryology, anomalies, and physiology of the gallbladder and biliary ducts, in Shackelford's. Ed. Turcotte JG: Surgery of the Alimentary Tract 5. ed Vol. 3, Bölüm 11, WB Saunders Co, Philadelphia: 2002: s. 143–155
- 47- Olson JA Jr, Moley JF: Patient selection and preparation. In: Campbell B, editor. Laparoscopic Surgery Principles and Procedures. Missouri: Quality Medical Publishing, Inc; 1997: p. 9–14
- 48- Frazee RC, Roberts JW, Symmonds R, Snyder SK, Hendricks J, Smith R, Custer MD. What are the contraindications for laparoscopic cholecystectomy? Am J Surg. 1992; 164, 5: 491–494
- 49- Jones DB, Soper NJ: Cholecystectomy. In: Campbell B, editor. Laparoscopic Surgery Principles and Procedures. Missouri: Quality Medical Publishing, Inc; 1997: p. 127–141
- 50- Carter SL, Jones DB: Complications of laparoscopic surgery. In: Campbell B, editor. Laparoscopic Surgery Principles and Procedures. Missouri: Quality Medical Publishing, Inc; 1997: p. 89–96
- 51- Hashizume M, Sugimachi K, Study group of Endoscopic Surgery in Kyushu, Japan. Needle and trocar injury during laparoscopic surgery in Japan. Surg Endosc. 1997;

- 11: 1198–1201
- 52- Apaydın S, Yegül İ: Ağrı nörofizyolojisi. Galenos 1997;5:4–14
- 53- Taylor E, Feinstein R, White PF: Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology 1992; 76: 541–543
- 54- Ertekin C: Ağrının Nöroanotomi ve Nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi Yegül İ. (Ed). İzmir: Yapım matbaacılık, 1993:1–17
- 55- Yücel A: Hasta Kontrollü Analjezi. İstanbul: Ufuk reklâmçılık ve matbaacılık, 1997:5–18
- 56- Morgan GE, Mikail MS. Pain management. Clinical Anesthesiology, 3th Ed. Appleton & Lange, Stanford 2002:309–320
- 57- Erdine S. Sinir blokları. İstanbul: Emre matbaacılık, 1993: 25–48
- 58- Erdine S: Ağrı Sendromları ve Tedaviler. İstanbul Fatih Gençlik Vakfı Matbaa işletmesi, 1987:3–9
- 59- Collins VJ: Principles of Anesthesiology. Philadelphia: Lea Febiger, 1993;1317–1349
- 60- Spielman FJ, Hulka JF, Ostheimer GW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of local analgesia for laparoscopic tubal ligations. Am. J. Obstet. Gynaecology 1993;146: 821–824.
- 61- Narchi P, Banhamo D, Fernandes A. İntraperitoneal local anesthetics for shoulder pain after day case laparoscopy. Lancet 1991;338: 1569–1570.
- 62- Pasqualucci A, Contardo R, Dobroi U. The effect of intraperitoneal local anelgesics on anelcyesic requirement after laparoscopic cholecyctectomy. J. Laparoendoscopic surgery 1992,4:405–412.
- 63- Way LW. Changing therapy for gallstones diseases. N Engl. Med 1990;323:1273–1274.
- 64- Perissot J, Collect DR. Gallstones. Endoscopy 1985; 2: 373–374.
- 65- Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain Control after Thoracic Surgery.

- Anesthesiology. 1994, 81: 737–759.
- 66- Christian J, Hermes T, Annie R, Fayezi F, Philippe L, Jean LB. Postoperative Pulmonary Complications; Epidural Analgesia Using Bupivacaine and Opioids Versus Parenteral Opioids, *Anesthesiology*. 1993, 78: 666–676.
- 67- Aydınlı İ. Postoperatif Analjezi Sonucu Etkiler mi? XXXI. TARK Bildiri ve Panel Kitabı. 1997, S:17.
- 68- Liu S, Randall LC, Neal JM. Epidural Anesthesia and Analgesia: Their role in Postoperative Outcome, *Anesthesiology*. 1995, 82:1474–1506.
- 69- Yegül İ. Postoperatif Analjezi İlkeleri, Ağrıda Multidisipliner Yaklaşımlar II. IV. Ulusal Ağrı Kongresi Kitabı. İstanbul, 1993, S:19.
- 70- Morgan M, Taylor T.H, Major E. Hazards of Postoperative Pain and its Management, In: Hazards and complications of Anesthesia. Churchill Livingstone, Philadelphia, 1993, pp: 225–238.
- 71- Güzeldemir M.E. Postoperatif Ağrı Tedavisi, *GATA Bülteni*. 1996, 38: 273–277.
- 72- Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, et al. Postoperative Myocardial İschemia: Therapeutic Trials Using İntensive Analgesia Fallowing Surgery, *Anesthesiology*. 1992, 76: 342–353.
- 73- Ready, L.B. Acute Postoperative Pain. In: Miller’s Anesthesia, Ronald D. Miller (ed), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 1994, pp: 2327–2344.
- 74- Moller IM, Dinesen K, Sondergard S, Knigge U, Kehlet H. Effect of Patient Controlled Analgesia on Plasma Catecholamine; Cortizol and Glucose Concentrations after Cholecystectomy. *Br. J. Anaesth*. 1988, 61: 160–164.
- 75- Topuzlu C. Cerrahi Açıdan Postoperatif Analjezi Uygulamalarının Önemi, Ağrıda Multidisipliner Yaklaşımlar II. IV. Ulusal Ağrı Kongresi Kitabı, İstanbul, 1993 S:11.
- 76- Woolf CJ. Recent Advances in the Pathophysiology of Acute Pain. *British J. Anaesth*. 1989, 63: 139–146.

- 77- Aksoy ŞM. İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezide Morfin ve Fentanilin Etkilerinin Karşılaştırılması, Ankara, 1996.
- 78- Uyar M: Postoperatif Ağrı tedavisi. Galenos 1997;5:87–96
- 79- Paige D, Cioffi AM: Acute pain. First ed, Mosby Year Book,1992;70–75
- 80- Kayaalp O: Tıbbi farmakoloji. Hacettepe Taş kitapçılık. Ankara 1992; 1759–1781
- 81- Miller RD, Hondeghem LM: (çev: Z. Özüner). Lokal Anestezikler. Temel ve Klinik Farmakoloji. Katzung BG (Ed) _İstanbul: Barış Kitabevi, Appleton Lange, 1995:530–540.
- 82- Collins VJ: Principles of Anesthesiology. Philadelphia: Lea Febiger,1993: 1232–1281
- 83- Kayhan Z: Klinik Anestezi. İstanbul: Logos yayıncılık,1997:435–452
- 84- Morgan G.A, Maged S.M, Clinical Anesthesiology, Appleton Lange, Los Angeles, 2002: 220 – 232.
- 85- Colins V: Principles of Anesthesiology, Cilt 2, Lea & Ferbiger, Philadelpia, 1993, p 1445–1497, 1498–1512
- 86- De Jong RH: Local anaesthetic pharmacology: Regional Anesthesia and Analgesia. 1th edition. Brown DL (ed) WB Saunders. Philadelphia, 1996, p–124–142
- 87- Tucker GT, Mather LE: Properties, absrbbtion and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3 th edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p: 55–95
- 88- Kayhan Z: Lokal/Bölgesel anestezi yöntemleri: Klinik Anestezi. İkinci baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997: 270–273
- 89- Crews JC, Foreman AS, Weller RS, et al. Onset, duration, and dose tolerability of levobupivacaine 0.5 % for axillary brachial plexus neural blockade (abstract). Anesthesiology 89 (3A) Suppl. A894, 1998
- 90- Howe JB: Local anesthetics: in Anesthetic Pyssiology and Pharmacology.

- McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone.
New York. 1997, p: 83–100.
- 91- Collins VJ: Lokal anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3th. Edition. Collins VJ
(ed) Lea &Febiger, Philadelphia 1993, p:1232–1281
- 92- Göktuna S. Tek taraflı inguinal herni operasyonlarında İntratekal 0.5% Hiperbarik
bupivakain ile 0.5% Hiperbarik Bupivakain -Morfin Kombinasyonu
Uygulamalarının Hemodinamik Stabilite, Duyusal ve Motor Blok ve Postoperatif
Analjezisi Açısından Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. 2006
- 93- Denson DD, Behbehani NM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an
intravenously administered arrhythmonegic dose of bupivacaine on neurons of the
nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. REG
anesth 1992, 17: 311–316
- 94- Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ: Drugs in anaesthetic practice. Oxford 1991;
200–208
- 95- Atkinson RS, Rushman GB, Davies NJH: Lee's Synopsis of Anesthesia. London:
Butterworth-Heinemann Ltd, 1993:620–626
- 96- Erdine S: Periferik sinir fiziyojisi ve Lokal anestezi. Rejyonel Anestezi. Nobel
tıp kitapçevleri, İstanbul 2005;23–43
- 97- Gristwood RW, Greaves JL: Levobupivacaine: a new safer acting local anaesthetic
agent. Expert Opin Investig Drugs. 1999 Jun;8 (6).861–876
- 98- Bardsley H, Gristwood R, Watson N, Nimmo W. The local anaesthetic activity of
levobupivacaine does not differ from racemic bupivacaine: First Clinical evidence.
Expert Opin Investig Drugs. 1997 6(12): 1883–1885
- 99- Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as
a local anaesthetic. Drugs 2000;59: 531–579.
- 100- Howe JP: Local anesthetics: in Anesthetic Physiology and Pharmacology.
McCaughey W, Clarke RJS, Fee JPH, Wallace WFM (eds) Churchill Livingstone,

- New York. 1997, p: 83–100.
- 101- McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355–362.
- 102- Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999;8: 861–876.
- 103- Thomas JM, Schung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet* 1999;36: 67–83.
- 104- Tucker GT, Mather LE: Properties, absorption and disposition of local anesthetic agents: Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3rd edition. Cousins MJ. Bridenbaugh PO (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p: 55–95.
- 105- McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: p331–341.
- 106- Lyons G, Mirakhur RK, McCaughey W, et al. Epidural pain relief in labour: Potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998;81: 899–901.
- 107- Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, et al. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth and Analg* 2000; 90: 1308–1314.
- 108- Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, et al. Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine an experimental study in pentobarbital anesthetized swine (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 1998; 23: 50.
- 109- McCaughey W, Mirakhur RK. Drugs in anaesthetic practice and analgesia. In: Speight TM, Holford NHG, editors. *In avery's drug treatment*. 4. edition. Auckland: Adis International, 1997: 451–514.
- 110- Huang YF, Pryor ME, Mather LE, et al. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth*

- Analg 1998; 86: 797–804.
- 111- Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T, et al. Effects of levobupivacaine, bupivacaine, ropivacaine and pethidine in peripheral nerve block in rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41: 1346–1352.
- 112- Van F, Roln PE, Brennan N, et al. Differential effects of levo and racemic bupivacaine new on the EEG in volunteers (abstract). *Region Anesth Pain Med Suppl.* 1998; 23:48.
- 113- Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravascular injection of 0.75 % levobupivacaine during lumbar epidural anaesthesia. *Anesth Analg* 1999; 89: 1027–1029.
- 114- Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, et al. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 103:1275–1281.
- 115- Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, et al. Extradural S(-) bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br. J Anaesth* 1998; 80:289–293.
- 116- Convery P, Burke D, Donaldson L, et al. Comparison of 0.125 % levobupivacaine and 0.125 % bupivacaine epidural infusions for labour analgesia (abstract). *Br J Anaesth* 1999; 82 Suppl. 1: 163.
- 117- Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, et al. Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Anesth and Analg* 1999;89: 647–649.
- 118- Cheek TG, Gutsche BB: Analgesia for labor. *Practical Obstetric Anesthesia.* Dewan DM, Hood DD (eds) WB Saunders, New York 1997, p: 95–124.
- 119- Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine with 0.75 % racemic bupivacaine for peribulbar anaesthesia. *Anaesthesia* 1998; 53: 1160–1164.
- 120- Eyres R, Chalkiandis G, Taylor R. Efficacy and safety of levobupivacaine as caudal anaesthesia in paediatric surgery. *International Monitor of Regional*

- Anaesthesia 1999; 11: 31 A.
- 121- Burke D, MacKenzie M, Newton D et al. A comparison of vasoactivity between levobupivacaine and bupivacaine (abstract). Br J Anaesth Suppl. 1998;81: 631–632.
- 122- Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, et al. Extradural S(-) bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. Br. J Anaesth 1998; 80:289–293.
- 123- Crews JC, Foreman AS, Weller RS, et al. Onset, duration, and dose tolerability of levobupivacaine 0.5 % for axillary brachial plexus neural blockade (abstract). Anesthesiology 1998; 89(3A) Suppl. A894.
- 124- Faccende KA, Morrison LMM. The pharmacokinetics of levobupivacaine and racemic bupivacaine following extradural administration (abstract). Region Anesth Pain Med 1998; 23 Suppl. 52.
- 125- Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE. A comparison of epidural levobupivacaine with 0.75 % racemic bupivacaine for Lower Abdominal Surgery. Anesth Analg 2000; 90: 642–648.
- 126- Muller H, Stoyanov M, Braehler A, Hempelmann G. Haemodynamic and respiratory effects of tramadol during nitros oxide -oxygen artificial respiration and in the postoperative period. Anesthesist 1982; 31: 604–610.
- 127- Kazuhiko Fukuda. Intravenous opioid Anesthetics. In Miller RD. Miller's Anesthesia (6 edition). Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone Inc 2005: 375–437.
- 128- Spigest O. Anaesthetic agents and excretion in breast milk. Acta Anaesthesiol Scand 1994; 38: 94–103.
- 129- Vittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. Anesthesiology 1990; 73: 864–869.
- 130- Mather LE. Pharmacokinetics and patient controlled analgesia. Acta Anaesth Belg 1992; 43:5–20

- 131- Armstrong PJ, Bertsen A. Normeperidine toxicity. *Anesth Analg* 1986; 65: 536–538.
- 132- Glass PSA, Estok P, Ginsberg JS, Sladen RN. Use of patient -controlled analgesia to compare the efficacy of epidural to intravenous fentanyl administration. *Anesth Analg* 1992; 74: 345–351.
- 133- Erdine S. Ağrı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2000, S:13–111.
- 134- Yücel A. PCA; Yararları, Zararları. XXXI. TARK Paneli Bildiri Kitabı. 1997, S: 152–155.
- 135- Sistem Kullanım Klavuzu, Pain Management Provider, Abbott İlaçları, İstanbul,1995, 2–15.
- 136- Yücel A. Hasta kontrollü analjezi PCA 2. Baskı, Ufuk Matbaacılık İstanbul 1998; 66–67.
- 137- Kayhan Z: Klinik Anestezi. İstanbul: logos Yayıncılık, 1997:636–637
- 138- Koç M, Ertan T, Tez M, et all. Randomized, prospective comparison of postoperative pain in low-versus high pressure pneumoperitoneum. *Anz J Surg* 2005, 75: 693–696.
- 139- Jons J, Cigarini L, Legrand M. Metabolic and Respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br. J. of Anesthesia* 1992; 69: 341–345.
- 140- Barkun JS, Barkun AN, Somalis JS. Randomized controlled trial of laparoscopic versus mini cholecystectomy. *Lancet* 1992;340:116–119.
- 141- Dobbs FF, Alexander J, Hull MG. Pain after laparoscopic cholecystectomy related to posture and ring versus sterilization. *Br. J. of Obstetrics and Gynaecology* 1987; 94: 264–266.
- 142- Pasqualucci A, Contardo R, Dobroi U. The effect of intraperitoneal local analgesics on analgesic requirement after laparoscopic cholecystectomy. *J. Laparoendoscopic surgery* 1992,4:405–412.

- 143- Takrouri MS. Anesthesia for laparoscopic general surgery. A special review. Middle East J Anesthesiol 1999; 15: 39–62.
- 144- Way LW. Changing therapy for gallstone disease. N Engl J Med 1990; 323: 1273–1274.
- 145- Esmat ME, Elsebae MMA, Nasr MMA, et al. Combined low pressure pneumoperitoneum and intraperitoneal infusion of normal saline for reducing shoulder tip pain following laparoscopic cholecystectomy. World J of Surgery 2006, 30:1969–1973.
- 146- Sarli L, Costi R, Sansrbastiano G, et al. Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain folling laparoscopy. Br J of Surgery 2000, 87: 1161–1165.
- 147- Zubaroglu E, Çalışkan K, Keskin A, Serim Ç, şartlı O, Özgüven R: Laparoskopik ve açık kolesistektominin postoperatif ağrı yönünden karşılaştırılması. Ağrı 1997; 9: 24–29
- 148- Wiesel S, Grillas R:Laparoscopic versus open cholecystectomy: PCA Morphine requirements. Anesth. Analg 1993; 76:465–469
- 149- Demiralp S, Aydos LA, Oral M, Ketene A, Tutkak H, Tüzüner F: Laparoskopik veya laparotomi tekniği ile kolesistektomi uygulanan hastalarda postoperatif ağrının metabolik yanıtlarının karşılaştırılması. Türk Anest rean Cem Mecmuası 1996; 24:314–318
- 150- Erenus M, Böke Z. Laparoskopik sonrası analjezi amacı ile intraperitoneal prilokain uygulanması. Ağrı 1995; 1: 16–18.
- 151- Bayar M, İlhan Y, Önal A, Akkuş M, Çifter Ç. Laparoskopik kolesistektomilerde intraperitoneal bupivakain uygulamasının postoperatif ağrı ve katekolamin düzeylerine etkileri. Ağrı 1998; 2: 30–34.
- 152- Alexander DJ, Ngoi Ss, Lee L, So J, Mak K, Chan S, Goh PM. Randomized trial of periportal peritoneal bupivacaine for pain relief after laparoscopic

- cholecystectomy. Br J Surg 1996; 83: 1223–1225.
- 153- Mraovic B, Jurisic T, Kogler-Majerich V, Sustic A. Intraperitoneal bupivacaine for analgesia after laparoscopic cholecystectomy. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41(2): 193–196.
- 154- Weber A, Munoz J, Garteiz D, Cueto J. Use of subdiaphragmatic bupivacaine instillation to control postoperative pain after laparoscopic surgery. Surg Laparosc Endosc 1997; 7: 6–8.
- 155- Karadeniz Ü, Yaşitlı H, Erdemli Ö, Ünver S. Laparoskopik kolesistektomi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde intraperitoneal bupivakain enjeksiyonu ve infüzyonu. Ağrı 2000; 12: 43–48.
- 156- Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain After Laparoscopic Cholecystectomy: Characteristics and Effect of Intraperitoneal Bupivacaine. Anesthesia and Analgesia. 1995 August; 81(2): 379–384.
- 157- Raetzell M, Maier C, Schroder D, Wulf H. Intraperitoneal application of bupivacaine during laparoscopic cholecystectomy-risk or benefit? Anesth Analg 1995; 81: 967–972.
- 158- Çelik J, Tuncer S, Reisli R, Ökesli S, Otelcioğlu Ş. Laparoskopik kolesistektomi sonrasında intraplevral ile intraperitoneal analjezinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2000; 28: 317–321.
- 159- O’Hanlon JJ, Beers H, Huss BK, Milligan KR. A comparison of the effect of intramuscular diclofenac, ketorolac or piroxicam on postoperative pain following laparoscopy. Eur J Anaesthesiol 1996; 13: 404–407.
- 160- Mixter CG, Hackett TR. Preemptive analgesia in the laparoscopic patient. Surg Endosc 1997; 11: 351–353.
- 161- Windsor A, McDonald P, Mumtaz T, Millar JM. The analgesic efficacy of tenoxicam versus placebo in day case laparoscopy: A randomised parallel double blind trial. Anaesthesia 1996; 51: 1066–1069.

- 162- Bisgaard T, Klarskov B, Kristiansen VB, Callesen T, Schulze S, Kehlet H:
Multiregional local anesthetic infiltration during laparoscopic cholecystectomy in patients receiving prophylactic multi-modal analgesia: a randomized, double-blinded, placebo controlled study. *Anesth analg* 1999; 89: 1017–1024
- 163- Ali Gümrukçü, Laparoskopik kolesistektomilerde Levobupivakain yada Bupivakain ile yara yeri infiltrasyonunun postoperatif analjezi açısından karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi. 2006
- 164- Uğur Uzun, Bupivakain ve Levobupivakainin Spinal Anestezi Uygulamalarında Etki Başlangıç Süreleri ve Hemodinamik Etkilerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi. 2006
- 165- Kingsnorth A, Bennett D, Cummings C et al: A randomised, double-blind study to compare the efficacy of 0.25% levobupivacaine with 0.25% bupivacaine (rasemic) infiltration anaesthesia in elective inguinal hernia repair. *Region Anesth Pain Med.* 1998; 23 Suppl: 106
- 166- Elhakim M, Elkott M, Ali NM, Tahoun HM. Intraperitoneal lidocaine for postoperative pain after laparoscopy. *Acta Anesthesiol Scand* 2000;44: 280–284.
- 167- Labaille T, Mazoit JX, Paqueron X, Franco D, Benhamou D. the Clinical efficacy and pharmacokinetics of intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2002;94:100–105.
- 168- Mraovic B, Jurisic T, Kogler-Majeric V, Sustic A. Intraperitoneal bupivacaine for analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:193–196.
- 169- Papagiannapoulou P, Argiriadou H, Georgiou M, Papaziagos B, Sfyra E, Kanakoudis F. Preincisional local infiltration of levobupivacaine vs ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003;17:1961–1964.
- 170- Alessandri F, Lizoi D, Mistrangelo E, Niccoletti A, Ragni N. Effect of presurgical local infiltration of levobupivacaine in the surgical field on post surgical wound

- pain in laparoscopic gynecological surgery. *Acta Obstet. Gynecol Scand.*2006;85(7):844–849.
- 171- Gupta A, Perniola A, Axelsson K, Thorn S, Crefoord K, Rawal N. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *2004 Oct;99(4):1173–1179*
- 172- A.A. Louizos, S.J. Hadzilia, E. Leandros, I.K. Kouroukli, L.G. Georgiou, J.P. Bramis. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2005; 19:1503–1506
- 173- Elfberg BA, Sjovall-Mjoberg S. Intraperitoneal bupivacaine does not effectively reduce pain at laparoscopic cholecystectomy: a randomized, placebo-control and double-blind study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10:357–359.
- 174- Zmora O, Stolik-Dollberg O, Bar-Zakai B, Rosin D, Kuriansky J, Perel A, Ayalon A. Intraperitoneal bupivacaine not attenuate pain following laparoscopic cholecystectomy. *J Soc Laparosc Surg* 2000; 4:301–304.
- 175- Lee IO, Kim SH, Kong MH, Lee MK, Kim NS, Choi YS, Lim SH. Pain after laparoscopic cholecystectomy; the effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine. *Can J Anaesth.*2001 Jun; 48(6):545–550.
- 176- A. Ng, A. Swami, G. Smith, MD, A.C. Davidson and J. Emembolu. The Analgesic Effects of Intraperitoneal and Incisional Bupivacaine with Epinephrine After Total Abdominal Hysterectomy *Anesth Analg* 2002;95:158 –162
- 177- Davut Baykan laparoskopik kolesistektomi hastalara postoperatif lokal ve bölgesel uygulanan bupivacain'in etkisi. *Van Tıp Dergisi: 2002; 9 (4):113–118*
- 178- Andrei Goldstein, Patrick Grimault, Aude Henique, Michele Keller, Anne Fortin and Emile Darai, Preventing Postoperative Pain by Local Anesthetic Instillation After Laparoscopic Gynecologic Surgery: A Placebo-Controlled Comparison of Bupivacaine and Ropivacaine *Anesth Analg* 2000;91:403–407
- 179- Kocamanoğlu İ. S, Kelsaka E, Malatyalıoğlu E, Sarihasan B, Tür A, Şekerci B:

- Laparoskopi sonrası analjezi ve omuz ağrısının önlenmesinde intraperitoneal lokal anestezi uygulamasının etkinliğinin karşılaştırılması. *Ağrı* 2005 17:4
- 180- Özyılmaz M. A, Ölmez G, Şimşek E: Laparoskopik Kolesistektomilerde Genel Anestezi Altında Preemptif Ketamin ile İntraperitoneal Ropivakain Kombinasyonunun Postoperatif Analjezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2006;11(2): 116–120
- 181- Uzunkoy A, Coşkun A, Akıncı OF. The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res* 2001;33:39–41.
- 182- Maestroni U,Sortini D,Devito C,Pour Morad Kohan Brunaldi F,Anania G, Pavanelli L,Pasqualucci A,Donini A.A new method of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:1336–1340
- 183- Hawa Keita, Jean Louis Benifla, Violaine Le Bouar, Raphaël Porcher Bogena Wachowska, Karima Bedairia, Jean Mantz, Jean Marie Desmonts Prophylactic *ip* injection of bupivacaine and/or morphine does not improve postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery *Can J Anesth* 2003 / 50: 4 / 362–367
- 184- Anil Gupta, Sven E.Thörn, Kjell Axelsson, Lars G. Larsson, Göran Agren, Björn Holmström and Narinder Rawal. Postoperative Pain Relief Using Intermittent Injections of 0.5% Ropivacaine Through a Catheter After Laparoscopic Cholecystectomy *Anesth Analg* 2002;95:450–456
- 185- Y. Özer, H. A. Tanrıverdi, I. Özkoçak, H. Altunkaya, C. B. Demirel, U. Bayar, A. Barut. Evaluation of a local anaesthesia regimen using a Subphrenic catheter after gynecological laparoscopy *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22: 442–446
- 186- Gharaibeh K.I, Al –Jaberi T.M. et all. Bupivacaine instillation into gallbladder bed after laparoscopic cholecystectomy: does it decrease shoulder pain? *J laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000 Jun;10(3):137–141

- 187- Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics of intraperitoneal bupivacaine. *Anesth Analg* 1995; 81: 379–384
- 188- Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D, Flor P, Gruzman A. Residual Pneumoperitoneum: A cause of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anaesth Analg* 1994;79: 152–154
- 189- Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy *Anaesth Analg* 1996; 82: 44–51
- 190- Lopez SF, Rivas LF. Patient controlled analgesia using meperidine in the postoperative period after cholecystectomy. Study of possible complications at 2 different levels of surveillance. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1994; 41: 23–26.

,
10
11
12

13
14
15
1
1
1
16
,
17
,
18
1
,
19

,
20
1
1
2
21
1
,
22
23
2
2
24
1
2
25
2
26
1
27
2
2
28
1
2
29
30
31
2
2
32

33
34
35
,
36
,
37
2
2
2
38
2
2
2
2
3
39
40
,
41
42
43
44
,
45
46
1
47
4
,
48
4
49
50
5
1
1
2
5
51
2
1
5
3
1
2
1
1
1
2
,
52

,
53
,
54
55
,
56
,
57
5
5
58
5
5
,
59
60
,
61
6
62
63
,
64
65
,
66
,
67
6
68
,
69
6
6
70
,
71
72
6
73
6
74
75
6
76
,
77
6
78
79
,

80
5
81
,
82
,
83
2
2
8
8
8
84
85
,
86
,
87
8
88
89
8
8
90
91
8
8
92
8
93
8
9
8
94
,
95
,
96
97
,
98
99
,
100
,
101
9
9
9
1
102
,

103

,

104

9

,

105

9

106

1

9

1

107

,

108

9

9

,

1

1

109

1

110

9

111

,

112

1

113

114

9

9

9

9

,

115

116

1

1

9

9

117

1

118

,

119

9

,

1

120

1

1

1

121
,
122
,
123
,
124
,
125
126
127
128
,
129
130
1
1
131
132
1
6
1
133
7
134
,
135
,
136
1
137
138
139
,
140
,
141
,
142
143
,
144
1
145
1
1
146
1
147
,
148
149

150

,

151

,

152

,

153

,

154

,

155

156

,

157

,

158

159

160

161

162

163

164

165

2

166

,

167

,

168

169

,

170

,

171

,

172

1

173

,

174

,

175

1

1

176

177

1

1

178

179

180

181

1
182
1
183
3
184
185
1
186
1
1
1
187
188
,
189
6
190