

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK JİNEKOLOJİK CERRAHİLERDE
PREOPERATİF NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ
POSTOPERATİF ANALJEZİK TÜKETİMİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ümit Can OK

TRABZON - 2020

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

LAPAROSKOPİK JİNEKOLOJİK CERRAHİLERDE
PREOPERATİF NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ
POSTOPERATİF ANALJEZİK TÜKETİMİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ümit Can OK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Bhanur ÇEKİÇ

TRABZON - 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Karadeniz Teknik Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD hocalarıma,

Tezimin her aşamasında ve ihtisasım süresince sabır ve hoşgörüsüyle, bilgi ve becerisini benimle paylaşan tez danışmanım Prof.Dr. Bhanur ÇEKİÇ'e ,

Beraber çalıştığımız süre boyunca dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, hemşirelere, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına,

Hayat arkadaşım, meslektaşım en zor günümde beni tutup ayağa kaldıran sevgili eşim Dr. Kübra ŞEN OK'a,

Bugünlere gelmem için büyük emek harcayan ve her zaman yanımda olan aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ümit Can OK

Trabzon, 2020

ÖZET

LAPAROSKOPIK JİNEKOLOJİK CERRAHİLERDE PREOPERATİF NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ POSTOPERATİF ANALJEZİK TÜKETİMİNE ETKİSİ

Giriş: Ağrı zararlı bir stimulusa karşı verilen fizyolojik yanıttır; kognitif, davranışsal ve sosyokültürel parametreler arasındaki karmaşık etkileşim ile değişkenlik gösterir. Postoperatif ağrı; cerrahi kesi ile başlayıp doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir. Cerrahi sonrası ağrı hastanede kalış sürelerini uzatmakta ; artan mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmektedir. Abdominal cerrahi girişimler içerisinde geniş yer tutan jinekoloji operasyonları, günümüzde açık ve laparoskopik olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Son yıllarda yaygınlaşan laparoskopik girişimler klasik cerrahiye göre belirgin üstünlükler taşımaktadır. Laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif dönemde en sık karşılaşılan problem ağrı olmasına rağmen, postoperatif ağrı açık kolesistektomilere kıyasla daha az görülmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılan farmakolojik ajanlar; opioid analjezikler, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, rejyonal bloklarda kullanılan lokal anestezi ajanlar ve adjuvan ilaçlardır. Hasta kontrollü analjezinin (HKA) yıllardır popüler bir uygulama şeklinde analjezide etkin ve güvenli olarak kullanılması ile hastaların istek ve hoşnutluğunu sağlayan hasta kontrollü ilaç uygulama sistemi iyi tanımlanmış bir yöntem olarak tanınır ve bilinir hale gelmiştir. HKA yönteminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. HKA'de opioid kullanılarak yapılan çalışmalarda önerilen dozlar her çalışmada farklılık göstermektedir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) postoperatif bulantı kusma riskini saptamada , operasyon sonrası morbidite tahmininde, kanser evrelemesinde kullanılmıştır. Günümüzde Nötrofil /lenfosit oranı (NLO) ile analjezik tüketimi arasında korelasyon olduğunu gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır.

Amaç: Çalışmamızda laparoskopik jinekolojik ameliyatlarda preoperatif nötrofil lenfosit oranı ile postoperatif ağrı düzeyleri ve postoperatif analjezik tüketimi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma jinekolojik laparoskopik ameliyat yapılacak, ASA I,II,III beklenen ameliyat süresi 30-180 dk. arasında olan toplam 60 hastada prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar preoperatif nötrofil lenfosit oranı (NLO) bakılarak nötrofil lenfosit oranı (NLO) ikinin altı (Grup 1) ve ikinin üstü olarak (Grup 2) iki gruba ayrıldı. Bütün hastalarda anestezi idamesinde %50/50 O2/hava ve % 2 sevofluran gaz karışımı kullanıldı ve ameliyat esnasında analjezi remifentanil infüzyonu ile sağlandı. Tüm hastaların; kalp atım hızı, oksijen satürasyonu, ortalama arter basıncı, end-tidal karbondioksit (EtCO₂) , inspire edilen

oksijen değerleri indüksiyon öncesi, entübasyon sonrası 1.,5.,10.,60.dakika ve ekstübasyondan hemen önce kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi , anestezi süresi ve operasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grupların HKA cihazında analjezik talep miktarı ve analjezik verilme miktarı Grup2 (NLO>2)'de Grup 1' e göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. ($p<0,001$).

Preoperatif NLO ile postoperatif 2.,4. ve 24.saat NRS arasında orta şiddette ; 12.saat NRS ile zayıf şiddette istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. (Sırasıyla $p<0.001$; $r=0.482$, $p<0.001$ $r=0.495$, $p<0.001$ $r=0.467$, $p<0.001$ $r=0.334$)

Tüm takip dönemlerindeki NRS değerleri ile postoperatif NLO değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Laparoskopik jinekolojik ameliyatlarda preoperatif nötrofil lenfosit oranı (NLO) ikinin üzerinde (Grup2) olanlarda postoperatif analjezik ihtiyacının ve postoperatif ağrı düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.

SUMMARY

THE EFFECT OF PREOPERATIVE NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO ON POSTOPERATIVE ANALGESIC CONSUMPTION AMONG LAPAROSCOPIC GYNECOLOGICAL SURGERIES

Introduction: Pain is the physiological response to a harmful stimulus; varies with the complex interaction between cognitive, behavioral and sociocultural parameters. Postoperative pain is an acute type of pain that begins with a surgical incision and gradually decreases with tissue healing. Post-surgical pain prolongs hospital stays for patients; is associated with increased mortality and morbidity. Gynecology operations, which constitute an important part of abdominal surgical interventions, are currently performed in two ways: open and laparoscopic surgeries. Laparoscopic procedures, which have become widespread in recent years, have distinct advantages compared to open surgery. Although pain is the most common postoperative problem in laparoscopic cholecystectomies, postoperative pain is less common than open cholecystectomies. Pharmacological agents commonly used in postoperative pain treatment are opioid analgesics, NSAIDs, local anesthetics and adjuvant medicines. By the effective and safe use of patient-controlled analgesia (PCA) as a popular approach in analgesia for years, the patient-controlled drug administration system, which provides the desire and satisfaction for patients, has become known as a well-defined method. In the PCA method, the patient's ability to administer the analgesic medicine and to control the pain reduces anxiety and stress, which are major factors in postoperative pain. In studies using opioids in PCA, recommended doses differ in each study. The neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) has been used to determine the risk of postoperative nausea and vomiting, estimate postoperative morbidity, and cancer staging. In the present time, there are different studies showing that there is a correlation between the neutrophil / lymphocyte ratio and analgesic consumption.

Objective: In our study, we aimed to examine the relationship between preoperative neutrophil/ lymphocyte ratio and postoperative analgesic consumption, and the relationship between preoperative neutrophil/ lymphocyte ratio and postoperative pain in laparoscopic gynecological operations.

Materials and Methods: This study was carried out prospectively in 60 patients (with ASA I, II, III), performed gynecological laparoscopic surgery and their expected operation time between 30-180 minutes. The patients included in the study were divided into two groups according to the preoperative neutrophil/lymphocyte ratio: as the neutrophil/lymphocyte ratio was below two (Group 1) and above two (Group 2). 50/50% O₂ / air and 2% sevoflurane gas mixture was used for maintenance of anesthesia in all patients, and analgesia was provided by remifentanyl infusion during operations. Heart rate, oxygen saturation, mean arterial pressure, end-tidal carbon dioxide volume (EtCO₂), inspired oxygen values were recorded before induction, 0th, 1st, 5th, 10th, 60th minutes after intubation and just before extubation for all patients.

Results: There was no statistically significance between the mean age, weight, height, BMI, duration of anesthesia and operation time of the patients among the groups. There was a statistically significant difference between group 1 and group 2 in terms of the amount of analgesic demand and amount of analgesic administration ($p < 0.001$). There was no statistically significant relationship between NRS values at different times and post N / L values. There was a moderate difference between preoperative NLR and postoperative 2nd, 4th, and 24th hour-NRS; and statistically weak difference with 12-hour NRS. ($p < 0.001$, $r = 0.482$, $p < 0.001$ $r = 0.495$, $p < 0.001$ $r = 0.467$, $p < 0.001$ $r = 0.334$, respectively)

Conclusion: Postoperative analgesic requirement and postoperative pain levels were found to be higher in patients with preoperative neutrophil/ lymphocyte ratio above two (Group 2) in laparoscopic gynecological operations.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
ÖZET	II
SUMMARY	III
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
GRAFİK DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Laparoskopik cerrahi ve anestezi	3
2.1.1. Laparoskopinin Tarihçesi ve Tanımı	3
2.1.2. Laparoskopide Kullanılan Gazlar ve Önemleri	3
2.1.3. Gaz İnsüflasyonu	4
2.1.4. Laparoskopinin Fizyolojisi	4
2.1.4.1. Dolaşım Sistemi.....	5
2.1.4.2. Solunum Sistemi.....	5
2.1.4.3. İmmün Sistem, İnflamasyon ve Metabolik Fonksiyon	5
2.1.4.4. İntestinal Fonksiyon	6
2.1.4.5. Diğer Problemler	6
2.1.5 Jinekolojik Laparoskopik Cerrahi.....	6
2.1.5.1. Endikasyonları.....	6
2.1.5.2 . Kontraendikasyonları.....	6
2.1.5.3. Preoperatif Hazırlık ve Premedikasyon	6
2.1.5.4. Laparoskopik Cerrahide Anestezi.....	7
2.1.5.5. Laparoskopik Cerrahide Oluşabilecek Komplikasyonlar	7
2.2. AĞRI	8
2.2.1. Ağrının tanımı.....	8
2.2.2.Akut ağrı nörofizyolojisi	8
2.3. POSTOPERATİF AĞRI.....	9
2.3.1. Postoperatif ağrı tanımı	9
2.3.2. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi.....	9
2.3.3. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi	10

2.3.3.1. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri.....	10
2.3.3.2. Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri	12
2.3.3.3. Objektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri.....	12
2.4. POSTOPERATİF ANALJEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR	14
2.4.1. Opioidler.....	14
2.4.2. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar	16
2.5. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)	16
2.5.1. HKA Yönteminde bazı kavramlar	17
2.5.2. Program Seçimi	17
2.5.3. HKA endikasyonları	17
2.5.4. HKA kontrendikasyonları.....	17
2.5.5. Monitörizasyon.....	17
2.6. CERRAHİ STRESS YANIT	18
2.6.1. Nötrofil Lenfosit Oranı	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ.....	32
7. KAYNAKÇA.....	33

KISALTMALAR DİZİNİ

NSAİ:	Nonsteroid anti inflamatuvar
HKA:	Hasta kontrollü analjezi
NLO:	Nötrofil lenfosit oranı
ASA:	Amerikan anestezi derneği
EtCO ₂ :	End tidal karbondioksit
Dk:	Dakika
O ₂ :	Oksijen
VKİ:	Vücut kitle indeksi
N ₂ O:	Nitröz oksit
CO ₂ :	Karbondioksit
PH:	Power of Hidrojen
H:	Hidrojen
FRC:	Fonksiyonel rezidüel kapasite
OAB:	Ortalama arter basıncı
KAH:	Kalp atım hızı
EKG:	Elektrokardiyografi
SaO ₂ :	Periferik oksijen satürasyonu
NRS:	Number Rating Scale
VAS:	Visüel analog scale
MPQ:	Mcgill ağrı anketi
KVS:	Kardiyovasküler sistem
IV:	İntravenöz
IM:	İntramuskuler
TNF:	Tümör nekrozis faktör
IL:	İnterlökin
ETE:	Endotrakeal entübasyon
Mg:	Miligram
Kg:	Kilogram
µg:	Microgram
mm:	Milimetre
ml:	Mililitre
PACU:	Postoperatif derlenme ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri	23
Tablo 2. Hastaların İntraoperatif Verilerinin Karşılaştırılması	23
Tablo 3. Grupların Kalp Atım Hızı Değişimi (Atım/dakika)	24
Tablo 4. Grupların Ortalama Arter Basıncı Değişimi (OAB) (mmHg).....	24
Tablo 5. Grupların Periferik Oksijen Saturasyon Değişimi SpO ₂ (%)	25
Tablo 6. Grupların End-Tidal Karbondioksit Değişimi (EtCO ₂) (mmHg).....	25
Tablo 7. Gruplar arası ve gruplar içi parametrelerin karşılaştırılması	26
Tablo 8. Grupların intraoperatif opioid tüketimleri	26
Tablo 9. Grupların HKA cihazındaki değerleri	26
Tablo 10. NRS'nin 2,4,12,24. saatindeki değerler ile preN/L ve postN/L arasındaki ilişkinin incelenmesi	27

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Trokar yerleşim alanları	3
Şekil 2. Number Rating Scale.....	11
Şekil 3. Face Pain Rating Scale	12

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. NLO ortalaması	28
--------------------------------	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı zararlı bir stimulusa karşı verilen fizyolojik yanıttır; kognitif, davranışsal ve sosyokültürel parametreler arasındaki karmaşık etkileşim ile değişkenlik gösterir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; “Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleri ile ilgili, duysal afektif hoş olmayan bir duyudur”. Bireysel ağrı tecrübesi bu nedenle kişiye özeldir, o anki ve geçmiş medikal öyküye, fiziksel ve duygusal olgunluğa, kognitif duruma, ailevi yapıya, kültüre ve çevreye bağlı olarak değişkenlik gösterir (1). Postoperatif ağrı; cerrahi kesi ile başlayıp doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrı tipidir (2). Cerrahi sonrası ağrı hastanede kalış sürelerini uzatmakta; artan mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmektedir. Cerrahi sonrası ağrı hastaların mobilizasyon sürelerini uzatmakta ve bu durumla ilgili olası komplikasyonları artırmaktadır. Ağrı özellikle batın ve toraks cerrahisi geçiren hastalarda derin solunmayı engellemekte, ateletazi ve solunum kapasitelerinin azalması ile solunumsal komplikasyonlar artmaktadır. Artan emosyonel stresle beraber gelen kardiyak problemler halihazırda kardiyak sıkıntıları olan hastalarda ciddi risk oluşturmaktadır. Bu sebepler anesteziistleri hastaların ağrılarını kesmek, hastaları normal fizyolojilerine yaklaştırmak amacıyla postoperatif ağrıyla mücadele için analjezik kullanımını zorunlu kılmaktadır.

Abdominal cerrahi girişimler içerisinde geniş yer tutan jinekoloji 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 abdominal cerrahi sonrası pariyetal, visseral ve omuz ağrısı olmak üzere üç tip postoperatif ağrı oluşmaktadır. Visseral ağrı ağırlıklı olarak organlardan, pariyetal 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 sağlamak 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 ağrıdır ancak postoperatif ağrı açık kolesistektomilere kıyasla daha az görülmektedir (9) (10).

Postoperatif ağrı tedavisinde sıklıkla opioid analjezikler, NSAİ ilaçlar, rejyonal bloklarda kullanılan lokal anesteziikler ve adjuvan ilaçlar kullanılmaktadır (11). Opioid analjezikler etkin analjezi sağlamalarına rağmen yan etkilerinden korkulduğu

için yeterli dozda kullanılmadığında yetersiz postoperatif analjeziye sebep olmaktadır (12).

HKA yönteminde hastanın analjezik ilacı kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda majör etken olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır. Bu özellik HKA uygulama sistemini tanınır ve bilinir hale getirmiştir. HKA etkin ve güvenilir olduğu saptanmıştır. Ayrıca konvansiyonel intramüsküler opioid uygulamalarında opioid absorpsiyonundan veya hemşireden kaynaklanan gecikmelerin olumsuz etkisi HKA yönteminde ortadan kaldırılabilmekte böylece daha iyi ağrı kontrolü sağlanmaktadır (13) (14). HKA'de opioid kullanılarak yapılan çalışmalarda önerilen dozlar her çalışmada farklılık gösterdiği gibi bulunan sonuçlar, ideal bir analjezik, ideal bir protokol mevcut olmadığı yolundadır (14).

Nötrofil/lenfosit oranı günümüzde birçok çalışmada farklı amaçlarla kullanılan bir parametredir. Daha önce kanser cerrahilerinin evrelendirilmesinde, cerrahi acillerin erken belirlenmesinde , postoperatif bulantı kusma düzeylerinin öngörülmesi nötrofil lenfosit oranının daha önce kullanıldığı ana başlıklardan sadece birkaçıdır. Nötrofil /lenfosit oranı daha önce bir çok amaçla kullanılsa da son zamanlarda yüksek oranların postoperatif analjezik tüketiminde artışla korele olduğuna yönelik bir çok çalışma bulunmaktadır (15). Nötrofil/lenfosit oranının postoperatif ağrıda eşik değerinin kaç olduğu belli olmasa da güncel çalışmalarda 2'nin eşik değeri olduğu belirtilmektedir (16).

Çalışmamızın amacını preoperatif nötrofil lenfosit oranının laparoskopik jinekolojik cerrahilerde postoperatif analjezik tüketimine ve ağrı düzeyine etkisini gözlemlemek olarak belirledik.

2.GENEL BİLGİLER

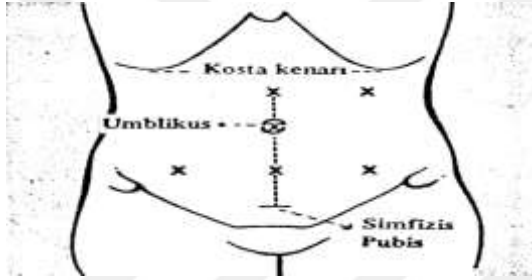
2.1. Laparoskopik cerrahi ve anestezi

2.1.1. Laparoskopinin Tarihçesi ve Tanımı

Laparoskopi terimi ilk defa 1910'da Jacobeus tarafından kullanılmıştır. 1939'da Telinde ve 1940'da Palmer özellikle infertilite olgularında kullanmaya başladılar. Hastanede kalış süresinin ve maliyetin azalması nedeniyle her geçen yıl popülaritesi artmaktadır (17).

Laparoskopik operasyonlarda kullanılan bazı enstrümanlar şunlardır;

Verres iğnesi, CO₂ insüflatörü, Trokar, Teleskop, Işık Kaynağı, Kamera sistemi, Forseps ve makaslar, Bipolar ve Unipolar Elektrokoterler, Aspirasyon ve yıkama sistemi, Uterin manipülatör (17) (18)



Şekil 1. Trokar yerleşim alanları

2.1.2. Laparoskopide Kullanılan Gazlar ve Önemleri

Laparoskopik 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 (19).

Pnömoperitonyum oluşturmak için, batın içine gaz insüfle edilir, böylece abdominal duvar, iç organlardan ayrılır ve laparoskopinin yapılabileceği ortam ve görüş alanı sağlanmış olur (18). Pnömoperitonyum oluşturmada kullanılabilecek 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 olandır (20) (21).

Hava ensüflasyonunda temel sorun, nitrojenin kanda az çözülmesi ve peritoneal alandan yavaş absorbe olmasıydı. Ayrıca hava embolisi de havanın dezavantajlarından biridir. Bu nedenle, nitröz oksit (N₂O) ve karbondioksit(CO₂),batını doldurmak için kullanılmaya başlanmıştır. N₂O, fizyolojik olarak inertsdir 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 (19). CO₂, venöz gaz embolisi bakımından relatif olarak düşük riske sahiptir ve yanmayı tetiklememesi, laparoskopi sırasında elektrokoter kullanılabilmesini sağlamıştır. Ancak hiperkarbiye, asidoza ve daha fazla peritoneal irritasyona neden olur (20).

CO₂'nin Avantajları ise; kanda erirliği yüksek olduğundan hızlı emilim ve atılma sahip, yanıcı değil, ucuz ve kullanıma hazırdır, rezidüel pnömoperitonyuma bağlı omuz ağrısı minimaldir, emboli riski havaya göre çok azdır ve girişimin sonunda tamamen abdominal kaviteden boşalır (22).

2.1.3. Gaz İnsüflasyonu

Intraperitoneal gaz insüflasyonu, atrio ventriküler blok, nodal ritim, sinüs bradikardisi ve asistoli gibi aritmilere neden olur. Bu peritonun gerilmesiyle meydana gelen vagal kardiyovasküler refleks sonucudur. Hiperkarbi ve halotan kullanımı insidansı artırır.

Subkutan amfizem, pnömomediastinum, 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 artışında gaz, diyafragmadaki bir defektten 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. (23)

2.1.4. Laparoskopinin Fizyolojisi

Laparoskopinin fizyolojisini, pnömoperitonyumun 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. Pnömoperitonyumun fizyolojik etkileri; batın içi basınç artışına, periton içi CO₂ insüflasyonuna ve bunun sistemik emilimine göre ayrılır. CO₂ pnömoperitonyumu sırasında transperitoneal emilim olur ve sonrasında serum CO₂ (pCO₂) seviyesinde artış saptanır. Bu CO₂'in yüksek diffüze olabilen doğası sonucudur. CO₂, bir kere emilime uğradıktan sonra ilk olarak serum pH tamponları tarafından tamponlanır. Serum pH'ı 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. (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30).

Laparoskopik cerrahinin fizyolojik etkisi her organ sistemini etkiler. Etki eşzamanlıdır, ancak aşağıda bu sistemler ayrı ayrı ele alınacaktır (24).

2.1.4.1. Dolaşım Sistemi

Laparoskopi kardiyovasküler sisteme hem mekanik hem de kimyasal olarak etki eder. Yeterli doku perfüzyonu gösteren kardiyovasküler parametreler; kan basıncı ve kardiyak outputtur (24).

Pnömooperitonyum sırasında, santral venöz basınçta artış gözlenmiştir. Benzer olarak pulmoner kapiller kama basıncında da artış vardır (24) (29).

Eş zamanlı olarak, pnömooperitonyum sırasında batin içi basıncın ılımlı artışı sonucu, ortalama arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler dirençte artış olur (21) (24) (30).

2.1.4.2. Solunum Sistemi

Ameliyat sırasındaki pnömooperitonyumun solunum sistemi üzerine hem mekanik hem de kimyasal etkileri vardır. İlk insüflasyonla birlikte batin 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 (24) (31). CO₂ insüflasyonuna bağlı pulmoner atelektaziler, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma ve yüksek pik havayolu basınçları oluşabilir. Ayrıca, batin içi basınç artışı ve CO₂ emilimine bağlı santral venöz basınçta artış, arteriyel ve alveolar CO₂ artışı saptanabilir.

Diyafragmatik fonksiyon bozukluğuna, paryetal peritonun zedelenmesine bağlı gelişen inflamasyon, operasyondan sonra diyafragma altında rezidü CO₂ birikimi ve safra kesesi yatağından çıkan inhibitör reflekslere neden olur (32) (33) (34).

Diyafragma hareketlerini kısıtlayan diğer nedenler arasında, özellikle kesi yerinde ağrı ve batin duvarı gerilebilirliğinin azalması gelir (35) (36).

Pnömooperitonyumun mekanik etkisinin yanında kimyasal etkileri de mevcuttur. Pnömooperitonyum 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 (37) (38).

2.1.4.3. İmmün Sistem, İnflamasyon ve Metabolik Fonksiyon

Laparoskopiye olan sistemik ve lokal immün yanıtlar birbirinden farklıdır. Sistemik hücrel immünite laparoskopiden sonra daha iyi korunurken, intraperitoneal immünitinin, pnömooperitonyumdan sonra zayıfladığı saptanmıştır (24). 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.

2.1.4.4. İntestinal Fonksiyon

Laparoskopi sonrası barsak fonksiyonlarının açık yöntemlere oranla daha çabuk geri geldiği saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez hastalarda yapılan laparoskopik işlemler sonrası oral alımın açık cerrahlere göre daha erken gerçekleştiği tespit edilmiştir (41).

2.1.4.5. Diğer Problemler

Karaciğer, dalak, barsak, uterus, mide, mesane ve büyük damar yaralanmaları, trokar ve diğer araçların yerleştirilmesi sırasında gerçekleşebilir ve cerrahi sırasında fark edilmeyebilir. Operasyon sonrasındaki hipotansiyon, peritonit ve sepsis tablosu bu tür problemleri düşündürmelidir (26).

2.1.5 Jinekolojik Laparoskopik Cerrahi

2.1.5.1. Endikasyonları

İnfertilite, kronik pelvik ağrı, tüp ligasyonu, over kistleri, endometriozis, ektopik gebelik, myomektomi, histerektomi, biyopsi ve aspirasyon, intraabdominal yabancı cisim çıkarılması, uterus perforasyon tedavisi, akut karın şüphesi

2.1.5.2 . Kontraendikasyonları

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- Laparotomiyi tolere edemeyen hastalar 6- Cerrahin yetersiz laparoskopi deneyimi

2.1.5.3. Preoperatif Hazırlık ve Premedikasyon

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(26). 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 (42).

2.1.5.4. Laparoskopik Cerrahide Anestezi

Laparoskopi esnasında arteriyal kan basıncı (AKB), kalp atım hızı(KAH), EKG, end-tidal CO₂ (ET-CO₂) ve periferik oksijen saturasyonu (SaO₂) devamlı olarak monitörize edilmelidir. Monitörizasyon kardiyak aritmiler, gaz embolizmi, subkutanöz karbondioksit amfizemi ve pnömotoraksın tespitinde değerlidir.

Laparoskopide genel ve rejyonel anestezi başarı ve güvenle uygulanabilir. Endotrakeal entübasyonla genel anestezi ve kontrollü ventilasyon güvenli bir tekniktir ve bundan dolayı uzun laparoskopik girişimlerde tavsiye edilir. Hastanın hemodinamisini en az etkileyecek indüksiyon ajanı ve kas gevşetici kullanılması uygundur (44).

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 regurjitasyona neden olabilir. Entübasyon ve tüpün kafının şişirilmesini takiben midenin boşaltılması gerekir (45).

Hasta eğimi 15-20 dereceyi aşmamalı, ani hemodinamik ve respiratuar değişiklikleri önlemek için eğim yapılırken yavaş hareket edilmelidir. Endotrakeal tüp hasta pozisyonunda herhangi bir değişiklik olduğunda kontrol edilmelidir. Pnömoperitonyumun indüksiyonu ve sonlandırılması yavaş ve basamaklı olarak yapılmalıdır (45).

Pnömoperitonyum sırasında kontrollü ventilasyon ETCO₂ yaklaşık 35 mmHg olacak şekilde ayarlanmalıdır. Subkutanöz karbondioksit amfizemi gelişmesi hariç ventilasyondaki artış %15-25'den fazla olmamalıdır. Tidal volümden daha çok solunum sayısının artması kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda tercih edilebilir. Nikardipin, alfa adrenerejik reseptör agonistleri gibi vazodilatör ilaçlar ve remifentanil infüzyonu, pnömoperitonyumun hemodinamik etkilerini düşürerek kardiyak hastalarda yarar sağlayabilir (46). Hemodinamik ve respiratuar değişiklikleri en aza indirmek için karın içi basıncı düşük düzeyde sürdürülmelidir ve 20mmHg'nın üstüne çıkmasına izin verilmemelidir. Laparoskopi sırasında venöz dönüş bozukluğu oluşacağı için operasyon öncesi derin ven trombozu profilaksisi başlanmalıdır (47).

2.1.5.5. Laparoskopik Cerrahide Oluşabilecek Komplikasyonlar

Teknolojideki ilerlemeler her ne kadar laparoskopik yöntemlerin uygulanmasını yaygınlaştırsa da, bu minimal invaziv işlemin yararları kadar komplikasyonları da değerlendirilmelidir. Bu komplikasyonlar ;

- 1)Aritmi
- 2)Ekstraperitoneal insüflasyon

- 3)Hipotansiyon
- 4)Atelektazi ve ventilasyon/perfüzyon bozukluğu
- 5)Gaz embolisi
- 6)Arteriyel Hasar, Ana Damar Yaralanmaları, Barsak Yaralanmaları, Solid Organ Yaralanmaları, Batın Duvarı Kanamaları

2.2. AĞRI

2.2.1. Ağrının tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; ‘vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, hoş olmayan, emosyonel ve sensoryal bir duyudur. Bu tanıma göre ağrı, bir duyu ve hoş gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznel ve kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır (14).

Akut ağrı genellikle travma, enflamasyon ve kas iskemisi gibi uyarıların neden olduğu doku hasarının bir sonucu olarak gelişir (51).

Postoperatif ağrı; cerrahi travma ile başlayıp, doku iyileşmesi ile sona eren bir akut ağrı şeklidir (2) (52).

2.2.2.Akut ağrı nörofizyolojisi **Nosiseptörler;**

Primer afferent sinir uçlarında bulunan, kimyasal, mekanik ve terminal uyarı ile aktive olan, doku hasarıyla oluşan stimuluslara duyarlı nörolojik reseptörlerdir (13). Bazı reseptörler ince miyelinli A-delta lifleri ile, bazıları ise miyelinsiz C lifleri ile bağlantılıdır. Nosiseptif uyarı A-delta ve C lifleri ile santral sinir sistemine (SSS) iletilir (54).

Ağrılı uyarı dört aşamada üst merkezlere iletilir:

1) Transdüksiyon: Zararlı uyarının sensoriyal sinir uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

2) Transmisyon: Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere iletilmesidir. Bu iletimde miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenir.

3) Modülasyon: Ağrı modülasyonu nosiseptörlerde, spinal kordda veya supraspinal bölgelerde yapılabilir. Bu modülasyonla ağrı inhibe veya ağırlaştırılabilir.

4) Persepsiyon: Transdüksiyon, transmisyon ve modülasyonla iletilen ağrının subjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son aşamadır (55) (13).

2.3. POSTOPERATİF AĞRI

2.3.1. Postoperatif ağrı tanımı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayıp doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrı şeklidir. Ağrının derecesi ve hastada neden olduğu rahatsızlık hissi kişiden kişiye büyük değişiklik göstermektedir (56). Ameliyat yeri, yaş, cinsiyet, premedikasyon, preemtif analjezi, kullanılan anestezi ajan, hasta psikolojisi ve çevresel etkenler gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Postoperatif ağrı özellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır daha sonra giderek azalır. Bu dönemde farklı ilaç ve yöntemler kullanılır. Dolayısıyla her hasta için standart bir tedavi yöntemi yoktur (57) (58).

Tedavi Edilmeyen Akut Ağrının Zararlı Etkileri

Tedavi edilmeyen ciddi postoperatif ağrı, çeşitli olumsuz sonuçlar ortaya çıkarır. Özellikle major torasik ve abdominal ameliyatlara geçiren hastalar için geçerlidir. Tüm büyük ameliyatlarda hastada ölüm korkusuna neden olur. Daha sonra bu korku yerini genel bir endişe haline ve postoperatif ağrı korkusuna bırakır. Postoperatif ağrı ile anksiyete arasında lineer ilişki olduğu gösterilmiştir (59). Postoperatif dönemde cerrahi travmaya verilen stres yanıt ve ağrı, hastanın iyileşmesini geciktiren, mortalite ve morbiditeyi artıran faktörlerdendir (60).

2.3.2. Postoperatif Ağrının Sistemler Üzerine Etkisi

Pulmoner Sistem

Tidal volüm (TV), Vital kapasite (VC), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve birinci saniye zorlu ekspiratuar volümde (FEV1) azalma olur. Derin nefes alma ve öksürmede güçlük, hipoksi, hiperkarbi, sekresyon artışı, atelettazi ve pnömoni gelişir

Kalp damar sistemi

Ağrı sonucu sempatik sinir ucundan ve adrenal medulladan katekolamin sentezlenir. Adrenal korteksten kortizol ve aldesteron, hipotalamustan antidiüretik hormon (ADH) salgılanması ve renin angiotensin sisteminin aktivasyonu gerçekleşir. Hipertansiyon, taşikardi, atım hacmi artışı, kardiyak iş yükü artışı, artmış miyokard oksijen tüketimi olur.

Gastrointestinal ve Üriner Sistem

Postoperatif ağrının yetersiz tedavisi sonucu, sempatik aktivite artar ve operasyon sonrası ileus, bulantı, kusma olabilir. Mide asidi sekresyonunun artması sonucu stres ülseri oluşabilir. Sempatik aktivitede artma sonucu, üretra ve mesane motilitesinin azalmasıyla idrar retansiyonu gelişebilir.

Nöroendokrin ve Metabolik Etkiler

Hipotalamus–hipofiz-adrenokortikal ve sempato adrenal sistemin aktivasyonu sonucu katekolamin ve katabolik hormonların sekresyonu artarken, anabolik hormonların sekresyonu azalır. Sodyum ve su retansiyonu, hiperglisemi gelişir, serbest yağ asitleri, keton ve laktat düzeyi artar. Negatif nitrojen dengesi ve yara iyileşmesinde gecikme meydana gelir.

Hematolojik Etkiler

Şiddetli ağrı nedeniyle erken mobilizasyon engellenirken, venöz staz ve trombosit agregasyonunda artış sonucunda derin ven trombozu ve pulmoner emboli gelişme riski artar. Stres, lökositlerde artışa, lenfositlerde ise azalmaya neden olur. Retiküloendotelyal sistemde süpresyon yapar. Bu da hastanın enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır.

Koagülasyon Sistemi

Protein C’de azalma, prokoagülan faktörlerde ve plazma viskozitesinde artış ile koagülasyon ve tromboemboli riski artar.

İmmün Sistem

İmmünoşüpresif etki ile granülositoz, kemotaksis, T lenfosit, B lenfosit ve monosit fonksiyonlarında azalma meydana gelir (11).

2.3.3. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Ağrı sübjektif bir duyu, kişisel bir deneyimdir. Bu yüzden, hastanın kendi bildirimini mantıklı ve gerçek ağrı değerlendirmesi için şarttır. Ağrı ölçümünde hastanın kendi bildirimini altın standarttır (51).

İdeal bir ağrı değerlendirmesi için;

Hasta ağrı değerlendirmesine aktif olarak katılmalı, ağrı düzenli olarak sorgulanmalı, ağrı hem dinlenme hem de hareket halinde değerlendirilmeli, postoperatif dönemde ağrı şiddetinde beklenmedik bir artış olursa hasta operasyonu yapan hekim tarafından yeniden değerlendirilmeli, kötü ya da yüksek ağrı skorları başarısızlık olarak değerlendirilmeli ve ağrı tedavisi gözden geçirilmelidir.

2.3.3.1. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri

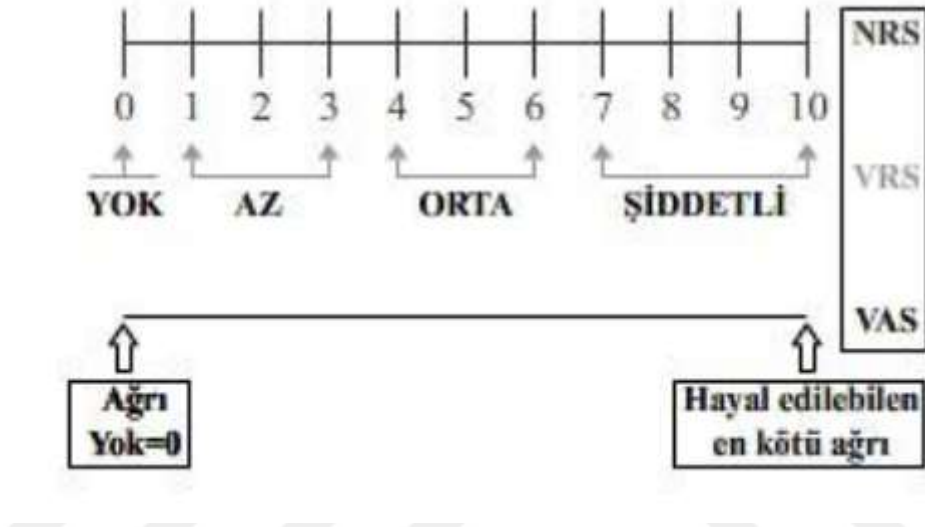
a) Sözel değerlendirme skalaları (Verbal Descriptor Scales-VDS)

VDS ile dört ya da beş kelimelik (yok, hafif, orta, şiddetli ve dayanılmaz) tanımlar sıklıkla kullanılmaktadır. Hastadan içinde bulunduğu ağrılı duruma en uygun

kelimenin seçilmesi istenir. Kullanılan bu terimler çizelge yapmak için sayısal skollara (0, 2, 5, 8,10) çevrilebilir ve kolaylıkla yararlanılabılır (51).

b) Sayısal değerdendirme skalaları (Numerical Rating Scale-NRS)

NRS 0'dan 10'a kadar sayıların sıralandığı yatay bir çizgiden ibarettir. 0 "ağrı yok", 10"hayal edilebilen en kötü ağrıdır. Hastadan ağrısını en iyi yansıtan sayıyı daire içine alarak işaretlemesi istenir. Bu skalaya göre 0: Ağrı yok, 1-3: Hafif, 4-6: Orta, 7-10: Şiddetli olarak değerdendirilir (51).



Şekil 2. Number Rating Scale

c) Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale-VAS)

VAS klinikte ağrı şiddetinin ölçümünde kullanılan basit, güvenilir, kısa sürede uygulanabilen bir yöntemdir. VAS'ta 10 cm uzunluğunda yatay veya dikey bir çizgi çizilir. Çizginin sol ucunda hiç ağrı yok, diğer ucunda hayal edilebilecek en şiddetli ağrı ifadeleri vardır. Hastadan bu 10 cm'lik çizgi üzerinde o andaki ağrının şiddetine göre bir noktayı seçerek işaretlemesi istenir. Başlangıç noktasıyla işaretlenen noktanın arası ölçülerek cm cinsinden sayısal bir değerd edilir. VAS ağrıyla azaltan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin değerdendirilmesinde oldukça duyarlı bir yöntemdir.

d) Analog Renkli Devamlı Skala (Analog Chromatic Continuous Scale-ACSS)

Sıklıkla çocuklarda kullanılmakta olup sonuçlar VAS'a benzerdir.

e) Yüz ifadesi skalası (Face Scale-FS)

Genellikle çocuklarda kullanılsa da yetişkinlerde de uygulanan tipleri mevcuttur. Ağrı şiddeti nedeniyle değişen yüz ifadelerinin resimlenmesi esasına dayanır.



Şekil 3. Face Pain Rating Scale

f) Dermatomal ağrı çizimi

2.3.3.2. Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri

a) McGill ağrı anketi (MPQ)

Değersel (can sıkıcı, berbat, dayanılmaz ağrı), sensoriyal (zonklayıcı, batıcı, keskin gibi) ve duygusal (dehşetli, bezdirici, öldürücü gibi) terimler ile birlikte ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve zamana göre seyri değerlendirilmektedir. MPQ’da; ağrı şiddeti ve ağrı şiddeti skorunun tamamı kriter olarak alınmaktadır. Daha çok kronik ağrı sendromlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Bazı merkezlerde postoperatif ağrı değerlendirilmesi için kısaltılmış formu (short-MPQ) tercih edilmektedir.

b) Dartmouth ağrı anketi (DPQ)

MPQ’ya kalite değerlendirmesi eklenmesi ile oluşan bir testtir.

c) Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (MPAC)

Ruh halinin ve ağrı şiddetinin değerlendirilmesine, ağrının giderilmesine yardımcı olan VAS’ın daha detaylı hali olan bir testtir.

2.3.3.3. Objektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri

Objektif ve izleme dayalı yöntemlerdir. Elde edilen değerler birbiri ile karşılaştırılabilir.

a) Davranışsal ölçümler

Ağrı, yüzün ekşitilmesi, ses çıkartılması, hareketsizleşme, yalama, sürtünme gibi klasikleşmiş davranışlara neden olmaktadır. Ağrılı uyarılar ile oluşan yüz ifadeleri, fotoğraflanıp analiz edilerek objektif değerlendirmeye alınmaktadır.

b) Fizyolojik ve biyokimyasal ölçümler:

Ağrılı uyarılar fizyolojik fonksiyonları da sekonder olarak etkilemektedir. Kalp hızı, tansiyon, deri iletkenliği ve ısı gibi otonomik ölçümler ağrılı uyarılar ile uyumlu değişme göstermektedir.

c) Nörofarmakolojik yöntemler

Ağrı ile plazma β endorfin düzeyi arasında ters orantı vardır. Plazma β endorfin düzeyi, cilt ısısındaki değişiklikler, elektromiyografi (EMG), sinir iletim hızları, uyarılmış yanıtlar, özel mikrografi ve tomografi ölçümleri kullanılmaktadır.

d) Elektroensefalografik değerlendirme (EEG)

Kısa süreli ağrılı uyarı, basit iki katlı oksipitofrontal EEG’de saptanabilir uyarılmış potansiyel oluşturur. Kortikal sapmaların yüksekliği uyarının şiddetiyle doğru orantılıdır. Yetişkinde akut ağrı değerlendirilmesinde en yaygın olarak günümüzde VDS, NRS ve VAS kullanılmaktadır. Bu yöntemler hastanın ağrı şiddetinin o andaki durumunu en iyi gösterirler (51).

1.3.4. Postoperatif Ağrının Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

İdeal ve tek bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Hastanın fiziki durumu, ağrının şiddeti, lokalizasyonu, niteliği, süresi, personel ve teknik imkanlar, yöntemin hastaya sağlayacağı fayda ve getireceği riskler dikkate alınarak bir yöntem belirlenmeye çalışılır (62)

Postoperatif ağrı tedavisinde birçok farklı yöntem tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir:

I- Opioid Uygulanması

-İntramuskuler enjeksiyon, subkutan, intravenöz, oral, rektal, HKA, epidural, sublingual, oral transmukozal, transdermal, intranazal

II- Nonopioid analjezik uygulaması (parasetamol, NSAİ, metamizol)

-Oral, rektal, intravenöz, intramuskuler, topikal, yara yeri infiltrasyon, intraartiküler

III- Bölgesel Yöntemler

-Epidural, spinal, paravertebral, periferik sinir bloğu, yara infiltrasyonu, intraplevral, intraarıküler

IV- Nonfarmakolojik Yöntemler

-Transkütan elektriksel stimülasyon, kriyoanaljezi , akupunktur

V- Psikolojik Yöntemler (63) (64)

2.4. POSTOPERATİF ANALJEZİDE KULLANILAN İLAÇLAR

2.4.1. Opioidler

Ağrı fizyolojisinin giderek artan bir şekilde anlaşılmasına ve analjezi için çok sayıdaki farklı farmakolojik yaklaşıma rağmen opioidler hala en önemli analjezik sınıfı olmayı sürdürebilmektedir (66) (67). Opioidler, opioid reseptörlerine bağlanarak ve endojen peptidler üzerinden etkili olurlar (68).

Opioidlerin intrinsek aktiviteleri ve orijinlerine göre sınıflandırılması (25)

Agonistler	Agonist-Antagonistler	Antagonistler
Fenantren alkaloidleri	Semisentetik opioidler	-Naloksan
-Morfin	-Buprenorfin	-Naltrekson
-Kodein	-Nalbufin	
-Tebain	Sentetik opioidler	
Semisentetik opioidler	*Benzomorfon deriveleri	
-Diasetilmorfin (Eroin)	-Pentazosin	
-Hidrokodeon	*Morfinan deriveleri	
-Hidromorfon	-Butorfanol	
-Oksimorfon	-Dezosin	
-Oksikodon		
Sentetik Opioidler		
*Morfinan deriveleri		
-Levorpanol		
*Fenilpiperidin deriveleri		
-Meperidin -Fentanil		
-Sufentanil		
-Alfentanil		
-Remifentanil		
*Propioanilidin deriveleri		
-Metadon -Proksifen		

Opioidlerin morfin hariç hepsinin iyonize olmayan şekilleri lipofiliktir. Morfin ise hidrofiliktir ve biyolojik membranlardan difüzyonu yavaştır. Bir opioid ne kadar lipofilikse etkisi o kadar çabuk başlar ve kısa sürer. Lipofilik özelliği az olan opioidler doku ve reseptör tarafından az tutulur, böylece BOS (Beyin omurilik sıvısı) içinde serbest kalarak kolayca yükselir ve solunum depresyonu yapma olasılığı artar. Etki mekanizmaları, spesifik opioid reseptörlerine bağlanma, yapı aktivite ilişkisi ve endojen opioidlerle etkileşimleri sonucu ortaya çıkmaktadır. Opioid reseptörleri; beyin, medulla spinalis ve vücudun çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır. Bu reseptörler opioidlerin analjezi dışındaki etkilerinden de sorumludur. Opioid reseptörleri mü, kapa, delta, sigma olarak 4 grupta incelenir (58) (68):

Opioid reseptörleri

Mü(μ)	Mü 1 Supraspinal analjezi, spinal analjezi, öfori
	Mü 2 Solunum depresyonu, konstipasyon
Kapa	Spinal analjezi, sedasyon, miyozis
Delta	Spinal analjezi, disfori, idrar retansiyonu
Sigma	Disfori, halüsinasyon, solunum uyarılması

Esas olarak karaciğerde metabolize olurlar. Metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Remifentanil diğer opioidlerden farklı olarak selektif mü opioid reseptör agonist etkilidir ve nonspesifik esterazlarla metabolize olur.

Önceleri sadece SSS'nde bulunduğu tahmin edilen opioid reseptörlerinin gastrointestinal sistem, akciğerler, KVS (Kardiyovasküler sistem) ve mesane dahil olmak üzere birçok organ sisteminde bulunduğu bilinmektedir (70).

Opioidlerin bir çok yan etkileri vardır:

Opioidlerin Yan Etkileri (71)

Solunum depresyonu
İdrar retansiyonu , Konstipasyon
Sedasyon ,Halüsinasyon/ deliryum
Bulantı- kusma
Kognitif bozukluk
Hipotansiyon
Kas rijiditesi, İmmün sistem etkileri ,Kaşıntı

2.4.2. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Postoperatif ağrı kontrolünde yaygın olarak kullanılan NSAİ ilaçlar analjezik etkilerini hem periferik hem de santral düzeyde göstermektedirler. Doku hasarı yapan uyaranlar, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkmasına neden olur. Bunlardan biri olan prostoglandinler, nosiseptif reseptörlerin uyarılma eşiğini düşürmektedirler. Prostoglandinler, sessiz nosiseptifleri aktive ederler. Ayrıca primer afferent C liflerini sensitize ederek hiperaljezi oluştururlar. NSAİ ilaçların en önemli etki mekanizması, siklooksijenaz enzim (COX) inhibisyonu ile prostoglandin sentezini baskılamalarıdır. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri olan bu ajanlar, opioidlerden farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. NSAİ ilaçların hepsi COX1 ve COX-2 enzimlerini değişik derecelerde baskılayarak farklı seviyelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etki gösterirler (74).

2.5. HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ (HKA)

Hastanın hekim tarafından belirlenen protokol çerçevesi içinde kalmak koşulu ile ağrısı olduğunda kendi kendisine analjezik uygulayabilme imkanı veren, daha az ilaç ile etkin analjezi sağlayan bir yöntemdir. Hastanın kendi kendine sık aralıklarla küçük dozlarda analjezik uygulaması ile etkili olarak analjezi elde edilir (61).

Hastalar arası geniş farklılıktan dolayı, analjezik ihtiyaçları, serum ilaç seviyelerindeki değişiklikler ve uygulamadaki gecikmeler yetersiz postoperatif ağrı tedavisi ile sonuçlanır. HKA opioid analjeziklerin uygulanmasını ve bireysel farklılıkları ortadan kaldırmada etkili olmaktadır (82).

HKA yüksek analjezik doza gerek kalmadan ağrının en iyi şekilde kontrol altına alınmasını sağlar. Böylece opioidlerin yan etkilerinin görülme sıklığı azalır. Bu yöntemde analjezik ilacı, hastanın kendi kendisine verebilmesi ve ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda önemli etkenler olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır (41). HKA yönteminin kullanılmaya başlaması postoperatif ağrı tedavisinde önemli bir basamak olmuştur. Hastaların ağrı seviyesine göre analjeziği titre edebilmesinden dolayı analjezi ve memnuniyet artar (83).

Hastaların inanç ve tutumları HKA'nın yeterliliğini etkileyen faktörler arasındadır. Hastalarda uygulanan ilacın bağımlılık yapacağı, bulantı ve kusma, aşırı opioid kullanılabileceği gibi bazı çekinceler oluşabilir. Bu nedenlerden dolayı hastaya HKA cihazı ve yöntemi preoperatif muayenede ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Ayrıca kullanılan ilaçlarla ilgili olası yan etkiler de (bulantı, kusma, idrar retansiyonu, kaşıntı, kabızlık vs.) anlatılmalıdır (51).

Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile iv, im, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir (51) HKA yöntemleri, en sık olarak da iv. HKA postoperatif opioid kullanımında güvenli ve etkili bir yöntemdir (84)

2.5.1. HKA Yönteminde bazı kavramlar

Yükleme dozu: Hastada yeterli analjezi meydana getiren ve uygulamanın başında hastaya uygulanan ilaç miktarıdır.

Bolus doz: Bu doz hastanın ağrısı olduğunda kendisine uyguladığı dozdur.

Kilitli kalma süresi: Verilen her bolus dozdan sonra sistemin kilitli kalma süresidir. Bu süre içinde pompa hastaların isteklerine duyarsızdır; yani istek olsa bile ilacın uygulanmayacağı bir dönemdir (61).

Bazal infüzyon: Cihaz tarafından bir saatte sürekli olarak infüze edilen ilaç miktarıdır. Bazal infüzyonun rutin kullanımı çelişkilidir. Bu infüzyon hasta uyuduğunda analjezi seviyesinin düşmesine bağlı şiddetli ağrı ile hastanın uyanmasını engeller. Buna karşın postoperatif hastalarda analjezik gereksinimindeki farklılıklar nedeniyle bazal infüzyonla yüksek doz opioid kullanılmasına bağlı solunum depresyonu yapma riski yüksektir (52).

Limitler: HKA cihazlarındaki emniyeti sağlamak için ayarlanmış ilaç dozlarıdır.

2.5.2. Program Seçimi

HKA’de çeşitli doz uygulama seçenekleri vardır.

-Bolus doz -Bazal infüzyon -Bolus ve bazal infüzyon -Bolus ve aralıklı infüzyon

En popüler olanı sadece bolus dozdur. Bu seçenek tamamen hasta kontrolü altındadır. Önceden programlanmış doz ve kilitli kalma süresine göre çalışır. En önemli dezavantajı; hastanın uykuda sistemi aktive edememesi nedeniyle şiddetli ağrı ile uyanabilmesidir (85).

2.5.3. HKA endikasyonları

Akut ağrının söz konusu olduğu ameliyat, travma ve ağrılı girişimlerde erişkinler için uygundur. Bireyin sistemi kullanabilecek entellektüel kapasiteye sahip olması önemlidir.

2.5.4. HKA kontrendikasyonları

Hastanın kabul etmemesi, kognitif ve kültürel yetersizlikler, küçük veya ileri yaş grubundaki hastalar, belirgin metabolik bozukluklar, şiddetli sıvı elektrolit dengesizliği, son dönem böbrek ve karaciğer rahatsızlıkları, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uyku apnesi.

2.5.5. Monitörizasyon

Hastalar için yeni bir tedavi yöntemini uygularken dikkat edilmesi gereken en önemli faktör güvenlidir. HKA’nin temel prensibi, hastanın ilacın verilmesini başlatmasıdır.

Bu özellik yöntemin ilk güvenilirlik özelliğidir. Bundan daha önemlisi uyuduklarında veya fazla sedasyon olduğunda sistemi aktive edemeyecekleri için, aşırı dozdan korunmuş olacaktırlar. HKA; uygulama doğru yapıldığı takdirde güvenilir ve kolay

bir ağrı kontrol yöntemidir. Ancak HKA uygulaması, cihazın programlanmasından sonra hastanın yakın takibe hiç gerek olmadan kendi analjezik tedavisini uygulaması şeklinde algılanırsa, birçok yan etki ve komplikasyonla karşılaşılabilir (85).

2.6. CERRAHİ STRESS YANIT

Travma ve cerrahi ile vücutta oluşan akut inflamatuvar reaksiyon cerrahi stres yanıt olarak isimlendirilmektedir. Travma ve cerrahi ile vücutta oluşan akut inflamatuvar reaksiyon cerrahi stres yanıt olarak isimlendirilmektedir (86). Organizmanın iyileşme potansiyelini arttırmak için meydana gelen bir seri adaptif olayı içeren iç içe geçmiş fazlardan oluşur (87). Vücut, lokal veya sistemik olsun mekanik enerji ile meydana gelen hasara karşı sinir sistemi, immun sistem ve endokrin sistemin hakimiyeti ile gelişen hasara yanıt olarak kendisini koruyacak ve oluşan değişiklikleri düzeltecek bir mekanizma geliştirmeye çalışmaktadır (88) (89). Vücut bir yandan da tamir mekanizmaları ile inflamasyonu sınırlandırarak hasar gören dokuyu tamir etmeye çalışmaktadır (86) (87) (90). Ancak bazı durumlarda hasara karşı meydana gelen koruyucu yanıt için başlatılan fizyopatolojik mekanizmalar uygun şekilde işleyemez ve yetersiz kalabilir veya zarar verici mekanizmaları da başlatabilmektedir. Bu durumlarda istenen iyileşme sağlanamaz veya gecikir ve hatta hücre ölümü ile sonlanabilir (88) (89) (91) (92) (93).

Postoperatif inflamatuvar cevapta interlökin-2, interlökin-6 ve tümör nekrosis faktör alfa gibi birçok sitokin ve artmış C-reaktif protein gibi birçok faktör rol oynar (94).

Akut faz yanıtı hasar bölgesindeki makrofajlardan ve monositlerden TNF- α ve IL-1 β 'nin salgılanması ile başlar. TNF- α ve IL-1 β 'nin salgılanması, IL-6'nın da dahil olduğu diğer sitokinlerin oluşmasına ve salgılanmasına sebep olur.

Genellikle cerrahi veya travmatik stresten sonra inflamasyon mediatörleri ve metabolizma 2. günde pik yapar ve hasardan sonraki 6-7. günde bazal seviyelere geri döner (92) (95) (96).

İnteristisyum önce trombositler ve ardından lökositlerce infiltre edilir (88) (89) (91) (92). Hasarlanma sonrası meydana gelen akut inflamasyon bölgesinde fagositik NADPH oksidaz tarafından bol miktarda reaktif oksijen türevleri üretilir. Hasarlı dokularda, bazen bu oksidatif stresse, inflamatuvar hücreler ve bakterilerin de katılması ile enzimatik stress cevabı daha da artabilir. Trombositler (97), mast hücreleri (95) , nötrofiller (96) (98), makrofajlar (99) (100) (101) (102), T hücreleri (95) (102) bu inflamatuvar cevabı hem modüle ederler, hem de desteklerler.

İnflamatuvar cevabın ilerlemesi ile birlikte, belli duraklama sinyalleri ile ve dokulardaki lökosit trafiği de son bulur. Proinflamatuvar mekanizmalar endojen antiinflamatuvar sinyallerle dengelenir böylece erken gelişen mekanizmalar son bulur ve resolüsyon gerçekleşir.

2.6.1. Nötrofil Lenfosit Oranı

Son zamanlarda, çok sayıda belirteç ve hematolojik indeks, sistemik inflamatuvar yanıtın temsilcisi olarak kullanılmıştır (103). Nötrofil/lenfosit oranları periferik kandan elde edilen nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölümü ile elde edilir. Oldukça ucuz ve kolay ölçülebilen bir değer olduğundan yaygın kullanım potansiyeli bulunmaktadır. NLO kardiyoloji, onkoloji gibi birçok medikal durumda ve sindirim sistemi hastalıkları cerrahisinde morbidite ve mortalite belirleyicisi olarak kullanılmıştır (104) (105) (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (115).

NLO'nun koroner arter hastalığı olmayan hastalarda koroner arter hastalığına bağlı mortalite tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir (132). NLO'nun 4.7'den büyük olmasının ölüm ve miyokard enfarktüsü tahmininde kullanılabileceği gösterilmiştir (133). Pulmoner emboli açısından değerlendirilen veya pulmoner emboli tanısı alan hastalarda 30 günlük mortalite tahmininde kullanılabilecek optimum NLO değerinin 9.2 olduğu gösterilmiştir (134).

Dolaşımda artmış nötrofil sayısı ve azalmış lenfosit sayısının beklenen kardiyovasküler olaylar için risk göstergesi olduğu bulunmuştur (127) (128).

Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda, akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak rölatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (129) (130).

Ateroskleroz da bir inflamasyon sürecidir. Başlangıç lökosit profili ile akut miyokard enfarktüsü prognozu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (108) (109).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında da NLO'nun atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, NLO prognostik faktör olarak kullanıma girmiştir (125) (126).

NLO yüksekliğinin renal ve hepatik disfonksiyon, diabetes mellitus, anormal tiroid fonksiyonu, hipertansiyon, metabolik sendrom, hematolojik maligniteler, gelişen lokal ve sistemik enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (118) (119) (120) (121). Bazı çalışmalar, yüksek NLO değerlerinin çeşitli kanserlerde önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olur. Preoperatif NLO'nun gastrointestinal sistem kanserlerinde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (122). NLO akciğer, over, böbrek, mesane ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış malignite olgularında araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süresiyle orantılı olduğu saptanmıştır (123). Solid tümörlerle NLO ilişkisini inceleyen yakın zamanda yapılmış bir meta analizde kolorektal, hepatoselüler, gastroözefagial, overyan ve pankreatik karsinomda yüksek NLO değerlerinin bağımsız şekilde survinin azlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine meme, prostat gibi birçok malignite grubu ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır (122) (123) (124).

NLO'nun diabetes mellitus, koroner arter hastalıkları, ülseratif kolit ve inflamatuvar artritler gibi sistemik veya lokal inflamutuar yanıtın ortaya çıktığı patolojilerde tanısal değere sahiptir (131).

Bir çalışmada, yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalarda ölçülen NLO, hem kısa hem de uzun dönem mortaliteyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu ilişki sepsis hastalarında en güçlüdür. NLO yetişkin kritik hastalığı olanlarda inflamatuvar yanıtın yararlı bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (116).

Postoperatif NLO, komplikasyonların belirteçlerinden biridir. Yapılan bir çalışmada, elektif kolorektal rezeksiyonda, ortalama NLO'nun 3.5'tan 11.6'ya arttığı saptanmıştır. 30 hastada önceden tanımlanmış en az bir komplikasyon gelişmiş, ameliyat sonrası 1. günde NLO ≥ 9.3 olan hastalarda komplikasyon riski daha yüksek olduğu görülmüştür. (117)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2020/90 no'lu etik kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra, Ocak 2020- Temmuz 2020 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon ameliyathanesinde prospektif, klinik bir çalışma olarak planlandı. Çalışma laparoskopik jinekolojik cerrahi uygulanacak, ASA I,II,III risk grubu, 18 yaş üzeri, beklenen operasyon süresi 30-180 dk. arasında olan toplam 60 hastada gerçekleştirildi. Herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik bozukluğa sekonder ağrısını uygun tarifleyemeyecek hastalar, ciddi kardiyovasküler ve solunum hastalığı, son dönem böbrek ve ya karaciğer yetmezliği, yoğun bakımdan operasyona gelen, morbid obez, kullanılacak anestezi ajanlara karşı bilinen bir alerjisi bulunan, alkol ya da ilaç bağımlısı, tahmini cerrahi süresi 30 dk'nın altında olan ve operasyon sırasında laparotomiye geçilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bir hasta ilk 24 saat içinde laparotomi yapılması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve çalışmaya toplam 59 hasta dahil edildi. Hastalara preoperatif vizitte hasta kontrollü analjezi konusunda bilgi verildi. Hasta kontrollü analjeziyle ilgili her türlü soru cevaplandırıldı. Hastaların preoperatif tam kan sayımlarından nötrofil/lenfosit oranları kayıt altına alındı. Hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra elektrokardiyografi (EKG), kalp hızı (KH), noninvaziv ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ile monitörize edildiler. Ayrıca operasyon sırasında end-tidal CO₂ (EtCO₂) (Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, WA, USA) monitörize edildi. Üç dakikalık %100 oksijen ile preoksijenizasyon sonrası, anestezi indüksiyonunda 1µg/kg fentanil, 1 mg/kg lidokain, 2-3 mg/kg propofol ve 0,6 mg/kg rokuronyum uygulanıp kas gevşemesi için yeterli süre geçtikten sonra endotrakeal entübasyon (ETE) işlemi gerçekleştirildi (Macintosh 3 ya da 4 numaralı blade). ETE işleminden önce tüplere kaf kaçak kontrolü yapıldıktan sonra kadın hastalara 7-7.5 mm iç çaplı düz tüpler kullanıldı. Başarılı bir ETE'yi takiben hastalar, tidal volüm 6-8 ml/kg, frekans 10-12/dk ve EtCO₂ 32-35 mmHg olacak şekilde ventile edildi. Anestezi idamesi %50/50 O₂/hava karışımı ile birlikte % 2 sevofluran gaz karışımı ile sağlandı. Anestezi idamesinde analjezik olarak 0,5-2 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu uygulandı. Gerekli durumlarda ek kas gevşetici ve analjezik ilaç uygulaması yapıldı. Tüm hastaların; KAH, SpO₂, OAB, EtCO₂'i kaydedildi. Operasyon sonunda yeterli kas kuvveti geri dönen hastalar ekstübe edildi. Hava yolu stabilitesinin yeterli olduğunun görüldüğü dönemde operasyon odasından postoperatif derlenme ünitesine (PACU) alındı. Modifiye Aldrete skoru ≥ 9 olanlar PACU' dan servise gönderildi(141). Ayrıca hastalar postoperatif 2,4,12,24.saatlerde NRS skora sistemi (NRS 0 ağrısızlık ve NRS 10 şimdiye kadar deneyimlenmiş olan en büyük ağrı) ile değerlendirildi. PACU ve serviste NRS ≥ 3 olan hastalara iv. 1 gr parasetamol uygulandı. Hastalara PACU ünitesinde HKA uygulamasına geçildi. HKA protokolü olarak 0.5 mcg/kg/saat fentanil infüzyonu başlandı. 30 dakika kilitli kalma süresi ve ilaç talep edilme dozu 0.25 mcg/kg/saat olarak ayarlandı. Postoperatif dönemde 2.,4.,12.,24. saatteki NRS değerleri, ilk 24 saatte HKA cihazındaki talep dozları,

tüketilen total fentanil dozu kaydedildi. Postoperatif 2.saatte alınan tam kan analizlerinde nötrofil/lenfosit oranı kaydedildi.

Verilerin İstatistiksel Analizi Yapılan “power analiz” sonucunda hasta sayısı %80 güç, %95 güven aralığında çalışmaya alınacak hasta sayısı toplamda 60 olarak belirlendi. Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher’s Exact testleri kullanıldı. Gruplara göre normal dağılan nicel verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İkili zamana göre normal dağılan nicel verilerin karşılaştırılmasında Eşli iki örnek t testi ve normal dağılmayan nicel verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Üç ve üzeri zamana göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Tekrarlı varyans analizi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Normal dağılmayan nicel veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinden normal dağılmayan veriler için Spearman’s rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama $\pm$ s. sapma ve ortanca (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Gruplara göre hastaların yaş, kilo, boy, VKİ ortalamaları Tablo '1 de gösterilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 1. Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri

	Grup 1(n=32) ort ± ss	Grup 2(n=27) ort ± ss	p
Yaş	46,6 ± 11,7	43,5 ± 13,3	0,350
Kilo	71,6 ± 12,6	75,4 ± 13,9	0,275
Boy	161,1 ± 5,8	161,2 ± 5,8	0,932
VKİ(kg/m ²)	27,6 ± 5,1	29 ± 5,2	0,292
Asa 1	18	12	
Asa 2	12	13	0,663
Asa 3	2	2	

Grup1: NLO<2 Grup2: NLO>2

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum-maksimum)

VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: American Society of Anesthesiologists Classification

Hastaların intraoperatif verileri Tablo 2’de gösterilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 2. Hastaların İntraoperatif Verilerinin Karşılaştırılması

	Grup 1(n=32) M	Grup 2(n=27) M	p
Pnömooperitonyum Süresi (dk)	46 (25 - 100)	55 (15 - 130)	0.375
Anestezi süresi (dk)	92,5 (45 - 165)	90 (50 - 210)	0.491
Operasyon süresi(dk)	75 (35 - 140)	70 (35 - 170)	0.454

Grup1: NLO<2 Grup2: NLO>2 M:Medyan değer

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)

Grupların takip dönemlerinde kalp hızı ölçümleri Tablo 3’de gösterilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 3. Grupların Kalp Atım Hızı Değişimi (Atım/dakika)

	Grup 1(n=32) ort ± ss	Grup 2(n=27) ort ± ss	P
PreopKAH	93,8 ± 17,6	89,3 ± 13,7	0,280
KAH 1dk	84,3 ± 13	86,1 ± 12,8	0,604
KAH 5dk	81,1 ± 10	79,2 ± 10,6	0,495
KAH 10dk	81,9 ± 10,1	80,7 ± 14,8	0,714
KAH 1.saat	78,2 ± 7,9	80,6 ± 16,6	0,492
KAH eksön	77,8 ± 7,6	76,4 ± 8,7	0,518
KAH ekssonra	84,4 ± 8,5	85,3 ± 10,5	0,709

Grup1: NLO<2 Grup2: NLO>2

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

ort:Ortalama ss:Standart sapma

KAH:Kalp atım hızı, preop:Preoperatif ,dk:Dakika, , eksön:Ekstübasyon öncesi, ekssonra:Ekstübasyon sonrası

Grupların takip dönemlerinde ortalama arter basıncı ölçümleri Tablo 4 ‘de gösterilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4. Grupların Ortalama Arter Basıncı Değişimi (OAB) (mmHg)

	Grup 1(n=32) ort ± ss	Grup 2(n=27) ort ± ss	P
PreopOAB	93,6 ± 10,1	90 ± 7,6	0,135
OAB 1dk	86,4 ± 9,7	84,1 ± 10,9	0,392
OAB 5dk	83,7 ± 9,5	82,1 ± 10,4	0,533
OAB 10dk	83,1 ± 10	81,3 ± 9,8	0,484
OAB 1.saat	83,8 ± 11,1	83,1 ± 8,3	0,777

Grup1: NLO<2 Grup2: NLO>2

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

ort:Ortalama ss:Standart sapma

OAB:Ortalama arter basıncı preop:Preoperatif ,dk:Dakika,

Grupların periferik oksijen saturasyon değişimleri Tablo 5’de gösterilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 5. Grupların Periferik Oksijen Saturasyon Değişimi SpO₂ (%)

	Grup 1(n=32) ort ± ss	Grup 2(n=27) ort ± ss	P
Preop SpO ₂	97,6 ± 1,5	98 ± 1,1	0.324
SpO ₂ 1dk	98,2 ± 1,1	98,4 ± 0,8	0.405
SpO ₂ 5dk	98,5 ± 1	98,4 ± 0,8	0.696
SpO ₂ 10dk	98,6 ± 1	98,8 ± 0,8	0.428
SpO ₂ 1.saat	98,5 ± 1	98,7 ± 0,8	0.305
SpO ₂ eksön	98,5 ± 0,8	98,7 ± 0,9	0.226
SpO ₂ ekssonra	97,9 ± 1,3	98,4 ± 1,1	0.178

Grup1: NLO<2 Grup2: NLO>2

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

ort:Ortalama ss:Standart sapma

SpO₂:Periferik oksijen saturasyonu, preop:Preoperatif ,dk:Dakika, eksön:Ekstübasyon öncesi, ekssonra:Ekstübasyon sonrası

Grupların intraoperatif EtCO₂ değerleri Tablo 6’da gösterilmiş olup , gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 6. Grupların End-Tidal Karbondioksit Değişimi (EtCO₂) (mmHg)

	Grup 1(n=32) ort ± ss	Grup 2(n=27) ort ± ss	P
Preop EtCO ₂	31,1 ± 3	30,6 ± 3,7	0,576
EtCO ₂ 1dk	33,4 ± 1,6	33,4 ± 2,2	0,957
EtCO ₂ 5dk	32,4 ± 1,5	32,7 ± 1,8	0,543
EtCO ₂ 10dk	32,1 ± 1,7	32,3 ± 1,3	0,639
EtCO ₂ 1.saat	32,5 ± 1,4	32,4 ± 1,2	0,797
EtCO ₂ eksön	33,5 ± 2,4	33,3 ± 3	0,769
EtCO ₂ ekssonra	33,9 ± 3	33,9 ± 2,8	0,896

Grup1: NLO<2 Grup2: NLO>2

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

ort: Ortalama ss:Standart sapma EtCO₂:Endtidal karbondioksit, preop:Preoperatif ,dk:Dakika, eksön:Ekstübasyon öncesi, ekssonra:Ekstübasyon sonrası

Grupların tüm takip dönemlerindeki NRS değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplar arası ve gruplar içi NRS parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1(n=32) ort ± ss	Grup 2(n=27) ort ± ss	p
NRS 2.saat	3,1 ± 0,9	4±0,8	<0,001
NRS 4.saat	2,1 ± 0,8	2,9 ± 0,8	0,001
NRS 12.saat	1,6 ± 0,8	2,2 ± 0,8	0,009
NRS 24.saat	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,6	0,001

Grup1: NLO<2 Grup2: NLO>2

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

ort:Ortalama ss:Standart sapma

NLO:Nötrofil/lenfosit oranı NRS:Numeric Rating Scale

Her 2 grup arasında tüm takip dönemlerinde grup 2’de grup1’e göre NRS daha yüksek bulundu.

Grupların intraoperatif analjezik tüketimleri Tablo 8’de gösterilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. (p>0,05)

Tablo 8. Grupların intraoperatif opioid tüketimleri

	Grup 1(n=32) ort±ss	Grup 2(n=27) ort±ss	p
İntraop. fen	71,6 ± 13,1	75,7 ± 13,6	0,235
İntraop. remi	48,9 ± 35,4	49,3 ± 29,7	0,967

Grup1: NLO<2 Grup2: NLO>2

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

ort:Ortalama ss:Standart sapma intraop:İntraoperatif fen:Fentanil remi:Remifentanil

Grupların HKA cihazında ilaç talep etme sayısı ve ilaç verilme sayısı ile total verilen fentanil miktarı Tablo 9’da gösterilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 9. Grupların HKA cihazındaki değerleri

	Grup 1(n=32) ort±ss	Grup 2(n=27) ort±ss	p
--	--------------------------------------	--------------------------------------	----------

HKA Talep edilme sayısı	48,7 ± 31,8	96,8 ± 58,9	<0,001
HKA Verilme sayısı	15,8 ± 6,5	24 ± 8	<0,001
HKA tüketilen Top.fenta miktarı	158,4 ± 64,9	240 ± 79,7	<0,001

Grup1: NLO<2 Grup2: NLO>2

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği,

ort:Ortalama ss:Standart sapma HKA:Hasta kontrollü analjezi Top.fenta:Toplam fentanil

HKA cihazında ilaç talep edilme sayısı Grup2 ile Grup 1 karşılaştırıldığında Grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p<0,001).

HKA cihazında ilaç verilme sayısı Grup2 ile Grup 1 karşılaştırıldığında Grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p<0,001).

HKA cihazında verilen total fentanil miktarı Grup2 ile Grup1 karşılaştırıldığında Grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p<0,001).

NRS ile preoperatif ve postoperatif NLO arasındaki ilişki tablo 10 Grafik 1’de gösterilmiştir. Preoperatif NLO ile tüm zamanlardaki (2,4,12,24) NRS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin düzeyinin incelenmesi için gruplara Spearman’s korelasyonu uygulanmıştır.

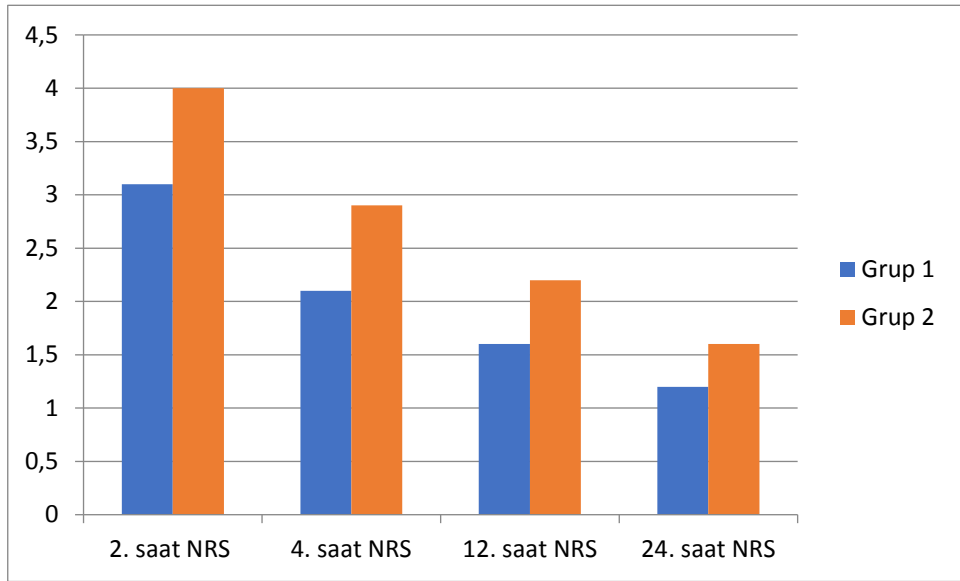
Tablo 10. NRS'nin 2,4,12,24. saatindeki değerler ile preN/L ve postN/L arasındaki ilişkinin incelenmesi

		PreNLO	PostNLO
NRS2h	r	0,482	0,138

	p	0,000	0,298
NRS4h	r	0,495	0,181
	p	0,000	0,171
Nrs12h	r	0,334	-0,038
	p	0,010	0,778
Nrs24h	r	0,467	-0,103
	p	0,000	0,439

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

pre: Preoperatif Post:Postoperatif h:saat NLO:Nötrofil lenfosit oranı



Grafik 1. NLO ortalaması

Preoperatif NLO ile postoperatif 2.,4. Ve 24.saat NRS arasında orta şiddette ; 12.saat NRS ile zayıf şiddette istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptandı. (Sırasıyla $p<0.001$; $r=0.482$, $p<0.001$ $r=0.495$, $p<0.001$ $r=0.467$, $p<0.001$ $r=0.334$)

Farklı zamanlardaki NRS değerleri ile postoperatif NLO değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların takiplerinde bulantı kusma hipotansiyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda jinekolojik laparoskopik cerrahilerde hastanın operasyon öncesi nötrofil lenfosit düzeyleri ve birbirlerine oranlarının postoperatif dönemde gözlenen ağrı şiddetiyle korele olduğunu saptadık. Preoperatif $NLO>2$ olan hasta grubunda postoperatif hasta kontrollü analjezi cihazıyla verilen fentanil tüketiminin,

ilaç talep etme ve verme sayılarının $NLO < 2$ olan hastalara göre daha fazla olduğunu gözlemledik. Preoperatif dönemde NLO değerinin hastanın postoperatif dönemdeki ağrı yönetiminin oluşturulmasında yol gösterici bir parametre olduğunu düşünüyoruz.

Laparoskopik cerrahi girişimler, başta laparoskopik jinekolojik cerrahiler olmak üzere son yıllarda tüm dünyada hızlı bir şekilde popülarite kazanmıştır.

Laparoskopik jinekolojik cerrahilerin klasik abdominal cerrahilere göre en önemli avantajlarından birisi, postoperatif ağrının daha az olması ve hastaların kısa sürede normal hayata dönebilmeleridir. Ayrıca hastanede kalış süresinin kısa olması, erken mobilizasyon, küçük insizyon, postoperatif ağrı insidansı ve analjezik gereksinim azlığı nedeni ile laparotominin alternatifi olarak yerini almıştır (48).

Laparoskopik jinekolojik cerrahi sonrası oluşan ağrının nedeni birden fazla faktöre bağlıdır. Hastanın demografik özellikleri, hastalığın tipi, cerrahi faktörler, anestezi teknikleri ve ameliyat sonrası bakım bunlardan bazılarıdır (49).

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 bildirilmiştir (49).

Karın içi boşluğunun gerilme miktarının da ameliyat sonrası ağrı üzerine etkili olduğunu öne süren çalışmalar vardır (50).

Wallace ve arkadaşlarının laparoskopik kolesistektomi üzerine yaptığı 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 (31).

Çalışmamızda; ağrıyı etkileyen faktörleri optimize etmek için grupların demografik özellikleri benzer tutulmaya çalışıldı. Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda, pnömoperitonyum oluşturmak amacı ile CO₂ gazı kullanıldı ve gruplar arasında anestezi ve ameliyat süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı zamanda tüm hastalarımızda 15mmHg ile pnömoperitonyum sağlayarak ağrı takibinde peritonyum kaynaklı farklı ağrı etkisini ortadan kaldırmayı amaçladık.

Yapılan birçok çalışmada NLO'nun postoperatif dönemde sıklıkla karşılaşılan ağrı, bulantı kusma ile ilişkisi ve majör kardiyak cerrahilerde morbidite ve mortalite üzerine olan etkisi incelenmiştir. Aynı zamanda ilişkili olan NLO değer aralıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Eren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 209 hasta morbidite açısından 6 ay boyunca takip edilmiştir. NLO 3 altı olan grup düşük , 3-4.7 arası orta , 4.7 üzeri ise yüksek olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Perioperatif yüksek NLO'ya sahip hastalarda majör kardiyak ve vasküler cerrahi sonrası uzun dönemde mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. NLO' nun perioperatif hasta

yönetimi ve risk değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir kılavuz olabileceğine dikkat çekmişlerdir (72).

Bugada ve arkadaşlarının inguinal herni sonrası postoperatif ağrı düzeylerini saptamak için iki yüz hastada yaptıkları çalışmada eşik değer olarak NLO'yu dört kabul etmişlerdir. İnguinal herni sonrası analjeziklere dirençli ağrı gelişiminin akut inflamasyonun fazla olduğu hastalarda daha sık olduğu gözlenmiştir. Rejyonel anestezi uygulanan hastalarda genel anesteziyle kıyaslanınca postoperatif ağrının daha az olduğu gözlenmiştir. Persistan ağrıya NLO 4 üzeri olan hastalarda daha fazla saptandığı belirtilmiştir. Hastalar 3 ay boyunca takip edilmiş ve morbidite NLO>4 olanlarda daha fazla saptanmıştır. Nonsteroid anti inflamatuvarlar ile zayıf opioidler ağrıyı azaltmada eşit etkinlikte bulunmuştur. Çalışmanın sonunda persistan ağrının kötü ağrı kontrolü ve yüksek inflamasyon düzeyi ile ilişkili olduğu ve NLO ile ağrı düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunduğu belirtilmiştir (69). Biz de benzer olarak NLO ile postoperatif ağrı düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık.

Ancak Daoudia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi sonrası analjezik tüketimi ile NLO arasındaki ilişki araştırılmış ve NLO için bir eşik değeri belirlenmemiştir. Hastaların operasyon öncesi stres düzeyleri 2 farklı test ile ölçülmüş postoperatif ağrının preoperatif stres düzeyleri yüksek saptanan hastalarda daha fazla olduğunun gözlemlendiği belirtilmiştir. Aynı zamanda inflamasyonun fazla olduğu hastalarda ağrının daha fazla olduğu saptanmıştır. Ancak NLO da inflamasyon göstergelerinden biri olsa da NLO'nun preoperatif düşük olarak hesaplandığı (düşük nötrofil, yüksek lenfosit) hastalarda postoperatif analjezik tüketiminin daha fazla saptandığı rapor edilmiştir (75).

Canbolat ve arkadaşlarının alt ekstremitte artroplastilerinde ağrı düzeyleri üzerine yaptıkları bir çalışmada HKA cihazı kullanılarak opioid tüketimleri ve NRS kayıt altına alınmış HKA cihazı ile intravenöz opioid (morfin) uygulanmıştır. Bu çalışmada tüm hasta grubunda preoperatif ve postoperatif NLO ile 4, 8, 12, 24, 48. saat VAS ağrı değerleri ve morfin tüketim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak total kalça artroplastisi olgularında; postoperatif NLO ile 48. saat VAS ağrı değerleri arasında pozitif yönlü ilişki olduğu saptanmıştır. Bu nedenle morfinin olası yan etkileri açısından hastaların fazla uyarılmış olabileceği bunun da yetersiz analjezi kullanımına neden olabileceği belirtilmiştir (76).

Şıvgın ve arkadaşlarının omuz artroskopisi uygulanan 174 hastada yaptığı bir çalışmada preoperatif dönemde NLO >2 olan hastalarda postoperatif dönemde VAS değerleri daha fazla bulunmuştur. Preoperatif NLO ile postoperatif VAS değerleri arasında düşük pozitif korelasyon bulunmuştur. Aynı zamanda NLO>2 olan grupta blok süresi daha kısa bulunmuştur. (78)

Sang Kuon Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO için eşik değeri 3 olarak belirtilmiş, NLO 3 üzeri olan hastalarda safra kesesi inflamasyonunun intraoperatif bakıda da daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bu hastaların servis takibinde inflamasyona bağlı ağrılarının da daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ancak bu

çalışmada NLO ile ağrının direk ilişkisi incelenmemiş postoperatif ağrı tedavisinin standartize edilip edilmediği belirtilmemiştir. (79)

NLO ve postoperatif ağrı arasındaki ilişkinin araştırıldığı Turgut ve ark.'nın 140 hastalık çalışmasında ortognatik cerrahi geçiren hastalarda postoperatif analjezik gereksinimi ve indirekt olarak da ağrı seviyeleri ile NLO arasında ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada postoperatif ağrı tedavisi için ilk tercih ilaç tenoksikam olarak belirlenmiştir. Gereği halinde intravenöz parasetamol ,intravenöz tramadol ve intravenöz meperidin uygulanmıştır. Preoperatif dönemde $NLO \geq 2$ olarak hesaplanan hastalarda, postoperatif analjezik gereksiniminin daha fazla olduğu belirlenmiştir. (77)

Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olacak şekilde gruplarımızı oluştururken NLO için eşik değeri 2 olarak belirledik.

Arpacı ve ark. tarafından yapılan çalışmada da NLO ve postoperatif bulantı-kusma insidansı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 64 hasta alınmış ve hastalar NLO değerlerine göre 2 gruba ayrılmışlardır. Eşik değer NLO için 2 olarak belirlenmiştir. Çalışmada postoperatif bulantı kusma tedavisinde metoklopramid uygulanmıştır. Preoperatif NLO değeri yüksek saptanan hastalarda postoperatif bulantı-kusma daha sık görülmüş olup, daha sık antiemetik ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, preoperatif dönemde NLO'nun hesaplanarak antiemetik profilaksisinin uygulanmasını önermektedirler (73).

Cerrahinin hem laparoskopik yapılması hem de batına gaz insüflasyonu nedeniyle laparoskopik jinekolojik cerrahilerde bulantı kusma olabilmektedir. Biz çalışmamızda 1 hastamızı şiddetli bulantı kusma nedeniyle çalışmadan çıkarmak zorunda kaldık ancak hastanın sonrasında ifade ettiği daha önce de postoperatif şiddetli bulantı kusma öyküsü olduğu öğrenildi.

Thomas ve arkadaşlarının HKA cihazı ile yaptığı 110 hastalık çalışmada bir gruba HKA ile analjezi uygulanmış diğer gruba konvansiyonel analjezi uygulaması yapılmıştır. Postoperatif 6.,18. ve 24.saatte hastaların ağrı düzeyleri McGill testi ile ölçülmüş HKA uygulanan grupta diğer gruba göre ağrı düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmış. Hastaların 24 saat sonundaki total analjezik tüketimleri de hesaplanmış ve HKA uygulanan grupta diğer gruba kıyasla analjezik tüketiminin daha az olduğu bulunmuş. HKA'nin konvansiyonel yöntemlere göre (aralıklı IM uygulama gibi) daha az narkotik tüketimiyle daha iyi ağrı kontrolü sağladığı, hastanede kalma süresini kısalttığı, anksiyeteyi azalttığı saptanmıştır (137).

Hastaların postoperatif ağrı değerlendirmesi için NRS'i kullandık. NRS subjektif bir ölçü yöntemidir. Ancak postoperatif dönemdeki analjezik kullanımı ile ağrı arasında ilişki olduğu ve HKA ile analjezik ilaç tüketim miktarının postoperatif ağrının değerlendirilmesinde iyi bir gösterge olduğu bilinmektedir (138).

Çalışmamızda ağrının değerlendirilmesinde NRS'nin yanı sıra HKA cihazında kullanılan opioid dozu da dikkate alınarak subjektif farklılıkların önlenmesi amaçlanmıştır. Preoperatif $NLO > 2$ (grup2) olan grupta 2.,4.,12. ve 24. saatteki NRS değerleri daha yüksek saptanmıştır. Bu ilişkinin 2. Ve 4. Saatte orta düzeyde olduğu;

12.saatte daha zayıf olduğu saptanmıştır. Bu da hem akut ağrıda inflamasyonun önemine bağlanmış hem de opioidlerin birikimsel etkisine bağlanmıştır. Preoperatif yüksek NLO saptanan grupta diğer grupla kıyaslanınca HKA cihazında ilaç talep etme sayısının ve ilaç verilme miktarının daha yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. En önemli limitasyon cerrahiye inflamatuvar yanıtı ağrı dışında etkileyen faktörlerin de olmasıdır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olduğundan, sonuçlar belirli bir bölgeye sınırlıdır. Bu nedenle, daha geniş hasta grubunda yapılan çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Biz çalışmamızda jinekolojik laparoskopik cerrahilerde preoperatif nötrofil lenfosit oranıyla postoperatif dönemde gözlenen ağrı şiddetinin korele olduğunu saptadık. Preoperatif NLO>2 olan hasta grubunda postoperatif hasta kontrollü analjezi cihazıyla verilen fentanil tüketiminin, ilaç talep etme ve verme sayılarının NLO<2 olan hastalara göre daha fazla olduğunu gözlemledik. Preoperatif dönemde NLO değerinin

hastanın postoperatif dönemdeki ağrı yönetiminin oluşturulmasında yol gösterici bir parametre olduğunu düşünüyoruz.

Jinekolojik laparoskopik cerrahide preoperatif olarak NLO bakılarak yüksek saptanan hasta grubunda inflamasyonun fazla olduğu göz önüne alınarak bu hastalara HKA planlanıp ağrı henüz başlamadan hastanın kendi ağrısını kontrol etmesinin postoperatif ağrı düzeyini azaltacağını bunun da hem hastanın konforunu artırıp hem de oluşacak mali yükü azaltacağını düşünüyoruz.



7. KAYNAKÇA

1. Ducharme J. Acute Pain Management in Adults. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Manoj, Cline DM, Cybulka MARK, Meckler GD, eds. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study. 7th ed: McGraw-Hill; 2011.

2. Bonica JJ. The management of pain. The American Journal of the Medical Sciences 1954;227(5):593.
3. Karadeniz Ü, Erdemli Ö, Ünver S. 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. Taşkın M, Zengin K: Laparoskopik cerrahinin tarihçesi. Laparoskopik cerrahi. Alemdaroğlu K, Taşkın M, Apaydın B. İstanbul: Ğ.Ü Basımevi ve Film Merkezi, 1995: 1–5.
10. Marco AJ, Yeo CJ. Rock: Anesthesia for patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology 1990;73:1268–1270.
11. ETİ Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi. In: Erdine S, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007; 150-66.
12. AYDIN O.N. Kanser Ağrısı Tedavisinde Adjuvan Analjezikler Türkiye Klinikleri J. Anest Reanim-Special Topics. 2012 2012;5(2) :58-68
13. Özyalçın S, Akut Ağrı. In: Özyalçın S, ed. Hasta kontrollü Analjezi. 1. Baskı. Güneş Kitabevi, İstanbul, 2005: 111-119.
14. Erdine S. Ağrı. In: Erdine S, ed. Hasta Kontrollü Analjezi (PCA). 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000: 150-157.
15. Biological inflammatory markers mediate the effect of preoperative pain-related behaviours on postoperative analgesics requirements ; Daoudia et al. BMC Anesthesiology (2015) 15:183 DOI 10.1186/s12871-015-0167-9.
16. Şıvgın ve arkadaşları Omuz artroskopisi uygulanan hastalarda Nötrofil/lenfosit oranının postoperatif ağrı üzerine etkileri .
17. Kadayıfçı Oktay, Arıdoğan N,Çetin MT:Laparoskopi Histeroskopi ve Tüp Bebek 1994 ,Adana (El kitabı).

18. Marlow J;History of laparoscopy optics ,fiber optics and instrumentation , Clinical Obstetrics and Gynecology, Vol 19 ,No.:2:261,1976.
19. Hunter JG: Minimal Invasive surgery.In Schwartz SI,editor. Principles of Surgery.7th ed. New York:McGraw-Hill,Inc;1999;p.2145-2162.
20. Corwin CL: Pneumoperitoneum. In: Scott-Conner CEH, editor. The Sages Manuel. Department of Surgery, University of Iowa Hospitals and Clinic.1999;p.37-42.
21. Chui PT,Gin T,Oh TE. Anaesthesia for laparoscopic general surgery. Anaesth Intens Care. 1993; 21: 163-171.
22. Anthony JC, Sorun JB. Laparoscopic Cholecystectomy: Anesthetic implications. Anest. Analgesia 1993;76: 1120-1133.
23. Kayhan Z: Klinik Anestezi .İstanbul :Logos Yayıncılık,1997: 544-637Analg.
24. Chekan EG, Pappas TN: Minimally Invasive Surgery. In: Townsend CM Jr,editör. Sabiston Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice. 16thed. Philadelphia: W. B. Saunders, Inc; 2001: p. 292–310.
25. Joris J, Ledoux D, Honore P, lamy M: ventilatory effect of CO2 insuflation during laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology (suppl 3) 1991; 75.121-125.
26. Marco AJ, Yeo CJ. Rock : Anesthesia for patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology 1990;73:1268-1270.
27. Cunningham Aj, BRul SJ: Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications.Anesth 1993; 76: 1120-1123.
28. Gobin Veekash , Liu Xin Wei, Min Su : Carbon dioxide pneumoperitoneum, physiologic changes and anesthetic concerns Ambulator Surgery 2010 ; 2: 41-43.
29. Azbarov AA, Burov NE, Butovskii SA, Zhdanova OR, Kornienko AN. Correction of cardiorespiratory disorders in laparoscopic cholecystectomy. Anesteziol Reanimatol. 2001; 2: 24–28.
30. 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.
31. 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.
32. Hsieh CH. Laparoscopic cholecystectomy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2003; 13, 1: 5–9.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. Alexander JI. Pain after laparoscopy. *Br J Anaesth.* 1997; 79: 369–378.
37. Kazama T, Ikeda K, Kato T, Kikura M. Carbon dioxide output in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 1996; 76: 530–535.
38. Hanley ES: Anaesthesia for Laparoscopic Surgery. 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. 1013–1019.
39. T. Corcoran Intraoperative dexamethasone alters immune cell *British Journal of Anaesthesia*, 0 (0): 1–10.
40. Nakamura et al. The neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of peritoneal metastasis during staging laparoscopy for advanced gastric cancer: a retrospective cohort analysis *World Journal of Surgical Oncology* (2019) 17:108 .
41. Wang et al. Application of laparoscopy in the combined surgical procedures of gynecological and digestive disorders in obese women: A retrospective cohort study *International Journal of Surgery* 16 (2015) 83-87 .
42. 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.
43. Sood J, Kurma VP. Anaesthesia for laparoscopic surgery. *Indian J.Surg.*2003; 65(3) 232-240.
44. Miller RD. Miller's Anesthesia in Joris JL. *Anesthesia for laparoscopic surgery* . Elsevier Churchill Livingstone 2005 .P.2285-2306.
45. Collier CE. Pain management in the PACU. In Jacobsen W K Ed. *Manual of PostAnesthesiaCare*. 1st Ed, Philadelphia: W B Saunders Company, 1992; 195-211.
46. Lentschener C, Axler O, Fernandez H. Hemodynamic changes and vasopressin release are not consistently associated with carbon dioxide pneumoperitoneum in humans *Acta Anesth Scand* 2001;45:527.
47. Kecik Y. *Temel Anestezi*. Ankara: Günes Kitabevi; 2012.
48. Takroui MS. Anesthesia for laparoscopic general surgery. A special review. *Middle East J Anesthesiol* 1999; 15: 39–62.
49. Koç M, Ertan T, Tez M, et al. Randomized, prospective comparison of postoperative pain in low-versus high pressure pneumoperitoneum. *Anz J Surg* 2005, 75: 693–696.

50. 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
51. Erdine S. Rejyonel Anestezi. Ağrı Mekanizması. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2005. 13-22.
52. Yücel A. Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia) PCA.21998. 1-31.
53. Tulunay M. Postoperatif Ağrı Tedavisi: MN Farmkoloji; 1995. 37-42.
54. Yegül İ. Postoperatif ağrı tedavisi. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993; s 249-54.
55. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. İn: erdine S, editör Ağrı 2000;1:124-41.
56. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. British journal of anaesthesia 2001;87(1):62-72.
57. Oya Ö. Y.B. Anestezi Güncel Konular. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2010. 439-76.
58. Kayhan Z. Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3. Baskı, İstanbul2004. 643-8, 922-59.
59. TARD postoperatif Ağrı Tedavisi Uygulama kılavuzu 2005.
60. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. Canadian journal of anaesthesia 2001;48(10):1000-10.
61. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. Anesthesia & Analgesia 1993;77(5):1048-56.
62. Heinzmann S, McMahon SB. New molecules for the treatment of pain. Current opinion in supportive and palliative care 2011;5(2):111-5.
63. Laxmaiah Manchikanti M, Hary Ailinani M, Dhanalakshmi Koyyalagunta M, Sukdeb Datta M, Vijay Singh M, Ike Eriator M, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. Pain physician 2011;14(1):91-121.
64. Erdine S. Opioid analjezikler. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2007. s 454-509.
65. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1. cilt: Hacettepe-Taş Kitapçılık Limited Şti.; 2000.
66. Keskinbora K. Opioid Analjezikler. Erdine S, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. s 581-601.
67. A Ö. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. Yücel A, editor. İstanbul Mavimar matbaacılık; 2004. s 55- 60.
68. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s 1581-606.

69. D.Bugada, Lavand'homme P., Fanelli G., Allegri M. Effect of Preoperative Inflammatory Status and Comorbidities on Pain Resolution and Persistent Postsurgical Pain after Inguinal Hernia Repair Mediators of Inflammation 2016; 2016: 5830347
70. Viscusi ER. Patient-controlled drug delivery for acute postoperative pain management: a review of current and emerging technologies. Regional anesthesia and pain medicine 2008;33(2):146-58.
71. Macintyre P. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. British journal of anaesthesia 2001;87(1):36-46.
72. Eren M. Başvuru Sırasındaki Nötrofil/LENfosit Oranı: Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Mortalitenin OLUŞU Gibi Kardiyovasküler Sonuçların da Bir Öngördürücüsü müdür? Koşuyolu Heart Journal 2014;17(3):153-158
73. Arpacı A.H. Association of Postoperative Nausea and Vomiting Incidence With Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Ambulatory Maxillofacial Surgery J Oral Maxillofac. Surg. 2017 Jul;75(7):1367-1371.
74. Cone JB. Inflammation. Am J Surg 2001; 182: 558-62.
75. Daoudia M. , Waroux B. Biological inflammatory markers mediate the effect of preoperative pain related behaviours on postoperative analgesics requirements BMC Anesthesiol. 2015 DEC 16;15:183.
76. Canbolat N. Alt extremite artroplastilerinde nötrofil/lenfosit oranı ile postoperatif ağrı arasındaki ilişki İstanbul Üniversitesi Kütüphane ve Dökümantasyon Daire Başkanlığı
77. Turgut HC , Alkan M. Neutrophil Lymphocyte Ratio Predicts Postoperative Pain after Orthognatic Surgery Nigerian Journal of Clinical Practise 2017: p1242-1245
78. Şıvgın V. , Arslan M., Kurtipek Ö. Omuz Artroskopisi Uygulanan Hastalarda Nötrofil /Lenfosit Oranının Postoperatif Ağrı Üzerine Etkileri Türkiye Klinikleri J. Anest. Reanim 2017; 15(3):95-9
79. Sang Kuon Lee, Sang Chul Lee, Jae Woo Park, Say-June Kim_The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study BMC Surgery 2014 Nov 27;14:100.
80. Won Ho Kim The effect of anesthetic techniques on neutrophil-to-lymphocyte ratio after laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy Acta Anaesthesiologica Taiwanica 49 (2011) 83-87
81. Erbaş M. The effect of general and spinal anesthesia on neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing cesarian section Anaesthesia, Pain and Intensive Care Vol.19 No.1(2015): January-March p:485-488
82. Borregaard N, Sørensen OE, Theilgaard-Mönch K. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins. Trends Immunol 2007; 28: 340-5.

83. . Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells. Bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100: 27-40.
84. Heideman SM, Glibetic M. Comparison of the systemic and pulmonary inflammatory response to endotoxin of neutropenic and non-neutropenic rats. *J Inflamm (Lond)* 2007, 4: 7.
85. Fanelli G, Casati A, Aldegheri G, Beccaria P, Berti M, Leoni A, et al. Cardiovascular effects of two different regional anaesthetic techniques for unilateral leg surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998; 42(1): 6-11, 80-4.
86. Duffield JS. The inflammatory macrophage: a story of Jekyll and Hyde. *Clin Sci* 2003; 104: 27-38.
87. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature Immunol* 2005, 6(12): 1191-7.
88. Meneghin A, Hogaboam GM. Infections disease, the innate immune response, and fibrosis. *J Clin Invest* 2007; 117: 530-8.
89. Wang D, Yang JX, Cao DY, et al. Preoperative neutrophil– lymphocyte and platelet–lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 211–6.
90. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Karaaslan E, Taskin S, Bütün I, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit* 2015; 21: 298-303.
91. Fisher A, Sriksalanukul W, Fisher L, Smith P. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Admission and Short-Term Outcomes in Orthogeriatric Patients. *Int J Med Sci* 2016; 13(8): 588–602.
92. Forget P, Moreau N, Engel H, Cornu O, Boland B, De Kock M, Yombi JC. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) after surgery for hip fracture (HF). *Arch Gerontol Geriatr* 2015;60(2): 366-71. doi:10.1016/j.archger.2014.11.008. Epub 2014 Nov 29.
93. Chia S, Nagurney JT, Brown DF, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarct.
94. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 945-8.
95. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol* 2001; 87: 636-9.

96. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 470-6.
97. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638-43.
98. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-7.
99. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 993-6.
100. Yilmaz G, Sevinc C, Ustundag S, Coskun Yavuz Y, Hacıbekiroglu T, et al The relationship between mean platelet volume and neutrophil/lymphocyte ratio with inflammation and proteinuria in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28(1): 90.
101. Taşoğlu Ö, Şahin A, Karataş G, Koyuncu E, Taşoğlu İ, Tecimel O, Özgirgin N. Blood mean platelet volume and platelet lymphocyte ratio as new predictors of hip osteoarthritis severity. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(6): e6073.
102. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, Shalhoub J. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care* 2015; 19: 13. doi: 10.1186/s13054.
103. Cook EJ, Walsh SR, Farooq N, Alberts JC, Justin TA, Keeling NJ. Post-operative neutrophil–lymphocyte ratio predicts complications following colorectal surgery. *Int J Surg* 2007; 5(1): 27-30.
104. Balta S, Demirer Z, Aparci M, et al. The relation between lymphocyte monocyte ratio and renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015; 33: 421.
105. Demirer Z, Uslu AU. Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio in non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2016; 34: 1-2.
106. Balta S, Demirer Z, Aparci M, et al. The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice. *J Clin Pathol* 2016; 69: 88-9.
107. Demirer Z, Uslu AU, Balta S. Letter to the editor: Predictive value of the neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume in testicular torsion. *Korean J Urol* 2015; 56: 601-2.
108. Yuan DW, Zhu K, Li K, et al. The preoperative neutrophil–lymphocyte ratio predicts recurrence and survival among patients undergoing R0 resections of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2014; 110: 333-40.

109. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 265-73.
110. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, Liu X, Wang S. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio* 2015; 5: 502-7. Published online 2015 May 12.
111. Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2000; 107: 1511-9.
112. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
113. Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis* 2010; 210(1): 1-13.
114. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, Cincin A. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus nondipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(4):217-21.
115. Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1492-5.
116. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil:lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007; 154: 995-1002.
117. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5(1): 2.
118. Shah N, Parikh V, Patel N, Patel N, Badheka A, Deshmukh A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: *Int J Cardiol* 2014;171: 390–7.
119. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1638–43.
120. Kayrak M, Erdogan HI, Solak Y, Akilli H, Gul EE, Yildirim O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart Lung Circ* 2014; 23: 56–62.
121. 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.

122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. Churubasik J. Klinik uygulamalarda epidural opioidlerin karşılaştırılması. 1994. p. 7-19.
126. Erdine S. Ağrı(3.baskı) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. s 20-48,150-68,88-201.
127. Cingi İ, Erol K, Özdemir M. Farmakoloji ders notları II. Eskişehir; 1996.
128. Erdine S. Ağrı sendromları ve Tedavisi. İstanbul: Gizben matbacılık; 2003. s 43-68.
129. Erdine S, Ağrının Tanımı E, Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul Gizben Matbaacılık 2003:261-80.
130. Barbanoj M-J, Antonijuan R-M, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clinical pharmacokinetics 2001;40(4):245-62.
131. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. BMC clinical pharmacology 2008;8(1):11.
132. Valles J, Artigas R, Crea A, Muller F, Paredes I, Zapata A, et al. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects. Methods and findings in experimental and clinical pharmacology 2006;28(Suppl A):7-12.
133. Sweetman BJ. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). Acute Pain 2003;4(3-4):109-15.
134. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery. Clinical drug investigation 2006;26(9):517-28.
135. Bisgaard T. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy Pain: February 2001 – Volume 90- Issue 3 – p 261-269
136. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control1. Journal of clinical anesthesia 2001;13(7):524-39.
137. Thomas V, Heath M, Rose D, Flory P. Psychological characteristics and the effectiveness of patient-controlled analgesia. BJA: British Journal of Anaesthesia 1995;74(3):271-6.

138. Katz J, Clarke H, Seltzer Ze. Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesthesia & Analgesia* 2011;113(5):1242-53.
139. Menteş Ö, Harlak A. Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde tramadolün devamlı infüzyon ve hasta kontrollü analjezi ile uygulanmasının karşılaştırılması *Gülhane Tıp Dergisi* 2009; 51: 6-10
140. Hwang B.Y. Oxycodone vs. Fentanyl Patient-Controlled Analgesia after Laparoscopic Cholecystectomy *Int J Med Sci.* 2014; 11(7): 658–662.
141. Aldrete, JA (February 1995). "The post-anesthesia recovery score revisited". *Journal of Clinical Anesthesia.* 7 (1): 89–91. doi:10.1016/0952-8180(94)00001-k

