

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**LAPAROSKOPİK KOLESİSTEKTOMİLERDE
İNTRAPERİTONEAL VE İNSİZYONEL BUPİVAKAİN VEYA
LEVOBUPİVAKAİN UYGULAMALARININ POSTOPERATİF
TRAMADOL HCl TÜKETİMİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özgür DÜZGÖL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL

Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL'a, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ö. Lütfi ERHAN'a, Anabilim dalındaki diğer öğretim üyeleri; Prof. Dr. M. Kemal BAYAR, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ, Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER, Yrd. Doç. Dr. İsmail DEMİREL hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri hocalarıma, özellikle Yrd. Doç. Dr. Cüneyt KIRKIL hocama, araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, hemşirelerine ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu asistanlık eğitimim süresince, çalışmama katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım ve Algoloji Bilim Dalında görevli hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu yıllarımda bana göstermiş oldukları sabırdan dolayı sevgili eşime, biricik kızıma ve oğluma çok ama çok teşekkür ederim.

Dr. Özgür DÜZGÖL

2012

ÖZET

Elektif laparoskopik kolesistektomi cerrahisi geçiren hastalara intraperitoneal ve insizyonel olarak uygulanan bupivakain veya levobupivakainin postoperatif dönemde HKA cihazı ile uygulanan tramadol HCl tüketimine olan etkisini bulmayı amaçladık.

Bu amaçla 60 hastayı rastgele 3 gruba ayırdık ve Grup K kontrol grubu, grup B bupivakain grubu, Grup L levobupivakain grubu olarak tanımladık. Operasyon sonunda Grup K'daki hastalara, cerrahi işlemin sonunda 100 ml %0,9 NaCl 'nın 80 ml'si sırasıyla safra kesesi yatağına, sağ ve sol subdiyafragmatik alanlara püskürtüldükten sonra, 20 ml'si ise port giriş yerlerine 5'er ml olacak şekilde infiltre edildi. Grup B'de bupivakain (5 mg/ml 20 ml, 80 ml %0,9 NaCl ile sulandırılarak toplam 100 ml solüsyon), Grup L'de levobupivakain (5 mg/ml 20 ml, 80 ml %0,9 NaCl ile sulandırılarak toplam 100 ml solüsyon) belirtilen yerlere uygulandı. Hastalar ekstübasyon sonrası derlenme odasına alındı ve geliş saati 0 olarak kabul edildi. İlk VAS değerlendirmesi yapıldı. Hastalar derlenme ünitesine alındıktan sonra HKA cihazı ile tramadol HCl 50 mg yükleme dozu, 5 mg/saat bazal infüzyon, 20 mg bolus doz, 30 dakika kilitli kalma süresi ve 4 saat limiti 200 mg olacak şekilde uygulandı. Hastaların 0., 30.dk. ile 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde istirahat ve öksürürken VAS değerleri sorgulandı ve 24 saat için toplam kullanılan analjezik miktarları kaydedildi.

Sonuç olarak, laparoskopik kolesistektomide intraperitoneal ve insizyonel olarak bupivakain veya levobupivakain uygulamasının, postoperatif dönemde kullanılan tramadol HCl tüketimini azalttığı ve ağrı tedavisinde etkili bir uygulama olabileceği kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik kolesistektomi, Bupivakain, Levobupivakain, Postoperatif ağrı, Tramadol HCl

ABSTRACT

THE EFFECT OF INTRAPERITONEAL AND INCISIONAL BUPIVACAINE OR LEVOBUPIVACAINE ADMINISTRATIONS ON POSTOPERATIVE TRAMADOL HCl CONSUMPTION IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

We aimed to find out the effect of bupivacaine or levobupivacaine that is administered via intra-peritoneal and intra-incisional routes to the patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy surgery on the postoperative consumption of tramadol HCl, which is given with patient-controlled analgesia (PCA) device.

For this purpose, we randomly divided 60 patients into 3 groups; the group K was named control group, the group B was called bupivacaine group and the group L was defined as levobupivacaine group. At the end of the surgical procedure, 80 ml of 0,9% NaCl solution was sprayed on the gallbladder bed and the right and left sub-diaphragmatic areas, in that order, and then 20 ml of the same solution was infiltrated into the port entry sites, 5 ml for each site. In the group B, bupivacaine (20 ml of 5 mg/ml drug was diluted in 80 ml of 0,9% NaCl; a total of 100 ml solution) and in the group L, levobupivacaine (20 ml of 5 mg/ml drug was diluted in 80 ml of 0,9% NaCl; a total of 100 ml solution) was administered to the areas mentioned above. After extubation, the patients were admitted in the recovery room and the time of admission was set to be the hour 0. The first VAS assessment was done. After the admission in the recovery room, tramadol HCl was given using PCA device with the settings of 50 mg loading dose, 5 mg/hour basal infusion, 20 mg bolus dose, 30 minutes lockout interval and 200 mg for 4-hour limit. Resting and coughing VAS values of the patients were questioned at 0 and 30 minutes and 2, 4, 8, 12 and 24. hours; and total amounts of analgesic used within 24 hours were recorded.

In conclusion, we judged that in the laparoscopic cholecystectomy, administration of either bupivacaine or levobupivacaine via intra-peritoneal and - incisional routes reduced the amount of tramadol HCl used in the postoperative period and that it could be an effective approach for pain management.

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy, Bupivacaine, Levobupivacaine, Postoperative pain, Tramadol HCl.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Ağrı	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Sınıflama	2
1.1.1.3. Akut Ağrı	3
1.1.1.3.1. Nörofizyoloji	3
1.1.1.3.1.1. Transdüksiyon	3
1.1.1.3.1.2. Transmisyon	3
1.1.1.3.1.3. Modülasyon	4
1.1.1.3.1.4. Persepsiyon	4
1.1.1.3.2. Nöroanatomi	4
1.1.1.3.2.1. Birinci Sıra Nöronlar	4
1.1.1.3.2.2. İkinci Sıra Nöronlar	5
1.1.1.3.2.3. Üçüncü Sıra Nöronlar	7
1.1.1.4. Postoperatif Ağrı	8
1.1.1.4.1. Postoperatif Ağrıdan Etkilenen Sistemler	9
1.1.1.4.1.1. Solunum Sistemi	9
1.1.1.4.1.2. Kardiyovasküler Sistem	10
1.1.1.4.1.3. Koagülasyon Sistemi	10
1.1.1.4.1.4. Gastrointestinal Sistem	10
1.1.1.4.1.5. İmmün Sistem	10
1.1.1.4.1.6. Endokrin Sistem	11
1.1.1.4.2. Yetersiz Postoperatif Ağrı Tedavisi Sonuçları	11
1.1.1.4.3. Postoperatif Ağrı Tedavisini Etkileyen Faktörler	11

1.1.1.4.4. Postoperatif Analjezi Yöntemleri	12
1.1.1.4.4.1. Opioid Analjezikler	12
1.1.1.4.4.2. Lokal Anestezikler	12
1.1.1.4.4.3. Preemptif Analjezi	12
1.1.1.4.4.4. Diğer İlaç ve Yöntemler	12
1.1.1.5. Ağrı Ölçüm Yöntemleri	12
1.1.1.5.1. Tip 1 Ölçümler	13
1.1.1.5.1.1. Fizyolojik Yöntemler	13
1.1.1.5.1.2. Nörofarmakolojik Yöntemler	13
1.1.1.5.1.3. Nörolojik Yöntemler	13
1.1.1.5.2. Tip 2 Ölçümler	13
1.1.1.5.2.1. Tek Boyutlu Yöntemler	13
1.1.1.5.2.1.1. Sözel Tanımlama Skalaları (VDS)	13
1.1.1.5.2.1.2. Sayısal Oranlama Skalası (NRS)	13
1.1.1.5.2.1.3. Görsel Analog Skala (VAS)	13
1.1.1.5.2.2. Çok Boyutlu Yöntemler	14
1.1.2. Laparoskopik Cerrahi	14
1.1.2.1. Laparoskopide Kullanılan Gazlar ve Önemleri	14
1.1.2.1.1. Pnömooperitonyum	15
1.1.2.1.2. Gaz İnsuflasyonu	17
1.1.2.1.3. Karbondioksitin sistemik absorpsiyonu	18
1.1.2.2. Laparoskopinin Fizyolojisi	18
1.1.2.2.1. Dolaşım sistemi	19
1.1.2.2.2. Solunum Sistemi	20
1.1.2.2.3. İmmün Sistem, İnflamasyon ve Metabolik Fonksiyon	22
1.1.2.2.4. Koagülasyon Sistemi	23
1.1.2.2.5. İntestinal Fonksiyon	23
1.1.2.3. Laparoskopik Kolesistektomi	23
1.1.2.3.1. Genel Bilgiler	23
1.1.2.3.2. Anatomi	24
1.1.2.3.3. Laparoskopik Kolesistektomide Cerrahiye Hazırlık	26
1.1.2.3.3.1. Laparoskopik Kolesistektominin Endikasyonları	26
1.1.2.3.3.2. Mutlak Kontrendikasyonlar	26
1.1.2.3.3.3. Göreceli Kontrendikasyonlar	27
1.1.3. Lokal Anestezikler	27

1.1.3.1. Tanım	27
1.1.3.2. Tarihçe	27
1.1.3.3. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları	28
1.1.3.4. Lokal Anesteziklerin Yapısı	29
1.1.3.5. Emilim	30
1.1.3.6. Dağılım	30
1.1.3.7. Yıkım	30
1.1.3.8. Klinik Profil	30
1.1.3.9. Bupivakain	31
1.1.3.9.1. Santral Sinir Sistemi (SSS) Etkileri	33
1.1.3.9.2. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	33
1.1.3.10. Levobupivakain	34
1.1.3.10.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	36
1.1.3.10.2. Santral Sinir Sistemi Etkileri	36
1.1.4. Opioid	36
1.1.4.1. Tanım	36
1.1.4.2. Tramadol HCl	39
1.1.4.2.1. Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri	41
1.1.4.2.2. Tramadol HCl'nin Farmakodinamik Özelliklerinin Özeti	41
1.1.4.2.3. Postoperatif Tramadol HCl Kullanımı	42
1.1.5. Hasta Kontrollü Analjezi	42
1.1.5.1. HKA'nın avantajları.	43
1.1.5.2. HKA'nın dezavantajları.	43
1.1.5.3. İntravenöz HKA	44
2. GEREÇ VE YÖNTEM	46
2.1. İstatistiksel İnceleme	47
3. BULGULAR	49
4. TARTIŞMA	57
5. KAYNAKLAR	71
6. ÖZGEÇMİŞ	90

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması	38
Tablo 2. Hastaların demografik verileri, ASA sınıflaması değerlerinin gruplara göre dağılımı	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ağrı yolları	7
Şekil 2. Biliyer Sistem Anatomisi	25
Şekil 3. Calot Üçgeni	26
Şekil 4. Bupivakainin açık formülü	31
Sekil 5. Levobupivakainin açık formülü	34
Şekil 6. Tramadol HCl'nin kimyasal yapısı	39
Şekil 7. Tramadol HCl'nin etki mekanizması	40
Şekil 8. Grupların SAB değerlerinin zamana göre değişimi	50
Şekil 9. Grupların DAB değerlerinin zamana göre değişimi	50
Şekil 10. Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi	51
Şekil 11. Grupların KAH değerlerinin zamana göre değişimi	52
Şekil 12. Grupların SpO2 değerlerinin zamana göre değişimi	53
Şekil 13. Grupların İstirahat VAS değerlerinin zamana göre değişimi	54
Şekil 14. Grupların Öksürük VAS değerlerinin zamana göre değişimi	56
Şekil 15. Grupların 24 saatlik Tramadol HCl tüketimi değerleri	56

KISALTMALAR LİSTESİ

CO	: Kardiyak output
CO₂	: Karbondioksit
DAB	: Diyastolik arter basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu vital kapasite
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
İM	: İntramusküler
İV	: İntravenöz
KAH	: Kalp atım hızı
MEAK	: Minimum etkin analjezik konsantrasyonu
N₂O	: Nitröz oksit
NRS	: Sayısal oranlama skalası
OAB	: Ortalama arter basıncı
PEEP	: Pozitif end-ekspiratuar basınç
SAB	: Sistolik arter basıncı
SpO₂	: Periferik oksijen satürasyonu
STT	: Spinotalamik traktüs
VAS	: Görsel analog skala
VDS	: Sözel tanımlama skalaları
WDR	: Wide dynamic range-Geniş dinamik alan

1. GİRİŞ

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

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

Abdominal cerrahi girişimler içerisinde geniş yer tutan kolesistektomi operasyonları, günümüzde açık ve laparoskopik olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Son yıllarda yaygınlaşan laparoskopik girişimler klasik cerrahiye göre belirgin üstünlükler taşımaktadır. Laparoskopik girişimlerde cerrahi travmanın yanı sıra intraperitoneal olarak verilen karbondioksitin lokal irritasyonu ve intraabdominal basınç artışı postoperatif dönemde ağrı oluşumunu etkilemektedir (3).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası paryetal, visseral ve omuz ağrısı olmak üzere üç tip postoperatif ağrı oluşmaktadır. Visseral ağrı ağırlıklı olarak organlardan, paryetal ağrı ise trokarların giriş yerinden kaynaklanmaktadır. Omuz ağrısının nedeni postoperatif üç gün süre ile karın boşluğunda kalabilen karbondioksit (CO₂) gazıdır (4). Ağrı genellikle abdomenin üstünde, altında, sırtta ve omuzlardadır. En sık üst abdomende görülür. Hastalar çoğunlukla lokalizasyonu güç, derin bir ağrıdan yakınırırlar (5, 6).

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

duyulmaktadır. Laparoskopik kolesistektomilerde postoperatif dönemde en sık karşılaşılan problem ağrı olmasına rağmen, postoperatif ağrı açık kolesistektomilere kıyasla daha az görülmektedir (7).

Laparoskopik girişimler sonrası analjezi sağlamak için kullanılan lokal anestezi uygulanması ile postoperatif dönemde ağrı skorlarının düştüğü gösterilmiştir (8, 9).

Bu çalışmada, ülkemizde de uzun yıllardan beri kullanılan bupivakain ile onun rasemik S-enantiomeri olan levobupivakain'in laparoskopik kolesistektomilerde, intraperitoneal ve insizyonel olarak uygulanmalarının postoperatif tramadol HCl tüketimi üzerine olan etkileri hedeflendi.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Ağrı

1.1.1.1.Tanım

Ağrı terimi, latince ceza, intikam, işkence anlamına gelen 'poena' dan köken alır. Sözlüklerde ağrı tanımı; 'Yaralanma, hastalık veya duygusal rahatsızlık sonucu değişik derecelerde ortaya çıkan hoş olmayan his' olarak verilmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) Taksonomi komitesi tarafından "Ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili, hoş olmayan emosyonel ve sensoryal bir duygudur" şeklinde tanımlanmıştır (10-12).

Ağrı; bilinçli beyinde ortaya çıkan özel bir algıdır ve bazen stimulus yokken bile algılanabilir. Bu algının stimulusa oranı değişkendir ve bireyin önceki beklentilerine, inançlarına, kognitif ve emosyonel durumuna bağlıdır'. Tanımlardan da anlaşılabilirdiği gibi ağrının objektif, subjektif, emosyonel ve psikolojik yönleri bir aradadır. Kişiden kişiye değişebildiği gibi, aynı kişide değişik zamanlarda da değişebilmektedir (13-15).

Bu yüzden hem değerlendirilmesi hem de tedavisi zordur ve öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

1.1.1.2. Sınıflama

Ağrıyı tanı ve tedavisini kolaylaştırmak amaçlı çeşitli şekillerde sınıflandırmak mümkündür (16). Başlıca dört grupta incelenebilir;

a. Süresine göre: Akut ve kronik ağrı

b. Nörofizyolojik mekanizmasına göre: Nosiseptif ağrı (postoperatif ağrı vb), nöropatik ağrı (diyabetik nöropati vb), deafferantasyon ağrısı (fantom ağrısı vb), reaktif ağrı (miyofasial ağrı vb), psikosomatik ağrı (psikojenik ağrı)

c. Etyolojisine göre: Postoperatif ağrı, kanser ağrısı vb.

d. Lokalizasyonuna göre: Baş ağrısı, sırt ağrısı, visseral ağrı vb.

1.1.1.3. Akut Ağrı

1.1.1.3.1. Nörofizyoloji

Ağrı hissinin oluşmasının sadece impulsun kortekse iletiminden ibaret olmadığı, sürecin bir sentez olduğu kabul edilmektedir. Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere iletilir.

1.1.1.3.1.1. Transdüksiyon

Periferde sinirlerin sensoryel uçlarında yüksek şiddetteki uyarının (nosiseptif impuls) sensoryal primer aferent nöron (A ve C lifleri) ucunda elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır (10).

1.1.1.3.1.2. Transmisyon

Ağrılı uyarının sensoryel sinir sistemi boyunca omurilik ve daha üst merkezlere iletilmesidir. Nosiseptif impulsun primer aferent nöron ile medulla spinalis arka boynuzuna gelmesi ve spinal nöronu, glutamat, P maddesi, nörokinin-A gibi transmitterler ile depolarize ederek segmental refleksi oluşturup, spinotalamik traktus (STT) ile talamusa ulaşması (II. nöron); talamustan kortekse kadar (III. nöron) iletilmesidir. STT'nin medial nöronları, medial talamusa formasioretikülaris ve hipotalamus ile sinaps yaparak ulaşır. Bu nedenle ağrılı hastada uyku düzeni bozulur, kardiyovasküler, solunum ve sempatik refleksler (taşikardi, hipertansiyon, terleme, midriyazis, hiperventilasyon) artar, metabolizma hızlanır. Medial talamusa gelen bilgi limbik sisteme uğrayarak frontal kortekse ulaştığında hastada emosyonel ve davranışsal yanıt oluşur. Diğer taraftan doğrudan lateral talamusa gelen lateral nöronlar bilgiyi somatosensoryel kortekse ulaştırır. Lateral sistem ağrının sensoryal diskriminatif komponentini belirler (10).

1.1.1.3.1.3. Modülasyon

Spinal korda nosiseptif transmisyonun nöral etkenlerle değişime uğramasıdır. Nosiseptif stimulusu alan, işleyen sistem hem spinal (segmental) hem de supraspinal (orta beyinde medulla spinalise inen inhibe edici sistem ve korteks limbik sisteme projekte olan inhibe edici sistem) sürekli kontrol altındadır. Çünkü aferent nosiseptif stimulus, merkez sinir sisteminde zaman olarak eksitasyonu ve inhibisyonu başlatır. İnhibisyonun nörotransmitterleri endojen opioidler, serotonin ve noradrenalin (10).

1.1.1.3.1.4. Persepsiyon

Modifiye olarak gelen impulsun üst merkezlerde, bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve sübjektif emosyonel deneyimleri sonucu sentezlenmesi ve algılanmasıdır. Uyarının transdüksiyon, transmisyon ve modülasyon sonucunda kişisel değerlendirmesinin yapılarak algılanmasıdır. Bu süreçlerin ve bu süreçleri etkileyen faktörlerin her kişide farklı olması, sonuç bilginin değerlendirmesinin de farklı olmasına neden olur. Bu nedenle ağrı hissi kişiye özgü subjektiftir. Periferik doku hasarı ile açığa çıkan algojenik maddeler (bradikinin, prostoglandin, serotonin, histamin, sinir büyüme faktörü-NGF, nöropeptitler, katekolaminler) primer aferent nöronun uyarılabilirliğini arttırlar. Düşük şiddetteki uyarılarda primer aferent nöronu aktive ederler. Normalde ağrı uyandırmayan düşük şiddetteki uyarıları alan A-beta lifleri de impulsu almaya baslar. Spinal nörona çok yoğun olarak gelen impulslar birinci sinapsta fazla nörotransmitter açığa çıkmasına neden olur. Bu da spinal nöronda normal şartlarda işlemeyen N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin faaliyete geçmesine, spinal nöronun alıcı alanının (reseptör alanının) genişlemesine neden olur (10).

1.1.1.3.2. Nöroanatomi

Ağrılı uyarının periferden serebral kortekse iletimi üç nöronlu yollar aracılığıyla olmaktadır.

1.1.1.3.2.1. Birinci Sıra Nöronlar

Her bir spinal kord seviyesindeki vertebral foramenlerde bulunan dorsal kök ganglionlarında lokalizedir. Bir ucu, ikinci sıra nöronla sinaps yapmak üzere spinal kordun dorsal boynuzunda diğer ucu innerve ettiği periferik dokulardadır. Birinci sıra nöronların periferik uçları ağrı reseptörlerini (nosiseptörleri) oluşturur. Nosiseptörler yüksek eşikli reseptörlerdir ve uyarının şiddetini, deşarj hızlarını dereceli bir şekilde

arttırarak belirtirler. En yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas, tendonlar ve organlarda lokalizedir (17). Pek çok nosiseptör çeşidi tanımlanmıştır:

1-Mekanik nosiseptörler ve mekano-termal nosiseptörler: miyelinli A δ lifleridir, akut, keskin batıcı ve lokalize birincil (hızlı) ağrıyı iletir. İleti hızı 5-30 m/sn dir.

2- Polimodal nosiseptörler: miyelinsiz ince A β ve C lifleridir. Kronik diffüz, yanıcı, donuk, ikincil (yavaş) ağrıyı, ileti hızı 0,5-2 m/sn olacak şekilde iletir. En sık bulunan ağrı reseptörüdür. Aşırı basınç, ısının uç değerleri ($>42^{\circ}$ ve $<18^{\circ}$), alojenler (ağrı oluşturan mediyatörler) tarafından tetiklenebilir.

3- Sessiz nosiseptörler: sadece inflamasyon varlığında yanıt veriler.

Somatik nosiseptörler ciltteki ve derin dokulardaki (kas, tendon, fasya ve kemik) nosiseptörlerdir. Visseral nosiseptörler ise iç organlardaki çoğunlukla iskemi ve inflamasyona yanıt veren sessiz ve polimodal nosiseptörlerdir. Bazı organlarda (kalp, akciğer, testis vb.) spesifik nosiseptörlerin olduğu düşünülmektedir. Ağrının kimyasal mediyatörleri; endojen ve eksojen doku hasarı ile ortaya çıkan potasyum, bradikinin, histamin, serotonin, bazı prostagladinler, adenozin trifosfat, P maddesi gibi aljezik maddelerdir (18).

Birinci sıra nöronlardan bazılarının özellikle C liflerinin bir bölümünün ventral sinir kökü yoluyla spinal korda girdikleri gösterilmiştir. Rizotomi (dorsal sinir kökü transeksiyonu) sonrası bazı hastaların ağrı duymaya devam etmesi buna bağlıdır (15).

Birinci sıra nöronlar ile spinal korda gelen impuls, aynı segmentteki antero-lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak motor reflekse neden olur. Nosiseptif stimulusun segmental refleks cevabı bu şekilde oluşmaktadır. Birinci sıra nöronlar ipsilateral dorsal boynuzun gri cevherinde ikinci sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, lissauer traktusunda spinal kord segmenti boyunca 1-3 segment yukarı ve aşağı yönde seyrederek. İkinci sıra nöronlarla da çoğunlukla internöronlar aracılığıyla iletişim kurarlar (18).

1.1.1.3.2.2. İkinci Sıra Nöronlar

İkinci sıra nöronlar, nosiseptif spesifik (sadece noksiyus uyarılarla ilgili) nöronlar veya wide dynamic range (WDR) nöronlarıdır. WDR nöronları arka

boynuzda en çok rastlanan hücre tipidir. A δ , A β , C liflerinden gelen noksiyus olmayan uyarıları da alırlar ve ağrı modülasyonunda önemli rol oynarlar (19).

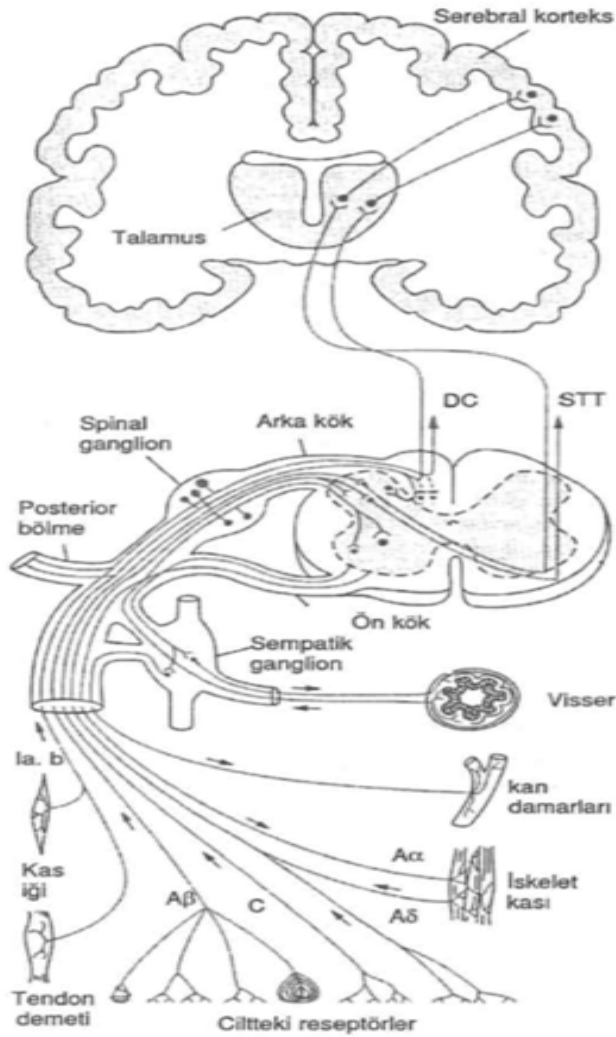
Rexed spinal kordu 10 laminaya ayırmıştır. Lamina I ve II somatik nosisepsiyonla ilgilidir. A δ ve C liflerinden uyarı alır. Lamina II'ye aynı zamanda substansia jelatinoza adı da verilir ve daha çok kutanöz nosiseptörlerden gelen uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda rol alır ve opioidlerin esas etki bölgesi olduğu düşünülür. Lamina III ve IV esas olarak nosiseptif olmayan duyuşal uyarıları alır. Lamina V visseral ve somatik afferentlerden gelen noksiyus ve noksiyus olmayan uyarıları alır. Visseral ve somatik liflerden gelen duyuşal uyarılar arasındaki konverjans fenomeni, klinikte yansıyan ağrı olarak karşımıza çıkar. Lamina VI'da Ap liflerinden gelen mekanik uyarılar işlenir. Lamina VII ise preganglionik sempatik nöronlar içerir ve intermediyolateral kolon adını alır. Lamina VIII ve IX tüm ön boynuz hücrelerini içerir ve motor nöronlar barındırır. Lamina X santral kanala yakındır ve A δ , A β liflerinden uyarı alır (19).

Esas ağrı yolu olarak kabul edilen spinotalamik traktus spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimlidir. İkinci sıra nöronları anterior komissurda, çıkış yerlerinin yakınından karşıya geçerek spinal kordun kontrlateral tarafında spinotalamik traktusu oluşturur ve liflerini talamus, retiküler formasyon, nükleus rafe magnus ve periakuaduktal gri cevhere ulaştırır. Bu traktus lateral spinotalamik (neospinotalamik) ve medial spinotalamik (paleospinotalamik) olarak ikiye ayrılabilir. Neospinotalamik yol filogenetik olarak daha yenidir ve kalın liflerden oluştuğu için impuls iletimi hızlıdır. Talamusun posterolateral çekirdeklerine uyarıyı iletir. Ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir. Paleospinotalamik yol ince liflerden oluşmuştur ve medial talamusa projeksiyon verir. Ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel özelliklerini iletir (19).

Bazı hastalar kontrlateral spinotalamik traktusun ablasyonundan sonra da ağrıyı algılamaya devam eder bu da alternatif ağrı yollarının olduğunun göstergesidir. En önemlileri spinoservikal traktus (lateral servikal traktusa karşıya geçmeden çıkar ve kontrlateral talamusta sonlanır), spinohipotalamik ve spinotelensefalik traktuslar (talamusu aktive ederek duyuşal yanıtlar oluşturur), ve spinoretiküler traktustur (ağrıya karşı uyarıcı ve otonomik yanıtların iletiminden sorumludur) (18).

1.1.1.3.2.3. Üçüncü Sıra Nöronlar

Üçüncü sıra nöronlar talamusta lokalizedir (Şekil 1). Ağrı persepsiyonu (algılama) ve lokalizasyonunun yapıldığı somatik duyusal alanlara, parietal korteksin postsentral girusu (somatosensoriyel alan I) ve silvian fissürün süperior duvarına (somatosensoriyel alan II) lifler gönderirler. Talamusun lateral nükleuslarındaki nöronların çoğu primer somatik duyusal kortekse projeksiyon yapar. Talamusun intralaminar ve medial nükleusları ise anterior singulat girusa projeksiyon yapar ve ağrının acı çekme ve duygusal komponentlerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (18, 19).



Şekil 1. Ağrı yolları (18)

1.1.1.4.Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan, yara iyileşmesiyle sona eren ve farklı şiddette olabilen akut patolojik bir ağrıdır. Postoperatif ağrı genellikle ilk 48 saat içinde çok fazladır, daha sonra giderek azalır. Cerrahi işlem geçiren insanlar, farklılıklar olsa da, işlem sonrasında ağrı duyarlar. Hem mesleki, hem vicdani kaygılar; postoperatif ağrı tedavisi için gerekli uygulamaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu kaygıların yanında, postoperatif yara iyileşmesi ile birlikte homeostazisi sağlamada, ağrının tedavi edilmesinin çok önemli katkısı bulunmaktadır. Böylesine önemli katkıları olduğu yeni anlaşılan “Postoperatif ağrı tedavisi”, bu bilgilerin elde edilmesine paralel olarak güncellenmiştir (16, 20).

Cerrahiye fizyolojik yanıtın varlığı bilinmektedir. Değişik faktörler ile stres yanıt oluşmaktadır. Bu stres yanıtı en önemli neden ağrıdır. Stres yanıtı, hastanın iyileşme sürecini uzatmaktadır. Postoperatif analjezi, sadece hastanın konforunu sağlamak için değil, aynı zamanda postoperatif ağrıdan etkilenen sistemlere olan olumsuz etkileri önlemeye de yöneliktir. Laparoskopik cerrahi sonrası hastalarda, erken dönemde karın ağrısı, geç dönemde omuz ağrısı görülmektedir. Cerrahi işlem sırasında doku hasarı sonucu bir takım yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Ağrılı uyarandan sonra bölgede en erken ortaya çıkan olay vazodilatasyondur. Ardından ödem oluşur ve hiperaljezi görülür. Nositseptörleri uyaran çeşitli kimyasal maddeler salgılanır. Hasar gören dokulardan serotonin, histamin, bradikinin, lökotrienler ve prostaglandinler, sinir uçlarından da P maddesi salgılanır. Nositseptörler tarafından algılanan uyarılar mekanotermal miyelinli A delta ve polimodal (mekanik, termal ve kimyasal uyarılara duyarlı) miyelinsiz C lifleriyle spinal korda iletilir. Pek çok organ yanma ve kesilmeye karşı duyarsızdır. Buna karşın, içi boş organlarda distansiyon, aşırı düz kas kasılması, gerilme ve yırtılma, içi dolu organlarda kapsülün gerilmesi ve yırtılması, visseral kasın akut anoksemisi, ağrıya yolaçan maddelerin birikimi, kimyasal maddelerin doğrudan etkisi, inflamasyon, damar ve ligamanların gerilmesi ve baskısı, bazı dokularda nekroz, ağrıya neden olabilir. Paryetal periton, içi boş organların duvarları ve dolu organların kapsülleri nosiseptif uyarılara duyarlıdır (1, 16, 20).

CO2 ile batının şişirilmesi sonucu karın içi basınç artar. Buna bağlı olarak batın içi organlar ve diyafram kası bu basınca maruz kalır. Basınç arttıkça dokuların perfüzyonu bozulur, hatta dokularda kısa süreli iskemi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. CO2 gazı aynı zamanda iritan bir gaz olduğu için dokulardaki nöronları uyarır. Nöronlardan salgılanan P maddesi polimodal mekanoreseptörlerle ağrı olarak algılanır. Diyafram kası ve frenik sinirin CO2 gazıyla irritasyonu ve basınca maruz kalması, postoperatif dönemde omuz ağrısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan, giderek azalan ve doku iyileşmesi ile sonlanan akut bir ağrıdır (3, 21). Akut ağrının tedavisi çabuk ve etkin olmalıdır. Ağrı kontrolü için kullanılan yöntemler arasında; epidural kateter yerleştirilmesi, intraperitoneal lokal anestezi verilmesi, lokal infiltrasyon yapılması, postoperatif opioid ve nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı vardır. Uzun etkili lokal anestezi infiltrasyonu postoperatif ağrıyı azalttığı gibi periferik nosiseptörlerin aktivasyonunu sağlayarak travmanın enflamatuvar yanıtını da azaltır (22).

1.1.1.4.1. Postoperatif Ağrıdan Etkilenen Sistemler

Postoperatif dönemde artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı olarak, organizmada birçok sistemde (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, koagülasyon sistemi, endokrin sistem, immün sistem, gastrointestinal sistem) değişimlerin meydana geldiği ve bu değişimlerin de çeşitli komplikasyonlara yol açarak mortaliteyi ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kullanılan analjezi tekniği ve ilacın yanlış kullanımından doğan hatalar da mortalite ve morbiditeyi artırabilir (20,23, 24).

1.1.1.4.1.1. Solunum Sistemi

Pulmoner disfonksiyon cerrahi ve anestezi sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli nedenlerden biridir. Toraks ve intraabdominal cerrahi insizyonu, yaş, obezite, pulmoner bir rahatsızlığın önceden var olması postoperatif pulmoner disfonksiyon olasılığını artıran risk faktörleridir (20, 25, 26).

Ağrıya bağlı refleks kas spazmı ile birlikte istemsiz olarak karın, toraks ve diyafragmanın kas hareketlerinin sınırlanması interkostal kasların tonusunun artışına neden olarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ve vital kapasiteyi düşürmektedir. Sekresyonu artmış, ağrı nedeniyle öksüremeyen hastada atelektazinin gelişmesi ve ventilasyon/perfüzyon oranının bozulması hipoksi ve pnömoniye kolaylaştırmaktadır. Postoperatif analjezi sağlanması ile bu sorun büyük ölçüde ortadan kalkar (23, 27, 28).

1.1.1.4.1.2. Kardiyovasküler Sistem

Potansiyel kardiyovasküler sistem riski olan hastalarda postoperatif ağrıyı önlemek önemlidir. Postoperatif ağrıya bağlı segmental ve suprasegmental reflekslerin uyarılması sempatik nöronları stimüle ederek taşikardiye, atım volümünde ve kardiyak outputta azalmaya yol açar. Dolayısı ile kalbin iş yükünde ve miyokardiyal oksijen tüketiminde artışa neden olur. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda soruna neden olur (20, 23, 24).

1.1.1.4.1.3. Koagülasyon Sistemi

Ağrı, hem stres yanıtı yol açarak hem de mobilizasyonu geciktirerek tromboembolik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Major cerrahinin neden olduğu hiperkoagülasyon postoperatif dönemde de devam ederek tromboembolik komplikasyonlara yol açmakta ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Koagülopatinin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte stres yanıtının bir sonucu olduğu kabul edilmektedir (20, 23).

1.1.1.4.1.4. Gastrointestinal Sistem

Daha sıklıkla abdominal cerrahi sonrasında olmakla beraber her operasyondan sonra gastrointestinal sistemde bulantı, kusma ve atoni olmaktadır (24). Postoperatif atoni cerrahi stresin yol açtığı sempatik hiperaktivite nedeni ile oluşmaktadır. Analjezinin postoperatif gastrointestinal sistem disfonksiyonuna pozitif veya negatif etkileri yonteme ve analjezik maddeye göre değişmektedir (20). Epidural lokal anesteziğin alt batın ameliyatlarında hem nosiseptif afferentleri hem de sempatik efferentleri bloke ederek motiliteye pozitif katkısı olur. Epidural opioid ise sistemik opioid kadar olmasa da gastrointestinal sistem motilitesini direk olarak yavaşlatmaktadır. Ama sağladığı kaliteli analjezi ile sempatik hiperaktiviteyi az da olsa etkileyerek indirekt olarak motilite üzerine pozitif etki yaptığı bilinmektedir (27).

1.1.1.4.1.5. İmmün Sistem

Cerrahi sonrası hücrel ve humoral immün fonksiyon inhibe olmakta ve bu etki özellikle immünsüpresif hastada yeteri kadar uzun da sürebilmektedir. Kesin nedeni bilinmemekle beraber stres reaksiyonunun ve genel anesteziğin (opioid hariç) etiyojide rol oynadığı düşünülmektedir (20, 24).

1.1.1.4.1.6. Endokrin Sistem

Nöroendokrin ve sempatik sinir sisteminin, cerrahi strese yanıtı başlatan, düzenleyen ve sürdüren mekanizmada önemli rolü vardır (23). Nöroendokrin sistemi etkileyen en önemli uyaranlar şunlardır (20):

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

Uyarılan alandan kalkan somatik afferent ve sempatik olmak üzere otonom afferent stimulusların hipotalamo-hipofizer hormon sekresyonu ve sempatik sistemi aktive etmesiyle kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalır. Ağrının komplet inhibe edilmesi metabolik, endokrin yanıtı parsiyel inhibe eder. Kortizol yanıtını baskılamak için tüm sempatik efferentlerin bloke olması gerekir (27).

1.1.1.4.2. Yetersiz Postoperatif Ağrı Tedavisi Sonuçları

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

1.1.1.4.3. Postoperatif Ağrı Tedavisini Etkileyen Faktörler

1. Cerrahi girişim yeri, amacı ve süresi
2. Cerrahi insizyonun tipi ve uzunluğu ile diğer cerrahi travmalar
3. Hastanın fizyolojik ve psikolojik açıdan içinde bulunduğu koşullar
4. Hastanın psikolojik, fizyolojik ve farmakolojik açıdan preoperatif hazırlığı
5. Cerrahi nedene bağlı komplikasyonlar
6. Ameliyat öncesi, devamı ve sonrasında izlenecek anestezi yöntemleri

7. Postoperatif bakım kalitesi
8. Ameliyat öncesinde ağrılı uyaranların iletimini engelleyecek yöntemlerin kullanılmasıdır.

1.1.1.4.4. Postoperatif Analjezi Yöntemleri (29)

1.1.1.4.4.1. Opioid Analjezikler

- İntramusküler (i.m.) uygulama
- İntravenöz (i.v.) uygulama
- Hasta kontrollü analjezi (HKA)
- Non-parenteral yol
 - a. Oral
 - b. Sublingual
 - c. Bukkal
 - d. Rektal
 - e. Transdermal

- Epidural ve intratekal yol

1.1.1.4.4.2. Lokal Anestezikler

- Epidural uygulama
- İntermittan veya sürekli periferik blokaj
- Yara yeri lokal anestezik infiltrasyonu
- İntraplevral enjeksiyon

1.1.1.4.4.3. Preemptif Analjezi

1.1.1.4.4.4. Diğer İlaç ve Yöntemler

- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- Transkütan elektrik stimülasyonu (TENS)
- Akupunktur
- Psikolojik yöntemler (hipnoz, biofeedback)

1.1.1.5. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ağrı şiddetinin ölçülmesi için birçok yöntem geliştirilmiştir. Her yöntemin kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Henüz tam anlamıyla tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir yöntem geliştirilememiştir. Yapılacak çalışmanın ve hasta grubunun özelliklerine göre uygun yöntemi seçmek gerekmektedir. Genel anlamda

objektif (tip 1 ölçümler) ve subjektif ölçümler (tip 2 ölçümler) olarak ikiye ayrılır (30-32).

1.1.1.5.1. Tip 1 Ölçümler

1.1.1.5.1.1. Fizyolojik Yöntemler

Kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısındaki değişiklikler ile plazma kortizol ve katekolamin düzeyindeki artma gibi parametrelerdir. Özellikle postoperatif hastalarda bu parametreleri etkileyen çok fazla durum olduğu için çok kullanışlı değildir.

1.1.1.5.1.2. Nörofarmakolojik Yöntemler

Cilt ısısındaki değişiklikler (termografi) ve plazma beta endorfin düzeyindeki düşüş gibi ölçümlerdir. Bu parametreleri etkileyen ağrı dışında çok fazla faktör vardır.

1.1.1.5.1.3. Nörolojik Yöntemler

Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisi gibi yöntemler hem incelemesi zor hem de çok masraflı yöntemlerdir.

1.1.1.5.2. Tip 2 Ölçümler

1.1.1.5.2.1. Tek Boyutlu Yöntemler

Postoperatif ağrının değerlendirilmesinde en sık kullanılan metodlar tek boyutlu yöntemlerdir. Tek boyutlu yöntemlerle daha çok ağrının şiddeti ve ağrı azalışı ölçülür (33).

1.1.1.5.2.1.1. Sözel Tanımlama Skalaları (VDS)

Hastanın durumunu en iyi ifade edebilecek kelimeyi işaretlediği yöntemlerdir. Birçok çeşidi bulunmaktadır. Genelde ağrı yokluğundan, dayanılmaz dereceye kadar olmak üzere beş bölüme ayrılır. Avantajı hastanın postoperatif dönemde hatırlayabildiği yere kadar, sonradan ağrısını sağlıklı bir şekilde ifade edebilmesidir. Ağrı yok (0), hafif ağrı (1), şiddetli ağrı (2), çok şiddetli ağrı (3), dayanılmaz ağrı (32-34).

1.1.1.5.2.1.2. Sayısal Oranlama Skalası (NRS)

Hastaların ağrılarının şiddetini sayısal değerlere dönüştürdüğü skalalardır. ‘(0) ağrı yok- (100) olabilecek en şiddetli ağrı’. Kullanımı kolay ve yaygındır. NRS hem yazılı hem sözlü olarak kullanılabilir (32-34).

1.1.1.5.2.1.3. Görsel Analog Skala (VAS)

Görsel ağrı skalasında hastadan 0 ile 10 arasında yatay yada dikey bir cetvel üzerinde sıralanmış sayılar arasından “(0) ağrı yok, (10) olabilecek en şiddetli ağrı”

seçim yapması istenir. Ağrının kişiye özgü oluşu, organik bir nedenin varlığının her zaman şart olmaması, genellikle ağrı şiddetini değerlendirmenin kişisel ifadelerle dayanması, tedavi yaklaşımlarının çeşitliliğini açıklar (32-34).

1.1.1.5.2.2. Çok Boyutlu Yöntemler

Bu yöntemler ağrının sadece şiddetini değil niteliği, yeri, süresi, değişim miktarı, eşlik eden sorunlar gibi özelliklerini de sorgular. En çok kullanılan Mc Gill Melzak ağrı sorgulamasıdır. Ağrının duyusal (nosiseptif yollar), affektif (retiküler ve limbik yapılar) ve değerlendirici (serebral korteks) boyutunu ifade eden tanımlayıcılardan uygun olanlara dört dereceden (yok-hafif-orta-şiddetli) birini seçerek ağrı değerlendirme indeksi elde edilir. Benzer birçok anket geliştirilmiştir. Mc Gill Melzak Ağrı Soru Formu (MAPS) anketinde 101 soru vardır ve hastanın psikolojik durumu hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir. Westhaven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri daha çok kronik ağrısı olan hastalarda kullanılır ve ağrıya dayanabilme kapasitesini de gösterir (33, 34).

1.1.2. Laparoskopik Cerrahi

1.1.2.1. Laparoskopide Kullanılan Gazlar ve Önemleri

Endoskopik cerrahi uygulamasındaki amaç, batın duvarını abdominal organlardan uzaklaştırmaktır. Bu amaç için iki metod tarif edilmiştir. Bunlardan ilki, birçok cerrah tarafından kabul edilen pnömoperitonyum oluşturmak, diğeri de batın duvarını aletler yardımıyla asmaktır (35).

Pnömoperitonyum oluşturmak için, batın içine gaz insuffle edilir, böylece abdominal duvar, iç organlardan ayrılır ve laparoskopinin yapılabileceği ortam ve görüş alanı sağlanmış olur. 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 (36).

Yirminci yüzyılın başlarında, karın içi boşluğu görmek için batın içi normal hava ile doldurulmuştur. Bu hava insuflasyonunda temel sorun, nitrojenin kanda az çözünmesi ve peritoneal alandan yavaş absorbe olmasıdır. Ayrıca hava embolisi de havanın dezavantajlarından biridir. Laparoskopi sırasında, küçük venlerin kesilmesi sonucu venöz emboli oluşabilir. Ayrıca hava ile yapılan pnömoperitonyumun daha

ağrılı olduğu belirtilmektedir. Bu yüzden, nitroz oksit (N₂O) ve karbondioksit (CO₂), batını doldurmak için kullanılmaya başlanmıştır. N₂O, fizyolojik olarak inettir 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 (37, 38). Ayrıca, diğer kullanılan gazlardan helyumun ameliyat sonrası cilt altı amfizem oluşturması ve gaz emboli riskinin fazla oluşu, argonun da kardiyak depresyon yapma olasılığı, CO₂'nin laparoskopide tercih edilen gaz olmasını sağlamıştır. CO₂, venöz gaz embolisi bakımından rölatif olarak düşük riske sahiptir ve yanmayı tetiklememesi, laparoskopi sırasında elektrokoter kullanılabilmesini sağlamıştır. Ancak hiperkarbiye, asidoza ve daha fazla peritoneal irritasyona neden olur (38).

1.1.2.1.1.Pnömooperitonyum

Laparoskopik cerrahi sırasında, çalışılan yere göre organların sahadan uzaklaşmasını sağlayan pozisyonlar verilip pnömooperitonyum yapılır. Örneğin, pelvik cerrahide hastaya trendelenburg pozisyonu verilirken, kolesistektomi gibi üst karın ameliyatlarında ters trendelenburg pozisyonu uygulanır. Pnömooperitonyum, işlem sırasında görüş ve çalışma alanını genişletmek için karın içine gaz verilerek şişirilmesi işlemidir. Modern yüksek basınçlı insuflatörler dakikada 4–6 litre gazı karın içine verebilirler. Operasyonların pek çoğu 15 mmHg düzeyindeki intraabdominal basınçta gerçekleştirilir. Pnömooperitonyum oluşturmak için en çok kullanılan gaz CO₂'dir. Ayrıca, hava, N₂O ve oksijen de kullanılmaktadır. CO₂ patlamaya yol açmaması, kanda erirliğinin yüksek olması, hızla atılması, rezidüel pnömooperitonyuma bağlı ağrı süresinin kısa olması nedeniyle tercih edilmektedir. N₂O daha az peritoneal irritasyona yol açmasına karşın koter ve lazer kullanılmasıyla patlamaya neden olabilir (39). Laparoskopik girişimlerde olumlu yönlerinin yanı sıra, CO₂ gazı ile pnömooperitonyuma bağlı ciddi intraoperatif fizyolojik değişiklikler oluşur. Jinekolojik girişimlerde işlemler daha kısa sürdüğü için ve hastalar da nispeten genç olduğundan daha az probleme neden olur. Oysa acil cerrahi girişimleri kapsamaması, hastaların genellikle yaşlı ve eşlik eden problemler taşıması, intraabdominal girişimlerde daha sık komplikasyon görülmesine neden olur (40). Laparoskopik girişimlerde görülebilen major intraoperatif problemler pnömooperitonyumun sonuçlarıdır ki bunlar; sistemik CO₂ absorpsiyonu, ekstraperitoneal gaz insuflasyonu, venöz gaz embolisi ve

intraabdominal yapıların zedelenmesidir. İntraabdominal basınç yükselmesi akciğer volümlerinin ve fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına yol açar. Pulmoner kompliyans düşer, buna karşın hava yolu direnci artar. Bu durum da İntermittan pozitif basınçlı ventilasyonda hemodinamik değişikliklere ve barotravmaya neden olabilir. Diyafragmanın itilmesi, akciğer bazal kısımlarının kompresyonuna, hidrostatik güçlerin redistribüsyonuna ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğuna yol açar (41). İntraabdominal basınç 20 mmHg'nin üstünde olduğunda vena kava inferior bası altında kalıp, kalp debisinin düşmesine yol açar. Sistemik vasküler direncin artışı da sol ventrikül fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler. Kolesistektomi gibi üst karın operasyonlarında ise ters trendelenburg pozisyonundan dolayı kalp debisi intraabdominal basıncın 15 mmHg üstüne çıkmasıyla düşer. Ayrıca intermittan pozitif basınçlı ventilasyon ve pozitif end-ekspiratuar basınç (PEEP) bu düşüşü daha da artırır (42). İntraabdominal basıncın 20 mmHg üzerine çıkması, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Masif basınç artışlarında ise kalp debisinin ve hepatik laktat klirensinin düşmesine bağlı laktik asidoz görülür. Bu değişiklikler yaşlı, solunum ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde daha belirgindir (43).

Laparoskopik kolesistektominin ciddi ve hayatı tehdit eden komplikasyonlarından biri de gaz embolisidir. Açık venöz kanallardan veya batin içi basıncın ileri derecede arttığı durumlarda veya periferik vazokonstrüksiyona bağlı olarak gelişen splanknik kan akımının azaldığı durumlarda büyük miktarlarda CO₂ sistemik dolaşıma geçebilir. Böyle durumlarda hastada ciddi hemodinamik ve pulmoner sıkıntılar yaşanır. Ani kan basıncı düşüşü, kardiyak aritmiler, anormal kalp sesleri, siyanoz, akciğer ödemi ve end-tidal CO₂ miktarında artış saptanır. Bu da pulmoner hipertansiyona ve hipoksemiye neden olabilir. Gaz embolisi oluşumunda bir diğer etiyolojik faktör de, jinekolojik laparoskopi gibi yüksek basınç (20–40 mmHg) uygulanan ameliyatlardır. Diğer taraftan insuflasyon basıncı rölatif olarak daha az olan (10–14 mmHg) laparoskopik kolesistektomi gibi ameliyatlarda gaz embolisi riski daha azdır. Operasyon sırasında, hastanın elektrokardiyografisinin dikkatli bir şekilde monitörize edilmesi, kan basıncının ölçülmesi, zaman zaman kalp seslerinin dinlenmesi ve end-tidal CO₂ miktarının ölçülmesi erken tanıda önemlidir. Gaz embolisinin tedavisinde hızlı bir şekilde davranılması, hastayı kardiyak arrestten ve hatta ölümden kurtarabilir. Eğer gaz embolisi oluşmuşsa, ilk iş olarak batin içi gaz

hızlıca boşaltılmalıdır. Hemen ardından hasta sol lateral dekübit pozisyonda ve başı sağ atriümden daha aşağıda kalacak şekilde tutulur (Durant pozisyonu). Daha sonra santral venöz kateter yardımıyla kalpteki gaz boşaltılmaya çalışılır. Pnömo-peritonyum sırasında alternatif olarak N₂O ve helyum gazları kullanılmıştır. Bunların hiçbirisi hiperkarbi ve asidoz yapmaz, ancak CO₂' ye göre kanda daha az çözünür olması nedeniyle daha fazla gaz embolisi riskine sahiptir (44).

1.1.2.1.2. Gaz İnsüflasyonu

İntraperitoneal gaz insüflasyonu, atrio-ventriküler ayrışma, nodal ritim, sinüs bradikardisi ve asistoli gibi aritmilere neden olur. Bu, peritonun gerilmesiyle meydana gelen vagal kardiyovasküler refleks sonucudur. Hiperkapni ve halotan kullanımı insidansı artırır. Subkutan amfizem, pnömomediastineum, pnömoperikardiyum, pnömotoraks ve venöz gaz embolisi pnömoperitonyumun başlıca komplikasyonlarıdır. Gazların periton dışı mesafelere geçişi, abdominal basınç ile alakalı olup trokarların veya veress iğnesinin yanlış yerleştirilmesi de neden olabilir. Basınç artışında gaz, diyafragmadaki bir defekttten göğüs boşluğuna veya açık bir damardan sistemik dolaşıma dahi geçebilir. Dolaşımdaki gaz kabarcıkları periferik pulmoner arteriyollerde nötrofil birikimine, trombosit agregasyonu ve koagülasyon kaskadının aktivasyonuna yol açar. Bu olaylar pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve santral venöz basınç (SVB) artışına neden olur (45).

Ekstraperitoneal insüflasyon, cilt altı ve periton dışı insüflasyon, Veress iğnesinin veya trokarların yanlış olarak yerleştirilmesinden kaynaklanır. Periton dışı bir alana gaz verildiğinde basınç ilk başta dirençten dolayı yüksek ölçülür ve bu da periton da gerginliğe neden olarak vazovagal reaksiyonlara sebep olur. İnsüflasyon eğer omentum, mezenter veya retroperitoneal bölgeye yapılacak olursa pnömomediastineum, pnömoperikardiyum veya pnömotoraksa neden olabilir. İnsüflasyona bağlı komplikasyonlar, trokarın açık bir şekilde yerleştirilmesi ile azaltılabilir. Eğer Veress iğnesi kullanılacaksa, iğne batın duvarı ve cilde dik bir açıyla girilmelidir. Ayrıca kontrol amaçlı az miktarda serum fizyolojik solüsyonu Veress iğnesinden verilmeli ve rahat gidip gitmediği kontrol edilmelidir (46).

1.1.2.1.3.Karbondioksitin sistemik absorbsiyonu

Laparoskopik girişimlerde CO₂'nin peritondan absorbe edilmesi, pnömoperitonyumun solunum sistemi üzerindeki olumsuz etkileri ve hastanın pozisyonuna bağlı olarak hiperkapni görülebilir. CO₂'nin peritoneal absorbsiyonu uzun süren girişimlerde ve intraabdominal basıncın yüksek olduğu durumlarda gerçekleşebilir. Bunun için ventilasyon sayısını arttırmak gerekir, ancak laparoskopik kolesistektomi gibi operasyonlarda meydana gelen olumsuz hemodinamik değişiklikler de olaya eklendiğinde solunum sayısı arttırılmasıyla bile hiperkapni önlenemez. Hiperkapni, sempatoadrenal yolla da direkt hemodinamik değişikliklere yol açabilir. Bu durum kendini taşikardi, aritmi, kalp debisinde artış ve santral venöz basınçta (SVB) azalma ile gösterir. Trendelenburg pozisyonu solunum fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisiyle hiperkapniyi arttırır. Yine obezite de hiperkapni riskini arttıran bir faktördür (40, 47, 48).

1.1.2.2. Laparoskopinin Fizyolojisi

Laparoskopinin fizyolojisini, pnömoperitonyum fizyolojisinden ayırmak gerekir. Laparoskopi sırasında, karın boşluğuna giriş büyük bir laparotomi kesisi yerine birkaç küçük kesiyle sağlanır. Laparoskopi ile batın duvarı hasarının azaltılması, birçok yararlı fizyolojik etkileri açıklamaktadır. Birçok merkezde laparoskopik cerrahide kullanılan CO₂ pnömoperitonyumu, açık prosedür ile laparoskopinin karşılaştırıldığı fizyolojik parametre değişikliklerinden sorumludur. Pnömoperitonyumun fizyolojik etkileri; batın içi basınç artışı etkilerine, periton içi CO₂ insuflasyonunun etkilerine ve bunun sistemik emilimine göre ayrılır. CO₂ pnömoperitonyumu sırasında transperitoneal emilim olur ve sonrasında serum CO₂ seviyesinde artış saptanır. Bu CO₂'nin yüksek difüze olabilen doğası sonucudur. CO₂ bir kere emilime uğradıktan sonra ilk olarak serum pH tamponları tarafından tamponlanır. Serum pH'ı, ayrıca buna ek olarak CO₂'nin akciğerlerden atımı ile de dengede tutulmaya çalışılır. Eğer CO₂'nin yetersiz atılma durumu varsa, H⁺, kan dolaşımında birikir ve sistemik asidoza neden olur (49, 50). Sistemik hiperkapni de birçok organ sisteminin fonksiyonunu etkiler. Ek olarak, laparoskopik operasyon, açık operasyonla karşılaştırılacak olursa, ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası farklı fizyolojik etkiler saptanır (51). Bir hastada, laparoskopik cerrahi düşünülürken,

komorbid koşulların varlığının tanımlanması ve değerlendirilmesi önemlidir. Laparoskopik cerrahinin fizyolojik etkisi her organ sistemini etkiler. Etki eşzamanlıdır, ancak aşağıda bu sistemler ayrı ayrı ele alınacaktır.

1.1.2.2.1. Dolaşım sistemi

Laparoskopi sırasında, kardiyovasküler sisteme hem mekanik hem de kimyasal etkiler vardır. Yeterli doku perfüzyonu gösteren kardiyovasküler parametreler; kan basıncı ve kardiyak outputtur (CO). Kan basıncı, CO ve sistemik vasküler direncin ürünüdür. CO'yu belirten parametreler, kardiyak önyük ve artıyükten etkilenir. CO₂ pnömoperitonyumunun, hem kardiyak önyüğe hem de artıyüğe etkileri vardır (52).

Pnömoperitonyum sırasında, SVB'de artış gözlenmiştir. Benzer olarak pulmoner kapiller kama basıncında da artış vardır. Bu parametrelerin ikisi de kardiyak önyük için belirteçtirler. Bu parametrelerde sayısal artışa rağmen, direk ölçümlerde, kardiyak dolum azalmaktadır. Bu yüzden pnömoperitonyum sırasında, kardiyak dolumu yansıtan parametrelerde artış mevcuttur ama aslında ölçülen venöz dönüş azalmıştır. Eş zamanlı olarak, pnömoperitonyum sırasında batin içi basıncın ılımlı artışı sonucu, ortalama arteriyel kan basıncı ve sistemik vasküler dirençte artış olur (53).

Artıyükte ölçülebilen artış, humoral faktörlerin (vazopressin, katekolaminler) salınması ve insufle edilen gazın direk aortik basısı sonucudur. İndüksiyon sonrası katekolaminlerin salınımı sonucu, kalp hızı önce hafifçe yükselebilir ama pnömoperitonyum sırasında stabil kalır (54).

Kardiyovasküler performans üzerine bu fizyolojik etkiler direk olarak CO'yu etkiler. Sağlıklı bireylerde çoğu çalışmada tipik olarak kullanılan 10–15 mmHg insuflasyon basınçlarında CO'da herhangi bir değişiklik gösterilememiştir. Benzer şekilde, batin içi basıncı 20 mmHg'nin üzerine çıktığında vena cava inferior basıya uğrar, vücudun alt yarısından gelen venöz kan azalır ve bu da CO'da düşüşe neden olur. Bu düşüş özellikle 20–30 mmHg arasında gerçekleşir (55).

Laparoskopik cerrahide, intraabdominal basınç 6-8 mmHg'dan 12-15 mmHg'ya yükseldiğinde ortalama serebral kan akım hızı, dolayısıyla serebral kan akımı artmaktadır. Bu bulgular azalmış intrakraniyal kompliyansı olan ve serebral hiperemi ve intrakraniyal basınç artışı riski olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır (56).

Laparoskopi sırasında intraabdominal CO₂ ile oluşturulan pnömoperitonyum ve CO₂'nin peritondan kan dolaşımına absorpsiyonu, hiperkarbi ve hipoksi oluşmasına neden olabilmektedir. Hiperkarbi nedeniyle koroidal pleksus kan akımındaki artma intraoküler basınçta yükselmeye neden olur. Arter kanı CO₂ parsiyel basıncı ve intraoküler basınç arasında direkt korelasyon bulunmaktadır (57).

Açık prosedür ile karşılaştırıldığında kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar, ameliyat sonrası olarak iyileşme ve hastane de kalış süresi açısından laparoskopiden büyük yarar sağlar (58).

Benzer olarak, laparoskopi sırasında hasta pozisyonunun da dolaşım üzerine etkisi vardır. Trendelenburg pozisyonu, supin pozisyona göre SVB'da ve pulmoner kapiller wedge basıncında daha fazla artışa neden olur. Bu yüzden laparoskopik kolesistektomi sırasında olduğu gibi ters trendelenburg pozisyonu, venöz dönüşü azaltabilir (54).

Ayrıca, pnömoperitonyum sırasında mezenterik kan akımı da azalır. Klinik karışıklıklar en çok renal perfüzyon üzerinedir. Laparoskopik operasyon yapılan hastalarda, idrar miktarı azalır. Pnömoperitonyum indüksiyonundan sonra plazma renin aktivitesinde artış saptanır. Batın içi basınç artışı ve renal damarlara basıya bağlı olan bu artış, sonuçta idrar miktarının azalmasından sorumlu olabilir. Sağlıklı hastalarda renal perfüzyonda bu azalmaya hiçbir ek klinik yanıt görülmez (59). Ancak batın içi basınç 20 mmHg'den fazla ise renal fonksiyonlar ve idrar çıkışı ciddi şekilde etkilenir. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı (GFR), renal vasküler direncin artması, glomerüler filtrasyon gradyentinin azalması ve CO'nun azalması nedeniyle düşüş gösterebilir.

1.1.2.2.2. Solunum Sistemi

Ameliyat sırasındaki pnömoperitonyumun solunum sistemi üzerine hem mekanik hem de kimyasal etkileri vardır. İlk insuflasyonla birlikte batın içi basıncın artması diyafragmanın yukarı doğru gerilmesine neden olur. Bu gerilme, toraks içi basıncı artırır ve sonuç olarak nefes alma işi artar (tidal volüm azalır ve hem akciğer hem de göğüs duvarı gerilebilirliği azalır). Sonuçta alveoller kollabe olur. Açık cerrahi sırasında, kollabe alveolleri düzeltmek için asiste ventilasyona PEEP eklenir. Laparoskopi sırasında ek PEEP'in direk etkileri karmaşıktır ve nadir olmayarak hemodinamik dengesizliğe önderlik eder (55).

Diyafragmatik fonksiyon bozukluğuna, paryetal peritonun zedelenmesine bağlı gelişen inflamasyon, operasyondan sonra diyafragma altında rezidü CO2 birikimi ve safra kesesi yatağından çıkan inhibitör refleksler de neden olur (60). Diyafragma hareketlerini kısıtlayan diğer nedenler arasında, özellikle kesi yerinde ağrı ve batin duvarı gerilebilirliğinin azalması gelir (61).

Laparoskopi sonrası ağrı, üst batında, alt batında, sırtta ve omuzlarda da görülebilir. Ancak en sık olarak üst batında saptanır. Bu ağrıyı oluşturacak nedenler arasında; peritonun hızlı bir şekilde gerilmesine bağlı olarak bazı küçük damarların yırtılması, sinirlerin travmatik traksiyonu ve enflamatuvar mediyatörlerin salgılanması gelir. Bu ağrı, diyafragma altı gazın aspirasyonu, gaz dreni koyulması ve direk görüş veya subfrenik kateter yardımıyla diyafragma altına lokal anestezi uygulamasıyla azaltılabilir (2).

Laparoskopik ameliyatlarda, solunum fonksiyonlarını etkileyen bir diğer neden de, laparoskopik ameliyatın alt ya da üst batında gerçekleştirilmiş olmasıdır. Yapılan çalışmalarda, alt batında gerçekleştirilen laparoskopik cerrahi işlemlerde, laparoskopik kolesistektomi gibi üst batında gerçekleştirilen laparoskopik işlemlere göre daha az oranlarda solunum fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir (60).

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 (36).

CO2 insuflasyonuna bağlı pulmoner atelektaziler, fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma ve yüksek pik havayolu basınçları oluşabilir. Ayrıca, batin içi basınç artışı ve CO2 emilimine bağlı SVB'de artış, arteriyel ve alveolar CO2 artışı saptanabilir (50). Bu nedenlerden dolayı anestezistler, bu solunumsal potansiyel komplikasyonları azaltmak için ventilasyonu dikkatli bir şekilde kontrol ederler. Bu kontrollü ventilasyon sayesinde, hiperkapni, solunumsal asidoz ve hipoksinin oluşumu engellenebilir. Bu durum özellikle sınırlı akciğer kapasitesi olan ve spontan solunumda yeterli kompensasyon yapamayan hastalar için büyük önem taşır. Laparoskopik ve açık kolesistektomilerin karşılaştırıldığı birçok literatürde,

laparoskopik kolesistektomilerde, daha az solunumsal komplikasyonların olduğu görülür. Karayiannakis ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, FVC (zorlu vital kapasite), FEV 1 (Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm), FEF 25–75 (Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı), FRC, RV (rezidüel volüm), TLC (total akciğer kapasitesi) ve Raw (hava yolu direnci) değerlerini içeren solunum fonksiyon testleri laparoskopik ve açık prosedürle kolesistektomi yapılan hastalara ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası olarak uygulanmış ve bu değerlerin çoğunda her iki grup ta da anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Ancak, laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası dönemde FRC, FEV 1, FVC ve FEF 25–75 değerleri açık kolesistektomi uygulanan hastalara oranla anlamlı olarak daha az miktarda düşüş göstermiştir. Ayrıca, aynı hasta grubunda yapılan kan gazı analizlerinde, laparoskopik kolesistektomilerde daha iyi oksijenlenme saptanmıştır. Hastaların ameliyat sonrası çekilen akciğer grafilerinde, açık kolesistektomi yapılan grupta, laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalara oranla daha fazla ve daha ciddi atelektaziler saptanmıştır (62). Literatürde buna benzer birçok çalışma mevcut olup, hemen hepsinde solunumsal komplikasyonlar da dahil olmak üzere birçok konuda laparoskopik kolesistektomi, açık kolesistektomiye olan üstünlüğünü kanıtlamıştır (63, 64).

1.1.2.2.3. İmmün Sistem, İnflamasyon ve Metabolik Fonksiyon

Laparoskopiye olan sistemik ve lokal immün yanıtlar birbirinden farklıdır. Sistemik hücresel immünite laparoskopiden sonra daha iyi korunurken, intraperitoneal immünitenin, pnömoperitonyumdan sonra zayıfladığı saptanmıştır (65). Dikkatli bir operatif teknik, CO2 pnömoperitonyum uygulaması sonucu meydana gelen zayıflamış periton içi immünitenin geçici etkisinin üstesinden gelebilir (66). Cerrahi müdahaleler sonrası meydana gelen inflamasyon, fibrin yapışıklıklarına ve adezyonlara sebep olur. Laparoskopi sırasında daha az inflamasyon ve buna paralel olarak daha az adezyon görülür. Laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda, plazma kortizol ve total katekolamin seviyelerinde daha az artış olmaktadır (67). Glaser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, açık kolesistektomi ile laparoskopik kolesistektomi karşılaştırılmış ve laparoskopik grup ta epinefrin, norepinefrin, IL-1B ve IL-6 seviyelerinde, daha az artış saptanmıştır. Bu da laparoskopik grubundaki hastalarda

daha küçük bir cevaba ve doku zedelenmesine işaret eder (68). Plazma glukoz seviyeleri de, laparoskopide, açık prosedüre oranla daha düşük bulunmuştur (69).

1.1.2.2.4. Koagülasyon Sistemi

Pnömooperitonyum sırasında batın içi basınçtaki artış, abdominal vena kavaya baskı yapar ve sonuçta venöz kan akımında azalma meydana gelir. Birçok üst batın laparoskopik cerrahisinde kullanılan ters trendelenburg pozisyonu, alt ekstremitelerde venöz staza yol açan diğer bir faktördür. Ayrıca tüm cerrahi yöntemlerde olduğu gibi laparoskopik kolesistektomide de hiperkoagülabilité meydana gelmektedir. Laparoskopi, böylece derin ven trombozu ve buna paralel akciğer embolisi riskini ortaya çıkartır. Birçok açık teknikte olduğu gibi derin ven trombozu profilaksisi, laparoskopik yöntemler için de geçerlidir (59).

1.1.2.2.5. İntestinal Fonksiyon

Laparoskopi sonrası barsak fonksiyonlarının açık yöntemlere oranla daha çabuk geri geldiği saptanmıştır. Gaz çıkarımı ve barsak hareketlerinin laparoskopik kolesistektomide açık kolesistektomiye oranla daha erken dönemde olduğu gösterilmiştir. Barsak fonksiyonlarının laparoskopik kolon rezeksiyonundan sonra da hızlı bir şekilde geri döndüğü saptanmıştır. Glaser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laparoskopik kolesistektomi grubu açık kolesistektomi grubuyla karşılaştırılmış ve laparoskopik grupta 24 saat daha erken oral gıdaya geçilebileceğini göstermişlerdir (68).

Laparoskopik ameliyatlara sonrası sık olarak postoperatif bulantı kusma görülmektedir. Laparoskopik cerrahi sonrası bulantı kusma insidansı %35-54 olarak bulunmuştur. İntraabdominal basınç artınca insüfle edilen karbondioksitin peritoneal kaviteden absorpsiyonu artmakta ve karbondioksit endojen katekolaminleri artırarak bulantı ve kusmayı artırabilir (70).

1.1.2.3. Laparoskopik Kolesistektomi

1.1.2.3.1. Genel Bilgiler

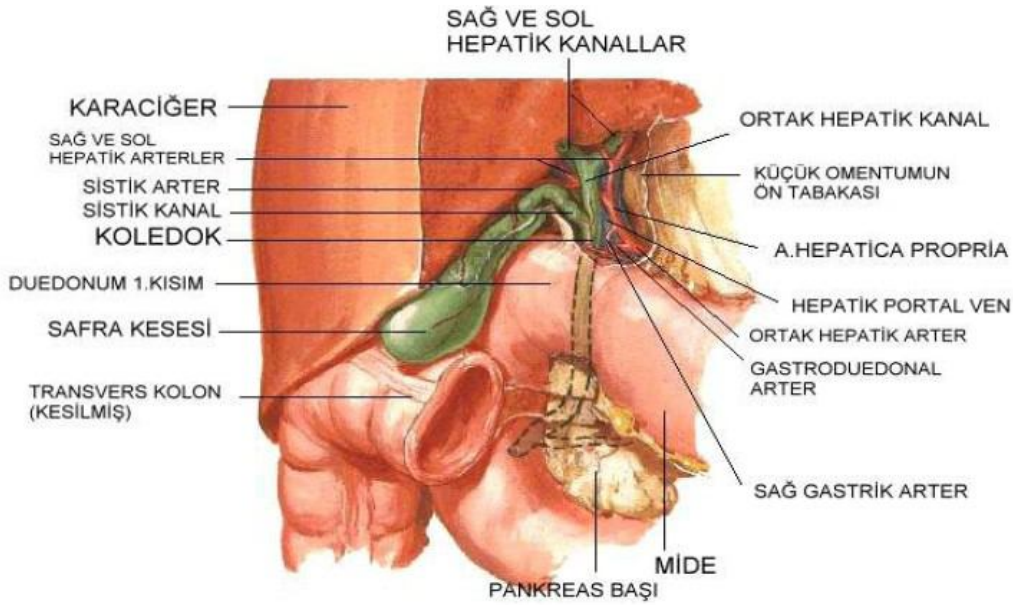
İlk defa 1882 yılında Karl Langenbuch tarafından gerçekleştirilen kolesistektomi ameliyatı, yüzyılı aşkın bir süredir, semptomatik safra kesesi hastalıklarının cerrahi tedavisi olarak benimsenmiş ve uzun süre tüm cerrahlar

tarafından hemen hemen aynı şekilde uygulanmıştır. Karın duvarındaki yaranın açık cerrahiye göre çok küçük olması, buna bağlı ağrı ve komplikasyonların yok denecek kadar az olması, hastanın ameliyat sonrasında erken kalkabilmesi, erken beslenmeye başlaması, erken hastaneyi terk edip günlük aktif yaşamına başlayabilmesi ve ameliyat sonrası yara komplikasyonlarının az görülmesi; laparoskopik kolesistektominin bu denli benimsenmesinin başlıca nedenleridir (71). Laparoskopik kolesistektomi, semptomatik safra kesesi hastalıklarında önerilir. Çoğu ameliyatın uygulanma sebebi semptomatik kolelitiazistir. Daha önceleri birçok cerrah tarafından akut kolesistit, inflamasyon ve ödemin yol açtığı komplikasyonlardan dolayı laparoskopik olarak kontrendike olarak düşünülmekteydi. Ancak daha sonra yapılan birçok çalışma, akut kolesistit durumlarında da laparoskopik cerrahinin güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koydu (72).

1.1.2.3.2. Anatomi

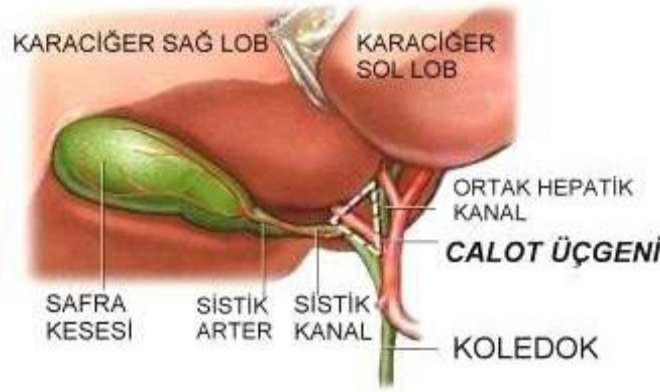
Karaciğer dışı biliyer sistem, hepatik kanallarla başlar ve ortak safra yolunun duodenum içine girmesiyle biter. Sağ ve sol hepatik kanallar, karaciğerden çıktıktan hemen sonra ana hepatik kanalı oluşturmak için birleşirler. Sol kanal sağ kanaldan daha uzundur. Ana hepatik kanalın ölçüleri oldukça değişiklik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

dalları tarafından kanlandırılır. Venöz dönüş ise karaciğere direk olarak giren küçük venler ve sağ portal vene dökülen büyük sistik ven tarafından sağlanır. Safra kesesi, ortak safra yollarına sistik kanal yardımıyla birleşir. Safra kesesine yakın olan sistik kanal bölümünde çeşitli sayıda mukozal kıvrımlar mevcuttur ve bunlar Heister valvleri adını alırlar. Ancak bunların valvüler fonksiyonları yoktur. Sistik kanal, yaklaşık 3 mm çapında ve 2–4 cm uzunluğundadır. Birçok varyasyona sahip olması nedeniyle cerrahi olarak önemlidir (73, 74).



Şekil 2. Biliyer Sistem Anatomisi (75).

1891 yılında, Calot, medialde ortak hepatik kanal, lateralde sistik kanal ve üstte sistik arterin bulunduğu bir üçgeni tanımlamıştır. Daha sonra bu üçgenin üst kenarı, karaciğerin sağ lobunun inferior kenarı olacak şekilde modifiye edilmiş ve buna da hepatosistik veya hepatobiliyer üçgen denilmiştir. Bu üçgenin içinden önemli yapılar geçtiğinden dolayı, kolesistektomi operasyonlarında önemi büyüktür. Çoğu durumda, sistik arter, sağ hepatiğin bir dalı olarak bu üçgen içinde ortaya çıkar. Yer değiştirmiş veya süperior mezenterik arterden köken almış aberran bir sağ hepatik arter de, bu üçgenin medial kısmında, sistik kanalın arkasında bulunur. Ayrıca, aberran veya aksesuar hepatik kanallar da, sistik kanal veya ortak hepatik kanalla birleşmeden önce bu üçgen içinde seyrederekler. Kolesistektomi sırasında, bu üçgenin yeterince ortaya konulması ve içindeki yapıların belirlenmesi kritik öneme sahiptir (75).



Şekil 3. Calot Üçgeni (75).

1.1.2.3.3. Laparoskopik Kolesistektomide Cerrahiye Hazırlık

Laparoskopik cerrahi, güvenilir ve kolay bir yöntem olmasına karşılık genel anestezi gereken tüm operasyonlar kadar risklere sahiptir. İyi bir anamnez ve fizik muayene hasta seçiminde önemli bir rol oynar. Laparoskopik cerrahi uygulanacak hastaların rutin ameliyat öncesi laboratuvar değerleri belirlenmelidir. Akciğer hastalığı olan kişilerde solunum fonksiyonları ve arteriyel kan gazları değerlendirilmeli, miyokard iskemi riski olan hastalarda da kardiyak stres testleri uygulanmalıdır. Her ne kadar kan transfüzyonu nadir olarak gerekse de tüm hastaların kan grupları belirlenmelidir (75).

1.1.2.3.3.1. Laparoskopik Kolesistektominin Endikasyonları

- 1- Taşlı safra kesesi
- 2- Safra kesesi polipleri
- 3- Non-fonksiyonel safra kesesi
- 4- Kalsifiye safra kesesi

1.1.2.3.3.2. Mutlak Kontrendikasyonlar

- 1- Klinik olarak kanıtlanmış barsak tıkanıklığına bağlı ileri derece abdominal distansiyon
- 2- Redükte edilemeyen fıtık
- 3- Düzeltilememiş koagülopati
- 4- Cerrahın yetersiz laparoskopi deneyimidir.

İleri derece yaygın karın zarı iltihabında, pnömoperitonyum sırasında bakteri translokasyonu olabileceği ve bunun da hastada septik tablo yaratabileceği bilinmelidir. Benzer şekilde ileri derecede abdominal gerginliği olan ve nazogastrik ile

boşaltılamayan barsak tıkanıklığı olan olgularda Veress iğnesi veya trokar yerleştirilmesi sırasında perforasyon riski oldukça yüksektir. Yerine konulamayan batin veya kasık fitiği olan hastalarda, laparoskopi sırasında strangülasyon ve nekroz riski vardır. Düzeltilememiş koagülopatilerde ise laparoskopik işlemler sırasında basınç etkisiyle kanama oluşabilir (76).

1.1.2.3.3. Göreceli Kontrendikasyonlar

- 1- Daha önce batin veya pelvik cerrahi geçirmiş olmak
- 2- İleri derecede şişmanlık
- 3- İleri derecede kardiyopulmoner hastalığa sahip olmak
- 4- Gebelik
- 5- Abdominal aorta veya iliak arter anevrizması olması

Çoğu vakada laparoskopik tekniğin modifiye edilmesi ile bu göreceli kontrendikasyonların üstesinden gelinebilir. Örneğin Veress iğnesi daha önceki insizyondan daha uzak bir yerden yerleştirilebilir veya Hasson trokarı adı verilen bir trokarla direk görüş altında batına girilebilir. Hastanın laparoskopik cerrahiye hazırlığı, diğer cerrahi işlemlerde olduğu gibi hastayı bilgilendirme ile başlar. Hastaya bu yöntemin riskleri ve yararları anlatılır. Gerekli olduğu durumlarda açık cerrahiye geçilebileceği konusunda bilgilendirilir ve bu konularda hastadan yazılı ve sözlü onay alınır (75).

1.1.3. Lokal Anestezikler

1.1.3.1. Tanım

Lokal anestezikler uygun yoğunlukta verildiklerinde uygulama yerinden başlayarak sinir iletimini geçici olarak bloke ederek analjezi, otonomik blok ve kaslarda paraliziye neden olurlar (77).

1.1.3.2. Tarihçe

Yüzyıllar boyu Peru ve Bolivya yerlileri Kokain yapraklarını çiğneyerek yorgunluklarını gidermeye ve iştahlarını kesmeye çalışmışlardır. Daha sonra Kokain 19.yüzyıl sonunda Avrupalıların ilgisini çekmiş ve 1860 yılında kokain alkoloidi, Neiman tarafından izole edilmiştir. Kokainin lokal anestezik etkisinin klinik önemi ise Karl Koller (1884) tarafından göze damlatılarak gösterilmiştir. Buradaki ilginç nokta lokal anestezinin genel anesteziden yaklaşık 40 yıl sonra başlamasıdır. Kokainin

alışkanlık yapıcı ve toksik etkileri fark edildikten sonra diğer lokal anesteziikler sentezlenmiştir. Bunların önemlileri prokain (Einhorn, 1905), cinkokain (1920), lidokain (1948) ve bupivakain (1960) olmuştur. Bölgesel anestezi terimi de ilk kez 1901'de Harvey Cushing tarafından kullanılmıştır (77, 78).

1.1.3.3. Lokal Anesteziiklerin Etki Mekanizmaları

Lokal anesteziikler sinir membranını stabilize ederek depolarizasyona engel olurlar. Başlangıçta elektrik uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Bunun sonucunda iletim yavaşlar ve nihayet tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar permeabilite artışına neden olmaz, dolayısıyla anestezi meydana gelmiş olur. Lokal anesteziikler sinir hücresi veya lifinin istirahat ve eşik potansiyelini etkilemezler (79). Her tip sinir lifi lokal anesteziiklerden etkilenir, ancak bu etki ince liflerde kalınlardan, miyelinsiz liflerde miyelinlilerden daha çabuk ve daha düşük konsantrasyonlarda görülür. Buna göre belli çaptaki her sinir lifinde iletimi durduracak minimum bir ilaç yoğunluğu söz konusu olup, sinir lifinin çapı, ortam pH'sı, kalsiyum konsantrasyonu ve sinir uyarı hızı gibi faktörlerden etkilenir. Bir sinir lifi ne kadar kalınsa, minimum ilaç yoğunluğu o kadar büyüktür. Ortam pH'sı yükseldikçe, minimum ilaç yoğunluğu düşer. Lokal anesteziik etki, ortamın kalsiyum içeriği ile ters, sinir uyarı hızı ile doğru orantılıdır (80). Miyelinli sinirlerde aksiyon potansiyeli oluşumu ve iletim Ranvier düğümlerinde olmakta ve iletimi etkileyecek etkenler de burada etki göstermektedir. Miyelin lokal anesteziğin sinir lifine ulaşmasını güçleştirdiğinden lokal anestezi daha yüksek konsantrasyon ve daha uzun sürede sağlanır. Sinirin en az 2–3 Ranvier düğümü veya 8–10 mm' lik bir kısmı lokal anesteziikle temas etmelidir. Miyelinsiz lifler (C) erken etkilendiğinden ağrı ve ısı en erken, somatik motor güç ise en son etkilenir. Otonom lifler de (miyelinli B ve miyelinsiz C lifleri) en hızlı etkilenenlerden olup ilgili alanda vazodilatasyona yol açar ve kaslarda önce tonus azalmasıyla gevşeme, daha sonra paralizi gelişir (77, 81, 82).

Klinik olarak fonksiyon kaybı su sırayı izler; ağrı > ısı > dokunma > propriyoseptif duyu >iskelet kas tonusu (78).

Duyu modalitelerinin normale dönüş sırası da bunun tersi şeklindedir. Ancak bazı büyük sinirlerin motor lifleri genellikle çevrede yerleştiklerinden ilaca daha erken ve daha fazla maruz kalırlar; bu nedenle motor lifler, sensoriyel liflerden daha erken bloke olabilirler. İlacın kitle etkisi ile dağılımında enjeksiyonun yerine göre değişik

derecelerde olmak üzere ilacın volümü, özgül ağırlığı, yoğunluğu, enjeksiyonun hızı, verildiği alanın genişliği, hastanın pozisyonu, hastaya ait fizik özellikler (yaş, boy, şişmanlık) gibi birçok etken söz konusudur (77, 82).

İlacın difüzyonu; yoğunluk farkı, yağda erirlik, ilacın PKa'sı, ortam pH'ı gibi etkenlere bağlıdır (79). Bunun sonucunda lokal anestezi sinir içine penetre olur ve önce periferdekiler olmak üzere bütün lifleri etkiler. Periferdeki demetler proksimali inerve eder. Bir ekstremitayı ilgilendiren blokta uçlar en son anestetize olur. Bu arada bir yandan da doku içindeki lokal anestezi damarlar içine absorbe olmaya başladığından doku yoğunluğu düşer ve gradient tersine döner, lokal anestezi sinirden dokuya geçmeye başlar ve etki en son olarak uçlarda veya en içteki liflerde olmak üzere ortadan kalkar (78, 80, 82, 83).

1.1.3.4. Lokal Anesteziklerin Yapısı

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

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

Aromatik lipofilik grup; negatif yüklü olup, paraaminobenzoik asit, benzoik asit veya anilin olabilir. Hidrofilik grup; pozitif yüklü olup sekonder veya tersiyeramin yapısındadır. Ara zincir; genellikle 2 veya 3 karbonlu bir alkol veya karboksilik asit yapısındadır. Ara zincirin uzaması etkinliği artırır. Aromatik grupla ara zincir arasındaki bağ ester veya amid tipte olabilir. Buna göre de lokal anestezikler ester (amino-ester) veya amid (amino-amid) tipte olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki grup lokal anestezi arasındaki temel farklılıklar kimyasal stabilite, metabolizma ve alerjik potansiyellerdeki farklılıktır. Ester bağı esterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid bağı karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmaktadır. Amid grubu ilaçlar, ester grubuna göre çok daha stabildir. Ester tipi ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan paraaminobenzoik asit (PABA) az sayıda da olsa alerjik reaksiyona neden olabilirken amid tipi ilaçlara alerjik reaksiyon nadirdir (81, 83). Bütün lokal anestezikler asitle birleştiğinde suda eriyen tuz oluşturan zayıf bazlardır. Solüsyon halindeyken (+) yüklü katyon ve serbest baz şeklinde dissosiyasyon olurlar. Serbest baz, solüsyonun penetrasyonunu sağlar, katyon ise farmakolojik olarak aktif kısımdır. Bunların miktarı

bileşimin dissosiyasyon katsayısı (pKa) ve solüsyon pH'ına bağlıdır (77, 79, 80, 82, 84).

1.1.3.5. Emilim

Enjekte edilen bir lokal anesteziğin tamamı, dozaj, enjeksiyon yeri, solüsyon pH'sı, yağda erirliği, dokunun kanlanması gibi etkenlere göre değişen bir hızla sistemik dolaşıma geçer (79). Blok tipine göre absorpsiyon hızı; interkostal > kaudal > brakial pleksus > siyatik-femoral blok olarak sıralanabilir. Emilime uğradıktan sonra ilacın ilk karşılaştığı organ akciğerdir. Burada ilacın büyük bir kısmı geçici olarak sekestre olur (77, 84).

1.1.3.6. Dağılım

Lokal anesteziklerin çoğu plazma proteinlerine bağlanarak bir kısmı da eritrositlere girerek dokulara dağılır ve onlar tarafından tutulur. Plazma proteinleri ile eritrositlere bağlanma ters orantılı olup biri artarken diğeri azalır. Lokal anesteziklerin bağlandığı proteinler alfa-1 asit glikoprotein ve albumindir. Lokal anestezikler kanbeyin ve plasenta engelini kolayca aşarken, mideden emilmezler (77, 79-81, 83).

1.1.3.7. Yıkım

Ester tipi lokal anestezikler plazma ve eritrosit içindeki kolinesterazlarca hızla hidrolize uğrarken, amid tipi olanlar karaciğerde aromatik hidroksilasyon, dealkilasyon ve amid hidrolizi yolu ile yıkılır, yıkım ürünleri böbrek ile atılır (78, 82, 84).

1.1.3.8. Klinik Profil

Bir lokal anesteziğin klinik profilini oluşturan özellikleri; etkinliği, etki süresi, etki hızı ve diferansiyel blok yapma özelliğidir. Bunlar da her ilacın yağda erirlik, proteine bağlanma ve pKa gibi fiziko-kimyasal özellikleri ile belirlenir. Lokal anestezik ilacın etkinliğinde en önemli özellik yağda erirliğidir, yağda erirlik arttıkça anestezik etkinlikte artar (79, 83). Lokal anesteziğin etki süresini etkileyen faktörlerden biri, ilacın membran ve plazma proteinlerine olan afinitesidir ki bu ikisi birbirine paraleldir (84).

Önemli faktörlerden bir diğeri de periferik damarlardaki etkisidir. Vazokonstriktif etkili kokain dışındaki lokal anestezikler bu bakımdan dual etkili olup

düşük yoğunluklarda konstriktör, klinik yoğunlukta dilatasyon yaparlar. Lokal anestezikler etkinlik ve etki sürelerine göre şöyle gruplandırılmaktadır (84);

1- Zayıf güçte, kısa etkililer: Prokain, klorprokain

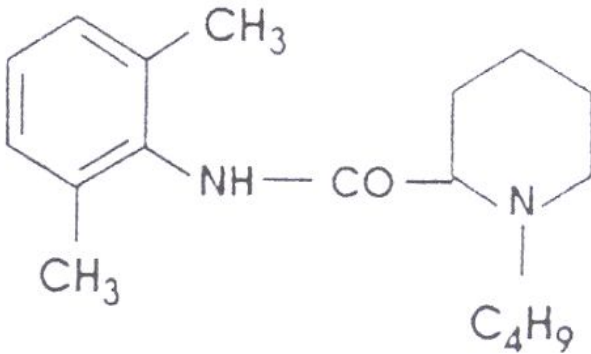
2- Orta etkinlikte, orta etki süreli: Lidokain, mepivakain, prilokain

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

İnvitro olarak lokal anestezinin etki hızını belirleyen en önemli etken ilacın pKa'sı iken, invivo olarak diğer etkenlerde (sinir dokusu dışındaki dokulara difüzyon hızı ve yoğunluğu gibi) söz konusudur. Diferansiyel blok, bir lokal anestezi ilacının sensoriyel ve motor liflerinin farklı derecelerde etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Bu, özellikle bupivakainde belirgin olup, motor blok yapmaksızın veya minimal motor blok yaparak analjezi sağlama olanağı verir. Bu da obstetrik analjezi de istenen bir özelliktir (77, 78, 82, 84).

1.1.3.9. Bupivakain

Bupivakain, 1963 yılında klinik kullanıma giren, yapıca mepivakaine benzeyen, amid tipi bir lokal anestezi olup, mepivakainden piperidin halkası üzerinde metil grubu yerine butil grubu geçmesiyle ayrılır. Kimyasal ismi 1-n-butil-DLpiperidin-2 karboksilik asit-2,6 dimetil anilid hidroklorid dir. Deneysel ismi LAC-43 ve ticari ismi "marcaine" olan bupivakainin diğer bir yazılımı C₁₈N₂O H₂₈HCl şeklindedir (Şekil 4).



Şekil 4. Bupivakainin açık formülü (85).

Amid yapıda, latent zamanı kısa, etkisi uzun lokal anestezi ajandır. Etkisi en uzun lokal anesteziklerden biridir (3–5 saat). Lidokainden 3–4 kat daha etkili fakat toksisitesi 4 kat daha fazladır. Kısa etki süreli lokal anestezi ajanlara oranla daha lipofiliktir. Plazma klirensi 0,58 lt/dk, eliminasyon yarılanma süresi 2,7 saat ve hepatik

ekskresyon oranı 0,40'tır. Başta α 1- asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır. Plasentayı kolaylıkla geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı anneye göre fetüste daha düşüktür. Piyasada HCl tuzu olarak bulunur. Solüsyon pH'ı 4,5 – 6,5 olup, pKa'sı 7,7'dir. Fizyolojik pH'da %33 oranında iyonize olmayan baz şeklindedir. Bupivakainin %10 kadarı 24 saat içinde idrarla değişmeden atılır, kalanı da karaciğerde glukuronid konjugasyonu ile metabolize olur. Yarı ömrü erişkinde 9 saat, fetüste ise 8 saattir. Spinal anestezide %0,5–0,75 konsantrasyonda ve 0,2–0,3 mg/kg' dan kullanılır. Spinal anestezi amacıyla kullanımda ise anestezik etkinlik 3–4 dk içinde başlamakta ve 3,5–4 saat devam etmektedir (86). Bupivakain uzun etkisine karşın, motor blok yapıcı etkisinden daha fazla olarak duysal blok meydana getirmektedir. Bu özelliğinden dolayı doğum analjezisi ve postoperatif analjezide popüler bir ajan haline gelmiştir. Bupivakain, intravenöz rejyonel anestezi (RİVA), presakral ve paraservikal bloklar için uygun değildir (77, 82, 87).

Bupivakainin epinefrin içeren solüsyonunun pH'sı 3,5 dir. Plazma proteinlerine %70–90 oranında bağlanır. Lipofilik özelliği fazladır ve otoklavda sterilize edildikten sonra tekrar kullanılabilir. Bupivakaine epinefrin eklenmesi etki süresinde önemsiz bir artış sağlar (88). Bupivakain, epidural veya interkostal sinir bloğu sonrası veya infiltrasyonun 5. dakikası içinde kanda tayin edilebilir. Sinir hücrelerine penetrasyonu yavaş olup iyi bir duysal anestezi meydana getirir. Plazma düzeyleri verilen total doza bağlıdır. Anestezinin süresi blok tipine göre değişir; epidural blok için süre ortalama 3,5–5 saat, sinir bloklar için ise süre yaklaşık 5–6 saattir. Bupivakain lokal anestezik etkinlik açısından mepivakainden 4 kez, prokainden 8 kez daha potenttir. Etkisi 5–10 dakikada başlar ve maksimum anestezi 15–25 dakikada elde edilir. Latent periyot lidokain veya prokain eklenmesi ile kısaltılabilir (86).

Bupivakain düşük konsantrasyonlarda vazokonstriktör etkili iken yüksek konsantrasyonlarda vazodilatasyon yapar. Kalp hızı 1–2 μ g/ml' lik plazma konsantrasyonunda belirgin derecede artar kardiyak output %20 azalırken ortalama arteriyel kan basıncı artar. Plazma laktat, glukoz, kortizol ve yağ asidi konsantrasyonlarında anlamlı değişme olmaz. Diğer amid tipi lokal anesteziklerde olduğu gibi bupivakain ile de kümülatif toksisite bildirilmiştir. Ancak etki süresi uzun olduğu için genellikle tekrarlanan dozlara gerek kalmaz. Nörotoksisite ve methemoglobinemi yapıcı etkisi yoktur (84).

Bupivakainin yan etkileri aşırı dozun neden olduğu yüksek plazma yoğunluğuna, hızlı absorpsiyonuna veya en çok olarak da yanlışlıkla yapılabilen damar içi enjeksiyona bağlı olarak görülebilir. Benzodiazepinler, bupivakainin merkezi sinir sistemi toksisitesini azaltırken, kardiyovasküler toksisitesini fazla etkilemezler. Diğer lokal anesteziyelere göre titreme bupivakain ile daha sık görülür (84, 86).

Bupivakainin toksik doz konsantrasyonu 4–5 µg/ml dir. Total dozu 2–2,5 mg/kg' ı geçmemelidir. Maksimum önerilen doz erişkin hasta için 200 mg' dır. Eğer adrenalin eklenirse 250 mg geçmemelidir. Tekrarlanan dozlar ilk dozun yarısı veya ¼ ü kadar tekrarlanabilir, fakat 24 saatte maksimum 400 mg' ı geçmemelidir (86).

1.1.3.9.1. Santral Sinir Sistemi (SSS) Etkileri

Bupivakain ile oluşan SSS toksisitesinde başlangıçta serebral korteksteki inhibitör yollar ve sonra tüm sistemler deprese olduğundan belirtiler önce stimülasyon daha sonra depresyonla karakterizedir. Kortikal uyarılma ile heyecan, huzursuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kulaklarda uğultu, nistagmus, ağız çevresinde ve dilde uyuşma, titreme ve kas seğirmeleri daha sonrada konvülzyon gelişir. Medüller merkezlerin uyarılmasıyla arter kan basıncı ve kalp atım hızında artma, solunum sayısında artma ve ritminde değişiklik, bulantı, kusma görülür. Depresyon belirtileri olarak da oryantasyon bozukluğu, sedasyon, bilinç kaybı, arteriyel kan basıncında düşme, kalp atım hızında azalma veya durma ve apne gelişir (82, 84, 86, 87).

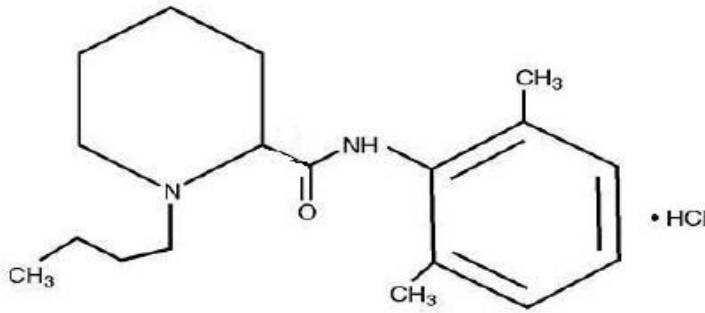
1.1.3.9.2. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Kardiyotoksitesi muhtemelen hem direk hem indirekt kardiyak etkileri sonucudur. Direk etkileriyle kardiyak debide azalma, hipotansiyon, kardiyak arreste yol açabilecek ventriküler taşikardi, bradikardi ve kalp bloğu göstergesi olan EKG değişikliklerini de içeren kardiyotoksite oluşturur. İndirekt etkili sempatik kardiyak innervasyonun blokajını ve diğer SSS ile ilgili mekanizmaları içerebilir. Miyokardiyal Na⁺ kanallarının blokajı da kardiyotoksiteye neden olabilir (89). Yüksek dozda hızla verildiğinde veya ven içine yanlışlıkla enjeksiyon yapıldığında; önce A-V ileti yavaşlar. EKG'de ve QRS kompleksinde genişleme, hipotansiyon, bradikardi gelişebilir ve oldukça sık olarak ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon sonrası asistoli görülebilir. Bupivakain ile oluşan kardiyotoksite resüsitasyona kolay cevap

vermemektedir. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni bupivakainin kardiyotoksitesini potansiyalize eder (87, 90).

1.1.3.10. Levobupivakain

Levobupivakain hidroklorid aminoasit sınıfı lokal anestetiklerin bir üyesidir. Bupivakain'in S-enantiomeri olan uzun etkili aminoamid yapıda bir lokal anesteziktir. Ticari ismi "Chirocaine" dir. S-1 butil, 2-piperidil, farmo 2'.6' xy lipid hidroklorid. Molekül formülü C₁₈H₂₈N₂O. HCl' dir. Kimyasal yapı formülü Şekil 5' te görülmektedir.



Sekil 5. Levobupivakainin açık formülü (91).

Levobupivakain duyu – motor blok ayırımını iyi gösterir ve epinefrinle etkinin uzatılmasına ihtiyaç göstermez. Solüsyonun pH'sı 4,0–6,5'dur. Terapötik uygulamayı takiben, levobupivakainin plazma konsantrasyonu, doza ve uygulama yoluna bağlı olup uygulama yerindeki emilim, dokunun vasküleritesi ile ilgilidir. Levobupivakainin, %0,5 veya %0,75' lik konsantrasyonlarından 15 ml epidural enjeksiyonu sonrası pik plazma konsantrasyonları sırasıyla 0,582 ve 0,8–1 mg/ml olup, bu konsantrasyonlara 0,37 ve 0,29 saatte ulaşıldığı bildirilmiştir (91, 92).

Levobupivakain yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (%97). Dağılım volümü 66,9 L, ortalama yarılanma ömrü 1,423 saattir. Total plazma klirensi intravenöz infüzyondan 8 dk sonra 39 L/saattir. İnfüzyondan 15 dk sonra eliminasyon yarı ömrü 2.06 saattir (91-93).

Levobupivakain bupivakaine benzer farmakodinamik özellikler gösterir. Toksik dozlarda erişilen kan konsantrasyonlarında kalpte iletim, eksitabilite, kontraktilite ve periferik vasküler dirençte değişimler yaptığı bildirilmiştir (77). Genelde invitro, invivo ve gönüllülerdeki sinir blok çalışmalarında levobupivakainin bupivakain kadar potent olduğu, benzer duyu ve motor blok oluşturduğu

gösterilmiştir. Levobupivakainin bupivakainden daha uzun süreli duyusal blok oluşturduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (91, 92, 94).

Levobupivakainin etkisi bupivakaine benzerdir. Hayvan çalışmalarında levobupivakain ve bupivakain için duyusal ve motor blok sürelerinin benzer olduğu gösterilmişse de (92), klinik çalışmalarda epidural levobupivakainin bupivakaine kıyasla daha uzun süreli bir duyusal blok yaptığı ve levobupivakainin düşük dozlarda daha fazla vazokonstriktör etki yaptığı ileri sürülmüştür (91). Klinik çalışmalarda levobupivakainin bupivakainde olduğu gibi benzer anestezi etkisinde olduğu teyit edilmiştir. Bununla beraber levobupivakain hayvanlarda bupivakainden daha az toksik olup, letal doz levobupivakainde bupivakainden 1,3–1,6 kat daha yüksektir (95).

Levobupivakainin ana metaboliti olan 3- hidroksi levobupivakain, glukronik asit ve sülfat ester konjugatlara çevrilir ve idrar ile atılır. Böbrek yetmezliğinde levobupivakain plazmada birikmediği halde idrarla atılan metabolitleri birikebilir (86).

Hepatik disfonksiyonlu hastalarda eliminasyon uzar. Levobupivakain, sitokrom p450 (CYP) sistemi tarafından metabolize edilir. Primer olarak CYP1A2 ve CYP3A4 izoformları tarafından metabolize edilir. Levobupivakain nöronal membranlarda voltaj sensitif iyon kanallarının blokajıyla sinir impulslarının geçişini önleyerek etki gösterir. Na⁺ kanallarının açılmasını azaltarak, lokalize ve geri dönüşlü anestezi oluşturur (91).

Levobupivakainin vazokonstriktör etkisinin daha çok oluşu, ortaya çıkan duyusal bloğun daha uzun sürmesini ve SSS toksitesinin daha düşük olmasını açıklamaktadır (84, 86).

Levobupivakain etki başlangıcı epidural yoldan verildiğinde 15 dk'dan kısa olan uzun etkili bir lokal anesteziktir. Etki süresi doz bağımlıdır ve anestezi tekniklere göre farklılık gösterir. Epidural, periferik sinir bloğu (supraklaviküler, aksiller, brakiyal pleksus), lokal infiltrasyon ve peribulbar yollardan verilen dozları içeren karşılaştırmalı çalışmalarda, levobupivakainin anestezi ve/veya analjezik etkilerinin aynı dozlardaki bupivakain ile büyük ölçüde benzerlikler gösterdiği belirtilmiştir (91, 92).

Doğum analjezisi için epidural yoldan verilen %0,25'lik konsantrasyonda levobupivakain ve bupivakainin benzer şekilde analjezi oluşturduğu rapor edilmiştir. Ağrı hafiflemesinin ortalama 12. dk'da başladığı ve ağrının hafifleme süresinin yaklaşık olarak 5 saat sürdüğü ve bittiği bildirilmiştir (96).

Levobupivakain için endikasyonlar; erişkin hastalarda epidural, intratekal, periferik sinir bloğu, peribulbar ve cerrahi anestezi için lokal infiltrasyon şeklinde veriliş yollarını içerir. Levobupivakain aynı zamanda erişkinlerde doğum analjezisi ve postoperatif ağrı tedavisi için epidural yoldan kullanılır (91, 92, 97).

Yetişkinlerde cerrahi anestezi için önerilen maksimum tek doz genel olarak epidural yol ile 150 mg'dır. Maksimum 24 saatlik kullanım dozu 400 mg'dır. Ek dozlar uzun prosedürler için gerekli olabilir. İntratekal veriliş için maksimum tek doz 15 mg'dır. Doğum analjezisi için maksimum 50 mg dozlarında verilebilir ve postoperatif analjezi amaçlı maksimum 25 mg/saat verilmelidir (91, 92).

1.1.3.10.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

İzole perfüze tavşan kalpleriyle yapılan çalışmalarda, levobupivakainin bupivakainden daha az toksik etkiye sahip olduğu, QRS genişlemesi ve aritmi görülme sıklığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (92, 98). Toksikite durumlarında kardiyak Na⁺ ve K⁺ kanallarının blokajı, depolarizasyon hızını maksimal düzeyde azaltır, atriyoventriküler iletimi ve QRS interval süresini uzatır. Bu etkisi göz önüne alındığında levobupivakainin daha az toksik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (84, 86, 91).

1.1.3.10.2. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Levobupivakainin ortalama konvülsif dozu koyunlarda 103 mg iken bupivakaininki 85 mg'dır. SSS uyarı bulguları bupivakain ile daha geç başlar ve daha uzun sürer. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, SSS toksisite riskinin levobupivakainde bupivakaine göre daha az olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında konvülsyon ve apne oluşturma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (84, 86, 98, 99).

1.1.4. Opioid

1.1.4.1. Tanım

Terim olarak 'opiat' önceleri haşhaş bitkisinin herhangi bir türevini ifade etmek için kullanılırdı. Sentetik ve yarı sentetik ürünlerin çıkması ve morfin benzeri aktivite gösteren endojen peptitlerin tanımlanması bu tanımlamanın değişmesini gerektirdi. 'Opioid', morfinin analjezik ve diğer özelliklerine sahip bir grup maddeyi

belirten terimdir. Kanser ağrısı ve birçok akut ağrı sendromu olan hastalarda orta ve şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan temel analjezik ilaçlardır (100-103).

Günümüzde 20'den fazla farklı opioid kullanılmaktadır. Bunlar doğal olarak elde edilen (morfin, kodein vb.), yarı sentetik olarak üretilen (diamorfin, buprenorfin vb.) ve de sentetik olarak üretilen (metadon, petidin vb.) opioid türevleri olarak sınıflandırılabilir. Opioid reseptörlerine etkileri açısından agonist (morfin, diamorfon, hidromorfon, oksikodon vb.), agonist-antagonist (pentazosin, butorfanol, nalbufin, dezosin), kısmi agonist (buprenorfin, naltrekson), antagonist (naloksan) şeklinde sınıflandırılabilirler (102). Ancak çoğunlukla klinikte pratiklik sağlaması açısından orta şiddette ağrılarda kullanılan 'zayıf opioidler' (kodein, hidrokodon, dekstropoksifen, tramadol HCl vb.) ve şiddetli ağrılarda kullanılan 'güçlü opioidler' (morfin, petidin, fentanil, metadon, hidromorfon vb.) şeklinde sınıflandırılmıştır (104, 105).

Opioidler glukoprotein yapıda olan özel reseptörler üzerinden etki gösterirler. Opioid reseptörleri merkezi sinir sisteminin birçok yerinde ve gastrointestinal sistem, akciğerler, kardiyovasküler sistem, mesane ve periferde bulunurlar (Tablo:2). Opioid bir reseptöre bağlandığında uyarıcı veya indirgeyici bir yanıt oluşturabilir. Farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandığına, bağlanma afinitesine ve reseptörün aktivasyonuna ve cevabına bağlıdır (104-107).

Opioid agonistleri ve antagonistleri de reseptöre bağlanmalarına rağmen sadece agonistler reseptörü aktive edebilir. Agonist-antagonistler ise farklı reseptörler üzerinde değişik etkiler gösterebilmektedirler. Bu yanıt iyon kanalının şeklinde bir değişiklik yoluyla veya adenilat siklaz gibi ikinci bir haberci yoluyla gerçekleşir. Analjezik etkilerini farklı mekanizmalar yoluyla farklı uyarı seviyelerinde gösterebilirler (104, 108).

Opioid reseptörlerinin aktivasyonu ağrılı uyarının santral sinir sistemine transmisyonunu engeller. Ayrıca periferik duysal sinirlerde bulunan opioid reseptörlerinin bu seviyede analjezi yarattığı gösterilmiştir. Bu direkt etkilerine ek olarak inen inhibitör yoluyla zararlı uyarıların modülasyonu ile indirekt olarak da analjezi sağlayabilirler (104, 105).

Opioidlere bağılı oluşabilecek sistemik yan etkiler şu şekilde sıralanabilir (104);

1. Tolerans
2. Fiziksel bağımlılık
3. Psikolojik bağımlılık
4. Solunum depresyonu
5. Konstipasyon
6. Bulantı, kusma
7. Sedasyon
8. Miyoklonus
9. İdrar retansiyonu
10. Pruritus
11. Pulmoner ödem
12. Oddi sfinkteri tonusunun artması
13. Öksürük refleksinin baskılanması

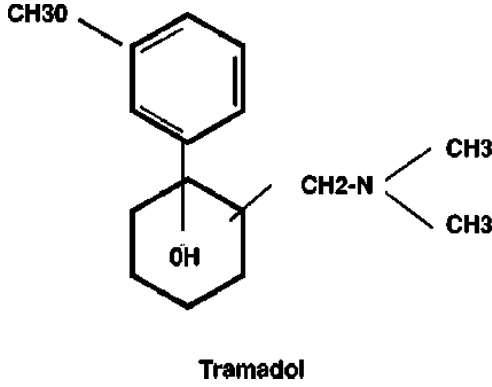
Tablo 1. Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması

Reseptör	Klinik etki	Agonistler
Mü-1	Analjezi Öfori, Bradikardi Üriner retansiyon Hipotermi	Morfin, Met-enkefalin* Betaendorfin*, Fentanil
Mü-2	Spinal düzeyde analjezi Solunum depresyonu Fiziksel bağımlılık Kas rijiditesi Konstipasyon	Morfin, Met-enkefalin* Betaendorfin*, Fentanil
Kappa	Analjezi Sedasyon Disfori, Diürez	Morfin, Nalbufin, Butorfanol Dinorfin* Oksikodon
Delta	Analjezi Davranışsal bağımlılık Epileptojenik	Leu-enkefalin* Beta-endorfin*
Sigma	Disfori Halüsinasyonlar Solunum stimülasyonu	Pentazosin Nalorfin N-allilnormetazosin

* Endojen opioidler

1.1.4.2. Tramadol HCl

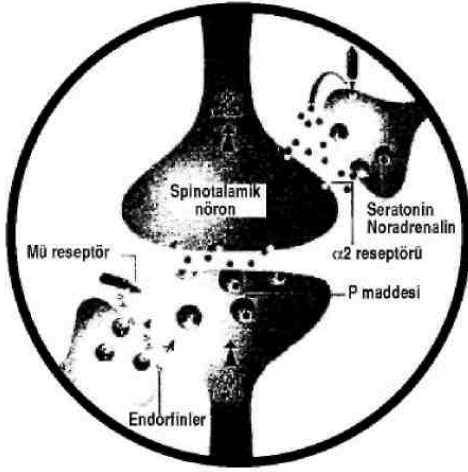
Tramadol HCl, yapıca kodeine benzeyen, fenilsikloheksanol türevi, sentetik bir analjeziktir ve farmakolojik açılımı: 1-(m-metoksifenil)2-(dimetilaminometil)-sikloheksan-1-ol'dür. Kimyasal yapısı Şekil 6'da gösterilmiştir



Şekil 6. Tramadol HCl'nin kimyasal yapısı (109).

Analjezik olarak gravimetrik etki gücü, morfinden yaklaşık 10 kez daha düşük, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ilaçtır. Tramadol HCl opioid reseptörlerine bağlanıp bir opioid antagonisti olan naloksan tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebiliyor olsa da, terapötik dozları opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Bu nedenle bağımlılık gelişmesi de çok nadirdir. Bu özellik tramadol HCl'nin, morfin yoksunluk semptomlarını saklayamaması ile de desteklenmektedir. Pür agonist olan tramadol HCl, tavan etkisi de göstermemektedir. Tramadol HCl, bir yandan Mü reseptörlerine bağlanıp, agonist etki ile P maddesi salınımını engellerken, bir yandan da özellikle monoaminerjik yollar ile serotonin ve noradrenalinin geri Emilimini baskılamakta ve analjezik iletiyi güçlendirmektedir. Deneyisel olarak Mü, kappa, delta reseptörlerine eşit derecede affinite gösterir. Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte, aktif metabolitlerinin afinitesi, tramadol HCl'den 5-6 kat daha fazladır (110).

Serotonin ve noradrenalin için geri alımı (reuptake) inhibe edici etkisi imipraminde daha zayıf olmakla birlikte aktif metabolitlerinde bu etki de güçlenmekte ve hızlı gerçekleşmektedir. Ancak, tramadol HCl'nin etki mekanizmasında etkinin asıl ortaya çıkmasını sağlayan bu iki etki noktası arasındaki sinerjidir. Çift etki noktası sayesinde morfin ve türevlerine yakın bir analjezik etki sağlanabilmektedir (111).



Şekil 7. Tramadol HCl'nin etki mekanizması (111).

Tramadol HCl diğer opioid analjeziklerden farklı olarak 2 noktada etki ederek ağrıyı engeller:

1-Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve P maddesi salınımı engellenir.

2-Supraspinal sinapslarda monoaminerjik etkiyi artırır ve ağrı duyusu iletimi yavaşlar.

Çift yönlü etki mekanizmasının yarattığı sinerji ile güçlü bir analjezi sağlanırken, opioidlerin terapötik dozlarda, kısa ya da uzun süreli kullanımı ile gözlenen yan etkilerine göre önemli avantajlar sağlanmıştır (111).

Tramadol HCl'nin oral biyoyararlanımı yüksektir. Oral dozun yaklaşık %80'i sistemik olarak yararlanılabilen dozdur ve iki saat içinde kandaki en yüksek düzeyine ulaşır. Rektal olarak da etkindir. Böylelikle ilacı intramusküler, intravenöz, intraartiküler, subkütan ve hatta kaudal olarak uygulanabilir (112).

Tramadol HCl ve metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Metabolitlerin yarı ömrü metabolize olmamış madde ile aynıdır. Son olarak etki şekli, sadece opioid reseptörleri aracılığıyla olmadığı için, postoperatif süreçte morfin benzeri ilaçların düşük dozda kullanımı ile sonuçlanan tipik opioid yan etki riski korkusu, belirgin şekilde daha düşüktür (110). Özellikle, solunumun merkezi baskılanması çok azdır. Postoperatif süreçte önemi olan diğer bir opioid yan etki olan kabızlık ve sedasyon da çok seyrek görülen bir problemdir (111).

1.1.4.2.1. Tolerabilite ve İlaç Etkileşimleri

Genelde, tramadol HCl klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Tramadol HCl'nin oral ya da parenteral uygulamaları ile en sık görülen yan etki, bulantı (%6,1), baş dönmesi (%4,6), sersemlik (%2,4), halsizlik (%2,3), terleme (%1,9), kusma (%1,7) ve ağız kuruluğu (%1,6)'dur. Yan etkiler hastaların %15'inde ortaya çıkmıştır. Özellikle morfin gibi diğer opioidlere benzemeksizin, tramadol HCl önerilen terapötik dozlarda klinik olarak anlamlı bir solunum depresyonuna yol açmamıştır (110, 111).

Tramadol HCl ile bağımlılık veya suistimal riski düşüktür. Dozaşımı ile ilişkili en yaygın semptomlar letarji (%30), bulantı (%14), taşikardi (%13), ajitasyon (%10), nöbetler (%8), koma (%5), hipertansiyon (%5) ve solunum depresyonu (%2)'dur. Tramadol HCl doz aşımı ile ciddi bir kardiyotoksisite gözlenmemiş olup naloksan ile tedavisinde hastaların %50'sinde sedasyon ve apne düzelmiştir. Tramadol HCl ile birlikte trisiklik antidepresanları, serotonin gerilim inhibitörlerini, monoamin oksidaz inhibitörlerini, nöroleptikleri, nöbet eşiğini düşüren ilaçları dikkatli kullanmak gerekmektedir. Alkolün yan etkilerini arttırabilir (111, 113).

1.1.4.2.2. Tramadol HCl'nin Farmakodinamik Özelliklerinin Özeti

Opioid etkileri: Mü reseptörlerine bağlanarak agonist etki gösterir ve kappa reseptörlerine afinitesi çok düşüktür. Mü afinitesi morfin ve kodeinden çok daha düşüktür. Aktif metabolitlerinin mü afinitesi daha yüksektir. Etkisinin sadece %30'u naloksan tarafından antagonize edilmektedir (111).

Monoaminerjik etkileri: Supraspinal sinapslarda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe etmektedir (analjezik etkisi yohimbin ile büyük oranda azaltılabilir). Bu etki mekanizması sayesinde ağrı iletimi yavaşlar ve azalır (110).

Respiratuvar etkiler: Postoperatif dönemde erişkinde, çocuklarda solunum depresyonuna yol açmaz. Tramadol HCl alan erişkin ve çocuklarda oksijen saturasyonunda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. İnspiratuvar-ekspiratuvar oksijen farkı, end-tidal karbondioksit yoğunluğu, solunum hızı gibi ölçümlerdeki değişiklikler plaseboya eşdeğerdir (110).

Çocuklarda ve erişkinlerde postoperatif dönemde kan basıncı ve kalp hızı üzerinde değişiklik oluşturmaz. Abdominal cerrahi sonrasında kullanımı, GİS işlevlerinde bozulmalara yol açmaz (113).

1.1.4.2.3. Postoperatif Tramadol HCl Kullanımı

Tramadol HCl'nin diğer opioidlere karşı yan etkileri açısından avantaj sağlamasının yanı sıra, iyi bir etki süresine sahip olması, sedatif etkisinin olmaması ve bilincin geri kazanılma süresini kısaltması gibi üstünlükleri de vardır (110, 113, 114).

Ameliyattan sonraki 2. günde tüketilen analjezik miktarı, ilk 24 saatte ihtiyaç duyulanın yaklaşık yarısıdır. Hastaların çoğu bir parenteral analjeziğe ihtiyaç duymaz ve etkin oral analjeziklerin kullanımı, barsak fonksiyonunu kazanıp kazanmadıklarına bağlıdır. Tramadol HCl; kodein, parasetamol ve dekstropoksifen gibi diğer oral olarak kullanılan aktif analjeziklerden daha etkin olduğu için bu aşamada değer kazanmaktadır (114).

1.1.5. Hasta Kontrollü Analjezi

Hasta Kontrollü Analjezi (HKA), kişinin ağrı kontrolünde aktif rol oynadığı kapalı devre ağrı kontrol sistemidir. Önceden hazırlanan bir analjezik ilacın, belirlenen yoldan, önceden programlanan dozda, hastanın bir düğmeye basmasıyla verilmesini sağlayan, özel bir pompanın kullanıldığı infüzyon şeklindeki bir yöntemdir. Günümüzde HKA, üstün teknolojik özelliklere sahip cihazlar ile intravenöz, transdermal, intramusküler, epidural ve intratekal olarak uygulanabilmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde çocukların da yararlanabildiği bir yöntem olarak, başarı ile kullanılmaktadır. Bir seruma hazırlanan analjezik solüsyon cihaza ait infüzyon seti aracılığıyla hastaya verilmektedir. Cihazların hasta tarafından kullanılan kumanda düğmesi vardır. Ağrıdan rahatsızlık duyduğu zaman hasta bu düğmeye basmakta, cihaz önceden ilgili hekim tarafından programlanan miktardaki ilacı, hastaya kullanmakta olduğu yoldan vermektedir. Cihazlar olası komplikasyonlardan korunmak için, ilk dozun maksimum etkisi başlamadan ikinci dozun verilmesini, doz limitinin aşılmasını ve hava embolisini önleyen mekanizmalar ile donatılmıştır. Bu gelişmeler sonrasında HKA özellikle postoperatif ağrı kontrolünde çok önemli yöntemlerden biri haline gelmiştir (100, 115-119).

Postoperatif dönemde hastadan hastaya görülen farklılıkları ortadan kaldırabilmek için programlanabilir ve hastanın bizzat kendisinin kontrolünde olan bu sistemlerin, hastanın anksiyetesini de azaltıcı rol oynadığı bilinen bir gerçektir.

HKA metodunda hastaya analjezisinin kontrolünü vermek sağlık personelinin sorumluluğunu azaltmaz.

1.1.5.1. HKA'nın avantajları (120).

1. Hastaların bireysel farklılıklarından doğan her şiddetteki ağrıda hızlı bir kontrol sağlar.
2. Dozların saatlik ayarlanması ile sürekli infüzyona olanak sağlar.
3. İlacın plazma konsantrasyonu sürekli dir.
4. Ağrılı i.m. enjeksiyon gereksinimini kaldırır.
5. Hemşireye olan gereksinimi azaltır.
6. İ.m. yola göre daha az ilaç gereksinimi duyulur.
7. Kullanılan ilacın avantajlarını devam ettirir.
8. Erken mobilizasyon, fizyoterapiye uyum ve hastanede kalma süresinde kısaltmaya, postoperatif komplikasyonların azalmasına neden olur.
9. Hastalar sistemi kolayca öğrenmekte ve severek kullanmaktadır.

1.1.5.2. HKA 'nin dezavantajları (120).

1. HKA pompa maliyet fiyatları yüksektir. Mümkün olduğunca iyi korunup uzun süre kullanılabilirdir.
2. Kullanılan ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmaz.
3. Diğerleri gibi akut ağrılı hastalarda solunum ve dolaşım için iyi bir monitörizasyon gerekir (apne monitörü, puls oksimetri gibi). Bunlar yoksa nabız, tansiyon, solunum sayısı ve sedasyon derecesinin hemşire tarafından çok iyi izlenmesi gerekir.
4. Özellikle sürekli infüzyon modunda, opioidlere çok çabuk tolerans gelişmektedir.
5. Hekim, hasta ya da mekanik kaynaklı bütün sorunlar, tedavide kesinti ve başarısızlık nedeni olur.
6. İnvaziv yolla ve uzun süre uygulandığında vücuda giriş yeri enfeksiyon kapısı olabilir.
7. Yetişmiş ve deneyimli elemanlarla uygulanabilir.
8. Özel set gerektirir.
9. Kısa etki süreli bir ajan verilirse özellikle ilk saatlerde istek sayısının fazla olması gerekir.

10. HKA cihazlarının elektrostatik deşarj yapan ve elektromanyetik ışın yayan cihazlardan uzak tutulması gereklidir.
11. Zaman içinde kalibrasyon gerekir.
12. Hasta uykuda olduğu dönemlerde HKA modundaki kullanımda ilaç alamaz ve ağrı ile uyanabilir.
13. HKA için kullanılan analjezik ajan geçimsiz olduğu ajanlarla aynı yoldan verilmez.

Çalışmaların çoğunluğunu i.v. HKA oluşturmakla beraber i.m., oral, rektal, subkutan, sublingual, nazal, transbukkal, epidural, intratekal yollarla da yapılabilir (121).

1.1.5.3. İntravenöz HKA

HKA uygulamalarında en çok tercih edilen ve iyi araştırılmış bir yöntemdir. İlacın taşınması diğer yollardan hızlı olmakta fakat risk de taşımaktadır. Uygun bir venöz yol sağlanmalıdır. İ.v. HKA kanülünde oluşacak bir bükülme, verilen ajanın infüzyon setine geri dönmesine neden olur. Kanülün düzeltilip, temizlenmesi sonuçları etkileyebilir. İntravenöz yolun en önemli özelliği, ilacın sistemik sirkülasyona tam olarak geçmesi nedeni ile tam bir kontrol sağlamasıdır. Bu yöntemde amaç Minimal Efektif Analjezik Konsantrasyonu (MEAK)'na eşit plazma konsantrasyonu sağlamaktır. Her hastada MEAK'ın farklı olması nedeni ile bireysel analjezik ajan sensitivitesinin saptanmasında kullanılabilecek geçerli bir doz rejimi belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle de i.v. bolus veya sürekli i.v. infüzyon yöntemlerinin HKA ile sağlanmasında plazma ilaç konsantrasyonunu belirleyen hastanın kendisidir (120).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde tramadol HCI'nın devamlı infüzyon ve HKA yöntemi ile uygulanması etkin analjezi sağlamaktadır. HKA genel olarak bireysel ağrı tedavisi sağlayarak daha az ve kişiye özgü doz ile güvenli ve rahat analjezi sağlar (122).

Postoperatif dönemde rutin olarak uygulanan, sabit dozlardaki veya lüzumu halinde verilen analjezik ilaçlar ya çok yüksek ya da tedavi değeri olmayan düşük dozların verilmesine neden olur. Opioidlerin kan seviyesindeki dalgalanmalar, kan seviyesi yüksek ise yan etkiler veya sedasyona, kan seviyesi düşük ise yetersiz analjeziye neden olur. Bu sistemle plazma ilaç konsantrasyonundaki değişiklikler

minimumuna indirilir. Yapılan birçok çalışmada ameliyat sonrasında ilk 24 saatte kullanılan analjezik miktarıyla, HKA yöntemiyle ilk 24 saatte kullanılan ilaç miktarları karşılaştırılmış ve HKA yönteminin istatistiksel olarak anlamlı derecede analjezik miktarını azatlığı gösterilmiştir (115). Bu da daha az dozda ilaçla ve çok daha az yan etkiyle yeterli analjezinin sağlanmasına olanak verir. Ayrıca hastalar tedavilerini kendileri yaptıklarından personel ve zamandan tasarruf sağlanır (116, 119, 123).

Hastalarda daha çok kontrol imkanı sağlayan yöntemler anksiyeteyi, ağrı ve medikasyon ihtiyacını azaltmaktadır. HKA buna oldukça başarılı bir örnektir (121, 124). Postoperatif analjezide kullanılan yöntemlerden intramusküler analjezik uygulamasıyla orta ve şiddetli derecede ağrı oranı %67,2 iken, bu oran HKA yöntemiyle %35,8, epidural analjezi yöntemiyle %20,9 bulunmuştur (125). HKA kullanımındaki anahtar terimler (120);

Doz: Hastaya kullanılan ilacın miligram, mikrogram veya mililitre olarak miktarıdır.

Bazal infüzyon: Bir saatte hastaya devamlı giden ilaç miktarıdır.

Bolus doz: Bazal infüzyona hasta tarafından ilave edilen her bir dozdur.

Sistemin kapalı kalma süresi (lock-out time): Cihazın hastanın devam eden yeni bolus isteklerine cevap vermediği dönemdir.

Yükleme dozu (loading doz): Sistem çalışmaya başladığında hastanın ağrısını hızla azaltmak için verilen analjezik ilaç miktarıdır.

Dört saatlik limit: Hastaya 4 saatte cihaz tarafından verilebilecek maksimum ilaç miktarıdır.

Bolus sayısı: Cihaz kullanıldığı dönem içerisinde hastanın aldığı bolus dozu sayısıdır.

Bolus isteği: Cihaz kullanıldığı dönem içerisinde hastanın istek yaptığı bolus dozu sayısıdır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onamı alındıktan sonra, çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına başvuran ve elektif laparoskopik kolesistektomi planlanan ASA (American Society of Anesthesiologist) I-II risk grubunda, yaşları 20-65 arasında olan toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların Fırat Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji polikliniğinde ayrıntılı anamnezleri alındı ve sistemik muayeneleri yapıldı. ASA III ve üzeri risk grubunda, lokal anesteziyelere ve opiyoidlere karşı allerjisi olanlar, nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olanlar, kooperasyon güçlüğü olanlar, hamileler, alkol ve ilaç bağımlıları çalışmaya dahil edilmedi. Laparoskopik olarak başlanıp operasyon sırasında oluşan herhangi bir cerrahi komplikasyon nedeniyle açık cerrahiye geçilen olgular ile cerrahi sahaya dren konulan olgular çalışmadan çıkarıldı.

Çalışma kapsamına alınan tüm hastalara bir gün öncesinden görüşülerek, bilgilendirilmiş onamları alındığı ve HKA cihazını nasıl kullanacakları hakkında bilgi verildi ve VAS yöntemiyle, hastadan 0 ile 10 arasında yatay ya da dikey bir cetvel üzerinde sıralanmış sayılar arasından“(0) ağrı yok, (10) olabilecek en şiddetli ağrı” seçim yapması istendi.

Hastalara premedikasyon amacı ile operasyondan 45 dakika önce intramusküler olarak 0,07 mg/kg midazolam ve 0,01 mg/kg atropin sülfat verildi.

Operasyon masasına alınan hastalara standart DII derivasyonunda elektrokardiyografi (EKG), kalp atım hızı (KAH), noninvaziv sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen satürasyonu (SpO2) ile monitörizasyon yapıldı. Hastalara 20 G'lik branül ile damar yolu açıldıktan sonra 5-10 ml/kg/saat hızında % 0,9 NaCl infüzyonu başlandı.

Hastalara %100 O₂ ile preoksijenizasyon yapılırken 5 mg/kg tiyopental sodyum ve 0,1 mg/kg veküronyum bromür, 1 µg/kg fentanil sitrat ile indüksiyondan sonra yeterli nöromusküler blok sağlandığında endotrakeal entübasyon gerçekleştirilerek 8-10 ml/kg tidal volüm ve 12 solunum/dakika ile mekanik ventilasyon başlatıldı. ETCO₂ 35-40 mmHg arasında tutulmaya çalışıldı.

Anestezi idamesi %50 O₂, %50 kuru hava içerisinde %2 sevofluran ile sağlandı. Hastalara gerektiği zaman 0,03 mg/kg veküronyum bromür, gerektiğinde 50 µg fentanil i.v. verildi.

Hastaların SAB, DAB, OAB, KAH ve SpO2 bazal değerleri ölçüldü. Bu parametreler anestezi indüksiyonundan sonra 1. dk., entübasyon sonrası 1. dk., 5. dk., 15. dk., 25. dk., 35. dk. ve 55. dk.'da da ölçülüp kaydedildi.

Hastalar rastgele üç çalışma grubuna ayrıldı. Grup K (n=20) plasebo-kontrol grubu, grup B (n=20) bupivakain grubu, Grup L (n=20) levobupivakain grubu olarak tanımlandı.

Operasyon sonunda cerrahi ekip tarafından Grup K'daki hastalara, cerrahi işlemin sonunda 100 ml %0,9 NaCl 'nın 80 ml'si sırasıyla safra kesesi yatağına, sağ ve sol subdiyafragmatik alanlara püskürtüldükten sonra, 20 ml'si ise port giriş yerleri etrafına 5'er ml olacak şekilde infiltre edildi. Grup B'de hastalara, cerrahi işlemin sonunda bupivakain (Marcaine 5 mg/ml 20 ml, 80 ml %0,9 NaCl ile sulandırılarak toplam 100 ml solüsyon), Grup L'de hastalara cerrahi işlemin sonunda levobupivakain (Chirocaine 5 mg/ml 20ml, 80 ml %0,9 NaCl ile sulandırılarak toplam 100 ml solüsyon) sırasıyla belirtilen yerlere uygulandı.

Operasyon bitiminde sevofluran uygulaması kesilerek, olgulara %100 O₂ verilmeye başlandıktan sonra 0,05 mg/kg neostigmin, 0,015 mg/kg atropin sülfat nöromusküler blokajın geri döndürülmesi amacıyla i.v. olarak uygulandı. Spontan solunumu ve kas gücü yeterli olan olgular ekstübe edildi.

Hastalar ekstübasyon sonrası derlenme odasına alındı. Derlenme odasına geliş saati 0 olarak kabul edilerek ilk VAS değerlendirmesi yapıldı. Hastalar derlenme ünitesine alındıktan sonra HKA cihazı ile tramadol HCl 50 mg yükleme dozu, 5 mg/saat bazal infüzyon, 20 mg bolus doz, 30 dakika kilitli kalma süresi ve 4 saat limiti 200 mg olacak şekilde uygulandı. Hastaların 0., 30.dk. ile 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde istirahat ve öksürürken VAS değerleri sorgulandı ve 24 saat için toplam kullanılan analjezik miktarları kaydedildi.

2.1. İstatistiksel İnceleme

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical package for social sciences for Windows 17.0) programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında One-way ANOVA testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Nonparametrik veriler ve normal dağılım, homojenlik göstermeyen parametrelerin

gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun testinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired-Samples T testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

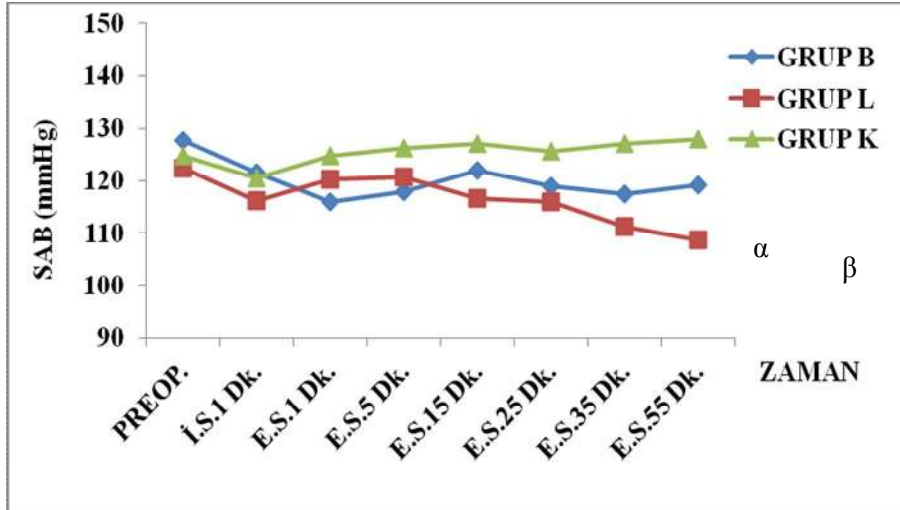
Çalışmaya alınan olguların gruplara göre demografik verileri, cerrahi süreler ve ASA sınıflaması Tablo 2’de verilmiştir. Olguların demografik verileri ve cerrahi süreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 2. Hastaların demografik verileri, ASA sınıflaması değerlerinin gruplara göre dağılımı [Ort±SS, n (%)]

		Grup B (n=20)	Grup L (n=20)	Grup K (n=20)
Yaş (yıl)		42,60±12,30	41,00±11,25	44,10±12,52
Vücut Ağırlığı (kg)		66,80±12,36	69,13±7,80	69,80±10,96
Cerrahi Süre (dk)		64,60±4,68	65,50±3,98	66,40±4,68
Cinsiyet	Erkek	5 (25)	6 (30)	4 (20)
	Kadın	15 (75)	14 (70)	16 (80)
ASA	I	9 (45)	8 (40)	5 (25)
	II	11 (55)	12 (60)	15 (75)

Grupların SAB değerlerinin zamana göre değişimi Şekil 8’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada SAB açısından entübasyon sonrası 35. ve 55. dakikalardaki ölçümlerde Grup L’de Grup K’ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B ile Grup L ve K arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı.

Grup içi değerlendirmede; Grup B’de preoperatif bazal değerlere göre entübasyon sonrası 5. ve 15. dakikalardaki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup L’de preoperatif bazal değerlere göre entübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalardaki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup K’da preoperatif bazal değerlere göre induksiyon sonrası 1.dakika ve entübasyon sonrası 1., 25., 35. ve 55. dakikalardaki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).



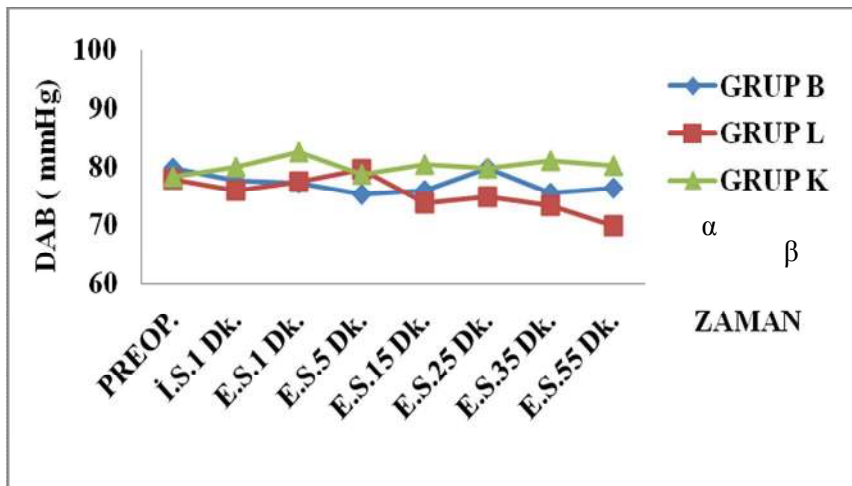
α; p<0.05 Grup K ile karşılaştırıldığında

β; p<0.05 Grup K ile karşılaştırıldığında

Şekil 8. Grupların SAB değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların DAB değerlerinin zamana göre değişimi Şekil 9’da verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada DAB açısından entübasyon sonrası 35. ve 55. dakikalardaki ölçümlerde Grup L’de Grup K’ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B ile Grup L ve K arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmadı ($p>0.05$).

Grup içi değerlendirmede; Grup B, L ve K’da preoperatif bazal değerlere göre indüksiyon sonrası 1.dakika ve entübasyon sonrası 1., 5., 15., 25., 35. ve 55. dakikalardaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



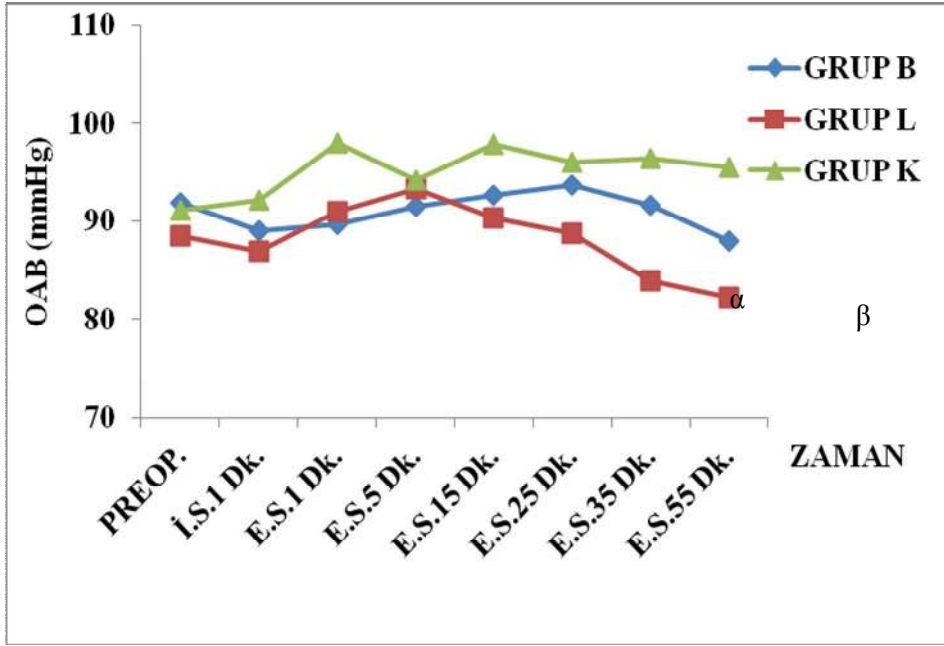
α; p<0.05 Grup K ile karşılaştırıldığında

β; p<0.05 Grup K ile karşılaştırıldığında

Şekil 9. Grupların DAB değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi Şekil 10'da verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada OAB açısından entübasyon sonrası 35. ve 55. dakikalardaki ölçümlerde Grup L'de Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B ile Grup L ve K arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p>0.05$).

Grup içi değerlendirmede; Grup B'de preoperatif bazal değerlere göre indüksiyon sonrası 1.dakika ve entübasyon sonrası 1., 5., 15., 25., 35. ve 55. dakikalardaki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p>0.05$). Grup L'de entübasyon sonrası 55. dakikadaki değere göre entübasyon sonrası 5., 15. ve 25. dakikalardaki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup K'da indüksiyon sonrası 1. dakika değerine göre entübasyon sonrası 1. ve 15. dakikalardaki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).



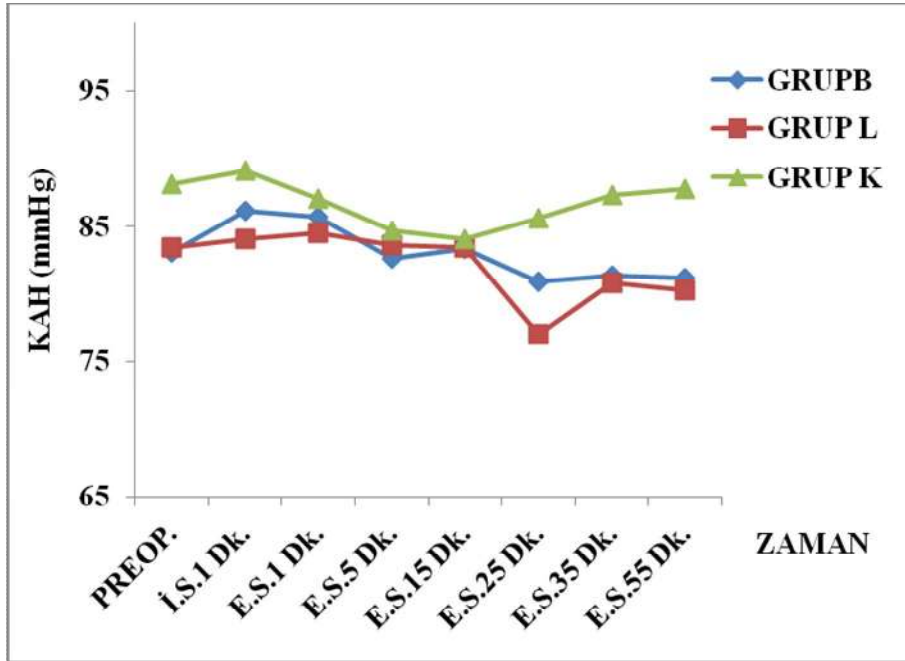
α ; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

β ; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

Şekil 10. Grupların OAB değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların KAH değerlerinin zamana göre değişimi Şekil 11'de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada; Grup B, L ve K'da preoperatif bazal değer ile indüksiyon sonrası 1.dakika ve entübasyon sonrası 1., 5., 15., 25., 35. ve 55. dakikalardaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p>0.05$).

Grup içi değerlendirmede; Grup B’de preoperatif bazal değer ile induksiyon sonrası 1.dakika ve entübasyon sonrası 1., 5., 15., 25., 35. ve 55. dakikalardaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup L’de entübasyon sonrası 1. ve 5. dakika değerlerine göre entübasyon sonrası 25. dakika değeri anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Grup K’da preoperatif bazal değer ile induksiyon sonrası 1.dakika ve entübasyon sonrası 1., 5., 15., 25., 35. ve 55. dakikalardaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p>0.05$).

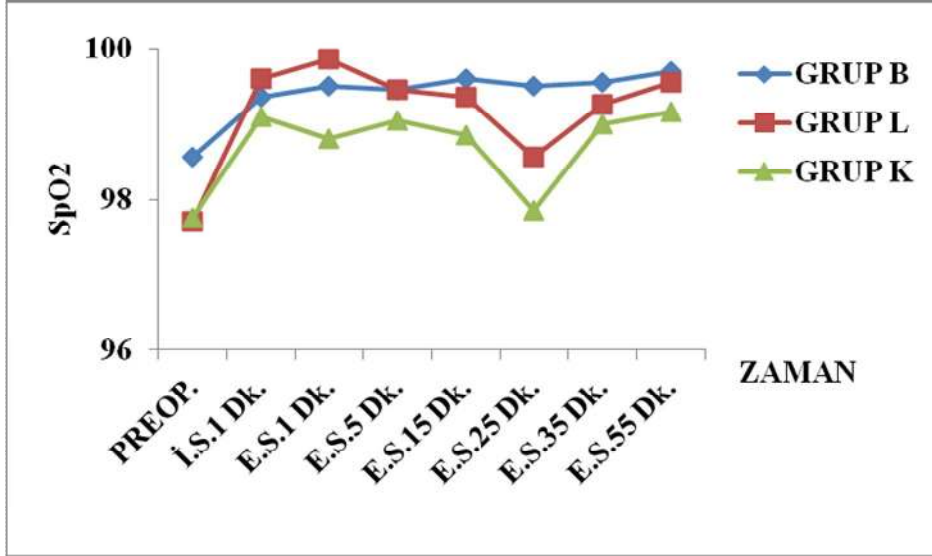


Şekil 11. Grupların KAH değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların SpO2 değerlerinin zamana göre değişimi Şekil 12’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada; Grup B, L ve K’da preoperatif bazal değer ile induksiyon sonrası 1.dakika ve entübasyon sonrası 1., 5., 15., 25., 35. ve 55. dakikalardaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p>0.05$).

Grup içi değerlendirmede; Grup B’de preoperatif bazal değer ile induksiyon sonrası 1.dakika ve entübasyon sonrası 1., 5., 15., 25., 35. ve 55. dakikalardaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup L ve K’da preoperatif bazal değerlere göre induksiyon sonrası 1.dakika ve entübasyon sonrası 1., 5., 15., 35. ve 55. dakikalardaki değerler anlamlı olarak yüksek bulundu

($p<0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olan bu bulgu, klinik olarak herhangi bir farklılık oluşturmamaktadır.

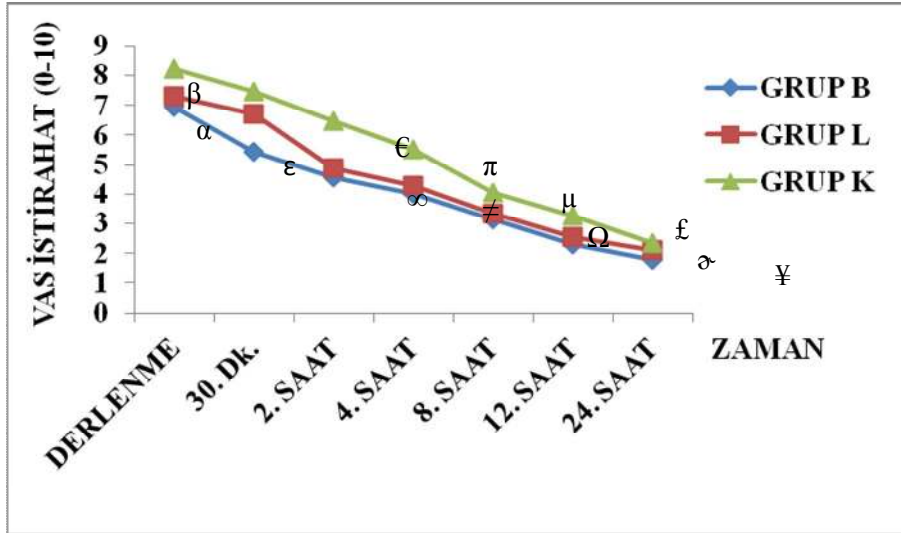


Şekil 12. Grupların SpO2 değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların istirahat VAS değerlerinin zamana göre değişimi Şekil 13’da verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada derlenme ünitesinde Grup B’nin istirahat VAS değerleri, Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L’nin derlenme ünitesindeki istirahat VAS değerleri, Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B’nin 30. dakikadaki istirahat VAS değerleri Grup L ve Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup B’nin 2. saatteki istirahat VAS değerleri, Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L’nin 2. saatteki istirahat VAS değerleri, Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B’nin 4. saatteki istirahat VAS değerleri, Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L’nin 4. saatteki istirahat VAS değerleri, Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B’nin 8. saatteki istirahat VAS değerleri, Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L’nin 8. saatteki istirahat VAS değerleri, Grup K’dan

istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B'nin 12. saatteki istirahat VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L'nin 12. saatteki istirahat VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B'nin 24. saatteki istirahat VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L'nin 24. saatteki istirahat VAS değerleri ile Grup K arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmadı ($p<0.05$).

Grup içi değerlendirmede; Grup B, Grup L ve Grup K'da tüm saatlerdeki istirahat VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur ($p<0.05$).



α; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

ε; $p<0.05$ Grup L ve Grup K ile karşılaştırıldığında

€; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

π; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

μ; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

ξ; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

β; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

∞; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

≠; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

Ω; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

σ; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

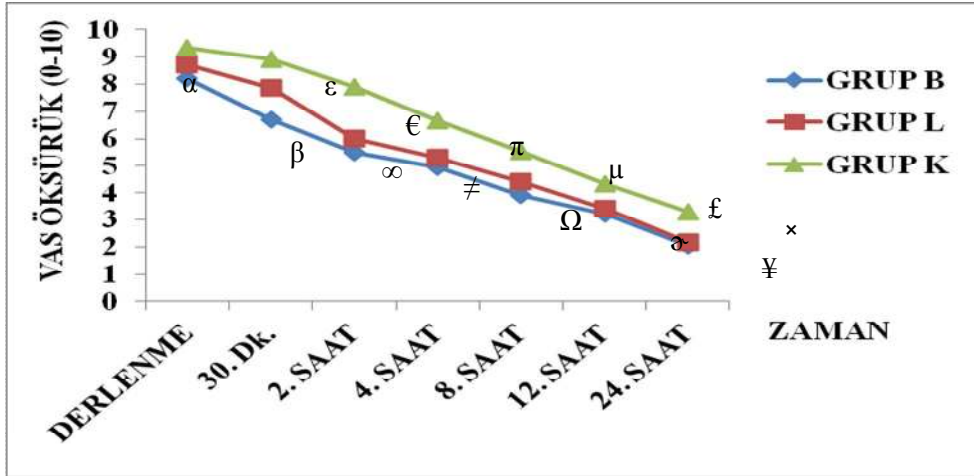
¥; $p<0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

Şekil 13. Grupların İstirahat VAS değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların öksürük VAS değerlerinin zamana göre değişimi Şekil 14'de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada derlenme ünitesinde Grup B'nin öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L'nin derlenme ünitesindeki öksürük VAS değerleri ile Grup K arasında

istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup B'nin 30. dakikadaki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L'nin 30. dakikadaki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B'nin 2. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L'nin 2. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B'nin 4. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L'nin 4. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B'nin 8. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L'nin 8. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B'nin 12. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L'nin 12. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Grup B'nin 24. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p<0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Grup L'nin 24. saatteki öksürük VAS değerleri, Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Grup içi değerlendirmede; Grup B, Grup L ve Grup K'da tüm saatlerdeki öksürük VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur ($p<0.05$).

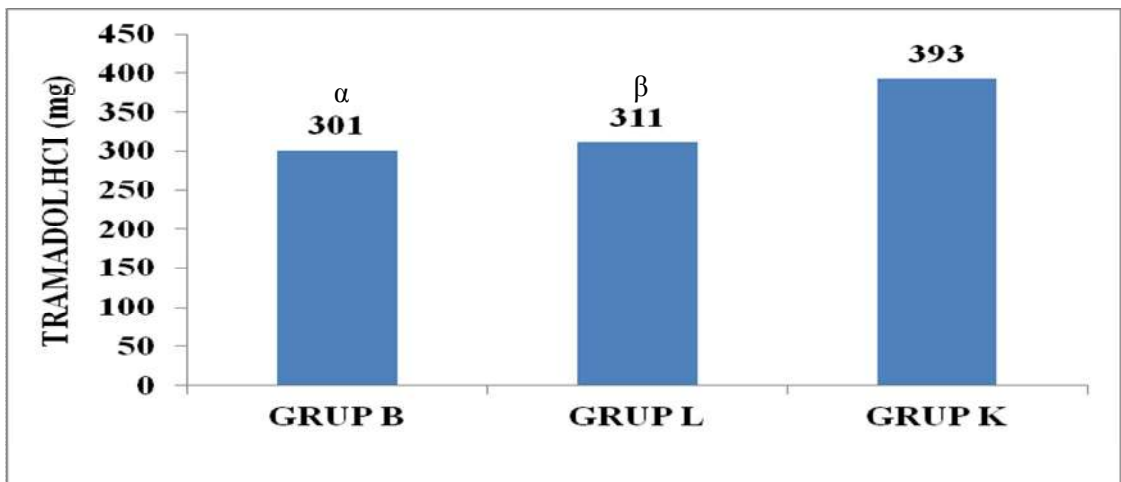


α ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 ϵ ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 ∞ ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 π ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 μ ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 Ω ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 ς ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 $\times$; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

β ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 ∞ ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 $\neq$; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 Ω ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 $\wp$; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 $\wp$; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

Şekil 14. Grupların Öksürük VAS değerlerinin zamana göre değişimi

Grupların 24 saatlik toplam Tramadol HCI tüketimi değerlerinin değişimi şekil 12’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada Grup B’nin 24 saatlik toplam tramadol HCI tüketimi, Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuşken ($p < 0.05$), Grup L ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Grup L’nin 24 saatlik toplam tramadol HCI tüketimi, Grup K’dan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$).



α ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında
 β ; $p < 0.05$ Grup K ile karşılaştırıldığında

Şekil 15. Grupların 24 saatlik Tramadol HCI tüketimi değerleri

4. TARTIŞMA

Laparoskopik cerrahi girişimler, başta laparoskopik kolesistektomi olmak üzere son yıllarda tüm dünyada hızlı bir şekilde popülerite kazanmıştır. Laparoskopi yaygın olarak kolesistektomi ve jinekolojik girişimler dışında apendektomi, fitik onarımı, nefrektomi, splenektomi ve hemikolektomi girişimlerinde de uygulanmaktadır. Laparoskopik kolesistektominin klasik kolesistektomiye göre en önemli avantajlarından birisi, postoperatif ağrının daha az olması ve hastaların kısa sürede normal hayata dönebilmeleridir (126).

Farklı ameliyat tekniklerinin sonuçlarının karşılaştırılmasında, iyileşme süreci, yaygın olarak kullanılan bir kriterdir. Bu süreci etkileyen birbirinden bağımsız birçok faktör vardır. Hastaların sosyokültürel düzeyleri, uyku ve aşırı yorgunluk sorunları, cerrahi strese cevapları gibi faktörlerin yanında, ağrı muhtemelen en önemli faktördür (126).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası görülen ağrı; cerrahi manüplasyona ve karın içinde çözünmüş CO₂ gazının diyafragmayı irrite etmesine bağlı visseral orijinli bir ağrıdır. Ağrının daha az bir komponenti de trokarların karın duvarına giriş yerlerinden kaynaklanan, insizyonlara bağlı somatik tipte bir ağrıdır. Ayrıca hastaların üçte birinde, visseral komponent bilier kolikteki ağrının tip ve lokalizasyonuna uygun omuz ağrısına neden olmaktadır (3).

Visseral ağrı erken postoperatif dönemdeki rahatsızlıkların çoğunu açıklamaktadır. Paryetal ağrı ise küçük abdominal insizyonlara ve abdominal duvarda sınırlı hasarlara bağlı olarak ortaya çıkmakta ve visseral ağrıdan daha az şiddette olmaktadır. Postoperatif ilk saatlerde belirgin olmayan omuz ağrısı, visseral ağrının yokluğunda 2. günde baskın hale gelebilir. Diğer taraftan laparoskopik kolesistektomi gibi operatif laparoskopilerde postoperatif visseral ağrıdan sorumlu tutulan belirgin visseral inflamasyon meydana gelir. Visseral ağrı şiddetli olunca, omuz ağrısı hastalar tarafından önemsenmeyebilir. Laparoskopi sonrası postoperatif ağrıya katkıda bulunan rezidüel intraperitoneal CO₂ cerrah tarafından dikkatlice boşaltılmalıdır (127).

Ağrı subjektif bir kavramdır, ölçümü ve değerlendirilmesi oldukça zordur. Ağrı değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntem VAS' dır. Çalışmamızda da bu yöntem kullanıldı.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası oluşan ağrının nedeni birden fazla faktöre bağlıdır. Hastanın demografik özellikleri, hastalığın tipi, cerrahi faktörler, anestezi teknikleri ve ameliyat sonrası bakım bunlardan bazılarıdır (128). Çalışmamızda; grupların demografik özellikleri benzer tutulmaya çalışıldı. Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, cinsiyet, ASA riski açısından fark saptanmadı.

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 (128).

Çalışmamızda, pnömoperitonyum oluşturmak amacı ile CO₂ gazı kullanıldı ve gruplar arasında anestezi ve ameliyat süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Kullanılan gazın cinsi ile ilgili olarak; CO₂ insuflasyonunun ağrıdan primer sorumlu olduğu düşünülür. CO₂ gazı, peritoneal kavitedeki sıvılarla birleşerek bir iritan olan karbonik aside dönüşebilir. Bu düşünce, CO₂ gazı yerine N₂O kullanılan hastalarda ameliyat sonrası daha düşük ağrı ile sonuçlanan çalışmalarla desteklenmiştir (39). Karın içi boşluğunun gerilme miktarının da ameliyat sonrası ağrı üzerine etkili olduğunu öne süren çalışmalar vardır (129).

Ağrı patofizyolojisindeki son gelişmeler sonucunda postoperatif ağrıya neden olan santral nöral hipereksitabilitenin azaltılabileceği veya önlenilebileceği teorisi üzerinde durulmaktadır. Lokal anesteziyle yapılan afferent bir bloğun, nosiseptif uyarılar tetiklenmeden önce arka boynuz hücrelerinin nöronal duyarlılığını ve davranışsal yanıtı değiştirebileceği gösterilmiştir. Preemptif analjezi olarak adlandırılan bu yöntemle postoperatif ağrının şiddeti ve süresi azaltılabilirken, başlaması da geciktirilebilmektedir (130-132).

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

Laparoskopik kolesistektomi; hastanede kalış süresinin kısa olması, erken mobilizasyon, küçük insizyon, postoperatif ağrı insidansı ve analjezik gereksinim azlığı nedeni ile laparotominin alternatifi olarak yerini almıştır (2).

Açık ve laparoskopik kolesistektomi olgularını postoperatif toplam analjezik gereksinimleri yönünden karşılaştıran çalışmalarda, laparoskopik olgularda anlamlı şekilde daha az analjezik gereksinimi olduğu saptanmıştır (133, 134).

Laparoskopik kolesistektomi girişiminin travmaya karşı oluşan metabolik yanıtları azalttığı ve daha düşük ağrı skorları oluşturduğu gösterilmiştir (135).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı, açık kolesistektomi sonrasına göre daha az şiddette görülür (21). Buna rağmen laparoskopik cerrahi sonrası, erken dönemde hastaların çoğunda ciddi ağrı oluşmakta ve güçlü bir analjeziye ihtiyaç duyulmaktadır (2, 136, 137).

Birçok araştırmacı da laparoskopik kolesistektomi sonrası görülen insizyonel orijinli ağrıyı, intraabdominal orijinli ağrıyı ve omuz ağrısını somato-visseral lokal anestezi tedavisi kombinasyonunun azaltacağını önermişlerdir (138, 139).

Laparoskopik cerrahide postoperatif ağrı tedavisinde alternatif yöntemlerden birisi lokal anesteziğin veya opioidlerin intraperitoneal uygulanmasıdır. Deneyimlere göre laparoskopik cerrahi sonrası intraperitoneal lokal anesteziğin ağrıyı önlemede oldukça etkilidir (140). Elhakım ve ark.'nın (138) yaptıkları çalışma da laparoskopik cerrahi sonrası intraperitoneal lokal anestezi uygulamasının postoperatif ağrıyı önlemede oldukça etkili olduğunu ve laparoskopik kolesistektomi sonrası görülen insizyonel orijinli ağrıyı, intraabdominal orijinli ağrıyı ve omuz ağrısını somato-visseral lokal anestezi tedavisi kombinasyonunun azaltacağını önermişlerdir. Bu yöntemin etkili, güvenilir ve basit olduğunu bildiren yazarlar olmasına karşın (9, 141-143), bazı yazarlar ise ağrıyı yeterince azaltmadığını, akciğer fonksiyonlarını düzeltmediğini, metabolik ve endokrin yanıtı azaltmadığını, hatta toksik etkilerinin olabileceğini rapor etmişlerdir (144-146). Çalışmamızda lokal anestezi ilaçları postoperatif ağrıyı azaltmada kontrol grubuna göre etkili bulundu.

Ng ve ark.'nın (147) yaptıkları çalışmada total abdominal histerektomi sonrası insizyon kapatılmadan önce periton içine ve insizyon alanına bupivakain uygulanmasının postoperatif analjezide HKA cihazı ile morfin tüketiminde özellikle ilk 4 saatte anlamlı azalma saptamışlardır. Çalışmamızda intraperitoneal ve insizyonel olarak uygulanan bupivakainin postoperatif analjezide HKA cihazı ile tramadol HCl tüketiminde özellikle ilk 24 saatte anlamlı azalma saptandı.

Davut Baykan (148), laparoskopik kolesistektomi ameliyatı uygulanan 66 olguyu prospektif olarak çalışmaya almış ve hastaları iki gruba ayırmıştır. Bir gruba lokal metamizol sodyum ve postoperatif safra kesesi lojuna ve subdiyafragmatik alana püskürtme (bölgesel), trokar giriş yerlerine infiltrasyon şeklinde 20 ml %0,5'lik bupivakain, diğer gruba sadece metamizol sodyum vermiştir. Postoperatif dönemde her iki gruptaki hastalara 4–6 saat aralıklarla metamizol uygulanmıştır. Hastaların postoperatif ağrı şiddetleri lokal anestezi ve metamizol sodyum grubunda, metamizol sodyum grubuna göre daha düşük bulunmuş ve sonuç olarak postoperatif lokal ve bölgesel anestezinin laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarından sonra postoperatif ağrı şiddetini azaltabileceği kanaatine varılmıştır.

Goldstein ve ark.'nın (149) yaptıkları bir çalışmada laparoskopik jinekolojik cerrahi sonrasında, bupivakain ve ropivakaini intraperitoneal olarak uygulamışlar, ilk 24 saatte morfin tüketimini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Louizos ve ark.'nın (150) yaptıkları çalışma da levobupivakaini insizyonel ve intraperitoneal olarak uygulamışlar ve sonuçta intraperitoneal levobupivakain uygulamasını sağ omuz ağrısında etkili bulmuşlardır.

Gupta ve ark.'nın (151) abdominal histerektomi olan 40 hastayı randomize iki gruba ayırıp, bir gruba levobupivakaini intraperitoneal olarak vermişler, diğer gruba da intraperitoneal %0,9 NaCl uygulamışlardır. Levobupivakain verilen grupta postoperatif ağrıyı anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda intraperitoneal ve insizyonel olarak uygulanan bupivakainin veya levobupivakainin postoperatif analjezide etkili olduğunu tespit ettik.

Lokal anestezikler postoperatif ağrıyı önlemek için intraperitoneal ve insizyonel olarak kullanılmaktadır. Ancak insizyonel infiltrasyonların özellikle minör cerrahi girişimlerde (152) ve intraperitoneal uygulama ise daha çok laparoskopik girişimlerde tercih edilmektedir (153).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde insizyonel olarak uygulanan lokal anesteziklerin postoperatif analjezik gereksinimi ve ağrı skorlaması açısından intraperitoneal uygulamaya göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (154, 155).

Le ve ark.'nın (155) laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan 150 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hastaları randomize olarak yedi gruba ayırmışlar ve

%0,5'lik bupivakaini, 20 ml trokar giriş yerlerine ve 40 ml ise pnömoperitoneum sonrasında intraperitoneal olarak uygulamışlar. Grup A'da insizyon öncesi trokar giriş yerlerine ve pnömoperitoneum sonrasında intraperitoneal olarak uygulanmış. Grup B'de operasyon bitiminde intraperitoneal ve insizyon bölgesine uygulanmış. Grup C (operasyon öncesinde) ve Grup D (operasyon bitiminde) sadece trokar giriş yerlerine uygulanmış. Grup E (operasyon öncesinde) ve Grup F (operasyon bitiminde) sadece intraperitoneal olarak bupivakain uygulanıp, kontrol grubu ile postoperatif ağrı skorları ve analjezik gereksinimi karşılaştırılmış. Bütün hastalarda kontrol grubuna göre analjezik gereksinimi ve ağrı skorları anlamlı olarak düşük bulunmasına karşın trokar giriş bölgelerine bupivakain verilen hastalarla, intraperitoneal ve trokar giriş yerlerine bupivakain uygulanan hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş ve intraperitoneal lokal anestezi uygulamasına gerek olmadığı kanaatine varmışlardır.

Verma ve ark.'nın (156) laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılan 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hastaları randomize olarak dört gruba ayırmışlar. Birinci gruba 2 mg/kg %0,5'lik bupivakain safra kesesi yatağına ve eşit volümde %0,9 NaCl dört trokar giriş bölgesine, ikinci gruba 2 mg/kg %0,5'lik bupivakain dört trokar giriş bölgesine ve eşit volümde %0,9 NaCl safra kesesi yatağına, üçüncü grupta 2 mg/kg %0,5'lik bupivakainin yarısı safra kesesi yatağına diğer yarısı trokar giriş bölgelerine, dördüncü gruba aynı volümde %0,9 NaCl safra kesesi yatağına ve trokar giriş bölgelerine infiltrasyon şeklinde uygulanmış. Sonuç olarak safra kesesi yatağına uygulanan bupivakainin postoperatif analjezide etkili bir yöntem olduğu ve trokar giriş bölgelerine uygulanan bupivakainin postoperatif analjezide etkili bir uygulama olmadığı kanaatine varmışlardır. Çalışmamızda bupivakain veya levobupivakaini, cerrahi bitiminde trokar giriş yerlerine ve safra kesesi yatağına, sağ ve sol subdiyaframatik alanlara intraperitoneal olarak uyguladık ve bütün hastalarda kontrol grubuna göre analjezik gereksinimi ve ağrı skorları anlamlı olarak düşük bulundu.

Levobupivakain infiltrasyonu ile ağrı kontrolü konusunda ilk çalışma Bay-Nielsen ve ark. (157) tarafından yapılmış olup, araştırmacı kesi bölgesine uygulanacak 150 mg dozda levobupivakain infiltrasyonunu önermektedir. Bu çalışmada inguinal herni ameliyatlarında %0,25'lik 50 ml levobupivakain ile eşdeğer dozdaki bupivakainin postoperatif ağrı etkinliği infiltrasyon anesteziinde eşit bulunmuştur.

Değişik insizyonlarda farklı konsantrasyonlarda lokal anestezi kullanımı yönünde yapılmış pek çok klinik çalışma bulunmaktadır. İnfiltratif tedavinin postoperatif etkinliği birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bunlar cerrahinin tipi, infiltrasyonun uygulama zamanı, yeri verilen lokal anestezi ajanının hacmi ve konsantrasyonu, lokal anestezi ajana adjuvan ilaç eklenip eklenmemesi ve ölçüm yöntemleridir (158-160).

Cobby ve Reid'e göre (161) abdominal histerektomi sonrası cilt, cilt altı ve yara dudaklarına bupivakain ile infiltrasyon uyguladıkları hastalarda ilk 6 saatteki morfin ihtiyacı açısından kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Karın duvarının tüm katlarının infiltrasyonu ile opioid ihtiyacında daha belirgin azalma kaydedilebileceğini vurgulamışlardır.

Preinsizyonel levobupivakain infiltrasyonu yapılan laparoskopik kolesistektomi ameliyatında levobupivakain ropivakain ile karşılaştırılmış, levobupivakain infiltrasyonu postoperatif analjezide daha üstün olduğu görülmüştür (162).

Ure ve ark.'nın (163) laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan 50 hastayı randomize olarak iki gruba ayırıp, bir gruba abdominal duvar insizyonundan beş dakika öncesinde cilt, ciltaltı, fasya ve preperitoneal alana 8 ml %0,5'lik bupivakain infiltre edip, postoperatif ağrı skorları ve analjezik kullanımı açısından kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Zimmer ve ark. (164) laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde 10 ml %0,5'lik bupivakain ile yaptıkları çalışmalarında aynı kanaate varmışlardır. Çalışmamızda bupivakain ve levobupivakaini, cerrahi bitiminde trokar giriş yerlerine ve intraperitoneal olarak uyguladık ve bütün hastalarda kontrol grubuna göre analjezik gereksinimi ve ağrı skorları anlamlı olarak düşük bulundu.

İnfiltrasyon anestezisi uygulamaları küçük insizyonlarda olduğu gibi daha geniş insizyonlu ameliyatlarda da tercih edilmiş, farklı hacim ve konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Abdominal histerektomi sonrası uygulanan lokal anestezi infiltrasyonu ile başarılı sonuçlar elde edilemediği bildiren çalışmalar olmakla beraber (165), laparoskopik kolesistektomilerde trokar giriş yerine yapılan %0.5'lik levobupivakain infiltrasyonunun postoperatif ağrının azaltılmasında etkili bir uygulama olabileceğini bildiren çalışmalarda bulunmaktadır (166).

Klein ve ark.'nın (167) total abdominal histerektomi sonrası derin ve yüzeysel katların bupivakain ile infiltrasyonunun postoperatif analjezi süresi ve hasta kontrollü analjezide kullanılan morfin ihtiyacında azalma üzerine olumlu etkileri olmadığını bildirmiştir.

Colbert ve ark.'nın (168) laparoskopik tüp ligasyonu sonrasında intraperitoneal uygulanan 50 mg meperidinin, %0,125 bupivakaine eklendiğinde postoperatif analjezinin lokal anestezi verilen gruba göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Alagöl ve ark.'nın (169) laparoskopik kolesistektomi uygulanan 65 hastada yaptıkları çalışmada, postoperatif analjezi amacıyla intraperitoneal uygulanan lokal anestezi ajana intraperitoneal meperidin eklenerek postoperatif ağrı, analjezik gereksinimini karşılamışlar. Sonuç olarak intraperitoneal meperidinin uygulamada etkili olduğunu ve tek başına bupivakain kullanılan gruptan daha düşük ağrı skorlarıyla birlikte olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda intraperitoneal olarak uygulanan lokal anestezi ajanlara adjuvan ilaç eklenmedi ve bütün hastalarda kontrol grubuna göre analjezik gereksinimi ve ağrı skorları anlamlı olarak düşük bulundu.

Memedov ve ark.'nın (170) laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde yaptıkları çalışmalarında bir gruba 20 ml %0,75'lik ropivakain + 80 ml %0,9 NaCl, diğer gruba ise 20 ml prilokain + 80 ml %0,9 NaCl cerrahi işlemin sonunda 80 ml'si sırasıyla safra kesesi yatağına, sağ ve sol subdiyafragmatik alanlara ve visseral periton yüzeyine olacak şekilde püskürtüldükten sonra 20 ml'si trokar giriş yerlerine infiltrasyon şeklinde verilmiş. Yirmi dördüncü saat dinlenme ve öksürük sonrası VAS skorları ve tramadol HCl ihtiyacı ropivakain grubunda plaseboya oranla anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. Prilokain ve plasebo grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamızda bupivakain veya levobupivakaini cerrahi işlemin sonunda safra kesesi yatağına, sağ ve sol subdiyafragmatik alanlara ve visseral periton yüzeyine olacak şekilde püskürtüldükten sonra trokar giriş yerlerine infiltrasyon şeklinde uyguladık, ilk 24 saatteki istirahat ve öksürük sonrası VAS skorları ve tramadol HCl ihtiyacı bupivakain ve levobupivakain gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulduk.

Çevik ve ark.'nın (171) açık kolesistektomi cerrahisinde yaptıkları çalışmalarında, cerrahi girişim tamamlandığında, bir gruba bupivakain diğer gruptaki hastalara ropivakaini kurallarına uygun şekilde periton, kas, fasya ve cilt altına infiltre

edilmiş. Lokal anestezi infiltrasyonunun, geniş insizyonlu karın ameliyatlarında, kolay ve güvenilir uygulanabilirliği nedeniyle pratik kullanımdaki diğer yöntemlere alternatif olduğu gerçeği ile 150 mg ropivakainin 100 mg bupivakainin sağlayacağı postoperatif analjezi süresinden daha uzun etki sağlayabileceği kanaatine varılmıştır.

Laparoskopik kolesistektomide intraperitoneal lokal anestezi kullanımının postoperatif ağrıyı ve opioid analjezik kullanımını azalttığını gösteren çalışmalar da lokal anestezi ajan olarak, ropivakain kullanımının, bupivakain kullanımına benzer düzeyde etkili olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (172).

Kocamanoglu ve ark.'nın (173) laparoskopik minör jinekolojik cerrahide yaptıkları çalışmalarında; birinci gruba bupivakain, ikinci gruba ropivakaini laparoskopik girişimin başlangıcında, gaz insuflasyonundan sonra 30 ml'si sağ subdiyafragmatik bölgeye, 50 ml'si karın ve pelvis boşluğuna vermişlerdir. Üçüncü gruba (kontrol) ise batin içerisine herhangi bir solüsyon verilmemiştir. Lokal anestezi uygulanan gruplarda karın ve omuz ağrısı sıklığı ve şiddeti kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bupivakain veya levobupivakaini cerrahi işlemin sonunda safra kesesi yatağına, sağ ve sol subdiyafragmatik alanlara ve viseral periton yüzeyine olacak şekilde püskürtüldü ve kontrol grubuna göre postoperatif analjezide etkili oldukları tespit edildi.

Özyılmaz ve ark.'nın (174) laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde yaptıkları çalışmalarında, birinci gruba ketamin i.v. ve pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra %0,9 NaCl intraperitoneal, ikinci gruba ketamin i.v. ve ropivakain intraperitoneal, üçüncü gruba ise i.v. %0,9 NaCl ve ropivakain intraperitoneal olarak uygulamışlar ve postoperatif analjeziyi hasta kontrollü i.v. morfinle sağlamışlar. Sonuç olarak, II. ve III. gruptaki VAS ağrı skorlarını I. gruba göre tüm zaman birimlerinde anlamlı olarak düşük tespit etmişler ve morfin tüketiminde ise, I. grubun total morfin tüketimi diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Labaille ve ark.'nın (139) yaptıkları çalışma da laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde ropivakaini cerrahi işlemin sonunda sırasıyla safra kesesi yatağına, sağ ve sol subdiyafragmatik alanlara ve viseral periton yüzeyine olacak şekilde püskürtüldükten sonra trokar giriş yerlerine infiltrasyon şeklinde uygulanmış ve ropivakainin laparoskopik cerrahi sonrası ağrıyı önlemede etkili olduğu kanaatine varmışlar.

Laparoskopik kolesistektomide intraperitoneal lokal anestezi kullanımı postoperatif abdominal ağrıyı ve opioid analjezik kullanımını azalttığını gösteren çalışmalar olmakla beraber (150, 151, 162, 175, 176), intraperitoneal lokal anestezi uygulamasını postoperatif ağrıyı önlemede ve opioid analjezik kullanımını azaltmada etkisiz bulan çalışmalar da (144, 155, 177-179) vardır.

Joris ve ark.'nın (144) bir gruba 80 ml %0,125 bupivakain, diğer gruba aynı volümde %0,9 NaCl'yı cerrahinin sonunda sağ subdiyafragmatik alana vermişler ve postoperatif ağrıda iki grup arasında anlamlı bir fark elde edememiş ve sonuç olarak laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrıların çoğunun visseral orijinli olduğunu, intraperitoneal bupivakain uygulamasının efektif olmadığını düşünmüşlerdir. Raetzell ve ark.'na göre (145) %0,125 veya %0,25'lik bupivakainin intraperitoneal olarak uygulanması ile postoperatif analjezik etkinlikte önemli bir fark görülmemekte ve lokal anestezi ilaçların intraperitoneal olarak uygulanması postoperatif analjezide etkin bir yöntem değildir.

Elfberg ve ark. (177) laparoskopik kolesistektomide cerrahi sonunda intraperitoneal bupivakain uygulamasının etkinliğini araştırmışlar, lokal anestezinin hastanede kalış süresinde azalma ve analjezik ihtiyacında herhangi bir değişiklik yapmadığını kanaatine varmışlar.

Zmona ve ark. (178) laparoskopik kolesistektomi olan 60 hastayı randomize iki gruba ayırmışlar, bir gruba plasebo, diğer gruba ise safra kesesi yatağına ve subfrenik alana 100 mg bupivakain vermişlerdir. Ortalama ağrı düzeyleri her iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. İntraperitoneal bupivakain kullanımının postoperatif ağrıda efektif olmadığını düşünmüşlerdir.

Literatürde total abdominal histerektomi ameliyatı yapılan hastalarda intraperitoneal olarak verilen bupivakain ve lidokainin postoperatif dönemde analjezi gereksinimi üzerine etkinliğinin olmadığı sonucuna varan araştırmalar mevcuttur (180, 181).

Laparoskopik kolesistektomilerde ağrıyı gidermek için nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar da denenmiştir. Mixter ve ark.'na göre (182) intravenöz olarak kullanılan ketorolak opioid ihtiyacını azaltır, erken beslenme ve kısa yatış süresi sağlar. İnguinal hernilerde gerçekleştirilen bir çalışmada NSAİ bir ilaç olan ketorolak, bir gruba 60 mg i.m. olarak uygulanmış, diğer bir gruba da 30 mg insizyon

kapatılmadan önce 20 ml %0,9 NaCl içinde yara dudaklarına infiltre edilmiş ve infiltrasyonun daha iyi bir analjezi sağladığı, infiltrasyona bupivakain eklenmesinin ise analjezi kalitesini artırmadığı belirtilmiştir (183).

Horattas ve ark. (184) laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde yatıkları çalışmalarında, operasyondan 1 saat önce 50 mg rofekoksib i.v. olarak verilmiş ve cerrahinin bitiminde 30 ml %0,5'lik bupivakain karaciğer ve sağ subdiyafragmatik alana püskürtme şeklinde uygulanmış. Postoperatif dönemde VAS ve analjezik gereksinimlerine bakılmış ve kontrol grubuna göre rofekoksib ve lokal anestezi verilen grupta daha düşük VAS değerleri ve analjezik gereksiniminde azalma tespit edilmiş. Karakoç ve ark.'nın (185) laparoskopik kolesistektomi cerrahisinde operasyon bitiminden 30 dakika önce i.v. 50 mg deksketoprofen trometamol ile yaptıkları çalışmalarında deksketoprofen trometamolün opioid tüketimini azaltarak analjezi kalitesini iyileştirdiği sonucuna varmışlar.

Laparoskopik cerrahide postoperatif ağrı tedavisin de alternatif yöntemlerden biriside intraoperatif olarak interkostal sinir blokajıdır. Pourseidi ve Manesh'a göre (186) laparoskopik kolesistektomi operasyonun da intraoperatif dönemde %0,5'lik bupivakain ile T7-T12 seviyelerinden interkostal sinir blokajı ile postoperatif analjezik gereksiniminde anlamlı bir azalma sağlanabilmektedir.

Kingsnort ve ark. (187) elektif inguinal herni cerrahisinde 69 hastayı içeren bir çalışmada, infiltrasyon anesteziinde kullanılan levobupivakainin analjezi kalitesi açısından bupivakainden farklı olmadığını, ancak levobupivakain uygulanan kişilerde postoperatif analjezi gereksiniminin istatistiksel açıdan anlamsız da olsa daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda postoperatif kullanılan tramadol HCI miktarı, Grup L ve B'de Grup K'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Levobupivakain grubunda ise bupivakain grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olsa da kullanılan ek tramadol HCI miktarı daha fazla bulunmuştur.

Bazı çalışmalar lokal anesteziğin veriliş zamanlamasını gözden geçirmişlerdir. Bu çalışmalardan bazıları lokal anesteziğin intraperitoneal uygulanma zamanlamasının postoperatif ağrı skoru ve ek analjezik kullanımı ile kontrol gruplarına göre anlamlı fark olmadığını desteklerken (188, 189), bir kısmı da zamanlamanın çok önemli olduğu kanaatinde dirler (162, 190).

Maestroni ve ark. (132) laparoskopik kolesistektomi yapılan 60 hastayı randomize iki gruba ayırmışlardır. Plasebo grubuna 200 ml %0,9 NaCl intraperitoneal olarak vermişler, diğer gruba da pnömoperitonyum öncesi 200 ml %0,9 NaCl içinde 5 mg/kg ropivakain verilmiş, 10 dakika beklenip cerrahi işleme başlanmıştır. Ağrı skorları ve ek analjezik ihtiyacı lokal anestezi grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve pnömoperitonyum yapılmadan önce verilen lokal anestezinin nöronal santral sensitizasyonu önlediği sonucuna varılmıştır.

Park ve ark. (191) laparoskopik kolesistektomi yapılan 60 hastayı randomize iki gruba ayırmışlardır. Plasebo grubuna 50 ml %0,9 NaCl intraperitoneal olarak uygulamışlar, diğer gruba da pnömoperitonyum öncesi 50 ml %0,9'luk NaCl içinde 1 mg/kg ropivakain verilip, cerrahi işleme başlanmış. Ağrı skorları ve ek analjezik ihtiyacı ropivakain grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve pnömoperitonyum yapılmadan önce intraperitoneal olarak verilen ropivakainin postoperatif analjezik tüketiminde ve ağrı skorlarında son derece etkili olduğu kanaatine varılmışlardır. Çalışmamızda lokal anestezi ilaçları cerrahi bitiminde intraperitoneal olarak uyguladık.

Hawa Keita ve ark. (192) laparoskopik jinekolojik operasyon geçiren 72 hastayı çalışmalarına almışlar ve hastaları 4 gruba ayırmışlardır. Bir gruba sadece %0,9'luk NaCl, diğerine %0,5'lik bupivakain 100 mg, öteki gruba morfin 3 mg ve sonuncu gruba ise %0,5'lik bupivakain 100 mg + morfin 3 mg cerrahi öncesi pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra intraperitoneal püskürtme yoluyla uygulamışlar ve postoperatif analjezide ise parasetamol, NSAID ve morfin kullanmışlardır. Dört grup arasında postoperatif ilk 24 saat süresince analjezik gereksinimi ve ağrı skorlarında farklılık saptamamışlardır.

Karadeniz ve ark.'nın (4) laparoskopik kolesistektomi sonrası subfrenik kateter yardımı ile oluşturulan lokal analjezinin sistemik analjeziye kıyasla postoperatif ağrıya etkisini araştırdıkları ve 60 hasta üzerinde uyguladıkları çalışmalarında, lokal anestezi ve plasebo solüsyonları pnömoperitonyum oluşturulduktan sonra bolus enjeksiyon (S1), operasyon sonunda bolus enjeksiyon (S2) ve operasyondan sonra postoperatif dönemde dört saat boyunca infüzyon (S3) şeklinde uygulamışlardır. Hastaları randomize olarak 4 gruba ayırmışlar, Grup I'e (kontrol) S1, S2, S3'de 20 ml %0.9 NaCl; Grup II'ye (prekolesistektomi) S1'de 20 ml %0,5'lik bupivakain, S2 ve

S3'de 20 ml %0,9 NaCl; Grup III'e (post-kolesistektomi) S2'de 20 ml %0,5'lik bupivakain, S1 ve S3'de 20 ml %0,9 NaCl; Grup IV'e (infüzyon) S1 ve S2'de 20 ml %0,9 NaCl, S3'de 20 ml %0,5'lik bupivakain infüzyonu uygulanmış ve postoperatif ağrı skorlarını, kontrol grubuna göre bütün gruplarda daha az bulmalarına rağmen, sadece infüzyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmişlerdir. En az analjezik ihtiyacı da infüzyon grubunda olmuştur. Çalışmamızda bupivakain veya levobupivakain cerrahi bitiminde intraperitoneal alana püskürtme tarzında tek doz olarak uygulandı.

Sözbilen ve ark. (193) laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren 45 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hastalara preinsizyonel olarak ropivakain infiltrasyonu yapıldıktan sonra hastalar iki gruba ayrılıp, pnömoperitoneum öncesinde veya cerrahi bitiminde intraperitoneal olarak ropivakain uygulayıp, postoperatif ağrı skorları ve analjezik tüketimini değerlendirip, gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda lokal anestezi veriliş zamanı ile ilgili bir parametre olmamasına rağmen, cerrahi işlem bitişinde verdiğimiz levobupivakain ve bupivakainin etkin analjezi sağladığı görüldü.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisi için subdiyafragmatik alana kateter yerleştirilmesi ve devamlı infüzyon, aralıklı bolus ve HKA yöntemlerinin uygulanması ile postoperatif analjezide başarılı sonuçlar alınacağını belirten çalışmalar bulunmaktadır (194-198).

Sherwinter ve ark. (195) laparoskopik kolesistektomi sonrasında subdiyafragmatik alana yerleştirilen kateterden 48 saat boyunca %0,375'lik bupivakaini devamlı infüzyon şeklinde uygulayıp, postoperatif analjezik gereksinimi ve antiemetik ihtiyacı üzerine kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmadığını fakat hasta memnuniyeti açısından anlamlı fark bulunduğunu bildirmişlerdir.

Gupta ve ark. (196) laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, cerrahi sonunda hastaların safra kesesi lojuna kateter yerleştirmişler ve bu kateter yardımıyla bir gruba 20 ml %0,9 NaCl, diğer gruba ise 20 ml %0,5'lik ropivakain uygulamışlardır. Hastalar takılan kateter aracılığı ile gerekli olduğunda elastometrik ev pompası yardımıyla kendilerine 10 ml %0,5'lik ropivakain veya 10 ml %0,9 NaCl verilmiş ve 20 saat süresince takip edilmişlerdir.

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

Özer ve ark.'nın (197) jinekolojik laparoskopi yapılan 56 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, hastalara cerrahi sonunda subfrenik kateter yerleştirmişler ve birinci gruba %0,9 NaCl, ikinci gruba %0,125'lik bupivakain insizyon kapatılırken ve postoperatif 20. saate kadar 4 saatlik aralıklarla kateter yoluyla uygulamışlar ve iki grup arasında omuz ağrısı görülme sıklığında anlamlı fark bulamamışlar, fakat postoperatif meperidin tüketimini bupivakain grubunda anlamlı olarak düşük tespit etmişlerdir.

Acar ve ark.'nın (198) yaptığı çalışmada ise Gupta ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya benzer şekilde cerrahi sonunda epidural kateter subdiyafragmatik alana yerleştirilmiş. Fakat ihtiyaç durumunda değil de, 6 saat aralıklarla düzenli olarak birinci gruba %0,125'lik levobupivakain, ikinci gruba %0,125'lik bupivakain, üçüncü gruba %0,9 NaCl solüsyonu 20 ml'lik bölünmüş dozlar halinde uygulanmış. Postoperatif batın ağrısı ve insizyon ağrısında her iki lokal anestezi ilaç grubunda kontrol grubuna göre daha etkili olmakla birlikte, levobupivakainin etkisinin bupivakaine göre daha geç başladığı tespit edilmiş. Biz levobupivakainin etki başlama hızının bupivakaine göre daha yavaş olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışmanın sonucu da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Laparoskopik operasyonda diyafragmanın irritasyonuna sekonder omuz ağrısı hastaların normal aktiviteye dönüşü geciktirebilir. Subdiyafragmatik bölgeye verilen levobupivakain ve bupivakain diyafragmatik irritasyona peritonun oluşturduğu noziseptif inputları bloke edebilir. Yapılan çalışmalarda intraperitoneal lokal anestezi uygulaması omuz ağrısında etkili bulunmuştur (132, 150). Safra kesesinin çıkarılmasından sonra levobupivakainin intraperitoneal uygulamasının postoperatif ilk 24 saatte akut sağ omuz ağrısına etkili olduğu gösterilmiştir (150).

CO₂ insuflasyonuna bağlı peritonun sürekli gerilme ve irritasyonu şiddetli visseral ve omuz ağrısı oluşumuna neden olmaktadır (144). Safra kesesi yolağının diseksiyonuna sekonder lokal travma ve safra yayılımının neden olduğu kimyasal peritonit ile birlikte multifaktöriyel bir ağrı ortaya çıkmaktadır (5, 199).

Laparoskopik cerrahinin tercih edilmesindeki en önemli nedenlerden biri hastayı daha az travmatize etmek ve hastanede kalış süresini azaltmak olduğu için çalışmamızda HKA cihazı ile tramadol HCI uygulamayı uygun gördük. Çalışmamızın takipleri esnasında hasta, doktor ve hemşirelerle kurduğumuz diyaloglar, HKA'dan memnuniyeti göstermekteydi. Günümüzde eğilim, farklı ağrı modaliteleri geliştirerek postoperatif dönemde opioid analjezik gereksinimini minimuma indirmektir. HKA cihazı ile uyguladığımız tramadol HCI'nın toplam miktarı kontrol grubunda lokal anestezi grublarına göre daha yüksekti. Sonuç olarak HKA'nın etkinliğinde anahtar faktör; analjezinin "hastanın kontrolü altında" olmasıdır. Ayrıca, hastanın yaptığı bolus dozlarla ağrı tedavisine aktif katıldığını bilmesi ve kendi ağrısını kontrol edebilmesi, postoperatif ağrıda majör olumsuz etkilerden olan anksiyete ve stresi azaltmaktadır.

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

Postoperatif ağrının birçok komplikasyona yol açması ve hekimliğin gerektirdiği etik zorunluluk nedeniyle, postoperatif ağrı tedavisinin her hastaya uygulanması gerektiğini ve uygulanırken de bupivakain veya levobupivakainin intraperitoneal ve insizyonel olarak uygulanması ile birlikte i.v. HKA yöntemi ile tramadol HCI uygulanması, komplikasyonsuz, yan etki oranı azalmış ve yeterli analjeziyi sağlayacağını düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Özyuvacı E, Sevim S. Postoperatif Ağrı Tedavisi-I. İstanbul Tıp Dergisi 2009; 3: 143-149.
2. Alexander JJ. Pain after laparoscopy. Br J Anaesth 1997; 79: 369-378.
3. Mouton WG, Bessell JR, Otten KT, Maddern GJ. Pain after laparoscopy. Surg Endosc 1999; 13: 445-448.
4. Karadeniz Ü, Erdemli Ö, Ünver S, Yaşılı H, Ayoğlu H. Laparoskopik kolesistektomi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde intraperitoneal bupivakain enjeksiyonu ve infüzyonu. Anestezi Dergisi 2003; 11: 226-230.
5. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 1996; 8: 44-51.
6. Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain after laparoscopic cholecystectomy: characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. Anesth Analg 1995; 81: 379-384.
7. Gupta A. Local anaesthesia for pain relief after laparoscopic cholecystectomy-a systematic review. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005; 19: 275-292.
8. Kılıç A, Başgül E, Özdemir A, Erdem MK. Laparoskopik kolesistektomilerde, intraperitoneal bupivakain erken postoperatif ağrı tedavisindeki yeri ve postoperatif kan gazlarına etkisi. Ağrı Dergisi 1996; 8: 20-26.
9. Erenus M, Böke Z. Laparoskopisi sonrası analjezi amacı ile intraperitoneal prilokain uygulanması. Ağrı Dergisi 1995; 7: 16-18.
10. Aşık İ. Ağrı; anatomi ve nörofizyoloji. Keçik Y (editör). Temel Anestezi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2012: 381-394.
11. Kanner R. Ağrının sırları. Özyalçın S (Çeviren). s.1-6, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005.
12. Kurt E, Toker T. Ağrının taksonomi ve fizyopatolojisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 45: 1-8.

13. Cousins M, Power I. Ağrı tedavisi el kitabı. Erdine S (Çeviren). s.13-21, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2006.
14. Clark WC, Chokhavatia SS, Kashani A, Clark SB. Ağrının sırları. Özyalçın S (çeviren). s.26-36, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005.
15. Önal A. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 1-21.
16. Akkaya TÖ. Akut ağrılı hastaya yaklaşım. Keçik Y (editör). Temel Anestezi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2012: 1005-1022.
17. Aldemir T. Ağrı; Akut ağrı fizyopatolojisi. Erdine S (editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 111-120.
18. Denkar Ç, Ateş Y. Ağrı Tedavisi. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (editörler). Tulunay M, Cuhruk H (çeviri editörleri). Lange Klinik Anesteziyoloji. 4. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2008: 359-412.
19. Aydın I. Ağrının Fizyopatolojisi. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi (Özel Ek B) 2005; 51: 8-13.
20. Gülücü C, Aşık İ. Hasta kontrollü analjezi yöntemleri. Özatamer O (editör). Anestezi Güncel Konular II. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 457-476.
21. Wills VL, Hunt DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 2000; 87: 273-284.
22. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. JAMA 2003; 290: 2455-63.
23. Yücel A. Postoperatif analjezi. O.M.Ü. Tıp Dergisi 1993; 10: 127-132.
24. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3.Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 922-935.
25. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN. Pain Control after Thoracic Surgery. Anesthes 1994; 81: 737-759.
26. Jayr C, Thomas H, Rey A, Farhat F, Lasser P, Bourgain JL. Postoperative pulmonary complications; epidural analgesia using bupivacaine and opioids versus parenteral opioids. Anesthesiology 1993; 78: 666-676.

27. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474–1506.
28. Liu J, Ding Y, White PF, Feinstein R, Shear JM. Effects of ketorolac on postoperative analgesia and ventilatory function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 76: 1061-1066.
29. Özyuvacı E, Sevim S. Postoperatif Ağrı Tedavisi- II. *İstanbul Tıp Dergisi* 2009; 4: 193-197.
30. Hanania M. Ağrının sırları. Özyalçın S (Çeviren). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 123-129.
31. Tulunay CF, Tulunay M. Ağrı, ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. Erdine S (editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 91-111.
32. Önal A. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 21-31.
33. Alkaya F, Keçik Y. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi, kronik ağrıda hasta değerlendirilmesi, ağrı ölçüm yöntemleri. Özatamer O (editör). *Anesteziye Güncel Konular II*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 439-456.
34. Aslan F. Ağrı değerlendirme yöntemleri. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2002; 6: 9-16.
35. Avcı C. Laparoskopik cerrahinin tarihçesi. Baskan S, Özmen MM (editörler). *Cerrahide Yeni Ufuklar. Laparoskopik Cerrahi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 1-8.
36. Kazama T, Ikeda K, Kato T, Kikura M. Carbon dioxide output in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1996; 76: 530-535.
37. Neuman G, Sidebotham G, Negolanu E, Berstein J, Kopman AF, Hicks RG, et al. Laparoscopy explosion hazards with Nitrous Oxide. *Anesthesiology* 1993; 78: 875-879.
38. Taylor E, Feinstein R, White PF, Soper N. Anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Is Nitrous Oxide contraindicated? *Anesthesiology* 1992; 76: 541-543.

39. Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, Heyman HJ, Bonnet RF. Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and Nitrous Oxide in the dog. *Anesthesiology* 1975; 42: 281-287.
40. Marco AP, Yeo CJ, Rock P. Anesthesia for patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 1990; 73: 1268–1270.
41. Karapolat S, Gezer S, Yıldırım U, Dumlu T, Karapolat B, Ozaydın I, et al. Prevent of pulmonary complications of pneumoperitoneum in rats. *J Cardiothorac Surg* 2011; 6: 1-14.
42. Carry PY, Gallet D, François Y, Perdrix JP, Sagay A, Gilly F, et al. Respiratory mechanics during laparoscopic cholecystectomy: the effects of the abdominal wall lift. *Anesth Analg* 1998; 87: 1393-1397.
43. Loureiro ER, Klein SC, Pavan CC, Almeida LD, Silva FH, Paulo DN. Laparoscopic cholecystectomy in 960 elderly patients. *Rev Col Bras Cir* 2011; 38: 155-159.
44. Mann C, Boccara G, Grevy V, Navarro F, Fabre JM, Colson P. Argon pneumoperitoneum is more dangerous than CO2 pneumoperitoneum during venous gas embolism. *Anesth Analg* 1997; 85: 1367-1367.
45. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997: 755–459.
46. Hashizume M, Sugimachi K. Needle and trocar injury during laparoscopic surgery in japan. *Surg Endosc* 1997; 11: 1198–1201.
47. Cunningham AJ, Brul SJ. Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesth Analg* 1993; 76: 1120–1123.
48. Bakan M, Çakmakaya S, Demirelülük Ş, Salihoğlu Z, Demirok M, Bozkurt P, Köse Y. İntraperitoneal ve ekstraperitoneal karbondioksit insuflasyonunun kan gazları üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2003; 31: 121-125.
49. Kawak HJ, Jo YY, Lee KC, Kim YB, Shin HK, Kim JY. Acid- base alterations during laparoscopic abdominal surgery: a comparison with laparotomy. *Br J Anaesth* 2010; 105: 442-447.

50. Kutlu F, Altan A, Sungar D, Öztoprak N. Laparoskopik kolesistektomi sırasında arter kan gazları ve pH değişiklikleri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1992; 20: 105-107.
51. Karaca S, Köse Y, Aykaç B, Kalkan MT. Açık ve laparoskopik kolesistektomilerin postoperatif solunum fonksiyonlarına etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1993; 21: 48-51.
52. Simith I, Benzie RJ, Gordon LM, Kelman GR, Swapp GH. Cardiovascular effects of peritoneal insufflation of carbon dioxide for laparoscopy. *Br Med J* 1971; 3: 410-411.
53. Tokat O, Yılmazlar A, Kahveci Ş, Şahin Ş, Kutlay O, Yılmazlar T, Zorluoğlu A. Laparoskopik kolesistektomilerde kardiyovasküler değişiklikler ve kan gazlarının incelenmesi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1994; 22: 293-294.
54. 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.
55. Balcıoğlu O, Özbek H, Ünlügenç H, Özcengiz D, Oral U. Pelvik laparoskopik cerrahide CO₂ pnömoperitonyum'un kardiyovasküler sistem, respiratuar sistem üzerine etkileri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1997; 25: 129-133.
56. Uzun F, Karadeniz Ü, Yamak B, Ayık İ, Demirbağ AE, Erdemli Ö. Laparoskopik kolesistektomide intraabdominal basıncın orta serebral arter kan akım hızına etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2004; 32: 187-192.
57. Tokat O, Yavaşcağlu B, Türker G, Baykara M, Kalpaklıoğlu M, Kutlay O. Laparoskopik kolesistektomilerde intraoküler basınç değişiklikleri. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1997; 25: 52-56.
58. Hsieh CH. Laparoscopic cholecystectomy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2003; 13: 5-9.
59. 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: 153-158.

60. Joris J, Kaba A, Lamy M. Postoperative spirometry after laparoscopy for lower abdominal or upper abdominal surgical procedures. *Br J Anaesth* 1997; 79: 422–426.
61. 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.
62. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Postoperative pulmonary function after laparoscopic and open cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1996; 77: 448–452.
63. Putensen HG, 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.
64. Frazee RC, Roberts JW, Okeson GC, Symmonds RE, Snyder SK, Hendricks JC, Smith RW. Open versus laparoscopic cholecystectomy. A comparison of postoperative pulmonary function. *Ann Surg*. 1991; 213: 651–654.
65. West MA, Hackam DJ, Baker J, Rodriguez JL, Bellingham J, Rotstein OD. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide. *Ann Surg* 1997; 226: 179-190.
66. Kim WW, Jeon HM, Park SC, Lee SK, Chun SW, Kim KK. Comparison of immune preservation between CO₂ pneumoperitoneum and gasless abdominal lift laparoscopy. *JSLs2002*; 6: 11-15.
67. Mikami O, Fujise K, Matsumoto S, Shingu K, Ashida M, Matsuda T. High intra-abdominal pressure increases plasma catecholamine concentrations during pneumoperitoneum for laparoscopic procedures. *Arch Surg* 1998; 133: 39-43.
68. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, Herfarth C. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Annals of Surgery* 1995; 221: 372–380.
69. Arıkan S, Koldaş M, Başlı A, Kocakuşak A, Dadük Y, Döventaş Y. Laparoskopik ve açık kolesistektomide inflamatuvar ve nöroendokrin cevapların prospektif olarak incelenmesi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2005; 21: 141-147.

70. Şahin H, Demir A, Güçlü ÇY, Akyurt D, Haytural C, Erdemli Ö. Laparoskopik ürolojik cerrahide abdominal insuflasyon basıncı ve postoperatif bulantı- kusma ilişkisi. Yeni Tıp Dergisi 2012; 29: 76-79.
71. Emre A. Karaciğerin Cerrahi Anatomisi. Kalaycı G (editör). Genel Cerrahi. Cilt 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1083-1090.
72. Prakash K, Jacob G, Lekha V, Venugopal A, Venugopal B, Ramesh H. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Surg Endosc 2002; 16: 180–183.
73. Kılıçturgay AS. Safra Kesesi Hastalıkları. Bilgel H (editör). Genel Cerrahi. 1. Baskı, İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2007: 767-798.
74. Sanaç Y, Aran Ö. Safra Kesesi ve Safra yolları. Sayek İ (editör). Temel Cerrahi. Cilt 2. 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 1993: 943-974.
75. Avcı C, Avtan L. Laparoskopik Safra Kesesi ve Safra Yolları Cerrahisi. Baskan S, Özmen MM (editörler). Cerrahide Yeni Ufuklar. Laparoskopik Cerrahi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 103-118.
76. Ammori BJ, Davides D, Vezakis A, Larvin M, McMahon MJ. Laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2003; 17: 777-780.
77. Turan A. Lokal Anestezikleri. Keçik Y (editör). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2012: 121-130.
78. Kayhan Z: Klinik Anestezi. Üçüncü Baskı. İstanbul: Logos yayıncılık, 1997: 503–523.
79. McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. Minerva Anesthesiol 2005; 71: 59-74.
80. Lagan G, Mclure HA. Review of local anaesthetic agents. Cur Anaesth Crit Care 2004; 15: 247-254.
81. Malachy OC, MacLennan K. Local anaesthetic agents. Anaesth&Intens C Med 2007; 8: 159-162.

82. Altıntaş F. Rejyonel Anestezi ve Lokal Anestezikler. Bahar M (editör). Anesteziyoloji, Yoğun Bakım ve Ağrı: Temel Kavramlar. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları, 2007: 217-234.
83. Malachy OC, Davis A. Local anaesthetic agents. *Anaesth&Intens C Med* 2004; 5: 128-132.
84. Alanoğlu Z, Yalçın Ş, Cuhruk H. Lokal Anestezikler. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (editörler). Tulunay M, Cuhruk H (çeviri editörleri). Lange Klinik Anesteziyoloji. 4. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2008: 263-276.
85. Kayaalp O: Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş kitapçılık, 1992; 1759–1781.
86. Eti Z. Lokal Anestezikler. Tüzüner F (editör). Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 225-238.
87. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Üçüncü baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul 1997: 524–589.
88. Niemi G. Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2005; 19: 229-245.
89. Cox CR, Faccenda KA, Gilhooly C, Bannister J, Scott NB, Morrison LM. Extradural S(-)-bupivacaine: comparison with racemic RS-bupivacaine. *Br J Anaest* 1998; 80: 289-293.
90. Denson DD, Behbehani NM, Gregg RV. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmonegic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Reg Anaesth* 1992; 17: 311–316.
91. Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59: 531–579.
92. McCellan KJ, Spencer CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355–362.
93. Thomas JM, Schung SA. Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharm* 1999; 36: 67–83.

94. McLeod GA, Burke D. Review Article: Levobupivacaine. *Anaesthesia* 2001; 56: 331–341.
95. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1308–1314.
96. Lyons G, Mirakhur RK, McCaughey W, Johnson RV. Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 81: 899–901.
97. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, Wittkugel EP, Berlin RE, Ness DA, Overbeck DE. Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Anesth Analg* 1999; 89: 647–649.
98. Huang YF, Pryor ME, Mather LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86: 797–804.
99. Kopacz DJ, Allen HW. Accidental intravascular levobupivacaine. *Anesth Analg* 1999; 89: 1027–1029.
100. Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 145-150.
101. Holdcroft A, Power I. Recent developments: Management of pain. *BMJ* 2003; 326: 635-639.
102. Rasor J, Harris G. Opioid use for moderate to severe pain. *JAOA* 2005; 105: 2-7.
103. Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. *JAOA* 2002; 102: 15-20.
104. Ateş Y, Bilgin BA, Özgencil GE. Ağrı tedavisinde farmakolojik yaklaşım. Tüzüner F (editör). *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1775-1808.
105. Başar HT. Opioidler. Keçik Y (editör). *Temel Anestezi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2012: 87-96.

106. Raehal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. *AAPS J* 2005; 7: 587-591.
107. Law PY, Loh HH. Regulation of opioid receptor activities. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 607-624.
108. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K. Direct inhibition of the N-methyl-D-aspartate receptor channel by high concentrations of opioids. *Anesthesiology* 1999; 91: 1053-1063.
109. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 2002: 1918-1919.
110. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-176.
111. Keskinbora K, Aydın I. Atipik opioid analjezik: Tramadol Ağrı 2006; 18: 5-19.
112. Russel W. Caudal tramadol for postoperative analgesia in hypospadias surgery. *Br J Anaesth* 1998; 80: 406-410.
113. Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anestezi Reanimasyon Mecmuası* 1993; 52: 207-213.
114. Coetzee JF, Loggerenberg H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative affects after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998; 81: 737-741.
115. Momeni M, Crucitti M, Kock MD. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs* 2006; 66: 2321-2337.
116. Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.
117. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95: 52-58.

118. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B, Gordon DB, et al. Acute post-surgical pain management: a critical appraisal of current practice. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 1-42.
119. Miaskowski C. Patient-controlled modalities for acute postoperative pain management. *J Perianesth Nurs*. 2005; 20: 255-267.
120. Gülücü C, Aşık İ. Hasta kontrollü analjezi yöntemleri. Özatamer O (editör). *Anesteziye Güncel Konular II*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 457-476.
121. Akkaya TÖ. Akut ağrılı hastaya yaklaşım. Keçik Y (editör). *Temel Anestezi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2012: 1005-1022.
122. Menteş Ö, Harlak A, Eryılmaz M, Balkan M, Kozak O, Arslan İ, Tufan T. Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı tedavisinde tramadolün devamlı infüzyon ve hasta kontrollü analjezi ile uygulanmasının karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2009; 51: 6-10.
123. Rawal Narinder, Axelsson K, Hylander J, Allvin R, Amilon A, Lidegran G, Hallen J. Postoperative patient-controlled local anesthetic administration at home. *Anesth Analg* 1998; 86: 86-89.
124. Svedman P, Ingvar M, Gordh T. "Anxiebo", placebo, and postoperative pain. *BMC Anesthesiology* 2005; 5: 1-6.
125. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409-423.
126. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. Üçüncü Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2007: 755–759.
127. Esmat ME, Elsebase MA, Nasr MA, Elsebaie SB. Combined low pressure pneumoperitoneum and intraperitoneal infusion of normal saline for reducing shoulder tip pain following laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2006; 30: 1969-1973.
128. Koç M, Ertan T, Tez M, Kocpınar MA, Kılıç M, Göçmen E, Aslar AK. Randomized, prospective comparison of postoperative pain in low-versus high pressure pneumoperitoneum. *Anz J Surg* 2005, 75: 693–696.

- 129.** Sarli L, Costi R, Sansrbastiano G, Trivelli M, Roncoroni L. Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain folling laparoscopy. *Br J Surg* 2000; 87: 1161–1165.
- 130.** Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Riedlander M, Shaw BF. Preemptive analgesia: clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-446.
- 131.** Bisgaard T, Klarskov B, Kristiansen VB, Callesen T, Schulze S, Kehlet H, Rosenberg J. Multi-regional local anesthetic infiltration during laparoscopic cholecystectomy in patients receiving prophylactic multi-modal analgesia: a randomized, double-blinded, plasebo-controlled study. *Anesth Analg* 1999; 89: 1017–1024.
- 132.** Maestroni U, Sortini D, Devito C, Brunaldi FP, Anania G, Pavanelli L, Pasqalucci A, Donini A. A new method of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002; 16: 1336–1340.
- 133.** Zubaroglu E, Çalışkan K, Keskin A, Serim Ç, Seratlı O, Özgüven R. Laparoskopik ve açık kolesistektominin postoperatif ağrı yönünden karşılaştırılması. *Ağrı* 1997; 9: 24–29.
- 134.** Wiesel S, Grillas R. Patient-controlled analgesia after laparoscopic and open cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1995; 42: 37-40.
- 135.** Demiralp S, Aydos LA, Oral M, Ketene A, Tutkak H, Tüzüner F. Laparoskopik veya laparotomi tekniği ile kolesistektomi uygulanan hastalarda postoperatif ağrının metabolik yanıtlarının karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 1996; 24: 314–318.
- 136.** Kehlet H, Gray W, Bonnet F, Camu F, Fischer HBJ, McCloy RF, et al. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2005; 19: 1396-1415.
- 137.** Callesen T, Hjort D, Mogensen T, Schouenborg L, Nielsen D, Reventlid H, Kehlet H. Combined field block and i.p. instillation of ropivacaine for pain management after laparoscopic sterilization. *Br J Anaesth* 1999; 82: 586-590.

138. Elhakim M, Elkott M, Alı NM, Tahoun HM. Intraperitoneal lidocaine for postoperative pain after laparoscopy. *Acta Anesthesiol Scand* 2000; 44: 280–284.
139. Labaille T, Mazoit JX, Paqueron X, Franco D, Benhamou D. The clinical efficacy and pharmacokinetics of intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2002; 94: 100–105.
140. Inan A, Sen M, Dener C. Local anesthesia us efor laparoscopic cholecystectomy. *World Journal of Surgery* 2004; 28: 741-744.
141. Bayar M, İlhan Y, Önal A, Akkuş M, Çifter Ç. Laparoskopik kolesistektomilerde intraperitoneal bupivakain uygulamasının postoperatif ağrı ve katekolamin düzeylerine etkileri. *Ağrı* 1998; 2: 30–34.
142. Karadeniz Ü, Yaşıtlı H, Erdemli Ö, Ünver S. Laparoskopik kolesistektomi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde intraperitoneal bupivakain enjeksiyonu ve infüzyonu. *Ağrı* 2000; 12: 43–48.
143. Boddy AP, Mehta S, Rhodes M. The effect of intraperitoneal local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2006; 103: 682-688.
144. Joris J, Thiry E, Paris P, Weerts J, Lamy M. Pain after laparoscopic cholecystectomy: Characteristics and effect of intraperitoneal bupivacaine. *Anesth Analg* 1995; 81: 379–384.
145. Raetzell M, Maier C, Schroder D, Wulf H. İntraperitoneal application of bupivacaine during laparoscopic cholecystectomy-risk or benefit? *Anesth Analg* 1995; 81: 967–972.
146. Çelik J, Tuncer S, Reisli R, Ökesli S, Otelcioğlu Ş. Laparaskopik kolesistektomi sonrasında intraplevral ile intraperitoneal analjezinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2000; 28: 317–321.
147. Ng A, Swami A, Smith G, Davidson AC, Emembolu J. The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivacaine with epinephrine after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2002; 95: 158–162.

148. Baykan D. Laparoskopik kolesistektomili hastalara postoperatif lokal ve bölgesel uygulanan bupivakain'in etkisi. *Van Tıp Dergisi* 2002; 9: 113–118.
149. Goldstein A, Grimault P, Henique A, Keller M, Fortin A, Darai E. Preventing postoperative pain by local anesthetic instillation after laparoscopic gynecologic surgery: a placebo-controlled comparison of bupivacaine and ropivacaine. *Anesth Analg* 2000; 91: 403–407.
150. Louizos AA, Hadzilia SJ, Leandros E, Kouroukli IK, Georgiou LG, Bramis JP. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2005; 19: 1503–1506.
151. Gupta A, Perniola A, Axelsson K, Thorn SE, Crefoord K, Rawal N. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anesth Analg* 2004; 99: 1173–1179.
152. Hasaniya NW, Zayed FF, Faiz H, Severino R. Preinsertion local anesthesia at the trocar site improves perioperative pain and decreases costs of laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001; 15: 962-964.
153. Sherbiny WE, Saber W, Askalany AN, Daly AE, Sleem AA. Effect of intra-abdominal instillation of lidocaine during minor laparoscopic procedures. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 106: 213-215.
154. Lepner U, Goroshina J, Samarütel J. Postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a randomised prospective double-blind clinical trial. *Scand J Surg* 2003; 92: 121-124.
155. Lee O, Kim SH, Kong MH, Lee MK, Kim NS, Choi YS, Lim SH. Pain after laparoscopic cholecystectomy: the effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine. *Can J Anaesth* 2001; 12: 545-550.
156. Verma GR, Lyngdoh TS, Kaman L, Bala I. Placement of 0,5% bupivacaine-soaked sugicel in the gallbladder bed is effective for pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2006; 20: 1560-1564.
157. Nielsen MB, Klarskov B, Bech K, Andersen J, Kehlet H. Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1999; 82: 280-282.

158. Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A. The anagesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. *Anesth Analg* 2001; 93: 482-487.
159. Elliott S, Eckersall S, Fligelstone L, Jothilingam S. Does the addition of clonidine affect duration of analgesia of bupivacaine wound infiltration in inguinal hernia surgery? *Br J Anaesth* 1997; 79: 446-449.
160. Bilgin TE, Atıcı Ş, Altunkan ZÖ, Doruk N, Erdem E, Çamdeviren H, Oral U. İnfiltratif %0,5 ve %0,25'lik bupivakain uygulamasının postoperatif analjezi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2003; 31: 462-467.
161. Cobby TF, Reid MF. Wound infiltration with local anaesthetic after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1997; 78: 431-432.
162. Papagiannapoulou P, Argiriadou H, Georgiou M, Papaziagos B, Sfyra E, Kanakoudis F. Preincisional local infiltration of levobupivacaine vs ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 1961-1964.
163. Ure BM, Troidl H, Spangenberger W, Neugebauer E, Lefering R, Ullmann K, Bende J. Preincisional local anesthesia with bupivacaine and pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1993; 7: 482-488.
164. Zimmer PW, McCann MJ, O'Brien MM. Bupivacaine use in the insuflow device during laparoscopic cholecystectomy: results of a prospective randomized double-blind controlled trial. *Surg Endosc* 2010; 24: 1524-1527.
165. Moiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. *Br J Anaesth* 1998; 81: 377-383.
166. Çınar AS, Totoz T, Önalı CI, Oba S. Laparoskopik kolesistektomilerde postinsizyonel %0,5 levobupivakain infiltrasyonunun postoperatif ağrı kontrolü üzerine etkisi. *TARD Dergisi* 2010; 38: 201-207.
167. Klein JR, Heaton JP, Thompson JP, Cotton BR, Davidson AC, Smith G. Infiltration of the abdominal wall with local anaesthetic after total abdominal hysterectomy has no opioid-sparing effect. *Br J Anaesth* 2000; 84: 248-249.

168. Colbert ST, Moran K, O'Hanlon DM, Chambers F, McKenna P, Moriarty DC, Blunnie WP. An assessment of the value of intraperitoneal meperidine for analgesia postlaparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 2000; 91: 667-670.
169. Alagöl A, Çolak A, Tükenmez B, Turan FN, Pamukçu Z. Laparoskopik kolesistektomi sonrası analjezide intraperitoneal bupivakaine meperidin eklenmesi. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2002; 30: 304-308.
170. Memedov C, Menteş Ö, Şimşek A, Kece C, Yağcı G, Harlak A, et al. Laparoskopik kolesistektomi sonrası postoperatif ağrının önlenmesinde çoklu bölgeye lokal anestezi infiltrasyonu: ropivakain ve prilokainin plasebo kontrollü karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 84-90.
171. Çevik B, Sezen Ö, Büyükkırlı H, Bombacı E, Çolakoğlu S. Bupivakain ya da ropivakain ile insizyon bölgesi infiltrasyonunun postoperatif analjezi üzerine etkileri. *Türk Anest Rean Dergisi* 2005; 33: 145-150.
172. Kucuk C, Kadiogulları N, Canoeler O, Savlı S. A placebo-controlled comparison of bupivacaine and ropivacaine instillation for preventing postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Today* 2007; 37: 396-400.
173. Kocamanoğlu İS, Kelsaka E, Malatyaloğlu E, Sarıhasan B, Tür A, Şekerci B. Laparoskopik sonrası analjezi ve omuz ağrısının önlenmesinde intraperitoneal lokal anestezi uygulamasının etkinliğinin karşılaştırılması. *Ağrı* 2005; 17: 53-57.
174. Özyılmaz M. A, Ölmez G, Şimşek E. Laparoskopik kolesistektomilerde genel anestezi altında preemptif ketamin ile intraperitoneal ropivakain kombinasyonunun postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması. *Fırat Tıp Dergisi* 2006; 11: 116-120.
175. Alessandri F, Lijoi D, Mistarngelo E, Niccoletti A, Ragni N. Effect of presurgical local infiltration of levobupivacaine in the surgical field on postsurgical wound pain in laparoscopic gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 844-849.
176. Bhardwaj N, Sharma V, Chari P. Intraperitoneal bupivacaine instillation for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Ind J Anaesth* 2002; 46: 49-52.

177. Elfberg BA, Mjoberg SS. Intraperitoneal bupivacaine does not effectively reduce pain at laparoscopic cholecystectomy: a randomized, placebo-control and double-blind study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10: 357–359.
178. Zmora O, Dollberg OS, Zakai BB, Rosin D, Kuriansky J, Perel A, Ayalon A. Intraperitoneal bupivacaine not attenuate pain following laparoscopic cholecystectomy. *JSLS* 2000; 4: 301–304.
179. Chundrigar T, Morris R, Hedges R, Stamatakis J. Intraperitoneal bupivacaine for effective pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 437-439.
180. Ali PB, Cotton BR, Williamson KM, Smith G. Intraperitoneal bupivacaine or lidocaine does not provide analgesia after total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998; 80: 245-247.
181. Williamson KM, Cotton BR, Smith G. Intraperitoneal lignocaine for pain relief after total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1997; 78: 675-677.
182. Mixter CG, Hackett TR. Preemptive analgesia in the laparoscopic patient. *Surg Endosc* 1997; 11: 351–353.
183. David BB, Katz E, Gaitini L, Goldik Z. Comparison of i.m. and local infiltration of ketorolac with and without local anaesthetic. *Br J Anaesth* 1995; 75: 409-412.
184. Horattas Mc, Evans S, Kimberly D, Lee C, Snoke JW. Does preoperative rofecoxib (Vioxx) decrease postoperative pain with laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg* 2004; 118: 271-276.
185. Karakoç F, Akçaboy EY, Akçaboy ZN, Gökçınar D, Küçük A, Göğüş N. İntravenöz deksketoprofen trometamolün laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda postoperatif analjezi ve morfin tüketimine etkisi. *Yeni Tıp dergisi* 2011; 28: 154-158.
186. Pourseidi B, Manesh AK. Effect of intercostals neural blockade with Marcaine (bupivacaine) on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2007; 21: 1557-1559.

187. Kingsnorth AN, Bennett DH, Cummings CG. Local anaesthesia in elective inguinal hernia repair: a randomised, double-blind study comparing the efficacy of levobupivacaine with racemic bupivacaine. *Eur J Surg* 2002; 168: 391-396.
188. Barczynski M, Konturek A, Herman RM. Superiority of preemptive analgesia with intraperitoneal instillation of bupivacaine before rather than after the creation of pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Surg Endosc* 2006; 20: 1088-1093.
189. Uzunköy A, Coşkun A, Akinci OF. The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res* 2001; 33: 39-41.
190. Szem JW, Hydo L, Barie PS. A double-blinded evaluation of intraperitoneal bupivacaine vs saline for the reduction of postoperative pain and nausea after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996; 10: 44-48.
191. Park YH, Kang H, Woo YC, Park SG, Baek CH, Jung YH, et al. The effect of intraperitoneal ropivacaine on pain after laparoscopic colectomy: a prospective randomized controlled trial. *J Surg Res* 2010; 10: 1-7.
192. Hawa K, Benifla JL, Bouar VL, Porcher R, Wachowska B, Bedairia K, Mantz J, Desmonts JM. Prophylactic ip injection of bupivacaine and/or morphine does not improve postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery. *Can J Anesth* 2003; 50: 362-367.
193. Sozbilen M, Yeniay L, Unalp OV, Makay O, Pirim A, Ulukaya S, et al. Effects of ropivacaine on pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized study. *Adv Ther* 2007; 24: 247-257.
194. Papadima A, Lagoudianakis EE, Antonakis P, Filis K, Makri I, Makogiannakis H, et al. Repeated intraperitoneal instillation of levobupivacaine for the management of pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 2009; 146: 475-482.
195. Sherwinter DA, Ghaznavi AM, Spinner D, Savel RH, Macura JM, Adler H. Continuous infusion of intraperitoneal bupivacaine after laparoscopic surgery: a randomized controlled trial. *Obes Surg* 2008; 18: 1581-1586.

196. Gupta A, Thörn SE, Axelsson K, Larsson LG, Agren G, Holmström B, Rawal N. Postoperative pain relief using intermittent injections of 0,5% ropivacaine through a catheter after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2002; 95: 450–456.
197. Özer Y, Tanrıverdi HA, Özkoçak I, Altunkaya H, Demirel CB, Bayar U, Barut A. Evaluation of a local anaesthesia regimen using a subphrenic catheter after gynecological laparoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 442– 446.
198. Acar MY, Kelsaka E, Sarıhasan B, Karacalar S. Laparoskopik kolesistektomide subdiyafragmatik kateter ile verilen levobupivakain ile bupivakainin postoperatif analjezik etkilerinin karşılaştırılması. *TARD Dergisi* 2009; 37: 217-224.
199. Fredman B, Jedeikin R, Olsfänger D, Flor P, Gruzman A. Residual pneumoperitoneum: a cause of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anaesth Analg* 1994; 79: 152–154.

6. ÖZGEÇMİŞ

26.05.1978 tarihinde Muş'un Varto ilçesinde doğdum. İlkokul öğrenimimi Tunceli Atatürk İlkokulu'nda, ortaokul öğrenimimi Tunceli Atatürk Ortaokulu'nda, lise öğrenimimi Konya Seydişehir lisesi'nde tamamladım. 1995 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Tıp fakültesinden 2001 yılında mezun oldum.

2008 yılı Aralık ayından beri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.