



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**PREOPERATİF ADJUVAN ANALJEZİK OLARAK UYGULANAN
ALPRAZOLAM'IN LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali AVANAZ

Antalya, 2018



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**PREOPERATİF ADJUVAN ANALJEZİK OLARAK UYGULANAN
ALPRAZOLAM'IN LAPAROSKOPİK DONÖR NEFREKTOMİ YAPILAN
HASTALARDA POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali AVANAZ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Muhittin YAPRAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecinde bizden emeğini esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sezer Gürer'e,

Tez yazım sürecimde yardımlarını esirgemeyen, 5 yıllık asistanlık sürecimde bana hep destek olan hocam ve abim Dr. Öğr. Üyesi Muhittin Yaprak'a,

Tıp Fakültesi sıralarında oturduğum dönemden beri doktorluğu ve Genel Cerrahi'yi sevmemi sağlayan, örnek aldığım, Prof. Dr. Okan Erdoğan, Doç. Dr. Ayhan Mesci'ye; ayrıca gerek hastanede, gerek hastane dışında, bizden yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Nezih Oygür ve Prof. Dr. Cumhuri Arıcı' ya,

Asistanlık hayatımda, sonradan tanışma fırsatı yakaladığım ve bunun için kendimi çok şanslı hissettiğim hocalarım Prof. Dr. Bülent Aydın, Doç. Dr. Abdullah Kısaoğlu ve Doç. Dr. İsmail Demiryılmaz'a,

Üzerimde emeği olan diğer tüm öğretim üyelerine, birlikte çalışma fırsatı yakaladığım asistan arkadaşlarıma,

İstatistik konusunda teknik bilgi ve desteğini paylaşan Dr. Selen Bozkurt'a,

Hayattaki en büyük şansım ve sevgim olan biricik eşim Dr. Ezgi Avanaz ve benim için zamanı ve hayatı daha değerli kılan canım oğlum Okan Avanaz'a,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan biricik anneme, abim ve ablama sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ, GENEL BİLGİLER ve AMAÇ.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Laparoskopik Donör Nefrektomi Tekniği.....	2
1.2.1. Laparoskopik Sol Donör Nefrektomi Tekniği.....	3
1.2.2. Laparoskopik Sağ Donör Nefrektomi Tekniği.....	4
1.3. Benzodiazepinler ve Alprazolam.....	5
1.4. Amaç.....	7
2. MATERYAL VE METOD.....	8
2.1. İstatistiksel Yöntem	9
3. BULGULAR.....	11
3.1. Hasta Grupları	11
3.2. Preoperatif Dönem Bulgular.....	11
3.3. İntraoperatif Dönem Bulgular.....	12
3.4. Postoperatif Dönem Bulgular.....	13
4. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	17
5. ÖZET.....	25
6. ABSTRACT.....	26
7. KAYNAKLAR.....	27
8. EKLER.....	31
Ek 1. Etik Kurulu Onayı	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ASA	Amerika Anesteziyoloji Cemiyeti
BZ	Benzodiazepin
CYP4503A4	Sitokrom P 450 3A4
dk	dakika
GABA	Gaba Amino Bütirik Asit
GAN	Geleneksel Açık Nefrektomi
KF 36	Kısa Form 36
LCVN	Laparoskopik Canlı Vericili Nefrektomi
NAS	Numerik Ağrı Skalası
RSS	Ramsey Sedasyon Skalası
SS	Standart Sapma
VAS	Verbal Ağrı Skalası
VKİ	Vücut Kütle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1.1. Ocak 2014 - Aralık 2016 tarihleri arasında Türkiye’de yapılan böbrek nakilleri	2
1.2. Hasta pozisyonu ve laparoskopi port girişleri (5 mm’lik ve 2 adet 10/12 mm’lik)	3
1.3. Ameliyathane odası düzeni C: Cerrah, Y: Yardımcı, H: Hemşire	3
1.4. Alprazolamın moleküler yapısı	6

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
3.1. Laparoskopik donör nefrektomi yapılan vakaların özellikleri	11
3.2. Vakaların gruplara göre yaş ve cinsiyeti	12
3.3. Gruplara göre preoperatif ve intraoperatif dönem bulgular	13
3.4. Gruplara göre postoperatif dönem bulgular	16
4.1. Gruplara göre cinsiyetler arası analjezik uygulanması ve ağrı skorları farkı	23

1. GİRİŞ, GENEL BİLGİLER VE AMAÇ

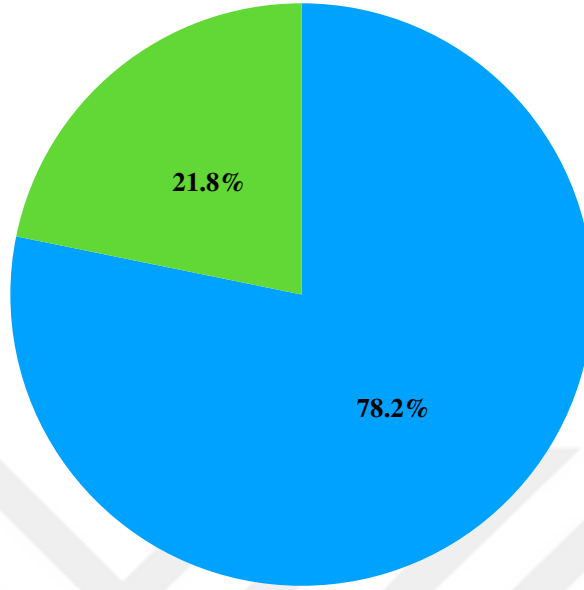
1.1. Giriş

Laparoskopik donör nefrektomi ilk olarak 1994 yılında domuzlar üzerinde uygulanmıştır. Bu teknik ile renal hilusun yeterli ve güvenli diseksiyonunun sağlanabildiği, anastomoz için yeterli renal arter, renal ven ve üreter uzunluğunun sağlanabildiği, sıcak iskemi süresinin kabul edilebilir sınırlar içinde olduğu ve çıkarılan böbreğin tekrar takılması sonrası fonksiyonlarının tatmin edici düzeye geldiği gösterilmiştir (1). Laparoskopik donör nefrektomi insanda ilk olarak 1995 yılında uygulanmıştır (2). Canlı verici donör nefrektomi yöntemi sayesinde minimum sıcak ve soğuk iskemi süresi elde edilmekte, bu sayede kadavra verici donör ve diyaliz ihtiyacı olan alıcılar ile karşılaştırıldığında canlı verici böbrek nakilli alıcılarda mükemmel sonuçlar elde edilmektedir (3-5). Laparoskopik canlı verici nefrektomi (LCVN) yönteminin klinik ve cerrahi avantajları, geleneksel açık nefrektomi (GAN) ile karşılaştırıldığında, daha küçük kesi yapıldığı, daha iyi kozmetik sonuçlar elde edildiği, insizyonel herni ve adezyon oranının, cerrahi sonrası ağrının, hastanede kalış ve işe dönüş süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir (3). LCVN'nin dezavantajları ameliyat, sıcak iskemi ve öğrenme eğrisi süresi daha uzun, hayatı tehdit eden kanama, dalak ve karaciğer laserasyonu, diafragma yaralanması, pankreatit, barsak yaralanması, pnömoni ve pnömotoraks gelişme riski daha fazladır (6,7). Chin ve ark. (8) tarafından yayınlanmış 500 vakalık çalışmada, ameliyat esnasında ve ameliyat sonrasında gelişen komplikasyon oranlarının sırasıyla %5,8 ve %9,8 olduğu raporlanmıştır. Benzer başka bir çalışmada, ameliyat esnasında ve ameliyat sonrasında gelişen komplikasyon oranları sırasıyla %6,8 ve %17,1 olarak raporlanmıştır (6).

Ocak 2014 - Aralık 2016 tarihleri arasında, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Transplantasyon, Diyaliz ve İzlem Sistemleri verilerine göre toplamda 9551 adet böbrek nakli yapılmıştır ve bu nakillerin 7470'ini (%78,2) canlı vericili böbrek nakilleri oluşturmaktadır (şekil 1.1).

■ Canlı Donör Sayısı: 7470

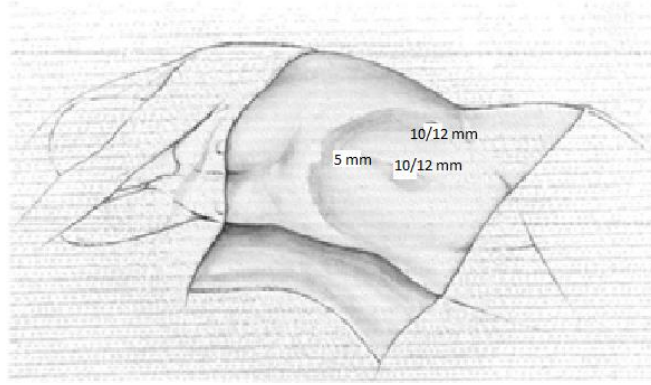
■ Kadavra Donör Sayısı: 2071



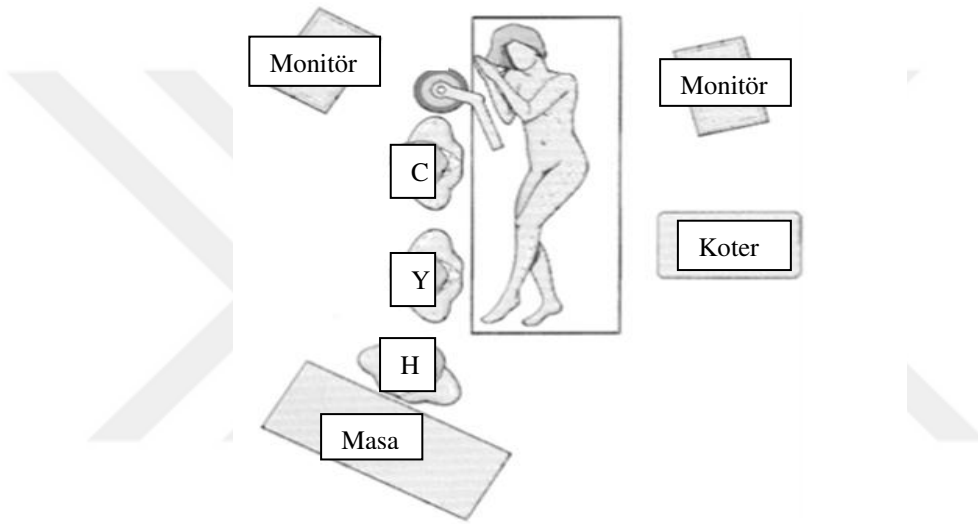
Şekil 1.1. Ocak 2014 - Aralık 2016 tarihleri arasında Türkiye’ de yapılan böbrek nakilleri

1.2. Laparoskopik Donör Nefrektomi Tekniği

Fabrizio ve ark. (9) tarafından tarif edilen teknikte genel anestezi sonrası hastaya foley ve orogastrik sonda takılır ve vaka uyandırılmadan önce orogastrik sonda çıkarılır. Hasta gövdesinden 45 derece açı verilerek modifiye lateral dekübit pozisyonuna getirilir ve ameliyat masasına sabitlenir. Alt karın bölgesi orta hattın görünür halde olması için kalça hafifçe arkaya yatırılır. Kollar fleksiyona getirilir ve uygun korumalar yerleştirildikten sonra göğüs ön duvarı seviyesinde tutulur ve masa fleksiyona getirilir (şekil 1.2). Ameliyat odası şekil 1.3’te gösterildiği gibi düzenlenir. Veress iğnesi kullanılarak pnömoperitonyum sağlanır ve transperitoneal 3 adet laparoskopi portları şekil 1.2’de gösterildiği gibi yerleştirilir. Peritoneal kavite basıncı 15 mm/Hg olarak ayarlanır. İlk trokar 10-12 mm boyutunda olup umblikus ve iliak kemik kanadı arası orta hattan optik trokar ve 0 derece açılı kamera kullanılarak yerleştirilir. İkinci 10-12 mm’lik trokar umblikustan ve 5 mm’lik üçüncü trokar umblikus ve ksifoid arası mesafeden kamera yardımıyla yerleştirilir. Tüm trokarlar 2.0 poliglaktin (Vicryl®) dikiş ile giriş yerlerine tespit edilir. Umblikal trokar girişinden direksiyon boyunca 30 derece açılı kamera yerleştirilir.



Şekil 1.2. Hasta pozisyonu ve laparoskopi port girişleri (5 mm'lik ve 2 adet 10/12 mm'lik)



Şekil 1.3. Ameliyathane odası düzeni C: Cerrah, Y: Yardımcı, H: Hemşire

1.2.1. Laparoskopik Sol Donör Nefrektomi Tekniği

Beş mm'lik trokardan Debakey forseps, lateral trokardan laparoskopik makas yerleştirilir ve inen kolon lateral peritoneal refleksiyon boyunca diseke edilerek mediale doğru devrilir. Splenokolik ligament, kolonun tamamen mediale verilmesi için diseke edilmelidir. İleorenal ve splenokolik ligamentler, dalağın süperiora doğru retraksiyonu sağlamak için gerekirse serbestlenir. Gerota'nın fasyası açığa çıkınca, böbrek üst polü Gerota'nın fasyasından serbestlenir. Bu aşamada dalak, böbrek ve böbrek hilusu yaralanabilir, bu nedenle dikkatli diseksiyon yapılmalıdır. Böbrek üst polü tamamen serbestlendikten sonra damarlar açığa çıkarılır. Gerota'nın fasyası böbrek medial yüzünden ayrılır ve

renal ven görünür hale geldikten sonra renal veni tutan yapılardan serbestlenir, gonadal, adrenal ve lomber venler görülerek kliplenir ve kesilir. Ardından renal arter, genellikle renal venin posteriorundan seyreder, görülür ve serbestlenir. Ardından inferiora doğru üreter diseksiyonuna başlanır. Böbrek hilusu altından gonadal ven tekrar bulunur ve üreterin iliak damarları çaprazladığı seviyeye kadar inferiora doğru diseksiyona devam edilir. Gonadal damarlar GIA™ stapler kullanılarak pelvis seviyesinde transeke edilir. Üreter iliak arter ve ven seviyesinde diseksiyon tamamlandıktan sonra 10 mm'lik klip ile bağlanır ve kesilir. Geriye kalan inferior ve lateral bağlar diseke edilir. Böbrek damarları kesilmeden önce umblikal trokar girişi üst sınır kabul edilecek şekilde peritonun korunmasına özen gösterilerek periumblikal orta hat 5 cm'lik kesi yapılır. Bazı vakalarda Pfannenstiel kesi tercih edilebilir. Endovasküler GIA™ stapler kullanılarak sırasıyla renal arter ve ven kesilir, umblikal trokardan Endobag™ yerleştirilir ve böbrek Endobag™ içine yerleştirildikten sonra periton açılarak böbrek çıkarılır. Kese ağzı dikiş peritona atılır ve trokar tekrar yerleştirilir. Fasya, 1 numara polidiaksonon (PDS®) dikiş ile kapatılır ve pnömoperitonyum tekrar sağlanır. Böbrek loju ve trokar girişleri aktif kanama için kontrol edilir. Karbondioksit karın içinden dışarı salınır ve lateral 12 mm'lik trokar girişi laparoskopik kamera yardımıyla 2.0 Vicryl® dikiş ile kapatılır. Cilt 4.0 Vicryl® ile kapatılır ve cilde yapıştırıcı uygulanır.

1.2.2. Laparoskopik Sağ Donör Nefrektomi Tekniği

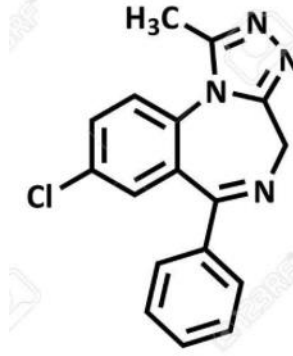
Ksifoid ve umblikus arasından yerleştirilen trokar daha yukarı seviyeden girilmelidir; ayrıca bu trokarın boyutu 10-12 mm olarak seçilebilir. Böbrek üst pol diseksiyonu için karaciğerin yukarı doğru kaldırılması gereklidir. Bunun için künt bir laparoskopik alet karaciğerin altına doğru yerleştirilir. Lateral peritoneal refleksiyon tamamen diseke edilir ve renal venin görünür hale gelmesi için duodenum mediale doğru devrilir (Kocher manevrası). Böbreği çıkarmak için böbrek tamamen serbestlendikten ve üreter kesildikten sonra sağ üst kadrandan 6-8 cm'lik transvers kesi yapılır, otomatik ekartör yerleştirilir, renal arter 0 numara ipek ile bağlanır veya kliplenerek kesilir. Renal ven, inferior vena kavaya Satinsky klemp yerleştirildikten sonra kesilir, böylece maksimum uzunlukta renal

ven elde edilmiş olur. Vena kava 4.0 polipropilen (Prolene®) veya klip uygulayıcı ile kapatılır. Kesi 1 numara PDS® dikiş ile kapatılır ve ardından subkutanöz dikiş veya stapler ile cilt kapatılır. Peritoneal kavite tekrar insüfle edilerek böbrek loju değerlendirilir ve trokar girişleri kapatılır.

1.3. Benzodiazepinler ve Alprazolam

Benzodiazepinler ABD’de en sık reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır (10). Benzodiazepinler korteks ve limbik sistemde yüksek konsantrasyonlarda bulunan γ -amino bütirik asit_A (GABA_A) reseptörleri üzerinden inhibitör etkinlik göstererek nöronların uyarılmasını azaltır (11). GABA_A reseptörlerinde 2 adet α , 2 adet β ve 1 adet γ subünitesi bulunmaktadır. Benzodiazepinler bu reseptörün alfa ve gama subünitleri ile bağlanarak GABA_A reseptörleri klor kanallarında konformasyonel değişikliği tetikler ve santral sinir sisteminde yer alan hücrelerde hiperpolarizasyon yaratarak inhibitör etkileri ortaya çıkarır (12). Benzodiazepin reseptörleri çeşitli tiplerde sınıflandırılmakta ve klinik etkileri de buna göre değişmektedir. BZ₁ reseptörleri korteks, talamus ve serebellumda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (13,14). GABA_A reseptörlerinin %60’ı α -1 subüniti içermektedir. BZ₁ reseptörleri, benzodiazepinlerin sedatif, anterograd amnezi ve antikonvülzan etkilerinde rol almaktadır (16-18). BZ₂ reseptörleri α 2 izoformunu içermektedir ve limbik sistem, motor nöronlar ve spinal kord dorsal boynuzunda yer alarak benzodiazepinlerin anksiyolitik ve miyorelaksan etkilerinden sorumludur (15,16).

Alprazolam, 8-kloro-1-metil-6-fenil-4H-s-triazol [4,3-a] yapısından benzodiazepin türevidir (şekil 1.4). Alprazolam orta etkili bir benzodiazepin olup tek doz oral kullanım sonrası serum yarı ömrü 12 ila 15 saat arasındadır (18,19). Tek doz 0,5 - 3 mg oral alım sonrası, zirve serum konsantrasyonuna 0,7 – 2,1 saatte ulaşır ve zirve serum seviyeleri 7,35 - 39,2 ng/ml’dir. Dozdan bağımsız olarak oral alım sonrası alprazolamın %80’i emilime uğrar (18). Alprazolamın %80’i proteinlere bağlanır ve bunların çoğunluğunu (%68) albümin oluşturmaktadır (18,20,21).



Şekil 1.4. Alprazolamın moleküler yapısı

Alprazolam karaciğerde CYP4503A4 sayesinde metabolize edilerek başlıca metabolitleri olan 4 ve α -hidroksialprazolama dönüşür (22). Alfa-hidroksialprazolam belirgin aktivitesi olan tek alprazolam metaboliti olup idrarla atılan metabolitlerin %15' ini oluşturmaktadır (23).

Alprazolam generalize anksiyete bozukluklarının, kısa süreli anksiyete ve anksiyete ilişkili depresyonunun, agorafobi ile ilişkili veya ilişkili olmayan panik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır (24). Meta-analiz sonuçlarına göre alprazolamın depresyon tedavisinde trisiklik antidepresanlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (25,26). Çift kör plasebo kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre premenstrüel distrofik bozukluğu olan kadınlarda luteal fazda etkinliği olduğu ancak postmenstrüel etkinliği olmadığı gösterilmiştir (27-29). Yine plasebo kontrollü bir çalışmada alprazolamın tinnitus sıklığını azalttığı gösterilmiştir (30). İbuprofen ile kombine uygulanan alprazolamın primer fibrozit/fibromiyalji sendromunda etkili olduğu gösterilmiştir (31).

Alprazolamın en sık görülen yan etkileri uyku hali, baş dönmesi, yorgunluk, dizatri, baş ağrısı, hafıza zayıflığı ve depresyondur (32).

Alprazolama ve diğer benzodiazepinlere karşı bilinen allerjik reaksiyonu olan hastalarda kullanılması kontrendikedir (24).

1.4. Amaç

Bu çalışmanın amacı Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezi'nde preoperatif dönemde laparoskopik donör nefrektomi vakalarına adjuvan analjezi kontrolü için farklı dozlarda uygulanan alprazolamın etkinliğini çeşitli ağrı skalaları ile değerlendirmek ve bu vakaların ağrı kontrolüne katkısını inceleyerek laparoskopik donör nefrektomi ameliyatlarını hastalar için daha konforlu hale getirebilmeyi amaçlamaktayız.



2. MATERYAL VE METOD

Ocak 2017 - Kasım 2017 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkez’inde; 18-65 yaş arası, bilinen alerjisi olmayan, vücut kütle indeksi (VKİ) ≤ 28 kg/m² olan, preoperatif dönemde anestezi hekimi tarafından değerlendirilmiş ASA skoru 1 veya 2 olan, laparoskopik sağ veya sol donör nefrektomi ameliyatı yapılmış olan 173 vaka incelendi. Vakalara ait veriler hastane kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Doksan altı tane vaka yeterli veri olmaması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Geriye kalan 77 vakanın 1’inde intraoperatif dönemde, 1’inde de postoperatif dönemde komplikasyon geliştiği saptandı. Komplikasyon gelişen vakalar çalışmadan çıkarıldı ve 173 vakanın 75’i çalışmaya dahil edildi. Vakalar preoperatif dönemde alprazolam verilmeyen, 0,5 mg alprazolam verilen ve 1 mg alprazolam verilen olmak üzere 3 ayrı grupta incelendi.

Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniği’nde laparoskopik donör nefrektomi yapılacak vakalara preoperatif dönemde cerrahın seçimine göre 0,5 mg, 1 mg alprazolam uygulanmakta veya alprazolam uygulanmamaktadır. Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniği’nde vakaların postoperatif dönemde verbal ağrı skalası (VAS), numerik ağrı skalası (NAS), Ramsey sedasyon skalası (RSS) skorlarına göre analjezikleri uygulanmaktadır. Analjezik olarak tramadol ve parasetamol uygulanmaktadır. RSS puanı 3 ve altı seviyede olan vakalar yeterli bilinç düzeyinde kabul edilmekte ve bu vakaların VAS ve NAS skoruna bakılmaktadır. Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniği’nde VAS skoru 2, NAS skoru 3 ve üzeri puan verilen vakalara 100 mg tramadol 30 dakikada intravenöz (IV) infüzyon ve ardından 500 mg parasetamol IV infüzyon şeklinde 12 saat ara ile uygulanmaktadır ve ilk doz analjezik sonrası 12 saatten önce uygulanan analjezikler ek doz olarak kabul edilmektedir.

Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniği’nde donörden hangi taraf böbreğin çıkarılacağına preoperatif dönemde yapılan Organ Nakli Konseyi’nde karar verilmektedir.

Retrospektif verilere bakılarak vakaların yaş, cinsiyet, hangi taraf böbreğin alındığı, preoperatif vital bulguları (vücut sıcaklığı, nabız, kan basıncı), ameliyat esnasında gelişen komplikasyon durumu, cerrahi sürenin ne kadar olduğu (ilk yapılan kesi ile son atılan dikiş arası süre), ameliyathane hasta derleme alanında ne kadar süre kaldığı ve bu esnada uygulanan ilaçlar, ilk analjezik uygulanmadan önceki vital bulguları, VAS, NAS, RSS puanları, ilk analjeziğin ameliyat sonrası kaçınıcı saatte uygulandığı, ek doz analjezik durumu ve ameliyat sonrası dönem gelişen komplikasyon verileri toplandı ve preoperatif dönem, intraoperatif dönem ve postoperatif dönem olarak değerlendirilmeye alındı.

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı alındı (Ek 1).

2.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen bulguların istatistik analizleri için IBM-SPSS version 20.0 for Mac OS (IBM Corp. Released 2011) programı kullanıldı. Örneklemi tanımlamak için sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin yüzdelerinin farkı “Pearson Chi-Square” testi ile analiz edildi. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımlı iki grup ortalamalarının farkının analizi için “Paired Samples T Test”, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi “Wilcoxon Signed-Rank Test” kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t Test” ile, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi “Mann-Whitney U Test” ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda ikiden fazla bağımsız grup ortalamalarının farkı “One Way ANOVA Analysis” ile, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testin parametrik olmayan alternatifi “Kruskal Wallis Test” ile incelendi. İki grup arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların

belirlenmesi için $\alpha=0.05$ hata payı (ya da % 95 anlamlılık düzeyi) alındı.



3. BULGULAR

3.1. Hasta Grupları

Çalışmaya dahil edilen 75 vaka; 0,5 mg alprazolam uygulanan, 1 mg alprazolam uygulanan ve alprazolam uygulanmayan olmak üzere 3 grupta incelendi. Grup 1: 0,5 mg alprazolam; Grup 2: 1 mg alprazolam uygulanan; Grup 3: alprazolam uygulanmayan vakalar olarak belirlendi. Her grupta yirmi beşer vaka bulunduğu saptandı.

3.2. Preoperatif Dönem Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 75 vakanın 31 (%41,33) tanesinin erkek (E), 44 (%58,66) tanesinin kadın (K), yaş ortalamasının $43,1 \pm 11,9$ yıl olduğu saptandı. Tüm vakaların 25 tanesinin sağ, 50 tanesinin sol (sağ/sol: 1/2) böbreğinin çıkarıldığı saptandı. Bu veriler tablo 3.1’de şematize edildi.

Tablo 3.1. Laparoskopik donör nefrektomi yapılan vakaların özellikleri

Cinsiyet (%)	Kadın	44 (%41.33)
	Erkek	31 (%58.66)
Yaş, ortalama $\pm$ SS (yıl)		43.1 ± 11.9
Çıkarılan Taraf Böbrek (%)	Sağ	25 (%33.33)
	Sol	50 (%66.66)

Grup 1’deki vakaların E/K oranının 2/3, yaş ortalamasının $42,5 \pm 11,26$ yıl olduğu; Grup 2’deki vakaların E/K oranının 13/12, yaş ortalamasının $41,1 \pm 12,8$ yıl olduğu; Grup 3’teki vakaların E/K oranının 8/17, yaş ortalamasının $45,8 \pm 11,5$ yıl olduğu saptandı. Yaş ve cinsiyet verilerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (yaş için p değeri 0,367; cinsiyet için p değeri 0,353). Bu veriler tablo 3.2’de şematize edildi.

Tablo 3.2. Vakaların gruplara göre yaş ve cinsiyeti

		Grup 1	Grup 2	Grup 3
Yaş, ortalama $\pm$ SS (yıl)		42.56 $\pm$ 11.26	41.16 $\pm$ 12.88	48.84 $\pm$ 11.51
Cinsiyet (%)	<i>Erkek</i>	10 (%40)	13 (%52)	8 (%32)
	<i>Kadın</i>	15 (%60)	12 (%48)	17 (%68)
	İstatistiksel çalışma sonucu yaş p=0,367; cinsiyet p=0,353			

Çıkarılan taraf böbrek (sağ/sol) oranları incelendiğinde Grup 1'deki vakaların sağ/sol oranının 2/3; Grup 2'deki vakaların 1/4; Grup 3'teki vakaların 2/3 olduğu görüldü.

Çalışmaya dahil edilen 75 vakanın preoperatif dönem, ameliyathane masasına alındığı anda, anestezi uygulanmadan önce yapılan vital ölçümlerinde vücut sıcaklığının ortalama $36,3 \pm 0,19$ °C, nabzın ortalama $74,2 \pm 13,5$ atım/dk, kan basıncının ortalama (sistol/diyastol) $125,7 \pm 19,5/72,8 \pm 10$ mm/Hg olduğu saptandı. Grup 1'de yer alan vakaların vücut sıcaklığının ortalama $36,24 \pm 0,44$ °C, nabzın ortalama $74,52 \pm 12,25$ atım/dk, kan basıncının ortalama (sistol/diyastol) $126,6 \pm 17,2/71,9 \pm 7,3$ mm/Hg olduğu; Grup 2'de yer alan vakaların vücut sıcaklığının ortalama $36,24 \pm 0,44$ °C, nabzın ortalama $71,5 \pm 12,86$ atım/dk, kan basıncının ortalama (sistol/diyastol) $123,6 \pm 20,8/71,2 \pm 11,09$ mm/Hg; Grup 3'te yer alan vakaların vücut sıcaklığının ortalama $36,08 \pm 0,28$ °C, nabzın ortalama $76,64 \pm 15,46$ atım/dk, kan basıncının ortalama (sistol/diyastol) $126,9 \pm 21,09/75,3 \pm 11,25$ mm/Hg olduğu saptandı. Vital bulgular verilerine göre gruplar arasında yapılan istatistiksel çalışmada, vücut sıcaklığı için p değerinin 0,25; nabız için p değerinin 0,41; kan basıncı (sistol/diyastol) için p değerinin 0,81/0,32 olduğu ve anlamlı farklılık olmadığı saptandı (Tablo 3.3).

3.3. İntraoperatif Dönem Bulgular

Vital bulguların ölçümü sonrası vakalar benzodiazepin türevi medikasyon uygulanmadan anestezi doktoru tarafından uyutuldu. Çalışmaya dahil edilen 75 vakanın ameliyat süresi ortalama değerinin $137,8 \pm 43$ dk olduğu; Grup 1'deki vakaların ameliyat süresinin ortalama $136,6 \pm 46,2$ dk; Grup 2'deki vakaların ameliyat süresi ortalama $144,96 \pm 41,64$ dk; Grup 3'teki

vakaların ameliyat süresi ortalama $132,04 \pm 41,69$ dk olduğu saptandı. Ameliyat süresi verilerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p değeri 0,56) (Tablo 3.3).

Alprazolam verilen vakalara (Grup 1 ve 2) ameliyata başlamadan ne kadar süre önce alprazolam verildiğine bakıldı. Alprazolam'ın Grup 1'de yer alan vakalara ameliyattan ortalama $259,8 \pm 91,5$ dk önce uygulandığı, Grup 2'deki vakalara ameliyattan ortalama $241,2 \pm 82,7$ dk önce uygulandığı saptandı. Yapılan istatistiksel çalışmada gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p değeri 0,45).

Tablo 3.3. Gruplara göre preoperatif ve intraoperatif dönem bulgular

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Vücut Sıcaklığı (°C) (±SS)	$36,24 \pm 0,44$	$36,24 \pm 0,44$	$36,08 \pm 0,28$
Nabız (atım/dk) (±SS)	$74,52 \pm 12,25$	$71,52 \pm 12,86$	$76,64 \pm 15,46$
Sistolik Kan Basıncı (mm/hg) (±SS)	$126,64 \pm 17,23$	$123,68 \pm 20,85$	$126,96 \pm 21,09$
Diastolik Kan Basıncı (mm/hg) (±SS)	$71,96 \pm 7,31$	$71,28 \pm 11,09$	$75,32 \pm 11,25$
Ameliyat Süresi (dk) (±SS)	$136,6 \pm 46,2$	$144,96 \pm 41,64$	$132,04 \pm 41,69$
Çıkarılan taraf böbrek oranı (Sağ/Sol)	2/3	1/4	2/3
Gruplar arası yapılan istatistiksel çalışma sonucu vücut sıcaklığı p=0.25, nabız p=0.41, TA sistol p=0.81, TA diastol p=0.32, ameliyat süresi p=0.56			

3.4. Postoperatif Dönem Bulguları

Postoperatif dönemde, vakaların ameliyathane içinde yer alan hasta derleme odasında ne kadar süre kaldığı ve bu süre içerisinde uygulanan ilaçlar, analjezik uygulanmadan önceki vital bulguları, RSS, VAS ve NAS skorları, ameliyat bitiminden kaç dakika sonra analjezik uygulandığı, standart analjezik protokolü dışında uygulanan ek doz analjezik ilacın içeriği (tramadol, parasetamol) ve eğer uygulandıysa ilk analjezik uygulandıktan kaç dakika sonra uygulandığı, postoperatif dönemde komplikasyon durumu verileri retrospektif olarak incelendi. Bu verilere göre çalışmaya alınan 75 vakanın ameliyathane derleme odasında kalış süresinin ortalama $18,2 \pm 7,8$ dk olduğu saptandı. Grup 1'deki vakaların ameliyathane derleme odasında kalış süresinin ortalama $17,5 \pm$

6,9 dk; Grup 2'deki vakaların ameliyathane derleme odasındaki kalış süresinin ortalama $18,2 \pm 9,3$ dk; Grup 3'teki vakaların ameliyathane derleme odasındaki kalış süresinin ortalama $18,8 \pm 7,1$ dk olduğu saptandı. Bu verilerin istatistiksel analizinde hasta derleme odasında kalış süresi p değerinin 0,84 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Çalışmaya dahil edilen 75 vakanın analjezik uygulanmadan önce yapılan vital ölçümlerinde vücut sıcaklığının ortalama $35,9 \pm 1,2$ °C, nabzın ortalama $80,5 \pm 14,0$ atım/dk, kan basıncının ortalama (sistol/diyastol) $136 \pm 20,0/77,8 \pm 14,4$ mm/Hg olduğu saptandı. Grup 1'de yer alan vakaların vücut sıcaklığının ortalama $36 \pm 0,3$ °C, nabzın ortalama $77,8 \pm 13,5$ atım/dk, kan basıncının ortalama (sistol/diyastol) $138,1 \pm 16,1/76,8 \pm 14,7$ mm/Hg olduğu; Grup 2'de yer alan vakaların vücut sıcaklığının ortalama $36 \pm 0,3$ °C, nabzın ortalama $85,1 \pm 15,3$ atım/dk, kan basıncının ortalama (sistol/diyastol) $137,2 \pm 18,9/79,9 \pm 11,6$ mm/Hg; Grup 3'te yer alan vakaların vücut sıcaklığının ortalama $35,6 \pm 2,0$ °C, nabzın ortalama $78,5 \pm 12,4$ atım/dk, kan basıncının ortalama (sistol/diyastol) $132,8 \pm 24,5/76,7 \pm 16,9$ mm/Hg olduğu saptandı. Vital bulgular verilerine göre gruplar arasında yapılan istatistiksel çalışmada, vücut sıcaklığı için p değerinin 0,51; nabız için p değerinin 0,13; kan basıncı (sistol/diyastol) için p değerinin 0,61/0,67 olduğu ve anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

RSS skorunun Grup 1'de $2,1 \pm 1$; Grup 2'de $2,2 \pm 0,9$; Grup 3'te $2 \pm 0,7$ olduğu; VAS skorunun Grup 1'de $4,8 \pm 0,7$; Grup 2'de $4,4 \pm 0,8$; Grup 3'te $4,8 \pm 1$ olduğu; NAS skorunun Grup 1'de $7,7 \pm 1,3$; Grup 2'de $7,4 \pm 1,3$; Grup 3'te $7,8 \pm 1,7$ olduğu saptandı.

Yetmiş beş vakanın verileri incelendiğinde postoperatif dönem ilk kez uygulanan analjeziklerin ameliyattan ortalama $79,1 \pm 87,7$ dk sonra uygulandığı saptandı. Postoperatif dönem ilk kez uygulanan analjeziklerin Grup 1'de ameliyattan ortalama $63,3 \pm 21$ dk; Grup 2'de ameliyattan ortalama $96,7 \pm 145,2$ dk; Grup 3'te ameliyattan ortalama $77,4 \pm 40,2$ dk sonra uygulandığı saptandı. Postoperatif dönem ilk kez uygulanan analjeziğin süresi için yapılan istatistiksel çalışmada gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p değeri 0,40).

Ek doz analjezik uygulanan vakalar retrospektif olarak incelendi ve 75 vakanın 25'ine ek doz analjezik uygulandığı saptandı. Uygulanan ek doz

analjeziklerin 16 tanesinin tramadol, 9 tanesinin parasetamol olduğu ve ameliyattan ortalama $471,6 \pm 102,9$ dk sonra uygulandığı saptandı. Yapılan retrospektif veri değerlendirmesine göre Grup 1’de yer alan vakaların 7’sine ek doz analjezik uygulandığı: bunların 5’ine tramadol, 2’sine parasetamol verildiği saptandı. Grup 2’de yer alan vakaların, 7’sine ek doz analjezik uygulandığı: bunların 3’üne tramadol, 4’üne parasetamol verildiği saptandı. Grup 3’te yer alan vakaların 11’ine ek doz analjezik uygulandığı: bunların 8’ine tramadol, 3’üne parasetamol verildiği saptandı. Grup 1’de yer alan vakalara ek doz analjeziğin $482,8 \pm 77,1$ dk; Grup 2’de yer alan vakalara ek doz analjeziğin $467,1 \pm 122,3$ dk; Grup 3’te yer alan vakalara ek doz analjeziğin $460,9 \pm 111,4$ dk sonra uygulandığı saptandı. Ek doz analjezik uygulanması verilerine göre gruplar arasında yapılan istatistiksel çalışmada, p değerinin 0,389 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Ek doz analjezik uygulama süresi verilerine göre gruplar arasında yapılan istatistiksel çalışmada, p değerinin 0,82 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Postoperatif dönem bulguları tablo 3.4’te şematize edildi.

Tablo 3.4. Gruplara göre postoperatif dönem bulgular

		Tüm Vakalar	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Vücut Sıcaklığı (°C) (±SS)		35.9 ± 1.2	36 ± 0.3	36 ± 0.3	35.6 ± 2
Nabız (atım/dk) (±SS)		80.5 ± 14	77.8 ± 13.5	85.1 ± 15.3	78.5 ± 12.4
Sistolik Kan Basıncı (mm/hg) (±SS)		136 ± 20	138.1 ± 16.1	137.2 ± 18.9	132.8 ± 24.5
Diastolik Kan Basıncı (mm/hg) (±SS)		77.8 ± 14.4	76.8 ± 14.7	79.9 ± 11.6	76.7 ± 16.9
RSS VAS NAS			2.1 ± 1 4.8 ± 0.7 7.7 ± 1.3	2.2 ± 0.9 4.4 ± 0.8 7.4 ± 1.3	2 ± 0.7 4.8 ± 1 7.8 ± 1.7
Derleme odasında kalış süresi (dk) (±SS)		18.2 ± 7.8	17.5 ± 6.9	18.2 ± 9.3	18.8 ± 7.1
İlk analjezik kaçınıcı dk (±SS)		79.1 ± 87.7	63.3 ± 21	96.7 ± 145.2	77.4 ± 40.2
Ek doz analjezik uygulanan hasta sayısı	<i>Tramadol Parasetamol</i>	16 9	5 2	3 4	8 3
Ek doz analjezik kaçınıcı dk (±SS)		471.6 ± 102.9	482.8 ± 77.1	467.1 ± 122.3	460.9 ± 111.4
Gruplar arası istatistiksel karşılaştırma; vital bulgular (VS, nabız, TA sistol, TA diastol) için sırasıyla p=0.51, p=0.13, p=0.61, p=0.67, ilk analjezik uygulanma süresi p=0.40, ek doz analjezik uygulama p=0.389, ek doz analjezik uygulama süresi p=0.82					

4. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

Laparoskopik donör nefrektomi insanda ilk olarak 1995 yılında Ratner ve ark (2) tarafından uygulanmıştır. Laparoskopik donör nefrektomi, tamamen sağlıklı bireylerde tedavi edici veya faydalı etkisi olmayan ameliyat yöntemidir (33). Laparoskopik donör nefrektomi ameliyatı ile hastaların hastanede kalış süresi, ameliyat sonrası ağrı ve yara izi, insizyonel herni ve adezyon oranının daha az olduğu görülmüş, günlük aktivite ve işe dönüş süresi azalmış ve daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilmiştir (3,34). Canlı verici donör nefrektomi yöntemi ile kadavra verici böbrek nakli yapılan hastalara göre sıcak ve soğuk iskemi sürelerinin daha kısa olması sayesinde daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (3-5). Laparoskopik donör nefrektominin geleneksel donör nefrektomiye göre başlıca dezavantajları ameliyat süresi, öğrenme eğrisi süresi ve sıcak iskemi süresinin daha uzun olmasıdır (6.7).

Nicholson ve ark. (35) donör nefrektomi yapılan hastaları, fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, mental sağlık, zindelik, genel sağlık, ağrı, fiziksel sorunlara veya emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıklarının değerlendirildiği 8 maddelik kısa form 36 (KF 36) ile değerlendirmiş ve buna göre laparoskopik ve açık nefrektomi gruplarında ameliyattan 6 hafta sonra KF 36 fiziksel bileşen skorunda önemli ölçüde azalma olduğu ve bu dönem içerisinde başlangıç değerlerine dönüş olmadığını saptamıştır. Ruhsal bileşen puanının 6 haftadan sonra açık donör nefrektomi grubunda önemli ölçüde azaldığı; ancak laparoskopik grupta anlamlı olarak azalmadığı ve başlangıç değerlerine döndüğü gösterilmiştir. Ratner ve ark. (36) tarafından 1997 yılında yayınlanmış bir makaleye göre laparoskopik ameliyat tekniği olmasaydı canlı böbrek donörlerinin %40'ının bağışta bulunmayacakları ve açık cerrahiyi kabul etmeyecekleri bildirmiştir.

Plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada 1,5 mg alprazolamın kan basıncı ve serum kortizol seviyesi üzerine etkisi incelenmiş ve sonuç olarak alprazolam uygulanan kişilerin kan basıncında ve serum kortizol seviyesinde düşme olduğu saptanmış; muhtemel etki mekanizması olarak, kan basıncının düzenlenmesinde etkisi olan hipotalamus ve vazomotor alanlarda, kortizol salınımında rolü olan nöroadrenerjik sistemde benzodiazepin reseptörlerinin bulunması olduğu

gösterilmiştir (37). Bizim çalışmamızın verilerine göre, Grup 1'deki vakaların preoperatif ve postoperatif sistolik kan basıncı ortalama değerlerinin sırasıyla 126,6 ve 138,1 mm/Hg (ortalama değişim -11,52) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p değeri 0.007). Grup 1'deki vakaların preoperatif ve postoperatif diyastolik kan basıncı ortalama değerlerinin sırasıyla 71,9 ve 76,8 mm/Hg (ortalama değişim -4,92) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (p değeri 0,131). Grup 2'deki vakaların preoperatif ve postoperatif sistolik kan basıncı ortalama değerlerinin sırasıyla 123,6 ve 137,2 mm/Hg (ortalama değişim -13,56) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p değeri 0,017). Grup 2'deki vakaların preoperatif ve postoperatif diyastolik kan basıncı ortalama değerlerinin sırasıyla 71,2 ve 79,9 mm/Hg (ortalama değişim -8,68) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p değeri 0,014). Grup 3'teki vakaların preoperatif ve postoperatif sistolik kan basıncı ortalama değerlerinin sırasıyla 126,9 ve 132,8 mm/Hg (ortalama değişim -5,88) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (p değeri 0,325). Grup 3'teki vakaların preoperatif ve postoperatif diyastolik kan basıncı ortalama değerlerinin sırasıyla 75,3 ve 76,7 mm/Hg (ortalama değişim -1,4) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (p değeri 0,131). Çalışmamızda, bu çalışma ile benzer şekilde, alprazolam uygulanan Grup 1 ve Grup 2'deki vakalarda sistolik kan basıncında ortalama değişiminin Grup 3'teki vakalara göre daha fazla olduğu Grup 1 ve Grup 2'de yer alan vakalarda sistolik kan basıncı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildiği saptandı.

Acil servise yüksek kan basıncı şikayeti ile başvuran hastalarda yapılan bir diğer çalışmada alprazolam ve kaptoprilin kan basıncı ve anksiyete skoru üzerine etkisi karşılaştırılmış ve her iki ilacın da kan basıncını eşit seviyede düşürdüğü raporlanmıştır (38). Bu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak hastaların %96,2'sinde anksiyete skorunun yüksek olduğu saptanmış ve 0,5 mg alprazolam uygulanan hastalarda anksiyetenin azalmasıyla birlikte kan basıncının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür. Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde, Grup 1 ve Grup 2'deki vakalarda sistolik kan basıncında hem istatistiksel olarak anlamlı farklılık hem de sayısal olarak farklılık olduğu görülmüştür. Ayrıca

Grup 2' deki vakalarda diyastolik kan basıncında istatistiksel ve sayısal olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür.

Altmış dört kesit multidetektör bilgisayarlı tomografi çekilmeden önce uygulanan alprazolamın kalp hızı değişkenliği üzerine etkisinin değerlendirildiği kontrollü bir çalışmada, işlemden 30-45 dakika önce 0,5 mg alprazolam uygulanan hastalarda işlem boyunca kalp hızı değişiminin daha az olduğu ve işlem sonu elde edilen görüntü kalitesinin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (39). Çalışmamızda vaka verileri incelendiğinde, vakaların kalp hızı değişkenliğine bakılmamakla birlikte preoperatif ve postoperatif dönem kalp hızı verilerinin kayıt altına alındığı görüldü. Buna göre Grup 1 vakalarda preoperatif ve postoperatif dönem kalp hızının sırasıyla ortalama 74,5 ve 77,8 atım/dk (ortalama fark -3,36) olduğu; Grup 2 vakalarda preoperatif ve postoperatif dönem kalp hızının sırasıyla ortalama 71,5 ve 85,1 atım/dk (ortalama fark -13,6) olduğu ve Grup 3 vakalarda preoperatif ve postoperatif dönem kalp hızının sırasıyla ortalama 76,6 ve 78,5 atım/dk (ortalama fark -1,88) olduğu saptandı. Kalp hızı için yapılan istatistiksel karşılaştırmada Grup 1 için p değerinin 0,313; Grup 2 için p değerinin 0,002; Grup 3 için p değerinin 0,654 olduğu saptandı. 1 mg alprazolam uygulanan Grup 2 vakalarında kalp hızında değişimin daha çok olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü.

Literatürde alprazolamın postoperatif ağrı üzerine etkisini ölçen çok az çalışma olmakla beraber, yapılan çalışmalarda ağrı değerlendirmesi için NAS skorunun değerlendirilmediği, yapılan tüm çalışmalarda VAS skoru ile değerlendirme yapıldığı görüldü. Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniği'nde ağrı değerlendirmesinde VAS ve NAS skorları beraber kullanılmaktadır. Çalışmamızda VAS ve NAS skorları vaka verilerinden retrospektif olarak elde edildi ve değerlendirmeye alındı.

Ortodontik işlem sonrası ağrı kontrolünün değerlendirildiği plasebo, ibuprofen ve ibuprofen + alprazolam uygulanan toplam 45 hastanın değerlendirildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre; işlemden altı saat sonraki VAS skorunun, ibuprofen + alprazolam verilen grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı farklı

olduğu bildirilmiştir (40). Osteoartrit nedeniyle total diz artroplastisi ameliyatı yapılmış, ameliyat sonrası dönem diklofenak ve diklofenak + ameliyattan 2 hafta önce uygulanmaya başlanan alprazolam gruplarına ayrılmış 76 hastalık bir çalışmanın sonuçlarına göre; VAS skorunda, alprazolam uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme elde edildiği bildirilmiştir (41). Ayrıca bu çalışmada hastalar Hamilton anksiyete ölçeği ve Beck depresyon ölçeği ile değerlendirilmiş ve sonuç olarak bu tip hastaların preoperatif dönemde benzodiazepin türevi ilaçların uygulanması için gereklilik gösterdiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda bu iki çalışmadan farklı sonuçlar elde edildi. VAS skoru ortalama değerinin Grup 1’de $4,8 \pm 0,76$; Grup 2’de $4,44 \pm 0,87$; Grup 3’te $4,8 \pm 1,04$ olduğu saptandı. VAS skoru için gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmada p değerinin 0,269 olduğu ve gruplar arasında sayısal ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı sonucuna ulaşıldı. Ortalama NAS skorunun Grup 1’de $7,76 \pm 1,33$; Grup 2’de $7,48 \pm 1,33$; Grup 3’te $7,84 \pm 1,72$ olduğu saptandı. NAS skoru için gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmada p değerinin 0,664 olduğu ve gruplar arasında sayısal ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Retrospektif verilere göre NAS skoru ile VAS skorunun birbirleriyle korelasyon gösterdiği saptandı. Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniği’nde RSS skoruna, analjeziklerin uygulanması için hastaların yeterli bilinç düzeyine ulaşip ulaşmadığını belirlemek için bakılmaktadır. RSS düzeyi ≤ 3 olan vakalar, yeterli bilinç düzeyinde kabul edilmekte; VAS ve NAS skorlarının doğruluğu RSS skoru ile teyit edilmekte ve hastalara analjezik uygulanabileceğine karar verilmektedir. Retrospektif veriler incelendiğinde ortalama RSS skorunun Grup 1’de $2,12 \pm 1,09$; Grup 2’de $2,24 \pm 0,93$; Grup 3’te $2,04 \pm 0,73$ olduğu saptandı. RSS skoru için gruplar arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada p değerinin 0,747 olduğu saptandı. Beklediğimiz gibi gruplar arasında sayısal ve istatistiksel olarak farklılık olmadığı sonucuna varıldı. Retrospektif veriler incelendiğinde çalışmamızda yer alan vakaların anksiyete veya depresyon skorlamasına bakılmadığı saptandı. Bunun sebebi, Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniği’nde laparoskopik donör nefrektomi yapılacak olan hasta popülasyonunun,

ruhsal ve bedensel açıdan tamamen sağlıklı bireylerden oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Fernandez ve ark. (42) tarafından yapılan bir çalışmada, çalışma tasarımları farklı olsa da, bizim çalışmamız ile benzer sonuçlar elde edildiği görüldü. Nöropatik, somatik ve karışık tipte ağrı tarifleyen kanser hastalarına 1,5-4 mg/gün alprazolam uygulanmış ve ağrı düzeylerine bakılmıştır. Nöropatik ağrı tarifleyen 19 hastanın 12'sinde ağrının tamamen gerilediği 5'inde ağrının kısmen gerilediği, karışık tipte ağrı tarifleyen 10 hastanın 5'inde ağrının tamamen veya kısmen gerilediği, somatik ağrı tarifleyen hastalarda ise ağrının gerilemediği saptanmıştır.

Yine bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, Joseph ve ark. (43) tarafından abdominal histerektomi yapılacak hastalara preoperatif dönemde gabapentin 600 mg, alprazolam 0,5 mg veya plasebo uygulanmış ve ameliyat sonrası dönem hastaların ağrı ve anksiyete düzeyi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre, diğer gruplarla kıyaslandığında, 0,5 mg alprazolamın anksiyete üzerine belirgin düzeyde etkili olduğu görülmüştür; ancak 600 mg gabapentin veya 0,5 mg alprazolamın narkotik analjezik kullanımını azaltmadığı (uygulanan ortalama morfin miktarı: 600 mg gabapentin grubunda 38,65 mg, 0,5 mg alprazolam grubunda 39,91 mg, plasebo grubunda 44,29 mg) ve ameliyat sonrası ağrı düzeyine etkili olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ağrı kontrolünde kullanılmamıştır. Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniği'nde bu çalışmadan farklı olarak vakalara hasta kontrollü analjezi pompası uygulanmamaktadır. Bunun yerine analjezik ihtiyacı için VAS ve NAS skoru değerlendirmesi yapılmakta ve hasta takiplerinde ağrının devam etmesi veya artması halinde ek doz analjezik protokolü kullanılmaktadır. Retrospektif verilere göre vakaların ağrı düzeyine göre tramadol 100 mg veya parasetamol 500 mg uygulanmasına karar verildiği saptandı. Bu sonuçlara göre çalışmamızda Grup 1'deki vakaların 5'ine tramadol 2'sine parasetamol, Grup 2'deki vakaların 3'üne tramadol 4'üne parasetamol, Grup 3'teki vakaların 8'ine tramadol 3'üne parasetamol uygulandığı saptandı. Gruplar arası yapılan istatistiksel

karşılaştırmada anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p değeri 0,389). Grup 1’de ek doz analjezik uygulanmayan vakalara ameliyattan ortalama $270,06 \pm 106,57$ dk önce alprazolam uygulandığı, ek doz analjezik uygulanan vakalara ise ameliyattan ortalama $233,71 \pm 15,66$ dk önce alprazolam uygulandığı hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p değeri 0,384). Grup 2’de ek doz analjezik uygulanmayan vakalara ameliyattan ortalama $252,22 \pm 80,75$ dk önce alprazolam uygulandığı, ek doz analjezik uygulanan vakalara ise ameliyattan ortalama $213 \pm 87,45$ dk önce alprazolam uygulandığı hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p değeri 0,297).

Miaskovski ve ark. (44) tarafından yapılan bir çalışmanın sonucunda postoperatif dönemde kadınları erkeklere oranla daha az opioid analjezik ihtiyacı duyduğu saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan vakaların verileri retrospektif olarak incelendiğinde ek doz analjezik yapılan 25 vakadan 13 tanesinin kadın, 12 tanesinin erkek cinsiyette olduğu saptandı. Ayrıca ek doz analjezik olarak tramadol tercih edilmiş 16 vakadan 10 tanesinin kadın, 6 tanesinin erkek olduğu saptandı. Retrospektif verilerden cinsiyetler arası ağrı değerlendirmesi için grup içi VAS, NAS ve ilk analjeziğin uygulanma süresine bakıldı. Grup 1’de yer alan erkeklerde VAS skoru ortalama değerinin $4,7 \pm 0,67$; NAS skoru ortalama değerinin $7,3 \pm 1,16$ olduğu ve ameliyattan ortalama $67,8 \pm 22,4$ dk sonra analjezik uygulandığı; kadınlarda VAS skoru ortalama değerinin $4,87 \pm 0,83$; NAS skoru ortalama değerinin $8,07 \pm 1,39$ olduğu ve ameliyattan ortalama $60,4 \pm 20,37$ dk sonra ilk analjeziğin uygulandığı saptandı. Grup 1’de yer alan vakalarda, VAS skoru için cinsiyetler arası yapılan istatistiksel çalışmada p değerinin 0,655; NAS skoru için p değerinin 0,155 olduğu; ilk analjezik uygulanma süresi için p değerinin 0,54 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Grup 2’de yer alan erkeklerde VAS skoru ortalama değerinin $4,57 \pm 0,78$; NAS skoru ortalama değerinin $7,56 \pm 1,45$ olduğu ve ameliyattan ortalama $77,15 \pm 37,65$ dk sonra ilk analjeziğin uygulandığı; kadınlarda VAS skoru ortalama değerinin $4,33 \pm 0,98$; NAS skoru ortalama değerinin $7,5 \pm 1,24$ olduğu ve ameliyattan ortalama $118 \pm 208,69$ dk sonra ilk analjeziğin uygulandığı saptandı. Grup 2’de yer alan vakalarda, VAS skoru için cinsiyetler arası yapılan istatistiksel çalışmada p değerinin 0,507; NAS skoru için p değerinin 0,843 olduğu; ilk

analjezik uygulanma süresi için p değerinin 0,90 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı görüldü. Grup 3'te yer alan erkeklerde VAS skoru ortalama değerinin $4,63 \pm 1,06$; NAS skoru ortalama değerinin $7,38 \pm 2,26$ olduğu ve ameliyattan ortalama $74 \pm 30,56$ dk sonra ilk analjeziğin uygulandığı; kadınlarda VAS skoru ortalama değerinin $4,88 \pm 1,05$; NAS skoru ortalama değerinin $8,06 \pm 1,43$ olduğu ve ameliyattan ortalama $79,06 \pm 44,84$ dk sonra ilk analjeziğin uygulandığı saptandı. Grup 3'te yer alan vakalarda, VAS skoru için cinsiyetler arası yapılan istatistiksel çalışmada p değerinin 0,464; NAS skoru için p değerinin 0,55 olduğu; ilk analjezik uygulanma süresi için p değerinin 0,705 olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığı görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Gruplara göre cinsiyetler arası analjezik uygulanması ve ağrı skorları farkı

		İlk analjezik kaçınıcı dk ($\pm$ SS)	VAS ($\pm$ SS)	NAS ($\pm$ SS)
Kadın	<i>Grup 1</i>	60.4 ± 20.37	4.87 ± 0.83	8.07 ± 1.39
	<i>Grup 2</i>	118 ± 208.69	4.33 ± 0.98	7.5 ± 1.24
	<i>Grup 3</i>	79.06 ± 44.84	4.88 ± 1.05	8.06 ± 1.43
Erkek	<i>Grup 1</i>	67.8 ± 22.4	4.7 ± 0.67	7.3 ± 1.16
	<i>Grup 2</i>	77.15 ± 37.65	4.57 ± 0.78	7.56 ± 1.45
	<i>Grup 3</i>	74 ± 30.56	4.63 ± 1.06	7.38 ± 2.26

Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Kliniği'nde postoperatif dönem ağrı kontrolünde parasetamol ve bir opioid türevi analjezik olan tramadolün kullanılmasının nedeni nefrotoksik etkilerinin olmamasıdır. Steroid olmayan antiinflamatuvar analjezikler nefrotoksik etkileri nedeniyle laparoskopik donör nefrektomi yapılmış hastalarda kliniğimizde kullanılmamaktadır.

Literatürde postoperatif ağrı ile ilgili çok sayıda makale bulunmaktadır; ancak laparoskopik donör nefrektomi yapılan vakaların postoperatif dönem ağrı kontrolü ile ilgili yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamız özgün bir çalışmadır. Ayrıca postoperatif dönemde preoperatif uygulanan alprazolamın ağrı kontrolündeki etkisini ölçen yeterli sayıda çalışma da bulunmamaktadır. Laparoskopik donör nefrektomi tekniğinin yaygın olarak kullanılması sayesinde canlı böbrek bağışçıların sayısında anlamlı düzeyde artış

sağlanmış böylelikle son dönem böbrek yetmezliği tanısı olan hastaların tedavi yöntemi olan böbrek nakillerinin sayısında artış elde edilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda vaka verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile alprazolamın postoperatif dönem ağrı üzerine etkili olmadığını saptadık. Bizim çalışmamızın 2 tane eksiği olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızda uygun kıstasları karşılayan 75 vaka bulunmaktaydı. İstatistiksel incelemelerde standart sapma oranlarımızın yüksek olduğunu saptadık; bu da çalışmaya alınan vaka sayımızın yeterli olmadığını göstermektedir. Ayrıca vakalara ek doz analjeziğin, klinikte görevli hekim veya hemşire tarafından, VAS ve NAS skorlarına bakılmadan uygulanmasına karar verildiği saptandı. Daha çok sayıda vakanın değerlendirildiği, ek doz protokolünde VAS ve NAS skorlarının bakıldığı bir çalışma ile daha doğru sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak laparoskopik donör nefrektomi yapılan vakalarda ağrı kontrolü için farklı ve daha etkili analjezi protokollerinin belirlenmesi veya ağrı kontrolü için preoperatif dönemde daha farklı ilaçların uygulanması gerektiği tarafımızca önerilmektedir. Ayrıca ağrı kontrolünün daha etkin sağlanması ile canlı böbrek bağışçılarının sayısında artış elde edilebileceği ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde aşama kaydedileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu konu hakkında yeni çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

5. ÖZET

Laparoskopik donör nefrektomi ilk olarak 1994 yılında domuzlar üzerinde, 1995 yılında insan üzerinde uygulanmıştır. Canlı verici donör nefrektomi yöntemi sayesinde böbrek alıcılarında mükemmel sonuçlar elde edilmektedir. Alprazolam orta etkili bir benzodiazepin türevidir olup generalize anksiyete, anksiyete ve anksiyete ilişkili depresyonunun, panik bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Amacımız Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Merkezinde yapılmış laparoskopik donör nefrektomi vakalarına adjuvan analjezik olarak farklı dozlarda uygulanan alprazolamın etkinliğini değerlendirmektir.

Ocak 2017 - Kasım 2017 tarihleri arası laparoskopik donör nefrektomi ameliyatı yapılmış 173 vaka retrospektif incelendi. Vakalar 3 ayrı grupta incelendi.

Preoperatif dönem bulgularında gruplar arasında yaş, cinsiyet, vital bulgular incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı (yaş $p=0,367$; cinsiyet $p=0,353$; vücut sıcaklığı $p=0,25$; nabız $p=0,41$; kan basıncı (sistol/diyastol) $p=0,81/0,32$). Vakaların ameliyat süresi ortalama değerinin $137,8 \pm 43$ dk olduğu ve saptandı. VAS skorunun Grup 1'de $4,8 \pm 0,7$; Grup 2'de $4,4 \pm 0,8$; Grup 3'te $4,8 \pm 1$ olduğu; NAS skorunun Grup 1'de $7,7 \pm 1,3$; Grup 2'de $7,4 \pm 1,3$; Grup 3'te $7,8 \pm 1,7$ olduğu saptandı. Postoperatif dönem analjeziklerin ameliyattan ortalama $79,1 \pm 87,7$ dk sonra uygulandığı saptandı. Ek doz analjezik uygulanan vakalar incelendiğinde 75 vakanın 25'ine ek doz analjezik uygulandığı saptandı.

Laparoskopik donör nefrektomi yapılan vakalarda ağrı kontrolü için farklı ve daha etkili analjezi protokollerinin belirlenmesi gerekmektedir. Ağrı kontrolünün daha etkin sağlanması ile canlı böbrek bağışçılarının sayısında artış elde edilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Alprazolam, Adjuvan Analjezik, Laparoskopik Donör Nefrektomi, Postoperatif Ağrı, Böbrek Nakli

6. ABSTRACT

Laparoscopic donor nephrectomy was first performed on pigs in 1994, and then in 1995 on humans. The live donor donor nephrectomy method provides excellent results on live donor kidney recipients. Alprazolam is a moderately effective benzodiazepine derivative; used in the treatment of generalized anxiety, short-term anxiety and anxiety-related depression, panic disorders associated. The aim of our study is to evaluate the effect of different doses of alprazolam as adjuvant analgesic in laparoscopic donor nephrectomy cases which was performed in Akdeniz University Organ Transplant Center.

Between January 2017 and November 2017, 173 cases underwent laparoscopic donor nephrectomy at the Akdeniz University Organ Transplant Clinic, were retrospectively reviewed. The cases were evaluated in three different groups.

Age, gender, vital signs were examined in preoperative period and there were found to be no significant differences (age $p=0,367$; gender $p=0,353$; temp. $p=0,25$; pulse $p=0,41$; BP (systole/diastole) $p=0,81/0,32$). Average value of the operation time was 137.8 ± 43 min. VPS score was 4.8 ± 0.7 in Group 1; 4.4 ± 0.8 in Group 2; Group 3 had $4,8 \pm 1$; the NPS score was 7.7 ± 1.3 in Group 1; 7.4 ± 1.3 in Group 2; In group 3, it was found to be $7,8 \pm 1,7$. Administration of the analgesics for the first time average value was 79.1 ± 87.7 min. It was determined that 25 of the 75 cases were given additional doses of analgesics.

In patients undergoing laparoscopic donor nephrectomy it is necessary to determine more effective and different analgesia protocols for pain control. It is also believed that a more efficient provision of pain control may result in an increase in the number of living kidney donors.

Keywords: Alprazolam, Adjuvant Analgesics, Laparoscopic Donor Nephrectomy, Postoperative Pain, Kidney Transplantation

7. KAYNAKLAR

1. Gill IS, Carbone JM, Clayman RV, Fadden PA, Stone MA, Lucas BA, McRoberts JW. Laparoscopic Live-Donor Nephrectomy. *Journal of Endourology*, Volume 8, Number 2, 1994.
2. Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, Cigarroa FG, Kaufman HS, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Transplantation*. 1995 Nov 15;60(9):1047-9.
3. Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD006124. doi: 10.1002/14651858.CD006124.pub2.
4. Mehrabi A, Fonouni H, Golriz M, Schmied B, Tahmasbirad M, Weitz J. et al. Living-donor kidney transplantation. *Chirurg*. 2010 Sep;81(9):794, 796-800, 802-3. doi: 10.1007/s00104-009-1873-y.
5. Ungbhakorn P, Kongchareonsombat W, Leenanupan C, Kijvikai K, Wisetsingh W, Patcharatrakul S. et al. Comparative outcomes of open nephrectomy, hand-assisted laparoscopic nephrectomy, and full laparoscopic nephrectomy for living donors. *Transplant Proc*. 2012 Jan;44(1):22-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.12.026.
6. Jacobs SC, Cho E, Foster C, Liao P, Bartlett ST. Laparoscopic donor nephrectomy: the University of Maryland 6-year experience. *J Urol*. 2004 Jan;171(1):47-51.
7. Mehrabi A, Wiesel M, Zeier M, Kashfi A, Schemmer P, Kraus T. et al. Results of renal transplantation using kidneys harvested from living donors at the University of Heidelberg. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jul;19 Suppl 4:iv48-54.
8. Chin EH, Hazzan D, Herron DM, Gaetano JN, Ames SA, Bromberg JS. et al. Laparoscopic donor nephrectomy: intraoperative safety, immediate morbidity, and delayed complications with 500 cases. *Surg Endosc*. 2007 Apr;21(4):521-6. Epub 2006 Dec 16.
9. Fabrizio MD, Ratner LE, Montgomery RA, Kavoussi LR. Laparoscopic live donor nephrectomy. *Urol Clin North Am*. 1999 Feb;26(1):247-56, xi.
10. Cascade E, Kalali AH. Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008 Sep;5(9):21-22.
11. Fox C, Liu H, Kaye AD. Antianxiety agents. In: Manchikanti L, Trescot AM, Christo PJ, et al, eds. *Clinical Aspects of Pain Medicine and Interventional Pain Management: A Comprehensive Review*. Paducah, KY: ASIP Publishing; 2011:543-552.

12. Kelly MD, Smith A, Banks G, Wingrove P, Whiting PW, Atack J, et al. Role of the histidine residue at position 105 in the human alpha 5 containing GABA(A) receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands. *Br J Pharmacol*. 2002 Jan;135(1):248-56.
13. Sieghart W. Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update. *J Psychiatry Neurosci*. 1994 Jan;19(1):24-9.
14. Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brünig I, Benson JA, Fritschy JM, et al. Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Nature*. 1999 Oct 21;401(6755):796-800.
15. Kaufmann WA, Humpel C, Alheid GF, Marksteiner J. Compartmentation of alpha 1 and alpha 2 GABA(A) receptor subunits within rat extended amygdala: implications for benzodiazepine action. *Brain Res*. 2003 Feb 21;964(1):91-9.
16. Crestani F, Low K, Keist R, Mandelli M, Mohler H, Rudolph U. Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam. *Mol Pharmacol*. 2001 Mar;59(3):442-5.
17. Mattila-Evenden M, Bergman U, Franck J. A study of benzodiazepine users claiming drug-induced psychiatric morbidity. *Nord J Psychiatry*. 2001;55(4):271-8.
18. Wellngford DM, Colvin C, Cohon MS. Pharmacokinetic profile for alprazolam (Xanax) tablets. Unpublished study on file at The Upjohn Company, Kalamazoo, MI; 1981 Oct.
19. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Moschitto LJ, Smith RB, Shader RI. Alprazolam kinetics in the elderly. Relation to antipyrine disposition. *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Mar;40(3):287-90.
20. Eberts FS, Philopoulos Y, Reineke LM, Vlieg RW. Disposition of 14C-alprazolam, a new anxiolytic-antidepressant in man. *Pharmacologist*. 1980;22:279.
21. Evans RL. Alprazolam (Xanax, The Upjohn Company). *Drug Intell Clin Pharm*. 1981 Sep;15(9):633-8.
22. Greenblatt DJ, Wright CE. Clinical pharmacokinetics of alprazolam. *Clin Pharmacokinet*. 1993 Jun;24(6):453-71.
23. Gall M, Kamdar BV, Collins RJ. Pharmacology of some metabolites of triazolam, alprazolam, and diazepam prepared by a simple, one-step oxidation of benzodiazepines. *J Med Chem*. 1978 Dec;21(12):1290-4.

24. XANAX® alprazolam tablets, USP, Pharmacia and Upjohn Company LLC, LAB 0825-1.0 December 2016, Revised: 1/2017.

25. Petty F, Trivedi MH, Fulton M, Rush AJ. Benzodiazepines as antidepressants: Does GABA play a role in depression? *Biol Psychiatry*. 1995 Nov 1;38(9):578-91.

26. Srisurapanont M, Boonyanaruthee V. Alprazolam and standard antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of the antidepressant effect. *J Med Assoc Thai*. 1997 Mar;80(3):183-8.

27. Diegoli MS, da Fonseca AM, Diegoli CA, Pinotti JA. A double-blind trial of four medications to treat severe premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998 Jul;62(1):63-7.

28. Harrison WM, Endicott J, Nee J. Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Mar;47(3):270-5.

29. Smith S, Rinehart JS, Ruddock VE, Schiff I. Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover clinical trial. *Obstet Gynecol*. 1987 Jul;70(1):37-43.

30. Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Aug;119(8):842-5.

31. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1991 May;34(5):552-60.

32. Ait-Daoud N, Hamby AS, Sharma S, Blevins D. A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal. *J Addict Med*. 2018 Jan/Feb;12(1):4-10. doi: 10.1097/ADM.0000000000000350.

33. Liu N, Wazir R, Wang J, Wang KJ. Maximizing the donor pool: left versus right laparoscopic live donor nephrectomy--systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2014 Aug;46(8):1511-9. doi: 10.1007/s11255-014-0671-8. Epub 2014 Mar 5.

34. Bettschart V, Boubaker A, Martinet O, Golshayan D, Wauters JP, Mosimann F. Laparoscopic right nephrectomy for live kidney donation: functional results. *Transpl Int*. 2003 Jun;16(6):419-24. Epub 2003 Mar 26.

35. Nicholson ML, Elwell R, Kaushik M, Bagul A, Hosgood SA. Health-related quality of life after living donor nephrectomy: a randomized controlled trial of laparoscopic versus open nephrectomy. *Transplantation*. 2011 Feb 27;91(4):457-61. doi: 10.1097/TP.0b013e318204bdf7.

36. Ratner LE, Kavoussi LR, Schulam PG, Bender JS, Magnuson TH, Montgomery R. Comparison of laparoscopic live donor nephrectomy versus the standard open approach. *Transplant Proc.* 1997 Feb-Mar;29(1-2):138-9.
37. Charney DS, Breier A, Jatlow PI, Heninger GR. Behavioral, biochemical, and blood pressure responses to alprazolam in healthy subjects: interactions with yohimbine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;88(2):133-40.
38. Yilmaz S, Pekdemir M, Tural U, Uygun M. Comparison of alprazolam versus captopril in high blood pressure: a randomized controlled trial. *Blood Press.* 2011 Aug;20(4):239-43. doi: 10.3109/08037051.2011.553934. Epub 2011 Feb 3.
39. Cubuk R, Tasali N, Yilmazer S, Gokalp P, Celik L, Dagdeviren B, et al. Effect of an oral anxiolytic medication and heart rate variability on image quality of 64-slice MDCT coronary angiography. *Radiol Med.* 2011 Feb;116(1):47-55. doi: 10.1007/s11547-010-0581-5. Epub 2010 Sep 17.
40. Baradaran M, Hamidi MR, Moghimi Firoozabad MR, Kazemi S, Ashrafpour M, Moghadamnia AA. Alprazolam role in the analgesic effect of ibuprofen on postendodontic pain. *Caspian J Intern Med.* 2014 Fall;5(4):196-201.
41. Yılmaz B, Kömür B, Aktaş E, Sonnur Yılmaz F, Çopuroğlu C, Özcan M, et al. Impact of Alprazolam on Comorbid Pain and Knee Functions in Total Knee Arthroplasty Patients Diagnosed with Anxiety and Depression. *Open Orthop J.* 2015 Nov 23;9:530-5. doi: 10.2174/1874325001509010530. eCollection 2015.
42. Fernandez F, Adams F, Holmes VF. Analgesic effect of alprazolam in patients with chronic, oronic pain of malignant origin. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:167-169.
43. Joseph TT, Krishna HM, Kamath S. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: Effect on pre-operative anxiety, post-operative pain and morphine consumption. *Indian J Anaesth.* 2014 Nov-Dec;58(6):693-9. doi: 10.4103/0019-5049.147134.
44. Miaskowski C, Gear RW, Levine JD. Sex-related differences in analgesic responses. In: Fillingim RB, ed. *Sex, Gender, and Pain*. Seattle, WA: IASP Press, 2000; 209–30

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı.

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2018

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Yrd.Doç.Dr.Muhtin YAPRAK
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Preoperatif Adjuvan Analjezik Olarak Uygulanan Alprazolam'ın Laparoskopik Donör Nefrektomi Yapılan Hastalarda Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 207	Tarih: 14.03.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Yrd.Doç.Dr.M.Leyla ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Selahattin KUMRU
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Oğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr.Banu NUR
Üye (İzinli)

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Prof.Dr.Bülent KARSLI
Üye

Doç.Dr.Gülşen Özge BAYSAL
Üye

Yrd.Doç.Dr. Mehmet TÜRKAY
Üye

Turgut ALTUN
Üye

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr.Veli YAZISIZ
Üye

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)