



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**LAPARASKOPİK KOLESİSTEKTOMİ AMELİYATLARINDA
FARKLI GENEL ANESTEZİ UYGULAMALARININ
POSTOPERATİF AĞRI VE BULANTI-KUSMA ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Süheyla DUMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**LAPARASKOPİK KOLESİSTEKTOMİ AMELİYATLARINDA
FARKLI GENEL ANESTEZİ UYGULAMALARININ
POSTOPERATİF AĞRI VE BULANTI-KUSMA ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Süheyla DUMAN

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. Hale YARKAN UYSAL**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim başta Prof. Dr. Hülya Başar olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tezimin her aşamasında yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Hale Yarkan Uysal'a,

Uzunca bir süreyi beraber geçirip beraber öğrendiğimiz asistan arkadaşlarıma; Ameliyathane, Yoğun Bakım Ünitesi ve Algoloji Kliniği'nde görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma;

Hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemin mimarı annem, babam ve kardeşlerime,

Sadece tez sürecinde değil her zaman ve her yerde yanımda olan ev arkadaşım Aysel Gezer'e,

Mutluluk kaynağım, yeğenlerim Ertuğrul Duman ve Eslem Nisa Pala'ya teşekkür ederim.

Dr. Süheyla DUMAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ASA	: Amerikan Anestezi Topluluğu
ASTSS	: Anestezi Sonrası Taburculuk Skorlama Sistemi
BİS	: Bispektral İndex
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CGRP	: Kalsitonin Genine Bağlı Nöropeptid
CO₂	: Karbondioksit
DAB	: Diastolik Arter Basıncı
DKS	: Dorsal Kord Stimülasyonu
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiografi
EOS	: Endojen Opioid Sistemi
ERAS	: Enhanced Recovery After Surgery
EtCO₂	: End-Tidal Karbondioksit
FEV	: Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GH	: Büyüme Hormonu
HKA (PCA)	: Hasta Kontrollü Analjezi
IL-2	: İnterlökin 2
IM	: İntramusküler
IV	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
KTZ	: Kemoreseptör Trigger Zon
MAK	: Minimum Alveolar Konsantrasyon
MPQ	: Mc Gill Ağrı Anketi
NGF	: Beyin Kökenli Sinir Büyüme Faktörü
NMDA	: N- Metil-D-Aspartat
NRS	: Sayısal Derecelendirme Skalası

NSAİİ	: Non Steroid Antiinflatuar İlaç
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
ÖİH	: Opioid ile İndüklenen Hiperaljezi
POBK	: Postoperatif Bulantı Kusma
RSS	: Ramsey Sedasyon Skalası
SF-MPQ	: Mc Gill Pain Questioner 'ın kısa formu
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SpO₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
SPSS	: Statistic Package for Social Sciences
TENS	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TİVA	: Total İntravenöz Anestezi
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TV	: Tidal Volüm
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VAS	: Vizüel Analog Skala
VC	: Vital Kapasite
μ	: Mü Reseptörü
δ	: Delta Reseptör
κ	: Kappa Reseptör
5- HT3	: 5-hidroksitriptamin Tip-3

TABLÖLER LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Başlama Süresine Göre Ağrı Sınıflaması	5
Tablo 2: Opioid Reseptörlerinin Sınıflandırılması	12
Tablo 3: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası	32
Tablo 4: Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi	33
Tablo 5: Bulantı-Kusma Skoru	34
Tablo 6: Anestezi Sonrası Taburculuk Skorlama Sistemi	35
Tablo 7: Demografik Özellikler, ASA Skoru ve Operasyon Süresi	37
Tablo 8: Postoperatif İstirahat Sırasındaki VAS Değerleri	43
Tablo 9: Postoperatif Öksürük Esnasındaki VAS Değerleri	44
Tablo 10: Postoperatif Bulantı-Kusma Oranları	44
Tablo 11: Postoperatif Omuz Ağrısı	45
Tablo 12: Postoperatif İlaç Dozları Ve İlk Yapılma Süreleri	45
Tablo 13: Derlenmeden Çıkış, İlk İdrar ve Gaz/Gaita Çıkışı, ASTSS İçin Uygun Olduğu Süre	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: VAS Skoru.....	31
Şekil 2: İntraoperatif Gruplar Arasındaki KAH Değişiklikleri.	38
Şekil 3: İntraoperatif Gruplar Arasındaki SAB Değişiklikleri.	39
Şekil 4: İntraoperatif Gruplar Arasındaki DAB Değişiklikleri.....	40
Şekil 5: İntraoperatif Gruplar Arasındaki OAB Değişiklikleri.....	41
Şekil 6: Postoperatif Sedasyon Düzeyleri.....	42
Şekil 7: Postoperatif İstirahat Sırasındaki VAS Değerleri.....	42
Şekil 8: Postoperatif Öksürük Esnasındaki VAS Değerleri.....	43

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda uygulanan opioidli ve opioidsiz genel anestezi yöntemlerinin postoperatif ağrı şiddeti, analjezik tüketimi ve bulantı-kusma üzerine olan etkilerini karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurumu (TUEK) onayı sonrası hasta popülasyonu, opioidli ve opioidsiz genel anestezi yöntemleri uygulanarak elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu olan hastalar olarak belirlendi. Prospektif gözlemsel tek kör olarak planlanmış olan çalışmada ASA 1-2 risk grubu ve 18-65 yaş arası 46 hasta çalışmaya dahil edildi. İntraoperatif dönemde düşük doz ketamin infüzyonu uygulanmış hastalar Grup K, remifentanil infüzyonu uygulanmış hastalar Grup R olarak tanımlandı. Çalışmamızda yukarıda belirtilen iki farklı anestezi yöntemiyle laparoskopik kolesistektomi ameliyatı olup derlenme odasına alınan hastaların sedasyon düzeyleri kaydedildi. Derlenme odasından çıkış süresi kaydedildikten sonra hastalar kliniğe gönderildi. Hastaların postoperatif dönemde istirahat ve öksürük esnasındaki VAS skorları, omuz ağrısı, bulantı-kusma skorları ve sedasyon skorları derlenme odasında ve postoperatif 2., 4., 6., 12. ve 24. saatte değerlendirildi. VAS>3 olduğunda hastalara ek analjezi uygulandı. Hastaların ilk analjezik gereksinim zamanı, 24. saatin sonunda uygulanan total analjezik miktarı ve taburculuk öncesi hastaların memnuniyet düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Sonuçların analizinde her iki grubun demografik verileri benzerdi. Cerrahi süresi Grup K'da Grup R ile karşılaştırıldığında daha uzundu ($76,86 \pm 26,44$ vs $53,04 \pm 15,20$) ($p=0,01$). Derlenme odasına geliş ve derlenme odasından çıkışta Grup K'daki hastaların sedasyon skorlarının Grup R'ye göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). Postoperatif istirahattaki VAS skorları her iki grupta benzer bulundu. Öksürme sırasındaki VAS skoru ise sadece derlenme odasına gelişte Grup R'de anlamlı olarak yüksekti ($p=0,019$). Grup K'de hastaların %22'sinde, Grup R'de ise %78'inde postoperatif omuz ağrısı gözlemlendi ($p=0,032$). Gruplar arasında postoperatif bulantı-kusma oranları açısından anlamlı bir fark yoktu. Ancak,

postoperatif 24 saatlik dönemde antiemetik ihtiyacı olmayan hasta sayısı Grup K'de daha fazlaydı ($p=0,038$). Gruplar arasında derlenme odasından çıkış süresi, ilk idrar ve ilk gaz/gaita çıkarma süreleri ve taburculuk için uygun oldukları süre açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Grup R'ye göre Grup K'daki hastaların memnuniyet düzeyleri daha yüksekti ($p=0,017$).

Sonuç: Çalışmamızda; laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında düşük doz ketamin infüzyonu kullanılarak uygulanan genel anestezi yönteminin, herhangi bir psikomimetik yan etkiye neden olmadan yeterli postoperatif analjezi sağlayabildiğini ve opioidli genel anestezi yöntemine göre antiemetik ihtiyacı olan hasta sayısını azaltarak postoperatif hasta memnuniyetinin de artmış olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Düşük doz ketamin, laparoskopik kolesistektomi, opioidsiz genel anestezi, postoperatif analjezi, postoperatif bulantı-kusma.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF POSTOPERATIVE PAIN NAUSE AND VOMITING EFFECTS OF DIFFERENT GENEL ANAESTHESIA APPLICATIONS IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY OPERATIONS

Aim: In present study, it was aim to compare postoperative pain intensity, analgesic consumption, nausea and vomiting effects of opioid based and opioid free general anesthesia methods applied in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy.

Materials and Methods: The study was approved by Encyclopedic Training Institution of Health Sciences University, Ankara Education and Research Hospital. Patients who underwent elective laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia with or without opioid were included in the study. Forty six patients aged 18-65 years old and ASA risk group 1-2 were included in this prospective observational study planned as a single blind. Patients who received low-dose ketamine or remifentanil infusion in the intraoperative period were defined as Group K and Group R, respectively. Sedation levels of patients who were taken to recovery room after laparoscopic cholecystectomy with the two different anesthesia methods mentioned above were recorded. Patients were sent to the clinic after their duration of stay in the recovery room was recorded. VAS scores during rest and cough, shoulder pain, nausea and vomiting scores and sedation scores were recorded at postoperative 2nd, 4th, 6th, 12th and 24th hours. Additional analgesia was applied to the patients when VAS> 3. Time of first analgesic requirement, total analgesic amount applied at the end of 24 hours and satisfaction levels of patients before discharge were recorded.

Results: In the analysis of the results, demographic data of both groups were similar. Surgical duration was significantly longer in Group K compared to Group R (76.86 ± 26.44 min vs 53.04 ± 15.20 min - $p=0.01$). The sedation scores of the patients in Group K were higher than those of Group R at the time of entry and exit to the recovery room ($p < 0.01$). Postoperative VAS scores at resting were similar in both groups. VAS scores at cough was significantly higher in Group R at the time of entry

to the recovery room ($p=0.019$). Postoperative shoulder pain was observed in 22% of the patients in Group K and 78% of Group R ($p=0.032$). There was no significant difference in postoperative nausea and vomiting rates between the groups. However, the number of patients who did not require antiemetic treatment in the postoperative 24 hour period was higher in Group K ($p=0.038$). There was no significant difference between the groups in terms of duration of stay in the recovery room, first urine and gas/gaita extraction times, and time to discharge ($p>0.05$). Patients in Group K were more satisfied compared with Group R ($p = 0.017$). Satisfaction levels at discharge were higher in the Group K ($p = 0.017$).

Conclusion: In our study, it has been determined that general anesthesia using low dose ketamine infusion for laparoscopic cholecystectomy operation can provide adequate postoperative analgesia without causing any psychomimetic side effects and improves postoperative patient satisfaction by reducing the number of patients who need antiemetic compared with opioid based general anesthesia.

Keywords: Laparoscopic cholecystectomy, low dose ketamine, opioid free anaesthesia, postoperative analgesia, postoperative nausea-vomiting.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde laparoskopik kolesistektomi sonrasında pek çok hasta kontrol edilememiş ağrıdan yakınmaktadır. Bu hastalarda etkin bir postoperatif analjezi sağlanamaması iyileşme sürecini olumsuz etkilemekle birlikte taburculuk süresini de uzatmaktadır.

Laparoskopik kolesistektomi sonrasında oluşan bu kompleks tipteki ağrıya, intraoperatif yaygın olarak kullanılan opioidlerin katkısı postoperatif dönemde hiperaljezi oluşması ve opioid analjezik ihtiyacının artması şeklinde olmaktadır (1,2). İlave olarak, perioperatif opioid kullanımı, uzamış sedasyon, bulantı-kusma, ileus ve idrar retansiyonu gibi yan etkilere neden olmaktadır (3). Bu yan etkiler mobilizasyonu geciktirerek buna bağlı başka problemlere yol açabilmekte ve hastaların taburculuğu gecikebilmektedir (4, 5). Bu da artmış morbidite ve maliyet olarak karşımıza çıkmaktadır.

Opioidlerin pek çok olumlu özelliklerinin yanında immün sistem üzerine olan baskılanma etkisi nedeniyle, özellikle diyabetik hastalarda yara iyileşmesi gecikebilir (6). Yine araştırmalar göstermektedir ki laparoskopik kolesistektomi sonrasında postoperatif ağrıya yaklaşımın multimodal ve opioidsiz olması postoperatif iyileşmeyi hızlandırmaktadır (6).

Opioidsiz genel anestezi çalışmalarında, opioid alternatifi olarak deksmedetomidin, ketamin, lidokain, magnezyum, klonidin ve ketorolak gibi adjuvanlar kullanılmıştır (7).

Ketamin, 1960'lı yıllarda geliştirilmiş çok eski bir anestezi olmakla beraber, N-Metil-D-Aspartat (NMDA) antagonisti özelliğinden dolayı son yıllarda akut ağrı tedavisinde multimodal yaklaşımın bir parçası olarak araştırmacılar tarafından tekrar ilgi odağı haline gelmiştir (8, 9). Ketamin nosiseptif ve inflamatuvar ağrı iletiminde rol oynayan NMDA reseptörlerini bloke ederek bir analjezik gibi görev görmektedir (10).

Bu çalışmada; laparoskopik kolesistektomilerde düşük doz ketamin ile uygulanan opioidsiz genel anestezi yönteminin postoperatif ağrı şiddeti, postoperatif analjezik ihtiyacı ve bulantı-kusmaya olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

AĞRI

Ağrının Tanımı

Ağrı (pain), latince ‘poena’ (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelir. Uluslararası Ağrı Araştırma Derneği Taksonomi Komitesi tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle de ilgili, hoş olmayan emosyonel bir durum ve davranış şeklidir.

Objektif komponentleri olmasına rağmen ağrı her zaman subjektiftir (11). Ağrı ve nosisepsiyon, nörofizyolojide birbirinin yerine kullanılmakla beraber ilişkili fakat aynı olmayan iki kavramdır (12).

Nosisepsiyon, ağrıyı tetikleyen impulsları hazırlayan duyuşal süreçtir. Doku hasarı hakkında bilgi sağlayan özelleşmiş duyu reseptörlerinin (nositör) aktivasyonu sonucu oluşan impulsların, periferden kortekse kadar iletilmesi olayını kapsar. Kısaca ağrı, nosisepsiyonun algılanmasıdır (13).

Nosisepsiyon, dört fizyolojik olayı içermektedir:

- Transdüksiyon: Noksizus stimulusların duyuşal sinir uçlarında elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.
- Transmisyon: Duyuşal sinirler boyunca impulsların iletilmesidir.
- Modülasyon: Çeşitli nöral etkileşimler ile nositif iletimin modifiye edilmesidir.
- Persepsiyon: Dönüşüm, iletim ve modülasyonun, kişinin kendine özgü psikolojisi ile etkileşime girdiği son olaydır. Bu etkileşim sonucu ağrı olarak algıladığımız subjektif ve emosyonel deneyim oluşmaktadır. Bu aşamalar analjezik tedavi için hedef noktaları oluşturmaktadır (12).

Ağrının Anatomi ve Fizyolojisi

Ağrının anatomofizyolojisini dört grupta incelemek mümkündür:

1. Nöroseptörler ve çevresi
2. Medulla spinalis dorsal boynuz nöronal sistemi
3. Nöroseptif impulsların afferentleri (spinomezensefalik yol)
4. Ağrılı uyarıları değiştiren, inhibe eden supraspinal ve spinal anti-nöroseptif sistemler, serebral korteks

Nöroseptörler ve çevresi: Nöroseptörler, tüm deri ve derialtı dokularda bulunan serbest sinir uçlarıdır. Sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta (δ) liflerinin son uçlarından oluşur (14). Nöroseptif uyarılar; A δ tipi liflerle medulla spinalise taşınırlar ve ağrının başlangıcında duyduğumuz keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen duyudan sorumludurlar. A δ tipi hızlı ağrı liflerinin olası nörotransmitterinin santral sinir sistemindeki eksitator nörotransmitter olan glutamat olduğu ifade edilmektedir. C tipi yavaş ağrı liflerinin nörotransmitterinin ise hem P maddesi hem de glutamat olduğu ifade edilmekle birlikte, bunlardan başka kalsitonin genine bağlı nöropeptid (CGRP), beyin kökenli sinir büyüme faktörü (NGF), nörokinin I ve somatostatin gibi nöropeptidler de olduğu bilinmektedir (15).

Medulla spinalis dorsal boynuz nöronal sistemi: Nöroseptif uyarılar, arka kök ganglionlarındaki bipolar nöronların periferik uzantıları aracılığı ile arka köke, oradan da santral uzantılarıyla medulla spinalise taşınırlar. Ağrı iletiminde medulla spinaliste yer alan ve “substantia gelatinoza” adını alan laminaların önemli yeri vardır (15).

Dorsal boynuzda bulunan nöronlar 3 grupta incelenir:

- a) Projeksiyon nöronları
- b) Lokal eksitator ara nöronlar
- c) İnhibitör ara nöronlar

Wall ve Melzack tarafından 1961 yılında ortaya atılan “Kapı Kontrol Teorisi”, ağrılı uyarının spinal kordda kontrolü ve buradan üst merkezlere geçişi konusunda bugün de geçerliğini sürdürmektedir. Bu teoriye göre, periferden gelen yoğun

afferent uyarılar nosiseptif impulslarla iletilir. Bu impulslar değerlendirilip, eksitator ara nöronlar ile aktive, inhibitör ara nöronlarla inhibe edilirler. Bu teori, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve dorsal kord stimülasyonu (DKS) gibi geniş çaplı lifleri uyaran tedavi yöntemlerine temel oluşturur (15).

Spinomezensefalik yol: Dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları, anterolateral sistem içinde spinoretiküler yola çok yakın olarak yukarıya mezensefalik periakvaduktal gri maddeye yükselir. Burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır (15).

Nosiseptif çıkıcı sistemler; dorsal gangliondaki ikinci nöronların aksonları, omuriliğin ön beyaz komissüründe çaprazlaşarak spinal kordun anterolateral kadranında yükselirler. Bu sistemde görülen ve dorsal boynuzdan talamusun lateral ve mediyal çekirdeklerine uzanan spinotalamik yol; ağrının yer, şiddet ve zaman gibi ayırtedici boyutları ile algılanmasını sağlar. Spinoretiküler sistem ise, korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel bir alarm durumu yaratmakla görevlidir (16).

Antinosiseptif inisi sistemler: Kapı kontrol teorisinden sonra sadece dorsal boynuzda değil, beyin sapı merkezlerinde de ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiği ifade edilmiştir. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinerjik bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir (14,15).

Ağrının Sınıflaması

Başlama süresine göre ağrı sınıflaması: Akut ağrı ve kronik ağrı olarak, ağrının başlama süresine göre yapılan bu sınıflamada; akut ağrının daima nosiseptif nitelikte olduğu ve buna en iyi örneğin postoperatif ağrı olduğu bilinmektedir. Kronik ağrı ise, kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı karmaşık bir tablodur (Tablo 1) (12).

Tablo 1: Başlama Süresine Göre Ağrı Sınıflaması (12)

<i>Akut Ağrı</i>	<i>Kronik Ağrı</i>
Postoperatif Ağrı	Kanser Ağrısı
Posttravmatik Ağrı	Sempatik Distrofiler
Doğum Ağrısı	Postherpetik Nevralji
Yanık Ağrısı	
Akut Organ Disfonksiyonu	

Kaynakladığı bölgeye göre ağrı sınıflaması: Somatik, visseral, sempatik ve periferik olarak tanımlanan bu ağrı tipleri farklı özellikler taşımakta ve farklı yollarla taşınmaktadırlar (12).

Nörofizyolojik mekanizmaya göre ağrı sınıflaması: Nosiseptif ağrı (postoperatif ağrı vb), nöropatik ağrı (diyabetik nöropati vb), deafferantasyon ağrısı (fantom ağrısı vb), reaktif ağrı (myofasial ağrı vb), psikosomatik ağrı (psikojenik ağrı) (12).

Akut Ağrı

Akut ağrının fizyopatolojisi: Ağrının algılanması ya doğrudan ağrılı uyarının ya da hasara uğrayan dokudan salgılanan mediatörlerin nosiseptörleri aktive etmesi yoluyla oluşur.

Akut ağrının yol açtığı fizyopatolojik değişiklikler (14);

- Doku hasarının olduğu ve ona komşu bölgelerde ağrı algılanmasına bağlı nörohumoral değişiklikler,
- Medulla spinalis arka boynuzundaki sinaptik fonksiyonlarda ve nosiseptif değerlendirmede değişiklikler,
- Hiperglisemiye ve negatif azot dengesine yol açan nöroendokrin değişiklikler,
- Kalp atım hızı ve kan basıncında artmaya ve rejyonal kan akımında azalmaya yol açan sempatoadrenal sistem değişiklikleri kapsamaktadır.

Postoperatif ağrı: Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut bir ağrıdır (11). Hastada sıkıntı, depresyon ve anksiyete yaratan bu ağrı, çeşitli fizyopatolojik değişikliklere neden olur. Postoperatif dönemde hastaların konforunu ve iyileşme sürecini bozan orta ve şiddetli ağrı yakınmaları erken dönemde %71, 1 hafta sonra %27, 3 ay sonrasında %3 kadar yüksek oranlarda olmaktadır (17).

Postoperatif ağrı, akut ağrının farklı bir tipidir ve kutanöz, derin somatik veya visseral yapılardan ortaya çıkabilir. Cerrahi travmayla meydana gelen doku hasarından nosiseptif uyarılar çıkar ve bu uyarılar spinal kord aracılığıyla yüksek merkezlere iletilir (11).

Postoperatif ağrıyı etkileyen faktörler:

- Hastanın fizyolojik ve psikolojik yapısı,
- Preoperatif dönemde yapılan farmakolojik ve psikolojik hazırlık,
- Cerrahinin tipi, yeri ve süresi,
- Postoperatif komplikasyonların varlığı,
- Perioperatif dönemde uygulanan anestezi yöntemleri,
- Postoperatif bakımın kalitesi

Postoperatif ağrıda yukarıda belirtilen birçok faktör rol oynar. Dolayısıyla her hasta için standart bir tedavi yöntemi yoktur. Postoperatif ağrının bir diğer özelliği, cerrahi girişim ve strese karşı pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve nöroendokrin değişikliklerin meydana gelmesidir (12).

Pulmoner sistem üzerine etkisi: Üst batin ve toraks cerrahisi sonucunda vital kapasite (VC), tidal volüm (TV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve zorlu ekspiratuvar volümde (FEV) azalma gibi pulmoner değişiklikler olur. Üst abdominal bölgedeki cerrahi insizyona bağlı ağrı, ekspirasyon sırasında abdominal kaslarda refleks yolla tonus artışı ve diyafragma fonksiyonunda azalmaya yol açar. Bunun sonucunda pulmoner komplansta azalma, derin nefes alamama, güçlü öksürük, bazen hipoksemi, hiperkarbi, sekresyonlarda retansiyon hatta ateletazi ve pnömoni

gelişir. Bu şiddetli ağrı ve spazmı gidermek için, epidural lokal anestezipler, opioidler gibi güçlü analjeziklere ve invaziv girişimlere ihtiyaç duyulur (18).

Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi: Postoperatif ağrıya bağlı sempatik nöronların stimüle olması ve artmış katekolaminler nedeni ile taşikardi, atım hacmi ve kardiyak debide artış olur. Dolayısı ile kalbin iş yükü ve miyokardiyal oksijen tüketimi artar. Bu durum özellikle koroner iskemisi olanlarda sorun teşkil eder (17).

Gastrointestinal ve üriner sistem üzerine etkisi: Cerrahiyi takiben pek çok nedene bağlı olarak bulantı, kusma ve ileus gelişebilir. Somatik ve visseral yapılardan gelen noziseptif impulslar, bu nedenlerin en başında gelmektedir. Ağrı, üretra ve mesanenin motilitesini azaltarak idrar yapmada güçlüğüne neden olabilmektedir (12).

Metabolizma ve nöroendokrin sistem üzerine etkisi: Ağrılı uyarana suprasegmental refleks yanıtlar, artmış sempatik tonus ve hipotalamik stimülasyon sonucu, katekolamin ve katabolik hormonların (kortizol, ACTH, GH, cAMP, glukagon, aldosteron, renin, anjiyotensin II) sekresyonu artarken anabolik hormonların (insülin ve testosteron) sekresyonu ise azalır (12).

Kas iskelet sistemi üzerine etkisi: Postoperatif ağrıya yanıt olarak gelişen segmental ve suprasegmental motor aktivite sonucu oluşan kas spazmı, ağrıyı daha da arttırarak bir kısır döngü oluşturur (12).

Postoperatif ağrıya psikolojik yanıtlar: Postoperatif ağrının artmasında ve azalmasında korku, endişe, depresyon, kontrol kaybı duygusu ve daha önceki ağrı duyuları ve deneyimleri gibi faktörlerin önemli rolü vardır. Oluşan postoperatif ağrı, kişinin davranışında içine kapanma ve kişiler arası ilişkiden kaçınma gibi bir dizi değişikliğe neden olur; örneğin postoperatif göğüs fizyoterapisine uyum gösterememe, pulmoner komplikasyonların seyrini kötüleştirir ve hastanede kalış süresini uzatır (19).

Postoperatif ağrı tedavi yöntemleri: Bilgi birikimi yoksunluğu, eğitim veya sağlık hizmetlerinin başarısızlığı nedeniyle birçok insan postoperatif dönemde ağrı çekmektedir. Postoperatif ağrı tedavisinde akut ağrı tedavi prensipleri geçerli olup uygulanacak tedavi yöntemleri hasta memnuniyetini sağlamalı, hastanede kalış

süresini ve postoperatif dönemde hastanın iyileşme dönemini kısaltmalıdır. Postoperatif ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler şu şekilde sıralanabilir (19):

1. Opioid Uygulanması

2. Nonopioid Uygulanması

- Parasetamol (oral, rektal, i.v.)
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (oral, rektal, i.m., i.v., intraartiküler)
- Metamizol (oral, rektal, i.m., i.v.)

3. Bölgesel Yöntemler

- Epidural (lokal anestezikler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Spinal (lokal anestezikler ve/veya opioidler ve/veya klonidin)
- Periferik sinir bloğu
- Yara infiltrasyonu
- Kaudal blok

4. Nonfarmakolojik Yöntemler

- Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Kriyoanaljezi
- Akupunktur

5. Psikolojik Yöntemler

Ağrı Değerlendirilmesi ve Ölçüm Yöntemleri

Hastanın optimal tedavisi, ağrı sorunlarının ortak bir dil ile doğru şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesine bağlıdır. Ağrı değerlendirilmesinde ağrının yeri, karakteri, şiddeti, ilgili semptomları ve duygusal etkinliği göz önünde bulundurulmalıdır. Ağrı, hastanın kendisi tarafından veya bir gözlemci tarafından izlenebilir. Gözlemde hareket yeteneği, yüz ifadesi, davranışlar, renk değişikliği önemlidir (11,19).

Ağrı ölçümünde kullanılan tek boyutlu yöntemler: Ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın memnuniyeti ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerin ölçümünde kullanılmaktadır (11).

Vizüel Analog Skala (VAS): Basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir yöntemdir. VAS, vertikal olarak çizilmiş 10 cm uzunluğundaki bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazar. Hastaya bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret koyması söylenir. VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliği taşımasıdır. Ancak postoperatif dönemde uyku iken koopere olamayan hastalarda güvenilirliği yeterli değildir. Değerlendirmelerin anlık oluşu da bir dezavantajdır. Bu problem, aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir (12,19).

Kategori derecelendirme skalaları: Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimeden oluşur. Örneğin tanımlayıcı kelime olarak “hafif”, “huzursuz edici”, “rahatsız edici”, “korkunç”, “çok şiddetli” gibi kelimeler sıralanır. Bunun dışında ağrı yok (0), hafif (1), orta şiddette (2), şiddetli (3) kelimelerinden oluşmuş 4 nokta, ağrı şiddeti kategori sözel skalaları da mevcuttur (12,19).

Sayısal derecelendirme skalaları (Numeric Rating Scale-NRS): Subjektif ağrı değerlendirilmesinde en basit ve en sık kullanılan ölçüm şeklidir. Hastalar 0'ın ağrısızlığı, 100'ün olabilecek en şiddetli ağrıyı belirttiği bir skalada ne şiddette ağrı duyduğunu ifade eder (12).

Ağrı ölçümünde kullanılan çok boyutlu yöntemler

Mc Gill Ağrı Anketi (Mc Gill Pain Questioner-MPQ): Ağrıyı sensoriyel, affektif ve değerlendirme yönünde inceleyen 20 takım soru içerir. Hastalara ağrılarına uyan takımı seçmeleri ve her takımın içindeki ağrıyı en iyi tarif eden kelimeyi işaretlemeleri söylenir. Verilen yanıtlara göre toplam puana ulaşılır (12).

MPQ' nun kısa formu (SF-MPQ): Hastanın yaşam kalitesinin sorgulandığı bir yöntemdir. Bu sorguda fiziksel fonksiyon görme, bedensel ağrı, rol (fiziksel, duygusal), akıl sağlığı, sosyal fonksiyon görme, yaşamsallık ölçeği ve genel sağlık ölçeği ayrı sorularla değerlendirilmektedir (12).

West Haven- Yale çok boyutlu ağrı envanteri: MPQ'ya göre daha kısa ve klasik sorular içeren, psikometrik yaklaşımla ağrı ölçen bir metoddur (12).

Ağrı günlüğü: Kronik ağrılı hastalarda ağrı davranışının modeliyle ilgili bilgi sağlayan bir yöntemdir (12).

Ayrıca, ağrının daha objektif değerlendirilebilmesi için solunum fonksiyon değişiklikleri, biyokimyasal testler ve EEG de kullanılabilir (19).

Laparoskopik Cerrahilerde Ağrı ve Yönetimi

Laparoskopik cerrahilerin açık cerrahilere göre daha az postoperatif ağrıya neden olduğu bilinmektedir. Böylece ağrı kaynaklı hastanede kalış süresinin kısılması, laparoskopik cerrahilerin en önemli avantajlarından biridir (20).

Laparoskopik kolesistektomi sonrası duyulan ağrının 3 ana kaynağı vardır:

1. Cerrahi kesi alanı
2. Pnömooperitonyum kaynaklı lokal (periton ve diyaframın gerilmesi, iskemi, asidoz) ve sistemik (hiperkarbinin neden olduğu sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı dokularda inflamatuvar cevabın artması) değişiklikler
3. Kolesistektomi sonrası karaciğer dokusundaki hasar

Laparoskopik kolesistektomi sonrası gözlenen karın ağrısının büyük kısmı (%50-70) cerrahi kesi alanından kaynaklanır. Pnömooperitonyum kaynaklı ağrı %20-30, kolesistektomi kaynaklı ağrı ise %10-20'lik kısımdan sorumludur.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı duyulmasının başlıca nedenleri;

- İntraperitoneal gaz insuflasyonu sonrası pariyetal peritonun gerilmesi
- Dokulardan inflamatuvar mediatörlerin salınması
- Karaciğer yatağından safra kesesinin ayrılması

Laparoskopik cerrahiler sonrası ağrı sadece abdominal bölgede hissedilmez, pnömooperitonyum sonrası diafragmanın CO₂ ile irritasyonu sonucu subdiaframatik alandan yansıyan omuz ağrısı da sık gözlenen bir şikayettir. Uzun süreli trendelenburg pozisyonu da omuz ağrılarına sebep olabilir (21). Omuz ağrısı genelde

hafif bir ağrı olarak hissedilir ve 24 saat içinde sonlanır. Cerrahi kesi alanındaki ağrı ise hafif veya orta şiddetlidir, en fazla postoperatif erken dönemde hissedilir ve zamanla azalır (22).

Modern yüksek basınçlı insuflatörler dakikada 4-6 litre gazı karın içine verebilirler. Operasyonların pek çoğu 15 mmHg düzeyindeki intraabdominal basınçta gerçekleştirilir (21, 23). Abdominal distansiyonun azaltılması postoperatif ve intraoperatif ağrıyı azaltabilir, ayrıca laparoskopi ilişkili komplikasyonların da daha az görülmesine olanak sağlar. Bu nedenle; daha az intraoperatif görüş sağlaması dezavantajına rağmen, birçok araştırmacı düşük insuflasyon basıncı (<12 mmHg) ile laparoskopik cerrahi yapmanın daha uygun olduğunu savunmaktadır. (24). CO₂'nin peritonu irrite etmesiyle batında hassasiyet görülebileceği için laparoskopi sonrası gazın tamamen karın dışına alınmasına özen gösterilmelidir.

Postoperatif ağrıdaki kişisel farkların nedeni tam net olmamakla birlikte; insizyonun büyüklüğü, ameliyat süresi, kanama miktarı, safra kesesinin ve diğer diğer karın içi organların yapısı, insufle edilen gazın miktarı, cerrahın deneyimi gibi birçok faktör buna neden olabilmektedir. Bu yüzden laparoskopi sonrasında gözlenen postoperatif ağrıya multimodal analjezik yaklaşım faydalı olacaktır (22).

OPIOİD ANALJEZİKLER

Opiad adı opium'dan (afyon) gelir. Afyon, haşhaş (papaver somniferum) bitkisinin yaş meyve kapsülünün çizilmesi ile çıkan özsuyunun kurutulmuş şeklidir. Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidlerle, onların yarı sentetik türevlerine opiyatlar denir (19).

Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini (EOS) aktive ederek gösterirler. EOS, merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri, transmitterler ve endojen opioid peptidlerden meydana gelir. Opioid reseptörleri sadece merkezi sinir sisteminde değil, aynı zamanda arka kök gangliyonları, endokrin hücreler ve immun sistemde de bulunmaktadır. Opioidler antinosiseptif etkilerini supraspinal, spinal ve periferik bölgelerde bulunan opioid reseptörleri üzerinde gösterirler. Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler (Tablo 2) (19).

Tablo 2: Opioid reseptörlerinin sınıflandırılması (19)

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

Opioidlerin Sınıflaması

- Morfin, kodein ve yarı yapay türevleri: Hidromorfon, oksikodon, oksimorfon, eroin, levorfanol, rasemorfon
- Yapay opioidler: Meperidin, metadon, dekstromoramid, fentanil, dekstropoksifen, sufentanil, alfentanil, tilidin, anileridin, piminodin, fenoperidin, alfaprodin, levo-alfa-asetilmetadol
- Agonist-antagonist (karma etkili) opioidler: Pentazosin, nalbufin, butorfanol, siklazosin, tramadol, buprenorfin, meptazinol, dezosin, propriam, nalorfin
- Antagonistler: Naloksan, naltreksan (16).

Kimyasal yapı olarak fenantren alkaloidi olan morfin, diğer tüm opioidlerin etki gücü açısından karşılaştırıldığı prototip opioid agonistidir (25).

Opioidler gastrointestinal yoldan kolayca emildikleri gibi nazal mukoza ve akciğerlerden de emilirler. Kas içi ve deri altı emilimleri de iyidir. Ancak opioidlerin çoğu ağız yolu ile alındıklarında parenteral uygulamaya göre daha az etki gösterirler. Bu, ilaçların ilk geçişte önemli oranda hepatik biyotransformasyona uğramalarından kaynaklanmaktadır. Opioidler kanda değişik proteinlere bağlanmaktadır (albumin ve α_1 glikoprotein). Plazma protein düzeyleri düşük olan hastaların ilaç etkisine duyarlılığı artmıştır. Temel eliminasyonun böbrekte gerçekleşmesi nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda opioid etkisi uzayabilir (16).

Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri ve Yan Etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Opioidler genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmazlar. Meperidin kalp hızını artırma eğilimindeyken, yüksek dozlarda morfin, fentanil, alfentanil, sufentanil vagus aracılı bradikardiye neden olurlar. Meperidin dışında opioidler kardiyak kontraktileti deprese etmezler (16).

Solunum sistemi üzerine etkileri: Özellikle solunum hızını deprese ederler. Histamin bağımlı bronkokonstrüksiyona neden olabilirler. Yeterli ventilasyonu önleyebilecek göğüs duvarı rijiditesine neden olabilirler. Bütün opioidler medulladaki öksürük merkezine doğrudan etki ederek öksürük refleksini baskırlar (16).

Serebral etkileri: Genel olarak opioidler serebral oksijen tüketimini, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltırlar. Yüksek dozlarda EEG de yavaş delta aktivitesi oluşturlar. EEG aktivasyonu özellikle meperidine özgüdür. Medüller kemoreseptör tetik bölgesinin uyarılması bulantı ve kusmadan sorumlu esas mekanizmadır (16).

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: Peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatırlar. Konstipasyona neden olabilirler. Oddi sfinkterinde gelişen kontraksiyon sonucunda biliyer kolik oluşabilir (16).

Endokrin sistem üzerine etkileri: Cerrahi uyarıya stres yanıtı baskılar (16).

Sedasyon etkisi: Sedasyon tüm opioidlerle oluşabilir ve doza bağımlıdır. Akut ağrı için opioidlere bağımlılık nadir görülen bir durumdur (16).

Genitoüriner sistem üzerine etkileri: Opioidler ile renal fonksiyon baskılanır. Mesane tonusu azalır, idrar retansiyonuna yol açarlar. Periferik ve santral etkileri ile uterus tonusunu azaltırlar (16).

İmmün sistem üzerine etkileri: Morfin, insan lenfositlerinin rozet oluşumunu inhibe eder. Morfinin immün sisteme etkileri santral kaynaklıdır (16).

Cilt üzerine etkileri: Terapötik dozlarda deride terleme ve kaşıntı ile birlikte görülen yanma ve kızarma opioidlerin santral etkilerine ve histamin salınımını uyarmasına bağlıdır (16).

Tolerans gelişimi: Tolerans, adaptasyona bağlı zamanla ilaç etkilerinin bir ya da daha fazlasında görülen azalma ile karakterize farmakolojik bir etkidir. Opioid toleransı sadece analjeziye değil, aynı zamanda bulantı, sedasyon, solunum depresyonu ve diğer serebral etkilere karşı da gelişir (26).

Opioid ile indüklenen hiperaljezi (OİH): Opioid kullanımı sonrası gelişen ağrı duyarlılığının artması olarak tanımlanabilir. OİH sıklıkla kısa etkili olan remifentanil infüzyonu sonlandırıldıktan sonra gözlenir. Nadir değildir ve düşük doz uygulamasında da gözlenebilir. Tolerans ile ayrımı güçtür. Tolerans bir farmakolojik etkidir, OİH ise klinik bir sendromdur. Klinik olarak benzer etkiler gözlenirse de artırılan opioid dozuna cevap alınması toleransı, doz azaltılmasıyla hiperaljezinin çözülmesi ise OİH'yi düşündürür (26).

Remifentanil

Remifentanil, farmakodinamik özellikleri fentanil ve türevlerine benzeyen yarı sentetik tipik bir μ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. İlacın üstünlüğü, vücuttan atan organın işlevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olması ve dolayısıyla etkinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasıdır (27). Böylece intraoperatif derin bir analjezi sağlayabilen, uyanmanın gecikmesi kaygısı olmadan dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid ajandır.

Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspopil)-fenilamina]-Lpiperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde satılmaktadır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Uygulamadan önce hazırlanması ve 25 ya da 50 mcg/ml'lik çözeltiye sulandırılması gereken 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH <4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partiyon katsayısı pH: 7.4'te 17.9'dur. Remifentanil proteine % 92 oranında bağlanır. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin μ -opioid reseptörüne afinitesinin güçlü, sigma (s) ve kappa (k) reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir (28). Naloksan remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (29).

Remifentanilin major metaboliti, karboksilik asit metaboliti olan remifentanil asittir (30). Remifentanil asit de aynı şekilde μ , s, k reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmaları remifentanilin farmakolojik özelliklerinin, alfentanil gibi başka güçlü μ -opioid reseptör agonistlerinkine benzediğini göstermiştir (28).

Farmakokinetik özellikleri: Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinkine çok benzemekle birlikte, kanda ve başka dokulardaki nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Çalışmalarda bu bileşiğin ester hidrolizi ile hızlı ve yaygın şekilde metabolize edildiği, terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 3.8-8.3 dk olduğu gösterilmiştir. İnvitro testlerde, plazma kolinesterazın inhibe edilmesi ya da plazma kolinesteraz işlevinin bozulduğu durumlarda yıkılma sürecinin değişmediği gösterilmiştir (31). Aynı şekilde remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da etki süresini değiştirmemektedir (32).

İnsanlarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerini tanımlayan çalışmalarda, remifentanilin etkisini hızla gösterdiği, dağılma hacminin küçük olduğu, redistribüsyonun hızlı olduğu ve terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 8.8- 40 dk olarak saptandığı (bu süre alfentanilde 60-120 dk.) belirtilmektedir (30). Etkisinin hızlı başlayıp hızlı kaybolması ve dolayısıyla doz uygulandıktan sonra etki

görülene kadar çok az beklenmesi, remifentanilin klinikte dozu çok kolay titre edilebilen bir opioid olduğu anlamına gelir.

Remifentanilin terminal eliminasyon yarı ömrü konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedeni yalnızca çok yüksek dozlar uygulandığında daha yavaş bir eliminasyon evresi gözlemlenmesidir. Tipik klinik dozlar temel alındığında, bu yavaş evre, testin saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak yayınlanan bütün çalışmalar, remifentanil uygulaması sonlandırıldığında konsantrasyonda çok hızlı bir azalma olduğunda görüş birliğindedir. Konsantrasyondaki bu hızlı azalmayı en iyi ortaya koyan, infüzyon süresinden bağımsız bir şekilde 3-5 dk gibi son derece kısa süreli olan koşullara duyarlı yarılanma ömrüdür. Remifentanilin yarılanma ömrü, alfentanilinkinden farklı olarak zamandan bağımsızdır. Alfentanile eşdeğer güçteki konsantrasyonlarda 3 saat süreli remifentanil infüzyonlarından sonra, solunum remifentanille 15 dakikada yeterli hale gelirken, alfentanille bu süre 45 dakikadan uzundur (33). Yapılan çalışmalarda infüzyon hızları 80 kat artırıldığında, remifentanil uygulanan hastaların tümünün infüzyondan 10 dakika sonra yeterli solunum yaptığı gözlenmiştir (34). Remifentanilin etkisinin hızlı sonlanması, önerilen remifentanil dozlarının kesilmesinden sonraki 5-10 dakika içinde rezidüel analjezinin çok düşük düzeyde olması demektir. Bu nedenle postoperatif ağrı olması beklenen durumlarda, remifentanilin etkisi hemen geçtiğinden, analjezik önlemler daha erken uygulanmalıdır (32).

Geleneksel opioidler karaciğerde metabolize olur. Buna göre karaciğer hastalığı bulunanlarda, belli bir etki için verilmesi gerekli dozlar daha küçük olabilir, ancak opioid etkisinin ortadan kaybolması aynı derecede hızlı olacaktır (34). Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda bu duyarlılık artışı gözlenmemiştir; dolayısıyla bu hastalarda doz uygulaması aynıdır ve etkinin kaybolması aynı derecede hızlıdır (32). Remifentanilin esteraza dayanıklı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer ya da böbrek yetersizliği olduğu belgelenmiş hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlenmiştir. Akciğerlerin remifentanil metabolizması açısından önemli bir alan olmadığı düşünülmektedir (35).

Remifentanilin metabolizmasının hızlı olması, geleneksel opioidlere göre daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar (36). Bunun sonucu olarak, fentanil gibi diğer opioidlerin standart dozları ile karşılaştırıldığında hemodinamik stabilite daha iyidir. Dahası derlenme üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmaksızın cerrahi girişim bitene kadar remifentanilin uygulanmasına devam edilebilir (36). Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır ve anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ilaçların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolayında azaltabilmektedir (37).

Pediyatrik hastalarda (2-12 yaş) remifentanilin farmakokinetik özellikleri erişkinler için bildirilene çok benzemektedir (38). Yaşlılarda ilacın etkisi daha yavaş başlamaktadır; daha küçük bir dağılım hacmi ve daha düşük klirens bulunma eğilimi vardır. Bu farklılıklardan dolayı yaş ilerledikçe doz azaltılmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastaların başlangıç yükleme dozu %50 daha düşük tutulmalı ve doz titre edilerek uygulanmalıdır (35).

Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentadan kolayca geçer. Fakat diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder. Günümüzde kullanılan remifentanil formülünde glisin mevcut olduğundan epidural yolla uygulama önerilmemektedir (39).

Farmakodinamik özellikler: Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Ancak opioidler tek doz ya da infüzyon şeklinde verilmektedir. İlacın eliminasyonundaki farklılıklar nedeniyle, ilaçların güçleri bu uygulama yöntemlerine göre önemli farklılıklar gösterebilir. İdeal olarak bir opioidin gücü ağrıyı giderme yöntemiyle belirlenir. Ağrının geçme hissi çok kişisel bir durum olduğundan, opioidlerin etkisinin gücünü belirlemede değişik ölçütler kullanılmaktadır. EEG'nin spektrum sınırını baskılama yeteneği, bilinç kaybı oluşturabilmesi, cilt insizyonunda (azot protoksitle birlikte) hareketi önlemesi, cilt insizyonunda hareketi önlemek için gereken uçucu bir anesteziğin en düşük alveoler konsantrasyonunu (MAK) azaltma yeteneği ya da önceden belirlenmiş bir solunum depresyonu derecesi sağlaması bu ölçütler arasında sayılabilir.

Remifentanil, analjezik etkide doza bağılı artış sağlar. Gönüllülerde tek bir bolus uygulamasından sonra analjezi sağlama yeteneğine dayanılarak remifentanil, alfentanilden (miligram olarak) 20-30 kat güçlü bulunmuştur (40). Alfentanildeki gibi analjezik güç arttıkça solunum depresyonu da artmaktadır (34). Çalışmalar, cilt insizyonu sırasında hareketi önlemek için gereken infüzyon hızı bakımından remifentanilin alfentanilden 10-20 kat güçlü olduğunu göstermektedir (41).

Remifentanil, fentanil ve sufentanilin izofluran MAK'ını azaltma yetenekleri karşılaştırıldığında, remifentanilin gücü yaklaşık olarak fentanilinkine eşit (plazma konsantrasyonu) ve sufentanilin de (plazma konsantrasyonu) onda biri kadardır (30).

OPIOİDSİZ GENEL ANESTEZİ

Opioidsiz genel anestezi, adından anlaşıldığı gibi, hasta konforunu bozmadan opioid ilişkili komplikasyonları azaltmak için preoperatif, intraoperatif ve postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerden kaçınılarak yapılan anestezi yöntemidir. Opioidlerden kaçınmanın nedenlerinden birkaçı; solunum depresyonu, kas güçsüzlüğü, somnolans, postoperatif bulantı-kusma, ileus ve konstipasyon, üriner retansiyon, dizziness, tolerans ve bağımlılık gelişme riskidir. Bu komplikasyonların gelişmesi mobilizasyonu geciktirecek ve buna bağlı ek problemler gözlenecektir (4). Opioidlerin immün sistemi baskılayabilmesi nedeniyle, özellikle diyabetik hastalarda yara iyileşmesi gecikebilir (6). Opioidsiz genel anestezinin diğer önemli faydası opioid ilişkili hiperaljeziyi önlemesidir.

Opioidsiz anestezi için farklı yöntemler denenmiştir. Mulier'in opioidsiz anestezi tekniği MuliMix olarak tanımlanmıştır. Bu tekniğe göre aşağıdaki yöntemlerin bir, iki veya üçü birlikte kullanılmıştır:

1. Deksmetomidin ile sempatolizis, analjezi ve anestezi (MAK azalması)
2. Düşük doz ketamin ile analjezi
3. İntravenöz lidokain ile ek anestezi ve sempatolizis
4. Ameliyatın sonuna kadar devam edebilecek nöromusküler blokaj
5. Entropi veya BİS monitörizasyonu ile titre edilen, O₂/hava içinde 0.7-1.0 MAK desfluran

6. Magnezyum infüzyonu ile ek analjezi sağlanması.

Mulier'in tekniği opioid kullanılan genel anesteziye alternatif olarak kılavuzlarda önerildi ve sonrasında bazı anesteziistler modifiye Mulier tekniği geliştirdi. Sultana'nın Modifiye Mulier Tekniği;

1. Preoperatif 2-3 mg iv midazolam uygulanması ve 5 mcg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu ile başlanması
2. İdeal vücut ağırlığına göre 2 mg/kg propofol ve 1 mg/kg rokuronyum sonrasında entübasyonun gerçekleştirilmesi
3. İdamede 0.5-1.0 MAK desfluran ve 0.5mg/kg/saat rokuronyum, pnömoperitonyum süresinde devam ettirilmesi
4. Periton insuflasyonu ve trokarların yerleştirilmesinden sonra, deksmedetomidin infüzyonunun 1mcg/kg/saat ve sonrasında 0.5mcg/kg/saat olarak azaltılması ve ameliyat sonlanana kadar devam ettirilmesi
5. IV parasetamol ve 40 mg parekoksib ve ek olarak cerrahi alana lokal anestezi uygulanması
6. Antiemetik olarak ondansetron ve deksametazon uygulanması (42)

Opioidsiz genel anestezi çalışmalarında, opioid alternatifi olarak deksmedetomidin, ketamin, lidokain, magnezyum, klonidin ve ketorolak gibi adjuvanlar kullanılmıştır. Bu adjuvanların etki mekanizmaları birbirinden farklıdır ve böylece ağrı yolağının birçok bölgesi hedef alınarak ağrı yönetimi sağlanmaktadır (7).

KETAMİN

Ketamin, 1961 yılında Domino Corssen tarafından klinikte kullanılmış, ideal bir intravenöz anestezi olarak nitelendirilmiştir. 1970 yılında klinik kullanım için izin verilmiştir. 1997 yılında S-(+) ketamin klinik uygulamaya sokulmuştur (43).

Güçlü analjezik ve amnestik etkiye sahip olan tek intravenöz anestezi maddesidir. Analjezik etkisi daha ziyade somatik ağrılar üzerine dominant olup kardiyovasküler ve respiratuar sistem üzerine diğer intravenöz anesteziklerin aksine

depresan etkisi yoktur. Ketamin alan hasta normal uyku hali olmaksızın çevre ile ilişkisi kesilmiş, tipik bir kataliptik durumdadır (43).

Kimyasal Özellikleri

Ketamin fensiklidinin yapısal bir analogudur. Kimyasal formülü rs-2-(2klorofenil)-2-(metilamino)-sikloheksanohidroklorid'dir. Molekül ağırlığı 274,2'dir. Rasemik karışım olarak kullanılır, fakat S- formunun R-formundan üç kat daha fazla analjezik güce sahip olduğu gösterilmiştir. Suda ve alkolde çözünür. Beyaz toz olarak sentez edilir ve şeffaf solüsyon olarak kullanıma sunulur (%1 veya %10'luk solüsyonlar halindedir). pH değeri 3,1-1,1'tir (43).

Farmakokinetik Özellikleri

Alfa-1 asit glukoproteine bağlanıp intravenöz enjeksiyon sonu kısa sürede kan beyin bariyerini aşıp beyinde yoğunlaşır. Dağılım yarı ömrü 11-17 dakika, eliminasyon yarı ömrü 2-4 saatir.

Metabolizması

Ketamin ağırlıklı olarak karaciğerde sitokrom p410'a bağımlı detoksifikasyondan sorumlu mikrozomal enzimlerce N-Demetilasyon yolu ile metabolize edilir. Çok az bir kısmı diğer dokularda biyotransformasyona uğrar. En önemli metaboliti demetilasyon ile ortaya çıkan norketamindir. İkinci metaboliti hidroksinorketamin'dir. Norketamin ve hidroksinorketamin suda çözünen glukronid derivelere konjuge edilirler ve %91 idrarla, %4 gaita ile geri kalanı değişmeden atılırlar (43).

Etki Mekanizması

İlk olarak beyindeki assosiyasyon yollarını bloke eder. Bundan sonra retiküler aktive edici ve limbik sistemler etkilenir. Talamokortikal sistem deprese olurken, limbik sistemin aktivasyonu sonucu, beynin bu iki bölgesi "dissosiyatif" olmaktadır (43, 44). Bu nedenle ketaminin yaptığı anesteziye "dissosiyatif anestezi" denmektedir. İlacın verilmesinden sonra, dissosiyatif-kataliptik devreye girilirken hastanın gözleri açılır, horizontal veya vertikal nistagmus görülebilir. Daha sonra göz küreleri sabitleşir ve ortadadır. Bu sırada hasta farmakolojik olarak çevreden izoledir, yani beyin afferent uyarıları değerlendirip uygun cevabı veremez. Psikolojik olarak ağırlıksızlık ve uzayda uçuş hissi vardır.

Ketaminin oldukça kuvvetli analjezik etkisi vardır. Santral etki yanında, spinal kord arka boynuz nöronlarını da etkilemektedir (43,44).

Ketaminin analjezik, amnestik, anestezi ve psikomimetik etkilerinin hangi sellüler ve moleküler mekanizmalarla oluştuğu konusunda bilgiler kesin olmamakla birlikte, kabul edilen görüşler şunlardır:

- NMDA kanal reseptörleri üzerine etki ederek analjeziye, amneziye, anesteziye ve psikomimetik etkilere,
- Opioid reseptörlerine etki ederek analjezik ve psikomimetik etkilere,
- Muskarinerjik ve nikotinerjik asetilkolin reseptörlerine etki göstererek analjezi, anestezi ve muhtemelen psikomimetik etkilere,
- Monoamin nörotransmitterler üzerinden analjezi, sempatomimetik ve bronkodilatör etkilere neden olduğu kabul edilmektedir (43, 45).

Organ Sistemleri Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler sisteme etkileri: Ketamin, kardiyovasküler sistem üzerine uyarıcı etkisi olan tek iv anesteziiktir. Arteriyel kan basıncı ve kalp atım hızı %30 artar, bu artış 20-30 dakika içinde normale döner. Pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül atım işi ve pulmoner damar direnci artar. Genel durumu bozuk, yüksek risk taşıyan hastalarda veya kalp hastalarında depresyon hakim olabilir ve hipotansiyon gelişebilir (46). Genellikle aritmi yapmamasına rağmen, miyokardiyal oksijen tüketimini arttırdığı için ciddi koroner arter hastalarında kullanılmamalıdır (44).

Solunum sistemi üzerine etkileri: Ketaminin santral respiratuar merkeze etkisi minimal olup, CO₂'ye cevabı değiştirmez. Başlangıçta solunumda geçici ve hafif depresyon olur. Ancak hava yolu açıktır. Bronkodilatör etkisi vardır (43). Anestezi veya analjezi amacıyla tek başına kullanılan ketamin arteriyel kan gazlarına etki etmez. Reaktif hava yolu hastalığı ve bronkospazm olan hastalarda pulmoner kompiyans düzelir. Bu etkisi nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen status astmatikus tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (43,46).

Çocuklarda ketamin uygulanması sonucu potansiyel tehlike, trakeobronşiyal ve tükrük sekresyonundaki artıştır. Bu durum, üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olur. Sonuçta laringospazm gelişebilir. Mutlaka atropin veya glikopirolat gibi vagolitik ajanlarla birlikte kullanılmalıdır (44,46).

Santral sinir sistemi üzerine etkileri: Ketamin sonrası hızlı bir şekilde derin analjezi ve amnezi gelişir. Analjezi daha ziyade somatik ağrılar üzerinde etkilidir. Yağda yüksek erirliği nedeniyle hızlı bir şekilde kan-beyin bariyerini aşar ve 30-60 saniye içinde etkisi gözlenmeye başlar. Ketamin anestezisi altında sıklıkla rahatsız edici rüyalar, vizüel halüsinasyonlar gelişir. Bu şikayetler premedikasyonda benzodiyazepinlerin kullanılması ile azaltılabilir. Postoperatif 30-60 dakika içinde kaybolurlar. Ketamin beyin damarlarını dilate ederek beyin kan akımını %60'a kadar artırarak kafa içi basıncını yükseltir. Bu nedenle intrakraniyal yer kaplayan kitlesi olan hastalarda kullanılmamalıdır (43,44).

Kas iskelet sistemi üzerine etkileri: Anestezi yeterli derinlikte olsa da kas tonusu artışı, istemsiz hareketler ve ekstremitelerde tonik hareketler olabilir. Bu belirtiler anestezinin yetersizliği şeklinde değerlendirilerek ilaç tekrarlanmasına ve aşırı doz uygulamasına yol açabilir. Süksinilkolin, tübokurarin ve pankuronyum gibi kas gevşeticilerin etkilerini potansiyelize eder. Serum potasyum değerlerini hafifçe düşürür (43,44).

İmmün sistem üzerine etkileri: İmmün sistemi deprese etmez. Bu etkisi yanıklı ve kemoterapi almakta olan direnci düşük hastalarda ketaminin tercih edilmesi için bir neden olabilir (43,44).

Diğer sistemler üzerine etkileri: Plazma histamin düzeyini artırır ve hızlı enjeksiyon sonrası eriteme benzer cilt değişikliklerine neden olabilir.

Kan şekerini %12 oranında yükseltmektedir.

Bazı vakalarda gözyaşı salgılanması ve terleme meydana gelmektedir.

İndüksiyonun hemen ardından gözler kapanır. Fakat bir dakika sonra açılır ve nistagmus görülür. Gözlerin kapanması analjezinin hafiflediğinin işareti olabilir. Göz içi basıncında hafif yükselme, postoperatif dönemde diplopi yapabilir.

Ketamin infüzyon anestezisinden sonra bazı hepatik fonksiyon testlerinde; örneğin alaninaminotransferaz (ALT) ve gamaglutamiltransaminaz (GGT)'da geçici yükselme olabilir. Porfiriyalı hastalarda güvenle kullanılabilir.

Yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarının sıklığını ve gücünü artırır (44).

Dokular tarafından çok iyi tolere edilir. Bu özellik ketaminin i.m. yolla da tam olarak etki yapmasını sağlayarak, venöz yol erişiminin güç olduğu durumlarda ketamine önemli bir üstünlük kazandırır (43,46).

Klinik Kullanımı

Ketamin genel anestezik bir ajan olmakla birlikte aynı zamanda NMDA reseptörlerinin nonkompetitif antagonistidir. Bunun yanı sıra mü (μ), delta (δ) ve kappa(κ) opioid reseptörleri ile etkileşmesi nedeniyle analjezik etkinliği bilinmektedir (43).

Bazı raporlarda da ketaminin periferik mekanizmalar üzerinden lokal anesteziklerin etkilerini arttırabileceği belirtilmiştir (47).

Tercihen;

- Kısa süreli vücut yüzeyi ile ilgili cerrahi müdahalelerde (yanık pansumanları gibi)
- Hipotansif hastalarda i.v. anestezi indüksiyonunda
- Bronkospastik hava yolu hastalıklarında
- Valvüler iskemik kalp hastalıklarında
- Ağrılı blok uygulamalarında
- Ameliyathane dışı pediatrik hastalarda (kardiyak kateterizasyon, radyoterapi, radyolojik incelemelerde)
- Şoktaki hastalarda kullanılabilir.

Doz ve Uygulama

Analjezi amacıyla iv, intratekal, epidural ve oral yol tanımlanmıştır (43,46). Epidural uygulamayı takiben fazla lipofilik olan ketamin hızla serebrospinal sıvıda olduğu gibi plazmada da dağılır (44).

Doz aralığı i.v. uygulama için 1-2 mg/kg, i.m. uygulama için 1-10 mg/kg'dır. İntravenöz uygulama ile anestezi etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 1-10 dakika sürer. Analjezik etkisi 40 dakika, amnezi etkisi 2 saat sürer. İ.m. uygulama ile 2-6 dakikada anestezi sağlanır ve etkisi 10-30 dakikada sona erer (43).

Analjezik etki sağlamak için düşük doz ketamin kullanımı önerilmektedir. Bunun için iv bolus dozu <2mg/kg, infüzyon dozu <1,2mg/kg/saat olarak belirlenmiştir. Düşük doz ketamin uygulaması analjezik etki sağlamasının yanında ketamine bağlı yan etkilerin de azalmasına olanak sağlayacaktır (48, 49).

Kontrendikasyonları

İskemik kalp hastalıkları, şiddetli veya kontrol edilmemiş hipertansiyon, intrakraniyal veya intraoküler basıncı yüksek olan hastalar, epilepsi, hipertiroidi ve psikiyatrik hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (43,45). Üst solunum yollarının duyarlılığını artırdığı için ağız, farenks veya hava yolu operasyonları için uygun bir ajan değildir (45).

BULANTI-KUSMA

Tanımı

Bulanti midede kusma isteği ile birlikte oluşan insanları oldukça rahatsız eden bir durumdur. Kusma ise çoğu kompleks fizyolojik refleksleri içeren, otonomik sinir sistemi ve çizgili kasların (diyafram ve abdominal kaslar) koordineli aktivasyonu sonucu gastrik ve hatta intestinal içeriğin atılmasını içerir.

Fizyolojisi

Bulanti kusma birbirini takip eden üç fazdan meydana gelmektedir. Bu fazlar preejeksiyon, ejeksiyon ve postejeksiyon fazlarıdır (50).

Preejeksiyon fazında bulantının prodromal semptomları olarak bilinen aşırı tükürük salgınımı ve yutkunma hissi, terleme ve taşikardi görülmektedir. Ejeksiyon fazında, mide antrumu kasılır ve aynı zamanda mide proksimal kısmı gevşer. Bu sayede mide içeriği mide dışına atılır. Postejeksiyon fazında ise vücut rahatlar ve dinlenme durumuna geçer, bu dönemde bulantı görülebilir.

Kusma merkezi, medullada retiküler formasyonun lateralinde yer alan, kesin anatomik sınırları belli olmayan fonksiyonel bir bölgedir. Vazomotor aktivite, tükürük sekresyonu, solunum ve bulber kontrol merkezleri ile yakın komşuluktadır. Bu yakınlık, kusma ile birlikte gelişen fizyolojik reaksiyonlardan sorumludur. Kusma merkezinin uyarılması sonucu gelişen efferent yanıtlar 5., 7., 9., 10. ve 12. kranial sinirler ile diyafragma ve solunum kaslarını innerve eden spinal sinirler boyunca

iletilir. Diğer refleksler gibi bulantı ve kusmanın da afferent yolu, bir santral merkezi ve efferent yolları vardır (51, 52). Kusma atakları, kusma merkezinin çeşitli bölgelerinden gelen uyarılara yanıt olarak meydana gelir (53).

Bulantı ve kusmaya yol açan stimulusların değişik afferent (kortikal, visseral, vestibüler ve kemoreseptör triger zon) yolları vardır:

- Kortikal yol: Emosyonel cevaplar, stres, korku ve depresyon, vb.
- Visseral afferentler: Gastrik distansiyona neden olan, gastrik boşalmanın geciktiği durumlar (Ör: İntestinal obstrüksiyon, Akut apandisit vb.).
- Vestibüler yol: Vestibüler sinir yolu ile serebellum ve KTZ'nin etkilendiği durumlar (Ör: Hareket, otitis media, labirentit, vb.).
- KTZ afferentleri: Apomorfin, morfin ve diğer narkotikler, kardiyak glikozidler, amfetaminler, ergo deriveleri ve nitrojen mustard gibi ilaçlar direkt olarak KTZ'yi uyarırlar. Ayrıca, hipovitaminöz, hipotiroidi, hipoadrenalizm, elektrolit imbalansı, radyasyon ve üremi KTZ'yi etkiler (54).

Kusma refleksinde rolü olan bazı mediatörler vardır. KTZ'de asetilkolin, dopamin, histamin, noradrenalin, adrenalin ve serotonin mediatörleri bulunmakta olup emeziste değişik şekillerde rol oynamaktadırlar. Bu nedenle antikolinergikler, antihistaminikler, dopamin antagonistleri ve serotonin antagonistleri gibi birbirinden farklı gruptaki ilaçlar antiemetik olarak kullanılabilir (53).

Postoperatif Bulantı-Kusma

POBK, genel anestezi altında cerrahi girişimler sonrasında görülen; sıklıkla uygulanan anestezi türü, cerrahi girişim çeşidi, hastanın yaşı gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan bulantı-kusma problemi olarak tanımlanabilir.

POBK; şuuru kapalı, laringeal refleksleri yetersiz hastalarda aspirasyona neden olarak morbidite ve mortaliteyi artırabilir. POBK, cerrahi komplikasyonlara da neden olabilir. Bunlar; intraoküler operasyonları takiben vitreusun kaybı, abdominal cerrahilerde yara yerinin açılması, göz, kulak operasyonlarında ve plastik cerrahide flep bölgesinde kanama, intrakranial problemi olan beyin cerrahisi hastalarında, akut olarak kafa içi basıncında artış şeklinde sıralanabilir. Ciddi ve uzun süreli inatçı kusmalar, çocuklarda ve yaşlılarda elektrolit imbalansı ve dehidratasyona neden

olabilir. Semptomlar orta derecede olsa bile kusma, hastanın derlenme odasından çıkış süresini ve hastanede kalış süresini geciktirerek hastane giderlerinin artmasına neden olur. Bu özellikle günöbirlik vakalarda önem taşımaktadır (54, 55).

POBK’da etkili olan etkenler řu şekilde sıralanabilirler:

1. Hasta yaşı: Çocuklarda ve adolesanlarda yüksek insidansa sahiptir, 20 yaş civarında POBK insidansı azalır (54,55). Bazı araştırmacılara göre POBK görölme sıklığı yaş arttıkça azalmaktadır (56).

2. Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla POBK görölmektedir (57).

3. Kilo: Obez hastalarda adipoz doku fazla olduğu için anesteziye bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle POBK daha çok görölmektedir (54,55).

4. Kişisel yatkınlık: POBK’nin insidansı, taşıt tutması veya daha önceki operasyonlarında kusma öyküsü olan hastalarda 3 kat daha yüksektir (54,55).

5. Anksiyete: Preoperatif anksiyetesi olan hastalarda stres hormonlarının artışına bağlı olarak POBK daha sık görölmektedir (58).

6. Preanestetik medikasyon: Premedikasyonda kullanılan opioid ajanların POBK oranını 3 kat arttırdığı görölmüştür (54). Premedikasyon, intraoperatif ve postoperatif kullanılan opioid analjeziklerden morfin ve papaverinin kuvvetli emetik olduğu bilinmektedir. Minör jinekolojik operasyonlarda morfinin POBK insidansını % 22’ den % 67’ ye çıkardığı gösterilmiştir (59).

7. Gastroparezi: Gastrointestinal obstrüksiyon, kronik kolesistit benzeri durumlarda mide boşalımının gecikmesine bağlı olarak POBK insidansını arttırmaktadır (60).

8. Anestetik işlem: Tüm inhalasyon ajanları, özellikle de azot protoksit POBK’ye neden olmaktadır (61)). İntravenöz anestetiklerden etomidat, ketamin, propanidid ve methohexitonun emetik (%14-26), midazolam ve propofolun daha az emetik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (55). POBK insidansı fentanil, alfentanil ve sufentanil kullanıldığında, petidinden daha yüksek oranda görölmektedir. Alfentanilin de, eşit dozlardaki sufentanil ve fentanile oranla daha az POBK’ye neden olduğu bildirilmektedir (62). Propofol kullanılan anestezi teknikleri daha düşük

POBK insidansına sahiptir (63). Lokal (%9) veya rejyonel anestezide de (spinal anestezide %15-35) POBK görülebilir (64). Burada epidural veya spinal anestezi sırasında gelişen vagal stimulus, hipotansiyon ve hipoksi de POBK oluşmasında risk oluşturmaktadır. Psikolojik ve görsel etkilenme de bulantı-kusma üzerine etkilidir (53).

9. Cerrahi girişimin yeri ve şekli: Göz, baş, boyun ve intraabdominal ameliyatlardan, özellikle biliyer ve jinekolojik cerrahilerden sonra POBK riski yüksektir. Dilatasyon veya küretaj ve laparoskopi kusmanın en çok görüldüğü işlemlerdendir (54,55).

10. Postoperatif etkenler: Ağrı, özellikle visseral ve pelvik ağrı, emezis riskini artırmaktadır. Bu dönemde, bazı ilaçların etkisi ile vestibüler sistemin duyarlı hale gelmesi ve hipotansiyon, özellikle hareket sırasında emezise neden olabilmektedir (65). Postoperatif dönemde vagal tonusun artışına bağlı baş dönmesi ve bununla ilişkili bulantı-kusma görülebilir (50,55,58). Ameliyat sonrası meydana gelen ani hareket ve pozisyon değişikliği bulantı-kusmayı kolaylaştırabilir. Erken mobilizasyon, özellikle gününbirlik olgularda POBK'yı artıran nedenlerdendir. Eğer vestibüler sistem opioid kullanımı ile sensitize edilmişse, hızlı mobilizasyon sıklıkla kusmaya neden olur (66).

Tedavi ve Önlemler

Genel tedbirler: Gastrik boşalmanın geciktiği durumlarda ve mide dilatasyonunda nazogastrik tüp uygulaması POBK'nin azaltılmasında faydalı olabilir. Ağrı, POBK'yi provake edebileceği için tedavisinin yapılması gerekir. Hipotansiyon, hiperkarbi ve hipoksi gibi faktörler tedavi edilmeli ve hastanın hidrasyonu sağlanmalıdır (54). Emezis olasılığı yüksek veya öyküsü olanlarda psikolojik yardım, anksiyetenin giderilmesi ve profilaktik olarak antiemetik kullanımı uygundur. Ayılma döneminde faringeal irritasyon azaltılmalıdır. Bu da faringeal aspirasyon ve hava tüpü ile farenksin uyarılmasının bazı önlemlerle en aza indirilmesi ile sağlanabilir.

Bulantı-kusma spinal veya epidural anestezi uygulamasına sekonder gelişmişse, 0.5-1mg atropin, 10-25mg efedrin (eğer hipotansiyon belirginse), oksijen uygulaması, sedasyon ve moral desteği ile tedavi edilebilir (54). Spinal anestezi uygulaması sonrası gelişen bulantı-kusmanın önlenmesinde, P6 noktasına uygulanan

akupres ile operasyon sırasındaki bulantı-kusma insidansının %53'den %23'e, POBK'nın ise %66'dan %36'ya indiği saptanmıştır (67).

Hasta kontrollü antiemezis: Propofolun subanestetik dozlarda uygulanmasıyla, antiemetik etki geliştiği bilinmektedir. Derlenme odasında gözlenen POBK'de 20 mg propofol önerilmektedir. Ancak bu etki halen tartışmalıdır (68).

Oksijen tedavisi: Azot protoksitin POBK'ya neden olduğu kabul edilmektedir. Son zamanlarda inspire edilen oksijen konsantrasyonu artırıldığında, azot protoksitin bu etkisinin zayıflatıldığı ve yüksek konsantrasyondaki oksijenin antiemetik olabileceği düşünülmüştür (69). İntraoperatif dönemde %80 oksijen verilen olgularda, %30 oksijen verilenlere kıyasla daha az bulantı-kusma ile karşılaştığı bildirilmiştir (70).

Antiemetik tedavi: POBK'nın primer olarak tedavisi antiemetik ilaçların kullanılması şeklindedir. Antiemetiklerin proflaktik kullanımları tartışmalıdır (71). Bununla birlikte taşıt tutması olan hastalarda, intraoküler cerrahi, tonsillektomi, laparoskopik cerrahi gibi POBK'nın sık gözlemlendiği operasyonlarda faydalı olabilir (54).

Bu amaçla antikolinerjikler, antihistaminikler, fenotiyazinler, butirofenonlar, benzamidler kullanılmıştır (54). Droperidol, metoklopramid ve proklorperazin sıklıkla antiemetik olarak kullanılmıştır; ancak, her zaman POBK'de etkin oldukları gösterilememiştir (55). Son yıllarda POBK'nın önlenmesinde ve tedavisinde, 5- HT3 antagonistleri sıklıkla kullanılmaktadır (72).

- Sedatifler, antimuskarinikler ve anksiyolitikler: Transdermal hyosin yaklaşık 2 saat içerisinde etkin olur, bu nedenle akut tedavide kullanılmaz (73). Antimuskarinik ilaçlar, periferik parasempatolitik blokaj ve gastroözefageal bariyer basıncını azaltarak etki gösterir. Benzodiazepinlerin direkt antiemetik etkileri yoktur, fakat anksiyetenin kontrolünü sağlarlar. Midazolam verilen hastalarda, kümülatif bulantı skorlarının, kusma epizodlarının daha düşük olduğu ve antiemetik gereksinimlerinin olmadığı belirtilmiştir (74).

- Antidopaminerjikler: Fenotiyazinler, butirofenonlar ve metoklopramid POBK'nın tedavisinde orta derecede etkilidirler, nadiren antiemetik etkilerinden

daha uzun sürebilen ekstrapiramidal ve disforik reaksiyonlara neden olabilirler. Bu ilaçlar öncelikle antidopaminerjik ajanlardır ve orta derecede antihistaminerjik ile antikolinerjik aktiviteye sahiptir (75). Metoklopramid 10mg ve domperidon 5mg dozlarında kullanılırlar. Mide ve incebarsak motilitesini ve alt özefageal sfinkter tonusunu arttırlar ve gastrik boşalımı kolaylaştırırlar (53).

Droperidol ve haloperidol antiemetik etkili antidopaminerjik nöroleptiklerdir. Her ikisi de hızla etki eder fakat etki süreleri farklıdır (haloperidol 3 saat, droperidol 24 saat). Sedasyon ve ekstrapiramidal yan etkiler, genelde yüksek dozlarda gözlenir. Droperidol, POBK'nın önlenmesi ve tedavisinde düşük dozlarda önerilir (1.25mg veya 10-20mg/kg) (55).

- Kortikosteroidler: Steroidlerin etki mekanizmaları açık olmamakla birlikte, POBK'nin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Deksametazonun, beyinde 5-HT dönüşümünü azaltarak metoklopramidin etkisini arttırdığı bildirilmiştir (55). Anestezi indüksiyonu esnasında verilmeleri tavsiye edilmektedir. Çalışmalarda yetişkinlerde 8-10mg, çocuklarda 100-150mg/kg dozlarda kullanılmaktadır (76). Rejyonal anestezide de granisetron ve 8mg deksametazon uygulanmış ve daha az POBK gözlenmiştir (77).

- Serotonin antagonistleri: Ondansetron, POBK'de kullanılan ilk serotonin antagonistidir. Bu grup ilaçlara daha sonra granisetron, tropisetron, dolasetron ve ramosetron ve azasetron eklenmiştir (72). Sedatif ve disforik etkileri daha azdır. Kusmayı önleyici etkileri, bulantıyı önleyici etkisinden daha fazladır (78).

Ondansetron spesifik ve potent bir 5-HT₃ antagonistidir ve yapısal olarak serotoninine benzeyen ve kemoterapiye bağlı emezisi kontrol etmekte kullanılan bir ilaçtır. POBK kontrolünde de iv 8mg veya oral 16mg olarak kullanılabilir (53). POBK'nin önlenmesinde ondansetronun uygulama zamanı ve dozu halen tartışmalıdır. Yetişkinlerde POBK'yi önlemede, 4-8mg ondansetronun plaseboya göre etkin olduğu saptanmıştır.

Postoperatif bulantı-kusma, daha önce öyküsünde POBK olanlarda %67.7 iken, olmayanlarda %46.4 oranında gözlenmiştir (79). Laparoskopik kolesistektomilerde ondansetronun, droperidol ve metoklopramid ile karşılaştırıldığında POBK'da daha etkin olduğu gözlenmiştir (80).

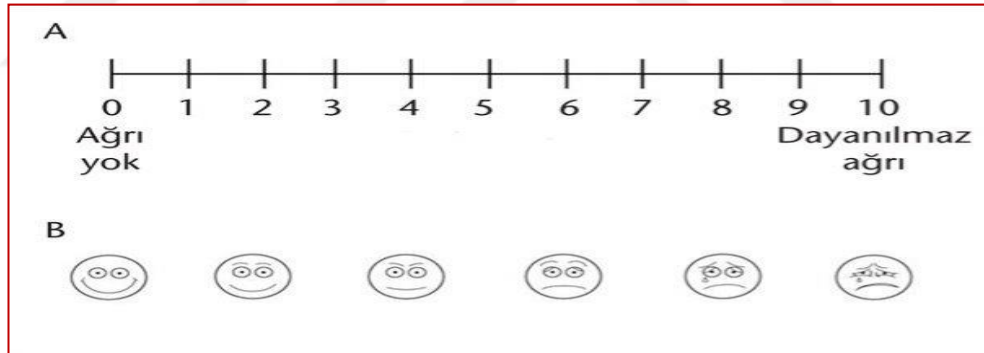
- Substans P (Nörokinin-1) antagonistleri: CP-122,721 yeni bir nörokinin-1 antagonistidir. Operasyondan 60-90 dakika önce uygulanan 200mg oral CP-122,721 ile ilk 8 saat içerisinde plaseboya göre, daha az oranda POBK gözlenmiştir(%10-50) (81).

- Farmokoloji dışı yöntemler: Farmakolojik tedaviye yardımcı olarak, farmakoloji dışı yöntemlerden de yararlanılabileceği belirtilmektedir. Bu yöntemler, diyet ve davranışsal-destekleyici yöntemler olarak gruplandırılabilir. Sistematiik araştırmalar, farmakoloji dışı yöntemlerin, erişkinlerde POBK'nın önlenmesinde erken postoperatif dönem (0-6 saat) için plasebodan daha başarılı, hatta antiemetik ilaçlarla eşit etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Ancak, çocuklar bu yöntemlerden faydalanamamaktadırlar (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif, gözlemsel, tek kör çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) izni ve hastaların bilgilendirilmiş gönüllü onamı alındıktan sonra Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon kliniğinde gerçekleştirildi.

Çalışmada yer almayan bir genel cerrahi uzmanı tarafından laparoskopik kolesistektomi planlanan ve operasyon listesine alınan hastalardan, bir anesteziist tarafından operasyon öncesi uygulanacak anestezi yöntemleri anlatılarak yazılı onamları alındı. Hastalara sadece postoperatif dönemde bu çalışmaya dahil olacakları anlatıldı ve çalışma hakkında bilgilendirildi. Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyan ve onaylayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların çalışmaya uyumları açısından operasyon öncesi Görsel Analog Skala (VAS; 0= ağrı yok 10= olabilecek en şiddetli ağrı) hakkında hastalar bilgilendirildi (Şekil 1) (82).



Şekil 1: VAS Skoru (82)

Bu çalışmadaki hasta popülasyonu opioidli (remifentanil) ve opioidsiz (ketamin) genel anestezi yöntemleri uygulanarak elektif laparoskopik kolesistektomi operasyonu olan hastalar olarak belirlendi. ASA 1-2 risk grubu dışındaki hastalar, 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük hastalar değerlendirmeye alınmadı. Ayrıca demografik verilerin retrospektif incelemesinde VKİ 35'in üstünde olan hastalar, hamile ve emziren kadınlar, hepatik, renal ve kardiyak yetmezliği olan hastalar, alkol ve ilaç bağımlıları, nörolojik hastalıkları olanlar, postoperatif bulantı-kusma hikayesi olanlar, operasyonu açık cerrahiye dönenler, 3 saatten uzun süren operasyonlar ve çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kliniğimizde operasyon odasına alınan hastalara EKG, non-invaziv kan basıncı ve pulse-oksimeetre ile standart anestezi monitörizasyonu uygulanmaktadır. Hastalara hangi genel anestezi yönteminin uygulanacağı o operasyon odasından sorumlu anestezi uzmanı tarafından belirlenmektedir.

Kliniğimizde; laparoskopik kolesistektomi operasyonunda intraoperatif multimodal analjezi uygulanmaktadır. Bu amaçla tüm genel anestezi yöntemlerinde, hasta için kontrendikasyonu yoksa 50mg deksketoprofen ve 1gr parasetamol rutin olarak kullanılmaktadır.

Opioid bazlı genel anestezi uygulamalarında standart genel anestezi indüksiyonunda ve idamesinde opioid tercihi olarak kısa etkili olması açısından sıklıkla remifentanil kullanılmaktadır. Genel anestezi idamesi ise % 50 O₂ + % 50 hava içinde inhalasyon anesteziği ve 0,1mcg/kg/dk iv remifentanil infüzyonu ile sürdürülmektedir. Opioidsiz genel anestezi uygulamalarında ise hem anestezi hem de analjezik özelliklerinden dolayı düşük doz ketamin kullanımı tercih edileceği belirlenmiştir. Bu yöntemde genel anestezi idamesi % 50 O₂ + % 50 hava içinde inhalasyon anesteziği ile sürdürülmekte, aynı zamanda hastalara 0,1mg/kg/sa iv ketamin infüzyonu uygulanmaktadır.

Operasyon süresince hastaların her 5 dk.da bir sistolik arteriyel kan basıncı (SAB), diyastolik arteriyel kan basıncı (DAB), ortalama arteriyel kan basıncı (OAB), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) kaydedilir. Ameliyat bitiminde hastalar ekstübe edilip derlenme odasına alınır.

Tablo 3: Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (83)

MODİFİYE RAMSEY SEDASYON SKALASI			
PUAN	KLİNİK	PUAN	KLİNİK
0 puan	Paralize, değerlendirilemiyor		
1 puan	Uyanık	4 puan	Derin uykulu, sözel uyarılara cevap verebiliyor
2 puan	Hafif uykulu	5 puan	Derin uykulu, sadece ağırlı uyarılara cevap verebiliyor
3 puan	Orta uykulu, basit emirleri yerine getirebiliyor	6 puan	Derin uykulu, ağırlı uyarılara cevap veremiyor

Çalışmamızda derlenme odasına alınan hastalar monitörize edilerek SpO₂, SAB, OAB, DAB ve KAH ölçümleri alındı. Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası (Tablo 3) (83) ile sedasyon düzeylerine, VAS (Şekil 1) (82) ile ağrı düzeylerine bakıldı. Derlenme odasında hastaların bulantı-kusma düzeyleri (Tablo 5) (84) ve omuz ağrısının olup olmadığı sorgulandı. Derlenme odasına geldiği andan itibaren Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi (Tablo 4) (85) ile takip edilen hastaların bu puanlamaya göre skorları 9 ve üstü olduğunda, bu skora ulaşma süreleri kaydedildikten sonra hastalar kliniğe gönderildi.

Tablo 4: Modifiye Aldrete Skorlama Sistemi (85)

MODİFİYE ALDRETE SKORLAMA SİSTEMİ			
BİLİNÇ DURUMU		DOLAŞIM	
Tamamen uyanık ve oryante (isim,yer,zaman)	2	Kan basıncının preanestezi ölçümün $\pm$ %20si seviyesinde	2
Sesli uyarana yanıt mevcut	1	Kan basıncının preanestezi ölçümün $\pm$ %20-49u seviyesinde	1
Yanıt yok	0	Kan basıncının preanestezi ölçümün $\pm$ %50si seviyesinde	0
AKTİVİTE		OKSİJEN SATÜRASYONU	
Tüm ekstremitelerini istemli olarak ve emirlere uygun hareket ettiriyor	2	Oda havasında SpO2 > %92	2
Sadece iki ekstremiteyi hareket ettiriyor	1	SpO2 > %90 düzeyinde tutmak için O2 desteğine ihtiyaç duyanlar	1
Hareket yok	0	O2 desteğine rağmen SpO2< %90 olması	0
SOLUNUM			
Derin soluyabiliyor ve öksürebiliyor	2		
Dispne, kısıtlı solunum veya takipne	1		
Apneik veya mekanik ventilasyon desteğinde	0		
TOPLAM SKOR			

Servise çıkarıldıktan sonra Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası'na göre 1 puan (uyanık) olana kadar hastaların sedasyon düzeyi takip edildi (Tablo 3) (83). Hastaların takipleri postoperatif 2. saat, 4. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saatte alındı. Takiplerinde istirahat ve öksürük esnasındaki VAS değerleri, omuz ağrısının olup olmadığı ve bulantı-kusma skoru (Tablo 5) (84) kaydedildi. Ayrıca hastalarda halüsinasyon görme ve ek komplikasyonlar gelişip gelişmediği kaydedildi. Olguların postoperatif takip ve değerlendirilmeleri, çalışmaya dahil olan fakat uygulanan anestezi yönteminden haberdar olmayan bir anestezi doktoru tarafından yapıldı.

Tablo 5: Bulantı-Kusma Skoru (84)

BULANTI-KUSMA SKORU	
Şikayet yok	0
Hafif bulantı var	1
Orta derece bulantı ve kusma	2
Sık kusma	3
Şiddetli (sürekli) kusma	4

Postoperatif takiplerinde bulantı-kusma skoru ≥ 2 olan hastalara 4mg iv ondansetron yapıldı. Toplam yapılan antiemetik dozu kaydedildi.

VAS>3 olduğunda hastalara kliniğimizde uygulanmakta olan rutin postoperatif analjezi protokolü (ilk 6 saat içinde 25mg iv tramadol, VAS ≤ 3 olana kadar 5 dakika aralıklarla, maksimum 6 kere) uygulandı. Sonraki dönemde VAS>3 ise non-opioid analjezikler (iv deksketoprofen trometamol 50mg, yeterli analjezi sağlanmazsa iv parasetamol 1gr) ile tedaviye devam edilip 24. saatin sonunda total analjezik miktarı kaydedildi.

İlave analjezik ve antiemetik dozunun ilk olarak ne zaman yapıldığı, ilk gaz/gaita çıkışının ne zaman olduğu, ilk idrar yapma zamanı ve halüsinasyon, kaşıntı gibi komplikasyonların gelişip gelişmediği sorgulandı.

Hastalara postoperatif 24. saatte kendilerine uygulanan anestezi ve analjezi ile ilgili izlenimleri, yan etkileri, uyku kaliteleri ve hasta konforu açısından bütün olarak memnuniyetleri (1=çok iyi, 2=iyi, 3=orta, 4=kötü, 5=çok kötü) sorgulandı. Son olarak Anestezi Sonrası Taburculuk Skorlama Sistemi (ASTSS)’ne göre kaçınıcı saatte taburculuk için uygun olduğu hesaplandı (Tablo 6) (86).

Tablo 6: Anestezi Sonrası Taburculuk Skorlama Sistemi (86)

ANESTEZİ SONRASI TABURCULUK SKORLAMA SİSTEMİ	
Vital Bulgular	
2	Preoperatif değerin +/- %20 si aralığında
1	Preoperatif değerin %20-40 ı aralığında
0	Preoperatif değerin %40 ından fazla değişiklik
Aktivite ve Mental Durum	
2	Oryante ve dengeli yürüme
1	Oryante veya dengeli yürüme
0	Hiçbiri
Ağrı, Bulantı-Kusma	
2	Minimal
1	Orta
0	Şiddetli
Cerrahi Kanama	
2	Minimal
1	Orta
0	Şiddetli
Beslenme ve Boşaltım	
2	Oral sıvı alabiliyor ve idrar çıkışı var
1	Oral sıvı alabiliyor veya idrar çıkışı var
0	Hiçbiri

24. saatin sonunda hastaların intraoperatif dönemdeki anestezi kayıtları retrospektif olarak incelenerek; uygulanan genel anestezi yöntemi ve anestezi esnasındaki hemodinamik parametreleri istatistiksel değerlendirmeye alındı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

“Postoperatif ağrı yönetiminde, intraoperatif düşük doz ketamin infüzyonu kullanımının etkisi” konulu örnek çalışmadaki 3.saat VAS değerleri baz alınarak, 0,05 hata payı ve 0,90 güç için 0,98 etki büyüklüğüne göre en az 46 hastanın çalışmaya alınmasının uygun olacağı GPower programı kullanılarak hesaplandı (49).

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler veri türüne göre ortalama, standart sapma, ortanca, minimum değer, maksimum değer, mutlak sayı ve yüzdeler kullanılarak özetlenmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi kullanılarak denetlenmiştir. Grupların karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan veriler için Bağımsız Gruplarda T Testi, normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Grup içi tekrarlı ölçümlerin değerlendirilmesinde Genel Lineer Model kullanılmış ve farklılık saptanırsa Post-hoc analizlerle farkın hangi gruplardan ileri geldiği belirlenmiştir. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 46 hastadan 23 hasta Grup K (Ketamin grubu) ve 23 hasta Grup R (Remifentanil grubu) grubunda olmak üzere, hasta sayısı her iki grup için eşit sayıda seçildi.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 7 de belirtildi. Gruplar arasında demografik veriler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Gruplar arasında cerrahi süreleri açısından anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Grup K daha uzun cerrahi süresine sahiptir.

Tablo 7: Demografik Özellikler, ASA skoru ve Operasyon Süresi

	Grup K (n=23)	Grup R (n=23)	P
Kadın/Erkek (hasta sayısı)	15/8	18/5	0,326
Yaş (yıl)	40,26 ± 11,31	41,60 ± 10,08	0,672
Boy (cm)	165,04 ± 8,91	163,00 ± 8,32	0,426
Kilo (kg)	73,56 ± 9,91	70,69 ± 11,19	0,372
VKİ (kg.m⁻¹)	27,02 ± 3,02	26,61 ± 3,77	0,687
ASA 1/2 (hasta sayısı)	10/13	11/12	0,767
Sigara n(%)	11(26)	11(26)	1
Operasyon süresi (dk)	76,86 ± 26,44	53,04 ± 15,20	0,01*

Veriler hasta sayısı oranları, ortalama±standart sapma veya mutlak değer (yüzdelik) olarak belirtildi.

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

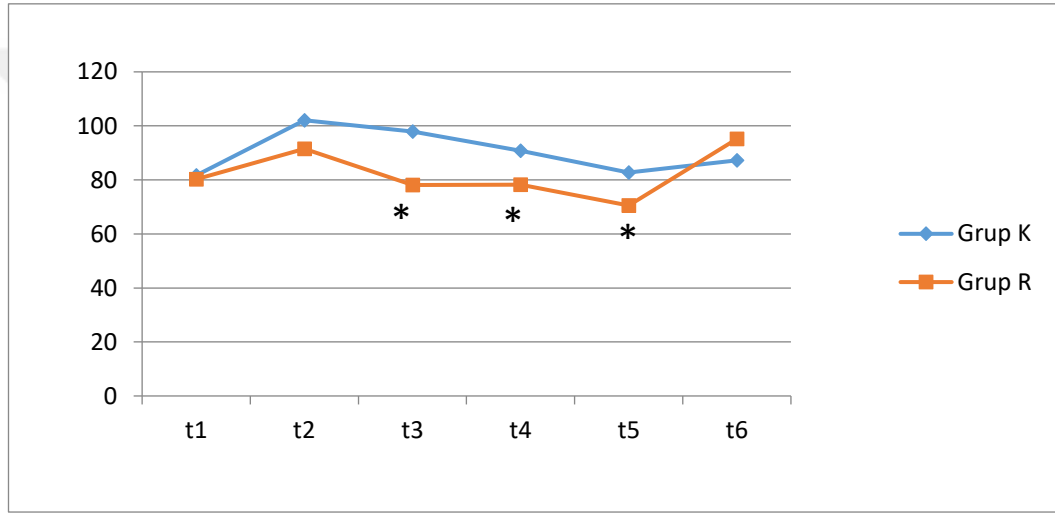
İNTRAOPERATİF HEMODİNAMİK DEĞERLENDİRME

Kalp Atım Hızı

Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat süresince tutulan anestezi kayıtları retrospektif olarak incelenmiş olup çeşitli zaman aralıklarında kaydedilmiş hemodinamik ölçümler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu zaman aralıkları bazal değer (t1), entübasyon sonrası (t2), cerrahi başlangıcı (t3), 15. dk (t4), 30. dk (t5) ve ekstübasyon sonrası (t6) olarak belirlendi.

Belirlenen bu zaman aralıklarında gruplar arasında KAH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Grup R'nin kalp atım hızı, Grup K'ye göre anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$). Bu fark, cerrahi başlangıcı, 15. dk ve 30. dk'da belirginken, ekstübasyon sonrası KAH Grup R'de daha yüksektir (Şekil 2).

Grup içi sıralı zaman aralıklarındaki kalp atım hızları değerlendirildiğinde, Grup K'de sadece bazal ve entübasyon sonrası KAH değerlerinde anlamlı fark gözlenirken, Grup R'de bazal-entübasyon sonrası, entübasyon sonrası-cerrahi başlangıcı ve 30. dk-ekstübasyon sonrası KAH değerlerinde anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 2).



Şekil 2: İntraoperatif Gruplar Arasındaki KAH Değişiklikleri.

t1: bazal değer, t2: entübasyon sonrası, t3: cerrahi başlangıcı, t4: 15. dk, t5: 30. dk, t6: ekstübasyon sonrası.

* $p<0,05$ gruplar arası karşılaştırma

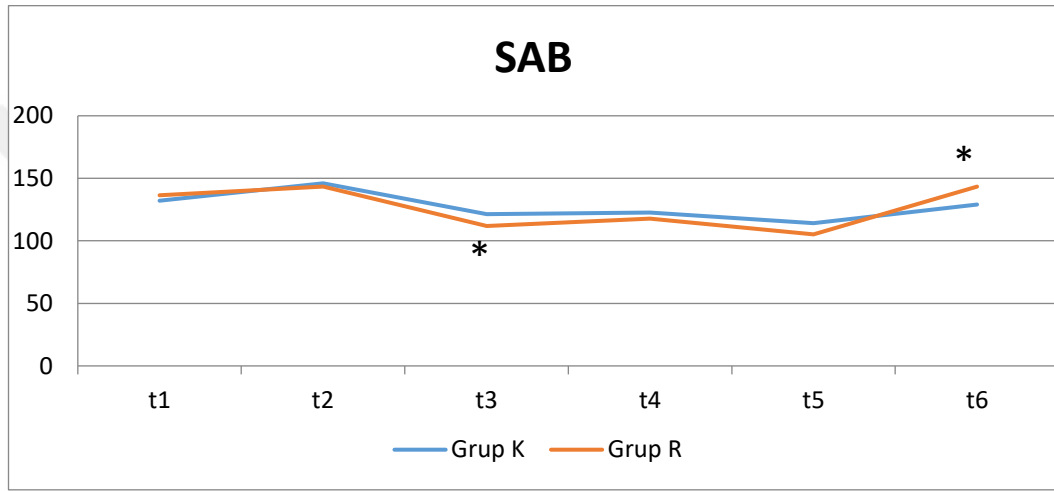
Sistolik Kan Basıncı

Gruplar arasında sistolik kan basınçları karşılaştırıldığında iki grup arasında cerrahi başlangıcı ve ekstübasyon sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Grup K diğer zaman aralıklarında daha yüksek sistolik kan basıncı değerlerine sahipken; bazal değer ve ekstübasyon sırasında daha düşük sistolik kan basıncı değerlerine sahiptir (Şekil 3).

Grup K'nin kendi içinde değerlendirilmesinde; belirlenen zaman aralıklarında SAB karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sıralı

zaman dilimlerine bakıldığında; bazal değer-entübasyon sonrası, entübasyon sonrası-cerrahi başlangıcı ve 30.dk-ekstübasyon sonrası SAB değerlerinde anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3).

Grup R'nin kendi içinde değerlendirilmesinde; belirlenen zaman aralıklarında SAB karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sıralı zaman dilimlerine bakıldığında; entübasyon sonrası-cerrahi başlangıcı, 15. dk-30. dk ve 30. dk-ekstübasyon sonrası SAB değerlerinde anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 3).



Şekil 3: İntraoperatif Gruplar Arasındaki SAB Değişiklikleri.

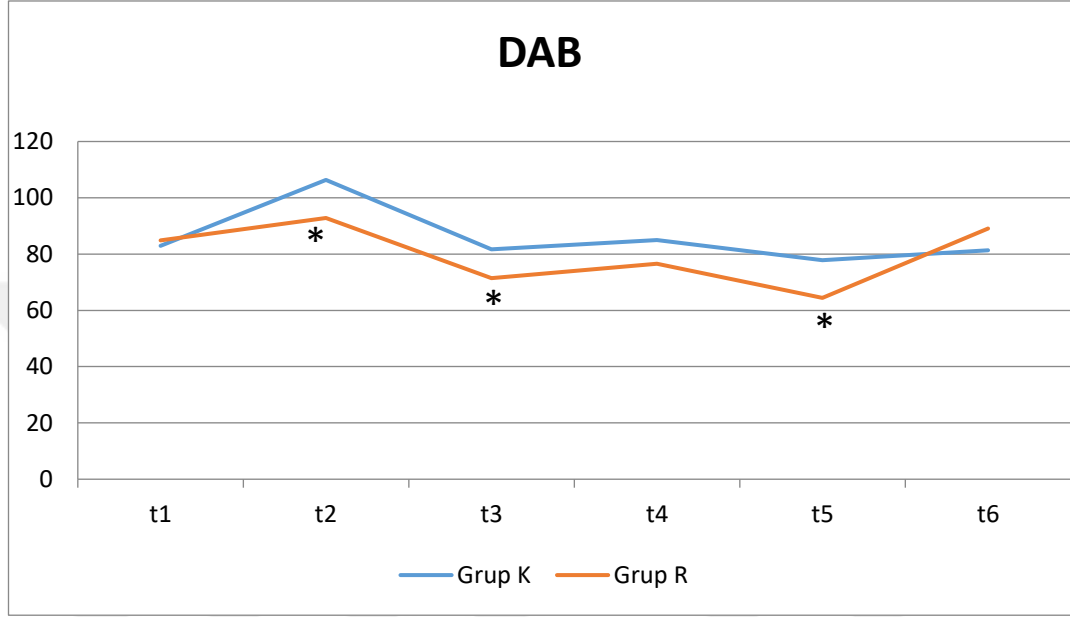
t1: bazal değer, t2: entübasyon sonrası, t3: cerrahi başlangıcı, t4: 15. dk, t5: 30. dk, t6: ekstübasyon sonrası. * $p<0,05$ gruplar arası karşılaştırma

Diastolik Kan Basıncı

Gruplar arasında diastolik kan basınçları karşılaştırıldığında; iki grup arasında belirlenen zaman aralıkları değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ve Grup K daha yüksek DAB seviyelerine sahiptir ($p<0,05$). Bu fark entübasyon sonrası, cerrahi başlangıcı ve 30. dk değerlerinde belirgin iken, Grup R bazal değer ve ekstübasyon sonrası daha yüksek DAB değerlerine sahiptir (Şekil 4).

Grup K'nin kendi içinde değerlendirilmesinde; belirlenen zaman aralıklarında DAB karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sıralı zaman dilimlerine bakıldığında sadece bazal değer-entübasyon sonrası DAB değerlerinde anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$). (Şekil 4)

Grup R'nin kendi içinde değerlendirilmesinde; belirlenen zaman aralıklarında DAB karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sıralı zaman dilimlerine bakıldığında; entübasyon sonrası-cerrahi başlangıcı, 15. dk-30. dk ve 30. dk-ekstübasyon sonrası DAB değerlerinde anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 4).



Şekil 4: İntraoperatif Gruplar Arasındaki DAB Değişiklikleri.

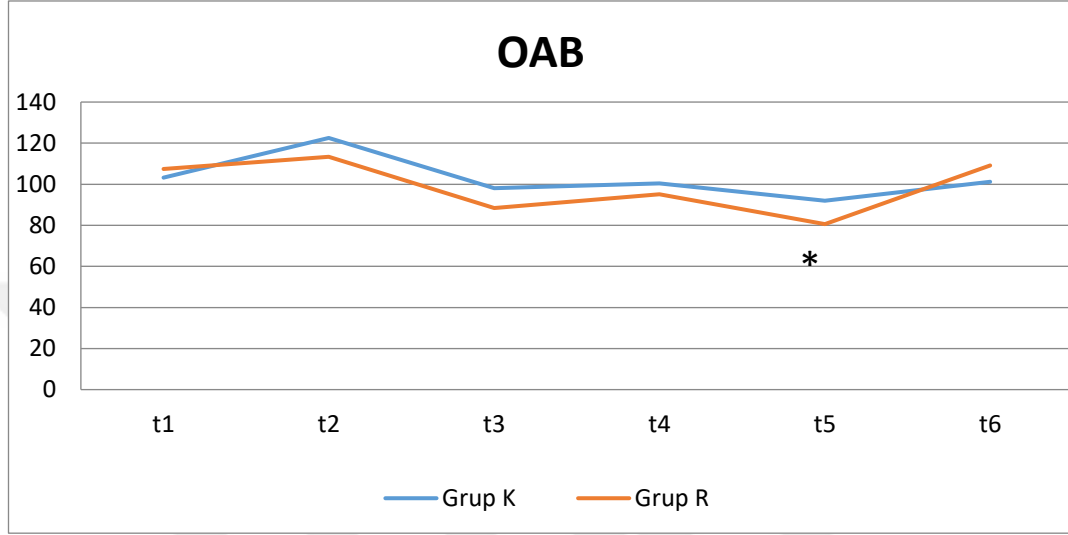
t1: bazal değer, t2: entübasyon sonrası, t3: cerrahi başlangıcı, t4: 15. dk, t5: 30. dk, t6: ekstübasyon sonrası. * $p<0,05$ gruplar arası karşılaştırma

Ortalama Arter Basıncı

Gruplar arasında ortalama arter basınçları karşılaştırıldığında; iki grup arasında 30. dk değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ve Grup K daha yüksek OAB seviyelerine sahiptir ($p<0,05$). Grup R bazal değer ve ekstübasyon sonrası daha yüksek OAB değerlerine sahip iken, diğer zaman dilimlerinde Grup K daha yüksek OAB değerlerine sahiptir (Şekil 5).

Grup K'nin kendi içinde değerlendirilmesinde; belirlenen zaman aralıklarında OAB karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sıralı zaman dilimlerine bakıldığında; bazal değer-entübasyon sonrası ve entübasyon sonrası-cerrahi başlangıcı OAB değerlerinde anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$). (Şekil 5)

Grup R'nin kendi içinde değerlendirilmesinde; belirlenen zaman aralıklarında OAB karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Sıralı zaman dilimlerine bakıldığında; entübasyon sonrası-cerrahi başlangıcı, 15. dk-30. dk ve 30. dk-ekstübasyon sonrası OAB değerlerinde anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 5).

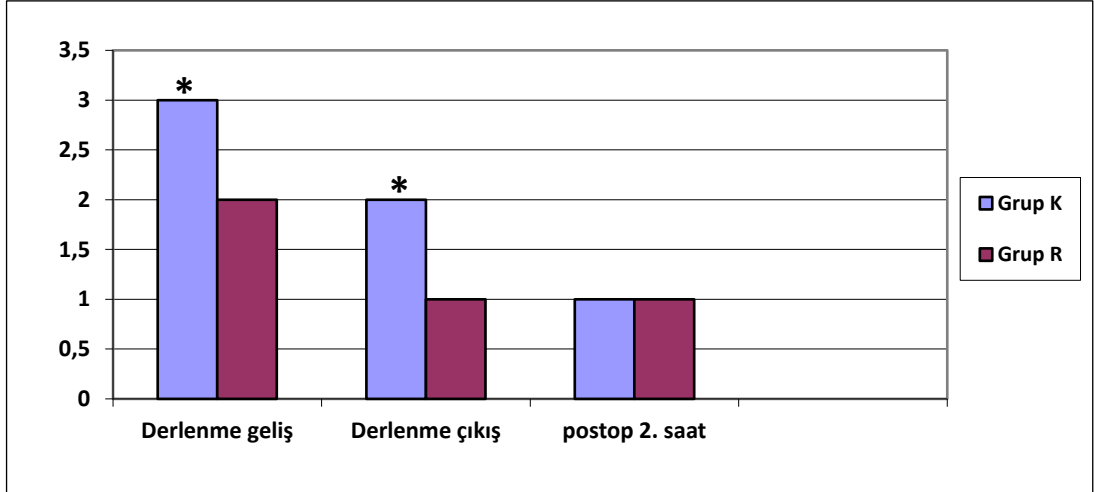


Şekil 5: İntraoperatif Gruplar Arasındaki OAB Değişiklikleri.

t1: bazal değer, t2: entübasyon sonrası, t3: cerrahi başlangıcı, t4: 15. dk, t5: 30. dk, t6: ekstübasyon sonrası. * $p<0,05$ gruplar arası karşılaştırma

POSTOPERATİF DEĞERLENDİRME

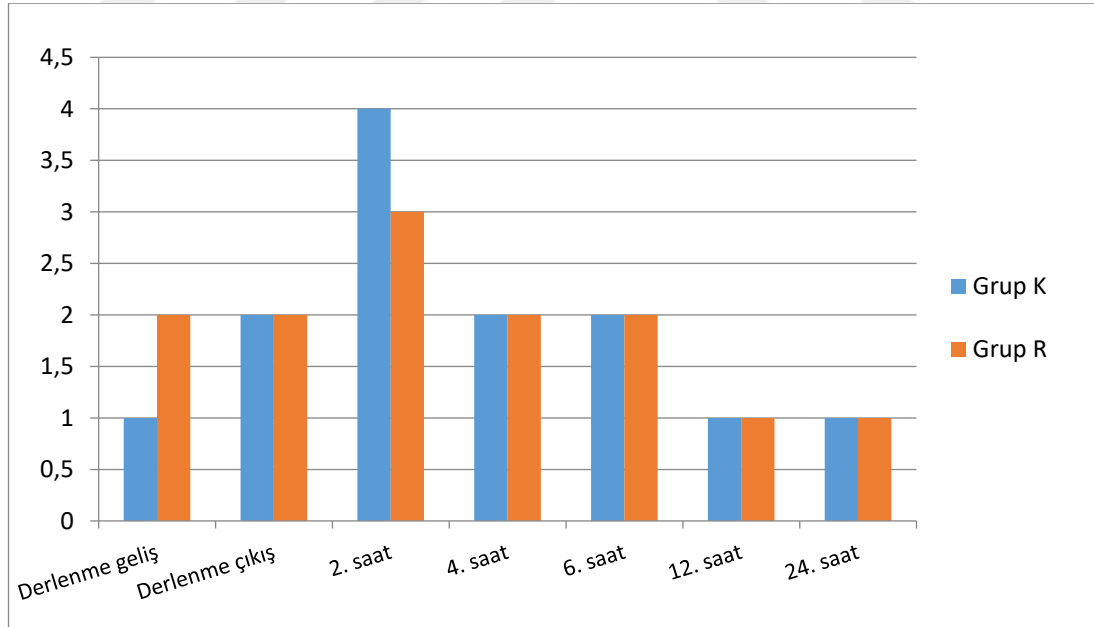
Modifiye Ramsey Sedasyon Skalası ile derlenme odasına gelişte, çıkışta ve 2. saatte değerlendirilen hastaların, sedasyon düzeyleri açısından gruplar arasında fark olup olmadığına bakılmıştır (Tablo 3). Gruplar arasında derlenme odasına geliş ve çıkışta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), 2. Saatte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Grup R daha düşük sedasyon skorlarına sahiptir yani daha uyanıktır (Şekil 6).



Şekil 6: Postoperatif Sedasyon Düzeyleri.

* $p < 0,05$ gruplar arası karşılaştırma

İstirahat sırasındaki VAS değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 8). Grup R'nin derlenme odasından çıkış VAS değerleri daha yüksektir. En yüksek VAS değerleri her iki grup için de postoperatif 2.saattedir (Şekil 7).



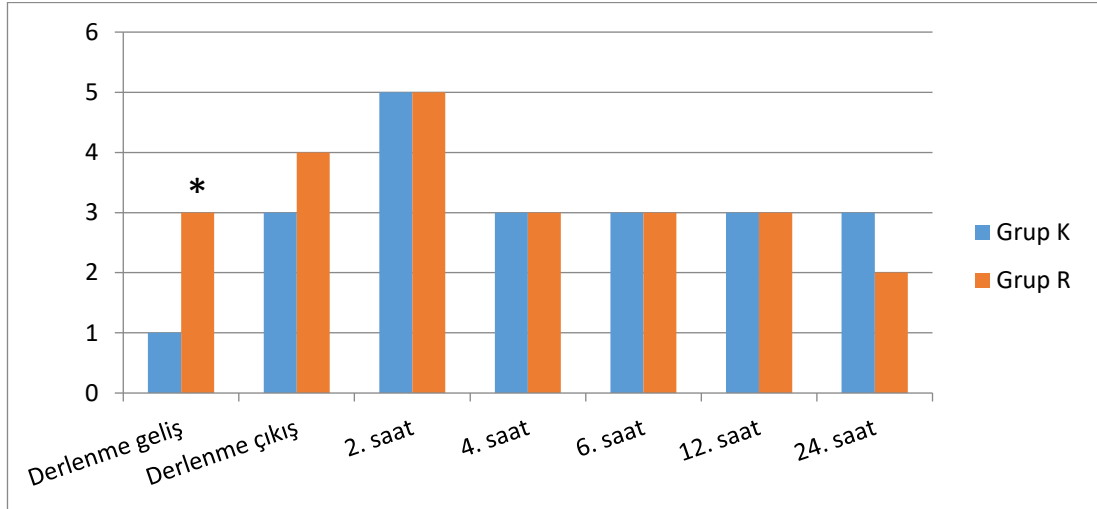
Şekil 7: Postoperatif İstirahat Sırasındaki VAS Değerleri.

Tablo 8: Postoperatif İstirahat Sırasındaki VAS Değerleri

	Grup K		Grup R		
	Min/max	Ortanca	Min/max	Ortanca	P
Derlenme geliş	0,00/8,00	1,00	0,00/5,00	2,00	0,136
Derlenme çıkış	0,00/8,00	2,00	0,00/8,00	2,00	0,681
2. saat	0,00/7,00	4,00	1,00/7,00	3,00	0,735
4. saat	0,00/7,00	2,00	1,00/6,00	2,00	0,784
6. saat	0,00/5,00	2,00	0,00/5,00	2,00	0,837
12. saat	0,00/5,00	1,00	0,00/7,00	1,00	0,699
24. saat	0,00/3,00	1,00	0,00/7,00	1,00	0,621

*p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Öksürme sırasındaki VAS değerleri açısından gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında sadece derlenme odasına gelişte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 9). Derlenme odasına geliş ve çıkış VAS değerleri Grup R’de daha yüksektir. En yüksek VAS değerleri her iki grup için de postoperatif 2. Saattedir (Şekil 8).



Şekil 8: Postoperatif Öksürük Esnasındaki VAS Değerleri. *p<0,05 gruplar arasında

Tablo 9: Postoperatif Öksürük Esnasındaki VAS Değerleri

	Grup K		Grup R		P
	Min/max	Ortanca	Min/max	Ortanca	
Derlenme geliş	0,00/9,00	1,00	0,00/7,00	3,00	0,019*
Derlenme çıkış	0,00/9,00	3,00	0,00/9,00	4,00	0,182
2. saat	0,00/8,00	5,00	2,00/8,00	5,00	0,680
4. saat	1,00/7,00	3,00	1,00/8,00	3,00	0,991
6. saat	1,00/7,00	3,00	1,00/7,00	3,00	0,454
12. saat	1,00/8,00	3,00	1,00/8,00	3,00	0,326
24. saat	0,00/6,00	3,00	0,00/8,00	2,00	0,883

*p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulantı kusma açısından belirlenen saatlerde gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). (Tablo 10)

Tablo 10: Postoperatif Bulantı-Kusma Oranları

	Grup K		Grup R		P
	Var/yok	Yüzde	Var/yok	Yüzde	
Derlenme geliş	7/16	%30	7/16	%30	1,000
Derlenme çıkış	10/13	%44	11/12	%48	0,767
2. saat	7/16	%30	10/13	%44	0,359
4. saat	4/19	%17	2/21	%9	0,665 ~
6. saat	2/21	%9	3/20	%13	1,000 ~
12. saat	2/21	%9	6/17	%26	0,243 ~
24. saat	3/20	%13	1/22	%4	0,608 ~

~Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. *p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulantı-kusma görülmesi var/yok şeklinde, bulantı görülen hastaların grup içindeki oranı yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Omuz ağrısı bakımından belirlenen saatlerde iki grup arasında postoperatif 24. saat dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastaların 24 saat içinde herhangi bir zamanda omuz ağrısı olup olmadığına bakıldığında ise, Grup R’de daha fazla hastanın omuz ağrısı şikayeti olduğu gözlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Postoperatif Omuz Ağrısı

	Grup K		Grup R		p
	N	%	N	%	
Omuz Ağrısı	5	22	18	78	0,032*

N: omuz ağrısı olan hasta sayısı, %: omuz ağrısı olan hastaların grup içindeki yüzdesi

* $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar arasında postoperatif dönemde ilk analjezik ve ilk antiemetik dozlarının yapıldığı süreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 12). Grup K’de 2 hastanın, Grup R’de ise 1 hastanın 24 saat içinde analjezik ihtiyacı olmamıştır. Grup K’de antiemetik ihtiyacı olmayan hasta sayısı daha fazladır ($p<0,05$) (Tablo 12).

Gruplar arasında postoperatif ilk 6 saatte yapılan analjezik (tramadol) dozu olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$) (Tablo 12). Grup R’de postoperatif ilk 6 saatte daha fazla tramadol gereksinimi olmuştur. Postoperatif 6 saatten sonra yapılan deksketoprofen ve parasetamol dozları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Postoperatif İlaç Dozları ve İlk Yapılma Süreleri

	Grup K	Grup R	P
İlk 6 saatte yapılan tramadol dozu (mg)	50 (0-150)	75 (0-150)	0,021*
6-24. saatte yapılan deksketoprofen dozu (mg)	50 (0-100)	50 (0-100)	0,235
6-24.saatte yapılan parasetamol dozu (gr)	0 (0-2)	0(0-1)	0,730
Antiemetik ihtiyacı olmayan hastalar n(%)	14 (61)	7(30)	0,038*
Postoperatif ilk analjezik yapılma süresi (dk)	120 (5-360)	10,00 (2-800)	0,115
Postoperatif ilk antiemetik yapılma süresi (dk)	15,00 (5-660)	30,00 (5-700)	0,362

Veriler ortanca(min-max) ve hasta sayısı(%) olarak belirtilmiştir.

* $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Gruplar arasında derlenme odasından çıkış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte, Grup R'nin derlenme odasından çıkış süresi daha kısadır ($p>0,05$) (Tablo 13).

İki grup arasında ilk gaz/gaita çıkarma ve ilk idrar yapma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte, Grup K'da daha erken gaz/gayta ve idrar çıkışı olmuştur ($p>0,05$) (Tablo 13).

İki grup arasında ASTSS skoru >8 ulaşma süresi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur. Ancak Grup K'nin ASTSS skoru >8 ulaşma süresi daha kısadır ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Derlenmeden Çıkış, İlk İdrar ve Gaz/gaita Çıkışı, ASTSS İçin Uygun Olduğu Süre

	Grup K	Grup R	P
Derlenme çıkış süresi (dk)	11,78 $\pm$ 3,75	9,96 $\pm$ 4,89	0,162
İlk gaz/gayta çıkışı süresi (saat)	10,43 $\pm$ 6,52	11,78 $\pm$ 7,94	0,532
İlk idrar yapma süresi (saat)	4,96 $\pm$ 2,18	5,57 $\pm$ 2,48	0,382
ASTSS >8 ulaşma süresi (saat)	5,35 $\pm$ 1,34	6,39 $\pm$ 2,68	0,101

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca olarak belirtildi.

* $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Hastalar memnuniyet skalasına göre iyi, orta ve kötü olarak sınıflandırıldı. Her iki grupta da memnuniyet düzeyini kötü olarak tarifleyen hasta yoktu. Gruplar memnuniyet açısından karşılaştırıldığında, Grup K daha yüksek memnuniyet oranına sahiptir ($p<0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların Memnuniyet Derecesi

	Grup K	Grup R	p
İyi	%61	%26	0,017*
Orta	%39	%74	

Veriler yüzde(%) olarak belirtildi. * $p<0,05$ gruplar arası anlamlılık

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları göstermektedir ki; düşük doz ketamin infüzyonu kullanılarak uygulanan genel anestezi yöntemi, postoperatif erken dönemde (0-6 saat) tramadol ihtiyacını, opioidli genel anestezi yöntemi ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşürmüştür. Çalışmamızda postoperatif bulantı-kusma sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş olmasına rağmen, Ketamin grubunda diğer grupla karşılaştırıldığında daha az sayıda hastanın antiemetik tedavi ihtiyacı olmuştur.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı ve bulantı-kusma halen sık gözlenen şikayetlerdendir. Opioidler intraoperatif ve postoperatif analjezi sağlamak amacıyla kullanılan temel ilaçlardır. Ancak yüksek doz uygulanan opioidler akut opioid toleransı, hiperaljezi, sedasyon, solunum depresyonu, bulantı ve kusma gibi yan etkilerin gözlenmesiyle sonuçlanmaktadır (49). Böylece postoperatif sık gözlenen şikayet olan bulantı-kusma oranının artışına katkıda bulunmaktadır.

Laparoskopik kolesistektomi sonrası oluşan ağrı kompleks tipte bir ağrıdır. Bu yüzden bu tipteki ağrıya multimodal ve opioid azaltılmış analjezi yöntemlerinin faydalı olacağı düşünülmektedir (87). Bu amaçla intraoperatif analjezide opioidlere ilave olarak deksametazon, NSAİ, rejyonel yöntemler ve kesi alanına lokal anestezi infiltrasyonu gibi çeşitli yöntemler kullanılarak, hem daha etkin bir analjezi sağlanmakta hem de opioid dozu azaltılarak opioidlere bağlı yan etkilerin azaltılması amaçlanmaktadır (87). Son yıllarda opioid kullanılmadan yapılan anestezi yöntemleri konusunda birçok çalışma yapılmış; deksmedetomidin, ketamin, lidokain, esmolol gibi ajanlar intraoperatif analjezi amacıyla kullanılmış ve bu ajanlarla da yeterli analjezi sağlanabildiği kanıtlanmıştır (4, 42, 88, 89).

Kim ve arkadaşları; lomber mikrodisektomi operasyonlarında intraoperatif lidokain infüzyonunun analjezik etkinliğini araştırmış, kontrol grubuna göre daha az fentanil tüketimi ve ilave analjezi ihtiyacı olduğunu, postoperatif daha düşük ağrı skorları gözlediklerini belirtmişlerdir (90).

Collard ve arkadaşları, laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında esmolol infüzyonu uygulanan opioidsiz genel anestezi yöntemi ile opioidli genel anestezi

yöntemlerini karşılaştırmış, esmolol infüzyonu ile uygulanan genel anestezi yönteminde daha düşük doz postoperatif fentanil kullanımı olduğunu saptamışlardır. Ancak, postoperatif 24 saat içindeki ağrı skorlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada esmolol kullanımının bu etkisini 2 mekanizma ile açıklamışlardır. Birincisi; cerrahi stresin hipokampüsteki ağrı yollarını aktive ettiği, bu aktivasyonu da hipokampüste bulunan β -adrenerjik reseptör aktivitesi ile sağladığı bilinmektedir. Bir β bloker olan esmolol, buradaki reseptör aktivitesini baskılayarak doğrudan bir analjezik etki sağlamaktadır. İkincisi; yine β blokaj ile esmololün karaciğer kan akımını düşürerek fentanilin metabolizasyonunu azaltması ile sağladığı dolaylı etkidir (91).

Bakan ve arkadaşları; laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında deksmedetomidin ve lidokain ile opioidsiz TIVA yöntemini uygulamışlar, bu yöntemin remifentanil ile uygulanan TIVA ile karşılaştırıldığında postoperatif ilk 2 saatte daha az opioid gereksinimi, postoperatif 24 saat içinde daha düşük ağrı skorları ve daha az ilave analjezik gereksinimi olduğunu gözlemlemişlerdir (87).

Ketamin, anestezi pratiğinde çok yönlü kullanılabilen nadir ilaçlardan biridir. 50 yıl önce dissosiyatif anestezik olarak sentezlenmiş olmasına rağmen son yıllarda anestezi, ağrı tedavisi ve psikiyatri gibi çeşitli klinik alanlarda, yeni endikasyonlarla kullanımı söz konusudur. (92). Bu yeni endikasyonların en çarpıcı olanı kuşkusuz orta ve şiddetli, akut ve kronik ağrıda düşük doz ketamin uygulamasıdır. Düşük doz ketamin için bolus doz $<2\text{mg/kg}$ im, $<1\text{mg/kg}$ iv olarak, sürekli iv infüzyon dozu ise $\leq 20\text{mcg/kg/dk}$ olarak tanımlanmıştır (49).

Ketamin bir çok farklı hedef doku ve reseptörlerde etki göstermektedir. Bunlardan en önemlisi beyin ve spinal kord da bulunan NMDA reseptör blokajıdır. Fakat ketaminin moleküler etki mekanizması sadece NMDA reseptörleri ile sınırlı değildir. Bu konudaki çalışmalar göstermektedir ki ketaminin; opioid, AMPA, GABA, kolinerjik, dopaminerjik reseptörlere agonist, HCN1, potasyum, kalsiyum ve sodyum kanallarına antagonist etkileri söz konusudur (93).

İntraoperatif düşük doz ketamin infüzyonunun da, postoperatif ağrı üzerine etkisini kanıtlayan birçok çalışma yapılmıştır (48, 49, 93, 94). Jonkman ve arkadaşları; ketaminin ağrı üzerine etkisini inceleyen 189 makaleyi içeren

derlemesinde, ketaminin postoperatif ağrı skorunu ve postoperatif morfin tüketimini azalttığını göstermişlerdir (93). Himmelseher ve arkadaşları; yaptıkları derlemeye göre birçok farklı cerrahi tipinde postoperatif ve intraoperatif ketamin kullanımının ağrı tedavisinde kullanılabileceğini, intraoperatif subanestezi dozlarında ketamin kullanımının postoperatif ağrıyı önleyebileceğini belirtmişlerdir (94). Otuz dokuz klinik çalışmayı içeren başka bir derlemede Lacoste ve arkadaşları, düşük doz iv ketaminin opioid tüketimini %40 oranında azalttığını göstermişlerdir (48). Kaur ve arkadaşları, açık kolesistektomi operasyonu geçiren 80 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında; diğer çalışmalarla benzer şekilde, intraoperatif düşük doz ketamin infüzyonunun opioid gereksinimini azaltarak postoperatif yeterli bir analjezi sağlayabildiğini ifade etmişlerdir (49).

Ketaminin moleküler düzeyde farklı mekanizmalarla akut ve kronik ağrı modülasyonunda olumlu etkilerinin gösterilmesiyle birlikte intraoperatif anestezi uygulamalarında adjuvan olarak kullanımı giderek hız kazanmıştır. Günümüzde çeşitli cerrahi prosedürlerde opioidlerle birlikte intraoperatif düşük doz ketamin infüzyonunun postoperatif ağrı üzerine etkisini araştıran birçok araştırma mevcut olmasına rağmen laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında opioidsiz genel anestezi yöntemi olarak ketamin uygulanan çalışmaların azlığı dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada opioidsiz genel anestezi yöntemi olarak düşük doz ketamin uygulanan hastalar seçildi. Çalışmamızda postoperatif ilk 6 saatte uygulanan tramadol dozunun opioidsiz genel anestezi grubunda anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç ketaminin analjezik etkinliğinin postoperatif ilk 6 saatte daha belirgin olduğunu göstermektedir (93). Postoperatif 6 saatten sonra yapılan analjezi dozlarında belirgin bir fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında sadece derlenme odasına gelişte öksürük esnasındaki VAS değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmiştir, opioidsiz grupta VAS değerleri daha düşüktür. Diğer saatlerde öksürük esnasındaki VAS skorları ve tüm saatlerde istirahat esnasındaki VAS skorları açısından anlamlı bir fark gözlemedik. Ketaminin analjezik etkinliğini inceleyen bazı çalışmalarda; postoperatif ağrı skorlarında fark gözlenmemesi ağrı düzeyinin subjektif bir veri olmasına bağlanmıştır (93, 95).

Cengiz ve arkadaşları ise; total diz protezi protezi operasyonlarında 6mcg/kg/dk dozunda iv intraoperatif ketamin infüzyonu uygulamışlar, ketamin grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ağrı skorları olduğunu saptamışlardır (96).

Jonkman ve arkadaşları; düşük doz ketamin uygulamasının postoperatif ilk analjezi yapılma süresini geciktirdiğini göstermişlerdir (93). Aksine Lee ve arkadaşları; robotik tiroidektomi operasyonlarında düşük doz ketamin infüzyonu uygulamışlar ve kontrol grubuna göre daha düşük VAS skorlarına rağmen, ilk analjezi yapılma süresi açısından fark gözlememişlerdir (97). Biz de bu çalışmada postoperatif ilk analjezi yapılma süresi açısından gruplar arasında fark gözlemedik.

Çalışmamızda ağrı skorları ve ilk analjezi yapılma süreleri açısından anlamlı bir fark bulamamış olmamız, kliniğimizde rutin olarak uygulanmakta olan etkin multimodal analjezi yöntemlerine bağlı olabilir. Opioidli ve opioidsiz genel anestezi gruplarının her ikisinde de bu multimodal analjezi yöntemleri uygulanmış olmasına bağlı olarak her iki grupta da düşük ağrı skorları gözlenmiştir. Dolayısıyla iki grup arasında ağrı skorlarının verimli bir şekilde karşılaştırılması mümkün olmamıştır.

Non-opioid adjuvanlar üzerine yaptığı derlemeye göre Weinbroum; postoperatif ağrının birçok ağrı mekanizması ile ilişkili olduğunu dolayısıyla multimodal analjezi yöntemiyle ağrının farklı yolları üzerine etki göstermek suretiyle, daha etkili bir analjezi sağlanabileceğini belirtmektedir. Weinbroum'a göre en önemli adjuvanlar ketamin ve gabapentinoidlerdir. Bu polifarmakolojik yaklaşım; dinlenme ve hareket halindeki ağrının hafiflemesine, opioid tüketimini azaltarak opioidlere bağlı yan etkilerin azalmasına ve erken taburculuğa katkıda bulunmaktadır (9).

Jonkman ve arkadaşları; ketaminin ağrı üzerine etkisini inceleyen derlemesinde, ketaminin farklı ağrı tipleri üzerinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu ağrı tipleri akut postoperatif ağrı, akut non-postoperatif ağrı, postoperatif kronik ağrı, kronik kanser dışı ağrılar ve kanser ağrısı olarak sınıflandırılabilir (93). Laparoskopik kolesistektomi sonrası abdominal ağrı yanında özellikle omuz ağrısı da postoperatif hasta konforunu azaltan bir faktördür. Omuz ağrısının temel nedeninin

pnömoperitonyum kaynaklı periton irritasyonu olduğu bilinmekle birlikte, kolesistektomi sonrası karaciğer yatağındaki doku hasarına bağlı meydana gelen inflamasyon da omuz ağrısına neden olabilmektedir (22). Luggya ve arkadaşları; istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte düşük doz ketamin infüzyonunun postoperatif inflamatuvar ağrıya neden olan IL-2 artışını azalttığını öne sürmektedirler (98). Çalışmamızda ketamin uygulanan grupta daha az hastada omuz ağrısı gözledik. Bu sonucun ketaminin farklı ağrı tipleri üzerinde etkili olmasından kaynaklandığını ve dolayısıyla ketaminin visseral ağrı üzerinde de etkili analjezi sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca ketaminin anti-inflamatuvar etkisinin bu analjeziye katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Postoperatif bulantı-kusma riskini belirlemede Apfel Skorlama Sistemi sıkça kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemine göre kadın cinsiyet, sigara içmeme, postoperatif bulantı-kusma veya taşıt tutma hikayesi ve intraoperatif veya postoperatif opioid kullanımı postoperatif bulantı-kusma riskini artırmaktadır (99). Bu çalışmamızda intraoperatif opioid kullanımı dışında diğer postoperatif bulantı-kusma risk faktörleri iki grup için de benzerdi. Daha önce postoperatif bulantı-kusma hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Cinsiyet ve sigara kullanımı açısından iki grup arasında fark yoktu.

Opioidsiz veya opioid dozu azaltılmış genel anestezi yöntemleri sonrası daha az bulantı-kusma gözleendiği ve postoperatif ondansetron gereksiniminin bu hastalarda daha az olduğu bilinmektedir (91,93). Bu çalışmamızda opioidsiz genel anestezi yöntemi kullanılan hastalarda bulantı-kusma görülme sıklığının opioid kullanılan gruba göre daha düşük olmasını beklemekteydik. Ancak iki grup arasında postoperatif bulantı-kusma sıklığı açısından anlamlı bir fark gözlemedik. Bunun hasta sayısının yeterli olmamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Zieman ve arkadaşları; opioidsiz TIVA yönteminin postoperatif bulantı-kusma riskini %17 oranında azaltabildiğini göstermişlerdir. İnhaler anesteziklerin postoperatif bulantı-kusma riskini artırdığı bilinmektedir. Opioidsiz TIVA yöntemi ile hem inhaler anesteziklerden hem de opioidlerden kaçınmanın mümkün olacağını, böylece postoperatif bulantı-kusma riskini en aza indirebileceklerini düşünmüşlerdir (84). Çalışmamıza TIVA yerine inhaler anestezik kullanılan

operasyonlar dahil edilmiştir. Opioidsiz genel anestezi uygulanmış olan grubun operasyon süresi anlamlı olarak yüksekti, dolayısıyla daha uzun süre inhaler anestezik maruziyeti oldu. İki grup arasında postoperatif bulantı-kusma açısından fark gözlenmemesinin bir nedeninin de bu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda postoperatif bulantı-kusma görülen hasta sayısında ve postoperatif 24 saat içinde yapılan toplam antiemetik (ondansetron) dozunda da her iki grupta anlamlı bir fark yoktu. Ancak opioidsiz gruptaki hastaların %61'inin postoperatif ondansetron gereksinimi olmamış iken, opioid grubunda %30 hastada ondansetron gereksinimi olmamıştır ($p=0,038$).

Bakan ve arkadaşları; opioidsiz genel anestezi yöntemi olarak kullandıkları deksmedetomidin infüzyonunun, remifentanil infüzyonuna göre sedasyon düzeyini daha fazla artırdığını ve hastaların derlenme odasından çıkış sürelerinin daha uzun olduğunu belirtmişlerdir (87). Collard ve arkadaşları ise esmolol ile uygulanan opioidsiz genel anestezi yönteminde derlenme odasında kalış süresinin daha kısa olduğunu gözlemişlerdir (91). Düşük doz ketamin infüzyonunun sedasyon düzeyi ve derlenme odasından çıkış süresi üzerine etki etmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (48, 100). Bu çalışmamızda ketamin infüzyonu uygulanan opioidsiz genel anestezi yönteminde, remifentanil uygulanan gruba göre derlenme odasına geliş ve derlenme odasından çıkış sedasyon düzeyinin daha yüksek olduğunu gözledik. Ancak her iki grupta derlenme odasında kalış süresi benzerdi.

Son yıllarda postoperatif dönemde normal fizyolojiyi korumak, cerrahi sonrası mobilitiyi hızlandırmak ve cerrahi stresi azaltmak amacıyla geliştirilen ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) protokolleri sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Temel amaç; morbiditeyi azaltmak, iyileşmeyi hızlandırmak ve böylece hastanede kalış süresini kısaltmaktır. Multimodal analjezi ve opioidsiz uygulanan genel anestezi yöntemleri de ERAS protokollerinde yer almaya başlamıştır (101). Böylece hem etkin bir postoperatif analjezi ile erken mobilizasyon sağlanabilmekte, hem de bulantı-kusma, kabızlık, idrar retansiyonu gibi opioid ilişkili yan etkiler nedeniyle taburculuğun gecikmesi önlenebilmektedir (102).

Bu çalışmamızda ilk idrar yapma ve ilk gaz/gaita çıkarma sürelerine baktığımızda, iki grup arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, opioidsiz genel

anestezi grubunda bu sürelerin daha kısa olduğu gözlemlendi. Daha çok kolorektal cerrahilerinde uygulanan opioidsiz ERAS protokollerinde daha erken idrar ve gaz/gaita çıkışının gözlenmesine rağmen, çalışmamızda gruplar arasında belirgin fark olmamasının; kolorektal cerrahilere göre laparoskopik kolesistektomi operasyonlarının daha kısa sürmesine ve dolayısıyla remifentanil kullanılan kontrol grubunda da daha düşük dozlarda opioid tüketilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastanemizde laparoskopik kolesistektomi sonrası hastalar genelde 24. saatte taburcu edilmektedir. Bu nedenle; hastaların hastanede kalış süresi yerine, Anestezi Sonrası Taburculuk Skorum Sistemi'ne göre taburculuk için uygun olduğu ilk saati değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 6). Buna göre opioidsiz genel anestezi uygulanan gruptaki hastaların taburculuk için uygun olduğu süre daha kısa olmasına rağmen, istatistiksel olarak belirgin bir fark gözlenmedi. Opioidsiz genel anestezi uygulanan diğer çalışmalarda daha kısa hastanede kalış süresi gözlenmesine rağmen, bizim çalışmamızda gruplar arasında belirgin fark bulunmaması, hasta sayısının daha az olmasına bağlı olabilir (90).

Ketamin kullanımına bağlı hallüsinasyon, depresyon, kabus görme gibi psikomimetik yan etkilerin gözlenebildiği bilinmektedir. Çalışmamızda ketamine bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu sonuç, diğer düşük doz ketamin uygulanan çalışmalarla benzerdir (93,97). Ketamin kullanımına bağlı psikomimetik yan etkilerin gözlenmemesinin; analjezi için düşük doz ketamin kullanılması ve bunun da yavaş infüzyon şeklinde uygulanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (49).

İntraoperatif hemodinamik verilerin incelenmesinde; öngördüğümüz üzere remifentanil grubundaki hastalarda daha düşük KAH ve kan basıncı değerleri olduğu belirlendi (16). Ard arda ölçülen değerlerdeki grup içi karşılaştırmaya baktığımızda; KAH ve DAB değerlerinde daha belirgin olmakla birlikte tüm hemodinamik verilerde opioidsiz grupta ölçümler arasında daha az fark gözlenmiştir. Bu da, düşük doz ketamin uygulanan opioidsiz genel anestezi yönteminde hemodinamik stabilitenin kontrol grubuna göre daha iyi bir şekilde sağlanabildiğini

düşündürmüştür. Bu sonuçlar; yapılan diğer intraoperatif ketamin uygulanan çalışmalardaki sağlanmış olan hemodinamik stabiliteyi destekler niteliktedir (103).

Son olarak hastaların postoperatif 24 saatlik memnuniyet düzeylerine baktığımızda, her iki gruptaki hastalarda da memnuniyet düzeyini kötü veya çok kötü olarak tarifleyen hasta tespit edilmedi. Daha önceki yapılan çalışmalarla benzer olarak çalışmamızda opioidsiz grupta memnuniyet düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü (90,97).



6. SONUÇ

Sonuç olarak; laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında düşük doz ketamin infüzyonu kullanılarak uygulanan genel anestezi yöntemi, herhangi bir psikomimetik yan etkiye neden olmadan, postoperatif erken dönemde (0-6 saat) tramadol ihtiyacını opioidli genel anestezi yöntemi ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşürmüştür.

Bu çalışmada öngördüğümüzün aksine, düşük doz ketamin ile uygulanan opioidsiz genel anestezi yönteminde daha düşük bulantı kusma oranları gözlenmedi. Her iki grupta da, bulantı kusma skorları düşük bulundu. Ancak antiemetik tedaviye gereksinimi olan hasta sayısı opioid grubunda belirgin olarak fazlaydı.

Düşük doz ketamin ile uygulanan opioidsiz genel anestezi yönteminin postoperatif ağrı ve bulantı kusma üzerine etkisinin belirgin bir şekilde ortaya konabilmesi için örneklem büyüklüğünün daha geniş olduğu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014; 112: 991-1004 .
2. Yi P, Pryzbylowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Med*. 2015; 16: 32-6.
3. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008; 11: 105-20.
4. Mulier JP. Opioid Free Anaesthesia For Obese Patients: Practical Implications. 4th ESPCOP; 14 Dec 2013; Bruges. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Jan_Mulier2/publication/260106839_Opioid_free_anesthesia_for_obese_patients_Practical_implications_to_give_OFA_14_dec_2013_Bruges_ESPCOP/links/0a85e52f95fae542bd000000/Opioid-free-anesthesia-for-obese-patients-Practical-implications-to-give-OFA-14-dec-2013-Bruges-ESPCOP.pdf
5. Naik BI, Tsang S, Knisely A, Yerra S, Durieux ME. Retrospective case-control non-inferiority analysis of intravenous lidocaine in a colorectal surgery enhanced recovery program. *BMC Anesthesiol*. 2017;17:16.
6. Martin JL, Koodie L, Krishnan AG, Charboneau R, et al. Chronic Morphine Administration Delays Wound Healing by Inhibiting Immune Cell Recruitment to the Wound Site. *The American Journal of Pathology*. 2010; 176: 786–79.
7. Ina Basha. A Systematic Analysis On Opioid-Free General Anesthesia Versus Opioid-Based General Anesthesia For Bariatric Surgery. *Nurse Anesthesia Capstones*:9. 17 May 2017; New England. Retrieved from: http://dune.une.edu/na_capstones/9
8. Lotfy AO, Amir-Jahed AK, Moarefi P. Anesthesia with ketamine: indications, advantages, and shortcomings. *Anesth Analg*. 1970; 49: 969-74.
9. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: Pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol Res*. 2012; 65: 411–29.
10. Zeilhofer HU. Synaptic modulation in pain pathways. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2005; 154: 73–100.
11. Yücel A. Postoperatif Analjezi. İstanbul : Mavimer Yayıncılık. 2004; 1: 7-18.
12. Yegül İ. Ağrı ve Tedavisi. İzmir : Yapım Matbaacılık. 1993; 1: 1-17.
13. Collins VJ. Principles of Anesthesiology General and Regional Anesthesia. Philadelphia : Lea and Febiger. 1993; 2: 127-34.
14. Erdine S. Sinir Blokları. İstanbul : Emre Matbaacılık. 1993; 1: 11-6.
15. Guyton CA, Hall JE. Guyton & Hall Tıbbi Fizyoloji. [trans.] H Çavuşoğlu and B Çağlayan. İstanbul : Nobel Matbaacılık. 2013; 12: 583-90.
16. Kayaalp O. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. İstanbul : Pelikan Kitapevi. 2007; 13: 25-9.
17. Miller RD. Miller's Anesthesia. Philadelphia : Elsevier, 2014; 8: 2974-96.

18. Grant GJ, Zakowski M, Ramanathan S, Boyd A, Turndorf H. Thoracic versus lumbar administration of epidural morphine for postoperative analgesia after thoracotomy. *Reg Anesth.* 1993; 18: 351-5.
19. Bonica J. *The Management of Pain.* Philadelphia : Lea and Febiger, 1990: 2: 1923-38.
20. Gurusamy KS, Vaughan J, Toon CD, Davidson BR. Pharmacological interventions for prevention or treatment of postoperative pain in people undergoing laparoscopic cholecystectomy (review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3:CD008261.
21. Taşkın M. *Laparoskopik Cerrahi.* İstanbul : İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi. 1995; 1: 27-32.
22. Mitra S, Khandelwal P, Roberts K, Kumar S, Vadivelu N. Pain relief in laparoscopic cholecystectomy-a review of the current options. *Pain Pract.* 2012; 12: 485-96.
23. Cunningham AJ, Brull SJ. Laparoscopic cholecystectomy: Anesthetic implications. *Anesth Analg.* 1993; 76: 1120–33.
24. Kyle EB, Maheux-Lacroix S, Boutin A, Laberge PY, Lemyre M. Low vs Standard Pressures in Gynecologic Laparoscopy: a Systematic Review. *JSLs.* 2016; 20: 113.
25. Pleuvry BJ. Opioid receptors and their relevance to anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1993; 71: 119-26.
26. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31: 487-498.
27. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive halftime in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology.* 1992; 76: 334-41.
28. Hoffman WE, Cunningham F, James MK et al. Effects of remifentanyl; a new short acting opioid on cerebral flow, brain electrical activity and intracranial pressure in dogs anesthetised with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology.* 1993; 79: 107-113.
29. Amin HM, Sopchak AM, Esposito RN, Graham CL. Naloxane, reversal of depressed ventilatory response to hypoxia during continuous infusion of remifentanyl. *Anesthesiology.* 1993; 79: A1203.
30. Westmoreland CL, Hoke JF. Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite in patients undergoing elective inpatient surgery. 1993; 79: 893-903.
31. Stiller RL, Davis PJ, Mc Gowan FX. In vitro metabolism of remifentanyl: the effects of pseudocholinesterase deficiency. *Anesthesiology.* 1995; 83: A381.
32. Hoke JF, Dershwitz M, Glass PSA, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in subjects with renal failure compared to healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997; 87: 531-41.
33. Kapila A, Glass PSH, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half times of remifentanyl and alfentanil. *Anesthesiology.* 1995; 83: 868-75.
34. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, et al. Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolised by esterases. *Anesth Analg.* 1995; 81: 619-23.
35. Minto CF, Schnider TW, Egan TD. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesthesiology.* 1997; 86: 10-23.

36. Sneyd JR, Camu F, Doenicke A, et al. Remifentanyl and fentanyl during anaesthesia for major abdominal and gynaecological surgery. An open, comparative study of safety and efficacy. *Eur J Anaesthesiol.* 2001; 18: 605–14.
37. Lang E, Kapila A, Shlugman D, et al. Reduction of isoflurane, minimal alveolar concentration by remifentanyl. *Anesthesiology.* 1996; 54: 721-8.
38. Davis PJ, Ross A, Stiller RL, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetised children 2-12 years of age. *Anaesth Analg.* 1995; 80: 59.
39. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanyl: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia. *Anesthesiology.* 1996; 85: A894.
40. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort acting opioid, remifentanyl. *Anesth Analg.* 1993; 77: 1031-40.
41. Randel GL, Fragen RJ, Librojo ES, et al. Remifentanyl blood concentration effect relationship at skin incision in surgical patients compared to alfentanyl. *Anesthesiology.* 1994; 81: A376.
42. Sultana A. Opioid free anesthesia and analgesia in the bariatric patient. Available at: http://ispcop.net/images/ispcop/publications/education/Sultana_OFA.pdf.
43. Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for Perioperative Pain Management. *Anesthesiology.* 2005; 102: 211-20.
44. Kayhan Z. İntravenöz Anestezikler, Klinik Anestezi, Genişletilmiş 3.Baskı, Logos Yayıncılık Tic. A.Ş. 2004; 115–8.
45. Cartensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. *Br J Anesth.* 2010; 104: 401–6.
46. Başgül E, Çeliker V. Yeniden güncellenen bir ilaç ketamin. *Anestezi dergisi* 2004; 12: 7-15.
47. Tverskoy M, Oren M, Vaskovich M, Dashkovsky I, Kissin I. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients. *Neurosci Lett.* 1996; 215: 5-8.
48. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med.* 2015; 16: 383–403.
49. Kaur S, Saroa R, Aggarwal S. Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia. *J Nat Sci Biol Med.* 2015; 6: 378-82.
50. Watcha MF. The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesiology.* 2000; 92: 931-934.
51. Bellville JW. Postanesthetic nausea and vomiting. *Anesthesiology.* 1961; 22: 773-80.
52. Brown HG. The applied anatomy of vomiting. *Br J Anaesth.* 1963; 35: 136-45.
53. Esener Z., Klinik Anestezi. İstanbul: Logos Yayıncılık. 2004; 3: 602-21.

54. Swenson EJ, Orwin FK. Postoperative nausea and vomiting. Complications in Anesthesiology. Pennsylvania: Lippincott Company. 1983; 2: 429-36.
55. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and etiology of postoperative nausea and vomiting. Eur J Anaesth. 1992; 9: 25-31.
56. Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in perioperative period. Anesth Analg. 1990; 70: 160-7.
57. Strunin L. Anaesthesia and emesis. I: Etiology. Can Anaesth Soc J. 1984; 31: 178-87.
58. Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth. 1992; 69: 245-325.
59. Riding JE. Postoperative vomiting. Proc. R Soc Med 1960; 53: 671-677. .
60. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. Anesthesiology. 1992; 77: 162-84.
61. Felts JA, Poler SM, Spitznagel EL. Nitrous oxide nausea and vomiting after outpatient gynecologic surgery. J Clin Anesth. 1990; 2: 168-71.
62. Langevin S, Lessard MR, Trepanier CA, et al. Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. Anesthesiology. 1999; 91: 1666-73.
63. Barst SM, Markowitz A, Yossefy Y, et al. Propofol reduces the incidence of vomiting after tonsillectomy in children. Paediatr Anaesth. 1995; 5: 249-52.
64. Spelina KR, Gerber HR, Pagels IL. Nausea and vomiting during spinal anaesthesia. Effect of metoclopramide and domperidone : a double blind trial. Anaesthesia. 1984; 39: 132-7.
65. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. Drugs. 2000; 59: 213-43.
66. Rabey PG, Smith G. Anaesthetic factors contributing to postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth. 1992; 69: 40-5.
67. Harmon D, Ryan M, Kelly A, et al. Acupressure and prevention of nausea and vomiting during and after spinal anaesthesia for caesarean section. Br J Anaesth. 2000; 84: 463-7.
68. Zestos MM, Carr AS, McAuliffe G, et al. Subhypnotic doses of propofol does not treat postoperative vomiting in children after adenotonsillectomy. Can J Anaesth. 1997; 44: 401-4.
69. Overdyk FJ, Roy RC. If nitrous oxide induces emesis, may be 100 % oxygen is an antiemetic. Anesth Analg. 1997; 84: 231.
70. Greif R, Lacincy S, Rapt B, et al. Supplemental oxygen reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology. 1999; 91: 1246-52.
71. Keats AS. Preoperative use of antiemetics. Anesthesiology. 1960; 21: 213-4.
72. Harter RL. Postoperative nausea and vomiting: Prevention and therapy. Current Opin in Anaesth. 2000; 13: 469-73.

73. Tigerstedt I, Salmela L, Aromaa U. Double blind comparison of transdermal scopolamine, droperidol and placebo against postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesth Scand*. 1988; 32: 454-7.
74. Di Florio T, Goucke CR. The effect of midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care*. 1999; 27: 38-40.
75. Palozzo MGA, Strunin L. Anaesthesia and emesis. Prevention and management. *Can Anaesth Soc J*. 1984; 31: 407-15.
76. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2000; 90: 186-94.
77. Fuji Y, Saitoh Y, Tanaka H, et al. Granisetron/dexamethasone combination for reducing nausea and vomiting during and after spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg*. 1999; 88: 1346-50.
78. Bodner M, White PF. Antiemetic efficacy of ondansetron after outpatient laparoscopy. *Anesth Analg*. 1991; 73: 250-4.
79. Figueredo E, Canosa L. Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta analysis of its effectiveness in patients with previous history postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesth Scand*. 1999; 43: 637-44.
80. Helmy SA. Prophylactic anti-emetic efficacy of ondansetron in laparoscopic cholecystectomy under total intravenous anaesthesia. A randomised, double-blind comparison with droperidol, metoclopramide and placebo. *Anaesthesia*. 1999; 54: 266-71.
81. Gesztesi Z, Scuderi PE, White PF, et al. Substance P (Neurokinin-1) antagonist prevents postoperative vomiting after abdominal hysterectomy procedures. *Anesthesiology*. 2000; 93: 931-7.
82. Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal ratingscale and the visual analogue scale. *Pain*. 1975; 1: 379-84.
83. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 1974; 2: 656-9.
84. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br. J. Anaesth*. 2014; 112: 906-11.
85. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*. 1995; 7: 89-91.
86. Chung F. Discharge criteria-a new trend. *Can J Anaesth*. 1995; 42: 1056-8.
87. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015; 65: 191-9.
88. Mulier JP, Wouters R, Dillemans B, Dekock M. A Randomized Controlled, Double-Blind Trial Evaluating the Effect of Opioid-Free Versus Opioid General Anaesthesia on Postoperative Pain. *J Clin Anesth Pain Med*. 2018; 2: 15-20.
89. Mulier JP. Opioid free anesthesia for obese patients: Practical Implications for give OFA. 4th ESPCOP; 14 Dec 2013; Bruges. Retrieved from:

https://www.researchgate.net/publication/260106839_Opioid_free_anesthesia_for_obese_patients_Practical_implications_to_give_OFA_14_dec_2013_Bruges_ESPCOP

90. Kim KT, Cho DC, Sung JK, Kim YB, Kang H, et al. Intraoperative systemic infusion of lidocaine reduces postoperative pain after lumbar surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Spine J.* 2014; 14: 1559-66.
91. Collard V, Mistraletti G, Taqi A, et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 2007; 105: 1255-62.
92. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10: 612.
93. Jonkman K, Dahan A, Van de Donk T, et al. Ketamine for pain. *Faculty Rev.* 2017; 11: 88-92.
94. Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for Perioperative Pain Management. *Anesthesiology.* 2005; 102: 211-20.
95. Katz J, Schmid R, Snijdelaar DG, et al. Pre-emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under g.a. does not produce short-term or long-term reductions in pain/analgesic use. *Pain.* 2004; 110: 707-18.
96. Cengiz P, Gokcinar D, Karabeyoglu I, et al. Intraoperative low-dose ketamine infusion reduces acute postoperative pain following total knee replacement surgery: a prospective, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of the College of Physicians and Surgeons.* 2014; 24: 299–303.
97. Lee J, Park HP, Jeong MH, et al. Efficacy of ketamine for postoperative pain following robotic thyroidectomy: A prospective randomised study. *Journal of International Medical Research.* 2018; 46: 1109-20.
98. Luggya TS, Roche T, Ssemogerere L, et al. Effect of low-dose ketamine on post-operative serum IL-6 production among elective surgical patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci.* 2017; 17: 500-7.
99. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology.* 1999; 91: 693-700.
100. Moro ET, Feitosa I, et al. Ketamine does not enhance the quality of recovery following laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017; 61: 740-8.
101. Helander EM, et al. A comparison of multimodal analgesic approaches in institutional enhanced recovery after surgery protocols for colorectal surgery: pharmacological agents. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2017; 27: 903–8.
102. Imam MZ, Kuo A, Ghassabian S, Smith MT. Progress in understanding mechanisms of opioid-induced gastrointestinal adverse effects and respiratory depression. *Neuropharmacology.* 2018; 131: 238-55.
103. Saxena D, Dixit A, Kumar N, et al. Efficacy of Ketamine a Sole Analgesic Agent in Maintaining Analgesia and Intraoperative Hemodynamics During Laparoscopic Gynecological Surgeries. *Anesth Essays Res.* 2017; 11: 385-9.

8. EKLER

EK 1: ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Süheyla Duman

Doğum yeri ve tarihi: Yusufeli/Artvin, 1986

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: Ziraat mah. 656. Sok. 10/8 Altındağ/ANKARA

Tlf: 0544 450 5009

e-posta: dumansuheyla@yahoo.com

Yabancı dili: İngilizce



II- Eğitimi

2016-halen : S.B.Ü. Ankara S.U.A.M. Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Kliniği Araştırma Görevlisi

2014-2016 : Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma
Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. Araştırma
Görevlisi

2005-2012 : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2000-2004 : Artvin Anadolu Öğretmen Lisesi

1997-2000 : Artvin Gazi İlköğretim Okulu

1992-1997 : Artvin Karadeniz Bakır İlköğretim Okulu

III- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği

IV- Katıldığı Bilimsel Toplantılar

TARK 2017, Türk Anestezi ve Reanimasyon Derneği 51. Ulusal Kongresi

EK 2: TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU ONAY BELGESİ



T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi
Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu
Karar Defteri

Toplantı No: 0045

16.05.2018

BAŞKAN
Prof.Dr.Rahmi Kılıç
Başhekim

TUEK ASİL ÜYELERİ

TUEK YEDEK ÜYELERİ

Prof.Dr.Murat Kekilli Gastroenteroloji Kliniği. (Eğitim Koordinatörü)	
Doç.Dr.Nadir Turgut Çavuşoğlu Genel Cerrahi Kliniği	Prof.Dr.Meliha Korkmaz Nükleer Tıp Kliniği
Prof.Dr.K.Bahadır Alemdaroğlu Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği	Doç.Dr.Elif Ergün Radyoloji Kliniği
Prof.Dr.Uğur Koçer Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği	Doç.Dr.Ayşe Esra Karakoç Mikrobiyoloji Kliniği
Prof.Dr.Hülya Başar Anestezi ve Reanimasyon Kliniği	Doç.Dr.Necmi Arslan KBB Hastalıkları Kliniği
Doç.Dr.Sevim Aslan Felek KBB Hastalıkları Kliniği	Doç.Dr.Burcu Duyut Çakır Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

KARAR:

463.Laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında farklı genel anestezi uygulamalarının postoperatif ağrı ve bulantı-kusma üzerine etkilerinin araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği (Dr.Süheyla Duman, Dr.Hale Yarkan Uysal) çalışması, Prospektif-TEZ Çalışmasının protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden "TEKNİK" ve "ETİK" değerlendirmesinde "UYGUN" "OLDUĞUNA" / "YERİNDE" "YERİNE" "YERİNE" "YERİNE" ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen uygulama, tetkik ve girişimlerin araştırma gurubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına "İZİN" "VERİLMİŞTİR" / "VERİLMEMİŞTİR". "ETİK KURUL ONAYI" "GEREKTİRİR" / "GEREKİTMEZ".

Doç.Dr.N.Turgut Çavuşoğlu

Prof.Dr.K.Bahadır Alemdaroğlu

Prof.Dr.Uğur Koçer

Prof.Dr.Hülya Başar

Doç.Dr.Sevim Aslan Felek

Prof.Dr.Murat Kekilli
Eğitim Koordinatörü

Prof.Dr.Rahmi Kılıç
Başhekim