



Laparoskopik Kolesistektomi Sonrası Ağrı Yönetimi

Pain Management After Laparoscopic Cholecystectomy

Muhittin YAPRAK¹, Volkan DOĞRU¹, Ayhan MESCİ¹, Mert AKBAŞ²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Muhittin YAPRAK

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

E-posta: muhittin.yaprak@gmail.com

Geliş tarihi \ Received : 04.02.2019

Kabul tarihi \ Accepted : 16.02.2019

Elektronik yayın tarihi : 15.04.2019

Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:

Cite this article as:

Yaprak M, Doğru V, Mesci A, Akbaş M.
Laparoskopik kolesistektomi sonrası ağrı
yönetimi. Akd Tıp D 2019; 5(2):336-41.

Muhittin YAPRAK

ORCID ID: 0000-0002-0432-6361

Volkan DOĞRU

ORCID ID: 0000-0002-6468-622X

Ayhan MESCİ

ORCID ID: 0000-0002-0588-1033

Mert AKBAŞ

ORCID ID: 0000-0003-3175-2152

ÖZ

Amaç: Ağrı algısı sadece duyuşsal bir uyarıcı değil, aynı zamanda motivasyonel durum ve duyuş durumu ile yakından ilgilidir ve kültürel öğrenme, geçmiş deneyimler, kaygı ve depresyon ile şekillenir. Çalışmada laparoskopik kolesistektomi için uygulanan postoperatif analjezi protokollerindeki opioid tüketimini azaltabilecek yardımcı ajanları belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Nonsteroidal anti-inflamatuar bir ilaç olan Dextetoprofen ve zayıf bir opioid olan Tramadol'u içeren standart bir postoperatif yatan hasta ağrı yönetimi protokolü alan hastalarımız içinde bir anksiyolitik olan Alprazolam'ın preoperatif uygulanmasının (n=12) opioid ihtiyacı üzerine etkisi istatistiksel analizlerle incelendi. Kontrol grubu (n=81), sadece standart protokole bağlı kalanları içermektedir. Lokal anestezi Bupivakain'in adjuvan kullanımı, kesi yerine infiltrasyonu (n=23) ile opioid ihtiyacı arasındaki ilişki ayrıca analiz edildi.

Bulgular: Ameliyat öncesi Alprazolam verilen ve kesi yerlerine Bupivakain Hidroklorür enjeksiyonu yapılan grupların ilk 24 saatlik opioid gereksinimi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla p=0,019 ve p=0,033). Toplam opioid tüketimi, sadece lokal anestezi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (p=0,045). Alprazolam grubunda, kontrol grubuna göre ilk 24 saatten sonra opioid talep etme riskinin önemli ölçüde arttığı gözlemlendi. Odds ratio 4,0 (%95 CI, 1,00 ila 15,99; p=0,038) idi.

Sonuç: Bupivakain, Alprazolam ve Tramadol, P450 sisteminin aynı alt birimi ile metabolize edilir; CYP3A4 enzimi. Bu nedenle, bu ilaçların eliminasyonu sırasında enzim için yarışma gerçekleşip vücutta bu duruma bağlı ilaç toksisite riski gelişebilir. Öyle ki, çalışmada preoperatif Alprazolam alan hastalarda ameliyat sonrası ilk günden sonra Tramadol HCl için artmış ilaç arama davranışı gözlemlenmiştir. Bu durum opioid toksisite riski için anlamlı bir ipucu olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Sözcükler: Laparoskopik kolesistektomi, Ağrı, Analjezi

ABSTRACT

Objective: The perception of pain is not only a sensorial stimulus, but it is closely related with motivational state and affect and it is shaped with cultural learning, past experiences, anxiety and depression. Common postoperative analgesia protocols for laparoscopic cholecystectomy are scrutinized to identify adjunctive agents reducing weak opioid consumption.

Material and Methods: Preoperative administration of an anxiolytic, Alprazolam (n=12), was analyzed among patients who received a standardized postoperative inpatient pain management protocol including a nonsteroidal anti-inflammatory drug, Dextetoprofen, and a weak opioid, Tramadol. The control group (n=81) included those who adhered to the standardized protocol only. Adjunctive use of the local anesthetic Bupivacaine, by means of wound infiltration (n=23) was analyzed separately to compare the analgesic outcome.

Results: The first 24-hour weak opioid requirement was significantly lower in the Bupivacaine Hydrochloride wound infiltration group and Alprazolam groups when compared with the control group (p=0.019 and p=0.033, respectively). Total weak opioid consumption was significantly lower in the only local anesthesia group when compared with the control group (p=0.045). Alprazolam group

had a significantly higher risk of demanding weak opioids with respect to the control group after the first 24 hours. Odds ratio was 4.0 (95% CI, 1.00 to 15.99; p=0.038).

Conclusion: Bupivacaine, Alprazolam and Tramadol are metabolized by the same subunit of the P450 system, the CYP3A4 enzyme. Thus, their elimination is subject to possible competition and related toxicity. So much so that after the first postoperative day, increased drug seeking behavior for Tramadol HCl was observed with preoperative alprazolam in the study. This can be considered as a significant clue for the risk of opioid toxicity.

Key Words: Laparoscopic cholecystectomy, Pain, Analgesia

GİRİŞ

Laparoskopik kolesistektomi (LK), 1990'ların başından beri safra kesesi hastalıklarının cerrahi tedavisinde altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (1). Laparoskopik kolesistektomiden sonraki ağrı paterni üç ayrı bileşenden oluşur: insizyonel ağrı (somatik ağrı), visseral ağrı (derin karın içi ağrı) ve omuz ağrısı (yansıyan somatik ağrı) (2).

Serbest sinir reseptörlerinde ağrılı bir uyarandan sonra başlatılan ileti, lateral spinotalamik sistem-lemniskus spinalis yolunu takip ederek spinal ganglion, substantia gelatinoza ve ventral posterolateral nukleustan geçer ve gelen bilginin motor ve paryetal birleşim merkezlerine dağıtıldığı postsentral girus içindeki primer somatosensör kortekste sonlanır (3). Bu nedenle, ağrı algısı yalnızca duyuşsal bir uyarı değil, aynı zamanda motivasyonel durum ve duyuşsal durum ile yakından ilgilidir ve kültürel öğrenme, geçmiş deneyimler, kaygı ve depresyon ile şekillenir (4).

Laparoskopik kolesistektomide etkili ve güvenli analjezi sağlamak için kullanılan çeşitli yöntemler vardır: nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, gabapentinoitler, lokal anestezikler, transversus abdominis plan (TAP) bloğu ve opiyoidler (5,6). Optimal spesifik analjezi protokolü hakkında henüz bir fikir birliğine varılamamış, bu konuda kanıt düzeyi yüksek çalışma sonuçları elde edilememiştir. Laparoskopik kolesistektomi için lokal anestezik ajanlarla yara infiltrasyonunu analiz eden bir metaanaliz, infiltrasyonun elektif laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalarda ağrıyı azalttığına dair çok düşük kalitede kanıtlar olduğunu ortaya koymuştur (7). Birçok randomize kontrollü çalışma (RKÇ) optimal protokolü araştırmaktadır. Bu RKÇ'lerin bazılarında, ilginç bir nokta, alprazolam'ın plasebo etkili ilaç olarak kullanılmasıdır (8). Ağrı algısının motivasyonel durumla yakından ilgili olduğu ve etkilendiği göz önüne alındığında, alprazolamın analjezi için plasebo etkili ilaç olarak görülmesi RKÇ'ler için iyi bir fikir olmayabilir. Dolayısıyla bu çalışmanın hipotezi, alprazolam kullanımının analjezik bir fark yaratabileceği, standart analjezi protokollerine eklendiğinde daha iyi bir ağrı kontrolü sağlayabileceği olasılığına dayanmaktadır. Bunun için elektif laparoskopik kolesistektomi olgularının ağrı yönetimi bu retrospektif çalışmada incelenmiş ve duyuşsal uyarıcı ile ağrının motivasyonel / duyuşsal bileşeni arasındaki ilişki sorgulanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2015 - Ocak 2018 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi bölümünde, benign nedenlerle elektif laparoskopik kolesistektomi uygulanan ardışık hastaların retrospektif bir kohort çalışması yapıldı. Onsekiz yaş üstündeki hastalarda elektif LK sonrası ilk 24 saat ve hastanede kalış süresinin tamamındaki opioid gereksinimleri incelendi.

Yatan hastalarda ağrı yönetimi için standart bir postoperatif protokol takip edilen hastalar analjezi açısından üç farklı gruba ayrıldı: (I) ek bir lokal anestezik veya anksiyolitik almayanlar; kontrol grubu, (II) ilave tedavi olarak trokar bölgesine postoperatif lokal anestezik infiltrasyonu olarak %0,5 ağırlık/hacim'de 20 ml Bupivakain Hidroklorür solüsyonu yapılmış olanlar; Bupivakain grubu (III) operasyondan 60 dakika önce 0,5 mg Alprazolam alanlar; Alprazolam grubu.

Çalışmaya sadece ASA I-II hastalar dahil edildi. Yatan hastaların ağrı yönetimi için postoperatif standart analjezi protokolünde her 6 saatte bir ağrı şiddeti sorgulanmakta, ihtiyaca göre günde 2 kez 50 mg Dextetoprofen Trometamol ve günde 3 kez 100 mg Tramadol HCl uygulanmaktaydı. Opioid, Tramadol'ü uygulama kararı, 10 puanlık Likert skalasına göre yapılan değerlendirmedeki ağrı skoruna göre verildi. Skor 5'in altında ise opioid verilmezken 5 veya daha fazla bir skor olması durumunda, tek doz 100 mg Tramadol HCl uygulandı. Arka arkaya 2 ya da daha fazla sayıda skorun 5 ve üzerinde olması, bir önceki dozdan 8 saat sonra bir sonraki Tramadol dozu için bir endikasyon olarak kabul edildi. Analjeziklerin dozu ve uygulama süreleri servis hemşiresi tarafından kayıt altına alınmaktaydı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri şunlardı: 1) Bilinen bir akıl hastalığı olan hastalar 2) Ameliyat sonrası standardize edilmiş yatan hasta ağrı yönetimi protokolüne uyulmasının sağlanamaması. 3) Çalışma gruplarında belirtilen ajanlar dışındaki herhangi bir analjeziklerin perioperatif kullanımı. 4) Elektif laparoskopik kolesistektomiye ek prosedürler (göbek fitiği, konversiyon prosedürü vb.). 5) Cerrahi komplikasyonları olan hastalar. 6) Postoperatif dönemde yoğun bakımda takip edilen hastalar.

Gruplar için başka bir seçim kriteri yoktu. Ameliyatlar farklı cerrahlar tarafından yapılmıştı ve çalışma kollarına dağılım

çeşitlilik gösteriyordu. Postoperatif trokar bölgesine lokal anestezi infiltrasyonu, hasta seçiminden ziyade hekim tercihidir. Benzer şekilde, işlem öncesi anksiyolitik ihtiyacının değerlendirilmesi ameliyat eden cerrahın takdirindeydi. Öte yandan, kontrol grubu için uygunluk kriterlerini sağlamak koşulu ile tek bir cerrahın olguları seçildi. Çalışma için kurumsal etik kurul onayı alınmıştı (Kurumsal etik kurulu onay numarası: 03.01.2018 / 18).

İstatistik

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Veri dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arası non-parametrik sürekli değişken farklılıkları için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tedaviye özgü farklılıklar, post hoc Dunn'ın çoklu karşılaştırma testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik grup farklılıkları için ki-kare testi kullanıldı. Eşleştirilmiş veriler için non-parametrik Wilcoxon signed rank sum testi kullanıldı. Tüm analizlerde, %5 ve daha düşük p değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler, Windows için SPSS 20.0 istatistik yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak analiz edildi.

SONUÇLAR

Kliniğimizde Ocak 2015 ve Ocak 2018 tarihleri arasında 803 elektif kolesistektomi ameliyatı yapılmıştı. Bunlar

arasında 81 hasta kontrol grubu kriterlerini sağladı. Bupivakain HCl grubu için 23 hasta, Alprazolam grubu için 12 hasta tespit edildi. Çalışma gruplarına göre demografik ve klinik özellikler Tablo I'de gösterilmektedir.

Hastaların uyanıklık seviyesi kantitatif olarak değerlendirilirse de belli bir sabit bilinç düzeyi varlığı kabul edildi. Hiçbir hastanın dosyasında bilinç bulanıklığı, dalgalanma kaydedilmemişti. Tüm hastalar ağrı algılarını 10 puanlık Likert ölçeğinde dile getirmişlerdi. İlk ağrı skorları ameliyat sonrası birinci saatte kaydedildi ve skoru 5 veya daha fazla olan hastaların oranı kontrol grubunda %87,7, alprazolam grubunda %66,7 ve bupivakain grubunda %56,5 idi. Kontrol ve Bupivakain grubu arasındaki fark anlamlıydı (p=0,02). Öte yandan kontrol ve Alprazolam grupları arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,079).

İlk 24 saatlik opioid gereksinimi, Bupivakain Hidroklorür grubunda ve Alprazolam grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla p=0,019 ve p=0,033). Total opioid tüketimi, sadece lokal anestezi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (p=0,045). Alprazolam'ın ilk 24 saatlik opioid koruyucu etkisi sonraki hastane yatış günlerinde değişti ve taburcu edilmeden önceki toplam zayıf opioid tüketimi kontrol grubuyla benzer hale geldi (Tablo II). Eşleştirilmiş analizlerde, Alprazolam dışındaki tüm gruplarda takip

Tablo I: Çalışma gruplarına göre hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Çalışma grubu	Bupivakain HCl (n=23)	Alprazolam (n=12)	Kontrol (n=81)
Yaş	49,48±12,5	48,67±12,9	49,67±12,8
Cinsiyet (%)			
Erkek	6 (26,1)	3 (25,0)	31 (38,3)
Kadın	17 (73,9)	9 (75,0)	50 (61,7)
Ameliyat süresi (dk)	59,57±5,8	59,17±7,0	59,94±5,5
ASA (%)			
I	16 (69,6)	9 (75,0)	55 (67,9)
II	7 (30,4)	3 (25,0)	26 (32,1)
Yatış süresi (gün)	1,58±0,79	1,57±0,66	1,48±0,67

Tablo II: Postoperatif opioid tüketimi - Tramadol HCl (mg)

Çalışma Grubu	İlk 24 saat	Toplam
Kontrol (I)	181,48±61,5	290,12±142,8
Bupivakain HCl (II)	156,52±78,8	204,35±106,5
Alprazolam (III)	125,00±96,5	258,33±219,3
KW-χ ²	11,92	6,05
P	0,003	0,049
Post hoc Dunn test	II vs I p=0,019 III vs I p=0,033	II vs, I p=0,045

Tablo III: Medyan postoperatif opioid tüketimi - Tramadol HCl, mg (IQR)

Çalışma Grubu	İlk 24 saat	Sonraki gün(ler)	P değeri (Z)
Kontrol	200 (200-200)	0 (0-200)	0,000 (-4,000)
Bupivakain HCl	200 (100-200)	0 (0-100)	0,002 (-3,125)
Alprazolam	200 (0-200)	100 (0-275)	0,715 (-0,365)
Toplam	200 (200-200)	0 (0-200)	0,000 (-4,589)

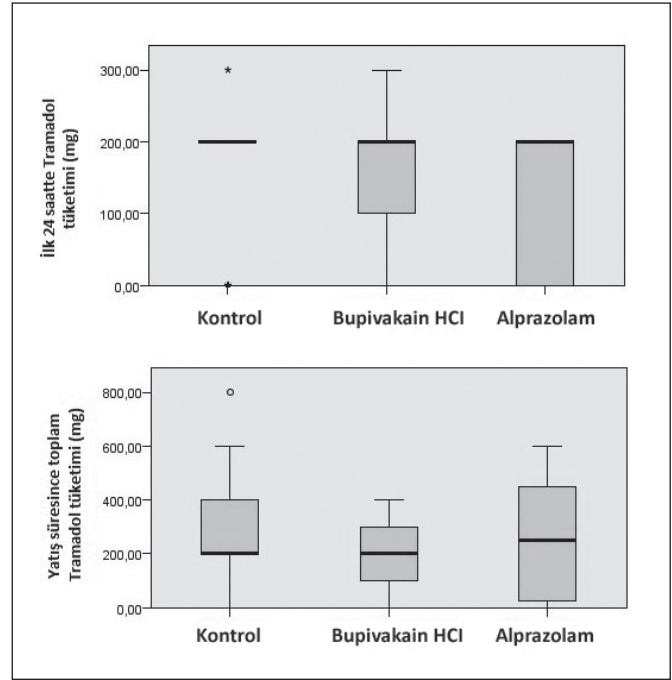
eden günlerde opioid talebinin azaldığı gösterildi (Tablo III). Takiplerde, ilk 24 saatte talep ettiğinden daha yüksek günlük opioid dozu talep eden hastaların oranı kontrol grubunda %11,1 (n=9), Alprazolam grubunda %33,3 (n=4), Bupivakain grubunda %8,7 (n=2) idi. Alprazolam grubu, kontrol grubuna göre daha fazla opioid talep etme riskine sahipti. İlk gün sonrasında daha yüksek dozda günlük opioid talep etme riskinin (odds ratio) 4,0 katına çıktığı görüldü (%95 CI, 1,00 ila 15,99; p=0,038). Bupivakain grubu kontrol grubundan nispeten daha düşük bir risk taşıyordu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kruskal-Wallis testi, analjezi protokolü tipinin opioid tüketimi üzerinde ilk 24 saatlik periyotta ve tüm hastanede kalış süresi boyunca önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir (sırasıyla $\chi^2=11,92$, p=0,003 ve $\chi^2=6,05$, p=0,049) (Şekil 1). Post hoc Dunn testi kullanılarak analiz edilen tedaviye özgü farklılıklar Tablo II'de gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Abdominal cerrahi sonrası ağrı kontrolünde, opioid etkinliğini inceleyen çalışmalar birbiri ardına yayınlanırken, lokal anesteziyle kesi yeri enjeksiyonu, intraperitoneal uygulama ve ultrason kılavuzlu fasiyal plan bloklarının kullanılması ağrı yönetimini kolaylaştırmak için her geçen gün daha popüler hale gelmektedir (9). Bu amaçla, TAP bloğu, T8 seviyesine kadar insizyonlar için güvenilir bir blok sağlayabilmektedir (10). Bir TAP bloğun çeşidi olan, ultrason kılavuzlu subkostal transversus abdominis düzlem bloğu, T6-7 seviyesine kadar analjezik etkinlik sağlayıp güvenilir bir supraumbilikal analjezi yaratabilir (11). Lokal anestetiklerin ultrason kılavuzlu sinir bloklarındaki kullanımını, postoperatif opioid tüketiminin azaltılmasının dışında uçucu anesteziğin veya kas gevşeticilerin kontrendike olduğu durumlarda hastalara önemli intraoperatif alternatif sunabilir (ör; Duchene, Lambert-Eaton myastenik sendromu) (12, 13).

Diğer yandan, Alprazolam, ameliyat öncesi anksiyolizde yaygın olarak kullanılan bir benzodiazepindir (14). Benzodiazepinlerin kullanım amaçları arasında düşük ila orta dozlarda anksiyolitik, sedatif hipnotik, antikonvülsan ve kas gevşetici etki yer almaktadır (15). Benzodiazepinlerin anti-nosiseptif potansiyeli ise halen tartışmalıdır. Alprazolamın



Şekil 1: Gruplar arasında ilk 24 saatlik periyot boyunca ve hastanede kalış süresince opioid tüketimi.

sabit morfin infüzyonu sırasında opioid analjezi üzerindeki etkisini araştıran küçük örneklemlerle bir çalışmada, alprazolam tek başına ağrı yoğunluğunu etkilemeden sürekli olarak uyarılmış potansiyel genliğini azaltmıştır; bu dramatik uyarılmış potansiyel etki, alprazolamın opioid yardımcı uygulaması olmadan uygulandıktan sonra bile gözlenmiştir (16). Bu durum, midazolamın hastaların postoperatif morfin gereksiniminde veya ağrı derecelendirmesinde fark yaratmadığını gösteren Egan ve ark. 'ın çalışmasının sonuçları ile uyumludur (17). Diğer yandan, başka bir çalışmada kanser hastalarında alprazolam kullanımının belirgin analjezik yanıtlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Ayrıca, bir opioid agonisti ve bir benzodiazepinin birlikte uygulanması, CYP sistemi metabolizması yoluyla karmaşık bir ilaç-ilaç etkileşiminin bir sonucu olarak artan opioid serum konsantrasyonları nedeniyle yan etkilere neden olabilir (19).

Çalışmamızda alprazolamın postoperatif ilk gün narkotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Muhtemelen Alprazolam ve Tramadol arasındaki karmaşık ilaç-ilaç etkileşimi bu azalmanın nedenidir. Alprazolam, CYP3A4 tarafından

metabolize edilir (20). CYP3A4 tramadolün metabolizmasında da önemli bir rol oynar (21).

İlginçtir ki, çalışmamızda Alprazolam grubunda ilk 24 saatten sonraki ortalama Tramadol gereksinim ihtiyacı oranında keskin bir artış söz konusu olmuştur. Opioid arama davranışı bu artışta muhtemelen etkili olmuştur ve bağımlılığın erken bir işareti olarak düşünülebilecek bu durum kaygı vericidir.

Öte yandan Bupivakain de sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi ile, özellikle CYP3A4 enzimi aracılığıyla metabolize edilir (22). Elektif kolesistektomilerde analjezik tedavi açısından, uzun etkili lokal anestezi içeren analjezi protokollünün, postoperatif iyileşme döneminde narkotik rebound etkisi olmadığı için alprazolam içeren protokolden daha iyi bir alternatif olduğu bulunmuştur. Bupivakainin yarı ömrü 1,5-5,5 saattir (23). Yarı ömrünün kısa olması, tramadol metabolizmasını alprazolam kadar etkilememesinin sebeplerinden biri olabilir. Gerçekten de alprazolamın yarı ömrü 10-20 saattir (24). Tramadol ve aktif metabolitinin (M1) yarı ömürleri ise sırasıyla 5-6 ve 8-9 saattir (25).

Çalışmada ayrıca elektif kolesistektomilerin optimal analjezik tedavisini aydınlatmak için, yaygın olarak uygulanan analjezik protokollerin opioid tüketim şemaları, her bir yardımcı ajanın metabolizması ve eliminasyon süresi ile ilişkilendirilerek analiz edilmiştir. Analizlerde, elektif kolesistektomilerden önce anksiyolitik bir ajan olarak uygulanan Alprazolam'ın hastalarda ameliyat sonrası ilk 24 saatlik opioid ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte, takiplerde bu izlenimin yanıltıcı olduğu anlaşılmıştır; ilk 24 saatlik periyoddaki opioid kan seviyeleri muhtemelen ilaç-ilaç etkileşimleri (Alprazolam ve Tramadol HCl arasındaki) nedeniyle hedeflenenden yüksektir ve ilk 24 saatten sonra buna bağlı olarak ilaç arama davranışı gelişmiştir.

Bupivakain, 15-20 saate kadar süren antinosiseptif etki süresine sahip, yaygın olarak kullanılan uzun etkili bir lokal anestezi (26). Benzer metabolizma yolları ile eliminasyona uğramasına rağmen, Bupivakain içeren analjezik protokolü ilaç arama davranışı ile sonuçlanmamış bu nedenle daha güvenli bir analjezi sağlanmıştır. Bu, büyük ihtimalle nispeten kısa yarı ömründen kaynaklanan bir durumdur.

Alprazolam grubunda ilk 24 saatlik dilimde, opioid ihtiyacının azalması, ilaç-ilaç etkileşimlerinden etkilenmiş olan alprazolamın sedatif etkilerine bağlı olabileceği için, uyarılma seviyesi için nicel bir değerlendirme aracı kullanmamak, çalışmamızı sınırlandıran bir eksikliklerdir. Bu etkileşimi netleştirmek için bu konuda daha geniş serilerde prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

SONUÇ

Bu çalışmanın ışığında, Alprazolam'ın elektif kolesistektomi öncesi preemptif bir anksiyolitik olarak tercih edildiğinde, ilave bir analjezik ajanın (CYP3A4 enzim sistemi dışındaki kaskadlar tarafından metabolize edilen) standart postoperatif antinosiseptif protokollere eklenmesinin önerilmesi akılcıdır diyebiliriz. Bupivakain standart Dexketoprofen ve Tramadol protokolüne katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, beraber uygulandığında Bupivakain, Tramadol HCl ve Alprazolam, CYP3A4 enzimindeki olası bir yarışma nedeniyle potansiyel bir toksisite riski oluşturabilir. Ancak, bu retrospektif çalışmada üç ilacın birlikte kullanıldığı bir hasta bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu gibi durumlarda hasta güvenliğini incelemek için daha fazla araştırma yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Mitko J, Main W, Hussain L, Meister K, Kerlakian G, Tymitz K. Laparoscopic versus Robotic Cholecystectomy in the obese population: Is there a preferred approach? *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2016; 12:114-5.
2. Dey A, Malik VK. Shoulder tip pain following laparoscopic cholecystectomy-a randomized control study to determine the cause. *Indian J Surg* 2015; 77:381-4.
3. Snell RS. The spinal cord and the ascending and descending Tracts. In: Snell RS, ed. *Clinical neuroanatomy*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2010:132-85.
4. Linton SJ, Shaw WS. Impact of psychological factors in the experience of pain. *Phys Ther* 2011; 91:700-11.
5. 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.
6. Alkhamisi NA, Peck DH, Lomax D, Darzi AW. Intraperitoneal aerosolization of bupivacaine reduces postoperative pain in laparoscopic surgery: A randomized prospective controlled double-blinded clinical trial. *Surg Endosc* 2007; 21:602-6.
7. Loizides S, Gurusamy KS, Nagendran M, Rossi M, Guerrini GP, Davidson BR. Wound infiltration with local anaesthetic agents for laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD007049.

8. Anand LK, Sandhu M, Singh J, Mitra S. Evaluation of analgesic efficacy of pregabalin for postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A double blind study. *Anesth Pain & Intensive Care* 2017;21:174-80.
9. Peng K, Ji F, Liu H, Wu S. Ultrasound-Guided transversus abdominis plane block for analgesia in laparoscopic cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *Princ Pract* 2016; 25:237-46.
10. O'Connor K, Renfrew C. Subcostal transversus abdominis plane block. *Anaesthesia* 2010;65:91-2.
11. Ma J, Jiang Y, Tang S, Wang B, Lian Q, Xie Z, Li J. Analgesic efficacy of ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e6309.
12. Iwata M, Kuzumoto N, Akasaki Y, Morioka M, Nakayama K, Matsuzawa N, Kimoto K, Shimomura T. The ultrasound-guided nerve blocks of abdominal wall contributed to anesthetic management of cholecystectomy in a patient with Becker muscular dystrophy without using muscle relaxants. *JA Clin Rep* 2017; 3:64.
13. Kimura F, Oishi M, Yakoshi C, Ogasawara C, Ishihara H, Hirota K. Rectus sheath block and transversus abdominis plane block for a patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome undergoing low anterior resection. *Masui* 2013; 62:989-91.
14. Joseph TT, Krishna HM, Kamath S. Premedication with gabapentin, alprazolam or a placebo for abdominal hysterectomy: Effect on pre-operative anxiety, post-operative pain and morphine consumption. *Indian J Anaesth* 2014; 58:693-9.
15. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 65:7-12.
16. Coda BA, Mackie A, Hill HF. Influence of alprazolam on opioid analgesia and side effects during steady-state morphine infusions. *Pain* 1992; 50:309-16
17. Egan KJ, Ready LB, Nessly M, Greer BE. Self-administration of midazolam for postoperative anxiety: A double-blinded study. *Pain* 1992; 49:3-8.
18. Fernandez F, Adams F, Holmes VF. Analgesic effect of alprazolam in patients with chronic, organic pain of malignant origin. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:167-9.
19. Jann M, Kennedy WK, Lopez G. Benzodiazepines: A major component in unintentional prescription drug overdoses with opioid analgesics. *J Pharm Pract* 2014; 27:5-16.
20. Yuan R, Flockhart DA, Balain JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam, and triazolam. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:1109-25.
21. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: Pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg* 2017; 124:44-51.
22. Dziejewit JA, Elkassabany NM. Drug-drug interactions involving local anesthetics: Perfect storm? Fatal forty DDI: omeprazole, nicardipine, diltiazem, bupivacaine, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6. In: Marcucci C, Hutchens MP, Wittwer ED, Weingarten TN, Sprung J, Nicholson WT, Lalwani K, Metro DG, Dull RO, Swide CE, Seagull FJ, Kirsch JR, Sandson NB, eds. *A case approach to perioperative drug-drug interactions*. 1st ed. New York: Springer, 2015:215-8.
23. Scully C. Perioperative care. In: Scully C, ed. *Scully's Medical problems in dentistry*. 7th ed. London: Churchill Livingstone, 2014:51-96.
24. Malamed SF. Oral, rectal and intramuscular sedation. In: Malamed SF, ed. *Sedation: A guide to patient management*. 6th ed. Saint Louis: Elsevier/Mosby, 2018:94-163.
25. Faria J, Barbosa J, Moreira R, Queirós O, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain* 2018; 22:827-44.
26. Hain E, Maggiori L, Prost À la Denise J, Panis Y. Transversus abdominis plane (tap) block in laparoscopic colorectal surgery improves postoperative pain management: A meta-analysis. *Colorectal Dis* 2018; 20:279-87.