

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024;17(3):456-462

doi:10.26559/mersinsbd.1499498

Laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalarda sigara tüketiminin postoperatif opioid gereksinimi üzerine etkisi

 Erdi Hüseyin Erdem¹,  Ashnur Sagün²,  Argun Pire³

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Mersin, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Sigara dumanında bulunan maddelerden biri olan nikotin, farmakolojik etkilerini hedef hücreler üzerinde bulunan nikotinik asetilkolin reseptörü üzerinden göstermektedir. Nikotinik asetilkolin reseptörlerindeki uyarılmalar opioid salınmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanmış sigara kullanan, kullanmayan ve sigara kullanmayı bırakmış hasta gruplarında postoperatif analjezik ajan tüketiminin karşılaştırılması amaçlandı. **Yöntem:** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından Mayıs 2017 - Mayıs 2018 tarihleri arasında laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanmış hastalar, hasta bilgi kayıt sisteminden retrospektif olarak tarandı. Elektif şartlarda opere edilmiş, 18 yaş üstünde, Amerikan Anestezi Derneği Skoru I-III olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar sigara kullanan (Grup I), kullanmayan (Grup II) ve sigara kullanmayı bırakanlar (Grup III) olarak 3 gruba ayrıldı. **Bulgular:** Araştırmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların opioid tüketimi ile sigara kullanma durumları karşılaştırıldığında; postoperatif 24 saatte toplam opioid tüketiminin Grup I'de, Grup II ve III'e göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). **Sonuç:** Sigaranın postoperatif ağrı üzerine olumsuz etkisi olduğu belirlenmiştir. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının perioperatif sigara kullanımı durdurulan sigara kullanıcılarının postoperatif artan oranda opioid gereksinimlerinin farkında olmaları ve analjezi prosedürlerini buna göre düzenlemeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sigara, postoperatif ağrı, laparoskopik kolesistektomi

Yazının geliş tarihi: 11.06.2024

Yazının kabul tarihi: 07.10.2024

Sorumlu Yazar: Erdi Hüseyin Erdem, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Mersin/Türkiye. Tel: 0324 2251000, E-posta: h.erdierdem@gmail.com

Not: Bu çalışma "Laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalarda sigara tüketiminin postoperatif opioid gereksinimi üzerine etkisi" başlıklı 622350 no'lu tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir. 07-10 Kasım 2019 tarihlerinde Antalya'da gerçekleştirilen Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 53. Ulusal Kongresi - TARK'da sözel bildiri olarak sunulmuştur.

The effect of cigarette consumption on postoperative opioid requirement in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

Abstract

Aim: Nicotine, a substance present in cigarette smoke, exerts its pharmacological effects through the nicotinic acetylcholine receptor on target cells. Stimulation of nicotinic acetylcholine receptor leads to the release of opioids. This study aims to compare postoperative analgesic consumption among individuals in smoker, non-smoker, and former smoker groups who have undergone laparoscopic cholecystectomy. **Method:** Following approval of the Mersin University Faculty of Medicine Clinical Trials Ethics Committee, a retrospective review was conducted on patients who underwent laparoscopic cholecystectomy between May 2017 and May 2018 at the Department of General Surgery of Mersin University Hospital. The patient information registry system was utilized for data extraction. Inclusion criteria encompassed patients undergoing elective operations, aged over 18 years, and possessing an American Society of Anaesthesiologists score of Group I-III. Patients were categorized into three groups: smokers (Group I), non-smokers (Group II), and former smokers (Group III). **Results:** The study included a total of 100 patients. When comparing opioid consumption and the smoking status of the patients, it was observed that the total opioid consumption within the first 24 hours postoperative was higher in Group I than in Groups II and III ($p<0.05$). **Conclusion:** Smoking negatively affects postoperative pain. We believe healthcare providers should be mindful of the increased postoperative opioid requirements in individuals who were cigarette users but have stopped smoking preoperatively. Consequently, analgesia procedures should be managed accordingly.

Keywords: Smoking, postoperative pain, laparoscopic cholecystectomy

Giriş

Postoperatif ağrı cerrahi kesinin uygulanmasıyla başlayan ve doku iyileşme sürecinin tamamlanmasıyla son bulan ağrı çeşididir. Cerrahi insizyonun sempatik sinir sistemini uyarması ile lokal inflamatuvar ve sistemik nöroendokrin cevaplar başlamaktadır. Dokuda oluşan hasar ve inflamasyon periferik nosiseptörleri uyarır. Bu uyarıların santral sinir sisteminde işlenmesi ağrı deneyimiyle sonuçlanır. Kontrol altına alınamayan ağrı, normal stres tepkisini yoğunlaştırarak solunum, nöroendokrin, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemde değişikliklere neden olmaktadır.^{1,2}

Opioid ajanlar ameliyat sonrası ağrının yönetiminde etkili bir rol oynamaktadır. Fakat opioid uygulamasının artması birtakım yan etkilerle ilişkilendirilmekte ve maliyetlerin artmasına neden olmaktadır. Bütün bunlara ek olarak opioid analjeziklerin bağımlılık potansiyeli de bulunmaktadır. Sigara dumanı 4800'den fazla madde içermektedir. Bu içerikte

bulunan nikotinin analjezi mekanizmaları üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar mevcuttur.^{3,4} Nikotin, farmakolojik etkisini hedef hücreler üzerindeki nikotinic asetilkolin reseptör grubunda bulunan iyon kanallarıyla etkileşime girerek gösterir. Bu reseptör grubu periferik ve santral sinir sistemine büyük oranda dağılmış olarak bulunmaktadır. Santral ve periferik nikotinic asetilkolin reseptörlerinin uyarılması opioid peptidleri de içeren nöromediyatörlerin salınmasına neden olur. Nikotin bu mekanizma ile analjezik etkilerini göstermektedir.⁵

Akut nikotin kullanımı analjezik özellikler gösterirken kronik nikotin kullanımının hiperaljeziye neden olduğu bilinmektedir.⁶ Kronik sigara kullanıcılarında operasyon nedeni ile hospitalize edilmelerini takiben ani olarak sigaranın bırakılması, ameliyat sonrası dönemde ağrı algısında ve analjezik tüketiminde artışa yol açmaktadır.⁷⁻¹⁰

Çalışmamızda elektif şartlarda laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanmış hastalarda postoperatif analjezik tüketimini sigara içme durumlarına göre karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2018/158 nolu onayın alınmasını takiben Mayıs 2017 – Mayıs 2018 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalara ait veriler hastane bilgi kayıt sisteminden taranarak elde edildi.

Bu verilere dayanarak, çalışmaya 18 yaşından büyük, Amerikan Anestezi Derneği (ASA) Grup I-III anestezi risk skoruna sahip ve elektif koşullar altında ameliyatı gerçekleştirilen hastalar dahil edildi. Operasyonu acil şartlarda gerçekleştirilen hastalar, anestezi risk skoru ASA Grup IV ve üzeri olanlar, açık cerrahi geçirenler, 18 yaşından küçük hastalar, uyuşturucu veya alkol bağımlılığı olan hastalar, konvülsiyon öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Bu retrospektif çalışmada laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalar üç gruba ayrıldı ve gruplar arasında postoperatif 24 saatlik analjezik gereksinimleri karşılaştırıldı. Grup I (n=24) sigara kullanan; en az 1 yıldır, günde en az 10 adet sigara tüketen, ameliyattan 1 hafta öncesine kadar sigara kullanmayı sürdüren, Grup II (n=62) sigara kullanmayan; daha önce hiç sigara kullanmamış, Grup III (n=14) sigara kullanmayı bırakan; daha önce sigara kullanmış olup en az 6 aydır sigara kullanmayan grup olarak belirlendi.

Olguların anestezi formlarında bulunan; yaş, cinsiyet, kilo, boy, eşlik eden hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar, kan basıncı, kalp atım hızı ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) bulguları kaydedildi.

Kliniğimizde laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulanan hastalara ameliyat sonrası analjezi için rutin bir şekilde hasta kontrollü analjezi (HKA) aracılığıyla intravenöz meperidin

uygulanmaktadır. Rutin uygulamanın bir parçası olarak, infüzyon dozu 10 miligram/saat olarak ayarlanırken bolus meperidin dozu talep başına 10 miligram olarak ayarlanmaktadır. Hasta tarafından uygulanan iki ardışık talep dozu arasında 30 dakikalık bir kilit süresi uygulanmaktadır. Hastaların meperidin tüketimi analjezi takip formlarına kaydedilip ameliyat sonrası ağrı değerlendirmeleri Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılarak 0., 6., 12. ve 24. saatlerde rutin olarak değerlendirilmekte ve sonuçlar takip dosyalarına kaydedilmektedir. Anestezi sonrası bakım ünitesinde ilk değerlendirme yapılırken, genel cerrahi servisinde postoperatif 6., 12. ve 24. saatlerde sonraki değerlendirmeler yapılmaktadır.

Değerlendirmeler sırasında hastaların ağrı düzeyleri beş gruba ayrılmakta: hafif (VAS 1 ve 2), orta (VAS 3 ve 4), şiddetli (VAS 5 ve 6), çok şiddetli (VAS 7 ve 8) ve dayanılmaz (VAS 9 ve 10). Meperidin infüzyon dozu 24 saat boyunca tüm kategoriler için aynı kalmaktadır. Ancak, meperidin dozlarına olan talep VAS kategorilerine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Tüm takip formları hasta bilgi kayıt sisteminden tarandı ve kayıtları eksiksiz olan hastaların bulguları kaydedilerek çalışmaya dahil edildi.

İstatistiksel Analiz: Aydoğan ve ark.¹¹ sigara içenlerde ortalama VAS skorunu 3.53, içmeyenlerde ise 2.88 olarak bildirmiştir. Bu bulgular 0.05 tip I hata ve 0.80 beta değeri ile kullanılarak, anlamlı bir fark bulmak için her grupta toplam 14 hasta olması gerektiği hesaplanmıştır. Veriler SPSS 20 (IBM Statistical Package for the Social Sciences) paket programında analiz edilmiştir. Kolmogorov-Smirnov Testi normal dağılım kontrolünde kullanıldı. Mann-Whitney U Testi ikili grup karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan değişkenler için kullanılırken Kruskal Wallis Testi çoklu grup karşılaştırmalarında kullanıldı. Spearman Korelasyon testi sayısal değişkenler arasındaki korelasyonun analizinde kullanıldı. Kategorik değişkenlerin kategorik değişkenlerle karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak alındı.

Bulgular

Belirlenen tarihler arasında 172 hastaya laparoskopik kolesistektomi operasyonu uygulandı. Hastalardan 12'sine acil şartlarda cerrahi uygulandı, 34'ü ASA IV olarak değerlendirildi, altı hasta ise 18 yaş altında idi ve çocuk cerrahi bölümü tarafından opere edildi ve 20 hastanın kayıt verilerinde eksiklikler saptandı. Bu nedenle

çalışmaya toplam 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve ASA skorlarının gruplara göre dağılımı Tablo 1'de gösterildi. Hastaların anestezi induksiyonu öncesi kaydedilen vital bulguları ile sigara içme durumları arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterildi. Kan basıncı değerlerinin Grup I'de Grup II'ye göre düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.020$; Tablo 2).

Tablo 1. Sigara kullanma durumunun demografik veriler ve ASA skorlarına göre dağılımı

Değişkenler		Sigara Kullanma Durumu					
		Kullanan		Kullanmayan		Bırakmış	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	16	22.9	47	67.1	7	10.0
	Erkek	8	26.7	15	50.0	7	23.3
ASA Skoru	I	12	28.6	29	69.0	1	2.4
	II	11	22.9	29	60.4	8	16.7
	III	1	10.0	4	40.0	5	50.0
Yaş		Ort±Ss		Ort±Ss		Ort±Ss	
		45.24±11.47		57.79±11.97		56.27±13.34	

ASA: American Society of Anaesthesiologists

Tablo 2. Hastaların vital bulguları ile sigara kullanma durumlarının değerlendirilmesi

Değişkenler	Sigara kullanma durumu			z	p
	Kullanan	Kullanmayan	Bırakmış		
SpO ₂ (%)	98.71±0.25	98.07±0.50	98.97±0.14	3.303	0.192†
KAH (atım/dakika)	71.63±1.31	70.21±2.45	71.32±2.45	0.449	0.799†
Sistolik Tansiyon (mmHg)	126.83±5.49	150.00±4.62	135.76±1.89	11.912	0.003 †
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	78.88±2.32	88.57±2.74	80.65±1.39	7.873	0.020 †
Vücut ısı (°C)	36.49±0.005	36.49±0.007	36.48±0.009	0.856	0.652†

† Kruskal Wallis Testi, SpO₂: Periferik Oksijen Saturasyonu, KAH: Kalp Atım Hızı, mmHg: milimetre civa

Hastaların VAS skorları ile sigara içme durumları karşılaştırıldığında, Grup I'de 0. saatteki VAS skorları Grup II ve Grup III'e göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$; Tablo 3). Ayrıca 6., 12. ve 24. saatte; Grup III'ün VAS skorlarının Grup

I ve Grup II'ye göre daha düşük olduğu belirlendi. ($p<0.001$, Tablo 3). Hastaların sigara içme durumları ile HKA kullanım ihtiyacı karşılaştırıldığında; HKA ile talep doz sayısı 0. saatte Grup II'de Grup III'e göre daha yüksek olarak belirlendi ($p=0.04$;

Tablo 3). Hastaların 6. ve 24. saatte HKA ile talep doz sayısı Grup II'de Grup III'e göre daha yüksek Grup I'e göre ise daha düşük olarak saptandı (sırasıyla, $p<0.001$; $p<0.001$; Tablo 3). Yapılan analizde hastaların 12. saatteki HKA talep doz sayısı Grup II'de Grup III'e göre daha yüksek tespit

edildi. ($p<0.001$; Tablo 3).

Hastaların toplam opioid ihtiyacı ile sigara içme durumu karşılaştırıldığında; Grup II'nin opioid ihtiyacı Grup I'e göre daha düşük, Grup III'e göre ise daha yüksek olarak tespit edildi ($p<0.001$; Tablo 4).

Tablo 3. VAS ve HKA kullanım ihtiyacı ile sigara kullanma durumunun karşılaştırılması

Değişkenler	Sigara kullanma durumu			z	p	
	Kullanan	Kullanmayan	Bırakmış			
VAS Skoru	0. saat	6.21±0.13	5.14±0.20	4.97±0.10	34.621	<0.001†
	6. saat	4.17±0.16	3.50±0.17	2.68±0.09	40.621	<0.001†
	12. saat	2.63±0.14	2.50±0.22	1.53±0.07	37.309	<0.001†
	24. saat	1.50±0.13	1.29±0.22	0.53±0.06	33.296	<0.001†
HKA doz istek sayısı	0. saat	1.08±0.05	1.21±0.11	1.02±0.02	6.064	0.04†
	6. saat	3.46±0.33	3.21±0.35	1.87±0.07	36.029	<0.001†
	12. saat	3.13±0.29	2.07±0.24	1.37±0.09	35.755	<0.001†
	24. saat	1.79±0.24	1.50±0.25	0.40±0.06	37.981	<0.001†

† Kruskal Wallis Testi, VAS: Vizüel Analog Skalası, HKA: Hasta Kontrollü Analjezi

Tablo 4. Toplam opioid ihtiyacı ile sigara kullanma durumunun karşılaştırılması

Değişken	Sigara kullanma durumu			z	p
	Kullanan	Kullanmayan	Bırakmış		
Opioid Miktarı (mg)	334.58±7.89	321.43±7.83	286.61±2.05	44.38	<0.001†

†Kruskal Wallis Testi, Mg:miligram

Tartışma

Çalışma bulgularına göre, sigarayı bırakmış olan Grup III'deki meperidin tüketimi Grup I ve Grup II'ye göre daha düşüktü. Hastaların ağrı şiddeti değerlendirildiğinde, sigara içen grup en yüksek VAS skorlarını sergilerken, sigarayı bırakan hastalar en düşük VAS skorlarına sahip idi.

Çalışmamızda, perioperatif dönemde sigaranın bırakılmasının nikotin yoksunluğuna bağlı olarak ağrı skorlarında artışa neden olduğunu gözlemledik. Bu durumla ilişkili olarak sigara içenlerin postoperatif opioid gereksinimleri de artmış idi. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin, Weingarten ve ark.¹² tarafından 414

hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır: sigara içenler (n=69), sigara içmeyi bırakanlar (n=207) ve hiç sigara içmeyenler (n=138). Çalışma, sigara kullanan grupta postoperatif 48 saatlik morfin tüketiminin daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Kim ve ark.¹³ tarafından yapılan bir başka çalışmada, distal gastrektomi uygulanan 236 hasta, sigara kullananlar (n=117) ve kullanmayanlar (n=119) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve postoperatif 48 saatlik opioid tüketiminin sigara kullananlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Perioperatif dönemde sigara kullanımı durdurulan sigara kullanıcılarının neden daha yüksek oranda postoperatif analjezik ajan tükettiklerinin fizyolojik

mekanizması belirlenememiştir. Çalışmalar, nikotini bırakan sigara kullanıcılarının düşük voltajlı elektrik veya dondurucu suya maruz kaldıklarında, sigara kullanmaya devam edenlere kıyasla daha düşük ağrı eşikleri sergilediklerini göstermiştir.^{8,9,14} Bu fenomen, nikotin yoksunluğu ile ilişkili uykusuzluk ve anksiyete gibi yoksunluk semptomlarına bağlanabilir ve potansiyel olarak opioid uygulaması ile hafifletilebilir. Eksojen ve endojen opioidler arasındaki çapraz tolerans, sigara içen grupta daha yüksek opioid tüketiminin bir başka nedeni olabilir. Eksojen olarak uygulanan opiatlar ve endojen β -endorfinler, hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi opioid reseptörlerine bağlanarak ağrıyı hafifletmektedir.¹⁵⁻¹⁹ Nikotin içeren sigaraların içilmesi plazma β -endorfin seviyelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir.^{20,21} Sigara içenlerde plazma β -endorfin düzeyleri sıklıkla arttığından, eksojen opioidlere karşı farmakolojik tolerans gelişebilir ve bu da postoperatif ağrı kontrolü için opioidlere daha fazla ihtiyaç duyulmasına neden olabilir. Çalışmamızda, ameliyat sonrası 0., 6., 12. ve 24. saatlerde değerlendirilen VAS skorlarının Grup I'de en yüksek, Grup III'te ise en düşük olduğu tespit edilmiştir. Sigara ve ağrı duyarlılığı üzerine yapılan çeşitli fizyo-farmakolojik çalışmalar nikotinin ağrı duyarlılığını azaltma kapasitesini göstermiştir.^{3,4,22,23} Uterus cerrahisi geçiren sigara kullanmayan 20 hastanın katıldığı prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, bir gruba anestezi uygulanmadan hemen önce nazal sprey yoluyla 3 mg nikotin verilirken, diğer gruba plasebo verilmiştir.²⁴ Nikotin uygulanan hastaların ameliyat sonrası 24 saatlik süreçte VAS skorları ve opioid tüketim miktarları daha düşük bulunmuştur. Buna karşın, randomize, çift kör bir çalışmada nikotin grubunda ameliyat sonrası ağrının azalmadığı bildirilmiştir.²⁵ Yukarıda bahsedilen çalışmalarda, sigara kullanmayan gruba ameliyat öncesinde nikotin verilmesinin daha az postoperatif ağrıya yol açtığı görülmüştür. Ancak sigara kullananlara nikotin uygulandığında postoperatif ağrıyı azaltmadığı görülmüştür. Nikotinin antinoseptif etkilerini

doğrulayan klinik çalışmalara rağmen bu tutarsızlık, sigara kullananlarda reseptör duyarsızlaşması gelişmesine bağlanabilir.

Sonuç ve Öneriler

Çalışmamızda, sigara kullananların VAS skorlarının daha yüksek olduğunu ve postoperatif analjezik ajanlara daha fazla ihtiyaç duyduklarını gözlemledik. Bu durum yoksunluk semptomlarının etkilerine, endojen ve eksojen opioidler arasındaki çapraz toleransa ve perioperatif dönemde sigara içilmesinin önlenmesine bağlanmıştır.

Sigara tüketimi ile postoperatif ağrının şiddeti ve analjezik ajanlara duyulan ihtiyaç arasındaki ilişki açıktır. Sağlık çalışanları, ameliyat öncesinde sigarayı bırakan sigara kullanıcılarında postoperatif analjezik ihtiyacının arttığını göz önünde bulundurmalı ve postoperatif analjezi prosedürlerini buna göre düzenlemelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları: Bu çalışmanın kısıtlamaları arasında retrospektif yapısı ve dahil edilen hasta sayısının azlığı yer almaktadır. Daha fazla hasta ve prospektif tasarımlar daha net bir neden-sonuç ilişkisi ortaya koyabilir.

Yazar Katkıları: Tasarım: AS, EHE; Veri toplama: AP; Veri analizi ve yorumlama: AS, EHE; Makale yazımı: EHE.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel mali destek almamıştır.

Kaynaklar

1. Shavit Y, Fridel K, Beilin B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006 Dec;1(4):443-51.
2. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Brennan TJ. Postoperative pain--clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007 Mar;21(1):3-13.
3. LaRowe LR, Kosiba JD, Zale EL, Ditre JW. Effects of nicotine deprivation on current pain intensity

- among daily cigarette smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 2018 Oct;26(5):448-455.
4. Matthews AM, Fu R, Dana T, Chou R. Intranasal or transdermal nicotine for the treatment of postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 Jan 12;(1):CD009634.
 5. Kishioka S, Kiguchi N, Kobayashi Y, Saika F. Nicotine effects and the endogenous opioid system. *J Pharmacol Sci*. 2014;125(2):117-24.
 6. Ditre JW, Zale EL, LaRowe LR, Kosiba JD, Vita MJ. Nicotine deprivation increases pain intensity, neurogenic inflammation and mechanical hyperalgesia among daily tobacco smokers. *Journal of Abnormal Psychology*, 2018;127(6):578-89
 7. Woodside JR. Female smokers have increased postoperative narcotic requirements. *Journal of addictive diseases*, 2000;19:1-10.
 8. Zhao S, Chen F, Wang D, Wang H, Han W, Zhang Y. Effect of preoperative smoking cessation on postoperative pain outcomes in elderly patients with high nicotine dependence. *Medicine (Baltimore)*, 2019 Jan;98(3):e14209.
 9. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018 May 31;5(5):CD000146.
 10. Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ. Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Annals of Pharmacotherapy*, 2004;38:949-53.
 11. Aydogan MS, Ozturk E, Erdogan MA, et al. The effects of secondhand smoke on postoperative pain and fentanyl consumption. *J Anesth*. 2013;27(4):569-574.
 12. Weingarten TN, Erie EA, Shi Y, Schroeder DR, Abel MD, Warner DO. Influence of tobacco use on postoperative opiate analgesia requirements in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Signa vitae: journal for intensive care and emergency medicine*, 2011;6:72-7.
 13. Kim DH, Park JY, Karm M-H, et al. Smoking May Increase Postoperative Opioid Consumption in Patients Who Underwent Distal Gastrectomy With Gastroduodenostomy for Early Stomach Cancer. *The Clinical journal of pain*, 2017;33:905-11.
 14. Fowler CD, Turner JR, Imad Damaj M. Molecular Mechanisms Associated with Nicotine Pharmacology and Dependence. *Handb Exp Pharmacol*, 2020;258:373-393.
 15. Elhassan S, Bagdas D, Damaj MI. Effects of Nicotine Metabolites on Nicotine Withdrawal Behaviors in Mice. *Nicotine Tob Res*, 2017 Jun 1;19(6):763-766.
 16. Hall BJ, Wells C, Allenby C et al. Differential effects of non-nicotine tobacco constituent compounds on nicotine self-administration in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014 May;120:103-8.
 17. Harris AC, Tally L, Muelken P et al. Effects of nicotine and minor tobacco alkaloids on intracranial-self-stimulation in rats. *Drug Alcohol Depend*, 2015 Aug 1;153:330-4.
 18. Kolokotroni KZ, Rodgers RJ, Harrison AA. Effects of chronic nicotine, nicotine withdrawal and subsequent nicotine challenges on behavioural inhibition in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012 Jan;219(2):453-68.
 19. Li L, Jia K, Zhou X, McCallum SE, Hough LB, Ding X. Impact of nicotine metabolism on nicotine's pharmacological effects and behavioral responses: insights from a Cyp2a(4/5)bgs-null mouse. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013 Dec;347(3):746-54.
 20. Xue Y, Morris M, Ni L et al. Venous plasma nicotine correlates of hormonal effects of tobacco smoking. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 Apr;95(2):209-15.
 21. Morris MC, Mielock AS, Rao U. Salivary stress biomarkers of recent nicotine use and dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2016 Nov;42(6):640-648.
 22. Li S, Guan S, Wang Y et al. Nicotine inhibits rapamycin-induced pain through activating mTORC1/S6K/IRS-1-related feedback inhibition loop. *Brain Res Bull*. 2019 Jul;149:75-85.
 23. Di Cesare Mannelli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Nicotine is a pain reliever in trauma- and chemotherapy-induced neuropathy models. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jul 5;711(1-3):87-94.
 24. Flood P, Daniel D. Intranasal nicotine for postoperative pain treatment. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2004;101:1417-21.
 25. Weingarten TN, McGlinch BP, Liedl L, et al. Intranasal nicotine increases postoperative nausea and is ineffective in reducing pain following laparoscopic bariatric surgery in tobacco-Naïve females: a randomized, double blind trial. *Obes Surg*. 2015 Mar;25(3):506-13.