

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

**TİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA
İNTRAOPERATİF İNTRAVENÖZ LİDOKAİN
İNFÜZYONUNUN POSTOPERATİF
ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI: RANDOMİZE
KONTROLLÜ ÇİFT KÖR ÇALIŞMA**

Emrah AKGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sıtkı GÖZELER

ERZURUM-2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi ve Histoloji.....	3
2.3. Tiroid Bezi Anatomisi	5
2.3.1. Tiroid Bezinin Arteriyel Dolaşımı.....	6
2.3.2. Tiroid Bezinin Venöz Dolaşımı	7
2.3.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı	7
2.3.4. Tiroid Bezinin İnnervasyonu	8
2.3.5. Tiroid Bezinin Önemli Komşulukları.....	8
2.3.5.1. Fasya ve Kaslar	8
2.3.5.2. Rekürren Laringeal Sinir (RLS)	8
2.3.5.3. Süperior Laringeal Sinir (SLS).....	9
2.3.5.4. Paratiroid Bezleri	9
2.3.5.5. Trakea	9
2.4. Tiroid Cerrahisi	10
2.4.1. Cerrahi Teknik.....	10
2.5. Tiroidektomi Komplikasyonları.....	13
2.6. Postoperatif Ağrı	13
2.6.1. Ağrının Ölçülmesi	14
2.6.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS)	14
2.7. Postoperatif Ağrı Tedavisi	14
2.7.1. Kullanılan İlaçlar	16

2.7.1.1. Opioidler	16
2.7.1.1.1. Tramadol Hidroklorid	16
2.7.1.1.2. Remifentanil.....	17
2.7.1.2. Nonopioid Analjezikler	18
2.7.1.2.1. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ).....	18
2.7.1.3. Adjuvan Analjezik Ajanlar	18
2.7.1.3.1. Lidokain	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
3.1. Değerlendirilen ve Karşılaştırılan Parametreler	23
3.2. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
7. KAYNAKLAR	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demografik veriler	26
Tablo 2. Operasyon verileri	27
Tablo 3. Gruplara ait VAS skorları	28
Tablo 4. Gruplara ait ek analjezik ihtiyacı durumu	29
Tablo 5. Gruplara ait ilk ek analjezik alma zamanı (dk)	30
Tablo 6. Gruplara ait toplam tramadol ve remifentanil tüketimi.....	31
Tablo 7. Gruplara ait postoperatif ilk 24 saatteki bulantı-kusma durumu.....	32



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid bezinin mikroskobik yapısı.....	4
Şekil 2. Tiroid bezi anatomisi.	5
Şekil 3. Tiroid bezinin vasküler ve nöral anatomisi.	6
Şekil 4. Sol trakeoözefageal olukta rekürren larengeal sinir	11
Şekil 5. Görsel (vizüel) analog skala (VAS).....	14
Şekil 6. Tramadolün kimyasal yapısı.....	17
Şekil 7. Remifentanilin kimyasal yapısı	17
Şekil 8. Lidokainin kimyasal formülü	19

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gruplara ait VAS skorlarının zamana bağlı değişimi.....	28
Grafik 2. Grupların ilk 4 saatteki ek analjezik ihtiyacı durumu.....	30
Grafik 3. Gruplara ait tramadol tüketimi ortalaması.....	31
Grafik 4. Gruplara ait remifentanil tüketimi ortalaması	32



KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: American Society of Anesthesiologist
COX	: Siklooksijenaz
İTA	: İnferior tiroid arter
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
RLS	: Rekürren laringeal sinir
SLS	: Süperior laringeal sinir
SSS	: Santal sinir sistemi
STA	: Süperior tiroid arter
VAS	: Vizüel analog skala
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetiştirilebilmem için bilgi, tecrübe ve ilgilerini esirgemeyen bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan, hoşgörülü ve motive edici tavırları ile mesleğimi sevdiren çok değerli hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bülent AKTAN olmak üzere, Prof. Dr. Özgür YÖRÜK, Doç. Dr. Arzu TATAR, Doç. Dr. Muhammed Sedat SAKAT, Doç. Dr. Vahit MUTLU, Doç. Dr. Korhan KILIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sıtkı GÖZELER ve Dr. Öğr. Üyesi Zülküf KAYA 'ya,

Tez çalışmamın oluşturulmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen, tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sıtkı GÖZELER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara,

Tez çalışmasına önemli katkıları bulunan ve yardımını zamanını esirgemeyen Anestezi ve Reanimasyon AD'da çalışan Dr. Öğr. Üyesi İrem ATEŞ'e,

Tezimin istatistiksel analizleri için yardımcı olan, değerli bilgilerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Sinan YILMAZ'a

Karşılıksız sevgileriyle ve destekleriyle maddi manevi her zaman ve koşulda yanımda olan canımdan çok sevdiğim anneme ve kardeşime ve uzmanlık eğitimimi aldığım dönemde kaybettiğim canım babama,

Hayatıma anlam katan ve hiçbir konuda desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, eşim Esra AKGÜL'e ve biricik kızım Ilgın Reyyan'a çok teşekkür ederim.

Dr. Emrah AKGÜL

ÖZET

Tiroidektomi Yapılan Hastalarda İntraoperatif İntravenöz Lidokain İnfüzyonunun Postoperatif Analjezik Etkinliğinin Araştırılması: Randomize Kontrollü Çift Kör Çalışma

Giriş ve Amaç: En çok yapılan endokrin cerrahisi olan tiroidektomi sonrası, hastaların önemli bir kısmının postoperatif ilk 24 saatte tedavi gerektiren orta şiddette ağrısı olmaktadır. Sistemik lidokain uygulamasının analjezik ve antienflamatuvar etkileri vardır. Biz bu çalışmada sistemik lidokain uygulamasının tiroidektomi sonrası ağrı üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Tiroidektomi yapılması planlanan 18-65 yaş arası 40 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar, randomize ve çift kör olarak lidokain ve salin grubu olmak üzere iki eşit gruba ayrıldı. Anestezi indüksiyonundan önce, lidokain grubundaki hastalara 1,5 mg/kg lidokain intravenöz bolus infüzyonu, ardından operasyon sırasında ve postoperatif 1.saat sonuna kadar, 1,5 mg/kg/saat sürekli lidokain infüzyonu uygulandı. Kontrol grubundaki hastalara aynı protokole göre salin verildi. Postoperatif dönemde iki gruba da 50 mg deksketoprofen trometamol verildi ve her 12 saatte bir tekrarlandı. Postoperatif toplam tramadol tüketimi, ilk analjezik isteğine kadar geçen süre, VAS skorları ve yan etkiler 24 saat boyunca değerlendirildi.

Bulgular: Postoperatif 30. dk, ve 1., 2., 4., 8. ve 12. saatlerdeki VAS skorları kontrol grubuna göre, lidokain grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Ek analjezik ihtiyacı lidokain grubunda (7/20) kontrol grubuna göre (13/20) anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Lidokain grubunda kontrol grubuna göre ilk ek analjezik alma zamanı anlamlı derecede geç bulundu ($p<0,05$). Lidokain grubunda postoperatif bulantı kusma anlamlı düşük görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Perioperatif intravenöz lidokain infüzyonunun, multimodal analjezinin bir parçası olarak tiroidektomi sonrası ağrının azaltılmasında, opioid tüketimini azaltan, düşük yan etki profiline sahip, güvenli ve oldukça etkili bir şekilde kullanılabilir alternatif bir yöntem olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: tiroidektomi, postoperatif ağrı, lidokain, multimodal analjezi

ABSTRACT

Investigation of Postoperative Analgesic Efficacy of Intraoperative Intravenous Lidocaine Infusion in Patients Undergoing Thyroidectomy: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study

Introduction and Purpose: After thyroidectomy, which is the most common endocrine surgery, most of the patients have moderate pain requiring treatment in the first 24 hours postoperatively. Systemic lidocaine administration has analgesic and anti-inflammatory effects. In this study, we aimed to evaluate the effects of systemic lidocaine administration on pain after thyroidectomy.

Materials and Methods: Forty patients between the ages of 18-65, scheduled for thyroidectomy, were included in the study. The patients were randomly divided into two equal groups, namely the lidocaine and saline groups. Before the induction of anesthesia, patients in the lidocaine group were administered 1.5 mg/kg lidocaine intravenous bolus infusion followed by 1.5 mg/kg/hour continuous lidocaine infusion during the operation and until the end of the postoperative hour. Saline was given to the patients in the control group according to the same protocol. In the postoperative period, 50 mg dexketoprofen trometamol was given to both groups and was repeated every 12 hours. Total postoperative tramadol consumption, time to first analgesic request, VAS scores and side effects were evaluated for 24 hours.

Results: The postoperative 30th min and 1, 2, 4, 8, and 12 hours VAS scores were statistically significantly lower in the lidocaine group compared to the control group ($p < 0.05$). Rescue analgesic requirement was significantly lower in the lidocaine group (7/20) compared to the control group (13/20) ($p < 0.05$). If the groups are compared in terms of the time of taking the first rescue analgesic; In the lidocaine group, the time to take the first tramadol was statistically significantly late compared to the control group ($p < 0.05$). Postoperative nausea and vomiting were statistically significantly lower in the lidocaine group ($p < 0.05$).

Conclusion: We believe that perioperative intravenous lidocaine infusion may be an alternative method for reducing pain after thyroidectomy as a part of multimodal analgesia, reducing opioid consumption, with a low side effect profile, which can be used safely and quite effectively.

Keywords: thyroidectomy, postoperative pain, lidocaine, multimodal analgesia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezinin hastalıklarında özellikle de tiroid bezi malignitelerinde cerrahi tedavinin önemi oldukça büyüktür. Günümüzde çok sık yapılan ve tarihte ilk defa Halstead ve Emil Theodor Kocher tarafından tarif edilen tiroidektomi, üzerinden oldukça uzun yıllar geçmesine rağmen teknik olarak oldukça az değişiklik göstermiştir(1).

Tiroidektomi sonrasında boyun bölgesine yapılan cilt insizyonu, servikal hiperekstansiyon, orotrakeal entübasyona bağlı tahriş ve cerrahi alana konulan drenler postoperatif ağrının başlıca nedenleridir. Yapılan çalışmalarda tiroid cerrahisi sonrası ilk 24 saatte hastaların yüzde 90'ının opioid ihtiyacı olduğu bildirilmiştir(2).

Tiroidektomi sonrası opioid gereksinimi postoperatif mide bulantısı ve kusma için risk faktörü olarak kabul edilmiştir ve bu durum nadir de olsa hayatı tehdit eden, acil cerrahi gerektiren postoperatif kanama riskini artırabilir. Bu nedenle postoperatif periyotta hem opioid kullanımını sınırlandırmak hem de postoperatif ağrı yönetimi için girişimlerde bulunmak gerekir (3). Ayrıca bazı çalışmalar opioidlerin yoğun kullanımının hiperaleji ve alodini ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (4).

Postoperatif ağrı yönetiminde etki mekanizmaları farklı olan analjeziklerin kombine edildiği multimodal analjezi tekniği giderek daha çok kullanılmaktadır. Bu teknikte analjezik ajanların additif ve sinerjistik etkilerinden faydalanılarak analjezik kullanım dozu sınırlanmakta ve daha az yan etki ortaya çıkmakta olup daha etkili analjezi sağlanmaktadır (5).

Lidokain, amid grubu lokal anestezi bir ajan ve sınıf 1b antiaritmiktir (6). Lidokain analjezik, antihiperalejik ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde cerrahide birçok yararlı etkiye sahiptir(7, 8). Perioperatif periyotta intravenöz lidokain kullanımının postoperatif ağrıyı azalttığına dair bir dizi çalışma yapılmıştır(9).

Postoperatif periyotta ağrı kontrolü için rejyonel analjezik teknikleri kontrendike ise veya rejyonel anestezi yapılması mümkün değilse, opioid intoleransı

olan hastalarda akut ağrı tedavisinde sistemik opioid kullanımını ve buna bağlı yan etkileri azaltmak için intravenöz lidokain infüzyonu önerilmektedir(10).

Lidokainin abdominal cerrahi, omurga cerrahisi gibi çeşitli cerrahiler sonrası perioperatif intravenöz lidokain infüzyonunun ileus süresini, bulantı ve kusma sıklığını, ağrının şiddetini ve hastanede kalış süresini azalttığına dair bazı çalışmalar mevcuttur (11).

Önceden yapılan çalışmalarda sistemik lidokain infüzyonu ile kontrol grubu kullanımı arasında karşılaştırma, lidokain ve diğer multimodal analjezik ajanların kombine edilmesi ile postoperatif ağrı yönetimi ile ilgili araştırma yapılmıştır(12, 13). Bu nedenle biz randomize, çift kör, plasebo kontrollü bu çalışmamızda, tiroidektomi yapılan hastalarda perioperatif intravenöz lidokain infüzyonunun postoperatif dönemde deksketoprofen trometamol kullanımıyla birlikte postoperatif analjezik etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tiroid bezi ile ilgili hastalıklar yaklaşık olarak 3500 yıldan fazla bir süredir bilinmektedir. Ancak Rönesans'a kadar tiroid bezinin varlığı veya boyunda ortaya çıkan kitlelerin, tiroid beziyle olan ilişkisi anlaşılamadı. Galen, tiroid kıkırdağını Latince kalkan anlamına gelen "thyreos" diye adlandırdı. Tiroid bezinin ilk çizimini yapan Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroid bezini larenksin sağında ve solunda olmak üzere iki ayrı bez olarak göstermiştir. Thomas Wharton, 1656 yılından yazdığı kitapta tiroid bezini ilk kez tanımlayan kişidir(14). İlk tiroid cerrahisinin M.S. 1000 yıllarında Albucasis tarafından Bağdat'ta gerçekleştirildiği bildirilmiştir(15). Tiroid cerrahisi, 19. yüzyıla kadar %40' ın üzerinde mortalite oranı ile uygulanmıştır. Bu dönemden sonra tiroid cerrahisindeki mortalite oranlarında anestezi, asepsi ve hemostaz tekniklerindeki gelişmeler ile birlikte, büyük ölçüde düşüş göstermiştir. Tiroid ameliyatının en önemli uygulayıcıları olan Emil Theodore Kocher (1841-1917) ve Theodore Billroth (1829-1894) binlerce tiroid ameliyatını, giderek artan başarı oranları ile gerçekleştirmişlerdir. Emil Theodore Kocher tiroid cerrahisine olan katkılarından dolayı 1909 yılında Nobel Tıp Ödülü' nü kazanmıştır(16). Thomas Dunhill 1911'de 230 vakalık serisinde mortalite oranının %1,3 olduğunu bildirmiştir. Thomas Dunhill bu serisinde, bilateral tiroid hastalıklarında tiroid bezinin bir tarafına total lobektomi, diğer tarafına ise lobun 2/3'ünün rezeksiyonu tekniğini tanımlamış ve bu tekniğe Dunhill Prosedürü adı verilmiştir(17). Günümüzde tecrübeli ekiplerin gerçekleştirdiği tiroid ameliyatlarındaki mortalite oranı %0'a yakındır(18).

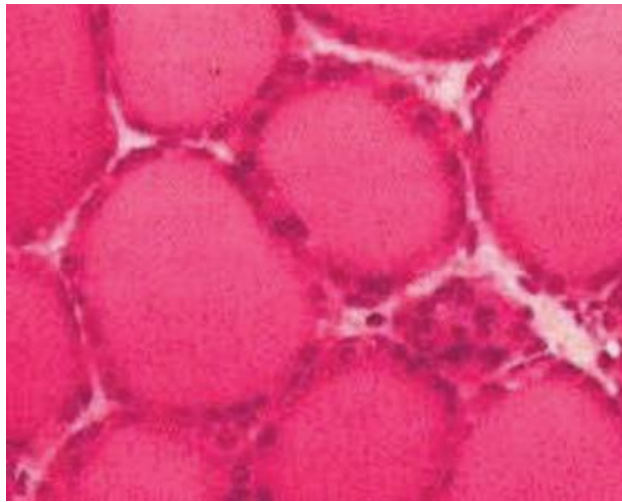
2.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi ve Histoloji

Endokrin bezler içinde ilk meydana gelen bez tiroid bezidir ve gestasyonun 24. gününden itibaren gelişmeye başlar. Tiroid bezi, gelişen farinks tabanının median yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile gelişmeye başlar. İlk gelişim bölgesi tuberkulum impar ve kopula adı verilen iki adet önemli yapının arasında bulunur ve foramen çekum diye isimlendirilir. Dilin ön 2/3'ünü, tuberkulum impar ve bunun lateralinde bulunan 2 adet lateral dil tomurcuğu meydana getirir. Dilin

posterior 1/3'ünü ise kopula tarafından oluşturulur. Tiroid bezi ilk olarak basit bir epitel kalınlaşması olarak görülür ve bu epitel kalınlaşması gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Tiroid divertikülü ilk başta myokardiyal hücrelere bitişiktir ve bu hücrelerle beraber kaudale doğru göç etmeye başlar. Bu göç sırasında primordial yapının önce içi boşken daha sonra içi dolar; iki loblu bir form alır ve yaklaşık 50. günde boyundaki son pozisyonunu alır. İniş esnasında tiroid bezi önce hyoid kemiğin ve sonra larengeal kartilajların önünden geçiş yapar. Tiroid bezi yedinci gestasyonel haftada inişini tamamlar ve trakeanın önündeki nihai lokalizasyonuna ulaşmış olur(19).

Tiroglossal kanalın proksimal kısmı, gestasyonun 7-10. haftalarında fragmente olup ortadan kaybolurken , distal kısımda bulunan hücreler tiroid dokusuna diferansiye olur ve tiroid bezinin piramidal lobunu meydana getirir(20).

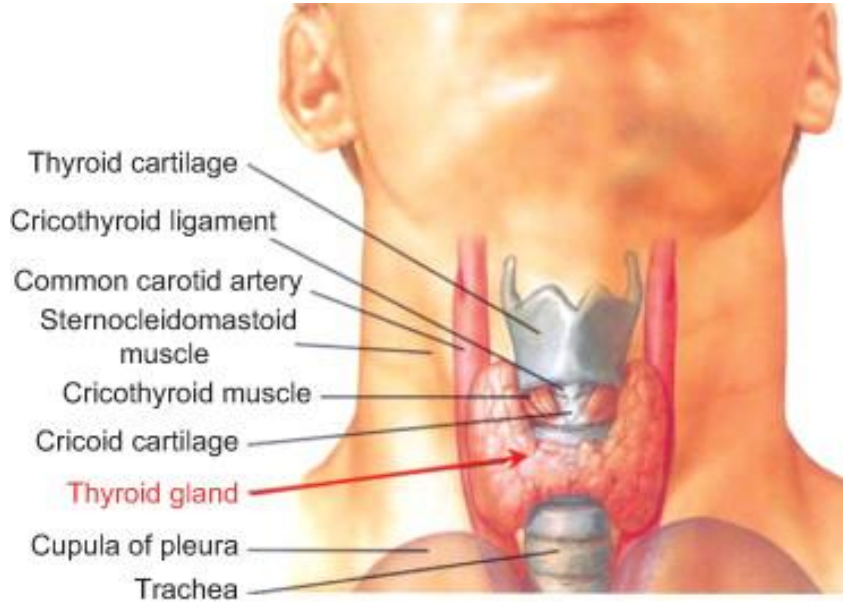
Tiroid bezini fibröz bir kapsül çevreler ve bu kapsülün devamı olan septalar bez içerisine girintiler yaparak bezi lobüllere böler. Bu lobüller de tiroid bezinin temel yapısı olan foliküllerden meydana gelir. Follikülleri meydana getirenler ise içi kolloid ile dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandır. Follikül hücresi aynı zaman da tiroisit olarak da adlandırılır (Şekil 1). Tiroid follikülünde üç farklı hücre formu bulunur. Bunlar follikül hücresi, parafolliküler hücreler ve oksifilik hücreler (Hurthle hücresi)'dir(21).



Şekil 1. Tiroid bezinin mikroskopik yapısı(19).

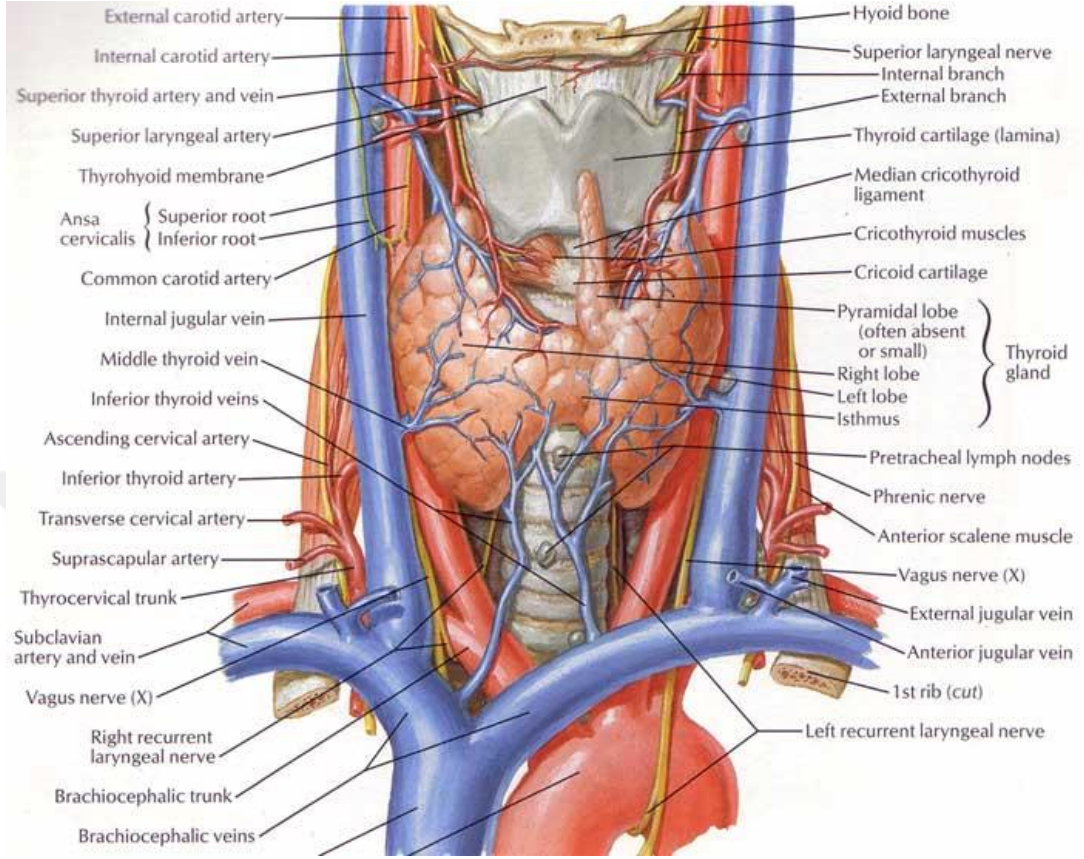
2.3. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi boynun ön kısmında, 5. servikal ve 1. torakal vertebralar arasında yerleşmiş kahverengi-kırmızı renkte vasküler açıdan oldukça zengin endokrin bir organdır (22). Ortalama ağırlığı 20-35 g olup, kadınlarda ve gebelerde ağırlığı ve boyutları daha fazla olabilmektedir. Tiroid bezi sağ ve sol olmak üzere iki lobludur ve bu loblar isthmus aracılığı ile birbirlerine bağlıdır. Ayrıca bu yapıya ek olarak, isthmustan yukarıya doğru uzanım gösteren ve tiroglossal duktusun rezidüsü olan piramidal lob bulunur. Çoğunlukla orta hattın biraz solunda bulunur ve tiroid kartilaja kadar uzanım gösterir(23). Tiroid bezini örten yapılar dıştan içe doğru sıralanacak olursa ;cilt, cilt altı, subkutan yağ dokusu, boyun yüzeysel ve derin fasyası, sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternothyroid kaslardır. Tiroid bezini beze sıkı bir şekilde sarılı olmayan derin fasyanın devamı olan pretrakeal fasya sarar. Pretrakeal fasya fibröz kapsülden kolayca sıyrılabilir. Pretrakeal fasya her iki tiroid lobunun arka tarafında ligaman formunda kalınlaşarak tiroid loblarını krikoid kırığa sabitleştirir, bu ligaman Berry ligamanı diye isimlendirilir. Bez, posteromedialde ise özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (24).



Şekil 2. Tiroid bezi anatomisi (25).

2.3.1. Tiroid Bezinin Arteriyel Dolaşımı



Şekil 3. Tiroid bezinin vasküler ve nöral anatomisi(25).

Tiroid bezi kanlanması yoğun olan bir organdır ve gram başına dakikada aldığı kan miktarı 4-6 ml'dir. Tiroid bezinin arteriyel beslenmesi çift taraflı olup eksternal karotis arterin ilk dalı olan süperior tiroid arter (STA) ve suklavian arterden çıkan tiroservikal trunkusun dalı olan inferior tiroid arter (İTA) ile sağlanır (Şekil 2). STA bazen direkt olarak karotis kommunisten de çıkabilir(26).

STA, yukarıdan tiroid bezinin üst kutbuna doğru giderken süperior laringeal sinirin (SLS) eksternal dalı ile yakın komşuluğu vardır. STA tiroid bezine girdikten sonra iki dal verir. Anterior dal aynı taraf ile diğer taraf STA'nın anterior dalı ile istmus üst kenarında anastomoz yapar. STA'nın posterior dalı ile İTA'nın superior dalı anastomoz yapar (27).

İTA, subklavian arterin tiroservikal trunkusundan ayrılır. Bazen de subklavian arterden direkt olarak ayrılabilir. Tiroservikal trunkustan ayrılan İTA, karotis kommunis arterin altından geçerek ve longus kolli kası boyunca aşağı doğru seyrederek orta pol seviyesinde tiroid bezine giriş yapar. Bu seviyede iki ayrı dala ayrılır. Süperior dalı STA'in posterior dalı ile anastomoz yapar ve süperior paratiroid bezini besler inferior dal ise tiroid bezinin alt kısmını ve inferior paratiroid bezini besler. İTA ve dalları, rekürren laringeal sinir (RLS) ile tiroid bezinin posterolateralinde ile daima çaprazlaşır(28).

Tiroidea İma Arteri: İnsanların yaklaşık %0.4-12.2'sinde mevcuttur. Genellikle trakeanın anteriorunda ve sağ tarafında bulunur. İsthmusun kanlanmasını sağlar(29).

2.3.2. Tiroid Bezinin Venöz Dolaşımı

Tiroid bezinin zengin bir venöz ağı vardır, çok sayıdaki venöz yapı kapsüller arada birbirleri ile multip sayıda anastomoz yapar. Süperior tiroid ven ve orta tiroid venler direkt olarak vena jugularis internaya drene olurken, inferior tiroid venler ise tiroid bezinin inferiorundan çıktıktan sonra venöz bir ağ oluşturup brakiosefalik venlere drene olur (30).

2.3.3. Tiroid Bezinin Lenfatik Drenajı

Tiroid bezinin lenfatik drenajı üst kutup hariç öncelikle santral bölgeye (Delphian, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodları) doğrudur. Tiroid lenfatiklerinin drene olduğu sekonder bölge ise lateral boyun lenf zinciridir. Tiroid üst kutup lenfatikleri ise primer olarak internal juguler lenf nodlarına drene olur. Santral bölgenin lenfatik drenajında tümoral yapıya bağlı tıkanıklık varsa, lateral boyun lenfatik sistemine yayılım olabilir(31).

2.3.4. Tiroid Bezinin İnnervasyonu

Tiroid bezinin asıl innervasyonu otonom sinir sisteminden olmaktadır. Sempatik sinirleri süperior, orta ve inferior servikal gangliyonlardan köken almaktadır. Vagus sinirinin kardiak ve larengeal dalları ile tiroid bezine ulaşan bu sinirlerin damarlar üzerinde direkt vazomotor etkisi vardır (23).

2.3.5. Tiroid Bezinin Önemli Komşulukları

2.3.5.1. Fasya ve Kaslar

Tiroid bezinin lateralinde sternokleidomastoid kası, anteriorunda ise strep kaslar olarak bilinen sternohiyoid ve sternotiroid kasları bulunmaktadır. Bu kaslar orta hatta tam birleşmedikleri için bu kasları saran derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ile tiroid bezini saran derin boyun fasyasının orta tabakası temas halindedir. Bu dar alanda derin servikal fasyanın yüzeyel tabakası üzerinde sadece subkutan doku bulunur(23).

2.3.5.2. Rekürren Laringeal Sinir (RLS)

Tiroid bezi ile laringeal sinirler ile çok yakın komşuluk gösterir. Sağ taraftaki RLS subklavian arter seviyesinde vagus sinirinden ayrılır. Sağ RLS subklavian arter etrafında dönerek süperiora doğru trakeözofageal olukta ilerler ve larenkse tiroid kıkırdak inferior boynuzu ve krikoid kıkırdak arkusu arasından girer. Solda vagus siniri arkus aortayı geçer geçmez RLS dalını verir. Sol RLS aorta etrafında dönerek süperiora doğru trakeözofageal olukta ilerler ve sağ RLS gibi larinkse girer. Sağ RLS'nin toplam uzunluğu yaklaşık 5-6 cm iken, sol RLS yaklaşık 12 cm'dir. Sağ taraftaki RLS sol taraftaki RLS'e göre daha lateralde seyreder ve bu yüzden iyatrojenik travma riski sağ tarafta biraz daha fazladır. RLS, larinksin intrinsik kaslarının innervasyonundan sorumludur ve bu sinirde herhangi bir hasarlanma olursa ipsilateral vokal kord paralizisi oluşur. Her iki tarafta da RLS'ler, İTA ile tiroidin alt 1/3'ü hizasında çaprazlaşır. RLS nin çeşitli varyasyonları olabilir. RLS; trakeözofageal

olukta, paratrakeal bölgede, paraözofageal bölgede veya tiroid parankimi içinde seyredebilir(24).

2.3.5.3. Süperior Laringeal Sinir (SLS)

Vagus sinirinden kafa tabanı seviyesinde ayrıldıktan sonra karotis medialinde inferiora doğru ilerler ve hyoid kemik kornusu hizasında internal ve eksternal olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal sensitif dal olup, tirohyoid membran seviyesinden süperior laringeal arter ile beraber larenkse girer ve larenksin supraglottik kısmının duyusunu sağlar. "Galli-Curci" adı da verilen eksternal dalı ise karotisin posteriorundan geçtikten sonra STA'in arkasından aşağı doğru inerek krikotiroid kasa giriş yapar ve bu kasın motor innervasyonunu sağlar. Sinirin hasarlanması durumunda oluşan krikotiroid kas paralizisinde sesin temel frekansı düşer ve ses performansı özellikle de yüksek frekanslı seslerde bozulur..Buna bağlı olarak hastalar konuşurken çabuk yorulur ve tiz sesleri yeteri kadar çıkaramazlar(24, 32).

2.3.5.4. Paratiroid Bezleri

Tiroid cerrahisi esnasında paratiroid bezlerinin tanınarak korunması son derece önemlidir. Genellikle 4 adet paratiroid bezi bulunmakla birlikte sayıları 2-9 arasında değişebilir. Paratiroid bezleri sarı-kahverengi karamel rengindedir. Bu renkleri ile genellikle daha sarı olan yağ dokusundan ve grimsi olan lenf nodlarından ayrılabilirler. Büyüklükleri kişiden kişiye değişebilmekle birlikte genellikle 6 mm uzunluğunda, 3-4 mm genişliğinde, 1-2 mm kalınlığında ve 0.5 gr ağırlığındadırlar(24).

2.3.5.5. Trakea

Trakea, krikoid kartilajın hemen inferiorundan itibaren başlar. Anteriorunda 2., 3., 4. halkaları ile tiroid isthmusuna komşudur. Trakea lateralde ise tiroid lobları ile komşudur(23).

2.4. Tiroid Cerrahisi

Tiroid cerrahi günümüzde sıklıkla; subtotal (lobektomi ve isthmusektomi), total tiroidektomi ve tamamlayıcı tiroidektomi şeklinde yapılmaktadır. Cerrahi teknik hemen hemen aynıdır, farklı olan çıkarılan tiroid dokusunun miktarıdır.

Tiroid hastalıklarında basıya sekonder semptomların olması, büyümeye bağlı hoş olmayan kozmetik görünüm, hipertiroidizm ve malignite varlığı cerrahi tedavi endikasyonlarıdır(33).

Operate edilecek hastaya cerrahi öncesinde mutlaka detaylı baş boyun muayenesi yapılmalı ve özellikle vokal kord hareketleri ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Operasyon öncesi tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmeli ve hastalar operasyon sırasında ötiroid olmalıdırlar(34, 35).

2.4.1. Cerrahi Teknik

Tiroid cerrahisi genel anestezi altında yapılır. Tiroid lojunun daha iyi ekspozisyonu için omuz altına yastık konular ve baş altı halka şeklinde yastık ile desteklenir ve baş hiper ekstansiyon pozisyonuna getirilir. Böylece tiroid bezinin öne ve yukarı pozisyona gelmesi hedeflenir. Boynun anterioru, laterali ve üst toraks antiseptik solüsyonla temizlenir. Daha sonra cerrahi bölge açık kalacak şekilde hastanın tamamı steril örtülerle örtülür(36).

Tiroidektomi için en çok tercih edilen insizyon boynun inferior kısmında supraklavikuler çentiğin yaklaşık 2 cm üzerinde yapılan transvers insizyondur. Tiroid istmusu krikoid kartilajın hemen altında yerleştiği için bu seviyeden geçen insizyon birçok tiroidektomi tipi için uygundur. İnsizyon cilt kıvrımına denk getirilip bu seviyenin 1-2 cm altında veya üstünde de yapılabilir(37).

Cilt insizyonunu takiben, cilt altı ve platizma kası geçilir. Subplatizmal planda, anterior juguler venler korunarak, strep adaleler üzerinden flepler oluşturulur. Üst flep tiroid kartilaj çentiğine, alt flep suprasternal çentik seviyesine kadar eleve edilir, orta

hattaki rafe kılavuzluğunda sternohyoid ve sternotiroid kaslar lobektomi yapılacak tarafta laterale doğru ekarte edilir. Eğer diğer loba dokunulmayacaksa o taraf strep kaslarının diseke edilmemesine dikkat edilmelidir. Doğru plana sternotiroid kası, tiroid kapsülü üzerinden künt olarak diseke edilerek girilir. Tiroid bezi, derin servikal fasiyasının pretrakeal tabakasından köken alan fibröz bir fasiya ile sarılıdır. Tiroid bezi ortaya konulduktan sonra lateralde medial tiroid ven, tiroide girdiği yerde mutlaka bağlanmalıdır. Üst polün yeteri oranda ekspozisyonu için sternotiroid kas yukarda kesilebilir. Yukarıdan kesilmesinin sebebi; bu kasların innervasyonunu sağlayan ansa hipoglossiden gelen dalın inferiordan kasa girmesidir. Kesilen kasların uçları operasyon sonunda tekrar birbirine suture edilebilir. Tiroid kanserlerinin strep kaslara invazyonu halinde bu kaslar da spesimene dahil edilip tiroid dokusu ile beraber eksize edilmelidir(16, 38).

Tiroid lobunun üst kutbunun ekspozisyonu, strep kasların superior ve laterale, tiroidin inferior ve mediale retraksiyonu ile mümkündür. Tiroid üst kutbuna giren STA ve venden meydana gelen vasküler yapılar tek tek bağlanmalıdır. Bu işlem esnasında krikotiroid kasın innervasyonunu sağlayan süperior laringeal sinirin eksternal dalının zedelenmemesine özen gösterilmelidir(39).



Şekil 4. Sol trakeoözefageal olukta rekürren laringeal sinir*

Tiroidektomi operasyonlarında RLS mutlaka bulunup korunmalıdır. Rekürren sinirlerin anatomisi her iki tarafta farklılık gösterir. Total tiroidektomi esnasında her iki sinirin diseksiyonu çok dikkatli bir şekilde yapılacağından rekürren sinirlerin anatomisine hakim olunmalıdır. RLS; lateral yaklaşımla; trakea, lobunun alt ucu ve karotid arter arasındaki üçgende aranır. Birçok varyasyonları olsa da, sinir genellikle İTA'nın yakın komşuluğunda ilerler ve Berry ligamanının derininden geçerek krikotiroid ekleme doğru seyrederek. Diseksiyonun en zorlu kısmı RLS'in, Berry ligamanı ile komşuluk gösterdiği alandır ve bu alanda çok dikkatli diseksiyon yapılmalıdır. Diseksiyon tüm istmus trakea üzerinden ayrılana kadar devam eder. RLS'nin en çok Berry ligamanının diseksiyonu sırasında zarar gördüğü iyi bilinmelidir. Bu işlemi yaparken de mümkün olduğunca rezidü tiroid dokusu bırakmamaya dikkat edilmelidir(40).

Tiroid cerrahisinde korunması gereken önemli yapılardan bir diğeri de paratiroid glandlarıdır. Paratiroid glandlar identifiye edildikten sonra kanlanmasını bozmayacak şekilde, İTA mümkün mertebe tiroid kapsülüne yakın bir yerde bağlanır ve paratiroid bezi laterale atılır. Bezin kanlanmasının bozulduğu durumlarda; paratiroid dokusu ile yağ dokusu ve lenf nodlarını birbirinden ayırt edebilmek için ameliyat sırasında frozen gönderilmeli ve frozen sonucu paratiroid dokusu ise ön kola veya sternokleidomastoid kas içine ekim (ototransplantasyon) yapılmalıdır(41).

Tiroid alt kutubu da diseksiyon edildikten sonra yukarıda piramidal lob varlığı kontrol edilir. Piramidal lob varsa istmus ile beraber tam olarak çıkarılmalıdır. Cerrahi sonunda anestezi ekibine hastaya yüksek basınçlı ventilasyon yaptırması söylenerek kanama kontrolü yapılmalıdır. Kapama sırasında infrahiyoid kaslar, altında birikebilecek kanın drenajını mümkün kılacak şekilde orta hatta gevşek biçimde kapatılır. Gereklik halinde dren yerleştirilerek, insizyon hattı özenle subkutiküler sütürasyonla kapatılmalıdır(42).

2.5. Tiroidektomi Komplikasyonları

Sıklıkla karşılaşılan cerrahi komplikasyonlar kalıcı veya geçici RLS ve SLS paralizisi (tek taraflı veya çift taraflı), geçici veya kalıcı hipoparatiroidizmdir. Görülen diğer komplikasyonlar ise hemoraji, seroma, enfeksiyon, hava yolu obstrüksiyonu ve keloid oluşumudur(36).

Geçici RLS hasarlanması genellikle 6 ay içinde düzelir ve perioperatif steroid kullanarak önlenir. Bilateral RLS zedelenmelerinde ses normale yakın olabilir, fakat genellikle postoperatif dönemde solunum sıkıntısı olur(43).

Postoperatif dönemde geçici hipoparatiroidizm genellikle beslenmelerinin bozulmasına bağlı olarak meydana gelir ve birkaç gün ile 1-2 yıl içinde düzelebilir. Bu sürede kalsiyum ve vitamin D verilmeli, kan kalsiyum seviyesi takip edilmelidir (44).

2.6. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile ortaya çıkıp ve doku iyileşmesi ile birlikte azalarak sonlanan akut ve nosiseptif bir ağrı çeşitidir. Esas sebebi cerrahi travma sonucu oluşan dokuda meydana gelen hasardır(45).

Cerrahi travma sonrası oluşan uyaran duyuşal sinir uçlarında algılanarak elektriksel aktiviteye dönüştürülür. Oluşan elektriksel aktivite, A delta (miyelinli-hızlı iletim) ve C sinir lifleri (miyelinsiz-yavaş) ile sinir sistemine taşınır(46).

Postoperatif ağrı birçok sistemi negatif yönde etkilemektedir ve böylelikle ciddi morbidite ve mortaliteye sebebiyet verebilmektedir. Ayrıca ağrının postoperatif dönemde doku iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Ağrının oluşması engellenirse postoperatif morbidite ve mortalite oranları da düşecektir. Bundan dolayı postoperatif ağrı yönetimi çok önemlidir(47).

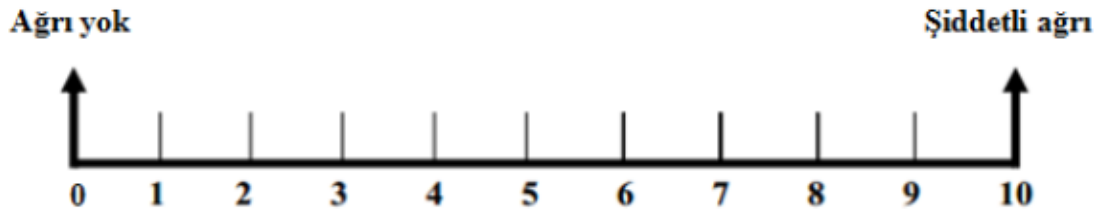
2.6.1. Ağrının Ölçülmesi

Ağrı, subjektif bir histir ve objektif olarak ölçülmesi oldukça zordur. Bu sebeple bu amaca yönelik birçok farklı ölçüm metodları oluşturulmuştur. Ağrının değerlendirilmesi amacıyla birçok metod geliştirilmiştir. Her bir metodun kendine özgü avantajları ve dezavantajları olduğundan tüm hastalara uygulanabilecek objektif bir metod henüz geliştirilememiştir(48).

Ağrı değerlendirilmesinde standart yöntem olarak ağrı skalaları kullanılmaktadır. En çok tercih edilen ölçümler vizüel analog skala (visual analogua scales = VAS), sayısal değerlendirme skalaları (numeric rating scales = NRS) ve sözlü tanımlayıcı skalalardır (verbal description scales = VDS) (48).

2.6.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS)

VAS klinikte ağrıyı değerlendirmede en sık kullanılan kolay, güvenilir ve kısa sürede uygulanabilen bir yöntemdir. Hastadan 10 cm'lik yatay bir çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere bir işaret koyması istenir. Çizginin solu ağrının olmadığını, sağı dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı gösterir (49).



Şekil 5. Görsel (vizüel) analog skala (VAS)

2.7. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Postoperatif ağrının giderilmesi için standart bir tedavi algoritması yoktur. Postoperatif ağrının tedavi edilmesinin temel amacı, hastanın şikâyetini minimum seviyeye indirmek ya da tamamen ortadan kaldırmak, postoperatif uyanmaya yardımcı olmak, bunları yaparken de tedavinin olası yan etkilerinden korumak veya yan etkileri

önlemek ve uygulanan tedaviyi ekonomik açıdan uygun düzeye getirmek olmalıdır(50).

Operasyon sonrası hissedilen ağrının düzeyi özellikle ilk 48 saat içinde oldukça fazla olup 48 saatten sonra azalır(50).

Postoperatif ağrı tedavisinde yeterli düzeyde başarı elde edilemezse birçok olumsuz sonuç ortaya çıkabilir. Bunlar;

- 1- Postoperatif morbiditede oranında artma,
- 2- Cerrahi sonrası iyileşme sürecinde uzama,
- 3- Bulantı ve kusma,
- 4- Pulmoner fonksiyonun geri kazanılmasında yavaşlama,
- 5- Tromboembolik komplikasyon oranında artma,
- 6- Sistemik vasküler rezistans ve miyokardial oksijen tüketiminde artma olarak sayılabilir(50).

Preemptif analjezi; cerrahiden önce başlanarak, cerrahi travma ve inflamatuvar reaksiyonlara sekonder olarak gelişen santral sensitizasyonun engellenmesidir. Cerrahiden önce başlanan bir tedavi şeklidir ve ameliyat süresi boyunca fonksiyoneldir; böylelikle cerrahi travma sebebiyle uyarılmış olan nosiseptif iletimin fizyolojik sonuçlarında azalma sağlar. Nosiseptif yollar üzerindeki bu koruyucu işlevinden dolayı, preemptif analjezinin, cerrahi sonrasında kullanılan geleneksel analjezik tedavilere kıyasla daha efektif olma potansiyeli vardır. Preemptif analjezi ile postoperatif periyotta analjezik ve opioidlerin kullanımı ve bağlı yan etkiler azaltılmış olur(51, 52).

Preemptif analjezide kullanılan ajanlar opioidler, lokal anestezipler ve nonsteroid antiinflamatuvarlar, NMDA reseptör antagonistleridir(52).

Multimodal analjezi kavramı ise farklı mekanizmalarla etki gösteren birden fazla ajanın uygulanarak analjezi sağlanmasıdır. Bu yöntemle analjeziklerin additif ve sinerjistik etkilerinden faydalanılarak daha düşük dozlarda analjezik kullanılmakta,

tüketilen opioid miktarı azaltılmakta ve böylece daha az yan etki ile etkin analjezi sağlanmaktadır(53).

2.7.1. Kullanılan İlaçlar

2.7.1.1. Opioidler

Opioidler 'opium' afyon bitkisinden meydana getirilmiş olup klinikte şiddetli ağrılarda sıklıkla tercih edilen ilaçlardan biridir. Opioidler doğal (kodein ve morfin), yarı sentetik (oksikodon ve hidrokodon), tam sentetik (fentanil, metadon ve tramadol) ve endojen (endorfin, enkefalin ve dinorfin) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ajanlar analjezik etkilerini santral sinir sistemindeki (SSS) μ reseptörlerine bağlanarak göstermektedirler. Opioidlerin postoperatif sistemik uygulaması sıklıkla oral, intravenöz ve intramuskülerdir(54).

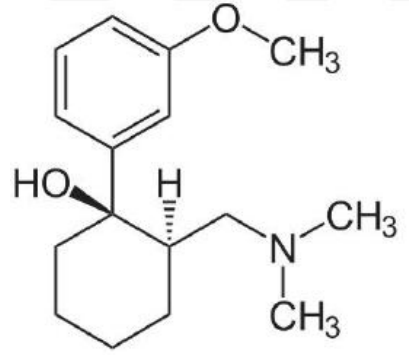
Opioidler peroperatif analjezinin temelini oluştururlar ancak bununla birlikte bilinen oldukça fazla yan etkileri de vardır. En sık izlenen yan etkileri arasında solunum depresyonu, somnolans, bulantı kusma, azalmış gastrointestinal motilite, üriner retansiyon ve pruritus vardır. Bu yan etkiler perioperatif morbiditede artışa sebep olabilir ve hastaneden ayrılışı geciktirebilir. Bu sebeplerden dolayı güncel analjezik stratejiler, multimodal bir yaklaşımla postoperatif opioid tüketimini azaltmayı amaçlamaktadır(55).

Opioidlerin bir dezavantajı ise yüksek dozlarda kullanımı sonucu meydana gelen akut tolerans ve hiperaljezi durumudur. Bu durum ağrı yönetimini daha da kompleks bir hale getirir. Peroperatif yüksek dozlarda opioid tüketimi postoperatif periyotta daha yüksek dozlarda analjezik ajan ihtiyacına ve daha yüksek ağrı skorlarına sebep olabilir(56).

2.7.1.1.1. Tramadol Hidroklorid

Tramadol, sentetik, santral etkili bir analjezik ajan olup SSS'de μ opioid reseptörlerine zayıf bağlanarak etki gösterir. Analjezik olarak gravimetrik etki gücü,

morfinden yaklaşık 10 kat daha az, akut ve kronik ağrı tedavisine uygun, merkezi etkili bir ajandır. Yan etkileri nispeten daha azdır ve bağımlılık yapıcı etkisi nadirdir. Bu sebeple sıklıkta tercih edilir(57). Tavsiye edilen günlük dozu, yetişkin hastalarda 6 saatte bir 50-100 mg'dır. Günlük maksimum doz 400 mg'ı geçmemelidir(58).

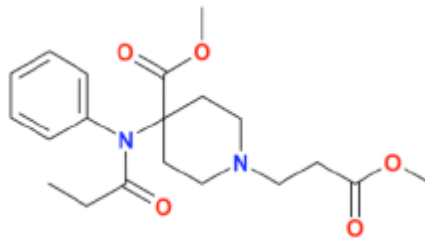


Şekil 6. Tramadolün kimyasal yapısı

2.7.1.1.2. Remifentanil

Vücuttan atılımı sağlayan organların fonksiyonuna bağlı olmaksızın klirensi oldukça hızlıdır ve bu yüzden etkisi çok hızlı bir şekilde ortadan kalkar. Kandaki esterazlar tarafından metabolize edilir. Eliminasyon yarı ömrü 8-40 dakika aralığındadır. Kısa süreliğine veya operasyon süresince uzun süreli derin analjezi sağlamak için kullanılır(59).

Remifentanil ile ilişkili anestezi altında önerilen dozlarla görülen yan etkiler; bradikardi, hipotansiyon ve iskelet kası rijiditesidir. Postoperatif periyotta ise bulantı, kusma, titreme ve ateş görülebilir(59).



Şekil 7. Remifentanilin kimyasal yapısı

2.7.1.2. Nonopioid Analjzikler

2.7.1.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Postoperatif ağrının tedavisinde oldukça sık tercih edilen NSAİ ilaçlar, analjzik etkilerini periferik ve santral düzeyde göstermektedirler. Postoperatif ağrının etkin ve hızlı biçimde kontrol altına alınmasında önemli rolleri vardır. NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu yaparak, prostoglandin sentezini baskırlar. NSAİ ilaçların hepsi COX-1 ve COX-2 enzimlerini farklı derecelerde baskılayıp farklı seviyelerde analjzik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinlik gösterirler(60).

NSAİ ilaçlar, düşük ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde yeterli düzeyde analjzik etki sağlar, ancak daha şiddetli ağrıların tedavisinde yeterli düzeyde analjezi sağlamayabilir. Bundan dolayı tüketilen opioid dozunu azaltmak ve daha etkin analjezi sağlamak için diğer yöntemlerle birlikte kullanılabilir(61).

Deksketoprofen trometamol analjzik, antieinflatuar ve antipiretik etkinlik gösteren NSAİİ grubunda yer alan bir ilaçtır. Deksketoprofen oral, rektal, im, iv ve topikal uygulanabilir. Postoperatif ağrı tedavisinde tavsiye edilen ampul formu her 8-12 saatte bir 50 mg im veya iv olarak kullanılabilir. Günlük önerilen maksimum doz 150 mg'dır. İntravenöz uygulaması infüzyon şeklinde veya 15 saniyeden uzun bir sürede yavaş iv bolus ile verilebilmektedir(62, 63).

Aktif kanaması veya kanama bozukluğu olan hastalar, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar, bronşial astım geçirmiş olan hastalar, dekompanse kalp yetmezliği gelişmiş hastalar, orta ve ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatin klirensi 50 ml/dk altında), gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımı kontrendikedir(64).

2.7.1.3. Adjuvan Analjzik Ajanlar

Ağrı tedavisinde primer olarak kullanılmamalarına rağmen, analjzik ajanlarla sinerjistik etki gösteren ve analjziklerin yan etkilerini azaltan ilaçlardır. Sekonder

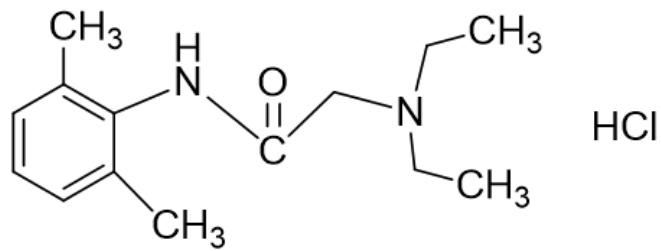
analjezik veya koanaljezikler olarak da adlandırılırlar. Bu ilaçlardan bazıları antidepresanlar, antikonvülzanlar (gabapentin), NMDA reseptör antagonistleri (ketamin), alfa-2 agonistleri (klonidin ve deksmedetomidin) ve membran stabilizörleri (lidokain)'dir. Analjezik adjuvan ajanların kullanımı ile yeterli düzeyde ağrı kontrolü sağlamak için gerekli olan opioid gereksinimi azaltılır. Böylece buna bağlı görülen yan etkilerde azalma izlenir(5, 52, 53).

2.7.1.3.1. Lidokain

Lidokain, amid grubu lokal anestezi bir ajan ve sınıf 1b aritmiktir(6). Lidokain Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) temel ilaçlar listesinde bulunan etkin, güvenilir ve uygun maliyetli bir ilaçtır(65).

Lidokain ilk kez 1942'de Löfgren tarafından sentez edilmiş ve 1948'te klinikte kullanıma sunulmuştur. Kimyasal formülü C₁₄H₂₂N₂O olup, kimyasal adı N-dietilaminoasetil-2,6-kxilidin hidroklorür'dür(65).

Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke eder ve nöronal depolarizasyonu değiştirir. Depolarize olamayan membran, aksiyon potansiyelini iletmez ve bu durum lidokainin lokal anestezi etkinliğinin temelini oluşturur. Etkisi 30-90 sn sonra başlar. Yarılma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1.5-2 saattir.(66).



Şekil 8. Lidokainin kimyasal formülü

Lidokain klinikte farklı formlarda ve farklı uygulama yollarında (epidural, subaraknoid, intraplevral, intravenöz, intramusküler, intraartiküler, topikal) kullanılabilir. Ayrıca santral ve periferik sinir bloklarında, rejyonel intravenöz anestezi uygulamalarında, hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin tedavi ve profilaksisinde,

kronik ve nöropatik ağrı yönetiminde ve son zamanlarda postoperatif analjezi sağlamak için iv infüzyon şeklinde sıklıkla kullanılmaktadır(65, 67). Lidokainin antiinflamatuvar, antihiperalezik ve analjezik özellikleri vardır(7).

Lidokain kan-beyin bariyerini geçer, plasentaya ve süte de geçer. Lidokainin, gebelik kategorisi B'dir. Lidokainin plazma proteinlerine bağlanması doz bağımlıdır ve değişkenlik gösterir(65).

Lidokainin yan etkileri doza bağlıdır ve şunlardır: Aksiyete, sersemlik, konfüzyon, öfori, tinnitus, diplopi-bulanık görme, bradikardi, hipotansiyon, kardiyovasküler depresyon, takipne, ürtiker, ödem, anafilaksi sayılabilir(65).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 07.11.2019 tarihinde toplanan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda B.30.2.ATA.0.01.00/552 sayısı ile onay alınarak, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ameliyathanesinde elektif tiroidektomi endikasyonu olan toplam 40 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya, 11.11.2019-28.02.2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ameliyathanesinde genel anestezi altında farklı endikasyonlarla elektif şartlarda tiroidektomi operasyonu planlanan 18-65 yaş, ASA (American Society of Anesthesiologist) fiziksel sınıflaması I-II olan toplam 40 hasta dâhil edildi. Tüm hastalara operasyondan bir gün önce çalışma yazılı ve sözlü olarak tüm avantajları ve dezavantajları ile birlikte anlatıldıktan sonra bilgilendirilmiş onamları alındı.

Yaşı 18'den küçük veya 65'den büyük, ASA fiziksel sınıflaması II'nin üstünde, renal, hepatik, pulmoner, kardiyovasküler sistem problemi olanlar, çalışmada kullanılan ilaçlardan biri veya birilerine karşı allerjisi olanlar, alkol ve opioid bağımlılığı olanlar, acil şartlarda cerrahi uygulanacak olanlar, bilgilendirilmiş onamları olmayanlar, çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan ve koopere olamayıp VAS skorunu değerlendirmesi için yeterli olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Cerrahi öncesinde tüm hastaların hemoglobin, hematokrit, platelet, glukoz, BUN, kreatinin, aspartat aminotransferaz(AST), alanin aminotransferaz(ALT), elektrolitler, protrombin zamanı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı, INR zamanı değerleri incelendi. Elektrokardiografi (EKG), posterior-anteriyor akciğer grafisi çekildi ve preoperatif anestezi değerlendirme, anestezi kliniği tarafından yapıldı. Hastaların preoperatif değerlendirmelerinde; yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve ASA skorları kaydedildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara cerrahiden bir gün önce cerrahi girişim, ameliyat hazırlıkları, kullanılacak ilaçlar, postoperatif periyotta ağrı şiddetini değerlendirmek için kullanılan VAS ölçeği detaylı olarak anlatıldı.

Bu çalışma prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör klinik araştırma olarak planlandı. Randomizasyonu sağlamak için hastaların çalışma gruplarına tamamen rastgele atanması sağlandı ve seçim yanlılığı engellendi. Bunun için MedCalc, 16 versiyonu (MedCalc Software bv Belçika) bilgisayar yazılımı kullanıldı. Toplam 40 olgu randomize olarak 2 gruba ayrıldı.

1. Grup: Lidokain grubu (Grup L: n=20)
2. Grup: Kontrol grubu (Grup K: n=20)

Bu çalışmada, Grup L'deki hastalara lidokain infüzyonu, Grup K'deki hastalara salin infüzyonu uygulandı.

Çift kör olarak planlanan çalışmada; araştırmacılar çalışma gruplarındaki hastalara hangi infüzyonun yapıldığını ve hastalar da kendilerine hangi infüzyonun yapıldığını bilmiyorlardı.

Ameliyathaneye alınan hastalar anestezi teknisyeni tarafından monitörize edilip damar yolu açıldı. Operasyon odası dışında farklı bir odada uzman anestezi uzman tarafından hazırlanan ilaçlar; cerrahi başlamadan önce yine uzman anestezi uzman tarafından uygulandı ve operasyon esnasında ve PACU'daki ilk 1 saatte uygulanmaya devam edildi.

Lidokain Grubuna(Grup L); anestezi uzmanı tarafından, anestezi indüksiyon intravenöz lidokain 1,5 mg/kg iv bolus, 2-3 mg/kg propofol, 0,25-1 mcg/kg/dk remifentanil ve 0.6 mg/kg rokuronyum ile yapıldı. Operasyon esnasında elektrokardiyografi ile kalp atım hızı (KAH) ve ritmi, noninvaziv arter kan basıncı (NİKB), periferik oksijen saturasyonu (SpO2) ve soluk sonu CO2 (EtCO2) monitörizasyonu yapıldı. Anestezi idamesi ise %1-2 sevofluran (2 litre taze gaz akımı), %50 O2 ile sağlandı. Operasyon esnasında ve PACU'daki ilk 1 saatte 1,5 mg/kg/s'ten

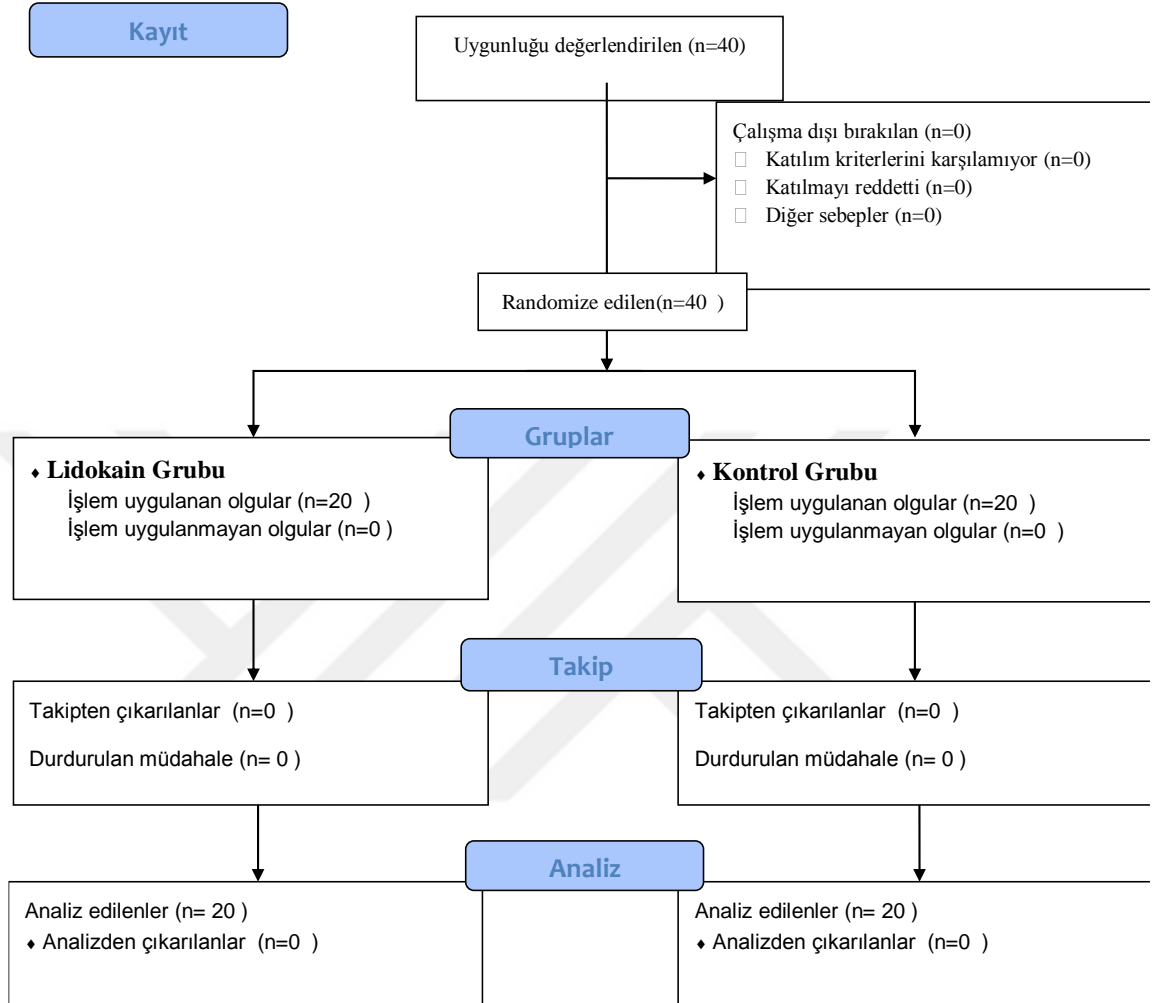
lidokain infüzyonu devam ettirildi. Cerrahi bitmeden 30 dk önce 50 mg deksketoprofen iv uygulandı ve postoperatif 12 saatte bir tekrarlandı. Ameliyat sonunda kas gevşetici etkisini antagonize etmek için intravenöz 0.02 mg/kg atropin ve 0.06 mg/kg neostigmin kullanıldı. VAS skorları, PACU'da ve postoperatif dönemde 1., 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi. VAS skoru 4 ve üstü olan hastalara 100 mg tramadol iv yapıldı ve kaydedildi.

Kontrol Grubuna (Grup K); anestezi uzmanı tarafından, anestezi indüksiyon intravenöz salin 1,5 mg/kg iv bolus, 2-3 mg/kg propofol, 0,25-1 mcq/kg/dk remifentanil ve 0.6 mg/kg rokuronyum ile yapıldı. Operasyon esnasında elektrokardiyografi ile kalp atım hızı (KAH) ve ritmi, noninvaziv arter kan basıncı (NİKB), periferik oksijen saturasyonu (SpO2) ve soluk sonu CO2 (EtCO2) monitörizasyonu yapıldı. Anestezi idamesi ise %1-2 sevofluran (2 litre taze gaz akımı), %50 O2 ile sağlandı. Operasyon esnasında ve PACU'daki ilk 1 saatte 1,5 mg/kg/s'ten salin infüzyonu devam ettirildi. Cerrahi bitmeden 30 dk önce 50 mg deksketoprofen iv uygulandı ve postoperatif 12 saatte bir tekrarlandı. Ameliyat sonunda kas gevşetici etkisini antagonize etmek için intravenöz 0.02 mg/kg atropin ve 0.06 mg/kg neostigmin kullanıldı. VAS skorları, PACU'da ve postoperatif dönemde 1., 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde değerlendirildi. VAS skoru 4 ve üstü olan hastalara 100 mg tramadol iv yapıldı ve kaydedildi.

3.1. Değerlendirilen ve Karşılaştırılan Parametreler

Yaş(yıl), cinsiyet, boy(cm), ağırlık(kg) VKİ (kg/m²), istirahatteki VAS skorları (1., 2., 4., 8., 12. ve 24. saatlerde), ilk analjezi zamanı(dk), bulantı, kusma, aritmi, tinnitus, anafoksi gibi yan etkiler, toplam cerrahi ve anestezi süresi (dk) ve toplam analjezik tüketimleri değerlendirildi.

CONSORT 2010 Akış Diagramı



3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v20) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmorov Smirnov Testi, çarpıklık ve basıklık için hesaplanan z değerleri, grafikleme yöntemleri ile araştırıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin analizinde uygun durumlar için Kruskal Wallis, Friedman testlerinden, post-hoc analizlerde ise Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U ve yine Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testlerinden yararlandı. Kategorik değişkenlerin analizinde χ^2 testi

kullanıldı. Normal dağılmayan s¼rekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's rho korelasyon analiziyle araştırıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık d¼zeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmada; Kasım 2019 – Şubat 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniğinde elektif şartlarda tiroidektomi operasyonu geçirmiş toplam 40 hastanın verileri değerlendirildi.

Olguların yaş(yıl), cinsiyet, boy(cm), vücut ağırlığı (kg) ve vücut kitle indeksi (VKİ- kg/m²) demografik veriler olarak Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Demografik veriler (Ort±SS veya sayı)

	Lidokain Grubu (n=20, Ort±SS)	Kontrol Grubu (n=20, Ort±SS)	P değeri
Cinsiyet (K/E)	15/5	17/3	0,695
Yaş (yıl)	46,5±10,15	49,8±11	0,285
Boy (cm)	164,7±6,53	163,05±5,34	0,4
Kilo (kg)	75,2±7,52	73,4±7,24	0,724
VKİ (kg/m²)	27,79±3,17	27,7±3,39	0,818
SS: Standart Sapma VKİ: Vücut kitle indeksi			

n: hasta sayısı; E: erkek; K:kadın; Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Cinsiyet; toplam 40 hastanın 32’si kadın 8’i erkek idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,695).

Yaş; lidokain grubunda; 46,5±10,15 yıl, kontrol grubunda; 49,8±11 yıl olduğu görüldü ve yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,285).

Boy; lidokain grubunda ortalaması 164,7±6,53 cm, kontrol grubunda 163,05±5,34 cm idi. Boy açısından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,4).

Vücut ağırlığı; lidokain grubunda; 75,2±7,52 kg, kontrol grubunda; 73,4±7,24 kg olduğu görüldü ve vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.724).

VKİ; lidokain grubunda $27,79\pm 3,17$ kg/m², kontrol grubunda $27,7\pm 3,39$ kg/m² idi. Gruplar VKİ açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,818).

Tablo 2. Operasyon verileri (Ort±SS veya sayı)

	Lidokain Grubu (n=20, Ort±SS)	Kontrol Grubu (n=20, Ort±SS)	P değeri
Cerrahi süresi (dk)	119,75±29,4	130,25±24,79	0,259
Anestezi süresi (dk)	146±29,54	158,25±23,91	0,193
Cerrahi tipi			0,670
Total tiroidektomi	14 (%70)	16 (%80)	
Lobektomi +isthmusektomi	2 (%10)	2 (%10)	
Tamamlayıcı tiroidektomi	4 (%20)	2 (%10)	

n: hasta sayısı; dk: dakika; Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Lidokain grubunda cerrahi süresi $119,75\pm 29,4$ dakika, kontrol grubunda $130,25\pm 24,79$ dakika olarak kaydedildi. Gruplar karşılaştırıldığında cerrahi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,259).

Lidokain grubunda anestezi süresi $146\pm 29,54$ dakika, kontrol grubunda $158,25\pm 23,91$ dakika olarak kaydedildi. Gruplar arasında anestezi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,193). Gruplara ait operasyon verileri (cerrahi süresi, anestezi süresi ve cerrahi tipi) Tablo 2’de gösterilmiştir.

Gruplar cerrahi tipi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,670).

Total tiroidektomi; lidokain grubunda 14 olguda (%70), kontrol grubunda 16 olguda (%80) yapıldı.

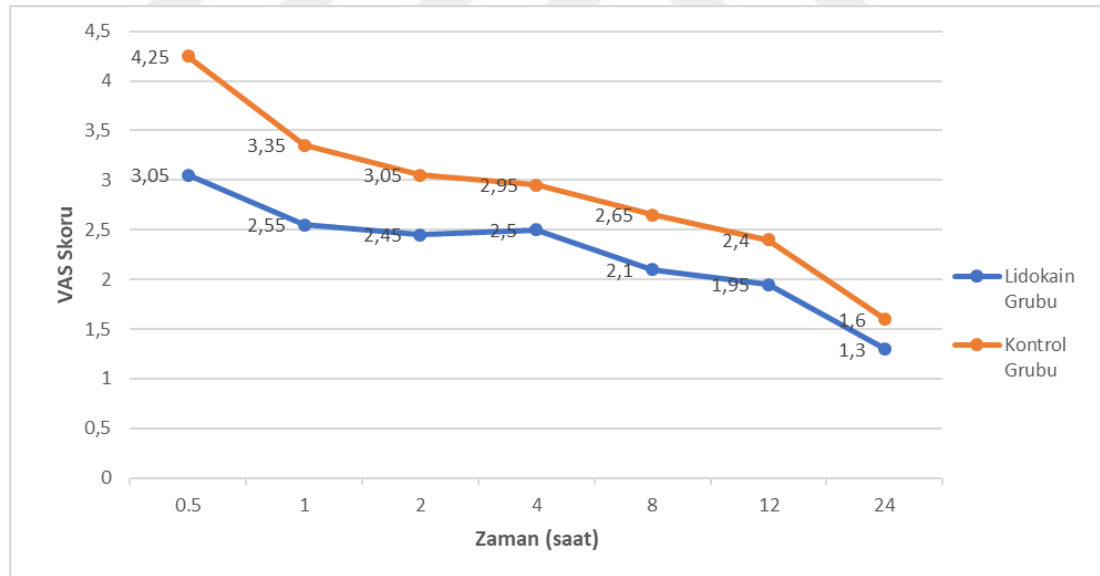
Lobektomi+isthmusektomi; lidokain grubunda 2 olguda (%10), kontrol grubunda 2 olguda (%10) yapıldı.

Tamamlayıcı tiroidektomi; lidokain grubunda 4 olguda (%20), kontrol grubunda 2 olguda (%10) yapıldı.

Tablo 3. Gruplara ait VAS skorları

	Lidokain Grubu (n=20, Ort±SS)	Kontrol Grubu (n=20, Ort±SS)	P değeri
VAS 30. Dk	3.05±0.6	4.25±1.37	0.001
VAS 1. Saat	2.55±0.6	3.35±0.88	0.002
VAS 2. Saat	2.45±0.83	3.05±0.69	0.008
VAS 4. Saat	2.5±0.51	2.95±0.6	0.021
VAS 8. Saat	2.1±0.55	2.65±0.59	0.006
VAS 12. Saat	1.95±0.51	2.4±0.6	0.018
VAS 24. Saat	1.30±0.47	1.6±0.5	0.060

n: hasta sayısı dk: dakika; SS: Standart Sapma; VAS: Vizüel Analog Skala ; Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.



Grafik 1. Gruplara ait VAS skorlarının zamana bağlı değişimi

Gruplar arasındaki VAS skorlarının zamana bağlı değişimi Grafik 1’de gösterilmiştir.

Postoperatif 30. dk, ve 1., 2., 4., 8. ve 12. saatlerdeki VAS skorları kontrol grubuna göre, lidokain grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Grupların postoperatif 24. saat VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.060$).

Her iki grupta da en yüksek VAS skorları PACU'da (VAS 30. dk) iken görüldü, VAS skorları her iki grupta da, lidokain grubu 4. saat haricinde kademeli olarak zamanla azaldı.

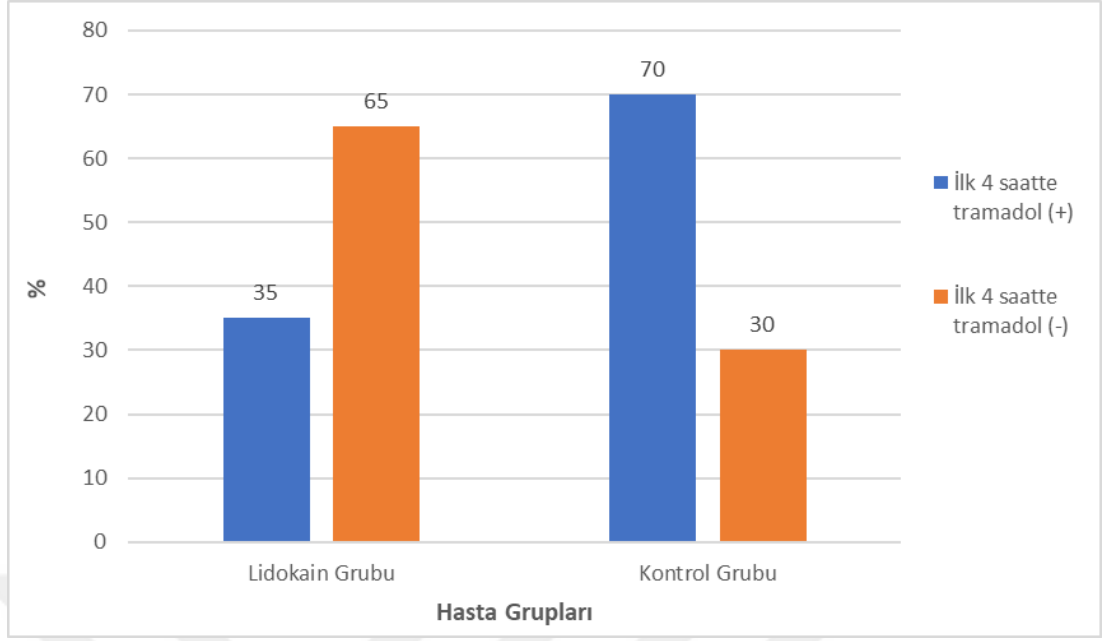
Lidokain grubu için uyanma ve postoperatif dönemde yapılan ölçümlerde VAS skorları kendi arasında karşılaştırıldığında; 0.5-8, 0.5-12, 0.5-24, 1-24, 2-24, ve 4-24. saat VAS skorlarının dağılımları arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,001$).

Kontrol grubu için uyanma ve postoperatif dönemde yapılan ölçümlerde VAS skorları kendi arasında karşılaştırıldığında; 0.5-8, 0.5-12, 0.5-24, 1-24, 2-24, 4-24 ve 8-24. saat VAS skorlarının dağılımları arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,001$).

Tablo 4'te grupların ek analjezik (Tramadol) alma oranları gösterilmiştir. Lidokain grubunda 7 olguda (%35) ek analjezik ihtiyacı oldu, kontrol grubunda ise 14 olguda (%70) ek analjezik ihtiyacı oldu. Gruplar ek analjezik ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında lidokain grubunda ek analjezik ihtiyacı kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü ($p=0.027$). Kontrol grubunda ek analjezik ihtiyacı olan 14 olgudan 2'sinin ikinci kez ek tramadol ihtiyacı oldu. Lidokain grubunda ise ikinci kez ek tramadol ihtiyacı olmadı.

Tablo 4. Gruplara ait ek analjezik ihtiyacı durumu

	Ek analjezik ihtiyacı (Tramadol)		Toplam
	Hayır	Evet	
Lidokain Grubu	13	7	20
Kontrol Grubu	6	14	20
Toplam	19	21	40



Grafik 2. Grupların ilk 4 saatteki ek analjezik ihtiyacı durumu

Ek analjezik ihtiyacı olan olguların hepsinde, bu ihtiyaç postoperatif ilk 4 saatte meydana geldi. Grafik 2’de grupların postoperatif ilk 4 saatte oluşan ek analjezik ihtiyacının dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5. Gruplara ait ilk ek analjezik alma zamanı (dk)

	Lidokain Grubu (n=7, Ort±SS)	Kontrol Grubu (n=14, Ort±SS)	P değeri
İlk ek analjezik alma zamanı (dk)	85.71±43.92	41.00±24.22	0.042

n: hasta sayısı dk: dakika; SS: Standart Sapma;; Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

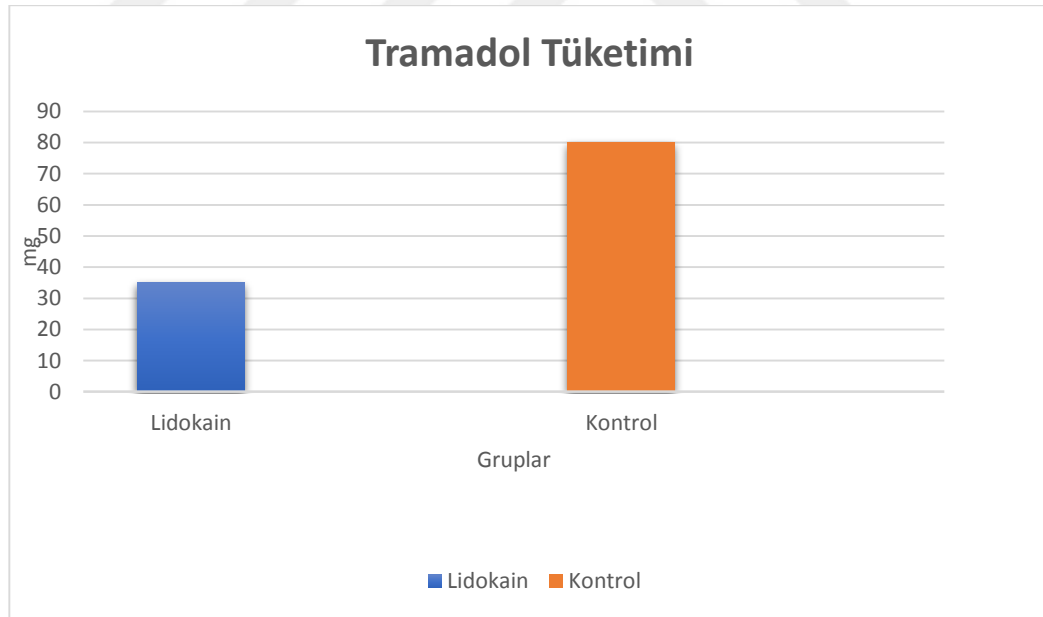
Grupların ilk ek analjezik alma zamanlarına bakıldığında; lidokain grubunda kontrol grubuna göre ilk tramadol alma zamanı istatistiksel olarak anlamlı derecede geç bulundu (**p=0,042**).

Tablo 6. Gruplara ait toplam tramadol ve remifentanil tüketimi

	Lidokain Grubu (n=20, Ort±SS)	Kontrol Grubu (n=20, Ort±SS)	P değeri
Toplam tramadol tüketimi (mg)	35.00±48.94	80.00±61.56	0.019
Toplam intraoperatif remifentanil tüketimi (mcg)	1315±652.34	1250±715.62	0.551

n: hasta sayısı; mg: miligram; mcg: mikrogram; SS: Standart Sapma; Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

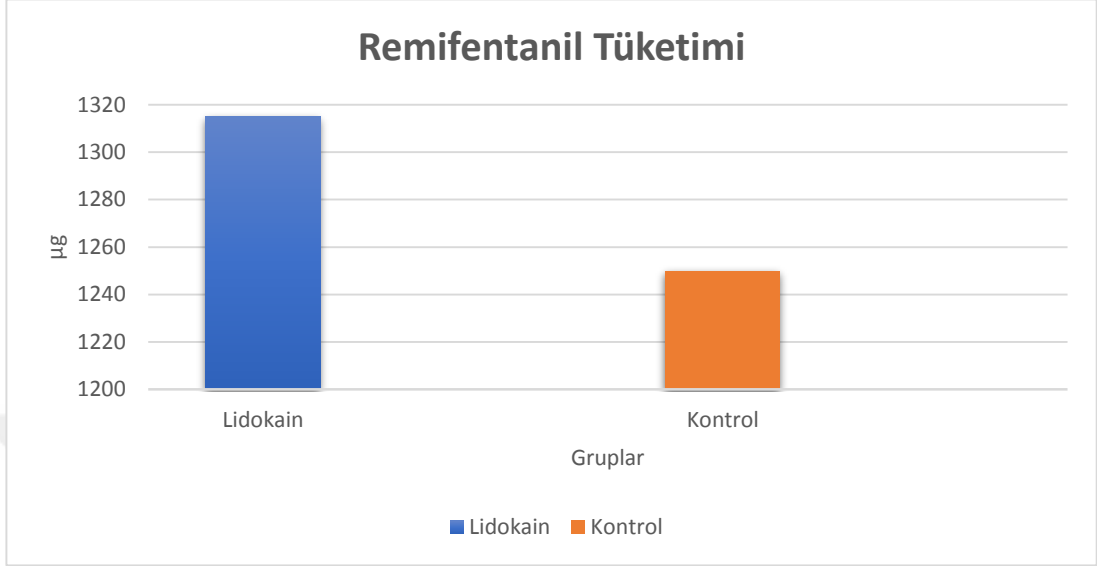
Postoperatif 24 saatlik toplam tramadol tüketimi yönünden gruplar karşılaştırıldığında lidokain grubunda toplam tramadol tüketimi 35.00±48.94 mg idi, kontrol grubunda ise toplam tramadol tüketimi 80.00±61.56 mg idi. Gruplar karşılaştırıldığında lidokain grubunda postoperatif 24 saatlik toplam ek analjezik ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (**p=0.019**). Her iki grubu ait postoperatif 24 saatlik toplam tramadol tüketimi ve intraoperatif remifentanil tüketimi Tablo 6’da gösterilmiştir.



Grafik 3. Gruplara ait tramadol tüketimi ortalaması

İntraoperatif toplam remifentanil tüketimi yönünden gruplar karşılaştırıldığında lidokain grubunda toplam remifentanil tüketimi 1315±652.34 mcg idi, kontrol grubunda ise toplam remifentanil tüketimi 1250±715.62 mcg idi. Gruplar

karşılaştırıldığında intraoperatif remifentanil tüketimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.551).



Grafik 4. Gruplara ait remifentanil tüketimi ortalaması

Lidokain grubunda 3 olguda (%15), kontrol grubunda 9 olguda (%45) bulantı, kusma görüldü. Bulantı, kusma açısından gruplar karşılaştırıldığında; lidokain grubunda bulantı kusma istatistiksel olarak anlamlı düşük görüldü (p=0.038). Her iki grubun postoperatif ilk 24 saatteki bulantı-kusma durumu Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gruplara ait postoperatif ilk 24 saatteki bulantı-kusma durumu

	Bulantı- Kusma		Toplam
	Hayır	Evet	
Lidokain Grubu	17	3	20
Kontrol Grubu	11	9	20
Toplam	28	12	40

Lidokain grubunda, lidokaine bağlı yan etki olarak anafaksi ve aritmi hiçbir olguda olmadı. Hastaların hiçbirinde lidokain toksisitesine ait bulgular gözlenmedi. Hastaların hiçbirinde intaoperatif aşırı hemoraji, postoperatif hematoma, vokal kord paralizisi gözlemlenmedi.

5. TARTIŞMA

Prospektif, randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü bu çalışmada; tiroidektomi yapılan hastalarda intraoperatif ve postoperatif dönem ilk 1 saatte iv verilen lidokainin postoperatif ağrı (VAS skorları) üzerine ve ek analjezik (tramadol) tüketimi üzerine etkileri, opioidlerle ve lidokain ile ilişkili yan etkileri incelendi. Çalışmamızda, tiroidektomi yapılan hastalarda intraoperatif lidokain infüzyonu uygulamasının, kontrol grubuna göre postoperatif istirahat halinde bakılan VAS skorlarını anlamlı derecede azalttığı gözlemlendi. Ek analjezik ihtiyacı lidokain grubunda anlamlı derecede daha az bulundu. Lidokain infüzyonu uygulanan gruptaki hastaların postoperatif ilk 24 saatte ek analjezik (tramadol) tüketim miktarlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu saptandı. İlk ek analjezik alma zamanı lidokain grubunda anlamlı derecede daha geç bulundu. Gruplar arasında intraoperatif remifentanil tüketim miktarları kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı. Lidokain infüzyon yapılan grupta postoperatif bulantı kusma oranları anlamlı olarak daha az bulundu.

Major cerrahiler sonrası meydana gelen ağrılar ile karşılaştırılığında tiroidektomi sonrası oluşan ağrı çok şiddetli olmasa da, postoperatif ağrı kontrolü hafife alınmamalıdır(68). Ağrı şiddeti subjektif ve oldukça değişkendir ve ağrıyı hafifletmek önemlidir. Postoperatif ağrı kontrolünün amacı hastanın ağrısını azaltmaktır ve tiroidektomi sonrası ağrıyı hafifletmek için çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

En çok yapılan endokrin cerrahisi olan tiroidektomi sonrası, hastaların önemli bir kısmının postoperatif ilk 24 saatte tedavi gerektiren orta şiddette ağrısı olmaktadır (2, 69, 70). Posttiroidektomi ağrının başlıca nedenleri, boyun bölgesine yapılan cilt insizyonu, servikal hiperekstansiyon, orotrakeal entübasyona bağlı tahriş ve cerrahi alana konulan drenlerdir(2). Postoperatif analjezi uygulamaları, ameliyat sonrasında hasta konforunu arttıran ve günlük yaşama dönmeye yardımcı olan bir tedavidir. Eğer postoperatif analjezi etkili kullanılabilirse, hasta memnuniyetini arttırmasının yanında postoperatif komplikasyonların azalması, tedavi maliyetlerinin azalması gibi birçok yarar sağlamakta ve zamanla önemi artmaktadır(71).

Posttiroidektomi ağrı, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) veya opioidlerle tedavi edilebilir. Bununla birlikte, birçok cerrah, NSAID'leri, kanama komplikasyonları korkusundan dolayı cerrahiden hemen sonra kullanmaya isteksizdir. Opioidlerin, cerrahiden sonra sık görülen postoperatif bulantı ve kusma dahil olmak üzere birçok iyi bilinen istenmeyen etkisi vardır(69, 72). Ayrıca posttiroidektomi ağrı kontrolü için, lokal anestetikle yara infiltrasyonu, bilateral süperfisiyal sempatik pleksus bloğu da kullanılmaktadır(73-75).

Postoperatif ağrı yönetiminde, birden fazla ilacın ve metodun kombine edildiği “multimodal analjezi” yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. Böylece analjezik ajanların additif ve sinerjistik etkilerinden faydalanılarak analjezik kullanım dozu sınırlanmakta ve daha az yan etki ortaya çıkmakta olup daha etkili analjezi sağlanmaktadır(5, 53). Primer etkisi analjezi olmayıp ancak analjeziklerle sinerjik etki meydana getiren adjuvan ajanlar çoğunlukla kullanılmaktadır. Sekonder analjezik veya koanaljezikler olarak da adlandırılırlar. Bu ilaçlardan bazıları antidepresanlar, antikonvülzanlar (gabapentin), NMDA reseptör antagonistleri (ketamin), alfa-2 agonistleri (klonidin ve deksmedetomidin) ve membran stabilizörleri (lidokain)'dir (5, 53, 76). Çalışmamızda tiroidektomi yapılan hastalarda intraoperatif ve postoperatif dönem ilk 1 saatte iv verilen lidokainin postoperatif ağrı üzerine ve ek analjezik tüketimi üzerine etkiler araştırılmıştır.

Lidokain, dorsal boynuzdaki nöronların ağrılı uyaranlara tepkisini modifiye ederek analjezik ve antihiperanaljezik etkiler gösteren lokal anestezi bir ilaçtır ve lökositlerin migrasyonunu ve metabolik aktivasyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar bir etkiye sahiptir (7). Lidokain bu etkileri sodyum kanalı bloke etme ve hem G proteini hem de NMDA reseptörlerinin inhibisyonu gibi çeşitli mekanizmalarla sağlayabilir (77, 78).

Lidokain infüzyonunun zamanlaması, hangi dozda uygulanacağı ve infüzyonun ne zamana kadar devam etmesi gerektiği hususunda henüz tam bir görüş birliği yoktur. Amerikan Ağrı Topluluğu (American Pain Society) (APS) tarafından 2016 yılında postoperatif ağrı yönetimi ile alakalı bir kılavuz yayınlanmış ve kılavuzda lidokainin postoperatif ağrı yönetiminde etkili olabilecek doz uygulaması 1,5-2 mg/kg

bolusu takiben 2-3 mg/kg iv infüzyon şeklinde önerilmiştir(79). Koppert ve ark.'nın major abdominal cerrahide perioperatif lidokain infüzyonunun postoperatif ağrı ve morfin tüketimi üzerinde önleyici etkilerini araştırdıkları çalışmasında, cerrahi insizyondan 30 dk önce 1,5 mg/kg iv lidokain yükleme dozu uygulanmış, sonrasında postoperatif 1. saat sonuna kadar 1,5 mg/kg/s infüzyon yapılmıştır. Lidokain infüzyonu yapılan grupta tüketilen toplam morfin dozu ve talep sayısı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur(80). Koppert ve ark.'nın bulgularının aksine, Herroeder ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise kolorektal cerrahi geçirecek hastalara 1,5 mg/kg lidokain bolus yapıldıktan sonra postoperatif 4. saate kadar 2 mg/dk infüzyon yapılmış fakat postoperatif ağrı açısından kontrol grubu ile benzer bulunmuştur(81). Bu iki çalışma arasındaki farklılığın sebebi, lidokainin etkin olabilmesi için nosiseptif uyarın devam ederken uygulanması gerektiği, olabileceği düşünülmektedir. Lidokain infüzyonunun dozunun ne kadar olması ve infüzyonun postoperatif periyotta ne kadar devam etmesi gerektiği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda anestezi indüksiyon intravenöz lidokain 1,5 mg/kg iv bolus yapıldıktan sonra operasyon esnasında ve PACU'daki ilk 1 saatte 1,5 mg/kg/s'ten lidokain infüzyonu devam ettirildi.

Choi ve ark.(12) tarafından, perioperatif lidokain infüzyonunun, klinik etkisinin araştırıldığı çalışmada tiroidektomi yapılacak 56 hasta iki gruba ayrılmıştır. Anestezi den hemen önce, lidokain grubundaki hastalar, ameliyatın sonuna kadar 1.5 mg/kg lidokain intravenöz bolus infüzyonu ve ardından devamlı 2 mg/kg/saat lidokain infüzyonu almıştır. Kontrol grubundaki hastalara aynı yöntemle göre normal salin verilmiştir. Postoperatif VAS skorları, ameliyattan sonraki ilk 4 saat boyunca lidokain grubunda salin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Her iki grupta da VAS skorları PACU'da en yüksek bulunmuş ve lidokain grubunda 12. saat dışında zaman içinde giderek azalmıştır. Toplam fentanil tüketimi ve toplam analjezik istem sayısı, kontrol grubunda lidokain grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer olarak her iki grupta da VAS skorları PACU'da en yüksek idi. Lidokain grubunda VAS skorları postoperatif 24. saat dışında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük idi.

El Shal ve ark. tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada, iv lidokain infüzyonu veya gabapentinin etkisini ve bunların kombinasyonunun tiroid cerrahisi sonrası etkin analjezi sağlamadaki fonksiyonları araştırılmıştır. Tiroidektomi yapılması planlanan 88 hasta randomize olarak eşit sayıda 4 gruba ayrılmıştır. Grup P'deki hastalar ameliyattan 1 saat önce plasebo kapsülleri almış ve anestezi indüksiyonundan hemen önce iv salin bolusu (10ml) ve ardından cilt kapanana kadar intraoperatif olarak devam eden salin infüzyonu almışlar. Grup L'deki hastalara ameliyattan 1 saat önce plasebo kapsülleri verilmiş ve normal salinle seyreltilmiş 1 mg/kg lidokain iv bolus enjeksiyonu verilmiştir. Daha sonra cilt kapatılıncaya kadar işlem sırasında 2 mg kg/saat dozunda infüzyona devam edilmiştir. Grup G'deki hastalara ameliyattan 1 saat önce 600 mg gabapentin kapsülleri verilmiş ve anestezi indüksiyonundan hemen önce serum fizyolojik (10 ml) ve ardından intraoperatif salin infüzyonu almış ve cilt kapatılıncaya kadar devam edilmiştir. Grup LG'deki hastalara ameliyattan 1 saat önce 600 mg gabapentin kapsülü verilmiş ve anestezinin başlamasından hemen önce 1 mg/kg lidokain iv bolusu ve ardından cilt kapanana kadar intraoperatif olarak 2 mg/kg/saat dozunda infüzyona devam edilmiştir. VAS ile ilgili olarak; kombinasyon grubu diğer gruplara göre en düşük VAS değerine sahip olarak bildirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında kombinasyon grubunda ilk 12 saatte VAS anlamlı olarak düşük olarak bildirilmiştir. Kombinasyon grubu LG ayrıca (0 ve 6 saatte) anlamlı düşük VAS ile lidokain L grubundan daha üstün bulunmuştu Grup L ile plasebo grubu P karşılaştırıldığında, VAS skoru grup L 'de 0 ve 2 saatte anlamlı olarak daha düşük olarak bildirilmiştir. Ameliyat sonrası toplam tramadol tüketimine bakıldığında en düşük tüketim kombinasyon grubunda iken lidokain grubunda plasebo grubuna göre daha düşük tüketim saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca ilk analjezik talebinin süresi, L ve G gruplarında ilk analjezik talebinin plasebo P grubundan anlamlı derecede daha uzun olduğu görüldü (p <0.001). Bizim çalışmamızda da postoperatif tramadol tüketimi lidokain grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük miktarlardaydı(13). Ayrıca bizim çalışmamızda da benzer şekilde lidokain grubunda kontrol grubuna göre ilk tramadol alma zamanı istatistiksel olarak anlamlı derecede geç bulundu. İnfüzyon şeklinde verilen lidokain, anti enflamatuar, analjezik ve antihiperaljezik özellikleri ile etkili analjezi sağlayabilir ve

postoperatif analjezik ilaç tüketimini azaltabilir. Bu hususta daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Farklı cerrahi çeşitlerinde lidokain infüzyonu yapılan hastalarda, opioid analjezisi ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı daha düşük VAS skorlarının olduğu tespit edilmiştir(81, 82). Terkawi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, majör abdominal cerrahide, intraoperatif lidokain infüzyonunun, postoperatif ağrıyı azalttığı ve barsak fonksiyonunun dönüşünü hızlandırdığını göstermişlerdir(83). Wang ve ark.'nın jinekolojik cerrahilerde lidokain infüzyonunun postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada ise indüksiyonda lidokain 1,5 mg/kg bolus yapıldıktan sonra 2 mg/kg idame ile devam edilmiş ve postoperatif VAS skorları lidokain infüzyon alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur(84).

McCarthy ve ark. abdominal cerrahi, kardiyak cerrahi, ortopedik cerrahi ve tonsillektomi vakalarında intravenöz lidokain infüzyonu ile plaseboyu karşılaştıran 16 randomize kontrollü çalışmadan oluşan bir metaanaliz yayınlamışlardır. Bu metaanalizde; abdominal cerrahi vakalarında, intravenöz lidokain infüzyonu uygulanan grupta intraoperatif anestezi gereksiniminde azalma, postoperatif ağrı ve ek analjezik ihtiyacında azalma tespit edilmiştir. Aksine; tonsillektomi, total diz artroplastisi ve koronal bypass cerrahisi vakalarında lidokain infüzyonunun postoperatif analjezik etkinliği saptanmamıştır(85).

Martin ve ark.'nın total kalça artroplastisi operasyonu yapılan hastalarda yaptıkları çalışmada, lidokain grubu hastalarına 1.5 mg/kg lidokain bolusu, ardından 1.5 mg/kg/s iv lidokain infüzyonu verilmiş kontrol grubu hastalara salin infüzyonu verilmiş, ve lidokainin analjezik etkinlik veya opioid tüketimi açısından anlamlı faydası olmadığını bildirmişlerdir(86).

Ayrıca, De Oliveira ve ark.'nın abdominal histerektomi uygulanan hastalarda yaptığı çalışmada, lidokain grubundaki hastaları (2 mg/kg/s lidokain) ile kontrol grubundaki (%0.9 salin) hastaları arasında ağrı şiddetinde anlamlı bir fark ve postoperatif ek morfin tüketiminde bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir(87).

Literatürdeki bu sonuçlar ve mevcut çalışma arasındaki tutarsızlık, infüze edilen lidokain dozlarındaki farklılıklar veya lidokainin farklı zamanlarda verilmesine bağlı olabilir. Ayrıca bu farklı sonuçlara, periferik ve merkezi duyarlılaşma paternlerini etkileyebilecek farklı ameliyat türleri ve bölgeleri de sebep olmuş olabilir. Bu zıt sonuçların başka bir açıklaması da, ağrı eşiklerindeki bireysel varyasyon ve farklı hasta gruplarının farklı analjezik ilaçlara yanıtı ile ilgili olabilir.

Lauwick ve ark., laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda ameliyat boyunca IV lidokain ve ardından devam eden lidokain infüzyonu uygulandığında, lidokain grubunun kontrol grubuna kıyasla daha düşük postoperatif fentanil tüketimine sahip olduğunu göstermişlerdir(88).

Wang ve ark.'nın yaptığı 40 olguluk bir çalışmada hastalar 2 gruba bölünmüş, her iki gruba da aynı indüksiyon yapıldıktan sonra ilk gruba 2 mg/kg intravenöz lidokain infüzyon başlanmış ve her iki grubun idamesi propofol-remifentanil ile sağlanmış, lidokain infüzyonu uygulanan grupta remifentanil ihtiyacı daha az bulunmuştur(84). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında intraoperatif remifentanil tüketimi açısından anlamlı fark izlenmedi.

Tiroid cerrahisi genellikle yüksek bir postoperatif bulantı ve kusma insidansına sahiptir. Tiroidektomi sonrası postoperatif bulantı ve kusmaya sebep olan mekanizmalar henüz tam net anlaşılammıştır, ancak vagal afferentlerin uyarılması ve boyun yapılarının cerrahi yaralanmasının neden olduğu cerrahi inflamatuvar yanıtlarla ilişkili olabilir(89). Çalışmamızda, lidokain grubunda bulantı ve kusma insidansı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü.

Marret ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde, 5 farklı randomize kontrollü çalışmadan toplamda 170 hasta değerlendirilmiş, lidokain infüzyonu alan hastalarda kontrol(salin) grubuna göre bulantı-kusma %20 oranında daha az görülmüştür(90).

Choi ve ark. tiroidektomiye takiben 4 saat boyunca lidokain grubunda postoperatif bulantı skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir(12). Çalışmamızda da lidokain grubunda bulantı ve kusma insidansı

kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ve tramadol tüketimindeki azalmanın postoperatif bulantı-kusma insidansı ile korele olduğunu saptadığımızda bu bulgu mantıklı olabilir. Ayrıca tiroidektomi sonrası postoperatif bulantı mekanizması net olmasa da, boynun cerrahi manipülasyonu sırasında yoğun vagal stimülasyon katkıda bulunabilir(72, 91). Lidokain, sinir iletiminin blokajı ile kusma merkezine artan parasempatik impulsu baskılayabilir.

Lidokainin metabolizması ve eliminasyonu karaciğer tarafından yapılır (65). Yapılan birçok klinik çalışmada lidokainin güvenli bir ilaç olduğu vurgulansa da yine de terapötik plazma seviyesi (2,5-3,5 ug /ml) üzerine çıktığında ve özellikle 5 ug /ml üzerindeki plazma seviyelerinde toksisite belirtileri ortaya çıkabilir (92). Plazma seviyelerini; uygulanan doz miktarı, hastanın asit-baz dengesi, hiperkapni ve hipoksi olup olmaması, plazma protein seviyeleri ve hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu etkileyebilir(65). Sistemik lidokain toksisitesinin en sık rastlanan semptomları dilde uyuşukluk, ağızda metalik tat, tinnitus, sedasyon, uykuya meyil, öforidir. Eğer farkedilmezse bilinç kaybı, epileptik nöbetler, koma ve kardiyak kollapsa kadar ilerleyebilir. Ancak erken toksisite semptomlarının görülme insidansı bile son derece düşüktür(90, 93). Kardiyak belirtilerinin meydana gelebilmesi için daha yüksek plazma seviyeleri gerekmektedir (>10 mcg/ml). Kardiyak belirtiler ise negatif inotropi, uzamış PR intervali ve QRS süresi, sinüs taşikardisi, hipo ve hipertansiyon, AV blok ve kardiyak arresttir(65, 94).

Groudine ve ark.'nın açık radikal prostatektomi cerrahisi yapılan hastalarda lidokain ve plasebo (salin) karşılaştırdıkları bir çalışmada lidokain infüzyonunu 1,5 mg/kg bolus takiben intraoperatif periyot boyunca ve postoperatif 60 dakika olmak üzere 3 mg/kg/saat dozunda vermişler ve bu dozlarda uygulama sonrası plazma seviyelerinin güvenli aralıkta (1,3-3,7 mcg/ml) olduğunu bildirmişlerdir(95).

Önceki bazı çalışmalarda(69, 73-75) postoperatif hemoraji, hematoma riskini artırdığından dolayı postoperatif dönemde NSAİ ajan verilmesinden kaçınılmış, bizim çalışmamızda postoperatif dönemde analjezik ajan olarak deksketoprofen trometamol kullanmamıza rağmen hiçbir hastamızda postoperatif hemoraji veya hematoma gelişmedi.

Çalışmamızda da 1,5 mg/kg bolus, 1,5 mg/kg/saat lidokain infüzyon yapılan hastaların verileri incelendiğinde hiçbir hastada toksisiteye ait bulguya rastlanmadı. Ancak plazma lidokain seviyesini değerlendirmedığımız için bu çalışmamızın bir eksikliği olabilir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları vardı. Bulantı ve kusma ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı derecelendirme skalaları kullanıldığı görülmektedir. Fakat bizim çalışmamızda postoperatif bulantı kusmayı sadece var veya yok şeklinde değerlendirdik. İleri dönemde yapılacak olan çalışmalarda derecelendirme skalalarının kullanılmasının daha yararlı olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca hastaları postoperatif yirmidört saate kadar takip ettik. Daha uzun süre takip edip VAS skorlarında ve analjezik gereksinimde azalmanın ne kadar zaman devam ettiğini tespit edebildik. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı da plazma lidokain seviyesini ölçmemiş olmamızdır, ancak uyguladığımız lidokain dozu, lidokainin toksik düzeylere ulaşmadığı ve herhangi bir yan etki bildirilmeyen önceki çalışmalarda kullanılanlardan daha düşüktü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastaların postoperatif erken dönem ağrılarını azaltabilmek, postoperatif analjezik ihtiyaçlarını azaltmak, patolojik ağrı gelişmesini önlemek, ağrıya sekonder morbidite gelişmesini önleyerek erken taburcu olmalarını sağlamak son derece önemlidir.

Perioperatif intravenöz lidokain infüzyonu uygulanması, tiroid cerrahisi geçiren hastalarda ameliyat sonrası önemli bir analjezik etkiye sahiptir. Bu uygulama ile istatistiksel olarak daha az postoperatif analjezik gereksinimi, daha uzun süre ilk postoperatif analjezik isteği ve daha düşük VAS skorları elde edildi.

Sonuç olarak; perioperatif intravenöz lidokain infüzyonunun, multimodal analjezinin bir parçası olarak tiroidektomi operasyonlarında güvenli ve oldukça etkili bir şekilde kullanılabilir alternatif bir yöntem olabileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Cernea CR, Brandao LG, Hojaij FC, et al. How to minimize complications in thyroid surgery? *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(1):1-5.
2. Basto ER, Waintrop C, Mourey FD, et al. Intravenous Ketoprofen in Thyroid and Parathyroid Surgery. 2001;92(4):1052-7.
3. Miu M, Royer C, Gaillat C, et al. Lack of Analgesic Effect Induced by Ropivacaine Wound Infiltration in Thyroid Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Anesth Analg*. 2016;122(2):559-64.
4. Joly V, M.D., Richebe P, M.D., Guignard B, M.D., et al. Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;103(1):147-55.
5. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. 2009;22(5):588-93.
6. Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic drugs. Symposium on Cardiac Arrhythmias Sweden, Astra 1970. 1970.
7. Hollmann Markus W, M.D, Durieux Marcel E, M.D., Ph.D. Local Anesthetics and the Inflammatory Response: A New Therapeutic Indication? *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;93(3):858-75.
8. Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, et al. LOW-DOSE LIDOCAINE REDUCES SECONDARY HYPERALGESIA BY A CENTRAL MODE OF ACTION. 2000;5(4):238-.
9. Weibel S, Jokinen J, Pace NL, et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis †. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2016;116(6):770-83.
10. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2006;97(5):640-6.
11. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. 2008;95(11):1331-8.
12. Choi GJ, Kang H, Ahn EJ, et al. Clinical Efficacy of Intravenous Lidocaine for Thyroidectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *World J Surg*. 2016;40(12):2941-7.

13. Shal SE. A Comparative Study of Effect of Intravenous Lidocaine Infusion, Gabapentin and Their Combination on Postoperative Analgesia after Thyroid Surgery. *Open Journal of Anesthesiology*. 2017;07(09):296-314.
14. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal. *Schwartz's principles of surgery* 8th ed New York (NY): McGraw-Hill. 2005:1395-470.
15. Değerli Ü. Tiroid hastalıkları 7. Baskı: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. 217-26 p.
16. Sadler GP, Clark OH, Van Herden JA. Thyroid and parathyroid. *Principles of surgery* 7th Ed: Schwartz SI New York. Mc Graw Hill PP. 1999;1661:1715.
17. Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. 2003;73(9):761-8.
18. Özarmağan S. Hipertiroidi. In: Genel Cerrahi. Kalaycı G, editor: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. 443-52 p.
19. Murat Toprak, Salih Murat Akkın, Murat Yener, Edizer T. Tiroid ve Paratiroid Embriyolojisi. In: Toprak M, editor. TKBBV Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi 7 2011. p. 3-5.
20. Bruce M, MD. C. Human Embryology and Developmental Biology, Sixth Edition In: Bruce M, MD. C, editors. *Head and Neck* 2019. p. 279-317.
21. Gartner LP. Endocrine System. In: Gartner LP, editor. *Textbook of Histology* Fourth Edition 2017. p. 345-72.
22. K. Arıncı, Elhan A. Tiroid Anatomisi. In: K. Arıncı, Elhan A, editors. *Anatomi* 2001. p. 349-51.
23. İşgör A. Anatomi In: İşgör A, editor. *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi 1 Baskı İstanbul: Avrupa Tıp. ; 2000. p. 515-40.*
24. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2003;36(1):1-7.
25. F.H. Netter , Young WF. Thyroid. In: F.H. Netter , Young WF, editors. *Netter Collection of Medical Illustrations - Endocrine System Second Edition* 2011. p. 35-63.
26. Carlson GW. Surgical anatomy of the neck. *The Surgical clinics of North America*. 1993;73(4):837-52.
27. Wiersinga WM. Thyroid Gland, Anatomy and Physiology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*: Elsevier; 2004. p. 453-5.
28. Lombardi CP, Raffaelli M, De CC, et al. Complications in thyroid surgery. *Minerva chirurgica*. 2007;62(5):395-408.

29. Yohannan DG, Rajan R, Chandran AB, Krishnapillai R. An unusual origin and course of the thyroidea ima artery, with absence of inferior thyroid artery bilaterally. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2019;41(2):235-7.
30. Steward DL, Hairston JA. Development and surgical anatomy of the thyroid compartment. *Thyroid and parathyroid diseases* New York, NY: Thieme. 2009:11-7.
31. Santrac N, Besic N, Buta M, et al. Lymphatic drainage, regional metastases and surgical management of papillary thyroid carcinoma arising in pyramidal lobe—a single institution experience. *Endocrine journal*. 2014;61(1):55-9.
32. Cheruiyot I, Kipkorir V, Henry BM, et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2018;403(7):811-23.
33. Evers B. Thyroidectomy (Lobectomy, Subtotal Resection, Total Thyroidectomy). In: CM Townsend, Evers B, editors. *Atlas of General Surgical Techniques* Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010. p. 1-2.
34. Boger MS, Perrier ND. Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. *Surgical Clinics*. 2004;84(3):849-74.
35. Jossart GH, Clark OH. Thyroid and parathyroid procedures. *ACS Surgery Principles and Practice* 1st Ed: Wilmore DW, NY, Web Corp. 2002:621-8.
36. Soylu L , Aydoğan B, Tuncer Ü. Tiroid Kanseri. In: Koç C, editor. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi İkinci Baskı*. Ankara: Güneş Kitapevi; 2011. p. 942-7.
37. Rafferty M, Timon C. Minimal incision thyroidectomy. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008;19(1):2-7.
38. Jossart GH, Clark OH. Thyroid and parathyroid procedures. *ACS Surgery Principles and Practice*. 2002;1:621-8.
39. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra Jr A, Hojaij FC, Dos Santos LRM. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head & neck*. 1992;14(5):380-3.
40. Affleck BD, Swartz K, Brennan J. Surgical considerations and controversies in thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2003;36(1):159-87.
41. Aydın Ö, Öztürk M. Tiroidektomi Cerrahi Tekniği. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*. 2007;3(49):54-60.

42. Gharib H, James EM, Charboneau JW, et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(2):70-5.
43. Misiolek M, Waler J, Namyslowski G, et al. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroid cancer surgery: a laryngological and surgical problem. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2001;258(9):460-2.
44. Filho JG, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2005;132(3):490-4.
45. Howard R, Carter B, Curry J, et al. Postoperative pain. *Pediatric Anesthesia*. 2008;18:36-63.
46. Ceyhan D, Güleç MS. Postoperatif ağrı sadece nosiseptif ağrı mıdır. *Ağrı*. 2010;22(2):47-52.
47. Erdine S. Ağrı Genişletilmiş (2. baskı) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 20-9.
48. Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA) İstanbul: MER Matbaacılık ve Yayıncılık. 1997:5-19.
49. Saka Ö. Ağrıyı Ölçme ve Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics*. 2011;2(2):15-20.
50. Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2004;18(4):703-17.
51. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia & Analgesia*. 1993;77(2):362-79.
52. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2000;93(4):1138-43.
53. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *Journal of clinical anesthesia*. 2001;13(7):524-39.
54. Mulier J. Opioid free general anesthesia: a paradigm shift? 2017. p. 427-30.
55. Dewinter G, Moens P, Fieuws S, et al. Systemic lidocaine fails to improve postoperative morphine consumption, postoperative recovery and quality of life in patients undergoing posterior spinal arthrodesis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(4):576-85.
56. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(5):5-22.
57. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. *Drugs*. 1993;46(2):313-40.
58. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain reviews*. 1998;5:155-82.

59. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update. *CNS drugs*. 2004;18(15):1085-104.
60. Kayaalp SO, Melli M. Non-Steroid antiinflamatuvar ilaçlar. In: Kayaalp SO, editor. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 2002*. p. 960-94.
61. Önal A. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar. In: Yücel A, editor. *Postoperatif Analjezi*. İstanbul: Mavimar Matbaacılık; 2004. p. 55-60.
62. Barbanoj M-J, Antonijoan R-M, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clinical pharmacokinetics*. 2001;40(4):245-62.
63. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC clinical pharmacology*. 2008;8(1):11.
64. Walczak J-S. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain management*. 2011;1:409-16.
65. Weinberg L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World Journal of Anesthesiology*. 2015;4(2).
66. Morgan GM, Murray M. Lokal anestezipler. In: Morgan GM, Murray M, editors. *Klinik Anesteziyoloji Ankara Güneş Tıp Kitapevleri 2008*. p. 263-75.
67. Glazer S, Portenoy RK. Systemic local anesthetics in pain control. *Journal of pain and symptom management*. 1991;6(1):30-9.
68. Ryu HR, Lee J, Park J-H, et al. A comparison of postoperative pain after conventional open thyroidectomy and transaxillary single-incision robotic thyroidectomy: a prospective study. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(7):2279-84.
69. Dieudonne N, Gomola A, Bonnichon P, Ozier YM. Prevention of postoperative pain after thyroid surgery: a double-blind randomized study of bilateral superficial cervical plexus blocks. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;92(6):1538-42.
70. Gozal Y, Shapira SC, Gozal D, Magora F. Bupivacaine wound infiltration in thyroid surgery reduces postoperative pain and opioid demand. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1994;38(8):813-5.
71. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, et al. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009;111(3):657-77.
72. Sonner JM, Hynson JM, Clark O, Katz JA. Nausea and vomiting following thyroid and parathyroid surgery. *J Clin Anesth*. 1997;9(5):398-402.
73. Aunac S, Carlier M, Singelyn F, De Kock M. The analgesic efficacy of bilateral combined superficial and deep cervical plexus block administered before thyroid surgery under general anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;95(3):746-50.

74. Eti Z, Irmak P, Gulluoglu BM, Manukyan MN, Gogus FY. Does bilateral superficial cervical plexus block decrease analgesic requirement after thyroid surgery? *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(4):1174-6.
75. Shih M-L, Duh Q-Y, Hsieh C-B, et al. Bilateral superficial cervical plexus block combined with general anesthesia administered in thyroid operations. *World journal of surgery*. 2010;34(10):2338-43.
76. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77(5):1048-56.
77. Hollmann MW, Strumper D, Herroeder S, Durieux ME. Receptors, G proteins, and their interactions. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;103(5):1066-78.
78. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N- methyl- D- aspartate (NMDA) receptors. *British journal of pharmacology*. 2003;138(5):876-82.
79. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: a clinical practice guideline from the American pain society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council. *The Journal of Pain*. 2016;17(2):131-57.
80. Koppert W, Weigand M, Neumann F, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;98(4):1050-5.
81. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Annals of surgery*. 2007;246(2):192.
82. Groudine SB, Fisher HA, Kaufman RP, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. 1998;86(2):235-9.
83. Terkawi AS, Tsang S, Kazemi A, et al. A clinical comparison of intravenous and epidural local anesthetic for major abdominal surgery. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2016;41(1):28-36.
84. Wang T, Liu H, Sun JH, et al. Efficacy of intravenous lidocaine in improving post-operative nausea, vomiting and early recovery after laparoscopic gynaecological surgery. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17(6):4723-9.

85. McCarthy GC, Megalla SA, Habib ASJD. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. 2010;70(9):1149-63.
86. Martin F, M.D., Cherif K, M.D., Gentili Marc E, M.D., et al. Lack of Impact of Intravenous Lidocaine on Analgesia, Functional Recovery, and Nociceptive Pain Threshold after Total Hip Arthroplasty. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008;109(1):118-23.
87. Oliveira CMBd, Sakata RK, Slullitel A, Salomão R, Lanchote VL, Issy AM. Effect of intraoperative intravenous lidocaine on pain and plasma interleukin-6 in patients undergoing hysterectomy. *Revista brasileira de anestesiologia*. 2015;65(2):92-8.
88. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2008;55(11):754.
89. Gauger PG, Shanks A, Morris M, et al. Propofol decreases early postoperative nausea and vomiting in patients undergoing thyroid and parathyroid operations. *World journal of surgery*. 2008;32(7):1525-34.
90. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta- analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery*. 2008;95(11):1331-8.
91. Zou Z, Jiang Y, Xiao M, Zhou R. The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(10).
92. Oliveira CMBd, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative intravenous lidocaine. *Revista brasileira de anestesiologia*. 2010;60(3):325-32.
93. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2011;58(1):22-37.
94. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology*. 2017;126(4):729-37.
95. Groudine SB, Fisher HAG, Kaufman RP, et al. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;86(2):235-9.