



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
TOTAL DİZ PROTEZİ YAPILAN HASTALARDA
PERİOPERATİF VE POSTOPERATİF DÖNEMDE
ANALJEZİ UYGULAMALARININ ETKİNLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış Can ÇELİK

Antalya, 2020



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE
TOTAL DİZ PROTEZİ YAPILAN HASTALARDA
PERİOPERATİF VE POSTOPERATİF DÖNEMDE
ANALJEZİ UYGULAMALARININ ETKİNLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış Can ÇELİK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zekiye BİGAT

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2020

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim sırasında bana emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini aktararak eğitimimize katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Necmiye HADİMİÖĞLU'na;

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen, tüm hatalarıma karşı sonsuz bir sabır ve hoşgörü gösteren, bu çalışma sırasında da desteklerini eksik etmeyen hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zekiye BİGAT'a;

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren anabilim dalı öğretim üyesi hocalarımıza ve uzmanlarımıza;

Uzun ve zorlu uzmanlık öğrenciliğim sürecinde bana hep desteklerini sunan, bana hep hoşgörü ve güler yüz ile davranan, her durumda beni sabırla tolere eden, zor günlerimde bana destek olup mutlu günlerimde yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık süreci boyunca her zaman yanımda olup, bu süreci bizler için kolaylaştıran, bize büyük bir sabır ve hoşgörü ile yaklaşan anabilim dalı sekreterlerimiz Elif DİKMEN ve Saime ÖZCAN'a;

Ameliyathane ve yoğun bakımda birlikte çalıştığım tüm anestezi teknisyen, tekniker, hemşire, sağlık memuru ve tanıma fırsatı bulduğum hastane çalışanlarına;

Tez vakalarımnda yardımlarından dolayı hastanemiz Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı hocalarına, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve servis hemşirelerine;

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmem için büyük emek harcayan ve her zaman yanımda olan annem ve babama;

Onu tanıdığım günden beri her daim sevgi, ilgi ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, bu zorlu süreci tamamlamamda en büyük desteği gördüğüm, her zaman yanımda olan sevgili eşim Betül'e

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
Grafikler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı Tanımı	3
2.2. Ağrının Terminolojisi	4
2.3. Ağrının Sınıflandırılması	7
2.3.1. Nosiseptif Ağrı	7
2.3.2. Nöropatik Ağrı	8
2.3.3. İnflamatuar Ağrı	8
2.4. Ağrı Reseptörleri ve Nöromediyatörler	10
2.4.1. Ağrının Oluşumunda Önemi Olan Nöromediyatörler	11
2.4.2. Ağrının Nöroanatomisi ve Nörofizyolojisi	13
2.4.3. Periferel Duyusal Sistem ve Periferel Sentisizasyon	14
2.5. Dorsal Boynuz Mekanizmaları	15
2.6. Spinotalamik Yollar	16
2.7. Talamus	17
2.8. Kortikal Alanlar	18
2.9. Postoperatif Ağrı	18
2.10. Postoperatif Ağrının Fizyopatolojik Etkileri	19
2.10.1. Kardiyovasküler Sistem	20
2.10.2. Solunum Sistemi	20
2.10.3. Gastrointestinal Sistem	20
2.10.4. Endokrin Sistem	20
2.10.5. İmmün Sistem	21
2.11. Postoperatif Kronik Ağrı	21
2.12. Total Diz Artroplastisi	22
2.13. Total Diz Protezi Sonrası Analjezi Yöntemleri	22

2.14. Preemptif Analjezi	22
2.15. Sistemik Analjezikler	23
2.15.1. NSAİİ'lar ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) İnhibitörleri	23
2.15.2. Asetaminofen	24
2.15.3. Tramadol	24
2.15.4. Opioid Analjezikler	24
2.15.5. NMDA Antagonistleri	25
2.15.6. Gabapentinoidler	25
2.16. Spinal Anestezi ve Analjezi	26
2.17. Epidural Anestezi ve Analjezi	26
2.18. Periferel Sinir Blokları	27
2.19. Lokal İnfiltrasyon Analjezisi (İntra/Periartiküler Enjeksiyon)	28
2.20. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)	30
2.21. Total Diz Replasmanı (Protezi) ve Total Kalça Replasmanı (Protezi) İçin ERAS Protokolü	31
2.21.1. Preoperatif Hasta Bilgilendirmesi ve Danışmanlık	31
2.21.2. Sigara	31
2.21.3. Alkol	32
2.21.4. Anemi	32
2.21.5. Preoperatif Fizyoterapi	32
2.21.6. Preoperatif Açlık	33
2.21.7. Preoperatif Karbonhidrat Tedavisi	33
2.21.8. Preanestetik Medikasyon	33
2.21.9. Genel Anestezi ve Nörsaksiyel Anestezi	33
2.21.10. Spinal Opioidler	34
2.21.11. Epidural	34
2.21.12. İnfiltrasyon Analjezisi ve Bloklar İçin Lokal Anestezik Kullanımı	35
2.21.13. Postoperatif Bulantı ve Kusma	35
2.21.14. Perioperatif Kan Kaybının Engellenmesi - Traneksamik Asit	36
2.21.15. Multimodal Analjezi	36
2.21.15.1. Parasetamol	36
2.21.15.2. Non Steroid Antienflamatuvar İlaçlar	37
2.21.15.3. Gabapentinoidler	37
2.21.15.4. Opioid Kullanımı	37
2.21.16. Normoterminin Sağlanması ve Devam Ettirilmesi	38

2.21.17. Antimikrobiyal Profilaksi	38
2.21.18. Antitrombotik Profilaksi Tedavisi	39
2.21.19. Perioperatif Cerrahi Faktörler	39
2.21.19.1. Cerrahi Teknik	39
2.21.19.2. TDP İçin Turnike Kullanımı	40
2.21.19.3. Drenaj	40
2.21.20. Perioperatif Sıvı Kullanımı	40
2.21.21. Üriner Kateter Kullanımı	41
2.21.22. Postoperatif Nütrisyonel Bakım	41
2.21.23. Erken Mobilizasyon	41
2.21.24. Kriteria Bağlı Taburculuk	42
2.21.25. Sürekli Geliştirme ve Denetim	42
3. MATERYAL VE METOT	43
3.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri	43
3.2. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri	43
3.3. Araştırma Detayları	43
3.4. Verilerin Analizi	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	68
7. ÖZET	69
8. ABSTRACT	71
9. KAYNAKLAR	73
10. EKLER	84
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	84

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	5-Hidroksitriptofan
AA	Araşidonik Asit
ACC	Anterior Singulat Korteks
AKB	Addüktör Kanal Bloğu
ASA	American Society of Anesthesiologists (Amerikan Anesteziistler Cemiyeti)
ASBÜ	Anestezi Sonrası Bakım Ünitesi
ASIC	Asit-Duyarlı İyon Kanalları
ATP	Adenozin Trifosfat
BMI	Body Mass Index
Ca	Kalsiyum
CABG	Koroner Arter Bypass Greft
CGRP	Kalsitonin Gen Alakalı Peptid
COX	Siklooksijenaz
DOR	δ -Opioid Reseptör
DVT	Derin Ven Trombozu
EEG	Elektroensefalogram
ES	Eritrosit Süspansiyonu
FİB	Fasia İliaka Blok
FSB	Femoral Sinir Bloğu
GABA	γ -Aminobütirik Asit
GIS	Gastrointestinal Sistem
HKA	Hasta Kontrollü Analjezi
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
KOR	κ -Opioid Reseptör
LIA	Lokal İnfiltrasyon Analjezisi
LOX	Lipooksijenaz
MOR	μ -Opioid Reseptör
NE	Norepinefrin
NGF	Nöron Büyüme Faktörü

NKA	Nörokinin A
NKB	Nörokinin B
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
NO	Nitrik Oksit
NRS	Numerical Rating Score
NSAII	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PAI	Periartiküler Enjeksiyon
PG	Prostaglandin
PTE	Pulmoner Tromboembolizm
PTS	Post Trombotik Sendrom
ROM	Range of Motion
SNRI	Serotonin-Norepinefrin Gerilim İnhibitörü
TDA	Total Diz Artroplastisi
TDP	Total Diz Protezi
TKP	Total Kalça Protezi
TTT	Trigeminotalamik Traktus
TTX	Tetrodotoksin
TTX-R	Yavaş - Tetrodotoksin Rezistan
TTX-S	Hızlı- Tetrodotoksin Sensitif
VAS	Vizüel Analog Skala
VİP	Vazoaktif İntestinal Peptit
WDR	Wide Dynamic Range

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Lokal infiltrasyon analjezisi	29
4.1. Olguların cinsiyet dağılımları	47
4.2. Olguların yaş, boy, vücut ağırlığı ve BMI ölçümleri	48
4.3. Uygulanan anestezi şekilleri	48
4.4. ASA değerleri	48
4.5. Olguların kronik hastalık özellikleri	49
4.6. Olguların herhangi bir rahatsızlık nedeniyle kronik ilaç kullanma durumları	49
4.7. Turnike, operasyon ve hastanede yatış sürelerinin dağılımı	50
4.8. Hastanede yatış süresi (Gün)	51
4.9. Postop kullanılan analjezikler	51
4.10. Postoperatif bulantı/kusma özellikleri	53
4.11. İlk defekasyon zamanı (Gün)	53
4.12. PAI yapılıp yapılmadığına göre gruplandırıldığında ağrı skorlarının dağılımı	54
4.13. Anestezi şekline göre PO12D	55
4.14. Anestezi şekline göre PO12H	55
4.15. PAI yapılıp yapılmadığına göre gruplandırıldığında turnike süresi, operasyon ve hastanede yatış süreleri	56
4.16. Anestezi şekline göre kullanılan ilaç miktarları (II)	56
4.17. Anestezi şekline göre bakılan diğer parametreler	57
4.18. Anestezi şekline göre bazı bağımsız değişkenlerin ortalamaları	58
4.19. Cinsiyete göre ağrı skorlarının dağılımı	58
4.20. Cinsiyete göre turnike, operasyon ve hastanede yatış süreleri	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Dorsal boynuz	15
2.2. Spinotalamik yollar	17
2.3. İnguinal ligament altında femoral sinirin transvers kesitte anatomisi	28
2.4. TDP sırasında lokal infiltrasyon analjezisi tekniğinin uygulanması	30
3.1. Ultrplex 360® - B. Braun Medical Inc. 20 Gauge sinir bloğu iğnesi	44
3.2. Femoral sinir bloğunun inguinal ligament altında USG eşliğinde in-plane olarak gerçekleştirilmesi	45
3.3. Ağrıyı değerlendirme için kullanılan Numerical Rating Scale (NRS)	45

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Tüm olguların saatlere ve dinlenmede-harekette ağrı skorlarına göre ortalama değerleri	51
4.2. Tüm olguların günlere göre ilk olarak yürüteç ile mobilize olma zamanları	51



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Total diz protezi operasyonu; osteoartrit, romatoid artrit, avasküler nekrozis gibi hastalıklarda, ağrının giderilmesi ve diz eklem fonksiyonunun tekrar sağlanmasında en başarılı ortopedik operasyonlardan biridir. 2010 yılında sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 600.000'den fazla total diz protezi operasyonu yapılmış olup, bu rakamın yapılan tahminler doğrultusunda 2030'da yıllık 3.4 milyon seviyesine çıkacağı öngörülmektedir (1, 2).

Ağrı, daha fazla hasarı engellemek amacıyla doku hasarı sonrası (travma, hastalık, cerrahi vb.) organizmayı uyaran bir semptomdur. Akut ağrı; vejetatif bulgular, psikolojik cevap ve davranışsal değişikliklerle kendini gösteren, hoş olmayan duysal, duygusal ve mental deneyimlerin bütünüdür (3). Postoperatif ağrı, akut ağrının tipik bir örneğidir. Cerrahi doku travması sonucunda nöroendokrin sistem ile sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ve travmatize olan dokudaki lokal inflamatuvar yanıtların sonucu oluşur (4). Akut ağrının kötü kontrolü ve ağrıdaki şiddetlenmeler, NMDA aktivasyonu, santral sensitizasyon, ağrının uzun dönem potensiasyonu ve transkripsiyon bağımlı sentisizasyon gibi yollar ile nöral sentisizasyona ve ağrının kronikleşmesine neden olabilir (5).

Total diz protezi operasyonu sonrası post-operatif ağrının giderilmesi zorlayıcı olabilmektedir. Total diz protezi operasyonu sonrasında genel olarak şiddetli veya çok şiddetli ağrı görülmektedir. Ağrıya rağmen total diz protezi yapılan hastalarda erken ambulasyonun ve rehabilitasyonun başlanması, tatmin edici cerrahi sonuçların görülmesi açısından önerilmektedir (6-8). Total diz protezi sonrası yeterli ağrı kontrolünün sağlanamaması rehabilitasyon sürecini geciktirebileceği gibi artmış mortalite ve morbiditeye, azalmış hasta tatminine, artmış sağlık harcamalarına ve kronik persistan cerrahi sonrası ağrılara neden olabilmektedir (6, 9). Aynı zamanda ağrı kontrolünün sağlanmaması, ekleme artrofibrozis oluşması ve eklem hareket açıklığının azalmasına neden olmaktadır (10). Bu nedenlerden dolayı, post-operatif dönemde efektif ağrı kontrolünün sağlanmasının gerekliliği açıktır.

Total diz protezi sonrasında ağrı kontrolünün sağlanması için hasta kontrollü analjezi, IV sistemik analjezikler, rejyonel bloklar, nöraksiyel analjezi ve lokal infiltrasyon analjezisi gibi pek çok tedavi seçeneği mevcuttur.

Multimodal analjezi protokolleri, bu tedavi seçeneklerinden birbirinden farklı etki mekanizması olanları kombine ederek hastalara etkin analjezi sağlarken opioid tüketimini azaltmayı ve görülen yan etkileri minimize indirmeyi amaçlamaktadır.

Biz bu çalışmamızda; hastanemizde rutin olarak kullanılmakta olan çeşitli analjezik tekniklerin ve ilaçların, post-op ağrı skorları, hastanede yatış süresi, yan etki profili vb. açılardan gözlemsel olarak incelenmesi ve karşılaştırılmasını amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı Tanımı

Ağrı kelimesi yani İngilizce “Pain” Eski Fransızca ve Anglo-Normanca “peine, paine”, aynı zamanda Latince “poena” kelimelerinden gelmektedir. Latince poena, intikam, ceza, işkence ve ağrı anlamına gelmektedir. Aynı zamanda Roma mitolojisinde ilahi cezalandırıcı Nemesis’in yardımcılarında biridir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP)’na göre 2019 yılına kadar ağrının tanımı: *“Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim”* olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, 1964 yılında Harold Merskey tarafından yapılan tanımlamadan derive edilmiştir ve ilk defa 1979 yılında IASP tarafından yayınlanan PAIN’de kullanılmıştır (11, 12). Ancak 2019 yılında, IASP’nin kurmuş olduğu bir özel görev grubu tarafından yapılan çalışma sonrası ağrının tanımı değiştirilmiş ve genişletilmiştir. Henüz yeni ağrı tanımı tam olarak onaylanmamış olsa bile IASP’nin yeni tanımına göre ağrı: *“Gerçek veya potansiyel doku hasarının neden olduğu, veya bu nedenler tarafından neden olmuşa benzeyen hoşnutsuzluk yaratan duysal ve duygusal deneyimlerin bütünü”* olarak tariflenmiştir.

Bu tanıma açıklayıcı ek notlar olarak öneriler:

- Ağrı; her zaman psikolojik, sosyal ve biyolojik faktörler tarafından değişen derecelerde etkilenen subjektif bir deneyimdir.
- Ağrı ve noisepsiyon farklı olgulardır: Ağrı algısı, duysal sinirlerdeki aktiviteye indirgenemez.
- Hayat tecrübeleri süresince bireyler ağrı konseptini ve ağrının sonuçlarını öğrenirler.
- Her ne kadar ağrının çoğu zaman adapte edici bir rolü olsa da bazen kişinin fonksiyonu, psikolojik ve sosyal iyilik hali için istenmeyen etkilere sahip olabilir.
- Sözlü betimleme ağrıyı ifade edebilen birkaç yoldan sadece bir tanesidir; iletişim kurulamaması bir kişinin veya bir canlının ağrı çektiği ihtimalini ortadan kaldırmaz.

olarak açıklanmıştır.

Doku hasarı veya herhangi bir tanımlanabilen patofizyolojik durum olmaksızın bile kişi ağrı hissedebilir. IASP'nin tanımından da anlaşılacağı üzere ağrı deneyimi subjektiftir ve eğer hastalar yaşadıkları deneyimi ağrı olarak tanımlarlarsa bu ağrı olarak kabul edilmelidir (13).

Kişilerin ağrı algıları çok değişken olabildiği gibi, aynı kişinin farklı zamanlarda bile ağrı algısı ve benzer ağrıya olan tepkisi arasında büyük farklılıklar bulunabilir.

2.2. Ağrının Terminolojisi

IASP'nin taksonomi görev grubu tarafından 1994'te yayınlanan (14) ve bu yayın baz alınarak en son 2017'de gözden geçirilerek güncellenen ağrı terminolojisi ve anlamları aşağıda verilmiştir:

Allodini: Normalde ağrıya yol açması beklenmeyen bir uyarının ağrı yaratması.

Bu, klinik bir terimdir ve bir mekanizmayı göstermemektedir. Birçok farklı dokuya uygulanan birçok farklı somatosensöriyel stimülasyonlar sonrasında allodini görülebilir.

Analjezi: Normalde ağrılı olması beklenen uyarana ağrı yanıtının oluşmaması.

Anestezi dolorosa: Normalde anestezi altında olan bir bölgede ağrı duyusunun olması.

Kozalji: Travmatik sinir hasarından sonra çoğu zaman vazomotor/sudomotor disfonksiyon ve sonrasında trofik değişimlerle birlikte görülen, uzamış allodini, hiperpati ve yanma hissi.

Dizestezi: Spontan veya uyarı sonrasında olabilen, anormal ve hoş olmayan deri hissi.

Hiperaljezi: Normalde ağrı yaratması beklenen bir uyarının normalin üzerinde ağrı yaratması durumu. Bu terim bir mekanizmayı değil klinik bir bulguyu anlatmaktadır. Mevcut kanıtlar periferik veya santral sentisizasyona bağlı olarak nosiseptif sistemde oluşan değişikliklerin buna yol açtığını düşündürmektedir.

Hiperestezi: Özel duyular haricinde stimülasyona aşırı duyarlılık

Hiperpati: Özellikle tekrarlayıcı stimülasyona anormal ağrılı cevap ile karakterize bir sendromdur. Allodini, hiperstezi, hiperaljezi veya dizestezi ile birlikte

görülebılır. Uyarının yerinin ve vasfının farklı algılanması, uyarıyı algılamada gecikme, yayılan ağrı ve uyarı sonrası ağrının devam etmesi olasıdır. Bu fenomende ağrı özellikle patlayıcı niteliktedir.

Hipoaljezi: Ağrılı uyarının normalde beklenenden az hissedilmesi durumudur. Hipoaljezi eskiden ağrılı uyarının daha az hissedilmesi olarak bilinirdi ki, bu da onu bir tür hipoestezi yapardı. Ancak artık hipoaljezi sadece ağrılı uyarının verdiği ağrı hissinin az hissedilmesi olarak tarif edilmektedir.

Hipoestezi: Özel duyular hariç uyarıların daha az hissedilmesidir.

İnterdisipliner tedavi: Aynı biyopsikososyal modeli kullanan ve aynı hedeflere sahip multidisipliner bir grubun ortak şekilde hastayı değerlendirmesinin ve tedavisinin uygulandığı multimodal tedavi şekli. İnterdisipliner tedavide farklı disiplinlerdeki sağlık çalışanları ortak çalışma ve düzenli takım toplantıları ile ortak tanı, ortak tedavi ve ortak hedefler çerçevesinde hareket ederler.

Multidisipliner tedavi: Farklı gruptan sağlık çalışanları tarafından sağlanan tedavi. Bu tedavi şeklinde her uzmanlık grubunun farklı amaçları vardır ve hastaya farklı tedaviler uygulayabilirler.

Multimodal tedavi: Farklı ağrı mekanizmalarına tek disiplin tarafından, farklı çalışma yolu olan farklı uygulamalar ve tedavilerin yapılmasıdır.

Nöralji: Bir sinir ve birden çok sinirin inervasyon alanında ağrının olması.

Nörit: Bir veya birden çok sinirin inflamasyonu.

Nöropatik ağrı: Somatsensör sistemin hastalığı veya lezyonu nedeniyle ortaya çıkan ağrı. Nöropatik ağrı klinik bir tanımlamadır, bir tanı değildir. Gösterilebilen bir lezyonun veya nörolojik tanı kriterlerini doğrulayan bir hastalığın da var olması gerekmektedir.

Santral nöropatik ağrı: Santral sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığı nedeniyle ortaya çıkan ağrı.

Periferik nöropatik ağrı: Periferik sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığı nedeniyle ortaya çıkan ağrı.

Nöropati: Bir nörondaki fonksiyonel bozulma veya patolojik değişiklik. Tek nöronda, mononöropati, birkaç sinirde mononöropati multipleks, diffüz ve bilateral ise polinöropati ismini alır.

Nosisepsiyon: Noksiyus uyarının kodlanmasının nöral süreci.

Nosiseptif nöron: Ağrılı uyarıyı kodlama yeteneği bulunan santral veya periferel somatosensör sinir sistemin bir nöronu.

Nosiseptif ağrı: Nöral olmayan dokuya gerçek veya olası hasar sonucu oluşan, nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu oluşan ağrı.

Nosiseptif uyarı: Nosiseptörler tarafından kodlanan ve transduce edilen, gerçekten veya potansiyel olarak doku tahrip edici uyarı.

Nosiseptör: Ağrılı uyarıyı kodlayıp transduce etme yeteneği bulunan, periferel sinir sisteminin yüksek eşikli duyusal nöronu.

Nosiplastik ağrı: Periferel nosiseptörlerin aktivasyonuna yol açacak hiçbir olası veya gerçek doku hasarı olmamasına veya somatosensör sistemin gösterilebilmiş hiçbir lezyon veya hastalığı olmamasına rağmen değişmiş nosisepsiyon nedeniyle hissedilen ağrı.

Noksiyus uyarı: Normal dokuya hasar veren veya hasar vermekle tehdit eden uyarı.

Ağrı eşiği: Ağrı olarak algılanabilen uyarının minimum düzeyi.

Ağrı tolerans seviyesi: Kişinin, ağrı üreten uyarıya maksimum derecede dayanma seviyesi.

Parestezi: Uyarılmış olsun veya olmasın, hissedilen anormal his. Dikkat edilmesi gereken konu, dizestezinin hoşnutsuzluk yaratan anormal his iken, parestezinin hoşnutsuzluk yaratmayan anormal his oluşudur.

Sentisizasyon: Nosiseptif nöronların normal uyarılarına aşırı cevap vermesi ve/veya normalde eşik altında kalacak uyarılara cevabın güçlendirilmesi.

Santral sentisizasyon: Santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik altında kalacak uyarılara artmış cevap vermesi durumu.

Periferel sentisizasyon: Periferel nosiseptif nöronların uyarılara aşırı cevap vermesi veya cevap verme eşiklerinin düşmesi durumu.

Unimodal tedavi: Spesifik bir ağrı mekanizması veya ağrı tanısına yöneltilmiş tek bir terapötik müdahale.

2.3. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı; fizyolojik, duygusal, davranışsal ve bilişsel temelleri olan birden çok mekanizmanın rol aldığı bir deneyimdir. Bu nedenden dolayı sınıflandırılması oldukça zordur. Farklı kaynaklar ve otörler tarafından ağrı birçok farklı gruba ayrılmıştır (15-17). Ancak temel olarak 3 sınıfa ayrılması mümkündür: Nöropatik, nosiseptif ve inflamatuvar (15).

2.3.1. Nosiseptif Ağrı

Nosipersepsiyon ile değiştirilebilir olarak kullanılan nosisepsiyon, gerçek veya potansiyel olarak zararlı stimülasyona karşı duyuşal sinir sisteminin verdiği cevaptır. Ağrı hissinin oluşmasının ilk aşamasından sorumlu olan ve serbest uçlarıyla bu tip uyarılara cevap veren duyuşal sinirlere nosiseptörler denir. Aδ ve C lifleri vücudumuzda ağrılı uyarana cevap verdiği gösterilen temel afferent nosiseptörlerdir. Bu her iki nosiseptörün de vücutta kas, eklem kapsülü, deri, kemik ve bazı majör iç organlar gibi dokularda özelleşmiş serbest sinir uçları vardır. Termal, kimyasal ve mekanik şekillerde dokuyu tehlikeye sokacak duyuları belirlemeye yararlar. Nosiseptif ağrı temel olarak visseral ve somatik ağrı olarak gruplandırılabilir. Hem Aδ hem de C lifleri deri gibi superfisiyal dokularda bulunurken, kas ve kemik gibi diğer derin somatik dokularda temel olarak C lifleri bulunur. Aδ lifleri termal veya mekanik stimülasyon altında aktive olur ve kısa süreli, iğne batması tarzında bir hisse neden olur. C lifleri ise termal mekanik veya kimyasal uyarılarla aktive olurlar ve künt, zor lokalize edilen bir ağrı hissi yaratırlar.

Primer afferent nöronlardaki reseptörlerin 3 temel görevi vardır: eksitatuvar, inhibitör veya sensitizan cevap. Bu reseptörler stimüle edildikten ve ağrı eşiğini geçtikten sonra oluşan iletiler periferik sinir sistemi ve medullaya doğru iletilirler. Bunların dışında sessiz nosiseptör denilen ayrı bir nosiseptör de vardır. Sessiz nosiseptörler visseral dokularda bulunur ve bu reseptörlerin ağrılı uyarı hariç hiçbir terminal morfolojik özelleşmesi bulunmamakla beraber sadece inflamatuvar olaylar sırasında oluşan kimyasal mediatörler tarafından sentisize edilirler.

2.3.2. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı çoğu zaman allodini ile birlikte görülür ve nöral bir hasarlanma veya nöral bir bozukluğa işaret eder. Allodini, reseptörlerin ağrılı olmayan ancak ardı sıra sürekli uyarılmasıyla ortaya çıkan santral ağrı sentisizasyonudur. Bu sentisizasyondan dolayı normalde ağrılı olmayan bir uyarana ağrı cevabının ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Bu ağrı tipi sürekli veya epizodik olabilir ve vücudun kendini koruma sistemi açısından hiçbir anlam ifade etmediği için “patolojik ağrı” olarak sınıflandırılabilir. Bu tip ağrının temel nedenleri diyabet, travma, toksinler, tümörler, primer nörolojik hastalıklar veya herpes zoster enfeksiyonu gibi inflamatuvar veya metabolik hastalıklardır. Bu süreçte santral sentisizasyon gerçekten önemli bir rol oynar.

Nöropatik ağrı, somatosensör sistemi etkileyen sinirlere herhangi bir hasar sonrası veya santral ve periferik sistemi tutan bozuklukların sonucunda oluşabilirler. Nöropatik ağrı sırasında, nosiseptörler Nav gibi iyon kanallarının dinamik bir ekspresyonunu sergilerler. Gerçekten de Nav kanalları, aksiyon potansiyelinin başlaması, ilerleyişi ve nöronal eksitabilitenin oluşmasında temel görevi yapan reseptörlerdir. Dorsal kök ganglionundaki Na⁺ akımı 3 tipe ayrılabilir: Hızlı- tetrodotoksin sensitif (TTX-S), yüksek aktivasyon eşikli yavaş - tetrodotoksin rezistan (TTX-R) ve düşük aktivasyon eşikli persistan TTX-R. Tetrodotoksin (TTX), Nav kanalları ile bağlanan güçlü bir nörotoksindir ve bu bağlanması nöronlardaki aksiyon potansiyelinin oluşmasını ve ilerlemesini engeller.

2.3.3. İnflamatuvar Ağrı

İnflamasyon vücudun, nekroze hücreleri uzaklaştırmak ve doku onarımını başlatmak için zararlı uyaranlara karşı verdiği doğal bir cevaptır. Nötrofiller genel olarak inflamatuvar cevabın ilk hücreleridir ve kan dolaşımı yoluyla inflamasyon bölgesine gelirler. İnflamasyon 3 temel cevaba yol açabilir: hiperaljezi, allodini ve sempatik sürdürülmüş ağrı. İnflamasyon ayrıca mast hücresi degranülasyonuna da yol açabilir ki bu da platelet aktive edici faktör (PAF) salınmasına yol açar ve sirkülasyondaki plateletlerden 5-hidroksitriptofan (5-HT) salınmasına neden olur. İnflamasyonun kardinal bulguları arasında; inflame bölgeye giden kan akımının

artması sonucunda ısı artışı ve kızarıklık, vasküler permeabilite artışına bağlı ödem ve primer afferent aktivasyonu ve sentisizasyonu sonucu ağrı vardır. Daha sonra lokalize inflamatuvar cevap fosfolipidlerden araşidonik asit (AA) sentezlenmesine yol açar, ki bunlar da siklooksijenaz (COX) yolağı ile prostaglandinlere (PG) dönüştürülür.

İnflamasyon nedenli ağrı daha ileri iki tipe ayrılabilir: Kronik ve akut ağrı. Akut inflamatuvar ağrı normal olarak kısa süreli, şiddetli, Aδ lifleri aracılığıyla hasar oluşturan veya oluşturmaya muhtemel uyarana karşı oluşur. İnflamatuvar sürece aracılık etmek için lökositler ve plazma hasar bölgesinde toplanır. Ancak kronik inflamatuvar ağrı normal iyileşme periyodundan daha uzun süre sürer ve tipik olarak C lifleri aracılığıyla oluşur. İnflamasyon bölgesine progresif olarak mononükleer hücrelerin kayması da gözlenir. İnflamatuvar ağrı dorsal kök ganglionuna giden afferent uyarıların da artmasına ve dolayısıyla santral sentisizasyona neden olur. Hasarlanan dokuda kinin, 5-HT, histamin, nöron büyüme faktörü (NGF), adenosin trifosfat (ATP), prostaglandinler, lökotrien, glutamat, nitrik oksit (NO), norepinefrin (NE) ve H^+ gibi mediatörler üretilir. İnflamasyon süreci sırasında bu inflamatuvar mediatörler nekroza uğrayan dokular tarafından ortama salınırlar ve ortamdaki nosiseptörleri aktive ederler.

Bunlar dışında ağrı, tanı ve tedavisinin kolaylaştırılması amacıyla farklı şekilde de gruplanabilir (16):

1. Süresine göre:
 - Akut Ağrı
 - Kronik Ağrı
2. Nörofizyolojik mekanizmasına göre:
 - Nosiseptif ağrı (somatik, visceral)
 - Nöropatik ağrı (santral, periferik)
 - İnflamatuvar ağrı
 - Psikojenik ağrı
3. Etyolojisine göre:
 - Kanser ağrısı
 - Postherpatik nevralji vb.
4. Lokalizasyonuna göre:
 - Baş ağrısı

- Yüz ağrısı
- Ekstremitte ağrısı
- Sırt ağrısı vb.

2.4. Ağrı Reseptörleri ve Nöromediyatörler

Gerçek veya potansiyel zararlı stimülasyonun algılanması ve bu stimülasyona karşı verilen cevap nosisepsiyon olarak geçer. Bu sürecin algılanma kısmından sorumlu olan, vücudun kas, kemik, deri ve bazı iç organlarında bulunan serbest sinir uçları sayesinde afferent uyarı oluşturan özelleşmiş nöronlara nosiseptör denir.

Nosiseptörler temel olarak yüksek aktivasyon eşikli ve bu nedenle sadece dokuya zarar veren ya da verme potansiyeli bulunan uyaranlara cevap üreten nöronlardır (18). Bazıları Aδ lifleri gibi myelinize iken, periferik sensörinöral sistemin büyük kısmını oluşturan lifler myelinsiz, yavaş ileti hızlı C tipi liflerdir.

C tipi lifler myelinsizdir, 0.4 ile 1.2 µm arasında değişen kalınlığa sahiptirler ve iletim hızları yaklaşık olarak 0.5 ile 2 m/s arasındadır. Isınma ve soğumaya tepki veren termoreseptörler, düşük eşikli mekanoreseptörler ve potasyum iyonları, asetilkolin, proteolitik enzimler, substans P gibi algenik maddelere tepki veren nosiseptörler C lifleri ile ilintilidirler (19). C lifleri genellikle Aδ lifleri tarafından iletilen ağrıya sekonder daha yavaş ve künt olarak hissedilen bir ağrı hissi oluşturlar.

Diğer bir temel nosiseptör tipi olan Aδ lifleri ise tipik olarak myelinlidir, kalınlıkları 2 ile 6 µm arasında değişir ve genel olarak 12-30 m/s hızda iletim yaparlar. Hızlı ve spesifik ağrının iletiminde rol oynarlar, acı hissinin ve kaçınma reflekslerinin oluşmasında önemli rol oynarlar. Çoğu zaman aktivasyonları keskin, iğneleyici ve yeri iyi tarif edilebilen bir ağrı hissi oluşturur.

Her ne kadar keskin sınırlarla birbirinden ayrılmış gibi gözükse de, ağrının oluşma mekanizması çok komplikedir ve çoğu zaman aynı cevaplar farklı nöronlar tarafından da verilebilir. Örneğin kas dokusunda deri dokusunda olanın aksine hem C tipi liflerin, hem de Aδ tipi liflerin uyarılması birbirinden ayırt edilemeyen, kutanöz ağrı kadar iyi lokalize edilemeyen bir ağrı oluşturmaktadır (19).

Nosiseptörlerin çeşitli uyaranlar tarafından uyarılması ile başlayan depolarizasyon, primer afferent lifler (Aδ ve/veya C lifleri) tarafından zararlı impulslar olarak SSS'ye iletilirler.

2.4.1. Ağrının Oluşumunda Önemi Olan Nöromediyatörler

Ağrı oluşumunda görevli birçok nöromediyatör mevcuttur. Nöromediyatörler kimyasal olarak temelde üç gruba ayrılırlar:

- Amin yapısındakiler (serotonin, dopamin, adrenalin, noradrenalin, asetilkolin, histamin)
- Aminoasit yapısındakiler (glisin, GABA, aspartik asit, glutamik asit,)
- Peptit yapısındakiler [endojen opioid peptitler, P maddesi, vazodilatör intestinal peptit (VIP), somatostatin]

Aşağıda, vücudumuzda ağrının oluşumu, iletimi, fasilitasyonu veya inhibisyonu üzerine aktif rol oynayan bazı nöromediyatörler verilmiştir:

5-Hidroksitriptamin (5-HT): Hem periferik, hem santral sinir sisteminde bulunur. Aynı zamanda plateletlerde ve gastrointestinal sistemde de mevcuttur. Temel olarak eksitator etkilidir. 7 aileye ayrılır ve 15 reseptör subtipine sahiptir. Serotonin SSS te 5HT-1, 5HT-2, 5HT-3 ve 5HT-7 üzerinden ağrının modülasyonunda rol oynar (20). Serotoninin periferik dokularda nosiseptif rolü günümüzde açık şekilde gösterilmişken spinal kord ve supraspinal düzeydeki birçok farklı rolü halen tartışma konusudur (21). Aynı zamanda reseptör tipine ve ağrının kronik veya akut olup olmasına göre 5-HT; spinal desendan yollarda nosiseptif uyarının işlenmesinde hem inhibitör, hem de fasilitatör rol oynayabilmektedir (20).

Glutamat: Glutamat insanlarda en çok bulunan eksitator nörotransmitterdir. AMPA, NMDA, Kainat ve metabotropik glutamat reseptörü gibi hem periferik hem santral sinir sisteminde birçok reseptörü bulunmaktadır (22). Reseptörüne bağlanması hücre içi Ca^{2+} artışına yol açar. Salgılanması sonucunda afferent nosiseptörlerde direkt olarak aksiyon potansiyeli oluşturduğu gibi bazı kompleks mekanizmalarla hem hücre düzeyinde hem de dorsal boynuzda sentisizasyona yol açarlar (15).

γ-Aminobütirik Asit (GABA): GABA santral sinir sisteminde temel inhibitor nörotransmitterdir. SSS’de yaygın olarak dağılmıştır, neokorteks, spinal kord ve serebellum da yaygın olarak bulunmaktadır. Temel olarak GABA-A ve GABA-B olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. GABA-A’nın aktivasyonu ile hücre içine klor iyonu akışı olmakta ve inhibitör etki ortaya çıkmaktadır. GABA agonistlerinin birçok hayvan modelinde antinosiseptif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda GABA gerialım veya metabolizma inhibitörlerinin de antinosiseptif gücünün olduğu gösterilmiştir (23).

Taşikininler: Taşikininler nöropeptit ailesinin en geniş üyesidir. Nörojenik inflamasyonda taşikinin ailesinin 3 üyesi rol alır: Substans P, Nörokinin A (NKA) ve Nörokinin B (NKB). Bu maddeler duysal nöronların periferik terminallerinden üretilirler. Substans P nörokinin tip1, NKA nörokinin tip2, NKB ise nörokinin tip3 reseptörüne bağlanır. Tüm bu reseptörler Gq protein aracılı reseptörlerdir, aktive olduklarında etkilerini IP3/DAG üzerinden gösterirler ve eksitator nöromediatörler olarak davranırlar.

Kalsitonin Gen Alakalı Peptid (CGRP): Hem SSS hem PSS’nde bolca üretilmesine rağmen asıl olarak primer afferent nöronlarda bulunur. Dorsal boynuzda noksiyus uyarıların iletiminde görevlidir. CGRP’nin reseptörleri Gs protein ilişkilidir. Bu reseptörlerin nucleus accumbens’te bulunmaları CGRP ilişkili ağrı iletiminde santral etkinin de rol oynadığını düşündürmektedir (24).

Prostaglandinler: Prostaglandinler arasıdonik asitten COX enzimi sayesinde üretilirler. Nosiseptif uyarılara eşiği düşüren prototip kimyasal olarak bilinirler. PGE2 ve PGI2 afferent sinirlerde sentisizasyonu yapan primer prostaglandinlerdir. Aynı zamanda prostaglandinler bradykinin ve histaminin etkilerini artırırken substans P ve CGRP gibi nöropeptidlerinde salınmasını artırır. BK’nın salınması aynı zamanda tekrar PG’nin sentezlenmesini artırır ve ortaya kendi kendini artıran “self-feedback” mekanizmasını doğurur.

Lökotrien B4: Lökositlerde üretilen eikazonoid ailesinin bir üyesidir. Dokuya mekanik veya termal hasar sonucunda arasıdonik asit (AA) yıkılır ve son olarak lipooksijenaz (LOX) yoluyla lökotrienB4 üretilir. LTB4 hem nötrofiller için kemotaktik bir ajandır hem de dokuda sitokin üretimini uyarır. LTB4 afferent terminal yollar aracılığıyla indirekt olarak hiperaljeziye yol açabilir. LTB4

cAMP/PKA yolu aktivasyonu ile direkt olarak nosiseptörlerde sentisizasyona yol açabilir.

Proton/ H^+ : Hasarlı doku çoğu zaman homeostaz olduğu durumdan daha asidiktir. Asidik bu ortamdaki iyonize protonlar hem asit-duyarlı iyon kanallarını (ASIC), hem de VR1 reseptörlerini aktive ederler. ASIC'ler nöronal voltaj-insensitif Na kanallarıdır ve sadece ekstrasellüler protonlar tarafından aktive edilirler. Bu reseptörler tipik olarak düşük pH'ta aktive olurlar ve vücudun mekano-duyu yolları ile ilintili oldukları öne sürülmüştür (25). Aynı zamanda pH6'dan daha asidik ortamlarda bu ASIC'lerin stimüle olduklarını gösteren çalışmalar da mevcuttur (26). VR1 reseptörleri, temel olarak primer afferent nöronların dorsal köklerinde bulunmaktadır ve vücut ısısını ayarlamakta görevleri vardır. Isı tarafından uyarılmaları ilgili bölgede yanma hissi oluşturmaktadır. ASIC ve VR1'lerin uyarılmaları birçok farklı mekanizma ile hücre içi kalsiyumu artırır ve hem aksiyon potansiyeli oluşmasına hem de afferent nosiseptörlerin sentisize olmalarını sağlarlar.

Opioid Peptidler: μ -opioid reseptörler (MOR), δ -opioid reseptörler (DOR) ve κ -opioid reseptörlere (KOR) bağlanan peptidlere endojen opioid peptidler denilir. Tüm opioid reseptörler G_i peptid üzerinden etki ederler ve hücre içi cAMP miktarını azaltırlar. Bu reseptörler postsinaptik nöronların dendritlerinde ve primer afferent nöronlarda bolca bulunurlar. Dorsal boynuz internöronları tarafından bolca salınan 2 endojen opioid peptid vardır: dinorfin ve enkefalin. Bu peptidler afferent terminallerden eksitator nörotransmitterlerin salınmasını inhibe ederler ve hem desentisizasyona hem de gelen uyarıların SSS e iletimini ortadan kaldırırlar.

2.4.2. Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

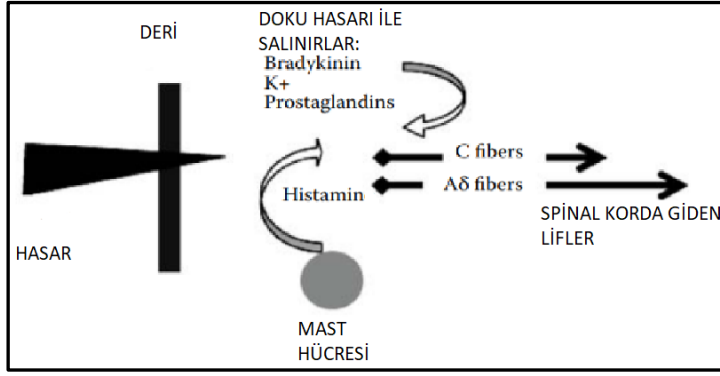
Nosiseptörler; primer afferent sinir uçlarında, doku hasarı veya dokuya potansiyel hasar verebilecek uyarılara karşı duyarlı, sentisize olmadıkları takdirde yüksek uyarın eşikli reseptörlerdir. Deride, derialtı dokuda, vasküler endotelial dokuda, periostta, fasyalarda, eklem kapsüllerinde, eklemlerde, bazı iç organlarda ve deride sonlanan serbest sinir uçlarıdır.

Ağrılı uyarının üst merkezlere doğru izlediği yol 4 aşamadan oluşmaktadır:

1. **Transdüksiyon:** Ağrılı uyarının nosiseptörü uyarması, sinir sonlarında belli bir eşik değeri aşan stimulusun aksiyon potansiyeline dönüştürülmesi.
2. **Transmisyon:** Ağrı uyarısının periferik sinir sistemi ve santral sinir sistemi boyunca üst yapılara iletilmesi.
3. **Modülasyon:** Ağrılı uyarıların yol açtığı impulsların nöroanatomik olarak farklı bölgelerde farklı mekanizmalarla inhibisyonu ve fasilitasyonu.
4. **Persepsiyon:** Ağrılı uyarının tüm SSS boyunca çeşitli yolaklarda inhibe veya fasile edilmesi sonucu kortekse ulaşan son impulsların algılanması, nosisepsiyon haricinde bireyin psikolojik, emosyonel durumu ve geçmiş deneyimleri de çerçevesinde bir deneyime dönüşme süreci.

2.4.3. Periferik Duyusal Sistem ve Periferik Sentisizasyon

Dokuda hasar yaratma olasılığı bulunan çeşitli termal, mekanik veya kimyasal uyarılar ilk olarak primer afferent nosiseptörleri uyarır. Bu nosiseptörlerin uyarılması ağrı yolağındaki ilk basamaktır. Primer afferent nosiseptörler, hücre gövdesi dorsal kök ganglionunda yer alan pseudo-unipolar sinirlerdir. Nosiseptif afferent nöronlar genellikle morfolojik terminal yapılara sahip değildirler ve serbest sinir uçlarıdır. Temel olarak iki tip nosiseptör lif vardır: Aδ ve C lifleri. Aδ lifleri daha önce de bahsedildiği gibi myelinlidir ve hızlı, batıcı “epikritik” ağrı uyarılarının gönderilmesinden sorumlu iken C lifleri daha uzun süren yavaş, künt “protopatik” ağrı uyarılarının üst merkezlere gönderilmesinden sorumludur (27). Periferik nosiseptörler sadece mekanik, kimyasal ve termal uyarıları transdüse ederek dorsal kökteki santral nöronlara iletmez, aynı zamanda CGRP, substans P ve nörokinin gibi kimyasalları salgılayarak periferik sentisizasyona da yol açarlar (27). Aynı zamanda tekrarlayıcı uyarılar da serbest sinir uçlarının sentisize olarak eşiklerinin düşmesine ve hatta spontan ağrılı uyarılar oluşturmalarına neden olabilir (28, 29).



Şekil 2.1. Dorsal boynuz

2.5. Dorsal Boynuz Mekanizmaları

Dorsal kök ganglionundaki nöronlar peptiderjik ve non peptiderjik olarak ayrılabilirler. Peptiderjik nöronlar substans P, CGRP ve somatostatin içerirler. Dorsal kök ganglionundaki nöronlar tarafından en sık sentezlenen madde glutamattır, ancak birçok nöron SP’de salgılar ki bu peptid ağrı sinyalinin fasilitasyonunda önemlidir (29).

Periferik kökenleri ne olursa olsun neredeyse duyuşal tüm afferent sinirlerin terminasyon noktası medulanın dorsal boynuzudur. İnce lifler boynuzda daha lateralinden girerken daha kalın lifler daha medialden girme eğilimindedir. Afferent nöronların büyük kısmı dorsal kökten medullaya giriş yaparken, myelinsiz bir kısım afferent nöron da ventral kökten girerler. Myelinsiz C lifleri, lamina II (substansia jelatinoza)’de sonlanırlarken, myelinli ince Aδ lifleri süperfisiyel dorsal boynuzda (lamina I) ve daha iç yapılarda (lamina V) sonlanırlar.

Primer afferent nöronlar medullada sekonder afferent nöronlar olarak bilinen nöronlarla bağlantı yaparlar. Buradaki sekonder nöronlar geniş bağlamda “wide dynamic range (WDR)” ve “yüksek eşikli / nosiseptif spesifik” olarak ikiye ayrılabilirler. Nosiseptif spesifik nöronlar sadece Aδ ve C liflerinden gelen uyarılara cevap verirken, WDR nöronlar hem nonsiseptif hem de normal uyarılara cevap verirler, ancak normal şartlarda ağırlı sinyalleri üst yapılara göndermezler. Ancak herhangi bir patoloji nedeniyle sentisize olmaları durumunda hem normal ağırlı uyarılara eşikleri çok düşecektir, hem de normal taktıl uyarıların bile üst yapılara ağırlı uyarı olarak iletmeye başlayacaklardır. Allodini bu tip sentisizasyona bir örnektir (28).

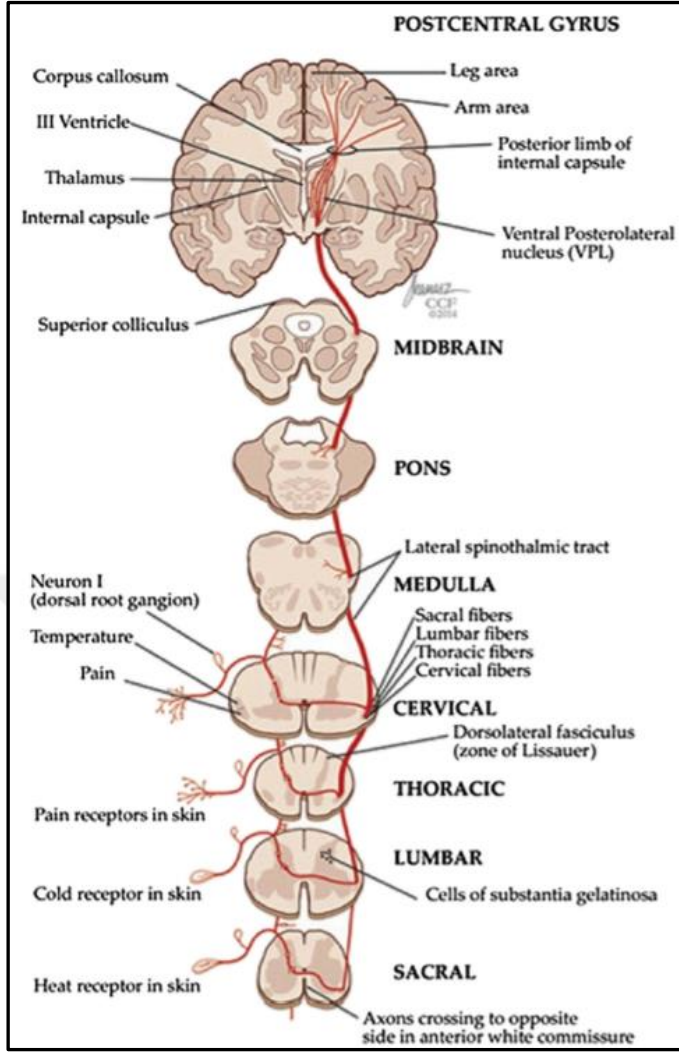
Lamina II (substantia nigra) primer olarak GABAerjik birçok internöronu sayesinde spinotalamik ve spinobulbar projeksiyonu olan nöronların modülasyonu üzerine kritik rol oynar. Lamina V nöronları A δ ve C lifleri tarafından inerve edilirler ve spinotalamik traktusa projeksiyon verirler. Lamina V aynı zamanda retiküler formasyon, periaqueductal grey ve medial talamik nükleuslara inervasyon veren birçok WDR nöronu içerir ki bu da ağrıya verilen emosyonel cevapta önemli rol oynar (30).

2.6. Spinotalamik Yollar

Spinotalamik yol spinal kordun ventrolateral bölgesince yukarı doğru seyreder. Ağrı, ısı ve derin dokunma duygusunu talamusa ileten ana iletim sistemi olarak görevlidir. Çoğunlukla kontralateral lamina I ve lamina IV-VI'dan projeksiyonlar alır ancak ipsilateral uyarımı da mevcuttur. Spinotalamik traktusta alt vücut ve ekstremitelerden gelen lifler dorsolateral yerleşimli iken üst vücut ve ekstremitelerden gelen lifler daha ventromedial yerleşimlidir.

Paleospinotalamik traktus beyin sapı retiküler formasyon, hipotalamus ve talamik nükleuslara giden nöronları içerir (30). Lamina VI, VII ve VIII'deki nöronların, bazıları bilateral olan, retiküler formasyona projeksiyonları vardır. Lamina I, VII, VIII'deki nöronlar ponsa projeksiyonlar verir. Marjinal zon, nucleus proprius ve lateral retiküle alandan gelen lifler ise hem talamus hem hipotalamusa giderler. Bu nöronlar hem WDR hem nosiseptif-spesifik nöronlardır. Retiküler formasyona olan projeksiyonların, hem A hem C tipi liflerden olsa da, çoğunun A tipi liflerden olduğu görülmüştür (31). Retiküler formasyonun aktivasyonu noxius uyarının dozuna bağlıdır. Spinoretiküler trakt hem beyin sapındaki otonom homeostatik mekanizmaları aktive eder, hem anti-nosiseptif mekanizmaları aktive eder hem de motivasyonel-duygusal sistemlere uyaranlar sağlar.

Spinomezencefalik traktustaki lifler ise periaqueductal grey, pretektal nükleus, kırmızı nükleus, Edinger-Westphal nükleusu ve Cajal'ın interstisyel nükleusuna projeksiyonlar verir. Bu yoldaki nöronlar nosiseptiftir ve genellikle geniş uyaran alanları vardır. Kaçınma ve oryantasyon cevaplarından sorumludurlar ve desendan antinosiseptif yolları aktive edebilirler (30).



Şekil 2.2. Spinothalamik yollar

2.7. Talamus

STT ve trigeminotalamik traktus (TTT)'den gelen sinyaller için en direkt subkortikal alan ventroposterior (VP) talamik nükleustur. Buraya gelen uyarılar daha sonra primer sensöryel korteks ve diğer kortikal alanlara giderler. VP nükleusundaki nöronlar yüzden medial (VPM), vücuttan ise lateral yönden gelecek uyarıları almak üzere somatotopik olarak konumlanmışlardır. VP aynı zamanda geniş uyarı alanı olan WDR'lerden de uyarılar alır ve uyarının yoğunluğuna uygun olarak cevap verir.

Hasarlanma sonrasında talamik nükleusun uyarı alanlarında reorganizasyon görülmüştür. Yaralanan bölgenin hemen yanında uyarı bölgesi olan talamik nükleusların homunkulusta daha geniş bir alan içerecek şekilde tekrar organize olduğu görülmüştür (32, 33). Kronik ağrı şikayeti olan bazı

hastalarda EEG’de normal alfa dalgalarından, düşük frekanslı teta dalgalarına bir kayma görülmüştür. Bu disritmi en belirgin medial talamik nükleus ile insular, parietal operküler ve singulat korteksler arasında görülmüştür. Aynı hastalarda yapılan simültane EEG’de düşük ritimli koheran talamokortikal aktivite de gözlenmiştir (34).

2.8. Kortikal Alanlar

Ağrılı uyarılar, primer somatosensöryel korteks, sekonder somatosensöryel korteks, insula, orbitofrontal korteks, dorsal-lateral prefrontal korteks, amigdala ve singulat korteks gibi birçok kortikal yapıyı uyarırlar. VPM ve VPL nöronları direk olarak primer somatosensoryel korteksle sinaps yaparlar ve buradaki nöronlar uyarının yoğunluğuna göre aşamalı bir şekilde cevap verirler. C liflerinin uyarılması kontralateral SI ve SII ile ipsilateral SII bölgelerinin aktivasyonuna yol açarlar. A grup liflerin aktivasyonu ise kontralateral SI ve sonrasında SII’nın aktivasyonuna yol açarlar. SI ve SII ağrının kalite açısından ayırımında rol oynarken, insular korteks ağrının duygusal diskriminasyonunda rol oynar. İnsula aynı zamanda limbik yapılara projeksiyonlar vermektedir. İnsular korteksin bu geniş projeksiyon alanı daha üst düzey işlemlerde rol oynamaktadır ve aktivasyonu için hastanın bilincinin açık olmasını gerektirmektedir. İnsula lezyonları ağrıya karşı değişmiş motivasyonel ve duygusal cevaplar ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Aynı zamanda anterior singulat korteks (ACC)’te ağrıya karşı olan duygusal-motivasyonel cevaplarda önemlidir ve kronik ağrı hastalarında artmış ACC aktivasyonu görülmektedir.

2.9. Postoperatif Ağrı

Postoperatif ağrı, cerrahi travmayla başlayan ve yara iyileşmesiyle sona eren akut, nosiseptif bir ağrı tipidir. Postoperatif ağrı genellikle 24-72. saatlerde daha ağır olmakla birlikte günler hatta haftalar boyunca sürebilmekte ve efektif tedavi edilmediği takdirde kronikleşebilmektedir (35). Son yıllarda yapılan çalışmalar insizyona bağlı ağrının diğer nöropatik veya inflamatuvar ağrılardan farklı olduğunu ortaya koymaktadır. İnsizyon bölgesindeki hiperaljezinin bölgedeki Aδ

ve C liflerinin sentisize olması ve aynı zamandaki sessiz nosiseptörlerin aktive olması sonrası geliştiği düşünülmektedir (36). Ek çalışmalar hiperaljezi, santral sentisizasyon ve insizyon alakalı ağrıda AMPA/Kainat reseptörlerinin rolünü ortaya koymuştur. İnsizyon bölgesindeki kas ve deride çevreye oranla daha düşük pH ve daha yüksek laktat oranları post-op ağrıda iskemik mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (37). Aynı zamanda hayvan modellerinde yapılan çalışmalar da deri ve derin kas dokusu insizyonlarından sonra dorsal boynuz nöronlarının aktivitesinde artış göstermiştir (38).

Post-operatif ağrı prediktörleri için yapılan çalışmalarda;

- Preoperatif ağrı
- Anksiyete
- Genç yaş
- Obezite
- Cerrahi korkusu
- Cerrahinin tipinin (Abdominal, ortopedik, göğüs cerrahisi, uzun cerrahi süresi)

Postoperatif ağrı için bazı prediktörler olduğu görülmüştür (39, 40). Akut postoperatif ağrı özellikle abdominal, ortopedik, torasik ve major kanser cerrahileri gibi büyük cerrahiler sonrasında hastanın solunum, kardiyovasküler, endokin, immün, gastrointestinal ve muskuloskeletal sistemi üzerinde belirgin olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Bu etkiler hastanın konforunu ve hastalığı atlatma sürecini bozduğu gibi, hastanede yatış süresini uzatmakta, sağlık harcamalarını artırmakta, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır.

2.10. Postoperatif Ağrının Fizyopatolojik Etkileri

Ağrı sonucunda oluşan etkileri çoğu zaman ağrının miktarı ve süresiyle ilişkilidir. Majör cerrahiler sonrasında vücutta ciddi fizyopatolojik değişiklikler ve stres yanıt görülebilirken minör cerrahilerde bu etkiler çok daha az olmakta veya hiç gözlenememektedir.

2.10.1. Kardiyovasküler Sistem

Ağrının yarattığı sempatik aktivite artışı sonucu taşikardi, sistemik vasküler dirençte artış, kan basıncında artış ve ayrıca kardiyak oksijen tüketiminde artış görülür. Artmış miyokardiyal oksijen tüketimi nedeniyle özellikle koroner arter hastalığı olan kişilerde myokardial enfarktüs riskinde artma görülebilir (41, 42). Aynı zamanda artmış sempatik aktivite alt ekstremitelerde kan akımında azalmaya yol açarak derin ven trombozu (DVT) riskini artırabilir.

2.10.2. Solunum Sistemi

Postoperatif solunum sistemi fonksiyonları azalır. Özellikle abdominal ve torakal cerrahi sonrasında operasyon bölgesinin toraksa yakınlığıyla da bağlantılı olarak daha sık görülür. Post-operatif hastalarda tidal volüm, fonksiyonel kapasite, fonksiyonel rezidüel kapasite, FEV1 ve alveolar ventilasyonda azalma meydana gelir. Post-operatif ağrı ile vücutta oksijen tüketimi artarken karbondioksit üretimi artar. Bu, solunum sisteminin iş yükünü artırır. Buna rağmen ağrı nedeniyle toraks duvarında kas spazmı gelişir, derin nefes alınamaz ve hasta efektif öksüremez (43). Tüm bu etkiler, sekresyonların temizlenememesine, atelektazi oluşumuna, hipoksemiye ve intrapulmoner şantın artmasına neden olur. Pulmoner komplikasyonlar post-op mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicilerinden biridir ve giderilmeleri için etkili güçlü analjezikler ve bazen de invazif analjezi yöntemlerine ihtiyaç vardır (44).

2.10.3. Gastrointestinal Sistem

Sempatik aktivite artışı sonucu oluşan sfinkter tonusu artışı, düz kasların gevşemesi ve intestinal sekresyonların artışı ve barsak hareketlerinde azalma ile staz ve dilatasyona yol açabilir. Postoperatif ileus, bulantı ve kusma gelişebilir (45, 46). Ayrıca abdomende gelişecek olası bir distansiyon solunum fonksiyonlarını da negatif olarak etkileyecektir (47).

2.10.4. Endokrin Sistem

Cerrahi sonrası doku hasarı ve ağrıya hormonal yanıt, katekolaminler, kortizol ve glukagon gibi katabolik hormonları artırırken, insülin ve testosteron

gibi anabolik hormonları azaltır. Hastalarda negatif azot dengesi, karbonhidrat intoleransı ve artmış lipolizis ortaya çıkar. Kortizoldeki artış, renin, aldosteron, anjiotensin ve antidiüretik hormondaki artışla birlikte sodyum retansiyonu, su retansiyonu ve ekstrasellüler aralıkta sekonder genişlemeye neden olur (48).

2.10.5. İmmün Sistem

Cerrahi stres ve ağrı postoperatif immünsupresyona yol açar. Stres yanıtın retiküloendotelial sistemi deprese ettiği bildirilmiştir (48). Ağrı nedeniyle oluşan değişiklikler nedeniyle hiperglisemi gelişir ve bu da hem immün sistem baskılanmasına, hem de yara iyileşmesinde gecikmeye neden olabilir (49). Major cerrahi sonrası T-Lenfositlerin sitokin sekresyonlarının azaldığı gösterilmiş olup, bu özellikle intrasellüler patojenlerle olan enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir (50). Cerrahi sonrası salgılanan PGE2 ve TGFβ'nın immünsüpresif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Post-operatif vakalarda makrofaj aktivasyonunun azaldığı, nötrofillerin kemotaksis, fagositoz ve lizozomal enzimlerindeki bozulmaya sekonder hastaların enfeksiyona daha açık hale geldikleri de bilinmektedir (51).

2.11. Postoperatif Kronik Ağrı

Postoperatif kronik ağrı günümüzde cerrahi sonrası 3 aydan uzun süren ağrı olarak tanımlanmıştır. Postoperatif kronik ağrı bir dışlama tanısıdır; ancak altta yatabilecek tüm diğer nedenler dışlandıktan sonra konulabilir. Cerrahiye bağlı olarak kronik post-operatif ağrı çoğu zaman nöropatik vasıflıdır ve %6 ile %54 arasında, ortalama %30 civarında görüldüğü söylenebilir (52). Bu tip nöropatik vasıflı ağrı çoğu zaman nosiseptif vasıflı olandan daha ciddidir ve hastaların hayat kalitelerini daha kötü yönde etkilemektedir (53). 5000'in üzerinde hasta ile yapılan bir çalışma en sık rastlanan ağrının dejeneratif hastalığa sekonder ağrı (%32.4) iken, ikinci en sık kronik ağrı nedeninin kronik persistan post-operatif ağrı olduğunu ortaya koymuştur (54). Diğer çalışmalarda da benzer olarak sezeryan ve inguinal herni onarımlarında %5 kadar düşük oranda kronikleşen ağrı görülürken; major torakal cerrahilerde %65, amputasyonlarda ise %85'lere varabilen kronik persistan postoperatif ağrıdan bahsedilmiştir (55). Bu rakamlardan da görülebileceği üzere ağrının kronikleşmesi özellikle major cerrahi

sonrası göreceli sık rastlanılan bir durumdur. Bu nedenle akut ağrının doğru tedavisi çok büyük bir önem taşımaktadır.

2.12. Total Diz Artroplastisi

Total diz artroplastisi veya protezi (TDP), diz eklemine ağırlık taşıyan düzlemlerinin değiştirilmesi ile hastanın kronik ağrısının ve hareket kısıtlılığının ortadan kaldırılmasına yönelik bir operasyondur. Genellikle osteoartrit, romatoid artrit ve psöriatik artrit gibi hastalıkların sonucunda yapılmaktadır. Bu operasyonda femur, tibia ve patellaya osteotomiler yapılarak yerlerine implant protezler yerleştirilmektedir. TDP operasyonu çoğu zaman “aşırı derecede” postoperatif ağrıya neden olmaktadır (56, 57).

2.13. Total Diz Protezi Sonrası Analjezi Yöntemleri

TDP operasyonu sonrası efektif rehabilitasyon artrofibroz olmaması, quadriceps güçsüzlüğüyle karşılaşılması ve hastanın günlük yaşamına geri dönebilmesi açısından çok önemli bir yer tutar. Ağrı, tek başına kendi de çeşitli komplikasyonlara yol açarken aynı zamanda ağrı nedeniyle hastaların mobilizasyonları gecikebilir, rehabilitasyon süreleri uzayabilir. Bu nedenlerden dolayı TDP operasyonu sonrasında etkin analjezi en az operasyonun kendisi kadar önemli bir yer tutmaktadır.

2.14. Preemptif Analjezi

Ağrının oluşuktan sonra değil, daha oluşmadan analjeziklerin uygulanması preemptif analjezi adını alır. Bu şekilde bir analjezik yaklaşımın hastanın ileri dönemdeki ağrısını ve analjezik tüketimini belirgin oranda düşürdüğü düşünülmektedir. Radikal prostatektomi hastalarında preemptif analjezi modalitesini araştıran bir çalışmada çalışma grubunun daha az postoperatif ağrı hissettiği ve post-op 9. haftada kontrol grubuna göre daha aktif oldukları görülmüştür (57). Aynı zamanda yapılan bazı çalışmalarda aynı analjezik yaklaşımın preoperatif olarak başlatılmasının daha iyi sonuçlar verdiği

gösterilmiştir (58). Diğer bir çalışmada da preemptif multimodal analjezik terapinin kontrol grubuna göre özellikle erken post-operatif dönemde daha iyi analjezik sonuçlar ve daha az opioid tüketimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (59). Preemptif analjezi özellikle santral ve periferel sentisizasyonu engelleyerek ve hiperaljeziyi engelleyerek postoperatif dönemde opioid tüketimini ve analjezi kalitesini artırmaktadır. Ağrı oluşumunda rol oynayan farklı ve birbirini tamamlayan birden fazla mekanizma olduğu düşünüldüğünde multimodal olarak birden fazla yoldan analjezik tedavi verilmesi akılcı olacaktır.

2.15. Sistemik Analjezikler

2.15.1. NSAIİ'lar ve Siklooksijenaz-2 (COX-2) İnhibitörleri

Non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAIİ)'lar selektif veya non-selektif olarak COX enzimini inhibisyon yoluyla analjezi sağlarlar. Prostaglandinler kendi başlarına nosiseptif olsalar da, bölgedeki nosiseptörleri de sentisize ederler. Prostaglandinlerin ayrıca dorsal kök ganglionunda eksitator nöronlarda potensiasyon yaptığı, primer afferent nöronların üzerine olan glisinerjik inhibisyonu azalttığı da gösterilmiştir (63, 64). COX inhibisyonu sayesinde prostaglandinlerin sentezi azalır ki bu da insizyon yerinde ödem, ağrı ve ateşin engellenmesini sağlar. Opioid analjezikler kadar güçlü olmasalar da inflamasyonu azaltmaları ve kullanılan opioidlerin miktarını azaltıcı etkileri nedeniyle değerli ilaçlardır. Ancak NSAIİ'ler COX-2'nin yanında COX-1'i de inhibe eder. COX-1 vücutta birçok dokuda eksprese edilen, renal homeostaz, agregasyon ve mide mukozasında önemli görevleri olan izoformdur (60). Selektif COX-2 inhibitörleri ile yapısal olan COX-1 izoenziminin inhibisyonundan kaçınılabilir. Her ne kadar selektif COX-2 inhibitörleri ile kardiyak risklerin arttığı belirlenmişse de, selekoksib ile günlük 400 mg'a kadar artmış advers kardiyak olay bildirilmemiştir (61). Yine 8 randomize kontrollü çalışmadan toplam 571 TDP hastasının değerlendirildiği bir meta analizde, perioperatif COX-2 inhibitörü kullanılan hastalarda daha düşük VAS skoru, daha az opioid tüketimi, post-op 3. güne kadar daha az opioid ilişkili yan etkiler ve daha yüksek eklem açıklığı bulunmuştur (62).

2.15.2. Asetaminofen

Asetaminofen etki mekanizması kesin olarak açıklanamamış bir antipiretik ve analjezik ajandır. Birkaç santral yolağa etki ederek çalıştığı düşünülmektedir. Kannabinoid reseptör agonisti, COX-2 antagonisti ve bir santral antinosiseptör üzerinden etki ettiği düşünülmektedir (65). Ayrıca serotonin, opioid, eikozanoid ve NO (nitrik oksit) üzerinden predominant olarak santral etki gösterdiğini öne süren çalışmalar da vardır (66). Çalışma prensibi ne olursa olsun, maksimum dozunda yaklaşık 10 mg morfin ile benzer analjezik etki göstermesi, NSAII'lere oranla düşük yan etki profili, opioid azaltıcı etkisi ve ulaşım kolaylığıyla günümüzde perioperatif ve postoperatif dönemde en sık kullanılan analjeziktir. Günlük 3-4 gr dozaja kadar hepatotoksik etkileri çok nadirdir. Oral alımı tolere edemeyecek hastalar için IV formülasyonu da mevcuttur. Asetaminofen günümüzde neredeyse tüm multimodal analjezi rejimlerinde temel analjezik olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.15.3. Tramadol

Orta - ciddi ağrıda kullanılan sentetik bir opioid analjeziktir. μ -opioid agonizminin yanı sıra serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) özelliği de vardır. Epilepsi eşiğini düşürebilir ve serotonin sendromuna yol açabilir. Karaciğerde metabolize olur ve metaboliti olan O-desmetiltramadol ana bileşikten yaklaşık 700 kat daha potent olarak μ -opioid reseptörüne bağlanır ve asıl terapötik etkileri bu metabolit gösterir (67). CYP2D6 izoenzim eksikliği olanlarda tramadol kullanılması karaciğerde metabolizması çok yavaş olacağından etkisiz olabilir. Tramadol diğer opioidlere göre daha az solunumsal ve GIS semptomu ile birliktedir, ancak ciddi ağrıda tek başına yeterlilik gösteremeyebilir (68). Biyoesitlik olarak yaklaşık olarak morfinin 10'da biri gücündedir.

2.15.4. Opioid Analjezikler

Opioid analjezikler periferik ve santral opioid reseptörlerinde agonistik etki gösterirler. Tüm opioid reseptörleri inhibitör G proteinlerine (G_i) kenetlidir ve adenilat siklazı inhibe ederler. Aynı zamanda iyon kanallarını da etkilerler ve K^+ 'un hücre dışına akımını arttırıp (hiperpolarizasyon), Ca^{2+} 'un hücre içine girişini

azaltırlar. Doku bazında opioidler nosiseptörleri hiperpolarize ederek transdüksiyonu engellerler (69). Dorsal kök bazında ise hem 1. hem 2. sıra nöronlara etki ederek nöronlarda hiperpolarizasyona ve nörotransmitter salınımında inhibisyona yol açarlar (69). Ayrıca desendan antinosiseptif yolda GABA aracılı nöronları inhibe ederek antinosiseptif yolları kolaylaştırır. Postoperatif dönemde en sık kullanılan opioidler morfin, fentanil ve hidrokodeon. Meperidin, özellikle metaboliti olan normeperidin konvülsan etki göstermesi ve bu metabolitin yaşlı veya karaciğer yetmezliği olan kişilerde atılımından daha hızlı birikebilmesi nedeniyle özellikli durumlar haricinde tercih edilmemektedir (70). Morfin kullanımına bağlı, histamin deşarjı ile hastalarda flaşing, taşikardi, hipotansiyon, kaşınma ve bronkospazm görülebilir. Tüm opioidlerin kaşıntı, bulantı/kusma, solunum depresyonu, letarji, konstipasyon, üriner retansiyon gibi yan etkileri vardır. Aynı zamanda uzun süreli kullanımları opioidlere tolerans ve bağımlılık gelişmesine yol açabilmektedir.

2.15.5. NMDA Antagonistleri

NMDA antagonistleri potent analjezik özellikler gösterirler. Ketamin, dekstrometorfan, magnezyum ve metadon gibi birçok NMDA antagonisti olmasına karşın, post-operatif ağrıda günümüzde primer olarak kullanılabilen ketamindir. Ketamin ile yapılan çalışmalarda, multimodal analjezi yönünden ketaminin opioid kullanımını belirgin olarak azalttığı görülmüştür (71, 72). Ketamin sub-anestezik dozlarda verildiğinde (0.15-1 mg/kg) santral sensisizasyonu modüle eder ve opioidlerin etkilerini kolaylaştırır (73). Aynı zamanda ketaminin yüksek doz opioid analjezik almakta olan hastalarda ortaya çıkan opioid ilişkili hiperaljeziyi engellediğine dair de kanıtlar mevcuttur (74). Yine de yakın zamanda Amerika'da yapılan bir çalışmada doktorların henüz NMDA antagonistlerini analjezi protokollerinde yaklaşık %1 oranında kullandığını göstermektedir (75).

2.15.6. Gabapentinoidler

Gabapentinoidler asıl olarak antikonvülsif olarak ortaya çıksalar da daha sonra nöropatik ağrıdaki etkinlikleri anlaşılmıştır. Günümüzde post-herpetik

nevralji, diyabetik nöropati ve nöropatik ağrıda sıkça kullanılmaktadırlar. Temel olarak nöronlarda presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanalının $\alpha 2\delta$ subüniti üzerine antagonizma göstererek etki ederler. GABA analogları olmalarına karşın GABA reseptörü üzerine klinik olarak anlamlı bir etki göstermezler. İmagabalin, atagabalin gibi farklı ve yeni geliştirilen gabapentinoidler olmasına rağmen, 2019 itibarıyla ilaç olarak kullanımına onay verilenler sadece pregabalin, mirogabalin ve gabapentin'dir. Çok az metabolizmaya uğrarlar ve tamamı renal olarak atılır. 240 TDP hastasıyla yapılan bir çalışmada, preoperatif 300 mg pregabalin verilen hastalarda kronik nöropatik ağrı oluşma insidansında düşüş, daha düşük opioid tüketimi ve 30. günde diz fleksiyonunda daha iyi eklem açıklığı elde edildiği gösterilmiştir (76). Farklı bir çalışmada da gabapentinin opioid azaltıcı etkisi gösterilmiştir (77).

2.16. Spinal Anestezi ve Analjezi

Spinal anestezinin kullanımı ile genel anesteziğin kullanımı ile karşılaştırılabilen birçok yan etkiden korunmak mümkündür. Özellikle sistemik anesteziğin verilmesi sonrası oluşan bulantı/kusma, deliryumdan kaçınılması ve genel anesteziğin azalmış peroperatif doku oksijen perfüzyonu ile ilişkili bulunması nedeniyle günümüzde nöraksiyel teknikler TDP ve total kalça protezi (TKP) için altın standart olarak görülmektedir (78). Yapılan bir çalışmada spinal anestezinin genel anestezi ile karşılaştırıldığında daha az yara yeri enfeksiyonu, daha az hastane yatışı, daha az kan transfüzyonu ve daha kısa operasyon süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (79). Sistemik opioidler ile karşılaştırıldığında spinal anestezi ve analjezinin daha etkin bir ağrı kontrolü sunduğu aşikardır.

2.17. Epidural Anestezi ve Analjezi

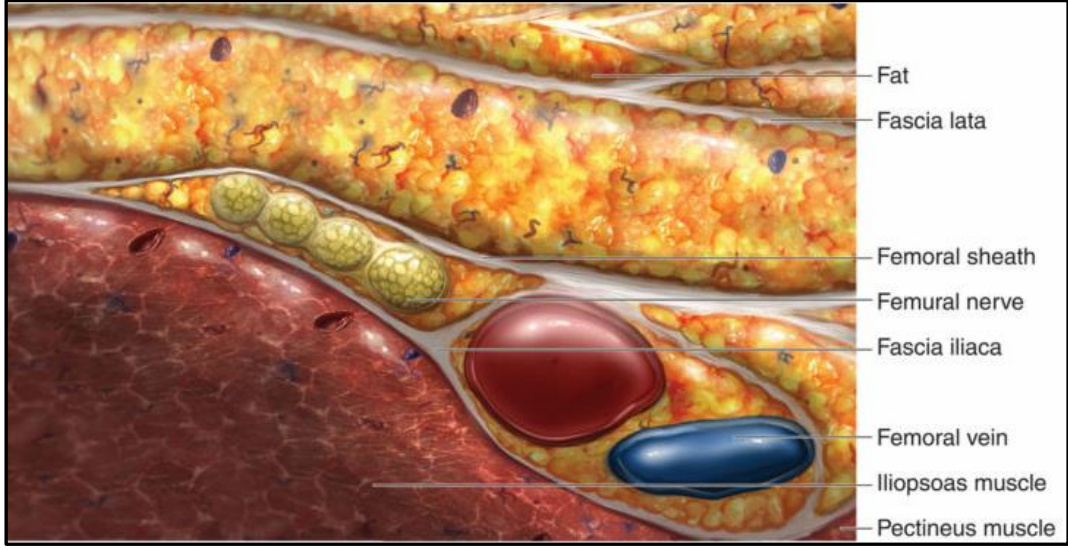
Epidural anestezi ve analjezide epidural aralığa bir kateter yerleştirilmesi ve buradan lokal anestezi, opioid ve diğer bazı adjuvan ajanların enjekte edilmesi sonucu analjezi ve anestezi sağlanması amaçlanır. TDP için epidural analjezi standart post-operatif analjezi rutini içerisinde yer alır. Sistemik opioid analjeziklerle kıyaslandığında epidural analjezinin daha iyi analjezi sağlamanın

yanında, epidural analjezi-anestezi sayesinde opioid analjezikler ile karşılaşılan kaşınma, kusma, baş dönmesi ve sedasyon gibi yan etkiler de gözlenmez (80). Ancak epidural analjezinin de kendine has motor blok oluşması, çeşitli derecelerde kas güçsüzlüğü oluşması, idrar retansiyonu oluşması gibi istenmeyen etkileri mevcuttur (81, 82). Ancak bunların arasında en istenmeyen etki belki de oluşan motor güçsüzlük nedeniyle hastaların mobilizasyonunun ve rehabilitasyonlarının gecikmesidir (81). Yakın zamanda 251 TDP hastasında yapılan bir meta-analiz lokal infiltrasyon analjezisinin en az epidural analjezi kadar etkin olduğunu göstermiştir (83). Yine 510 TDP hastasının incelendiği bir diğer meta-analizde femoral sinir bloğunun (FSB) epidural ile benzer analjezi sağlarken daha iyi yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir (83). Tüm bu kanıtlar göz önüne alındığında, epidural analjezinin etkin bir ağrı kontrolü sağlamasına rağmen yeni geliştirilen tekniklerin daha iyi yan etki profiline sahip olması nedeniyle rutin kullanımdansa ikincil olarak tercih edilmesi gerektiği söylenebilir.

2.18. Periferik Sinir Blokları

Alt ekstremitte artroplastilerinde ve özellikle TDP operasyonunda tek doz veya kateter ile sürekli sinir blokajı son yıllarda rutin postoperatif analjezi amaçlı olarak kullanılan tekniklerdir. Periferik sinir blokları sayesinde post-operatif etkin analjezi sağlanırken hastaların opioid tüketimleri belirgin oranda azaltılabilir. Aynı zamanda bu bloklar sayesinde erken mobilizasyon ve daha kısa hastane yatış süresi mümkün olabilmektedir.

Diz eklemi femoral sinir, siyatik sinir, obturator sinir, lateral kutanöz femoris siniri ve safen sinir tarafından innerve edilmektedir. Bunlar arasından özellikle femoral sinir analjezi sağlanması açısından en önemli olan sinirdir. Bu nedenle FSB birçok otör tarafından TDP operasyonu sonrasında analjezi açısından altın standart olarak kabul edilmeye başlanmıştır (78). FSB, opioid tüketimini azaltmasının yanında erken rehabilitasyona izin vermesi, bulantı kusmayı azaltması nedeniyle etkili ve düşük yan etki profiline sahip bir analjezik tekniktir (85, 86).



Şekil 2.3. İnguinal ligament altında femoral sinirin transvers kesitte anatomisi

Ancak FSB'nin de kendine has komplikasyonları mevcuttur. Bu teknik uygulanması sırasında sinirin kendisi veya beraber seyreden arter/ven yaralanması oluşabilir. Özellikle kateter yerleştirilmesi sonrasında enfeksiyonlar görülebilir. Kuadriseps güçsüzlüğü yaratması nedeniyle ekstansiyon gücünü azaltabilir, mobilizasyon süresini arttırabilir ve mobilize hastada düşme riskini arttırabilir (87, 88).

Diğer bir periferik sinir bloğu olan addüktör kanal bloğu (AKB) dizin majör sensörinöral siniri olan safen siniri bloke ederken kuadrisepse giden motor sinirleri etkilememesi nedeniyle tercih edilebilir. Bu sayede FSB'na benzer analjezi sağlarken, motor blok yapmaması nedeniyle özellikle son yıllarda klinisyenler arasında popüleritesi giderek artmaktadır (89, 90). Ancak yine de AKB'nin kesin üstünlüğünü göstermek için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

2.19. Lokal İnfiltrasyon Analjezisi (İntra/Periartiküler Enjeksiyon)

Lokal infiltrasyon analjezisi (LIA) düşük risk, düşük komplikasyon riski, etkin analjezi ve azalmış sistemik lokal anestetik toksisitesi nedeniyle son yıllarda ciddi olarak popülerlik kazanmıştır. İlk olarak 2008 yılında Avustralya'da 325 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tariflenmiş, analjetik etkinliği ve uygun yan

etki profili gösterilmiştir (91). 2008 yılından bu yana da üzerine birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda da LIA'nın etkinliği kanıtlanmıştır.

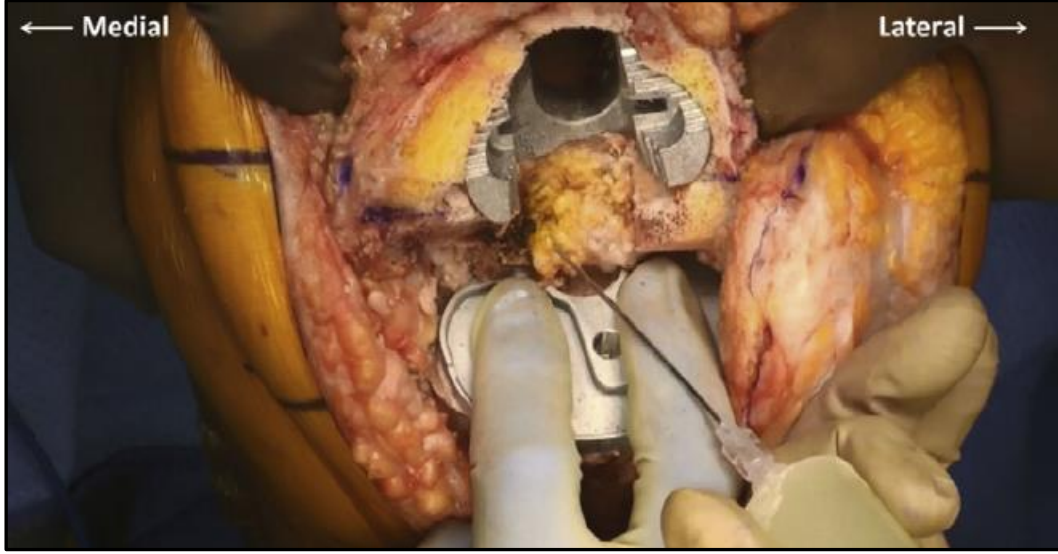
TDP için kullanıldığında sıklıkla protezin yerleştirilmesinden hemen önce posterior kapsül distal femurun üzerinden sinoviuma medial ve lateral olarak, suprapatellar poşa, medial ve lateral retinakulum ve subkutan dokuya çoğunlukla lokal anestezi enjekte edilir (92). Cerrahtan cerraha enjekte edilen “kokteyl” değişse de, sıklıkla bir lokal anestezi ve buna eklenmiş birden çok adjuvan ajanlar şeklindedir. Yapılan çalışmalarda birçok farklı kokteyl kullanıldığında bile genel olarak hepsinin yeterli analjezi sağlayıp, istenilen yan etki profilini de sağladığı gösterilmiştir (95-97).

Tablo 2.1. Lokal infiltrasyon analjezisi

Yıl	Çalışmacı	Komponentler
2017	Wall ve ark	150 mg %0.25 levobupivakain hidroklorür, 10 mg morfin sülfat, 30 mg ketorolak trometamol, ve 0.25 mg adrenalin, salin ile toplam 50 ml volüm olacak şekilde dilüe edilerek.
2018	Tong QJ ve ark	150 mg ropivakain, 30 mg ketorolak, 10 mg morfin, ve 200 mcg adrenalin toplam 75mg volüm içinde.
2018	Mont MA ve ark	266 mg/20 mL lipozomal bupivakain, bupivakain HCl %0.5 ile karışık şekilde, 20 mL 120ml total volüme salin ile tamamlanmış şekilde.
2019	McCarthy D ve ark	2 mg/kg levobupivakain ve 0.5 mg adrenalin total 100ml ye salin ile dilüe edilmiş şekilde.
2019	Koniuch KL ve ark	30 mg ketorolak, 80 µg klonidin, 0.5 mg epinefrin ve ağırlığa bağlı olarak ropivakain(80 kg ve üstü hastalar için 270 mg)

LIA için sıklıkla kullanılan farklı enjeksiyon karışımları (78 numaralı referanstan alıntılanmıştır)

Yine LIA ile kombine epidural/femoral bloğun karşılaştırıldığı bir çalışmada LIA yapılan hastaların diğer analjezi yöntemlerine göre ambulasyon zamanı, hastaneden çıkış kriterlerini gerçekleştirme süresi ve ağrı skorları açısından bir fark bulunamamıştır (98). Tek bir enjeksiyon sonrası analjezik etkinin 8-11 saat arasında devam ettiği gösterilmiştir (93).



Şekil 2.4. TDP sırasında lokal infiltrasyon analjezisi tekniğinin uygulanması (94 nolu referanstan alıntılanmıştır)

2.20. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Hasta kontrollü analjezi, hastanın klinisyen tarafından belirlenen protokol çerçevesinde kendi kendine ağrısı olduğu zaman analjezi uygulayabilmesini sağlayan sık kullanılan bir yöntemdir. HKA akut postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabildiği gibi, kronik ağrı, kanser ağrısı, yoğun bakım hastalarında ağrı tedavisi ve hasta kontrollü sedoanaljezi gibi durumlar için de kullanılabilmektedir.

HKA'nin birden çok modu vardır. Aşağıda bunların arasında temel olan bazı değişkenler tanımlanmıştır:

Yükleme dozu (loading dosage); Etkin plazma konsantrasyonu ve etkin analjezik doza daha hızlı ulaşabilmek için cihazın hasta tarafından kullanılmaya başlamasından önce hekim tarafından uygulanan bir defalık dozdur.

Bolus (demand); Hastanın ağrı hissettiği zaman butona basmasıyla hastaya verilen analjezik dozu.

Kilitli kalma zamanı; Cihazın iki bolus doz arasında tekrar bolus verilmesini engellediği minimum süre.

Bazal infüzyon; Klinisyen tarafından ayarlanıp, boluslar haricinde hastaya düzenli bazal bir analjezik gitmesini sağlayan infüzyondur.

Bir ve dört saatlik limitler; Programlanan süre içerisinde HKA makinesinin verilmesine izin vereceği total doz.

Morfin, hidromorfon ve fentanil HKA için kullanılan en sık ilaçlardır. Burada dikkat edilmesi gereken hidromorfonun morfinden yaklaşık 5-6 kat, fentanilin ise morfinden yaklaşık 80 kat daha potent olması ve doz ayarlaması sırasında aşırı doz gitmesini engellemek için buna dikkat edilmesidir.

Konvansiyonel analjezi ile HKA'nın karşılaştırıldığı bir meta-analizde HKA ile konvansiyonel analjeziye kıyasla belirgin artmış hasta memnuniyeti ve analjezi kalitesi gözlenmiş olsa da, hastanede kalma süresi veya yan etkiler açısından bir fark bulunamamıştır (99).

2.21. Total Diz Replasmanı (Protezi) ve Total Kalça Replasmanı (Protezi) İçin ERAS Protokolü

ERAS protokolü günümüzde tüm cerrahiler için kullanılan, hastanın preoperatif dönemden postoperatif döneme kadar en iyi ve etkili biçimde bakımını içeren protokoldür. 2020 yılında TDP ve TKP hastaları için güncellenmiş bir ERAS protokolü yayınlanmıştır (100). Bu protokole göre klinisyenlere öneriler aşağıdaki gibidir:

2.21.1. Preoperatif Hasta Bilgilendirmesi ve Danışmanlık

Postoperatif sonuçları etkilemese de birçok sistematik review da hastaların bilgilendirilmesi ve preoperatif danışmanlığın preoperatif anksiyeteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu sistematik reviewların baz aldığı çalışmaların heterojenitesi nedeniyle sonuçlarda yanılgılar olabileceği söylenmektedir. Buna rağmen hasta perspektifli kalitatif çalışmalar hasta bilgilendirilmesinin önemini vurgulamakta ve preoperatif bilgilendirmenin muhtemel zarar vermesi öngörülmediğinden, preoperatif hastanın bilgilendirilmesi ve danışmanlık verilmesi önerilmektedir.

2.21.2. Sigara

Mevcut ERAS protokolleri kullanılarak sigara içen hastalardaki uzamış hastane yatışı ve erken postoperatif komplikasyonların azaltıldığı gösterilmiştir. Literatürdeki cerrahi çalışmalara bakıldığında sigaranın 4 hafta önceden kesilmesinin başta yara iyileşmesiyle alakalı olmak üzere toplamda daha az

komplikasyon ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle TDP veya TKP öncesi en az 4 hafta için sigaranın bırakılması önerilmektedir.

2.21.3. Alkol

Büyük retrospektif bir çalışma, alkol suistimali olan hastalarda TDP ve TKP sonrası cerrahi ve medikal komplikasyon oluşma ihtimalinin arttığını ve hastane yatış süresinin uzadığını göstermiştir. Bu nedenle TDP ve TKP öncesi alkolü bırakma programlarının uygulanması önerilmektedir.

2.21.4. Anemi

Preoperatif anemi, artmış transfüzyon riski, uzamış hastane yatışı, artmış enfeksiyon riski morbidite ve tekrarlanan hastane yatışları ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda tekrar hastane yatış oranının %15-%39 arasında olduğu bulunmuştur. Preoperatif demir tedavisi veya eritropoietin tedavisi gibi tedaviler ile eritrosit kurtarma ile toplanmış kanın hastalara re-transfüzyonunun yapılan büyük kohort araştırmaları ve randomize kontrollü çalışmalarda daha az allojenik kan transfüzyonu ile sonuçlandığı görülmüştür. Preoperatif anemi araştırmasının yapıldığı ERAS protokolü uygulayan merkezlerde azalmış eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu, tekrar hastane yatışı, yoğun bakım yatışı, yatış süresi ve maliyet gözlenmiştir. Bu nedenlerden dolayı preoperatif aneminin tanımlanması, araştırılması ve uygun şekilde operasyon öncesi düzeltilmesi önerilmektedir.

2.21.5. Preoperatif Fizyoterapi

Preoperatif fizyoterapinin ağrı ve fonksiyonu postoperatif erken dönemde olumlu etkilediğine dair kanıtlar olsa da bu etki klinik anlamlı kabul edebilmek için çok küçüktür. Aynı zamanda preoperatif fizyoterapinin hastanede yatış süresi veya taburculuk kriterlerine ulaşmaya herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca rastgele hastalarda 1-2 günlük hastane yatışları ve seçilmiş hastalarda gününbirlik TDP ve TKP vakaları preoperatif fizyoterapi olmadan da başarılı şekilde yapılabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı preoperatif rutin fizyoterapi önerilmemektedir.

2.21.6. Preoperatif Açlık

Yeni anestezi guideline'ları operasyondan önceki 2 saate kadar olan berrak sıvı alımlarının gastrik volümü artırmadığı, gastrik pH'ı düşürmediği ve komplikasyon riskini artırmadığını göstermiştir. Bu nedenden dolayı preoperatif 6 saat katı gıda alınmaması, 2 saat önce de berrak sıvı gıda alımının kesilmesi önerilmektedir.

2.21.7. Preoperatif Karbonhidrat Tedavisi

Karbonhidrat yüklemesinin, ortopedik cerrahiler dahil birçok cerrahi sonrası insülin rezistansını azalttığı gösterilmiştir. Meta-analizler major abdominal cerrahiler sonrası daha kısa hastane yatışı bulmuş olsa da, TDP ve TKP için böyle bir avantaj gösterilememiştir. Literatürdeki randomize kontrollü çalışmalar da karşılıklı çelişkiler içindedir. Bu nedenlerden dolayı karbonhidrat yüklemesi perioperatif hasta "iyiliğini" arttırsa da, hastane yatışı, taburculuk kriterlerine ulaşma süresi ve morbidite/mortalite üzerine olumlu etkisi henüz kanıtlanamadığından rutin olarak yapılması önerilmemektedir.

2.21.8. Preanestetik Medikasyon

Sedatif ve anksiyolitik ilaçlar hasta konforunu arttırırken spinal anestezi gibi bazı işlemlerin yapılmasını hem hasta hem de klinisyen için kolaylaştırabilirler. Şu an için preoperatif medikasyonun hasta taburculuk kriterlerine ulaşmayı kısalttığına dair çok minimal veri vardır. Eğer endikasyonu var ise, spinal anestezi gibi prosedürlerin yapılması veya aşırı anksiyöz hastaları rahatlatmak için spesifik nedenlerle kısa etkili sedatifler kullanılabilir ancak rutin kullanımları şu an için önerilememektedir.

2.21.9. Genel Anestezi ve Nöراكsiyel Anestezi

Genel olarak büyük multi merkezli kohort çalışmaları TDP ve TKP için nöراكsiyel anesteziyi önermektedirler. Büyük epidemiyolojik çalışmalar nöراكsiyel anestezinin diğer değişkenlerden bağımsız olarak genel anesteziyle kıyaslandığında daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Yakın zamanda ERAS protokollerinin uygulandığı 2 tek merkezli randomize kontrollü

çalışmada, ERAS protokolü uygulanması durumunda da nöraksiyel anestezinin sahip olduğu kardiyopulmoner ve tromboembolik avantajlarının devam edip etmediği çalışılmıştır. Modern bir genel anestezi ile yüksek doz (3 ml %0.5 bupivakain) nöraksiyel anestezinin karşılaştırıldığı bu çalışmalarda fonksiyonel düzelme, hastane yatış süresi, üriner komplikasyonlar ve mobilizasyon süresi açısından klinik olarak anlamlı fark bulunamamıştır. İki yöntemin postoperatif morbidite ve güvenilirlik açısından farkını ortaya koyacak ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar yapılana kadar nöraksiyel veya genel anestezi açısından bir öneri verilememektedir.

2.21.10. Spinal Opioidler

TDP ve TKP’de spinal anestezi sırasında opioidlerin kullanımı konusuna klinisyenler ciddi ilgi duymaktadır. Spinal opioidlerin ağrı skorlarını düşürdüğü ve post-op analjezik ihtiyacını azalttığı gösterilse de post-operatif kaşıntı, bulantı/kusma ve solunum depresyonu yaptıkları da bir gerçektir. Bu nedenle, potansiyel avantajlarına rağmen yan etki profilinden dolayı rutin olarak kullanımları önerilmemektedir.

2.21.11. Epidural

Lomber epidural genel olarak alt ekstremité cerrahilerinde analjezi için tercih edilirler. Ancak hipotansiyon, motor blok, kaşıntı ve üriner retansiyon gibi potansiyel olarak derlenme sürecini olumsuz etkileyecek yan etkileri de vardır. Sinir hasarı gibi ciddi komplikasyonlar nadir de olsa bir kaygı konusu olarak hala önümüze çıkmaktadır. Günümüzde alternatif analjezi yöntemleri de efektif olarak daha az komplikasyon oranlarıyla uygulanabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı rutin olarak epidural analjezi önerilmemektedir.

2.21.12. İnfiltrasyon Analjezisi ve Bloklar İçin Lokal Anestezik Kullanımı

LIA'nın sinir bloklarına, hiç motor blok yaratmamak gibi bir üstünlüğü mevcuttur. Bu, hem epidural analjezi hem de sinir bloklarının yan etkilerinden kaçınarak güvenli bir erken ambulasyon yapılmasına olanak sağlar.

LIA konusunda potansiyel lokal anestezik toksisitesi ve gecikmiş yara iyileşmesi üzerine kaygılar bildirilmiştir. Ancak literatürdeki raporlar mevcut teknikler kullanıldığında sistemik toksisitenin oluşmadığını göstermiştir. Birkaç vaka serisi de uzun dönem takipler göz önüne alındığında LIA sonrası enfeksiyon oranında anlamlı bir artış olmadığını ortaya koymuştur.

Literatüre bakıldığında TKP için LIA veya yara yeri kateter ile infüzyon tekniğinin kullanılması için çok minimal kanıtlar vardır. Ancak TDP açısından incelendiğinde, meta analizler LIA kullanımını desteklemekte ancak yara yeri kateter ile infüzyon tekniğini desteklememektedir.

Kullanılabilecek birkaç sinir bloğu tekniği vardır. Femoral sinir bloğu (FSB)'nin HKA ve epidurale karşı araştırıldığı çalışmalarda hipotansiyon riskini azalttığı ve opioid kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Ancak femoral sinir bloğunun asıl problemi mobilizasyonu geciktirmesidir. Her ne kadar femoral blok efektif bir analjezik teknik olsa da, kas gücünü negatif etkilediği, mobilizasyonu geciktirdiği ve düşme riskini arttırdığı için hala tartışma konusudur.

Hunter kanal bloğu femoral bloğa göre çalışmalarda daha iyi mobilizasyon ve kuadriseps fonksiyonu sunmaktadır ancak ERAS uygulanan hastalarda sonuçlara olan iyileştirici etkisi gözlenememiştir. Bu bloklara da aynı şekilde siyatik sinir bloğu eklenmesi de yapılan çalışmalarda ek fayda sağlamamıştır.

Bu nedenlerden dolayı sinir blokları rutin olarak önerilmezken TDP için LIA tekniği önerilmekte, ancak TKP için LIA'nın rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.21.13. Postoperatif Bulantı ve Kusma

Postoperatif bulantı ve kusma hastalar için stres yaratıcıdır ve morbiditeyi arttırdığı gibi hastane yatış süresini de uzatabilir. Genel olarak kadın cinsiyet, taşıt tutması öyküsü veya sigara kullanmamak post-operatif bulantı kusma için risk

faktörüdür. Droperidol, ondansetron ve deksametazon gibi birçok birincil sıra ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçların kombinasyonları etkilerini arttırmaktadırlar. Bu nedenle iki veya daha fazla risk faktörü olan hastalara bu ilaçların herhangi uygun ikili kombinasyonunun yapılması önerilmektedir. Daha yüksek riskli hastalara üçlü kombinasyonda yapılabilir. Profilaksiye rağmen kurtarma tedavisi gerekirse henüz kullanılmamış olan klasmandan ilacın eklenmesi önerilmektedir.

2.21.14. Perioperatif Kan Kaybının Engellenmesi - Traneksamik Asit

TDP ve TKP çoğu zaman ciddi kan kayıplarıyla birlikte dir. Bu kayıplar geleneksel olarak ES replasmanı ile yerine konur. Fakat transfüzyonun da transfüzyon reaksiyonu, renal bozulma, enfeksiyon transmisyonu ve ölüme varan çok ciddi komplikasyonları olabilmektedir. Aynı zamanda eski çalışmalarda da hastane yatışını uzattığı ve sağlık giderlerini arttırdığı gösterilmiştir. Lokal ve sistemik traneksamik asitin kullanılması kan kaybını azaltarak transfüzyon ihtiyacını azaltabilir. Artmış venöz tromboembolik olay riski korkularına rağmen yapılan çalışmalar traneksamik asiti hem etkili hem de güvenilir bulmuşlardır ve yapılan randomize kontrollü çalışmalar da traneksamik asitin hem lokal hem de sistemik kullanımını desteklemektedirler. Bu nedenlerden dolayı traneksamik asitin kullanımı sistemik veya lokal infiltrasyon olarak önerilmektedir.

2.21.15. Multimodal Analjezi

2.21.15.1. Parasetamol

Parasetamol ERAS protokolleri çerçevesinde perioperatif olarak sıklıkla reçete edilmektedir. Parasetamol TDP ve TKP operasyonu geçiren hastalarda 24 saatlik bir periyotta hem morfin kullanım miktarını, hem de ağrı miktarını azaltmaktadır. Parasetamolun aynı zamanda post-operatif bakım odasına alınırken veya preoperatif profilaktik olarak verildiğinde bulantı kusmayı azalttığı ve ağrı skorlarını azalttığı da gösterilmiştir, ancak post-operatif opioid kullanımını azalttığı bulunamamıştır. Parasetamol etkin analjezi sağlamakta, istenilen bir yan etki profiline sahip olmakta ve neredeyse tüm multimodal analjezi tekniklerinin temelinde yatmaktadır. Bu nedenlerden dolayı parasetamolun rutin kullanımı önerilmektedir.

2.21.15.2. Non Steroid Antienflamatuvar İlaçlar

Çalışmalar NSAII'ların ağrıyı azalttığı ve opioid tüketimini azalttığını göstermiştir. NSAII'lar tüm örnek ERAS protokollerinin temel bileşenlerinden biridir ve ağrıyı azaltmakla birlikte yapılan bir randomize kontrolü çalışmada kan kaybını arttırmadığı gösterilmiştir. Ancak gastroduodenal ülser geçmişi, kardiyovasküler morbidite, aspirin duyarlı astım, renal ve hepatik fonksiyonlar hasta bazlı düşünülerek hastaya özel karar verilmelidir. Yan etki profili nedeniyle iyi hasta seçimi ve uygun miktarda kullanımı önemlidir. Ayrıca postoperatif NSAII'ların prostetik gevşeme yaptığı kanıtlanamamış bir korkudan ibarettir. Ek olarak renal bozukluğu olan hastalarda NSAII'ların olabildiğince az kullanılmasına özen gösterilmelidir. Bu nedenlerden dolayı NSAII'ların kontrendikasyon olmayan hastalarda rutin kullanımı önerilmektedir.

2.21.15.3. Gabapentinoidler

Postoperatif gabapentinoidlerin, TDP ve TKP sonrası opioid kullanımını azaltıp bulantı/kusmayı azaltabileceği, uyku kalitesini arttırabileceği birkaç meta analizde gösterilmiştir. Ancak şu an ki çalışmalar gabapentinoidlerin ağrıyı azalttığı konusunda yeterli kanıt sunamamaktadır. Bu nedenle şu an için gabapentinoidlerin rutin kullanımı önerilmemektedir ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.21.15.4. Opioid Kullanımı

ERAS protokolleri, opioid kullanımını minimize edip alternatif analjezi formlarını kullanmanın üzerinde durmaktadır. Yine de gerek olduğunda rutin kullanımları örnek ERAS protokollerinin uygulandığı kurumlarda rapor edilmektedir. Post-operatif ağrıyı azaltmada opioidlerin etkinliği belirgin olarak gösterilmiştir. Ancak yan etki profili ve bağımlılık potansiyeli hala endişe konusudur.

Günümüzde postoperatif dönemde opioid analjezikler ihtiyaç anında kullanılan ilaçlardır. Periferik analjezik tekniklerden NSAII'lara uygun bir geçişin sağlanması amacıyla kullanılabilirler. Kontrollü salımlı oksikodonun kullanıldığı çalışmalar, hem etkin analjezinin sağlandığını hem de HKA

protokollerine göre daha kısa hastane yatışı ve daha iyi yan etki profili olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda HKA aletinden bağımsız şekilde hastaların daha rahat hareket edebildiği, mobilize olduğu ve taburculuk kriterlerine ulaşabildiği gözlenmiştir. Bu nedenle HKA pompalarının kullanımı minimize edilirken endikasyonu varsa oksikodon gibi opioidlerin kullanımı multimodal analjezi çerçevesinde önerilmektedir.

2.21.16. Normoterminin Sağlanması ve Devam Ettirilmesi

NICE 2016 guideline'ında tüm hastaların önceden ısıtılması ve operasyon boyunca aktif ısıtılmalarının devam ettirilmesini önermektedir. Birçok seri TDP ve TKP hastalarında normoterminin sağlanmasının anestezi bakımının hedeflerinden biri olarak önermiştir. Hastanın ısıtılması için birçok farklı yöntem önerilmiştir ve bu yöntemlerden sadece hava yollu ısıtmalar gösterilmiş artan enfeksiyon riski nedeniyle önerilmemektedir. Ayrıca aktif ısıtmanın başlamasından önce hastanın maruz kaldığı hava sıcaklığının minimum 21°C olması önerilmektedir.

2.21.17. Antimikrobiyal Profilaksi

TDP ve TKP sonrası gelişen enfeksiyonlar tedavi zor olmakla birlikte, an itibariyle kesin olarak yayınlanmış tedavi algoritmaları yoktur. Yakın zamanda yayınlanan bir uzlaşma (consensus) çalışması kullanılacak antimikrobiyallerin tipi, dozajı, zamanlaması ve tekrar sayısı hakkında detaylı bilgi vermektedir. Yakın zamanda artroplastiler üzerine yapılan bir meta-analizde antibiyotik profilaksisinin absolut enfeksiyon riskini %8, rölatif riski ise %81 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Artroplastilerde antibiyotikli sement kullanılması enfeksiyon riskini azaltabilir. Kanıtlar TKP'de TDP'ye göre daha güçlüdür. Yakın zamandaki bir sistematik gözden geçirme çalışması ve meta-analiz, konu hakkında iyi tasarlanmış yeterince çalışma olmadığını ve gösterilen pozitif etkinin rutin kullanımı önermeye yetmeyeceğinden bahsetmektedir. Bu nedenle hastaların kurum protokolleriyle uyumlu olarak profilaktik antimikrobiyal alması önerilmekte ancak antibiyotikli sementin rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.21.18. Antitrombotik Profilaksi Tedavisi

TDP ve TKP derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner tromboembolizm (PTE) ile ilişkili olabilir ki bunlar da post trombotik sendroma (PTS) ve ölüme yol açabilir. Amerikan göğüs klinisyenleri derneği TDP veya TKP olacak hastalar için en az 10-14 günlük tromboprofilaksi önermektedirler. Karşılaştırma olarak NICE erken mobilizasyon ve TDP için, 14 TKP için 28 günlük kemoprofilaksi önermektedir. Ancak bu öneriler genel olarak konvansiyonel bakımın uygulandığı eski çalışmalar dikkate alınarak yapılmıştır.

Danimarkalı geniş gözlemsel çalışmalarda yeni ERAS protokollerinin uygulanması sonucu trombotik olayların tarihi sayılara göre belirgin derecede daha az olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar Danimarka'da rutin profilaksinin yerini selektif tedaviye bırakmasına neden olmuştur. Yakın zamanda 17582 hasta ile yapılan geniş gözlemsel bir çalışmada, hastanede 5 gün veya daha az duran hastalar için sadece hastanede yapılan profilaksinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada da 5 günden uzun süre yatan, seçilmiş veya risk faktörüne sahip hastalar için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenmiştir. Bu nedenle hastalar yapılabilen en erken zamanda mobilize edilmeli ve tromboprofilaksi kurum protokolleri çerçevesinde verilmelidir.

2.21.19. Perioperatif Cerrahi Faktörler

2.21.19.1. Cerrahi Teknik

Spesifik cerrahi teknik ve yöntemlerin kullanılmasının taburcu kriterlerine ulaşmayı hızlandığını gösteren birçok kanıt vardır. An itibarıyla çalışmalar birbiriyle çelişmektedir ve bir tekniğin diğerine üstünlüğünü kesin olarak kanıtlayan veriler elde edilememiştir. ERAS protokollerinin uygulandığı geniş bir kohort serisinde, gününbirlik TDP hastalarında standart bir protez ve medial parapatellar yaklaşım kullanılırken gününbirlik TKP hastalarında standart bir protez ve standart posterolateral yaklaşım kullanılmıştır. Ancak örneğin başka vaka serilerinde anterior yaklaşımla gününbirlik TKP nin başarıyla gerçekleştirilebildiğini gösteren çalışmalar varken diğer bazı çalışmalarda da posterior yaklaşımın komplikasyon oranının daha düşük olduğu bulunmuştur. Yetersiz kanıt nedeniyle modern ERAS protokolleri çerçevesinde hasta tedavisi

yapıldığında herhangi bir tekniğin diğerine üstünlüğünü şu an için söylemek zordur. Bu nedenle herhangi bir spesifik teknik veya yaklaşım önerilememektedir.

2.21.19.2. TDP İçin Turnike Kullanımı

TDP sırasında turnike kullanımı rölatif olarak yaygındır ancak çalışmalar turnike kullanımının toplam kan kaybını değiştirmedığını göstermektedir. Ayrıca turnike kullanımının ödeme yol açtığı ve erken dönem fonksiyonel derlenmeyi kötü etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir. Dahası çalışmalar turnike kullanımı ile artmış tromboz riski ve gecikmiş yara iyileşmesi olduğunu gösterirken sementin yerine daha iyi oturduğunu gösteren hiçbir veri yoktur. ERAS protokolleri kullanıldığında diz ekstansiyon gücünün korunduğunu gösteren hiçbir veri yoktur. Bu nedenlerden dolayı rutin turnike kullanımı önerilmemektedir.

2.21.19.3. Drenaj

Drenajın normal kullanım endikasyonları olan hematoma engelleme, enfeksiyonu engelleme ve yara kapanmasını iyileştirme gibi konularda TDP ve TKP operasyonlarında hiçbir fark bulunamamıştır. Hatta dahası, kullanımlarının kan kaybını artırdığı ve transfüzyon miktarını arttırdığını gösteren veriler mevcuttur. Bu nedenlerden dolayı drenajların rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.21.20. Perioperatif Sıvı Kullanımı

Perioperatif bakımdaki yakın zamandaki gelişmeler hastaların oral alımı durdurduğu süreleri kısaltmıştır. Bu özellikle majör abdominal operasyonlar sonrasında gastrointestinal sistem fonksiyonlarının geri dönmesini hızlandırmıştır. Bu nedenlerden dolayı abdominal cerrahiler için sıvı balansını sağlamak çok önemlidir. Ancak kısaltmış oral-stop zamanı, düşük intraoperatif sıvı ve kan kaybı ve postoperatif erken oral alıma devam düşünüldüğünde alt ekstremitte artroplastiler için “efektif sıvı yönetimi” gereksiz bir tanım olmaktadır. ERAS protokollerinin kullanıldığı ortopedik hastalarda sıvı yönetiminde sadece tek bir çalışma vardır ve bu çalışmada da liberal sıvı yönetiminin hiperkoagülabilité ve daha az bulantı/kusma ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

TDP ve TKP’de hedefe yönelik sıvı tedavisinin araştırıldığı çok az sayıda çalışma vardır. Yapılan çalışmalarda akut böbrek hasarının neredeyse tamamen altta yatan böbrek hastalığı olan hastalarda ortaya çıktığı görülmüştür.

An itibariyle hastaların introp sıvı tedavileri klinisyen tarafından mantıklı görülecek şekilde yapılmalı ve postoperatif sıvı tedavisi yerine erken oral alımın açılması tercih edilmelidir.

2.21.21. Üriner Kateter Kullanımı

Üriner kateterler uzun cerrahi prosedürlerde idrar çıkışını monitörize etmek ve sıvı yönetimine kılavuzluk etmesi açısından kullanılmıştır. Bir çalışma operasyon sırasında hiç kateter kullanmama veya intermitant kateterizasyon ile sürekli kateter kullanımı arasında fayda açısından hiçbir fark bulamamıştır. Aynı zamanda düşük de olsa TDP ve TKP operasyonları sırasında üriner kateterizasyon sonrası üriner veya renal yaralanma komplikasyonları bildirilmiştir. Bu nedenle üriner kateterlerin rutin kullanımından kaçınılmalıdır ve üriner kateterler hasta miksiyon yapabildiği anda tercihen ilk 24 saat içerisinde çıkarılmalıdır. Postoperatif üriner kateterizasyon için 800 mL eşik değer olarak alınmalıdır.

2.21.22. Postoperatif Nutrisyonel Bakım

Erken beslenme veya postoperatif nutrisyonel destek sağlanmasının taburculuk kriterlerine ulaşma süresine etkisini araştırmış bir çalışma yoktur. Ancak hastaların rutin beslenmelerine dönmesi, ERAS protokolleri çerçevesinde normal preoperatif duruma dönme açısından da bakıldığında elzemdir. Bu nedenden dolayı hastaların olabilecek en erken zamanda yiyip içmesi ve normal diyetlerine geri dönmesi önerilmektedir.

2.21.23. Erken Mobilizasyon

Hastalar operasyon sonrası en erken sürede mobilize edilmelidir. Gününbirlik cerrahi artık seçilmemiş hastalarda toplam %13-%17 oranına ulaşmıştır ve hastalar rutin olarak post-op 1. veya 2. günde taburcu edilmektedirler. Bu yaklaşım, erken mobilizasyonun hastane yatış süresini kısalttığını gösteren kanıtlarla desteklenmiştir. Bu yaklaşım uzun süreli yatak istirahatinin vücutta

yarattığı insülin rezistansında artma, kas atrofisi, pulmoner fonksiyonlarda azalma, azalmış doku oksijenizasyonu ve venöz tromboembolizm gibi uzun süreden beri bilinen yan etkileri ortadan kaldırmakta etkindir. Bu nedenlerle hastaların olabilen en erken sürede mobilize edilmeleri önerilmektedir.

2.21.24. Kritere Bağlı Taburculuk

ERAS protokolündeki bir diğer önemli nokta da hastaların direkt olarak evlerine taburcu edilmeleri ve bu taburculuğa karar verirken objektif kriterlerin kullanılmasıdır. Bu kriterler hastaneden eve taburculuğu; yataktan kalkabilme ve geri girebilme, kendi başına giyinebilme, tabure veya tuvalete oturup kalkabilme, kişisel bakımda bağımsız olma, koltuk değnekleriyle 70 metre yürüyebilme gibi net ve objektif olarak gösteren kriterler olmalıdır.

2.21.25. Sürekli Geliştirme ve Denetim

Klinik pratiğin ve sonuçların sürekli gözden geçirilmesi sağlık bakımında kaliteyi arttırmak için kritik öneme sahiptir. Diğer cerrahilerde ERAS protokollerine uyum %60'larda bulunmuş ve bu, beklenenin çok altında bir rakamdır. Bu nedenle sürekli bir denetim mekanizması ve en son gelişmelerin kişisel klinik pratikle sürekli karşılaştırılması gerekmektedir. Bu nedenle sürekli olarak iç veya dış denetim mekanizmalarının kullanılması, sürekli olarak hasta tatminin değerlendirilmesi ve yeni gelişmeler ışığında protokole gerekli değişikliklerin yapılması önerilmektedir.

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak (Ek-1), 15 Aralık 2018 ile 1 Mart 2020 tarihleri arasında araştırmaya katılmaya gönüllü, aydınlatılmış onamı alınan elektif, total diz protezi cerrahisi geçirecek olan 18 – 81 yaş arası 51 hasta ile yapılmıştır.

3.1. Araştırmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaş üstünde olmak
- Elektif unilateral TDP hastaları
- ASA I – II – III hastalar

3.2. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

- Acil cerrahiler
- TDP haricinde aynı seansta ekstra bir cerrahi işlem daha yapılan hastalar
- GKS: 15’den düşük olan veya kognitif fonksiyonları klinik yeterli olarak değerlendirilmeyen hastalar.
- Post operatif yoğun bakım ünitesine alınan, ancak ilk 4 saatte ekstübe edilememiş olan hastalar.
- Post operatif anestezi sonrası bakım ünitesine (ASBÜ) alınan ancak ilk 4 saatte ekstübe edilememiş olan hastalar.

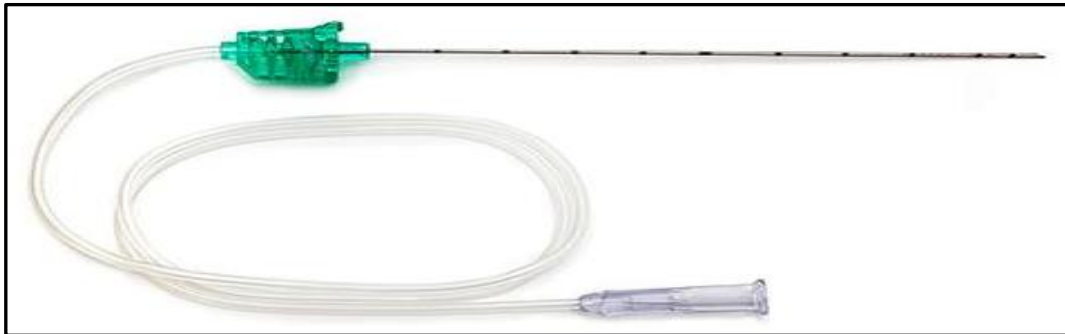
3.3. Araştırma Detayları

Yazılı ve sözlü olarak uygun şekilde onamları alındıktan sonra, hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksleri, ASA skorları, eğer var ise komorbiditeleri, eğer var ise kullandıkları ilaçları ve TDP operasyonu için endikasyonu kayıt edildi.

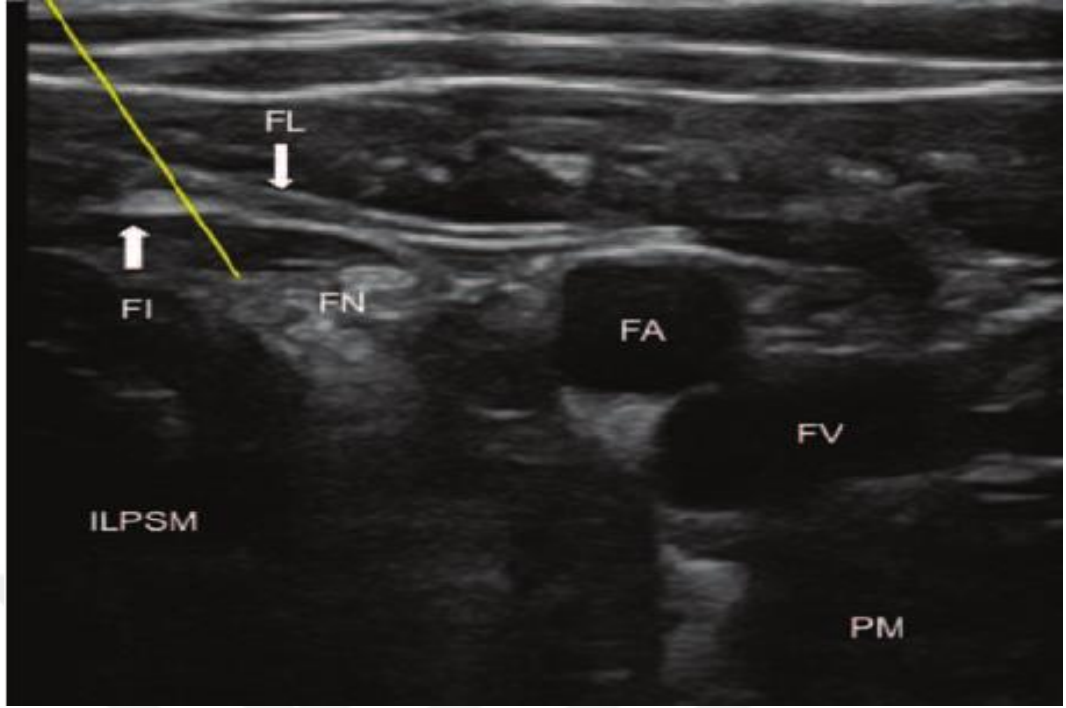
Gözlemsel bir çalışma olduğu için hastaların operasyonları öncesi hastalara herhangi bir gruplandırma yapılmamıştır. Hastalara nöraksiyel/genel ne tip bir anestezi verileceği, eğer yapılacak ise post-operatif analjezi amaçlı invazif işlemler, premedikasyon uygulanıp uygulanmayacağı gibi konular hastanın anestezi doktorunun inisiyatifinde olarak gerçekleşmiştir.

Hastaların intra-op olarak operasyonun hangi yöntemle gerçekleştirildiği, uygulanan anestezi tipi (Genel anestezi, spinal anestezi, kombine spinal epidural anestezi gibi), post-operatif analjezi amaçlı var ise hangi uygulamaların yapıldığı (LIA femoral blok, HKA vb.), turnike süresi, hastanın tanısı, cerrahi yaklaşım, operasyon süresi ve hastalara analjezi amaçlı intra-op kullanılan analjezikler kayıt edildi. Gözlemsel bir çalışma olmasından dolayı, hastaya anestezi yaklaşımın şekli, kullanılan ilaçlar ve dozajları, post-operatif hastanın servise/ ASBÜ'ye/ yoğun bakıma çıkıp çıkmayacağı, post-operatif analjezik yaklaşım gibi konular hastanın ortopedi ve anestezi doktorlarının inisiyatifinde gerçekleşmiştir.

Femoral blok, hastanın anestezi doktorunun uygun bulması durumunda, merkezimizde standart uygulandığı şekli ile uygulanmıştır. Hastaya preoperatif olarak, gerekli ise premedikasyon yapıldıktan sonra, blok yapılacak bölgenin temizlenmesi ve steril şekilde örtünmesini takiben lineer prob ile USG altında Ultraplex 360® - B. Braun Medical Inc. 20 Gauge sinir bloğu iğnesi (Şekil 3.1) kullanılarak in-plane teknik ile “single-shot” femoral sinir bloğu uygulanmıştır (Şekil 3.2). Blok sırasında 7.5 cc 150 mg lidokain ve 22.5 cc 112.5 mg bupivakain karıştırılarak femoral sinir çevresine 30 cc'lik enjeksiyon yapılmıştır. Enjeksiyon sonrası dermatom dağılım alanında hipoestezi/anestezi ve kuadriseps kas güçsüzlüğü/paralizisi gözlemlendikten sonra hasta operasyon odasına alınmıştır.



Şekil 3.1. Ultraplex 360® - B. Braun Medical Inc. 20 Gauge sinir bloğu iğnesi

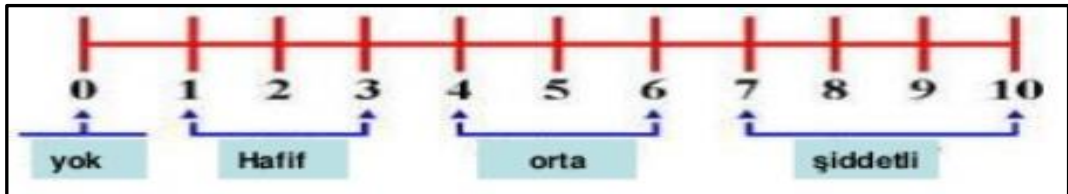


Şekil 3.2. Femoral sinir bloğunun inguinal ligament altında USG eşliğinde in-plane olarak gerçekleştirilmesi. Sarı ok, enjektörün geliş yönünü göstermektedir.

FN: Femoral sinir, FI: Fascia iliaca, ILPSM: İliopsoas kası, FA: Femoral arter, FV: Femoral ven, PM: Pektineus kası.

Eğer hastalar post-operatif olarak ASBÜ veya yoğun bakıma alındılar ise bu servislerde hastalara toplam olarak yapılan analjezik miktarları ve ekstübasyon süreleri kayıt edildi.

Hastalar post-operatif olarak servise alındıktan sonra hastaların 6, 12, 24 ve 48. saatlerindeki hem statik durumda hem de hareket ile ağrıları numerical rating score (NRS) ile değerlendirildi. Değerlendirme sırasında hastalara ağrılarını 0 ile 10 puan arasında puanlamaları istendi ve cevapları kayıt edildi. Ayrıca hastaların serviste kaldıkları dönem boyunca aldıkları tüm analjezikler kaydedildi.



Şekil 3.3. Ağrıyı değerlendirme için kullanılan Numerical Rating Scale (NRS)

Hastaların ayrıca toplam hastanede yatış süresi, ilk yürüteç ile mobilize olma süreleri, kendi başına yürüme süreleri, eğer blok veya nöraaksiyel analjezi uygulandıysa kuadriseps fonksiyon geri dönme süresi, 90 derece diz fleksiyonunu ilk yapabilme süresi, ilk düz bacak kaldırabilme süresi gibi fonksiyonel yeterlilik ve rehabilitasyona hazırlıkla ilgili parametreleri de kayıt edildi.

Hastaların ayrıca ekstübasyonlarından itibaren olan bulantı/kusma, idrar retansiyonu, konstipasyon, kaşınma gibi beyanlarına dayalı yan etkiler kayıt edildi. Bunun dışında venöz tromboemboli, enfeksiyon, kan transfüzyon ihtiyacı gibi gelişebilecek diğer komplikasyonlar da eğer var iseler kayıt edildiler.

3.4. Verilerin Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18[©] Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ve Fisher Ki kare anlamlılık testleri kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarını sağlayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında Student T testi, parametrik test varsayımlarını sağlamayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde toplam 51 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma dışı bırakılan hasta olmayıp istatistiksel analiz de bu 51 hasta üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Olguların yaş, boy, kilo, cinsiyet ve Body Mass Index (BMI) gibi demografik özellikleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların cinsiyet dağılımları

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	15	29,4
Kadın	36	70,6
Toplam	51	100,0

Tablo 4.2. Olguların yaş, boy, vücut ağırlığı ve BMI ölçümleri

	Ortalama	SD	Ortanca	Min-Max
Yaş (yıl)	67,59	6,89	68,0	51-81
Boy (cm)	159,69	8,26	158,0	145-179
Ağırlık (kg)	81,63	12,64	81,0	56-112
BMI	32,12	4,62	31,6	23,60-42,70

Olgulara uygulanan anestezi ve analjezi tipleri Tablo 4.3’te verilmiştir. Verilere göre merkezimizde TDP operasyonu için en sık uygulanan anestezi ve analjezi tekniği %37.3 (n=19) ile genel anestezi+periartiküler enjeksiyon (PAI)’dur. Kombine spinal epidural anestezi yapılan 1 hasta, operasyon devam ederken spinal anestezinin etkisinin erken sonlanması ve hastanın ağrısı tolere edememesi nedeniyle genel anestezi ile operasyona devam ettirilmiştir.

Tablo 4.3. Uygulanan anestezi şekilleri

Anestezi Şekli	Sayı (n)	Yüzde (%)
Genel Anestezi	8	15,7
Genel Anestezi+PAI	19	37,3
Genel Anestezi+FB	9	17,6
Kombine Spinal Epidural	4	7,8
Kombine Spinal Epidural +PAI	1	2,0
Spinal Anestezi+PAI	3	5,9
Spinal Anestezi	5	9,8
Genel Anestezi+Kombine Spinal Epidural	1	2,0
Spinal Anestezi+Kombine	1	2,0
Toplam	51	100,0

Hastaların ASA değerleri Tablo 4.4'te verilmiştir. ASA I kabul edilen hasta sayısı 8 (%15,7), ASA II kabul edilen hasta sayısı 24 (%47,1), ASA III kabul edilen hasta sayısı 19 (%37,2)'dur. ASA IV ve ASA V hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tablo 4.4. ASA değerleri

ASA	Sayı (n)	Yüzde (%)
1	8	15,7
2	24	47,1
3	19	37,2
Toplam	51	100,0

Olguların komorbiditeleri Tablo 4.5'te verilmiştir. Çalışmaya alınan toplam 51 hastanın %11.8 (n=6) ek bir hastalığı yok iken, hastaların %88.2 (n=45)'inin en azından bir komorbiditesi bulunmaktadır. Olgularda en sık olarak %72.5 (n=37) ile kardiyovasküler sistem hastalıkları (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, geçirilmiş CABG gibi) görülürken, ikinci olarak en sık endokrin hastalıklar (diyabet, hipotiroidi vb.) üçüncü olarak ise en sık gastrointestinal sistem (GIS) patolojileri görülmüştür. Olgularda en az görülen kronik hastalıklar ise romatolojik, enfeksiyöz ve hematolojik hastalıklar olmuştur.

Tablo 4.5. Olguların kronik hastalık özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kronik Hastalık Varlığı (n:51)		
Yok	6	11,8
Var	45	88,2
Kronik Hastalıklar (n:94)		
KVH	37	72,5
Solunum Sistemi H.	9	17,6
GIS H.	10	19,6
Endokrin H.	20	39,2
Nörolojik H.	5	9,8
Psikiyatrik H.	7	13,7
Romatalojik H.	3	5,9
Enfeksiyöz H.	1	2,0
Hematalojik H.	2	3,9

Olguların ilaç kullanım durumları Tablo 4.6’da verilmiştir. Olguların %84.3 (n=43)’ü düzenli olarak en az bir ilaç kullanmaktayken, olguların %15.7 (n=8)’si hiç ilaç kullanmamaktadır. Bunun yanında, ilaç kullanan hastaların %62.7 (n=27)’si 3 veya daha fazla ilaç kullanmakta ve bir olgu toplam 11 farklı ilacı düzenli olarak kullanmaktadır.

Tablo 4.6. Olguların herhangi bir rahatsızlık nedeniyle kronik ilaç kullanma durumları

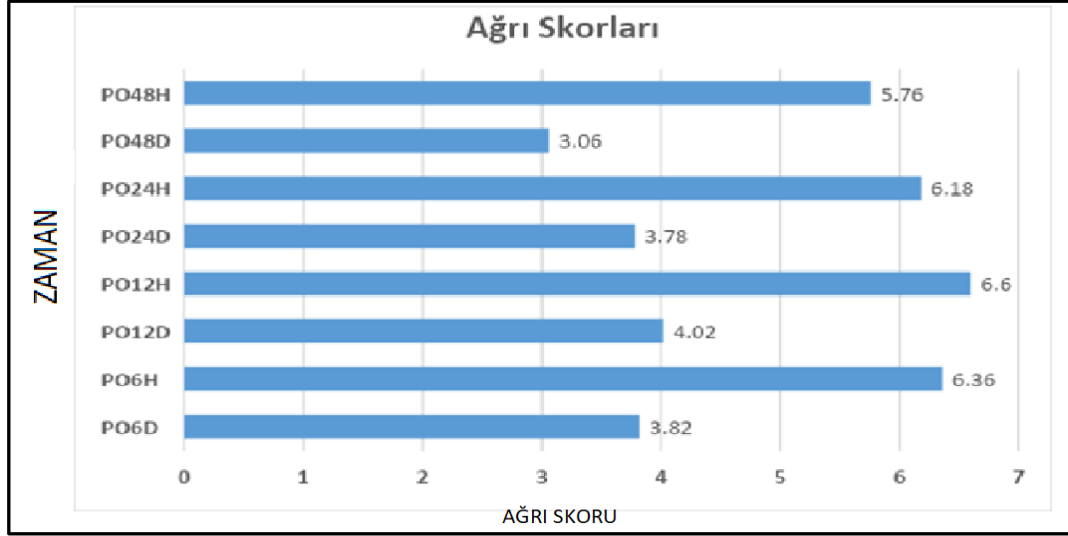
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Düzenli İlaç Kullanımı (n:51)		
Yok	8	15,7
Var	43	84,3
Düzenli Kullanılan İlaç Sayısı (n:43)		
1	6	14,0
2	10	23,3
3	5	11,6
4	7	16,3
5	3	7,0
6	5	11,6
7	2	4,7
8	2	4,7
9	2	4,7
11	1	2,3

Hastaların turnike süreleri, operasyon süreleri ve toplam hastanede yatış süreleri Tablo 4.7’de verilmiştir. Tüm olguların ortalama turnike süresi 112.51 ± 28.51 dk’dır. En uzun turnike süresi 206 dk iken, en kısa turnike süresi 55 dk olarak gerçekleşmiştir. Tüm olgular arasında ortalama operasyon süresi 168.53 ± 41.29 dk olarak gerçekleşmişken, minimum operasyon süresi 90 dk, maksimum operasyon süresi 295 dk olarak gerçekleşmiştir. Olguların ortalama hastane yatış süresi 6.14 ± 3.16 olarak gerçekleşmiş olup, en kısa yatış süresi 2 gün iken, en uzun yatış süresi olarak 17 gün gözlenmiştir.

Tablo 4.7. Turnike, operasyon ve hastanede yatış sürelerinin dağılımı

	Ortalama	SD	Ortanca	Min-Max
Turnike Süresi (dk.)	112,51	28,51	114,0	55-206
Operasyon Süresi (dk.)	168,53	41,29	160,0	90-295
Hastanede Yatış Süresi (gün)	6,14	3,16	6,0	2-17

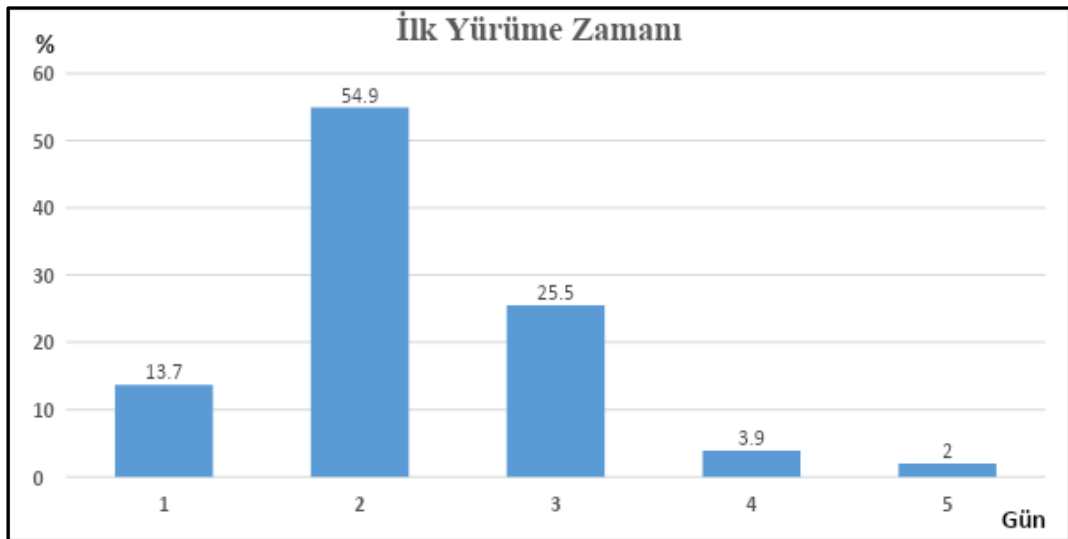
Tüm olguların ortak post-operatif saatlerde dinlenme ve pasif hareket ile ağrı skorlarının değerleri Grafik 4.1’de verilmiştir. Verilere göre dinlenmede en yüksek ağrı skoru ortalama 4.02 ile post-operatif 12. saatte görülürken, en düşük olarak post-operatif 48. saatte ortalama 3.06’ya kadar gerilemiştir. Hareket ile ağrı skorları da benzer şekilde en yüksek post-operatif 12. saatte ortalama 6.6 iken, en düşük olarak post-operatif 48. saatte 5.76 olarak gözlenmiştir.



Grafik 4.1. Tüm olguların saatlere ve dinlenmede-harekette ağrı skorlarına göre ortalama değerleri.

PO: Post Operatif, **D:** Dinlenmede, **H:** Harekette. Örneğin, PO6D post operatif 6. saatte dinlenme durumundaki ağrı skorunu belirtmektedir.

Olguların tamamının post-operatif ilk olarak yürüteç ile mobilize olma (assisted walk, AW) günleri Grafik 4.2’de verilmiştir. Tüm olguların %13.7 (n=7)’sinin post-operatif 1. gün yürüteç ile mobilize olabildiği, %54.9 (n=28)’unun 2. gün yürüteç ile mobilize olabildiği, %25.5 (n=13)’inin 3. gün mobilize olabildiği, %3.9 (n=2)’unun 4. gün, %2 (n=1)’sinin ise 5. gün mobilize olabildiği gözlenmiştir.



Grafik 4.2. Tüm olguların günlere göre ilk olarak yürüteç ile mobilize olma zamanları

Olguların post-operatif hastane yatış süreleri Tablo 4.8’de verilmiştir. Olguların hastane yatış süreleri 2 ile 17 gün arasında değişmiştir. Hastaların %86.3 (n=44)’ü ilk 7 gün içinde taburcu olurken, %13.7 (n=7) olguda 1 haftadan uzun hastane yatışı olmuştur.

Tablo 4.8. Hastanede yatış süresi (Gün)

Gün	Sayı (n)	Yüzde (%)
2	1	2,0
3	7	13,7
4	5	9,8
5	11	21,6
6	13	25,5
7	7	13,7
8	1	2,0
9	1	2,0
10	1	2,0
13	1	2,0
14	1	2,0
17	2	3,9
Toplam	51	100,0

Tüm olgularda post-operatif dönemde serviste kullanılan analjezik miktarları Tablo 4.9’da verilmiştir. Tüm olgularda toplamda ortalama 540.22 ± 452.1 mg tramadol ve ortalama 4.25 ± 2.27 gr parol kullanıldığı gözlenmiştir. Hastalara maksimum olarak tüm servis yatışı boyunca 10 gr parol ve 1800 mg tramadol kullanıldığı görülürken, minimum tramadol kullanımı 50 mg, minimum parol kullanımı 0.5 gr olarak gerçekleşmiştir.

Tablo 4.9. Postop kullanılan analjezikler

	Ortalama	SD	Ortanca	Min-Max
Tramadol	540,22	452,10	300,0	50-1800
Parol	4,25	2,27	4,0	0,5-10,0

Tüm olgularda post-operatif olarak görülen bulantı/kusma ve eğer görülmüş ise, sayısı Tablo 4.10’da verilmiştir. Olguların %76.5 (n=39)’inde bulantı ve kusma görülürken, %23.5 (n=12)’inde bulantı kusma görülmemiştir. Bulantı/kusma görülen hastaların %61.5 (n=24)’inde sadece ilk gün kusma

yaşanırken, %2 (n=1) hastada 5. güne kadar devam eden bulantı ve kusma görülmüştür. Olguların %20.5 (n=8)'inde 1. gün, %20.5 (n=8)'inde 2. gün, %23.1 (n=9)'inde 3. toplam 3 kere kusma gözlenmiş olup, 1 hastada (%2.6) hasta tarafından beyan edildiği şekliyle toplam 14 kere kusma görülmüştür.

Tablo 4.10. Postoperatif bulantı/kusma özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Bulantı/Kusma Varlığı (n:51)		
Var	39	76,5
Yok	12	23,5
Bulantı/Kusmanın Süresi (Gün) (n:39)		
1 Gün	24	61,5
2 Gün	11	28,2
3 Gün	2	5,1
4 Gün	1	2,6
5 Gün	1	2,6
Bulantı/Kusmanın Sıklığı (Hasta Beyanına Göre Toplam Kaç Kere Kusma Olduğu) (n:39)		
1 Kez	8	20,5
2 Kez	8	20,5
3 Kez	9	23,1
4 Kez	6	15,4
5 Kez	2	5,1
6 Kez	3	7,7
7 Kez	1	2,6
8 Kez	1	2,6
14 Kez	1	2,6

Tüm olguların post-operatif dönemde ilk gaita yapabildikleri günlere ait veriler Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. İlk defekasyon zamanı (Gün)

Gün	Sayı (n)	Yüzde (%)
1	5	9,8
2	12	23,5
3	14	27,5
4	13	25,5
5	5	9,8
6	2	3,9
Toplam	40	100,0

Tüm olguların %5.9 (n=3)'unda enfektif komplikasyonlar yaşanmışken, %94.1 (n=48) hastada enfektif komplikasyonlara rastlanmamıştır. Enfeksiyon geçiren hastaların tamamı yara yeri enfeksiyonu geçirmiştir, kültür pozitifliği gösterilememiştir, ampirik antibiyoterapi ile iyileşmişlerdir.

Hastaların; diğer anestezi şekillerinden bağımsız olarak PAI yapılanlar ve PAI yapılmayanlar olarak gruplandırıldığında, saatlere göre dinlenme ve hareketle ağrı skorları Tablo 4.12'de verilmiştir. Verilere göre post-operatif 6, 12, 24 ve 48. saatlerde dinlenme durumunda ağrı skoru PAI yapılanlarda PAI yapılmayan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde az bulunmuştur (PO6D p=0,032 PO12D p=0,007 PO24D p= 0,018 PO48D p=0,040). Hareketle oluşan ağrı skorları karşılaştırıldığında ise 6, 24 ve 48. saatlerde PAI yapılan ve PAI yapılmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (PO6H p=0,344 PO24H p= 0,062 PO48H p=0,651). Sadece post-operatif 12. saatte PAI yapılan hastaların hareket ile ağrısı, PAI yapılmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olarak gözlenmiştir (PO12H p=0,034).

Tablo 4.12. PAI yapılıp yapılmadığına göre gruplandırıldığında ağrı skorlarının dağılımı

	PAI±Diğer Ort±SD	Diğer Ort±SD	p değeri
PO6D	3,13±2,13	4,33±1,73	0,032
PO6H	6,09±1,95	6,59±1,73	0,344
PO12D	3,26±1,65	4,70±1,81	0,007*
PO12H	6,17±1,26	6,96±1,62	0,034
PO24D	3,04±1,94	4,41±1,71	0,018
PO24H	5,83±1,49	6,41±1,62	0,062
PO48D	2,35±2,10	3,67±2,09	0,040
PO48H	5,70±1,66	5,74±1,97	0,651

*T Testi, diğerleri Mann Whitney U

Açıklama: **PO:** Post Operatif, **D:** Dinlenmede, **H:** Harekette. Örneğin, PO6D Post Operatif 6.Saatte Dinlenme Durumundaki Ağrı Skorunu Belirtmektedir.

Tablo 4.13 ve Tablo 4.14’de anestezi şekline göre tek tek bakıldığında post-operatif 12. saatteki dinlenme ve hareket durumlarında ağrı skorları verilmiştir. Olgulara tek tek her anestezi şekline göre bakıldığında post-operatif 12. saatteki dinlenmede ağrı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0.030$). Aynı şekilde post-operatif 12. saatte hareketle ağrı skorlarında da tek tek gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur ($p=0,016$). Bunların dışında kalan post-operatif 6, 24 ve 48. saatlerdeki dinlenme ve hareket ile oluşan ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenememiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.13. Anestezi şekline göre PO12D

Anestezi Şekli	Sayı (n)	Ortalama	SD	p değeri*
Genel	8	6,00	1,852	<u>0,030</u>
Genel+PAI	19	3,16	1,608	
Genel+FB	10	4,40	1,506	
Kombine Spinal	4	2,75	1,708	
Kombine+PAI	1	2,00	.	
Spinal+PAI	3	4,33	2,082	
Spinal	5	4,20	0,837	
Genel+Kombine	1	6,00	.	
Toplam	51	4,02	1,860	

*Kruskal Wallis Testi

Tablo 4.14. Anestezi şekline göre PO12H

Anestezi Şekli	Sayı (n)	Ortalama	SD	p değeri*
Genel	8	8,38	0,744	<u>0,016</u>
Genel+PAI	19	6,26	1,240	
Genel+FB	10	6,70	1,418	
Kombine Spinal	4	5,25	1,708	
Kombine+PAI	1	5,00	.	
Spinal+PAI	3	6,00	1,732	
Spinal	5	6,50	1,732	
Genel+Kombine	1	7,00	.	
Toplam	51	6,60	1,512	

*Kruskal Wallis Testi

PAI yapılanlar ve PAI yapılmayanlar olarak gruplandığında hastaların turnike süreleri, operasyon süreleri ve hastane yatış süreleri Tablo 4.15’te

verilmiştir. Verilere göre PAI yapılıp yapılmaması ile turnike süresi, operasyon süresi ve hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenememiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.15. PAI yapılıp yapılmadığına göre gruplandırıldığında turnike süresi, operasyon ve hastanede yatış süreleri

	PAI±Diğer Ort±SD	Diğer Ort±SD	p değeri*
Turnike Süresi (dk.)	104,87±23,29	118,79±31,18	0,137
Operasyon Süresi (dk.)	167,83±47,83	169,11±35,95	0,495
Hastanede Yatış Süresi (Gün)	5,61±2,60	6,57±3,54	0,273

* Mann Whitney U

Olgular PAI yapılanlar ve PAI yapılmayanlar olarak sınıflandığında intra ve post-op olarak kullanılan analjeziklerin miktarları Tablo 4.16’da verilmiştir. İki grup arasında intraoperatif kullanılan fentanyl miktarı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.167$). İntraop remifentanil kullanımı ise PAI yapılan grupta anlamlı olarak diğer gruba oranla yüksek çıkmıştır ($p=0.028$). ASBÜ’ne çıkan hastalar arasında PAI yapılanlar ile PAI yapılmayanlar arasında fentanyl kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.404$). Yine hastaların hastane yatışları boyunca serviste aldıkları parasetamol ($p=0,285$) açısından anlamlı fark bulunamazken, aldıkları tramadol miktarı açısından PAI grubunun istatistiksel olarak anlamlı daha az narkotik tükettiği görülmüştür ($p=0.05$).

Tablo 4.16. Anestezi şekline göre kullanılan ilaç miktarları (II)

	PAI±Diğer Ort±SD	Diğer Ort±SD	p değeri
İntraop. Fentanyl	370,00±175,01	286,00±186,81	0,167
İntraop. Remifentanil	1993,33±1077,67	1200,00±584,65	0,028
ASBÜ Fentanyl	354,55±172,41	300,00±122,47	0,404
YB Fentanyl	600,00±360,55	300,00±81,65	0,158*
YB Morfin	-	12,60±6,22	-
Postop Tramadol Miktarı (mg)	402,17±495,54	577,78±415,40	0,050
Postop. Parol Miktarı	3,96±2,25	4,54±2,32	0,285

* T Testi, diğerleri Mann Whitney U

Olgular PAI yapılanlar ve PAI yapılmayanlar olarak gruplandırıldığında, kayıt edilen diğer parametrelerin ortalamaları ve birbirleriyle ilişkisi Tablo 4.17’de verilmiştir. Verilere göre PAI yapılan ve PAI yapılmayanlar olarak gruplandırıldığında hastalar arasında turnike süresi, operasyon süresi, hastane yatış süresi, düz bacak kaldırma süresi, yürüteç ile ilk mobilize olma süresi, 90 derece bacak fleksiyon süresi, ilk defekasyon süresi ve bulantı kusma sayısı açısından istatistiksel anlamlı sonuç bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.17. Anestezi şekline göre bakılan diğer parametreler

	PAI±Diğer Ort±SD	Diğer Ort±SD	p değeri
Turnike Süresi (dk.)	104,87±23,29	118,79±31,18	0,083*
Operasyon Süresi (dk.)	167,83±47,83	169,11±35,95	0,495
Hastanede Yatış Süresi (Gün)	5,61±2,60	6,57±3,54	0,273
Düz Bacak Kaldırma (Gün)	2,96±1,36	2,96±1,89	0,802
AW Zamanı (Gün)	2,26±0,91	2,25±0,75	0,729
Bacak Fleksiyon Süresi (Gün)	3,00±1,13	3,82±1,43	0,063
İlk Defekasyon Süresi	2,96±1,43	3,29±1,15	0,366
Bulantı/Kusma (Sayı)	1,33±0,81	1,71±0,95	0,082

*T Testi, diğerleri Mann Whitney U

Açıklama: AW: Assisted Walk, hastanın yürüteç yardımı ilk defa yürüyebildiği zamanı belirtmektedir.

Olgulara herhangi bir gruplama yapılmadan, sadece anestezi/analjezi şekillerine göre bakıldığında bazı bağımsız değişkenlerin ortalamaları Tablo 4.18’de verilmiştir. Bu verilere göre, ek gruplama yapılmadığında, post op kullanılan tramadol miktarı, ilk yürüme zamanı, ilk defekasyon zamanı, hastane yatış süresi ile anestezi/analjezi tekniği arasında istatistiksel anlam yoktur ($p>0.05$). Ancak düz bacak kaldırma süresi ile kullanılan anestezi/analjezi tekniği arasında istatistiksel anlam bulunmuştur ($p=0.019$). Aynı zamanda kullanılan anestezi/analjezi tekniği ile post-operatif bulantı ve kusma arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur ($p=0.044$).

Tablo 4.18. Anestezi şekline göre bazı bağımsız değişkenlerin ortalamaları

Anestezi Şekli	Tramadol Ort±Sd	İlk Yürüme	İlk Defekasyon	Hastanede Yatış Süresi	Düz Bacak Kaldırma	Bulantı / Kusma
Genel	825,00±353,5	2,50±0,7	3,50±0,9	6,88±4,2	4,38±1,5	3,75±2,3
Genel+PAI	397,37±490,5	2,26±0,9	3,16±1,4	5,63±2,8	2,84±1,3	1,63±1,6
Genel+FB	388,89±297,6	1,80±0,6	3,40±1,3	6,30±4,0	1,70±0,8	2,30±2,2
Kombine Spinal	600,00±469,0	2,75±0,5	2,50±1,0	8,50±3,4	2,75±2,7	1,25±0,9
Kombine+PAI	100,00	2,00	3,00	5,00	5,00	3,00
Spinal+PAI	533,33±680,6	2,33±0,5	1,67±0,5	5,67±1,5	3,00±1,0	2,00±2,6
Spinal	580,00±567,4	2,40±8,9	3,60±1,1	5,80±0,4	3,80±1,7	6,60±4,3
Genel+Kombine	200,00	2,00	2,00	3,00	1,00	1,00
p değeri	0,276	0,330	0,323	0,495	0,019	0,044

Olguların, cinsiyete göre ağrı skorlarının dağılımları Tablo 4.19’da verilmiştir. Verilere göre, post-operatif 24. saat harekette olan ağrı skorları (Kadın: 6,20±1,42 vs. Erkek: 6,11±1,65) hariç tüm zamanlarda kadın cinsiyette daha fazla ağrı skoru gözlenmiştir, ancak bakılan hiçbir ağrı skorunda istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.19. Cinsiyete göre ağrı skorlarının dağılımı

	Erkek Ort±SD	Kadın Ort±SD	p değeri
PO6D	3,53±2,03	3,89±2,01	0,511*
PO6H	5,80±1,69	6,60±1,86	0,142
PO12D	3,93±1,83	4,09±1,91	0,777
PO12H	6,53±1,50	6,63±1,53	0,846
PO24D	3,27±1,94	4,00±1,91	0,141
PO24H	6,20±1,42	6,11±1,65	0,743
PO48D	2,60±2,13	3,26±2,20	0,390
PO48H	6,20±1,65	5,51±3,49	0,298

* T Testi, diğerleri Mann Whitney U

Açıklama: PO: Post Operatif, D: Dinlenmede, H: Harekette. Örneğin, PO6D Post Operatif 6.Saatte Dinlenme Durumundaki Ağrı Skorunu Belirtmektedir.

Olguların cinsiyetlere göre gruplandığında, turnike süresi, operasyon süresi ve hastanede yatış süresi Tablo 4.20’de verilmiştir. Turnike süresi, operasyon süresi ve hastanede yatış açısından bakıldığında cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.20. Cinsiyete göre turnike, operasyon ve hastanede yatış süreleri

	Erkek Ort±SD	Kadın Ort±SD	p değeri
Turnike Süresi (dk.)	117,27±32,24	110,38±27,05	0,484
Operasyon Süresi (dk.)	180,33±42,19	163,61±40,49	0,204
Hastanede Yatış Süresi (Gün)	7,00±3,70	5,78±2,88	0,204*

* Mann Whitney U, diğerleri t testi

Ek komplikasyonlar olarak, tüm olgular değerlendirildiğinde 1 hastada post-operatif olarak düşme mevcuttur. Hasta etrafında kimse olmadan mobilize olduğu sırada ani baş dönmesi yaşamış ve sonrasında düşerek kafasını yere vurmuştur. Olay sonrasında klinik doktorları tarafından yapılan değerlendirmede hastada kranial herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Hastanın operasyon bölgesinde herhangi bir problem yaşanmamış ve ek problem ile karşılaşılmamıştır.

Bir olgu tanılı Faktör 10 eksikliği olması nedeniyle preoperatif dönemde 4 ünite TDP ve post-operatif dönemde de 4 ünite TDP almıştır. Hastada transfüzyon ile ilgili herhangi bir komplikasyon yaşanmamıştır. Bu hasta aynı zamanda genel anestezi+femoral blok (Genel+FB) yapılan gruba dahil olup, femoral blok sırasında veya sonrasında herhangi bir komplikasyon yaşanmamıştır.

Bir olguda post-operatif 3. güne kadar süren idrar retansiyonu gelişmiştir. Hasta 3. günden sonra miksiyon yapabirmiştir. Ek komplikasyon ile karşılaşılmamıştır.

Onaltı olguya (%31,4) servis yatışları boyunca hemoglobin düşüklüğü nedeniyle eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı yapılmıştır. Transfüzyon yapılan hastalara minimum 1, maksimum 3 olmak üzere ortalama 1.68 ünite ES replasmanı yapılmıştır.

Spinal yapılan grupta 1 hastada post-dural ponksiyon baş ağrısı olarak değerdendirilen, hastanın frontal paretal ve oksipital bölgesinde olan, boyuna doğru dağılan ağrı gelişmiştir. Ağrı, analjeziklerle ve yatak istirahati ile kontrol altında tutulabilmiştir. 6 günlük hastane yatışı sonrası taburculuk sırasında da hastanın baş ağrısının, azalmasına rağmen devam ettiğı gözlenmiştir. Hasta ek herhangi bir analjezik veya tedavi isteğinde bulunmamıştır.



5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrı tedavisi günümüzde cerrahi sonrası bakımın vazgeçilmez bir parçasını oluşturmaktadır. TDP operasyonu geçiren hastalarında post-operatif dönemde devam eden orta-yüksek şiddette ağrının varlığı, ve bu ağrının hastaların rehabilitasyon sürecini olumsuz yönde etkilemesi bu hastalarda analjezinin önemini göstermektedir. TDP gibi ciddi postoperatif ağrının yaşandığı operasyonlarda post-operatif yetersiz analjezi nedeniyle akut myokard infarktus insidansında artış (41, 42), DVT insidansında artma, post-operatif ileus, bulantı, kusma insidansında artma (45, 46) ve immün sistem depresyonu (48, 50) gibi durumlar gelişebilir. 2020 yılında yayınlanan TDP ve TKP için ERAS guideline'ında da post-operatif analjezinin önemine açıkça değinilmiştir (100).

Postoperatif analjezi amaçlı olarak günümüzde birçok teknik kullanılmaktadır. Femoral blok, PAI, kombine spinal epidural anestezi, spinal anestezi, hasta kontrollü analjezi (HKA) veya sistemik analjezikler bunlara örnektir. Bütün bu teknikler çeşitli derecelerde analjezi sağlarken, son yıllarda multimodal analjezi önerileri giderek artmaktadır. Sistemik analjeziklere rejjyonel anestezi tekniklerinin eklenmesinin sistemik opioid gereksinimini azalttığı, analjezi kalitesini arttırdığı ve hasta memnuniyetini arttırdığı son yıllardaki birçok çalışmada gösterilmiştir ve 2020 ERAS önerilerinde de yerini almıştır (100).

Demografik verilere bakıldığında bizim çalışmamızda TDP operasyonu geçirenlerde kadın cinsiyetin %70.9 ile belirgin olarak fazla olduğu göze çarpmıştır. Literatüre bakıldığında Bugada ve ark. tarafından yapılan prospektif gözlemsel çok merkezli bir çalışmada da çalışmaya dahil edilen TDP hastalarının 421 (%69.4)'inin kadın ve 185 (%30,6)'inin erkek olduğu gözlenmiştir (101). Aynı şekilde Mathijssen ve ark. tarafından yapılan çalışmada TDP vakalarının %69.6 oranı ile kadın olduğu ve Pope D ve ark. tarafından yapılan çalışmada da toplam 443 TDP hastasının %62 (n=275)'sinin kadın olduğu görülmüştür (102, 103). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde kadın cinsiyetin daha çok TDP operasyonu geçirdiği görülmüştür.

Cinsiyete göre ağrı skorları incelendiğinde bizim çalışmamızda 24 ve 48. saat hareketle ağrı skorları dışında kadın cinsiyetin ağrı skorları daha yüksek

bulunmuştur ancak arada istatistiksel anlam bulunamamıştır. Pope D ve ark. tarafından yapılan çalışmada TDP yapılan hastalarda post-op 24-36 saat VAS skorlarının istatistiksel olarak kadın cinsiyette daha fazla olduğu görülmüştür. Pereira ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da 137 ayak bileği fraktürü operasyonu geçiren hastada kadın cinsiyette ağrı skorlarının daha fazla olmasına rağmen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (104). Theodoraki K ve ark.'larının 60 hasta ile yaptığı gözlemsel prospektif bir çalışmada da anestezi ve analjezisi standardize majör abdominal cerrahi olgularında kadın ve erkek cinsiyet arasında VAS skorları ve morfin tüketimi arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (105). Tüm bu kanıtlara dayanarak, literatürdeki çalışmalarında ışığında cinsiyetin ağrı skorlarını etkilemediği düşünülebilir ancak bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Olguların ağrı skorları karşılaştırıldığında, hastalar PAI yapıp yapılmadığına göre gruplandığında hastaların post-operatif 6, 12, 24 ve 48. saatlerde dinlenme durumunda PAI yapılan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az ağrısının olduğu görülmüştür. Aynı zamanda verilerimize göre post-operatif 24. saatte hareket durumunda da ağrı skorları anlamlı olarak daha azdır. Ancak hareket durumunda 6, 12 ve 48. saatlerde PAI yapılan grupta ağrı skorları daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında, 100 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada PAI yapılan hastaların operasyon sonunda ASBÜ'de, servise kabul sırasında ve operasyon günü boyunca daha az ağrı skorlarının olduğu görülmüştür. Ancak post-operatif 1. günde, toplam opioid kullanımında ve hastane yatış süresinde anlamlı fark bulunamamıştır (106). Yine yakın zamanda yapılmış, 79 hastada PAI ve addüktör kanal bloğunun karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada addüktör kanal bloğu yapılan vakaların ağrı skorlarının daha düşük olduğu, ancak PAI yapılan hastaların post-operatif diz "range of motion (ROM)" ve mobilizasyonlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir (107). Zhang ve ark. tarafından 2018 yılında yapılan, TDP hastalarında PAI ve FB'nin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, toplam 535 hastanın değerlendirildiği post-op 1. gün VAS skorlarında anlamlı fark bulunamamış, 512 hastanın değerlendirildiği post-op 2. gün VAS skorları arasında anlamlı fark bulunamamış, 231 hastanın değerlendirildiği post-

op 3. gün VAS skorlarında da fark bulunamamıştır (108). Yine Wang C ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde 276 TDP hastasında post-operatif 6. saatte PAI ve FB arasında VAS skorları arasında bir fark bulunamamıştır. 12. saat VAS skorlarına bakıldığında 276 hastada FB grubunun PAI grubundan daha düşük skorlara sahip olduğu görülmüştür. Post-op 24. saat VAS skorlarına bakıldığında ise, 667 TDP hastasında PAI ve FB arasında fark bulunamamıştır. 491 TDP'nin değerlendirildiği post-operatif 48. saat VAS skorlarında ise yine PAI ve FB arasında anlamlı fark bulunamamıştır (109). Yun X ve ark. tarafından yapılan ve 2020 ERAS guideline'ında da referans olarak gösterilen bir meta-analizde ise 545 TDP hastasında 6. saatte lokal infiltrasyon analjezisi (LIA) ve FB karşılaştırıldığında 6. saatte LIA grubunda klinik olarak anlamlı düşük VAS skoru varken, gruplar arasında 24 ve 48. saatte fark olmadığı görülmüştür (110). Bizim bulgularımız da literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda PAI yapılan grubun 6, 12, 24 ve 48 saatlerde daha düşük ağrı skorlarına sahip olması, PAI'un literatürde de gösterildiği üzere post-operatif analjezi için etkin bir yöntem olması ve PAI yapılmayan grupta post-operatif sadece sistemik analjezik alan hastalar da olması nedeniyle olabilir. Hareketle olan ağrı skorları açısından bizim çalışmamızda 24. saat hareket ile olan haricinde anlamlı fark bulunamamıştır. Yukarıda verilen çalışmalar ve meta-analizlerde hareket ile olan VAS skorlarına bakılmamıştır, ancak Keijsers R ve ark.'nın yaptığı lokal infiltrasyon analjezisi (LIA) ile plasebonun karşılaştırıldığı bir meta analizde, LIA'nın dinlenmede ağrı skorlarına etkisi açık iken, hareket ile grupların ağrı skorları arasında bizim çalışmamızla da korele şekilde fark bulunamamıştır (111).

Hastaların hastane yatış sürelerine bakıldığında tüm hastaların ortalama hastane yatış süresi 6.14 ± 3.16 gün olarak görülmüştür ve PAI yapılan ve yapılmayan grup olarak bakıldığında da hastaların hastane yatış süreleri açısından bir farka rastlanamamıştır. Aynı şekilde gruplara bağımsız olarak bakıldığında da anestezi şekline göre hastane yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanamamıştır. Literatüre bakıldığında Peterson ve ark. tarafından yapılan TDP hastalarında addüktör kanal bloğu (AKB) ve PAI'un karşılaştırıldığı bir çalışmada ortalama hastane yatış süreleri PAI'da 2.45 ± 1.47 gün, AKB'de 2.65 ± 1.52 gün olarak bulunmuş, gruplar arasında yatış süresi olarak fark

bulunamamıştır (106). Zhang ve ark. tarafından yapılan FB ile PAI'nin karşılaştırıldığı bir meta-analizde ise, 5 çalışma ve 352 hasta karşılaştırıldığında gruplar arasında hastane yatış süresi açısından fark bulunamamıştır. Bu meta-analizdeki çalışmalarda hastaların hastane yatış süreleri en düşük 5 ± 0.375 gün ile en yüksek 18.6 ± 4.7 gün arasında değişmiştir (108). Zaric ve ark. tarafından yapılan epidural analjezi ile kontinü femoral-siyatik bloğun karşılaştırıldığı bir çalışmada da gruplar arasında hastane yatış süreleri açısından bir fark bulunamamıştır (112). Ancak, Seangleulur A ve ark. tarafından yapılan ve EJA'da yayınlanan bir meta-analizde, 9 adet LIA ve hiç enjeksiyon yapılmaması veya plasebo enjeksiyon yapılması çalışması karşılaştırıldığında LIA yapılan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa hastane yatışı görülmüştür. Bu meta-analizde havuzlanmış ortalama fark $-0.94[95\% \text{ CI } (1.69 \text{ to } 0.23); I^2= 96.0\%]$ olarak bulunmuştur (113). Aynı meta-analizde LIA+ rejyonel teknikler ve sadece LIA karşılaştırıldığında hastane yatışı arasında fark bulunamamıştır. Hastane yatış süresi açısından bakıldığında çalışmamız rejyonel teknikler arasında fark bulunmaması açısından literatür ile paralellik göstermektedir. Ancak diğer gruplar arasında da hastane yatış açısından fark saptanamaması literatür ile çelişmektedir. Biz bunun nedeninin yetersiz hasta sayımız ve çalışmamızın gözlemsel olması nedeniyle hasta bazlı değişkenlerin gruplar arasında homojen dağılmamış olması nedeni olduğunu düşünmekteyiz.

Olgulara post-operatif opioid tüketimleri açısından bakıldığında bizim çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak olgular PAI yapılıp yapılmadığına göre gruplandığında PAI yapılan grubun hastane yatışı boyunca anlamlı derecede daha az tramadol tükettiği görülmüştür. Literatüre baktığımızda Keijsers R ve ark. tarafından yapılan, lokal infiltrasyon analjezisi (LIA) ile plasebonun karşılaştırıldığı 7 randomize kontrollü çalışmada toplam 405 TDP hastasında ilk 24 saatte opioid tüketiminde anlamlı fark olduğunu bulmuşken, 48. saatte anlamlı fark bulunamamıştır (111). Yine başka bir randomize kontrollü çalışmada Venditelli ve ark. TDP sonrası 40. saate kadar PAI yapılan hastaların kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az opioid tükettiğini (PAI: 46,7 mg Kontrol: 68,6 mg) göstermişlerdir (114). Seangleulur A ve ark. tarafından yapılan meta-analize bakıldığında 20 çalışmada 24 saat ve 10

çalışmada 48 saat opioid tüketimleri plasebo veya hiç enjeksiyon yapılmamasına kıyasla daha az bulunmuştur. Yine aynı çalışmada LIA+Rejyonel teknik ve sadece rejyonel teknik olarak bakıldığında 24 ve 48 saatlerde opioid tüketimleri arasında fark bulunamamıştır (113). PAI yapılan ve yapılmayan gruplar olarak bakıldığında çalışmamız literatür ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda olguların düz bacak kaldırma testlerine bakıldığında, PAI yapılan ve PAI yapılmayan gruplar arasında düz bacak kaldırmaya kadar geçen süre açısından fark bulunamamıştır. Ancak bağımsız değişkenlerin ortalamalarının anestezi şekline oranına göre bakıldığında, anestezi şekline göre düz bacak kaldırma testinin süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde değiştiği görülmektedir. Mayr HO ve ark. tarafından 3 in 1 rejyonel ağrı kateteri ve LIA'nın karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmada, LIA grubunun düz bacak kaldırma testlerinde klinik olarak anlamlı şekilde daha iyi skorlar elde ettiği görülmüştür (115). Hu B ve ark.'nın yaptığı bir randomize kontrollü çalışma meta analizinde, kriterlere uyan 3 çalışmada LIA yapılan olgularda daha sık ilk gün düz bacak kaldırma testinde pozitiflik ve genel olarak daha iyi erken dönem rehabilitasyona olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaki bulgular düz bacak kaldırma testi konusunda literatürle çelişki göstermektedir. Verilere bakıldığında PAI yapılan hastalarda yapılmayanlara göre düz bacak kaldırma testinde pozitifliğe daha kısa sürede ulaştıkları göze çarpmaktadır, bağımsız değişkenlerin ortalamaları anestezi şekline göre değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık çıkması da gruplar arasında ciddi fark olduğunu kanıtlamaktadır. Ancak PAI yapılanlar ve yapılmayanlar olarak gruplandığında anlamlı fark çıkmamasının nedeni yetersiz hasta sayısı veya çalışmamızda gruplarda hasta sayılarının homojen olarak dağılmamış olması olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların post-operatif bulantı kusmalarına bakıldığında bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı olarak fark bulunurken, PAI yapılan ve PAI yapılmayanlar olarak gruplandığında, bulantı/kusma sayısı PAI yapılanlarda ortalama $1,33 \pm 0,81$ olarak bulunurken, PAI yapılmayanlarda ortalama $1,71 \pm 0,95$ olarak daha fazla olarak bulunsa da arada istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Yun X ve ark. tarafından TDP hastaları üzerinde yapılan meta-analizde, bulantı/kusma çalışan 6 çalışma incelendiğinde LIA ile FB arasında

bulantı kusma açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bali C ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü PAI ve Fasia İliaka Blok (FİB)'unun karşılaştırıldığı bir çalışmada post-operatif bulantı kusma arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (117). Seangleulur ve ark. tarafından yapılan meta-analizde bulantı kusma açısından bakıldığında, LIA ile plasebo enjeksiyon veya hiç enjeksiyon yapılmaması karşılaştırıldığında, LIA'nın bulantı/kusmayı belirgin olarak azalttığı dikkati çekmiştir. Havuzlanmış risk azalma oranı 0.74'tür [95% CI (0.56 to 0.98); I² 35.0%]. Yine aynı meta-analizde LIA+Rejyonel anestezi veya sadece LIA karşılaştırıldığında bulantı/kusma açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Post-operatif bulantı/kusma açısından bakıldığında literatürdeki veriler değerlendirildiğinde TDP sonrası opioid tüketimini azaltan yöntemler anlamlı derecede bulantı/kusmayı azaltırken, bu yöntemlerin en azından bulantı/kusma açısından birbirlerine bir üstünlüklerinin olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamız da literatür ile bu açıdan paralellik göstermektedir.

Olgulara ilk mobilizasyon zamanı olarak bakıldığında ne gruplar PAI yapılıp yapılmamasına göre gruplandığında ne de bağımsız değişken olarak bakıldığında ilk mobilizasyon zamanı açısından aralarında fark bulunamamıştır. Literatüre bakıldığında, Carli F ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada toplam 40 hastada FB ve LIA arasında mobilizasyon ve erken dönem rehabilitasyon kriterleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (118). Seangleulur ve ark. tarafından yapılan meta-analize bakıldığında ise, LIA yapılan hastaların plasebo enjeksiyon veya hiç enjeksiyon yapılmayan hastalara göre erken dönem rehabilitasyon kriterlerinden olan ROM (range of motion) açısından anlamlı derecede daha iyi olduğu, ancak bu avantajın olgular LIA ve LIA+rejyonel olarak bakıldığında ortadan kalktığı görülmektedir (113). Xu CP ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan bir meta-analizde LIA ile plasebo enjeksiyon veya hiç enjeksiyon yapılmayan hastalar karşılaştırıldığında, düz bacak kaldırma zamanı ve 90 derece diz fleksiyonuna kadar geçen süre açısından LIA yapılan olguların istatistiksel olarak anlamlı derece daha avantajlı olduğunu göstermiştir (119). Tüm bu göstergeler LIA ve rejyonel anestezi yöntemlerinin erken postoperatif rehabilitasyonu önemli derecede etkilerken, kendi aralarında birbirlerine anlamlı derecede üstünlüklerinin olmadığını düşündürmektedir. Bizim

Çalışmamızda da literatür ile postoperatif erken dönem rehabilitasyon açısından bulgular kısmen paraleldir. Bizim alışmamızda da hastalara PAI yapıp yapılmadığına göre gruplandığında erken önem rehabilitasyon göstergelerinden biri olan ilk mobilizasyon süresi açısından fark bulunamasa da, LIA veya FB ile genel anestezi karşılaştırıldığında da anlamlı fark olmaması literatür ile çelişmektedir. Bu çelişkinin nedeninin hasta sayısının yetersizliği veya grupların hasta sayısı açısından yeterince homojen olmaması olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca literatürde komplikasyon gelişmedikçe tüm TDP hastalarının ilk gün mobilizasyonu teşvik edilirken, çalışma sırasında merkezimizde bu yaklaşıma ters olarak ortopedi kliniği tarafından 2-3. günlerde mobilizasyonun teşvik edildiği gözlenmiştir. Bu nedenlerden dolayı çalışmamız sonuçlarının literatür ile eştiği yerler olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Günümüzde TDP, ağrıyı giderme ve fonksiyonel kapasiteyi artırma açısından dejeneratif diz hastalıklarına karşı en iyi tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak operasyon sonrası hem erken hem de geç rehabilitasyon döneminin başarılı geçmesi, ağrıların azaltılması, eklem açıklığının sağlanması, fonksiyonel kapasitenin maksimum düzeyine çıkarılması ve uzamış hastane yatışı ile alakalı olabilecek komplikasyonları gidermek açısından en az operasyonun kendisi kadar önemlidir. Bu rehabilitasyon döneminin başarılı geçmesi ise şüphesiz ki etkili bir analjezi ile mümkün olabilecektir.

Literatürde TDP için analjezi konusunda birçok farklı yöntem mevcuttur. Ancak literatürde son 10 yıldır özellikle rejyonel yöntemlerin ön plana çıktığı görülmektedir. Birçok meta-analiz ve guideline da da femoral blok ve lokal infiltrasyon analjezisi gibi yöntemler sayesinde opioid tüketiminin azaldığı, etkin analjezinin sağlandığı ve daha iyi erken rehabilitasyon süreci geçirildiği belirtilmektedir.

Biz çalışmamızda, merkezimizde 14 ay boyunca yapılmış olan 51 TDP hastasını incelediğimizde, literatür ile paralel olarak, rejyonel anestezi yöntemlerinin post-operatif etkin analjezi sağladığını, opioid tüketimini azalttığı, bulantı kusmayı azalttığını ve erken dönem rehabilitasyonu pozitif yönde etkilediğini gördük. Çalışmamızın hasta sayısı ve tasarlanması nedeniyle bazı kısıtlamaları mevcuttur ve biz literatür ile olan çelişkileri bu kısıtlamalara bağlamaktayız.

Sonuç olarak bu çalışmamız sayesinde LIA ve FB gibi rejyonel analjezi tekniklerinin kullanılmasının, kendi aralarında birbirleri üzerine kesin kanıtlanmış avantajları olmamasına rağmen, konvansiyonel olarak genel anestezi ve sistemik opioid kullanımına göre dramatik avantajları olduğu görmüş bulunmaktayız. Merkezimizde sağlık hizmetlerinin sunumu da çalışmamız ve literatür ışığında geliştirilecektir.

7. ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Total Diz Protezi Yapılan Hastalarda Perioperatif Ve Postoperatif Dönemde Analjezi Uygulamalarının Etkinliklerinin Değerlendirilmesi Ve Karşılaştırılması

Amaç: Total diz protezi (TDP) yaygınlığı giderek artan şekilde uygulanan, ağrıyı giderici ve fonksiyonu düzeltici en başarılı ortopedik operasyonlardan biridir. Operasyon sonrası etkin analjezi uygulanmasının, etkin rehabilitasyon, ağrının kronikleşmesinin engellenmesi, eklem açıklığı ve kuadriseps fonksiyonunun maksimize edilmesi ve komplikasyonların minimuma indirilmesi gibi hayati öneme sahip avantajları vardır. Çalışmamızın amacı, merkezimizde uygulanan anestezi ve analjezi yöntemlerinin toplam opioid tüketimi, ağrı skorları, hastane yatış süresi gibi parametreler açısından incelenip, sağlık hizmeti sunumunun bu çalışma ve literatürdeki çalışmalar ışığında iyileştirilmesi ve geliştirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi bünyesinde, ASA (American Society of Anesthesiologists-Amerikan Anestezistler Cemiyeti) sınıflandırmasına göre ASA I-III risk grubundan, 18-81 yaş arasında, elektif olarak, başka hiçbir operasyon yapılmadan sadece unilateral diz protezi operasyonu yapılan hastaların perioperatif/postoperatif prospektif olarak verileri gözlemsel olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 51 hasta alınmıştır. Olgular PAI yapılıp yapılmadığına göre gruplandığında PAI yapılan hastalarda dinlenmede 6, 12, 24 ve 48. saat ağrı skorları anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır, pasif hareketle ise 12. saat dışında anlamlı fark bulunamamıştır. Yine PAI grubunda anlamlı olarak daha az total post-op opioid tüketimi görülmüştür. Bunun dışında bakılan parametrelerde PAI grubunun diğer tekniklere üstünlüğü bulunamamıştır ancak bulantı/kusma ve erken dönem rehabilitasyon kriterleri açısından tüm gruplar arasında anlamlı fark vardır.

Sonuç: Bu çalışmamız sayesinde LIA ve FB gibi rejyonel analjezi tekniklerinin kullanılmasının, kendi aralarında birbirleri üzerine kesin kanıtlanmış avantajları olmamasına rağmen, konvansiyonel olarak genel anestezi ve sistemik opioid kullanımına göre dramatik avantajları olduğu görmüş bulunmaktayız. Merkezimizde sağlık hizmetlerinin sunumu da çalışmamız sonuçları ve literatür ışığında geliştirilecektir.

Anahtar Kelimeler: TDP, Periartiküler Enjeksiyon, Lokal İnfiltrasyon Analjezisi



8. ABSTRACT

The Evaluation and Comparison of the Effectiveness of Analgesia Practices in the Perioperative and Postoperative Period in Patients Undergoing Total Knee Replacement in Akdeniz University Hospital

Purpose: Total knee replacement surgery (TKR), an operation with increasing incidence, is one of the most successful orthopedic operations, offering pain relief and functional improvement. The effective analgesic applications after the operation has vital advantages such as effective rehabilitation, prevention of chronic pain, maximization of joint range of motion, improvement of quadriceps function and minimisation of possible complications. The purpose of our study is to examine the anesthesia and analgesia methods practiced in our center in terms of parameters such as total opioid consumption, pain scores, length of hospital stay and improve the health service delivery in the light of the results of both our study and literature.

Methods: The Perioperative / postoperative data of patients undergoing elective unilateral total knee replacement operation in Akdeniz University Medical Faculty Hospital, aged between 18-81, ASA (American Society of Anesthesiologists) classification I-III were examined prospectively and observationally.

Results: When the patients were grouped according to whether or not PAI was performed, the pain scores of 6th, 12th, 24th and 48th hours at rest were significantly lower in the patients who underwent PAI, and there was no significant difference other than the 12th hour pain scores with passive movement. Again, significantly lower total post-op opioid consumption was observed in the PAI group. Apart from this, for parameters such as hospital stay time, 90 degree knee flexion time, first mobilization time, PAI was not found to be superior to other analgesic techniques. However, it was shown that there was a significant difference between groups in terms of nausea / vomiting and in an early rehabilitation criteria, time to positivity of straight leg raise test.

Conclusion: In our study, we have seen that the use of regional analgesia techniques such as LIA and FB have dramatic advantages over general anesthesia and systemic opioid use, although they are not proven to have definite advantages among themselves. The quality of health services in our center will also be improved in the light of our study results and literature.

Key Words: TKR, Periarticular Injection, Local Infiltration Analgesia



9. KAYNAKLAR

1. Kurtz S. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)* 2007; 89(4): 780. doi:10.2106/jbjs.f.00222
2. Williams SN, Wolford ML, Bercovitz A. Hospitalization for total knee replacement among inpatients aged 45 and over: United States, 2000–2010. Hyattsville MD: National Center for Health Statistics; 2015.
3. Málek J, Ševčík P, Bejšovec D, Gabrhelik T, Hnilicova M, Krikava I, et al. Postoperative Pain Management. *Mlada Fronta*: Prague 2017; 7-8.
4. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Postoperatif Ağrı ve Kontrolü. Genişletilmiş 3. Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, Mayıs 2004; 643-58.
5. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010; 83(1): 11–25.
6. Huichao Fu, Jiaying Wang, Wen Zhang, Tao Cheng, Xianlong Zhang. Potential superiority of periarticular injection in analgesic effect and early mobilization ability over femoral nerve block following total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017; 25: 291–8. DOI 10.1007/s00167-015-3519-6
7. Guerra ML, Singh PJ, Taylor NF. Early mobilization of patients who have had a hip or knee joint replacement reduces length of stay in hospital: a systematic review. *Clin Rehabil* 2015; 29: 844-54.
8. Auyong DB, Allen CJ, Pahang JA, Clabeaux JJ, MacDonald KM, Hanson NA. Reduced length of hospitalization in primary total knee arthroplasty patients using an updated Enhanced Recovery after Orthopedic Surgery (ERAS) pathway. *J Arthroplasty* 2015; 30(10): 1705–9. doi: 10.1016/j.arth.2015.05.007
9. Baratta JL, Gandhi K, Viscusi ER. Perioperative pain management for total knee arthroplasty. *J Surg Orthop Adv* 2014 Spring; 23(1): 22-36.
10. Kelley TC, Adams MJ, Mulliken BD, Dalury DF. Efficacy of multimodal perioperative analgesia protocol with periarticular medication injection in total knee arthroplasty: a randomized, double-blinded study. *J Arthroplasty* 2013; 28: 1274-7.
11. Merskey H. IASP Subcommittee on Taxonomy Pain Terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 1979; 6: 249-52.

12. Merskey H. An Investigation of Pain in Psychological Illness, DM Thesis, Oxford 1964.
13. Wall PD, Melzack R. Textbook of Pain. Türkçe Baskı. Erdine S. (Çeviri Editörü).Ankara: Güneş Kitabevi, 2006; 1-9.
14. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994.
15. Yam M, Loh Y, Tan C, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2164.
16. Erdine S. Ağrı. Üçüncü Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 19-26.
17. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN* 2015; 156(6): 1003–7. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000160
18. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007; 55(3): 353-64. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.07.016
19. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research* 2004; 1000(1-2): 40–56. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.10.073
20. Santiago BVM, Bersot CDA, Parise M, Villela NR. Effects of 5-HydroxyTryptamine (5-HT) on Pain Modulation: A Brief Review. *Anesth Pain Res* 2019; 3(1): 1-6.
21. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology* 2002; 66: 355-474.
22. Bleakman D, Alt A, Nisenbaum ES. Glutamate receptors and pain. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2006; 17(5): 592–604.
23. Enna SJ, McCarson KE. The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Adv Pharmacol* 2006; 54: 1–27.
24. Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, et al. International union of pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 233–46.

25. Price MP, McIlwrath SL, Xie J, Cheng C, Qiao J, Tarr DE, et al. The drasic cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. *Neuron* 2001; 32: 1071–83.
26. Gould III HJ. Complete freund’s adjuvant-induced hyperalgesia: A human perception. *Pain* 2000; 85: 301–3.
27. Patel N. Physiology of pain. In: Patel N, Kopf A, editors. *Guide to pain management in low-resource settings*. 2010; 13–18.
28. Hudspith MJ, Siddall PJ, Munglani R. Physiology of pain. Hemmings HC, Hopkins M. *Foundations of Anesthesia* 2006; 2.
29. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. *Neurosurgery Clinics of North America* 2014; 25(4): 629–38.
30. Rosenow JM, Henderson JM. Anatomy and physiology of chronic pain. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14(3): 445–62.
31. Bowsher D. Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation. *Pain* 1976; 2(4): 361-78.
32. Anderson WS, O’Hara S, Lawson HC, Treede RD, Lenz FA. Plasticity of pain-related neuronal activity in the human thalamus. *Prog Brain Res* 2006; 157: 353–64. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)57021-9
33. Lenz FA, Lee JI, Garonzik IM, Rowland L. Plasticity of painrelated neuronal activity in the human thalamus. *Prog Brain Res* 2000; 129: 259–73. DOI: 10.1016/S0079-6123(00)29019-5
34. Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(26): 15222-7. DOI: 10.1073/pnas.96.26.15222
35. Howard R, Carter B, Curry J. Postoperative pain, *Pediatric Anesthesia* 2008; 18: 36-63.
36. Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of Adelta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002; 87: 721–31.
37. Kim TJ, Freml L, Park SS, Brennan TJ. Lactate concentrations in incisions indicate ischemic-like conditions may contribute to postoperative pain. *J Pain* 2007; 8: 59–66.

38. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152 (3 suppl): S33–40.
39. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Geurts JW, et al. Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin J Pain* 2010; 26(2): 87–94. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181b43d68
40. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009; 111: 657–77.
41. Wu CL, Fleisher LA. Outcomes research in regional anesthesia and analgesia. *Anesth Analg* 2000; 91: 1232.
42. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesth* 1995; 82: 1474-506. DOI: 10.1097/00000542-199506000-00019
43. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company 1995; 1547-77.
44. Rawal N. Postoperatif Ağrı Tedavisi. Ağrı. 2. Baskı, Editör: Erdine S. Nobel Tıp Kitapevi 2000; 124-142.
45. Miller E. Postoperatif ağrının sistemler üzerine etkileri. *Rejyonel Anestezi Bülten* 1992.
46. Hurley CR, Wu CL. Acute Postoperative Pain. In Miller RD. ed. *Miller's Anesthesia* 7nd ed. Churchill Livingstone Elsevier 2010; 2757-82.
47. Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ. Management of acute postoperative pain. In: Barash PG, Culler BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 3th Ed, Philadelphia: JB Lippincott Company 1995; 1547-77.
48. Lange Klinik Anesteziyoloji. G. Edward Margon Jr, Maged S, Mikhail, Micheal J. Murray, 2007: 18; 360-1.
49. Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin N Am* 2000; 18: 575-99.
50. Hershman MJ, Cheadle WG, Wellhausen SR, Davidson PF, Polk HC Jr. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient. *Br J Surg* 1990; 77: 204-7.

51. Weledji EP. Cytokines and the Metabolic Response to Surgery. *J Clin Cell Immunol* 2014; 5: 197. doi: 10.4172/2155-9899.1000197
52. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *PAIN* 2013; 154: 95-102.
53. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007; 68: 1178–82.
54. Crombie IK, Davies HTO, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain* 1998; 76: 167-71.
55. Reddi D, Curran N Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention *Postgraduate Medical Journal* 2014; 90: 222-7.
56. Maheshwari AV, Blum YC, Shekhar L, Ranawat AS, Ranawat CS. Multimodal pain management after total hip and knee arthroplasty at the Ranawat Orthopaedic Center. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 1418–23.
57. Gottschalk A, Smith DS, Jobes DR, Kennedy SK, Lally SE, Noble VE, et al. Preemptive epidural analgesia and recovery from radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1076–82.
58. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 551–5.
59. Jianda X, Yuxing Q, Yi G, Hong Z, Libo P, Jianning Z. Impact of Preemptive Analgesia on inflammatory responses and Rehabilitation after Primary Total Knee Arthroplasty: A Controlled Clinical Study. *Sci Rep* 2016; 6: 30354.
60. Lane JM. Anti-inflammatory medications: selective COX-2 inhibitors. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10(2): 75-8.
61. Graham DJ. COX-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: The seduction of common sense. *JAMA* 2006; 296(13): 1653-6.
62. Lin J, Zhang L, Yang H. Perioperative administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors for postoperative pain management in patients after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013; 28(2): 207-13.
63. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *Med Clin North Am* 2007; 91(1): 1-12.

64. Harvey RJ, Depner UB, Wässle H, Ahmadi S, Heindl C, Reinold H, et al. GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization. *Science* 2004; 304(5672): 884-7. DOI: 10.1126/science.1094925
65. Mallet C, Barrière DA, Ermund A, Jönsson BA, Eschalier A, Zygmunt PM, et al. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS One* 2010; 5(9): e12748. doi: 10.1371/journal.pone.0012748
66. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009; 12(1): 269-80.
67. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(10): 1437-9.
68. Horlocker TT, Kopp SL, Pagnano MW, Hebl JR. Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a multimodal pathway featuring peripheral nerve block. *J Am Acad Orthop Surg* 2006; 14(3): 126-35.
69. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *Med Clin North Am* 2007; 91(1): 1-12.
70. Umans JG, Inturrisi CE. Antinociceptive activity and toxicity of meperidine and normeperidine in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1982; 223(1): 203-6.
71. Webb AR, Skinner BS, Leong S, Kolawole H, Crofts T, Taverner M, et al. The addition of a small-dose ketamine infusion to tramadol for postoperative analgesia: a double-blinded, placebo controlled, randomized trial after abdominal surgery. *Anesth Analg* 2007; 104(4): 912-7. DOI: 10.1213/01.ane.0000256961.01813.da
72. Buvanendran A, Kroin JS. Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 31-49. DOI: 10.1016/j.bpa.2006.12.003
73. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010; 83(1): 11–25.
74. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag* 2008; 4(3): 123–30.
75. Hannon CP, Keating TC, Lange JK, Ricciardi BF, Waddell BS, Della Valle CJ. Anesthesia and Analgesia Practices in Total Joint Arthroplasty: A Survey of the American Association of Hip and Knee Surgeons

- Membership. The Journal of Arthroplasty 2019. doi:10.1016/j.arth.2019.06.055
76. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ: Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: A prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110(1): 199-207.
 77. Tiippana E, Hamunen K, Kontinen V, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104(6): 1545-56.
 78. Li JW, Ma YS, Xiao LK. Postoperative Pain Management in Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg* 2019; 11: 755-61.
 79. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Mendoza-Lattes S, Callaghan JJ. Differences in short-term complications between spinal and general anesthesia for primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 193–9.
 80. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 2455–63.
 81. Koh JC, Song Y, Kim SY, Park S, Ko SH, Han DW. Postoperative pain and patient-controlled epidural analgesia-related adverse effects in young and elderly patients: a retrospective analysis of 2,435 patients. *J Pain Res* 2017; 10: 897-904. doi: 10.2147/JPR.S133235
 82. Fedriani de Matos JJ, Atienza Carrasco FJ, Diaz Crespo J, Moreno Martin A, Tatsidis P, Torres Morera LM. Effectiveness and safety of continuous ultrasound-guided femoral nerve block versus epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2017; 64(2): 79-85. doi: 10.1016/j.redar.2016.05.008
 83. Li C, Qu J, Pan S, Qu Y. Local infiltration anesthesia versus epidural analgesia for postoperative pain control in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2018; 13(1): 112. doi: 10.1186/s13018-018-0770-9
 84. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2008; 100(2): 154-64. doi: 10.1093/bja/aem373
 85. Dixit V, Fathima S, Walsh SM, Sevcicu A, Schwendt I, Spittler KH, Briggs D. Effectiveness of continuous versus single injection femoral nerve block

- for total knee arthroplasty: a double blinded, randomized trial. *Knee* 2018; 25(4): 623-30. doi: 10.1016/j.knee.2018.04.001
86. Chan EY, Fransen M, Parker DA, Asssam PN, Chua N. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 13(5): CD009941. doi: 10.1002/14651858
 87. Charous MT, Madison SJ, Suresh PJ, Sandhu NS, Loland VJ, Mariano ER, et al. Continuous femoral nerve blocks: varying local anesthetic delivery method (bolus versus basal) to minimize quadriceps motor block while maintaining sensory block. *Anesthesiology* 2011; 115(4): 774-81. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182124dc6
 88. Li D, Ma GG. Analgesic efficacy and quadriceps strength of adductor canal block versus femoral nerve block following total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24(8): 2614-9. doi: 10.1007/s00167-015-3874-3
 89. Li D, Ma GG. Analgesic efficacy and quadriceps strength of adductor canal block versus femoral nerve block following total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016 Find Article
 90. Seo SS, Kim OG, Seo JH, Kim DH, Kim YG, Park BY. Comparison of the effect of continuous femoral nerve block and adductor canal block after primary total knee arthroplasty. *Clin Orthop Surg* 2017; 9(3): 303-9. doi: 10.4055/cios.2017.9.3.303
 91. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: A case study of 325 patients, *Acta Orthopaedica* 2008; 79(2): 174-83.
 92. Amundson AW, Johnson RL, Abdel MP, Mantilla CB, Panchamia JK, Taunton MJ, et al. A Three-arm randomized clinical trial comparing continuous femoral plus single-injection sciatic peripheral nerve blocks versus periarticular injection with ropivacaine or liposomal bupivacaine for patients undergoing total knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2017; 126: 1139–50. doi: 10.1097/ALN.0000000000001586
 93. Sogbein OA, Sondekoppam RV, Bryant D, Johnston DF, Vasarhelyi EM, MacDonalds S, et al. Ultrasound-guided motorsparing knee blocks for postoperative analgesia following total knee arthroplasty: a randomized blinded study. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99(15): 1274–81. doi: 10.2106/JBJS.16.01266

94. Amundson AW, Panchamia JK, Jacob AK. Anesthesia for Same-Day Total Joint Replacement *Anesthesiol Clin* 2019; 37(2): 251-64. doi: 10.1016/j.anclin.2019.01.006
95. Dalury DF, Lieberman JR, MacDonald SJ. Current and innovative pain management techniques in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93(20): 1938-43.
96. Parvataneni HK, Shah VP, Howard H, Cole N, Ranawat AS, Ranawat CS. Controlling pain after total hip and knee arthroplasty using a multimodal protocol with local periarticular injections: a prospective randomized study. *J Arthroplasty* 2007; 22(6-2): 33-8. DOI: 10.1016/j.arth.2007.03.034
97. Fu P, Wu Y, Wu H, Li X, Qian Q, Zhu Y. Efficacy of intra-articular cocktail analgesic injection in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee* 2009; 16(4): 280-4.
98. Meftah M, Wong AC, Nawabi DH, Yun RJ, Ranawat AS, Ranawat CS. Pain management after total knee arthroplasty using a multimodal approach. *Orthopedics* 2012; 35(5): e660-e664.
99. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003348.
100. Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, Middleton RG, Reed M, Sahota O, Yates P, Ljungqvist O. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *Acta Orthopaedica* 2020; 91(1): 3-19. doi: 10.1080/17453674.2019.1683790
101. Bugada D, Allegri M, Gemma M, Ambrosoli AL, Gazzo G, Chiumiento F, Dongu D, et al. Effects of anaesthesia and analgesia on long-term outcome after total knee replacement: A prospective, observational, multicentre study. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(10): 665-72. doi:10.1097/EJA.0000000000000656
102. Mathijssen NMC, Verburg H, van Leeuwen CCG, Molenaar TL, Hannink G. Factors influencing length of hospital stay after primary total knee arthroplasty in a fast-track setting. *Knee Surgery, Sports Traumatology. Arthroscopy* 2015; 24(8): 2692–6.
103. Pope D, El-Othmani MM, Manning BT, Sepula M, Markwell SJ, Saleh KJ. Impact of Age, Gender and Anesthesia Modality on Post-Operative Pain in

- Total Knee Arthroplasty Patients. Iowa Orthop J 2015; 35: 92-8. PMID: 26361449
104. Pereira MP, Esther PZ. Gender aspects in postoperative pain. Current Opinion in Anaesthesiology 2015; 28(5): 546-58.
 105. Theodoraki K, Staikou C, Fassoulaki A. Postoperative pain after major abdominal surgery: is it gender related? An observational prospective study. Pain Practice 2014; 14(7): 613-9.
 106. Peterson JR, Steele JR, Wellman SS, Lachiewicz PF. Surgeon-performed High-dose Bupivacaine Periarticular Injection with Intra-articular Saphenous Nerve Block is Not Inferior to Adductor Canal Block in Total Knee Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty 2020; pii:S0883-5403(20)30067-X. doi: 10.1016/j.arth.2020.01.030
 107. Cicekci F, Yildirim A, Önal Ö, Celik JB, Kara I. Ultrasound-guided adductor canal block using levobupivacaine versus periarticular levobupivacaine infiltration after totalknee arthroplasty: a randomized clinical trial. Sao Paulo Medical Journal 2019; 137(1): 45-53. Epub May 08, 2019
 108. Zhang L, Ma J, Kuang M, Ma X. Comparison of Periarticular Local Infiltration Analgesia With Femoral Nerve Block for Total Knee Arthroplasty: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. The Journal of Arthroplasty 2018; 33(6): 1972–8.e4.
 109. Wang C, Cai XZ, Yan SG. Comparison of Periarticular Multimodal Drug Injection and Femoral Nerve Block for Postoperative Pain Management in Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of Arthroplasty 2015; 30(7): 1281–6. doi:10.1016/j.arth.2015.02.005
 110. Yun XD, Yin XL, Jiang J, Teng YJ Dong HT, An LP, Xia YY. Local infiltration analgesia versus femoral nerve block in total knee arthroplasty: A meta-analysis. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research 2015; 101(5): 565–9. doi: 10.1016/j.otsr.2015.03.015
 111. Keijsers R, van Delft R, van den Bekerom MPJ, de Vries DCAA, Brohet RM, Nolte PA. Local infiltration analgesia following total knee arthroplasty: effect on post-operative pain and opioid consumption—a meta-analysis.

- Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy 2013; 23(7): 1956–63. doi:10.1007/s00167-013-2788-1
112. Zaric D, Boysen K, Christiansen Ch, Christiansen J, Stephensen S, Christensen B. A comparison of epidural analgesia with combined continuous femoral-sciatic nerve blocks after total knee replacement. *Anesth Analg* 2006; 102: 1240–6.
 113. Seangleulur A, Vanasbodeekul P, Prapaitrakool S, Worathongchai S, Anothaisintawee T, McEvoy M, Thakkestian A. The efficacy of local infiltration analgesia in the early postoperative period after total knee arthroplasty. *European Journal of Anaesthesiology* 2016; 33(11), 816-31. doi: 10.1097/eja.0000000000000516
 114. Vendittoli PA, Makinen P, Drolet P, Lavigne M, Fallaha M, Guertin MC, Varin F. A Multimodal Analgesia Protocol for Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2006; 88(2): 282–9. doi:10.2106/jbjs.e.00173
 115. Mayr HO, Prall WC, Haasters F, Baumbach SF, Hube R, Stoeckl A. Pain relieve without impairing muscle function after local infiltration anaesthesia in primary knee arthroplasty: a prospective randomized study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019; 139(7): 1007–13. doi: 10.1007/s00402-019-03194-8
 116. Hu B, Lin T, Yan SG, Tong SL, Yu JH, Xu JJ, et al. Local infiltration analgesia versus regional blockade for postoperative analgesia in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials *Pain Physician* 2016; 19: 205-14.
 117. Bali C, Ozmete O, Eker HE, Hersekli MA, Aribogan A. Postoperative analgesic efficacy of fascia iliaca block versus periarticular injection for total knee arthroplasty. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016; 35: 404–10.
 118. Carli F, Clemente A, Asenjo JF, Kim DJ, Mistracetti G, Gomarasca M, Tanzer M. Analgesia and functional outcome after total knee arthroplasty: periarticular infiltration vs continuous femoral nerve block. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 105(2): 185–95. doi:10.1093/bja/aeq112
 119. Xu CP, Li X, Wang ZZ, Song JQ, Yu B. Efficacy and safety of single-dose local infiltration of analgesia in total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Knee* 2014; 21(3): 636–46. doi:10.1016/j.knee.2014.02.024

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

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

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Zekiye BİGAT
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Total Diz Protezi Yapılan Hastalarda Perioperatif ve Postoperatif Dönemde Analjezi Uygulamalarının Etkinliklerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No929	Tarih: 26.12.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Prof.Dr. Arda FAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNUL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Mura CANPOLAT
Üye

Prof.Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr. Bilge KARSLI
Üye (İzinli)

Prof.Dr. Oğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr. Gülsüm Özge BAYSAL
Üye (İzinli)

Doç.Dr. Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr. Banu NÜR
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye