



T.C.

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ SONRASI POSTOPERATİF
ANALJEZİ İÇİN İNTRAVENÖZ DÜŞÜK DOZ KETAMİN
İNFÜZYONUNUN KULLANIMI: MORFİN TÜKETİMİNİ
AZALTAN EN UYGUN DOZ HANGİSİ?**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sibel Tuğçe POLAT
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selim TURHANOĞLU**

HATAY – 2020

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ SONRASI POSTOPERATİF
ANALJEZİ İÇİN İNTRAVENÖZ DÜŞÜK DOZ KETAMİN
İNFÜZYONUNUN KULLANIMI: MORFİN TÜKETİMİNİ
AZALTAN EN UYGUN DOZ HANGİSİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel Tuğçe POLAT
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selim TURHANOĞLU

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ SONRASI POSTOPERATİF
ANALJEZİ İÇİN İNTRAVENÖZ DÜŞÜK DOZ KETAMİN
İNFÜZYONUNUN KULLANIMI: MORFİN TÜKETİMİNİ
AZALTAN EN UYGUN
DOZ HANGİSİ?**

Dr. Sibel Tuğçe POLAT

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum

(İmza).....
Prof. Dr. Buket Çağla ÖZBAKIŞ AKKURT
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Selim TURHANOĞLU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Selim Turhanoglu
2. Prof. Dr. Süleyman Ganidağlı
3. Doç. Dr. Sedat Hakimoğlu

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
VI. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
VII. TEŞEKKÜR	x
VIII. ÖZET.....	xi
IX. ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diz Anatomisi.....	3
2.2. Total Diz Artroplastisi.....	4
2.2.1. Total Diz Artroplastisi Endikasyonları	4
2.2.2. Total Diz Artroplastisi Kontraendikasyonları.....	5
2.2.3. Total Diz Artroplastisi Komplikasyonları.....	5
2.2.4. Total Diz Artroplastisinde Anestezi Yöntem Seçimi.....	7
2.3. Spinal Anestezi.....	8
2.3.1. Spinal Kord Anatomisi ve Beyin Omurilik Sıvısı	9
2.3.2. Spinal Sinirler ve Fizyolojisi.....	11
2.3.3. Spinal Anestezi Endikasyonları	12
2.3.4. Spinal Anestezi Mutlak Kontraendikasyonları	12
2.3.5. Spinal Anestezi Rölatif Kontraendikasyonları.....	13
2.3.6. Spinal Anestezi Komplikasyonları.....	13
2.3.7. Spinal Anestezi ve İntratekal Adjuvanlar	13
2.4. Ağrı.....	15
2.4.1. Ağrı Anatomisi ve Fizyolojisi.....	15
2.4.2. Ağrının Sınıflandırılması ve Ağrı Tiplerinin Özellikleri	20
2.4.3. Ağrı Ölçüm Yöntemleri	22
2.4.4. Akut Postoperatif Ağrı ve Etkileri	23
2.4.5. Ağrının Nörobiyolojisi.....	27

2.5. Multimodal Analjezi.....	27
2.5.1. Ketamin	29
2.5.2. İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezi	39
2.5.3. Kortikosteroidler	42
2.5.4. Asetaminofen	43
2.5.5. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar	44
2.5.5. Tramadol	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Demografik Yöntemler.....	47
3.2. İstatiksel Analiz.....	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	82
7. KAYNAKLAR	83
8. EKLER.....	90
9 ÖZGEÇMİŞ	93

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ketaminin Farmakokinetiği	30
Tablo 2. Ketaminin S(+) ve R(-) İzomerlerinin Etkilerinin Karşılaştırılması	31
Tablo 3. APFEL Skorlama Sistemi	50
Tablo 4. Sedasyon Skalası.....	50
Tablo 5. Hasta Memnuniyet Skalası.....	51
Tablo 6. Dört (4) Noktalı Bulantı Kusma Skalası	51
Tablo 7. Demografik Özellikler, ASA ve APFEL Skoru.....	53
Tablo 8. Spinal Anestezi ve Cerrahi Süreler	54
Tablo 9. Kalp Atım Hızı (KAH) Değerleri	54
Tablo 10. Sistolik Kan Basıncı (SKB) Değerleri	56
Tablo 11. Diastolik Kan Basıncı (SKB)) Değerleri.....	57
Tablo 12. Ortalama Arter Basıncı (OAB) İçin Değerler	59
Tablo 13. Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO ₂) İçin Değerler	60
Tablo 14. Solunum Sayısı (Ss) İçin Değerleri.....	62
Tablo 15. Sedasyon Skalasına (SedS) Ait Değerler	63
Tablo 16. Komplikasyonların Görülme Sıklığı	64
Tablo 17. Hareketsiz VAS Değerlerine Ait Bulgular.....	65
Tablo 18. Hareketsiz VAS Postoperatif 6. sa	66
Tablo 19. Hareketsiz VAS Postoperatif 12. sa	67
Tablo 20. Hareketsiz VAS Postoperatif 24. sa	67
Tablo 21. Hareketsiz VAS Postoperatif 48. sa	67
Tablo 22. Hareketsiz VAS Postoperatif 6.hf.	68
Tablo 23. Hareketli VAS Değerlerilmesine Ait Bulgular	69
Tablo 24. Hareketli VAS Postoperatif 6. sa	70
Tablo 25. Hareketli VAS Postoperatif 12. sa	71
Tablo 26. Postoperatif Kümülatif Morfin Tüketimlerinin Değerlendirilmesi.....	71
Tablo 27. Postoperatif Kümülatif Morfin Tüketimlerinin İkili Kıyas Değerlendirilmesi.....	72

Tablo 28. Hastanede Kalış Süresi ve Aktif Diz Fleksiyonunun 90° Olduğu Güne Ait Veriler.....	73
Tablo 29. Hastanede Kalış Süresi.....	74
Tablo 30. Aktif Diz Fleksiyonunun 90°Olduğu Gün	74
Tablo 31. Postoperatif Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi.....	75



V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Visual Analog Skala (VAS) - 100 mm	49
Şekil 2. Gruplara Göre KAH Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi	55
Şekil 3. Gruplara Göre SKB Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi	56
Şekil 4. Gruplara Göre DKB Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi.....	58
Şekil 5. Gruplara Göre OAB Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi.....	59
Şekil 6. Gruplara Göre SpO ₂ Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi.....	61
Şekil 7. Gruplara Göre Ss Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi	61
Şekil 8. Grupların Hareketsiz VAS Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi	66
Şekil 9. Grupların Hareketli VAS Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi.....	69
Şekil 10. Grupların Postoperatif Kümülatif MorfinTüketimlerinin Zamana Bağlı Değişimi	73

VI. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Anlamı</u>
AMPA	: Alfa Amino 3 Hidroksi 5 Metil 4 İzoksazol
ark.	: Arkadaşları
ASA	: American Society of Anesthesiologists
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
cm	: Santimetre
cmH₂O	: Santimetre Su
COX	: Siklooksijenaz
CPSP	: Kronik Kalıcı Cerrahi Sonrası Ağrı
dk	: Dakika
DKB	: Diastolik Arteriyel Basınç
EKG	: Elektrokardiyografi
G	: Gauge
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
gr	: Gram
HKA	: Hasta Kontrollü Analjezi
i.m.	: İntramüsküler
i.v.	: İntravenöz
KAH	: Kalp Atım Hızı
kg	: Kilogram
L	: Lomber
m²	: Metrekare
Max	: Maksimum
mg	: Miligram
Min	: Minimum
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MPQ	: McGill Ağrı Anketi

NIKb	: Noninvaziv Kan Basıncı
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NS	: Nosiseptif Spesifik
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç
OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
OİH	: Opioid İlişkili Hiperaleji
Ort	: Ortalama
POBK	: Postoperatif Bulantı Kusma
S	: Sakral
SA	: Spinal Anestezi
sa	: Saat
SedS	: Sedasyon Skoru
SKB	: Sistolik Arteriyel Basınç
sn	: Saniye
SpO₂	: Periferik Oksijen Saturasyonu
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
Ss	: Solunum Sayısı
SS	: Standart Sapma
SSS	: Santral Sinir Sistemi
T	: Torakal
TDA	: Total Diz Artroplastisi
VAS	: Visual Analogue Scale
vb	: Ve Benzeri
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WDR	: Wide Dynamic Range
%	: Yüzde
°	: Derece
°C	: Santigrat Derece
µm	: Mikrometre
µü	: Mü reseptör
µg	: Mikrogram

VII. TEŞEKKÜR

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum tıpta uzmanlık eğitimim süresince iş konusundaki titizliği ile örnek aldığım değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Buket Çağla Özbakış Akkurt'a, özellikle yoğun bakım olmak üzere her türlü konuda değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimliğin ve anesteziyolojinin ilkelerini öğrendiğim tez hazırlığım süresince katkılarını esirgemeyen sayın tez danışmanım Prof. Dr. Selim Turhanoglu'na, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden daima faydalandığım Doç. Dr. Onur Koyuncu'ya, Doç. Dr. Menekşe Okşar'a, Doç. Dr. Sedat Hakimoğlu'na, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Selim Çömez'e ve Dr. Öğr. Üyesi Senem Urfalı'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Zorlu mesai sürecini beraber paylaştığımız başta araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma olmak üzere; anestezi teknikerleri, ameliyathane, yoğun bakım, hemşire ve personeline; diğer kliniklerde görevli araştırma görevlisi arkadaşlarım ve hocalarıma ilköğretimden üniversite hayatımın sonuna kadar, üzerimde emeği geçen tüm öğretmenlerime en derin saygılarımı sunarım.

Her daim yanımda olan, emek ve fedakarlıklarını esirgemeyen ve bugünlere gelmemin mimarları aileme, tez yazım sürecim ve tanıdığım andan itibaren hayatımın her aşamasında destek olan en büyük şansım sevgili eşim ve meslektaşım Eren Polat'a sonsuz teşekkürler.

Dr.Sibel Tuğçe POLAT

VIII. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada TDA planlanan hastalara postoperatif analjezi amacı ile iki gün farklı dozlarda sürekli i.v. ketamin infüzyonu yapılması sonucu morfin tüketimini azaltan optimal dozun bulunması ve bununla beraber yan etkiler, taburculuk süresi, hasta memnuniyeti ve derlenme değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra, TDA planlanan ASA I-III, 18 yaş üzeri 75 kadın çalışmaya alındı. Çalışma prospektif, randomize, çift kör yürütüldü. Spinal anestezi sonra Grup I, Grup II ve Grup III'teki 25'er hastaya sırasıyla 2 µg, 4 µg, 6 µg/kg/dk i.v. başlanan ketaminin cerrahi bitiminde yarıya düşürülerek postoperatif 48. saate kadar uygulandı. Postoperatif analjezi HKA morfinle sağlandı. Uygulama boyunca vitaller, komplikasyonlar, morfin tüketimi, VAS, taburculuk süresi, aktif diz fleksiyonunun 90° olduğu günle hasta memnuniyeti kaydedildi.

Bulgular: Demografik ve hemodinamik veriler bakımından gruplar arasında fark yoktu. Bu çalışmada Grup III ($38,96 \pm 6,08$ mg), Grup II ($45,52 \pm 8,23$ mg) ve Grup I'in ($53,92 \pm 5,49$ mg) 48 saatlik kümülatif morfin tüketimleri arasındaki farklılık anlamlıydı ($p=0,001$). Grup III; Grup II ve Grup I'e kıyasla %27; Grup II, Grup I'e göre %15 daha az morfin kullandı. Postoperatif takip süreçlerinde grupların hareketsiz VAS<40mm. Hareketli VAS 12. saatteki ve taburculuk süresi Grup II'de Grup I'e göre daha etkili ve anlamlı bulunurken, postoperatif 6, 12, 24, 48. sa. ve 6.haftada hareketsiz VAS, 6 ve 12. saatte hareketli VAS, taburculuk süresi ve aktif diz fleksiyonu sadece Grup III dozunda Grup I'e göre daha etkindi ($p \leq 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada TDA'nın postoperatif yönetiminde yan etki görülmeden optimal analjezi ve rehabilitasyon sağlayacak morfin tüketimini azaltan optimal ketamin dozunun Grup III olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Total diz artroplastisi, ketamin, morfin, postoperatif analjezi

IX. ABSTRACT

LOW DOSE KETAMINE INFUSION FOR POSTOPERATIVE ANALGESIA AFTER TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: OPTIMUM DOSE REDUCING MORPHINE CONSUMPTION?

Background and aim: In this study, it's aimed to find the optimal dose that reduces morphine consumption as a result of continuous i.v. ketamine infusion in different doses for postoperative analgesia, and to evaluate the side effects, discharge time, patient satisfaction and recovery.

Methods: After the approval of the ethics committee, 75 female over 18 years of age with ASA I-III scheduled for TKA were included in the study. The study was conducted prospectively, randomly, and double blind. After spinal anesthesia, 2 µg, 4 µg, 6 µ / kg / min were started in 25 patients in Group I, Group II and Group III, respectively. The ketamine that was started was reduced to half at the end of the surgery and administered until the 48th postoperative hour. Postoperative analgesia was provided with PCA morphine. Vitals, complications, morphine consumption, VAS, discharge time, patient satisfaction with 90° active knee flexion were recorded during the application.

Results: There was no difference between the groups in terms of demographic and hemodynamic data. In this study, the difference between the 48-hour cumulative morphine consumption of Group III (38.96 ± 6.08 mg), Group II (45.52 ± 8.23 mg) and Group I (53.92 ± 5.49 mg) was significant ($p = 0.001$). Group III; 27% compared to Group II and Group I; Group II used 15% less morphine than Group I. During the postoperative follow-up processes, the groups at rest VAS <40mm. While motion VAS at 12 hours and discharge time were found to be more effective and meaningful in Group II compared to Group I, rest VAS at postoperative 6, 12, 24, 48 hours and 6 weeks, motion rVAS at 6 and 12 hours, discharge time and active knee flexion were more effective than Group I at only Group III dose ($p \leq 0.05$).

Conclusion: In this study, it was concluded that in the postoperative management of TKA, the optimal dose of ketamine that reduces morphine consumption that will provide optimal analgesia and rehabilitation without side effects is Group III.

Keyword: Total knee arthroplasty, ketamine, morphine, postoperative analgesia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Total diz artroplastisi (TDA); osteoartritli hastaların yaşam kalitesi ve mobilizasyonlarını geliştirmek için son yıllarda başarı ile uygulanan yaygın bir yöntemdir. Ancak TDA'dan sonra postoperatif ağrı yönetimi, hasta memnuniyeti ve fonksiyonların geri kazanılması ile ilgili hala endişeler vardır (1). TDA sonrası ağrının şiddeti; mobilizasyon sırasında istirahat haline göre daha fazladır, genellikle 3 ile 6. saatte (sa) ortaya çıkar ve en az 72 sa boyunca devam eder (2). TDA sonrası hasta memnuniyetini sağlayabilecek en önemli bileşen postoperatif ağrının kesilmesidir. Üstelik yeterli ağrı kontrolü ile daha hızlı rehabilitasyon sağlanırken, postoperatif komplikasyon riski azalır ve hastanede kalış süresi kısalmır (3, 4). Farklı seviyelerde ağrı yollarını hedefleyen iki ve daha fazla analjezik ajanın uygulanmasını içeren multimodal analjezi tekniği ağrı kontrolünü artırarak opioid kullanımı ve ağrıya bağlı yan etkileri azaltmak için kullanılmaktadır (5). Ağrı periferik, spinal ve kortikal hedefleri kapsayan, çeşitli nörofizyolojik seviyelerde tedavi edilebilir. Bu amaçla lokal anestezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), opioidler, antikonvülzan ilaçlar, parasetamol gibi farmakolojik ajanlar kullanılabilir (6). Multimodal analjezi tekniği içinde kullanılan ajanlardan birisi de ketamindir. Ketamin, santral sinir sistemi (SSS) üzerine etki eden bir N-metil D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonistidir. NMDA kanal bloğu ketaminin SSS ve spinal kord reseptörlerinde anestezik ve analjezik etkisinin esas mekanizması olarak görülmektedir. Ketaminin diğer etki mekanizmaları içinde özellikle mü ve kappa olmak üzere opioid reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır. Bir diğer etkisi de yüksek dozlarda lokal anestezik etkiye sahip olmasıdır (7). Ketaminin postoperatif ağrı tedavisinde etkili bir ajan olduğuna dair çalışmalar artmaktadır (8). TDA sonrası düşük dozda ketaminin sürekli infüzyonu morfin tüketimini anlamlı olarak düşürürken, yan etkileri artırmadan erken rehabilitasyonu sağlamıştır (9, 10). Ancak bu çalışmalara bakıldığında, opioid tüketimini en fazla azaltan optimal ketamin dozuna ait bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu alışmada TDA yapılacak tüm olgulara postoperatif analjeziyi sağlamak üzere farklı dozlarda düşük doz ketaminin sürekli infüzyonu planlandı. Bu çalışmanın hipotezi TDA planlanan hastalarda ketamin infüzyon dozu artırıldıķa opioid tüketiminin azalacağıdır. Çalışmada birinci amacımız farklı dozlarda sürekli ketamin infüzyonuyla TDA sonrası postoperatif analjezi için verilen morfin tüketimini azaltan optimal dozu bulmaktır. İkincil amaçlar ise erken ve geç dönem ağrı, yan etkiler, hastanede kalış süresi, hasta memnuniyetini ve derlenmenin değerlendirilmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diz Anatomisi

Diz eklemının günlük yaşantıda yük taşıma ve hareketi sağlamada oldukça mühim bir yeri vardır. Diz eklemi; distal femurun kondilleri ve bu kondillere mükemmel bir uyum içinde oturan proksimal tibia platosu ile vücudun en büyük sesamoid kemiği olan patellar kemiklerden oluşmaktadır (11, 12).

Kas, bağ ve menisk slerle desteklenmekte olan bu menteşe (ginglymus) tipi eklem; bedenin hem en yüzeyel hem de en büyük sinoviyal eklemidir. Diz eklemi temel olarak tibiofemoral eklem ile patellofemoral eklemler oluşturur. Dizin stabilizasyonundan sorumlu tibiofibular eklem ise patellofemoral ve tibiofemoral eklemden farklı olarak diz eklem hareketine katkısı yoktur. Diz eklemi menteşe tipi olmasından dolayı fleksiyon ve ekstansiyon hareketi temel olmakla birlikte 30° fleksiyonun ardına transvers düzlemde i  ve dış rotasyona minimal imkan tanımaktadır ancak diz fleksiyonu 90° olduğunda bu rotasyon 40°ye kadar ulaşabilmektedir (12, 13). Menteşe tipi eklem olmasına karşılık yalnızca fleksiyon ekstansiyon hareketi yapmakla kalmayan diz eklemi yürüme hareketi esnasında sagittal, koronal ve transvers düzlemlerdeki pek çok komplike hareketleri meydana getirebilir (12, 14).

Dizin beslenmesi temel olarak popliteal arterin medial, superior ve inferior geniküler dalları ile sağlanmakla beraber femoral arterin subsartorial kanalın hemen öncesinde verdiği descendens geniküler dalı ve lateral femoral sirk mflex arterin descendens dalı da minimal katkı yapar. TDA'da patellar beslenmede rolü büyük olan descendens geniküler femoral arterin korunamaması postoperatif patellar beslenme bozukluğuna bağlı komplikasyon görülmesine neden olabileceği için arteriyal anatomiye hakim olmak ve ciddi cerrahi dikkat gerekmektedir (12, 13, 15).

Diz eklemi; T12-L4'ten köken alan lumbal pleksusun dalları femoral, obturator sinirler ve L4-S4 spinal sinirlerin bir araya gelmesi ile oluşan sakral pleksusun tibial ve peroneal dalları innerve eder. Diz eklemi nörall innervasyonu daha detaylı ele alındığında oldukça karmaşık olduğu görülmektedir. Femoral sinirin bir dalı safen sinir ve diğer dalları vastus medialis, medius ve lateralis kaslarını, suprapatellar girintiyi, patellar periosteum ve eklem kapsülünün anteromedial ile anterolateral kısımlarını innerve eder. Eklem kapsülü, infrapatellar yağ yastıkçığı, tibial periosteum ve superior tibiofibular eklem medial, lateral ve posterior yüzlerinin innervasyonu ise tibial sinir tarafından sağlanır. Common peroneal sinir, eklem kapsülünün anterolateral kısmına, infrapatellar yağ yastıkçığına ve tibial periosteumuna innervasyon sağlar. Tibial periosteum, tibial tüberosite, infrapatellar yağ yastığı ve tibio-fibular eklem superior rekurren peroneal sinir tarafından sağlanır. Obturator sinir posteromedial kapsülün üst kısmını ve kapsülün anteromedial yönünü sağlar. Dizin ön yüzünün deri innervasyonu femoral sinir tarafından sağlanırken obturator sinir, hastaların %40'ından daha azında dizin medial yüzünün derisinin innervasyonunu sağlamaktadır (12, 16).

2.2. Total Diz Artroplastisi

TDA; femur, tibia, ve patellar osteotomilerin ardına implant yerleştirilmesi temeline dayanan, normal eklem hareket açıklıklarının benzerini oluşturmayı amaçlayan başarılı, yaygın bir cerrahi tekniktir. Bu ameliyatta temel amaç hastaların ağrısını dindirmek, mevcut deformiteyi onarmak, hastaların mobilizasyonlarını sağlayarak kişileri daha fonksiyonel hale getirip yaşam kalitesini arttırmaktır (17-19).

2.2.1. Total Diz Artroplastisi Endikasyonlar

TDA için başlıca endikasyonlar dinmeyen şiddetli ağrı ve fonksiyon kaybıdır. Göreceli endikasyonlar ise deformite, instabilite ve hareket kaybını içerir. Bu problemlere neden olan teşhisler arasında osteoartrit, romatoid artrit, inflamatuvar artrit,

travma sonrası artrit, osteonekroz, polio kökenli artrit, parkinson hastalığı, hemofili ve fonksiyon kaybı yaratan maligniteler ve kırıklar gibi diğer patolojiler vardır. TDA, nöropatik artropatili bir dizi kurtarmak veya daha önceden artrodez yapılmış bir dizin hareketini düzeltmek gibi özel durumlar için de yapılabilir. Ancak bu endikasyonlar tartışmalıdır ve göreceli kontrendikasyonlar olarak değerlendirilmelidir (18, 20).

2.2.2. Total Diz Artroplastisi Kontraendikasyonlar

TDA için pek çok etken rölatif kontraendikedir. Cerrahi öncesi enfeksiyon en çok dikkat edilmesi gereken husustur. Diz eklemünde, femur ya da tibianın metafiz bölgelerinde enfeksiyon olanların eğer enfeksiyonunun geçmesi için uygun süre geçmişse TDA uygulanması düşünülebilir. Ancak kesinlikle enfeksiyon sürecinin tekrarlama riski göz ardı edilmeden bu karar verilmelidir.

Aktif sepsis, TDA için mutlak bir kontrendikasyon olmaya devam etmektedir. Artroplastisi düşünülmeden önce lokal veya sistemik ayırt edilmeden aktif her enfeksiyon mutlaka ekarte edilmelidir.

TDA'ya karşı diğer mutlak kontrendikasyonlar arasında, zayıf vaskülarite, yumuşak doku yapısına sahip olması vardır. Zayıf ekstremitte perfüzyonu ve şiddetli periferik vasküler hastalık gibi dolaşım bozukluğu olan hastalar da diz eklem artroplastisi için uygun aday değildir. Ekstansör mekanizma yetmezliği olan hastalarda yine bu cerrahi için kontraendikasyon grubundadır (18, 21).

2.2.3. Total Diz Artroplastisi Komplikasyonlar

Son 5-6 dekatta oldukça başarıyla yapılan TDA sonuçlarıyla tatmin edici cerrahilerdendir. Tıbbın her alanındaki gibi klinik uygulama sayısı arttıkça yaşanan komplikasyon sayısı da artmaktadır. Dolayısıyla işlem öncesi tüm hastalara bu komplikasyonları aktarmak medikolegal problemler için koruyucu nitelikte olabilir.

Kanama, enfeksiyon, yara yeri iyileşmesi, tromboemboli, vasküler ve ligametöz yapı hasarlanmaları, instabilite, eklem sertliği, çıkık ve kırıklar, ekstansör mekanizma problemleri, implantla ilgili gevşeme ve/veya kırılmalar, revizyon gerektiren cerrahi başarısızlık ve ölüm gibi ciddi komplikasyonları olabilen majör cerrahi prosedürdür. Ciddi deformiteler ve tekrarlayan diz cerrahileri, romatoid artrit ve diyabet gibi ek özellikleri olan hastalar da, enfeksiyon ve sertlik gibi komplikasyonların insidansının daha çok olması beklenir. Ayrıca cerrahi, anestezi de dahil tüm tıbbi komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalı, dahiliye, kardiyoloji gibi bölümlerden konsültasyon da istenerek detaylı bir preoperatif değerlendirme süreci gerekmektedir (18, 22).

TDA cerrahisi sırasında çoğunlukla da femoral osteotomi, arka çapraz ligament ve kapsülün serbestleştirilmesi yapılırken gelişebilecek vasküler yaralanmalar amputasyonla sonuçlanabileceği için en çok çekinilen komplikasyonlar arasındadır ancak insidansı %0,03-%0,2 ile sınırlıdır (23, 24).

Çoğunlukla konservatif yöntemlerle düzelen peroneal sinir felci; ameliyattaki uygunsuz pozisyona bağlı sinirin kompresyonu, uzun turnike zamanı ve yüksek turnike basıncı gibi nedenlere bağlı olarak en sık görülen nörolojik komplikasyondur. Diyabetes mellitusu olanlarda ise bu durum daha fazla görülebilmektedir (24).

Etiyopatogenezi net olmayan kemik çimentosu implantasyon sendromu; çimento materyalli total kalça artroplastisi, TDA ve vertebroplasti gibi majör ortopedik cerrahilerde meydana gelebilmektedir. Tanı konulabilmiş; hemen hemen her vaka arteriyel oksijen saturasyonunda düşüklükle seyreder ve hipotansiyondan kardiyak arreste kadar varabilen korkutucu kardiyak komplikasyonlara yol açabilir. Bu durum ciddi ve hayatı tehdit edebilen bir komplikasyon olması açısından dikkat ve yakın takip gerektirir (24, 25).

Postoperatif erken süreçte karşılaşılabilecek başlıca komplikasyonlar; kanama, hematoma, enfeksiyon, yara yeri iyileşmesinde gecikme, tromboemboli ve ölümdür. TDA vakalarında, komplikasyon olarak karşılaşılabilecek tromboemboli total kalça artroplastisindeki gibi derin uyluk venlerinde değil bacakta da gelişmektedir ve

ölümcül olabilen pulmoner tromboemboli insidansı oldukça düşük bir orana sahiptir. Ciddi sonuçlar doğurabilecek dikkat edilmesi gereken bu komplikasyonun yönetiminde aralıklı pnömotik kompresyon uygulanması, farmakolojik medikasyon ajanları ile tromboprofilaksi sağlanması gibi stratejiler vardır ancak hastaya iyi bir postoperatif analjezi sağlanmasının da erken mobilizasyona, erken rehabilitasyona ve taburculuk süresini kısaltmasına katkıda bulunarak komplikasyonları azaltacağı göz ardı edilmemelidir (24-26).

Cerrahinin geç dönem komplikasyonlarından instabilite, geç fark edildiğinde revizyon cerrahisine götürebilir. Periprostetik enfeksiyonların vücut kitle indeksi (VKİ) obezite sınırları içinde olan, tütün kullanan, immünsupresif tedavi alan diyabetes mellitüslü, daha önceden diz cerrahisi yapılmış hastalar gibi komorbiditeleri mevcutlarda daha sık olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu enfeksiyon varlığı tespit edildiğinde enfeksiyonun şiddetine göre uygun antibiyoterapi rejiminden başlayarak, debridman, protezin çıkartılması ve revizyon cerrahisi yapılmasına kadar ilerleyebilmektedir. Diğer başlıca geç dönem komplikasyonları arasında eklem sertliği, kırıklar, osteoliz vardır (24).

2.2.4. Total Diz Artroplastisinde Anestezi Yöntem Seçimi

Genel anestezi; kardiyovasküler yan etkiler, perioperatif pulmoner komplikasyonlar, tromboembolik olaylar, azalmış gastrointestinal motilite, kronik ağrı gelişimi, cerrahi nöroendokrin stres yanıt, immün disfonksiyon, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, hemodinami üzerinde daha iyi kontrol istendiğinde (ciddi aort darlığı gibi), hava yolunun kontrol altına alınması gerektiği durumlarda genel anestezi nöroksiyal blok üzerinde avantajlıdır.

Genel bir anestezi ile karşılaştırıldığında; spinal anestezi (SA); hava yolu manipülasyonu gerektirmeyen, boğaz ağrısı, bulantı ve kusma, diş hasarı, malign hipertermi, mide içeriğinin aspirasyonu gibi genel anestezinin istenmeyen etkilerinden kaçınma imkanı sunan kolay ve güvenilir bir yöntemdir. Ayrıca genel anesteziye göre;

kanama riski ve transfüzyon gereksinimi daha azdır, kronik akciğer hastalığı olanlarda üst abdominal veya torasik cerrahi sonrası görülebilecek pnömoni ve solunum depresyonu insidansını azaltabilir, özellikle karaciğer veya böbrek hastalığı durumlarında minimal metabolik etkisi olması kritik avantajdır. Genel anestezinin aksine cerrahiye nöroendokrin stres yanıtı baskılar, opioid kullanımının azaltılmasına katkı sağlar, atelektazi, aspirasyon pnömonisi ve ileus görülme sıklığını azaltabilir. Tek başına veya genel anestezie eklenerek uygulanan nöroaksiyel anestezinin postoperatif morbidite oranını azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (27).

TDA'da koagülopati gibi bariz bir kontraendikasyon yoksa santral rejyonel anestezi genel anestezie üstündür. SA, intraoperatif ve postoperatif ağrı yönetimi için multimodal analjezi yaklaşımın önemli bir bileşenidir, genel anestezi ile karşılaştırıldığında ise kısa taburculuk süresi, perioperatif düşük morbidite ve mortalite oranıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca SA arteriyal sistolik tansiyonu düşürür, kanamayı, postoperatif bulantı kusmayı, pulmoner ve kardiyovasküler sistem komplikasyonlarını azaltarak hasta memnuniyetini artırır (28-30)

2.3. Spinal Anestezi

Santral nöroaksiyal teknikler anesteziistlerin elindeki en güvenilir bölgesel anestezi teknikleri arasındadır. Uygulanması nispeten basit olsa da, anestezinin yayılması, süresini belirleyen faktörlerin ve nöroaksiyal anatomi hakkında kapsamlı bilgi gerektirmesi blok başarısı için kritiktir. Ayrıca, bu nöroaksiyal tekniklerin fizyolojik etkileri ve potansiyel komplikasyonlarının anlaşılması, bu yöntemlerin güvenli bir şekilde uygulanmasını sağlamak için çok önemlidir. SA temel olarak subaraknoid aralıktaki serebrospinal sıvıya uygun dozda lokal anestezi ajan uygulanmasıyla geçici olarak otonomik, duyuşal ve motor nöronal iletinin ortadan kaldırılması işlemidir. Bu da cerrahi anestezi için uygun, yoğun duyuşal ve motor bloğun hızla başlamasını sağlar (31).

Acil durum hazırlığı her işlem öncesi mutlaka yapılmalıdır. Nöroaksiyel blok

öncesi genel anesteziye geçilebileceği göz önünde bulundurularak tüm hazırlıklar tamamlandıktan sonra işleme başlanmalıdır. Mutlaka damar yolu açılmalı, standart monitorizasyon sağlanmalıdır. SA için malzemeler hazırlanarak hastaya uygun pozisyon verilmelidir. SA; lateral dekübit, oturma ve prone (jackknife) olmak üzere üç tür pozisyonda orta hat veya paramediyen yaklaşımla uygulanabilir. Orta hattan yaklaşımla dışardan içeriye doğru sırasıyla; cilt, cilt altı, supraspinöz ligament, interspinöz ligament, ligamentum flavumun penetrasyonu ile birinci pop hissi (epidural aralığa giriş) ardına duramaterin delinmesi ile ikinci pop hissi (subdural boşluktan geçiş), araknoid membran delinerek serbest beyin omurilik sıvısı (BOS) akışı görünür. Paramediyen yaklaşımda ise supraspinöz ve interspinöz ligamentten geçiş yoktur subaraknoid öncesi geçilen ligament flavumdur. Başarılı dural ponksiyon ile SA uygulanır (27, 31, 32).

2.3.1. Spinal Kord Anatomisi ve Beyin Omurilik Sıvısı

Yaşla değişmekle beraber spinal kordun ortalama uzunluğu erişkinlerde foramen magnumdan itibaren yaklaşık olarak erkeklerde 45 cm, kadınlarda ise 41 cm'dir. Erişkin bir bireyde spinal kord birinci lomber vertebra seviyelerinde sonlanır. SA'ya bağlı hasardan kaçınmak için L2-3 intervertebral aralık ve altından işlemin uygulanması önerilir (27, 33, 34).

Spinal kordun meninksleri spinal korda en yakından uzağa doğru sıralandığından piamater, araknoid mater ve duramater olmak üzere üç zardan oluşmaktadır. Duramateri kollajen ve birkaç elastik liften oluşan fibroelastik bir membran yapısındadır. Anterior ve posterior spinal kökleri çevreleyerek saran duramater, ikinci sakral vertebraya kadar uzanarak kör bir kese olarak burada sona erer. Kalınlığı medialden laterale ve dorsalden ventrale doğru azalan duramater yaklaşık 0,1-0,5 mm kalınlığındadır. Dura mater son derece vasküler yapıdadır. Özellikle araknoid materle sınır bölgesinde bulunan çok sayıda kılcal damar sayesinde kan ile dura arasında çeşitli metabolitlerin değişimi sağlanır. Dural damarlar epidural vasküler pleksusa bağlanır. Dural damarların yakınında çok sayıda sinir lifi vardır ve

bunlardan C lifleri baskındır. Fonksiyon açısından, dural sinirler sempatik, parasempatik ve duyuşal liflerden oluşur. Dural sinirlerde; asetilkolin, serotonin, madde P, kalsitonin gen ilişkili peptit, nöropeptit Y, vazoaktif intestinal polipeptit vb. gibi bir dizi nörotransmitter ve nöropeptit tanımlanmıştır. Bu vazoaktif ajanların dışında adenosin gibi lokal faktörlerde bulunur. Bunlar duralın perfüzyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (33).

Medulla spinalin ikinci meningeal yapısı olan araknoid mater muhtemel potansiyel boşlukla ayrıldığı dural meninksle yakın komşuluk içindedir. Bu boşluk subdural olarak adlandırılır ve ince lenfatik yapı içermektedir. İnce ve damarsal oluşumlar açısından fakir araknoid mater yapısından kaynaklı ilaçların geçişinin %90'ına engel olma işlevine sahiptir. Spinal kordun etrafını sıkıca saran ince yapıda ve damarsal yapılarca zengin üçüncü meninks ise piamaterdir. Araknoid mater ile arasındaki boşluk subaraknoid aralık ismi alır ve içerisinde BOS, spinal sinirler ve medulla spinalin perfüzyonunu sağlayan önemli vasküler yapılar bulunur (27, 32, 33, 35).

BOS üretimi esas olarak serebral ventriküldeki koroid pleksusun epitel hücrelerinde, az miktarda da subaraknoid boşlukta ve perivasküler alanda aktif sekresyon ve difüzyonla elde edilir. Yetişkinlerde BOS miktarı yaklaşık 120-150 ml'dir bunun 30-80 ml kadarı T11-12 seviyesi ve altında bulunmaktadır. Her gün yaklaşık 450-500 ml BOS üretilir ve her 10-12 saatte bir sıvının tam değişimi gerçekleşir. BOS'un emilimi merkezi sinir sistemi ile pia materdeki kapiller damarların duvarları boyunca ve araknoid granülasyon yolu ile gerçekleşir. Yaklaşık BOS basıncı 15 cmH₂O kadardır. Sırtüstü pozisyonda lomber BOS basıncı yaklaşık 6-10 cmH₂O iken, kişi oturmuş pozisyonda geldiğinde yaklaşık 20-25 cmH₂O'dur. BOS'un ısısı 37°C ve özgül ağırlığı 1.007'dir (1.003-1.009). BOS' un ozmolaritesi kan plazmasıyla karşılaştırılabilir (27, 33, 35).

BOS; hemodinamik tampon olarak işlev görmekte, omurilikle beyni etkileyen kuvvetlere karşı fiziksel koruma sağlamakta, merkezi sinir sisteminde bulunmayan lenfatik damarların işlevini yerine getirmektedir. Ayrıca kan ve sinir dokusu arasında

metabolik değişime de izin vermektir (33).

Kapiller endotel hücreleri ve koroid pleksusun oluşturduğu kan-beyin bariyeri özellikle birçok ilacın geçişine engel olması açısından klinik olarak mühimdir. Spinal kanaldaki BOS'un dolaşımı çok az olduğundan enjekte edilen ilaçların yayılımı esas olarak dif zyonladır (33, 35).

2.3.2. Spinal Sinirler ve Fizyolojisi

İnsan spinal kordu servikalde sekiz, torakalde oniki, lomberde ve sakralde beşer ve koksigealde bir çift olmak üzere 31 çift spinal sinirden meydana gelmiştir. Bunlar, bir dizi ventral ve dorsal radiküler dallarla omuriliğe bağlanır. Kalın dorsal (arka) kök, afferent impulsların (ağrı, sıcaklık, dokunma, pozisyon) iletilmesinden sorumludur. Dorsal spinal sinir köklerinin her birinin içinde duysal bir spinal gangliyon bulunur. Ventral ( n) kök, efferent impulsların (kaslar, bezler gibi yapılara) iletilmesinden sorumludur. Subaraknoid boşluktan çıktıktan sonra ventral ve dorsal kökler epidural boşluğu geçer. SA'da bu dorsal ve ventral sinir kökleri lokal anestezi lerin temel hedefidir. BOS içine uygulanan solüsyonun bir bölümü nöral dokularca alınır, bir bölümü vasküler yapılarca absorbe edilir, diğer bir bölümü ise duradan epidural kompanente diffüze olur (27, 33).

SA'da etki için; lokal anesteziğin sinir dokularınca alınması, ilacın lipid içeriği ile BOS'ta bulunma yoğunluğu, ilaçla nöral dokular arasındaki temas yüzeyinin büyüklüğü ve bölgenin perfüzyonu önemlidir (27, 33). Ayrıca sinir liflerinin miyelinizasyon derecesi, boyutu ve yüzey alanı lokal anestezi lerin etkisinde önemlidir. Daha küçük sinirler, nispeten büyük membran yüzey alanıyla akson biriminin oranından dolayı lokal anestezi lerin etkilerine daha duyarlıdır. Örneğin, küçük preganglionik sempatik lifler (B lifleri, 1-3  m, minimal miyelinli) lokal anestezi lere en duyarlıdır. Duysal sinirler arasında, C lifleri (ısı duysusu iletimi, 0.3-1  m, miyelinsiz), A delta liflerinden (ağrı duysusu iletimi, 1-4  m, miyelinli) daha kolay daha erken bloklanır. A beta lifleri (Dokunma duysusu iletimi, 5-12  m,

miyelinli) duyu lifleri arasında en son etkilenir. Daha büyük A alfa motor lifleri (12-20 µm, miyelinli) ise duyu sinirlerinin birbirinden daha dayanıklıdır. SA'nın gerilemesi tam ters sırayla gerçekleşir: önce motor fonksiyonu, ardından dokunma, sonra pinpirik ve son olarak da soğuk hissi geri döner. Diferansiyel duyu sinir blok dokunma ağrı ve soğuk duyusunun farklı derecelerde ortadan kalkması ile olur. Örneğin, soğuk duyusu için anestezi seviyesi en üsttedir ve ağrı hissinin olmadığı anestezi seviyesinden bir iki spinal segment daha yukardadır. Dokunma duyusunun kaybı ise ağrı duyusunun anestezi seviyesinden ortalama bir iki segment daha yukardadır (35). SA'da oluşan duyu sinir blok; motor bloktan iki segment yukarıda otonomik bloktan ise iki segment aşağıda olarak kabul edilir (32).

2.3.3. Spinal Anestezi Endikasyonları

SA, umblikus altı cerrahisi için mükemmel çalışma koşulları sağlar. Böylece ürolojik, alt batin ve perineal bölge için genel cerrahi alanında, jinekolojik ve obstetrik vakalarda tercih edilmektedir. Benzer şekilde, alt ekstremitelerde vasküler ve ortopedik cerrahide de kullanılmaktadır (27, 36).

Primer cerrahi anestezisi olarak SA kullanım alanları yakın zamanda lomber cerrahi ve laparoskopik kolesistektomi gibi üst abdomen prosedürlerini içerecek şekilde genişlemiştir. Ayrıca SA, uyanık kalmak isteyen, zor hava yolu yönetimi olan veya ciddi solunum yolu hastalığı gibi komorbiditeleri mevcut genel anestezi riskinin fazla olduğu hasta gruplarında faydalı olabilir (35).

2.3.4. Spinal Anestezi Mutlak Kontraendikasyonları

SA için mutlak kontrendikasyonlar oldukça azdır. Bunlar; hastanın reddetmesi, uygulama yapılacak enjeksiyon bölgesinde lokal enfeksiyonlar, kanama diyatezi ve koagülopati, ciddi dekompanse, hipovolemi veya şok durumu, kullanılacak ilaçlardan herhangi birine karşı hipersensitivite, serebellar herniyasyon gelişebilecek kafa içi

basınç artışı yapabilen durumlardır (31, 35, 36).

2.3.5. Spinal Anestezi Rölatif Kontraendikasyonlar

SA için rölatif kontrendikasyonlar; koagülopati, koopere olamayacak hastalar, sepsis, spinal stenoz, geçirilmiş spinal cerrahi, spinal metastazlar, ciddi spinal deformite, multiple skleroz, belirlenememiş nörolojik hastalık, kalıtsal koagülopati hastalıkları, sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu olanlar, stenotik kalp kapak hastalıkları, miyelopati veya periferik nöropatidir (31, 35, 36).

2.3.6. Spinal Anestezi Komplikasyonlar

Bulantı, kusma, hipotansiyon, titreme, kaşıntı, geçici hafif işitme kaybı, tinnitus, diplopi, idrar retansiyonu, sırt ağrısı, postdural ponksiyon baş ağrısı, doğrudan iğne travması, enfeksiyon (epidural apse, menenjit), intraspinal veya epidural hematoma, spinal kord iskemisi, cauda ekuina sendromu, araknoidit, anterior pinal arter sendromu, periferik sinir yaralanması, istenmeyen intravasküler enjeksiyon total spinal anestezi, kardiyovasküler kollaps, ölüm SA'ya bağlı görülebilecek komplikasyonlardandır (27, 36).

2.3.7. Spinal Anestezi ve İntratekal Adjuvanlar

Duyusal ve motor blok süresini uzatmak, kullanılacak lokal anestezi dozunda azalma sağlamak ve bloğun etkisini yoğunlaştırmak için intratekal olarak lokal anesteziklerle birlikte sıklıkla adjuvan ajanlar kullanılmaktadır. Adjuvanlar, spinal kord ve sinir kökleri üzerinde doğrudan analjezik bir etki de yapabilir.

Adjuvan ajanlar olarak opioidler (fentanil, sufentanil, morfin),

vazokonstriktörler (fenilefrin, adrenalin) ve Alfa₂ adrenerjik agonistler (klonidin, deksmedetomidin) kullanılabilir (31, 35).

Vazokonstriktörler fenilefrin ve adrenalin gibi lokal anesteziklerin vasküler emilimini azaltarak etki ederler. Alfa₂ adrenerjik agonistler, substansia jelatinozda bulunan Alfa₂ adrenerjik reseptörlere etki ederek intratekal uygulanmış lokal anesteziklerin yarattığı hem duyu hem de motor bloğun güçlenmesini ve süresini artırarak etki eder (31, 35).

İntratekal Opioid Adjuvan Olarak Fentanil: Opioidler, omurilik seviyesinde doğrudan dorsal boynuzdaki opioid reseptörlerini bloke ederek lokal anesteziklerle sinerjik olarak etki edebilmekte, BOS ile taşınarak da serebral opioid reseptörlerinde etkili olabilmektedir. Ayrıca intratekal adjuvan olarak uygulanmış opioid, vasküler emilim ardına hem periferik hem de sistemik etki gösterir bu farklı alanlardaki etkilerin kombinasyonundan dolayı BOS'ta bulunan opioidler oldukça karmaşıktır. Bu alanların her birindeki etki, uygulanan doza, opioidin fizikokimyasal yapısına ve özellikle de lipit çözünürlüğüne bağlıdır. Fentanil ve sufentanil gibi lipit çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar, hidrofilik opioidlerden daha hızlı başlangıç ve daha kısa etki süresine sahiptir. Nöral dokuya alımın artmasına ek olarak, yüksek lipit çözünürlüğü kan damarlarına (sistemik etki) ve yağ dokuya hızlı geçişle sonuçlanır. Bu nedenle lipofilik opioidlerin BOS içerisinde yayılması, morfin gibi hidrofilik opioidlerden (BOS'tan emilim ve eliminasyon yavaş, dağılım ise fazla) daha sınırlıdır. Nöral doku ve vasküler alımın derecesi de intratekal opioidlerin potensini etkiler. Morfinin intravenöz (i.v.) uygulamasına göre intratekal uygulanmasındaki potansi 200 kat daha fazla iken fentanilde bu oran 20 kattır. Hidrofilik opioidler, intratekal opioid uygulamasının nadir fakat en ciddi sonuçlarından biri olan geç solunum depresyonu riskine sahiptir dikkat edilmesi gerekmektedir. İntratekal opioidlerin solunum depresyonuna, bulantı, kusma, kaşıntı ve idrar retansiyonu gibi komplikasyonları mevcuttur (31, 35).

Fentanil, 5-10 dakika (dk) gibi hızlı etki başlangıç süresi ve 1-2 sa ekstra etkiye aracılık sağlayan en yaygın kullanılan lipofilik opioiddir. Fentanil sıklıkla obstetrik

anesteziye sıklıkla kullanılır. Fentanil 25 µg dozunda doğumda etkin analjezi sağlar. Gününbirlik cerrahi anestezisinde ise fentanil 10-30 µg'ye kadar yaygın olarak kullanılır. Fentanil, 10-25 µg doz aralığında, blok süresine etki etmeden bloğun yoğunluğunu artırır, lokal anestezi dozunu azaltıp, analjezik etkiyi uzatabilir (31, 35).

2.4. Ağrı

Ağrı kişiyi çevreden koruyan adaptif bir yanıttır (37). Ağrı sadece bir duyu olarak değerlendirilmemelidir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'nin (International Association for the Study of Pain) tanımı olarak ağrı: “Kişinin bedeninin herhangi bir yerinden köken alan, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasarla ‘tanımlanabilen, bireyin daha önceki edinilmiş tecrübelerinden de etkilenen, hoşnut olunmayan duyuşsal aynı zamanda emosyonel bir deneyimdir” şeklindedir (38-40).

Ağrının yalnızca hasta kişi tarafından algılanabileceği her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bu sebeplerden kaynaklı kişiler içinde bulunduğu mevcut durumdaki deneyimlerini ağrı diye ifade ediyorsa bu kişinin yorumladığı kavram her zaman ağrı olarak kabul edilmelidir. Ağrı algı deneyimi; yaş, cinsiyet, etnik yapı, eğilimler, dini inanış, ek hastalıklar, eğitim, sosyoekonomik düzey gibi birçok biyopsikososyal ve etnokültürel faktöre bağlı oluşmuş çok boyutlu bir ifadedir. Bireyden bireye hatta aynı kişide farklı zamanlarda da değişikliğin görülebileceği ağrının tanımlaması, değerlendirilmesi, sınıflandırılması, tedavisinin planlanması, tedavinin etkinliğinin takip edilmesi oldukça güç ve komplikedir (41-43).

2.4.1. Ağrı Anatomisi ve Fizyolojisi

Duyular genellikle ya protopatik (noksiyöz) ya da epikritik (noksiyöz olmayan) vasıftadır. Basınç, hafif dokunma, propriyoseptif ve ısı ayırımı farkı gibi epikritik duyular eşik değeri düşük reseptörlerle algılanır ve genellikle kalın, büyük, miyelinli

sinir lifleri tarafından iletimi gerçekleştirilir. Ağrı gibi protopatik duyu bilgisi ise; yüksek eşik değerli reseptörlerce tanınarak daha küçük çaplı, ince, hızlı, miyelinli A_{delta} ve miyelinsiz, yavaş C sinir lifleri tarafından iletilir (37, 40, 43).

Ağrı mekanik, kimyasal ve termal karakterde uyaranlarla ortaya çıkabilir. Periost, eklem yüzeyleri, arter duvarı, yüzeysel cilt katmanları gibi yapılarda bulunabilen ağrının tanınmasını sağlayan reseptörlerin tamamı serbest sinir uç sonlanımlarıdır. Nositseptörler, merkezi sinir sistemi haricindeki doku veya organlarda bulunan enerjiyi aksiyon potansiyeline çevirme fonksiyonu olan özelleşmiş nöronal yapılardır. Ağrının iletim aksında fonksiyon gören A_{delta} mekanotermal ve C polimodal lifler noisiseptörleri innerve eder. Ancak pek çok ağrı algısı C polimodal liflerin uyarılmasıyla aktive olur. Noksiyöz uyarana hızlı yanıt veren A_{delta} sinir lifleri, keskin, kolayca lokalize edilebilen, net ve delici karakterde ağrıdan sorumluyken, daha yavaş yanıt veren C polimodal lifler, müphem, künt vasıfta ve yanıcı ağrıdan sorumludur (37, 40, 41, 43, 44).

Nositsepsiyon terimi travmatik veya noksiyöz uyaranların başlaması ve ağrının algılanmasıyla biten karmaşık nöral yanıtı ifade etmek için tanımlanmıştır (41, 43)

Primer afferent noisiseptörün yanıt türüne göre spinal kord yönünde bir yayılım meydana gelir. Noksiyöz uyarı noisiseptörlerce tanınıp primer afferent sinir lifleriyle spinal kordun dorsal boynuzundaki ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar ve ileti ikinci grup nöronlara taşınmış olur. İkinci grup nöron aksonal uzantıları kordun karşı tarafına geçerek spinotalamik yolakla uyarıyı yukarıya taşırken, retiküler formasyon ve periakuduktal gri maddeye aksonal dallar verip talamusa ulaşır. Talamusta ikinci grup afferent nöronlarla, sensöriyal kortekse aksonal uzantı gönderen üçüncü sıra nöronların sinapsıyla uyarının kortekse aktarılması gerçekleşmiş olur (37, 40, 43, 44).

Nositseptörlerce tanınan ağrı impulsunun, üst merkeze aktarımı transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyonu içeren dört kademedede gerçekleştirilir.

Transdüksiyon, mekanik, kimyasal veya termal noksiyöz uyarı enerjisinin

duyu sinir sonlanımlarında elektrik enerjisine çevrildiği süreci ifade etmektedir.

Transmisyon, bu aksiyon potansiyelinin nosiseptörden geçerek serebral kortekse aktarımını içerir.

Modülasyon, nosiseptif ileti verilerinin endojen mekanizmalarla ağrı şiddeti artırma, azaltma veya ortadan kaldırma ile ilgili değişikliğe uğrayarak düzenlenmesini kapsamaktadır. Nosisepsiyonun modülasyonu afferent sensöriyel yolağın farklı seviyelerinde özellikle medulla spinalis dorsal boynuzu olmakla beraber, talamus veya serebellum düzeylerinden köken alan inen efferent yolaklarda gerçekleşebilir.

Persepsiyon, nosiseptif ileti bilgisinin ortaya çıkaracağı psikolojik duruma olan etkisidir. Ağrının bedensel ve ruhsal yönlerinin oluşmasını ve sonraki ağrı deneyiminin etkisini belirleyebilecek algılamadır (37, 43).

Periferik Modülasyon: Travmaya uğramış veya inflamasyon gelişmiş hasarlı hücrelerde; prostaglandin 1 ve prostaglandin 2, histamin, bradikininin, hidrojen ve potasyum iyonları, interlökinler ve tümör nekroz faktör alfa gibi sitokinler de dahil olmak üzere çok sayıda kimyasal nosiseptör çevresinde açığa çıkmaktadır. Bu kimyasallar, periferik nosiseptörleri başka bir uyarıya karşı daha duyarlı hale getirerek aktive oldukları eşik değeri düşürür ve allodini, hiperaljezi ile sonuçlanabilecek periferik sensitizasyona neden olur. Bu durumun etkisi olarak hasarlı doku alanında düşük yoğunluktaki mekanik bir uyarı ağrı olarak algılanabilir. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar arasıdonik asit prostoglandin dönüşümünü engelleyerek analjezi sağlarken aynı zamanda bu alanı etkileyerek sensitizasyonu bloke edebilirler. Akut durumdaki periferik sensitizasyon organizmayı hasardan korumak için varolan fizyolojik adaptif bir yanıttır ancak bu kalıcı hal alırsa ağrı patolojik duruma gelir (37, 43, 44).

Spinal refleksler veya spinal kordun dorsal boynuz enkefalinler, P maddesi, endorfinler, somatostatin gibi inhibitör ya da glutamat, aspartat, anjiotensin gibi eksitatör nörotransmitterleriyle spinal düzeyde nosiseptif modülasyon

gerçekleşebileceği gibi serebellum seviyelerinden köken alarak arka boynuz substansiya jelatinoza bölgesinde sinaps yapan inen inhibitör yollarıyla da supraspinal modülasyon oluşabilir. Opioidler bu basamakta etki göstererek endorfin ve enkefalinlerin salınımına yol açarak hiperpolarizasyonu sağlar (44).

Beyinde ayrı bir ağrı merkezi yoktur. Serebral korteks, talamus ve beyin sapı seviyesinden kaynaklanan inen yollar, yüksek merkezlerde ağrı algısının modülasyonunu sağlar. Bu inen inhibitör liflerin aktivasyonu, lamina I, II, V ve VII dorsal boynuz nöronlarının aktivitesini modüle edebilir. Başlıca nörotransmitterler norepinefrin, serotonin ve endojen opioidlerdir. İnen yollardaki modülasyonda bozuklukları akut kronik ağrıya geçişten sorumlu olabilir (37, 43).

Santral Modülasyon: Yetişkin insan nöronları oldukça dinamiktir. Özellikle zaman içinde ağrı eşiği ve algısı nöroplastisite kuramı zemininde değişebilir. İnen yollar hem kolaylaştırıcı hem de engelleyici etkilere sahip olabilir. Bu yoldaki değişiklikler hiperaljeziye ve bazı durumlarda sensitizasyona yol açabilir. Bu nedenle, bu sistemlerde yapılan terapötik değişikliklerin ağrı algısı ve akut kronik ağrıya geçiş üzerinde etkin sonuçları olabileceği için önemlidir (37).

Omurilikte santral sensitizasyonda ikinci grup nöronların duyarlılaşması, wide dynamic range (WDR) nöronlarının belirli bir eşik değer üzerinde sürekli uyarılarla deşarj sıklığının artırılması, C liflerine uyarı girişi durduktan sonra bile uzun süreli deşarj göstermesi ve son olarak reseptör alan genişlemesi olmak üzere en az üç mekanizma mevcuttur (40).

Medulla spinalisin on reksed laminasından ilk altısının oluşturduğu dorsal boynuzunda, santral sensitizasyonun en önemli iki komponenti nosiseptif spesifik (NS) ve WDR nöronları bulunmaktadır. NS nöronlar sadece nosiseptif uyarılarla aktifleşirken WDR nöronları ayrıca C, A_{beta} ve A_{delta} liflerinden gelen nosiseptif olmayan uyarılardan da girdi alır. Dorsal boynuzun en yaygın hücre tipi olan WDR nöronları reksed lamina V'de çokça bulunur ve uyarının yoğunluğuna bağlı olarak aşamalı bir şekilde yanıt oluşturur. Tekrarlanan uyarılar esnasında, WDR nöronları,

aynı uyaran yoğunluğunda bile, ateşleme oranlarını kademeli olarak katlanarak arttırır. Miyelinsiz C liflerinin ardışık uyarılması nöronun sürekli deşarj halinde bulunmasına neden olur. Bu durum aynı zamanda reseptör alanında genişlemeye, eşik değerin düşmesine, uyarıya yanıtın şiddetinin ve süresinin artışına yol açar. Başlıca WDR ve C liflerinin katkısıyla oluşan bu fenomen wind up olarak bilinmektedir (37) (40).

Klinikte wind up olayı, sürekli belirli bir seviyenin üzerinde ağırlı uyaran verildiğinde ağrı yoğunluk algısının zamanla artmasıdır.

Wind up fenomeninin altında yatan ise patolojik olarak duyarlanmış bu liflerden glutamat salınmasıdır. Glutamat, AMPA (alfa amino 3 hidroksi 5 metil 4 izoksazol) reseptör aktivasyonu ile tam, hızlı bir şekilde depolarizasyon yaratır. Aynı şekilde WDR nöron yapısında bulunan NMDA reseptörleri yavaş yavaş aktifleşerek, iletimin artmasına ve aksiyon potansiyellerinde birikmesine yol açar. Glutamat, postsinaptik NMDA reseptörleri ile etkileşime girerek dorsal boynuzun daha duyarlı hale gelmesine sebep olur. NMDA'nın bu başlangıç aktivasyonu olan wind up santral sensitizasyonun erken ve önemli bir komponentidir. Böylece, NMDA antagonizmasıyla, bu wind up olayının görüldüğü kronik ağrı hastalarında fayda sağlanır (37, 43).

Benzer şekilde, ekzojen opioidlere kronik maruziyet opioid ilişkili hiperaljeziye yol açarak nosiseptif duyarlılığını tetikleyebilir. Bu durum, opioid dozunu arttırdıkça hastaların ağrılarında artma yaşaması gibi opioid tedavisine paradoksal yanıt ile karakterizedir. Hastalığın progresyonunda ilerlemenin olmadığı, artan opioid dozlarına rağmen, devam eden ve ilerleyen ağrı yakınmaları olan hastalarda paradoksal yanıtın şüphelenilmelidir. Tedavi stratejileri, opioid tedavisinin azaltılmasını ve/veya NMDA reseptör modölatörleri ile takviye edilmesini içerir (37).

Tüm nosisepsiyonlar ağrı üretmektedir, ancak tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmamaktadır. Birçok hasta noksiyöz uyarıların yokluğunda ağrı yaşar. Bu nedenle ağrıyı; nosisepsiyona bağlı akut ağrı ve nosisepsiyona bağlı olabilen, ancak

psikolojik ve davranışsal faktörlerin sıklıkla rol oynadığı kronik ağrı olarak iki kategoriye ayırmak klinik olarak fayda sağlar (40).

2.4.2. Ağrının Sınıflandırılması ve Ağrı Tiplerinin Özellikleri

Akut ağrı; kas veya visseral yapıların anormal fonksiyonu, yaralanma ve bir hastalık sürecinin neden olduğu noksiyöz uyarıdan kaynaklanır. Akut ağrı çoğunlukta nosiseptif vasıftadır. Nosiseptif ağrı, belirgin, lokalize ve hasarlı alanla sınırlıdır. Akut ağrı tipik olarak ağrının yoğunluğu ile orantılı olan sistemik bir nöroendokrin stres yanıtı ile ilişkilidir (40, 45).

Posttravmatik, postoperatif ve obstetrik ağrı akut ağrının en yaygın biçimleridir. Ancak akut ağrı miyokard enfarktüsü, pankreatit ve renal taşlar gibi akut medikal hastalıklarla ilişkili ağrıyı da kapsamaktadır. Akut ağrı formlarının çoğu kendini sınırlar ve birkaç gün ya da hafta içinde tedaviyle düzelebilir. Anormal iyileşme veya yetersiz tedavi nedeniyle düzelmemiş akut ağrı, kronikleşir. Akut nosiseptif ağrı köken ve özelliklerine göre somatik ve visseral olarak ikiye ayrılır (40, 41).

Somatik ağrı yüzeysel ve derin olarak sınıflandırılabilir. Yüzeysel somatik ağrı; cilt, cilt altı dokular ve mukoza zarlarındaki nosiseptif uyarıdan kaynaklanır. Karakteristik olarak iyi lokalize edilebilen, keskin, zonklama veya yanma hissi olarak tanımlanır. Derin somatik ağrı ise kas, tendon, eklem ya da kemiklerden doğar. Yüzeysel somatik ağrının aksine, genellikle künt vasıfta bir ağrı ile karakterize ve lokalizasyonu daha belirsizdir. Ayrıca, uyarının hem yoğunluğu hem de süresi lokalizasyon derecesini etkilemektedir. Örneğin, dirsek eklemi kısa süre küçük travmaya maruz kaldığında ağrı dirseğe lokalizedir, ancak şiddetli veya sürekli travma genellikle tüm kolda ağrı yaratır (40).

Visseral akut ağrı, bir hastalık sürecinden veya visseral organ ve periton, pariyetal plevra ve perikard gibi yapılarının anormal fonksiyonundan kaynaklanır (40,

46).

Gerçek lokalize visseral ağrı, lokalize parietal ağrı, yansıyan viseral ağrı ve yansıyan parietal ağrı olmak üzere dört alt tip tanımlanmıştır. Gerçek visseral ağrı künt, yaygın ve genellikle orta hattadır. Sıklıkla bulantı, kusma, terleme ve kan basıncı ve kalp atış hızında değişikliklere sebep olan anormal sempatik veya parasempatik aktivite ile ilişkilidir. Parietal ağrı tipik olarak keskindir ve genellikle organ çevresinde lokalize olabilen veya uzak bir bölgeye yansıyan bıçaklama hissi olarak tanımlanır. Kutanöz bölgelere yayılan visseral veya parietal ağrı, dokuların embriyolojik gelişim ve migrasyon paternlerinden ve merkezi sinir sistemindeki viseral ve somatik afferent girdilerin yaklaşmasından kaynaklanır. Bu nedenle, santral diyafragma üzerinde periton veya plevradan kaynaklı ağrı sıklıkla boyun ve omuza, periferik diyaframın parietal yüzeylerini etkileyen patolojilerden kaynaklanan ağrı ise göğüs veya üst karın duvarına yansır (40, 41, 46).

Kronik ağrı, akut hastalığın olağan seyrinin ötesinde veya iyileşmenin gerçekleşmesi için bir ile altı ay makul bir süreden sonra devam eden ağrıdır. Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya miks tipte olabilmektedir. Psikolojik mekanizmalar, çevresel faktörler veya her ikisi birden kronik ağrı üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Kronik ağrısı olan hastaların sıklıkla nöroendokrin stres tepkileri zayıftır, belirgin uyku ve duygu durum bozuklukları vardır. En sık görülen kronik ağrı formları arasında kas-iskelet sistem hastalıkları, kronik visseral bozukluklar, kanser ağrısı, periferik sinirler, sinir kökleri veya dorsal kök gangliyonlarına ait lezyonlar (diyabetik nöropati, kozalji, fantom ağrısı ve postherpetik nevralji gibi), merkezi sinir sistemi lezyonları (inme, omurilik yaralanması ve multipl skleroz) bulunur. Kas-iskelet sistem hastalıklarının çoğu (örneğin romatoid artrit ve osteoartrit) esas olarak nosiseptif ağrıdır, oysa periferik veya merkezi sinir bozukluklarla ilişkili ağrı öncelikle nöropatiktir. Kanser ve kronik sırt ağrısı (özellikle ameliyattan sonra) gibi bazı bozukluklarla ilişkili ağrı ise sıklıkla miks vasıftadır (40).

2.4.3. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ağrının şiddeti güvenilir bir şekilde ölçülebilirse hem terapötik müdahalenin belirlenmesine hem de tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olacaktır. Ancak ağrı; psikolojik, sosyal, kültürel durum ve diğer pek çok değişkenden etkilenmesi ve yalnızca algılayan kişinin hissedebilmesinden kaynaklı ağrıyı ölçebilecek subjektif bir yöntem geliştirilememiştir. Hasta ve hekimin iletişimde fayda sağlaması için tek ve çok boyutlu objektif olmayan ölçüm yöntemleri mevcuttur. Bunlar sayısal ağrı skalası (Numerical Rating Scale), görsel analog skala (Visual Analogue Scale –VAS), yüz skalası (Wong Baker Face Scale) ölçekleri tek boyutlu subjektif ölçüm yöntemlerinden en yaygın kullanılan iken McGill Ağrı Anketi (MPQ) en yaygın kullanılan çok boyutlu ölçüm yöntemidir. Akut ağrısı olanlarda tek boyutlu, kronik ağrılı hasta değerlendirilmesinde ise çok boyutlu değerlendirme skalalarının kullanımı önerilir (40, 47).

Sayısal ağrı skalasında 0 değeri hiçbir ağrıya karşılık gelmez iken 10 mümkün olan en kötü ağrıyı yansıtmaktadır. Hastanın ağrısını bu aralıkta değerlendirmesi beklenmektedir (40, 48).

Üç ile altı yaş çocuklar için tasarlanmış olan Wong Baker yüz skalası aynı zamanda iletişimin zor olabileceği ve yaşlı hastalarda da yarar sağlayabilmektedir. Wong Baker yüz skalasında; hastadan acısız hali temsil eden gülümseyen bir yüzden ifadesinden, en kötü ağrıyı temsil eden son derece mutsuz yüz ifadesi aralığında gösterilen çeşitli yüz ifadelerinden kendisi için uygun olanı işaret etmesi istenir (40, 47).

VAS, bir ucunda “ağrısız” ve diğer ucunda “akla gelebilecek en kötü ağrı” etiketli 10 cm'lik (100 mm'lik) yatay bir çizgidir. Hastadan ağrının şiddetinin bulunduğu bu çizgiyi işaretlemesi istenir. Ağrısızdan hastanın işaretine kadar olan mesafe ağrıyı sayısal olarak belirler. VAS, diğer güvenilir yöntemlerle iyi ilişkili basit ve etkili bir yöntemdir (40, 48).

Ağrının tek boyutlu olarak sadece şiddetini tanımlayan diğer ağrı derecelendirme yöntemlerinin aksine, MPQ ağrıyı üç ana boyutta tanımlamaya çalışır. Bunlar duyuşal-ayırıcı (nosiseptif yollar), motivasyonel-duygusal (retiküler) ile limbik yapılar ve son olarak da zihinsel değerlendircidir (serebral korteks) (40, 47).

Psikososyal değerlendirme, tıbbi değerlendirme ağrının belirgin bir nedenini ortaya koymadığında, ağrının şiddeti, özellikleri ve süresi hastalıkla ya da yaralanmayla orantısız olduğunda yararlıdır. Bu tür değerlendirmeler davranışsal faktörlerin rolünü netleştirmeye yardımcı olur. En sık kullanılan psikolojik testler Minnesota çok yönlü kişilik envanteri ve Beck depresyon envanteridir (40).

2.4.4. Akut Postoperatif Ağrı ve Etkileri

Akut postoperatif ağrı, doku travmasına, viseral distansiyona ve/veya patolojiye yönelik cevap olarak ortaya çıkan komplike fizyolojik bir yanıttır (44).

Cerrahi kesi; otonomik sempatik aktivasyona, nöroendokrin ve lokal inflamasyona sebep olan ciddi bir uyarıdır. Nosiseptif uyarıların santrale transmisyonuyla, lokal inflamatuvar maddelerin (sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler, tümör nekroz faktörü alfa vb.) ve nöroendokrin yanıtın sistemik mediyatörlerinin bir kombinasyonu ile nöroendokrin stres yanıt meydana gelir. Hipotalamik hipofizer adrenokortikal ve sempatoadrenal akslar, ağrının sonucu olan baskın nöroendokrin yanıtlardır (45, 49).

Akut ağrı tipik olarak ağrının şiddetiyle orantılı bir şekilde sistemik nöroendokrin stres yanıtla ilişkilidir. Bu yanıtın afferent bölümünde ağrı yolları rol oynamakta iken efferent kolunda endokrin ve sempatik sinir sistemi vardır. Artmış sempatik aktivasyon adrenal medulladan katekolaminlerin serbest kalmasına sebep olur. Cerrahi alandan bağımsız olarak orta veya şiddetli akut ağrı, perioperatif morbidite, mortalite ve derlenmeyi olumsuz etkileyebilir. Postoperatif ağrının tüm sistemler üzerinde olumsuz akut ve kronik etkileri vardır (40).

Kontrolsüz postoperatif ağrı, bir dizi zararlı akut ve kronik etkiye neden olabilir. Merkezi sinir sistemine nosiseptif girdinin azaltılması ve perioperatif analjezinin optimizasyonu ile perioperatif patofizyolojik ağrı süreci zayıflatılarak komplikasyonlar azaltabilir ve postoperatif erken ve geç derlenme kolaylaştırabilir (45).

2.4.4.1. Akut Postoperatif Ağrının Akut Etkileri

Akut ağrının kardiyovasküler etkileri sıklıkla hipertansiyon, taşikardi, artmış miyokardiyal stres ve sistemik vasküler direnç artışını içerir. Normal pek çok hastada kardiyak debi artarken ventriküler fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu azalabilir. Miyokardiyal oksijen tüketimindeki artışa neden olan ağrı, miyokardiyal iskemiye hızlandırabilir veya kötüleştirebilir. Koroner vazokonstriksiyon ve lokal metabolik koroner vazodilasyonun azalmasıyla miyokardiyal oksijen azaltabilir (40, 45, 49).

Ağrının solunum sistem etkileri ise oldukça ciddidir. Cerrahi travmadan sonra aktive olan nosiseptörler birkaç zararlı spinal refleks arkını başlatabilir. Postoperatif solunum fonksiyonunun azalmasının önemli sebeplerinden biri de, frenik sinir aktivitesinin spinal refleks inhibisyonudur. Postoperatif dönemde solunum fonksiyonu, özellikle üst abdominal ve torasik cerrahiden sonra belirgin şekilde azalır. Ağrıya bağlı total vücut oksijen tüketimi ve karbondioksit üretiminde meydana gelen artış, dakika ventilasyonu hızında artış ihtiyacı doğurur. Ayrıca uygun ve yeterince tedavi edilmemiş ağrı, özellikle altta yatan akciğer hastalığı olanlarda solunum iş yükünü daha da arttırır. Abdominal veya torakal insizyon ağrısı ve sıkı bandajlama, normal solunum fonksiyonuna geri dönüş için olumsuz risk faktörü rolü oynamaktadır. Azalmış göğüs duvar hareketleri, akciğerin tidal volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasitesinde azalmaya sebep olarak, ateletazi, intrapulmoner şant, hipoksemi ve hipoventilasyona zemin hazırlar. Vital kapasitedeki azalma ise öksürmeyi ve sekresyonların temizlenmesini engeller. Geriyatrik hasta popülasyonunda, var olan akciğer patolojileri, vücut kitle indeks ölçümünün obezite sınırlarında olması, tütün kullanımı, yetersiz ağrı tedavisi özellikle pulmoner komplikasyonları daha da

ciddileştirir ve predispoze eder (40, 44, 45, 49).

Gastrointestinal ve üriner sistem etkileri; artmış sempatik aktivite, sfinkter tonunu arttırırken mesane ve barsak peristaltizmini azaltarak ileus ve idrar retansiyonunu neden olur. Mide asidinin artışı, stres ülseri sebep olabilir. Bulantı, kusma ve kabızlık oldukça yaygın görülen etkilerdendir. Ek olarak, postoperatif ağrıyı tedavi etmek için kullanılan sistemik opioidler (aynı zamanda intraoperatif anestezinin de bir bileşenidir), postoperatif ileus ve idrar retansiyonunun yaygın bir nedenidir (40).

Yetersiz ağrı tedavisinin pek çok sistem gibi endokrin sistem üzerinde de olumsuz etkisi mevcuttur. Stres; katekolaminler, kortizol ve glukagon gibi katabolik hormonların sekresyonunu uyarırken ve insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımını inhibe eder. Buna bağlı olarak hastalarda negatif azot dengesi, karbonhidrat intoleransı ve artmış lipoliz gelişir, iyileşmeyi engelleyebilir. Kortizol, renin, anjiyotensin, aldosteron ve antidiüretik hormondaki artış, sodyum ve su retansiyonuna sebep olur (40, 45).

Akut postoperatif ağrının hematolojik ve immun sistem üzerine etkilerine bakıldığında komplikasyonlar daha iyi anlaşılabilir. Akut ağrıya nöroendokrin stres yanıt, trombosit adezyonunu artırır, fibrinolizi azaltır, doğal antikoagülan seviyeleri azalır, prokoagülan seviyeleri artar ve hiperkoagülabilitateye sebep olabilir. Hiperkoagülopatiyle ilişkili olarak derin ven trombozu ve miyokardiyal iskemi gibi durumlar postoperatif süreçte görülebilir. Nöroendokrin stres yanıtı bağlı artmış lökositoz, hiperglisemi ve karbonhidrat intoleransının kötüleşmesi yara yeri iyileşmesinde gecikmeyle beraber hastaları enfeksiyona yatkın hale getirebilir. Ayrıca strese bağlı immünsupresyon, T ve B lenfositlerin işlevselliğini azaltabilir, tümör büyümesini ve metastazını artırabilir (40, 44, 45, 49).

Anksiyete ve uyku bozuklukları akut ağrıya verilen yaygın psikiyatrik reaksiyonlardır. Ağrının uzun sürmesi ile depresyon orantılıdır. Bazı hastalar aile, arkadaş çevresi ve sağlık personeline karşı öfke ile tepki gösterebilir (40).

Geçtiğimiz son dört dekatta akut postoperatif ağrının yönetiminde ciddi bir değişim meydana gelmiştir (45). Ağrı kavramının daha iyi anlaşılması, postoperatif ağrının yaratabileceği akut ve kronik etkilerin farkındalığındaki artışla beraber olası komplikasyonları azaltarak, taburculuk süresini kısaltmak, hasta memnuniyetini arttırmak ve sağlık maliyetlerini azaltmak için akut ağrı servisleri kurulmuştur. Bu servisler postoperatif ağrının değerlendirilmesi, tedavisi, tedaviye bağlı yan etki ve komplikasyonların tespit edilip yönetimini sağlamayı amaçlamaktadır (44).

2.4.4.2. Akut Postoperatif Ağrının Kronik Etkileri

Genellikle tanı konulmayan kronik kalıcı cerrahi sonrası ağrı (Chronic Persistent Postsurgical Pain: CPSP), postoperatif hastaların %10-65'inde (ameliyat türüne bağlı olarak) görülür ve bunların %2-10'unun ise şiddetli CPSP olduğu bilinmektedir. Yetersiz tedavi edilmiş akut postoperatif ağrı, CPSP gelişiminde önemli bir prediktif faktördür. Akuttan kronik ağrıya geçiş çok hızlıdır, davranışsal ve nörobiyolojik değişikliklerin daha önceden sanıldığından aksine uzun dönemde değil çok daha erken süreçte gelişmektedir. CPSP; ekstremité amputasyonu (%30-83), torakotomi (%22-67), sternotomi (%27), mastektomi (%11-57) ve kolesistektomi (%56'ya kadar) gibi prosedürlerden sonra nispeten yaygın olarak görülmektedir. Nedensellik ilişkisi kesin olarak belirlenmemiş olmasına rağmen akut postoperatif ağrının şiddeti CPSP'de önemli bir prediktif faktör olabilir ancak postoperatif hiperaljezi alanı gibi diğer faktörler CPSP gelişiminde daha önemli role sahip olabilir. CPSP'de bir diğer faktör hastanın preoperatif ağrısının şiddeti olabilir. Preoperatif yüksek ağrı skorlarına sahip hastalar, daha şiddetli postoperatif ağrı yaşama ihtimaline sahiptir. Bu kişilerde cerrahi sonrası kronik ağrıya yatkınlık yaratan santral sensitizasyon gelişebilir. Akut postoperatif ağrının kontrolü, uzun dönemde iyileşmeyi veya hasta memnuniyetini artırır. Postoperatif erken dönemde ağrısı kontrol edilen hastalar, erken ve geç dönem iyileşmeyi arttırabilecek postoperatif rehabilitasyona aktif olarak katılabilir. Postoperatif kötü ağrı kontrolünün bir sonucu olarak gelişen postoperatif kronik ağrının, hastaların günlük yaşam aktivitelerini etkilediği bilinmektedir (45).

2.4.5. Ağrının Nörobiyolojisi

Nosisepsiyonun nörobiyolojisi hakkındaki bilgilerimiz, 17. yüzyılda Descartes tarafından önerilen sabit, basit sistemle başlayıp, nosiseptif iletimin dinamik entegrasyonunun ve modülasyonunun çeşitli seviyelerde gerçekleştiği nöroplastisite görüşüne kadar ilerlemiştir. Nosisepsiyon sürecinde çeşitli reseptörlerin, nörotransmitterlerin ve moleküler yapıların spesifik rolleri hakkındaki bilgilerimizde hala boşluklar vardır. Nosisepsiyonun nörobiyolojisinin anlaşılması, akut kronik ağrıya geçişi fark etmek için önemlidir. Akut ağrı hızla kronik ağrıya geçebilir. Noksiyöz uyaranlar, omuriliğin arka boynuzunda yeni genlerin (nöronal duyarlılaşmanın temeli olan) ekspresyonu ve davranışını yalnızca bir saat içinde değiştirebilir. Ayrıca, akut postoperatif ağrının yoğunluğu, kronik postoperatif ağrının önemli bir tetikleyicisidir. Perioperatif ağrının kontrolü ve uygulanma şekli ameliyat sonrası kısa ve uzun dönem hasta iyileşmesini kolaylaştırmak için önemlidir (45).

2.5. Multimodal Analjezi

Farklı seviyelerde ağrı yollarını hedefleyen iki ve daha fazla analjezik ajanın uygulanmasını içeren multimodal analjezi tekniği; ağrının kontrolünü artırarak opioid kullanımını azaltarak hem kullanılan opioid ve hem de ağrıya bağlı meydana gelebilecek yan etkileri azaltmak için tercih edilen bir yaklaşımdır. Uygulayıcılar asetaminofen, kortikosteroidler, NSAİİ ve opioidleri içeren ajanlarla nöroaksiyel ve periferik sinir bloklarını kombine edebilirler. Her ne kadar bu teknik bilinse de günümüzde hala yararları ve etkileri ile ilgili pek çok soru cevapsız kalmıştır (5).

Ağrı periferik spinal ve kortikal yollar gibi çeşitli nörofizyolojik seviyelerde hedef alınabilir. Lokal anestezipler, Alfa₂ adrenerjik reseptör agonistleri, NSAİİ ve opioidler periferik etkilidir üstelik bu ajanlar spinal kordun farklı seviyelerine de etki gösterirler. Opioidler, ketamin gibi NMDA reseptör antagonistleri, gabapentin gibi antikonvülzanlar ve asetaminofen kortikal seviyede analjezi sağladığı bilinmektedir. Günlük rutinde postoperatif analjezide opioidlerin kullanımı yaygındır. Bu grup ilacın

çok iyi bilinen bir çok yan etkisi hastanede kalış süresini uzatmakta ve sağlık harcamalarının yükselmesine sebep olmaktadır. Yüksek doz opioid kullanımı ilaca bağlı yan etkilerin ortaya çıkması ile ilişkilidir. Birçok çalışma şunu göstermiştir asetaminofen, NSAİİ ve gabapentin grubu ilaçların multimodal analjezi tekniğinde birlikte kullanımı narkotik tüketimini anlamlı bir şekilde azaltmaktadır. Nonkompetatif NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin hiperaljeziyi engellediği ve opioid toleransını azalttığı gösterilmiş ve bu etkisinin SSS'deki NMDA reseptör aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6).

NMDA reseptörünün inhibisyonu, analjezi süresini uzatıp, opioid ilişkili hiperaljezi (OİH) olasılığını ve kronik ağrı gelişme insidansını azaltarak ağrıyı iyileştirme de alternatif bir yoldur. NMDA reseptör antagonizminin opioid kaynaklı hiperaljezi gelişimini engellediği düşünülmektedir. Opioid kaynaklı hiperaljezi nosiseptif uyarılara karşı artan hassasiyet ile sonuçlanan opioidlerin uygulanmasının paradoksal bir etkisidir. OİH'nin hem antinosiseptif hem de pronosiseptif sistemlerdeki değişikliklerin bir sonucu olarak geliştiği öne sürülmüştür; NMDA reseptörleri, bu işlemlerin modüle edilmesinde bir role sahiptir. OİH hastalarının postoperatif ağrıyı tedavi etmek genellikle zor olan belirtilerdir. Kötü yönetilen akut ağrı, kronik ağrının gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu için bu önemlidir. Ketamin, nonkompetatif bir NMDA reseptör antagonistidir. NMDA reseptörünün keşfi ve nosiseptif ağrı iletimi ve merkezi sensitizasyonla bağlantıları ketamine olan ilgiyi artırmıştır. Ketamin perioperatif dönemde ideal NMDA reseptör antagonistidir. Ameliyathane dışında, oral formu olmadığından ve intravenöz infüzyonlar tüm personel için bir zorluk oluşturduğundan, ketamin uygulamak zor olabilir. Multimodal bir rejimin parçası olarak ketaminin, postoperatif opioid tüketimini azalttığı ve ağrı skorlarını düşürdüğü gösterilmiştir. Düşük doz ketaminin postoperatif analjezi yönetiminde önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Epidural veya i.v. opioidlerle kombinasyon halinde, ketamin ayrıca analjezi uzatır ve iyileştirir (50).

Ketamin, önceki araştırmacılar tarafından çeşitli prosedürler uygulanan hastalarda persistan postoperatif ağrı insidansını azalttığı gösterilmiştir. Tek doz ketamin 0,5mg/kg, ardından intraoperatif ve postoperatif 0,7-4,2 µg/kg/dk

infüzyonuyla, 6. ayda daha az CPSP vakası görülmüştür. Ketamin yan etkileri nedeniyle kötü bir üne sahiptir. Ketaminin 2 mg/kg üzeri yüksek dozlarının halüsinasyonlar, kabuslar, bilişsel işlev bozukluğu veya aşırı sedasyon gibi psikomimetik etkilere neden olabileceği bilinmektedir. Düşük doz ketamin (<1 mg/kg) daha az yan etki ile ilişkili görülmektedir ve perioperatif ketamin faydalarından yararlanılmalıdır. Memantin oral bir formu olması, daha uzun bir yarı ömre sahip ve daha güçlü bir NMDA reseptör antagonisti olması nedeniyle akut postoperatif dönemde faydalı olabilir. Mevcut çalışmalarla akut veya kronik ağrıyı azaltmak için perioperatif memantin kullanımını desteklenmemiştir (50).

2.5.1. Ketamin

Kimyasal yapısı fensiklidine benzeyen ketamin molekülü 1958’de klinik kullanıma girmiştir. Fensiklidin özellikle derlenme döneminde meydana getirdiği psikolojik yan etkiye rağmen oldukça faydalı bir anestezi sağlamaktadır. Ketamin; en umut verici molekül olduğunu kanıtlayan 200 fensiklidinden biridir ve daha sonra C1581 olarak adlandırılmıştır. 1962’de ketalar olarak sentezlenen ketamin ilk olarak Vietnam Savaşı sırasında Amerikan askerlerinde kullanıldı ve ardından sivil kullanıma serbest bırakıldı. Aslında ketaminin anestezi, amnezi, bilinç kaybı ve hareketsizliği sağlamak için tek bir ajan olarak kullanılabileceği düşünülmüştü. Ancak psikolojik yan etkileri ve diğer indüksiyon ajanlarının varlığı ketaminin kullanımını hızla azaltmıştı. Ketaminin daha potent ve daha az yan etkiye sahip S stereoizomerinin bulunması klinik kullanımda yeniden ketamine ilgi yarattı (7).

2.5.1.1. Ketaminin Farmakolojisi, Etki Mekanizması ve İzomerleri

Ketamin molekülü [2- (O-klorofenil) 2-metilamino sikloheksanon] 238 molekül ağırlığına sahiptir. Ketaminin bu iki izomer formu aynı oranda, hafif asidik bir çözelti (pH 3,5-5,5) içerisinde hazırlanır, serbestçe suda çözünür ve 7,5'lik bir

pKa'ya sahip bir bileşik oluşturulur buna rasemik karışım denilir. İki optik izomerli (enantiyomerler) bir kiral merkez vardır. Ketamin yüksek bir lipit çözünürlüğüne (tiyopentalinkinden 5-10 kat) sahiptir ve kan-beyin bariyerini daha hızlı geçer. Karaciğerde mikrozomal enzimlerce metabolize olan ketaminin sikloheksanon halkası demetilasyon ve hidroksilasyona uğrar. Metabolitler konjuge edilir ve idrarla atılır. Norketamin, ana bileşiğin aktivitesinin %20-30'una sahiptir. Norketamin sürekli infüzyon şeklinde ve tekrarlanan ketamin uygulamalarının oluşturduğu analjezinin kaynağıdır. Ketaminin diğer farmakokinetik özellikleri Tablo 1'de detaylandırılmıştır (7, 51).

Tablo 1. Ketaminin Farmakokinetiği

Dağılım hacmi / dağılım yarı ömrü	3 litre kg ⁻¹ / 10 dk
Etki başlama süresi (i.v.)	30 sn
Biyoyararlanım i.m.	%93
Biyoyararlanım intranazal	%25-50
Biyoyararlanım oral	%20-25
Proteine bağlanma	%20-50
Eliminasyon yarı ömrü	2-3 sa
Metabolize olduğu yerler	Karaciğer, sitokrom P450 enzim sistemi
Metabolitler	Norketamin, dehidronorketamin

Etki Mekanizması: Ketamin SSS üzerinden etki eder ve lokal anestezi özelliklerine de sahiptir. Etkileri öncelikle ligand bağımlı bir iyon kanalı olan NMDA reseptörü üzerinden nonkompetatif antagonizma aracılığıylaadır. NMDA aktivasyonu için glutamat ve glisin nörotransmitterlerinin birlikte bağlanması gerekir. Ketaminin anestezi ve analjezi etkisinin SSS'de ve aynı zamanda spinal kord reseptörlerinde ortaya çıkmasını sağlayan birincil mekanizma glutamat aracılığı NMDA kanal bloğudur. Ketamin ek olarak, glutamatın presinaptik salınımını azaltır ve Gama aminobütirik asitin (GABA) inhibisyonunu güçlendirir bu sayede postsinaptik uyarıyı daha da azaltır. S (+) enantiyomerinin NMDA reseptörüne afinitesi R (-) formundan üç-dört kat daha fazladır.

Ketamin diğer etki mekanizmaları arasında μ ve kappa reseptörleri başta

olmak üzere opioid reseptörleriyledir. Opioid reseptörleri ile olan bu etkileşimi oldukça karmaşıktır. Ketaminin bu reseptörler üzerinden olan etkinliği, NMDA kanalı için olandan 10 kat daha azdır bunu ketaminin analjezik etkisinin naloksan ile antagonize edilememesi kanıtlar niteliktedir.

Ketaminin monoaminerjik, muskarinik ve nikotinik reseptörlerle antagonistik bir etkileşime sahip olduğuna dair kanıtlar da vardır. Gerçekten de, ketamin taşikardi ve bronkodilasyon antikolinergik semptomlar üretir.

Yüksek dozlarda ketamin lokal anestezik özelliklere sahiptir; bu etkisi nöronlardaki sodyum kanallarını inhibe edebilmesi olabilir.

Ketamin ve bu reseptörlerin ilişkisi, ketaminin bilinen etkilerinin kaynağıdır fakat analjezik, psikomimetik, amnestik ve nöroprotektif özelliği NMDA antagonizmasından ileri gelmektedir (7, 51, 52).

İzomerleri: Sikloheksanon halkasının kiral merkezi, iki enantiyomerin varlığına izin verir.

Ketamin enantiomerleri farmakolojik ve klinik farklılıklar gösterir (Tablo 2'de özetlenmiştir).

Tablo 2. Ketaminin S(+) ve R(-) İzomerlerinin Etkilerinin Karşılaştırılması (Oran)

Ketamin	S (+)	R (-)
NMDA reseptör afinitesi	4	1
Plazma konsantrasyonu	1	1
Serebral konsantrasyon	1	1
Eliminasyon hızı	1	0,8-1
Anestezik potensi	3	1
Yan etkiler	Rasemik karışımla benzer etkiler	

S(+) ketaminin, NMDA reseptörü üzerindeki fensiklidin bağlama bölgelerine afinitesi R(-) ketamine göre daha fazladır. Rasemik karışım ve enantiyomerler arasında

farmakokinetik özellikler olarak belirgin farklılık yoktur. S(+) ketaminin, anestezi ve analjezi sağlamada R(-) kadar güçlü olduğu rasemik karışımdan ise iki kat daha güçlü olduğu gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarında, ketaminin R(-) enantiomerinin, asetilkolin ilişkili hava yolu düz kas kasılması durumunda S (+) enantiyomerinden daha güçlü bir gevşetici olduğunu göstermektedir. Bu fark kalsiyum kanal bağlantılı reseptörlerde farklı aktivitelere neden olmalarında kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu durum astımı olan hastaların tedavi yönetiminde etkili olabilir.

Klinik çalışmalar, derlenme süresinin rasemik karışıma kıyasla S(+) ketaminle daha kısa olduğunu göstermiştir. Psikolojik yan etki insidansı eşit plazma konsantrasyonlarında her bir izomer için aynı sıklıktadır. Bununla birlikte, anestezi için daha düşük S(+) ketamin dozu gerektiğinden, daha az psikolojik yan etki vardır. Daha hızlı derlenme ile bileştirildiğinde, S(+) ketaminle hasta memnuniyeti daha fazladır. Ketaminin S (+) enantiyomeri, rasemik karışımdan önemli ölçüde pahalı olmasına rağmen Avrupa'nın bazı bölgelerinde klinik kullanım için onaylanmıştır (7).

2.5.1.2. Ketaminin Sistemler Üzerine Etkisi

Ketamin, talamoneokortikal ve limbik sistem arasında fonksiyonel ve elektrofizyolojik dissosiyasyon olarak tanımlanan "dissosiyatif" anestezik durumu üretir. Elektroensefalografi, alfa dalgasının kaldırılmasıyla baskın bir teta aktivitesi gösterir. Ketaminin yarattığı eşsiz klinik tipik olarak, kornea ve ışık reflekslerinin intakt olduğu, gözlerin nistagmik bakış ile açık kaldığı, hastanın derin amnezi ve analjezi altında olduğu bir katalepsi durumudur.

Yeterli cerrahi anestezi varlığında değişken derecelerde hipertonus ve nadiren ağrılı uyaranlarla ilgisi olmayan hareketler görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar, ketamin uygulanmasından sonra hem talamus hem de limbik sistemde klinik bulgu yaratmadan eksitator aktivite gösterilmiştir. Dolayısıyla ketamin, nöbet bozuklukları

olanlarda konvülsiyonu tetiklemeyecektir aslında deneysel veriler, ketaminin antikonvülsif ve hatta nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu düşündürmektedir. Rasemik karışım ve S(+) ketaminin; bilinç kaybına sebep olmayan çok düşük kan konsantrasyonlarında analjezik etkinliği ortaya çıkar. Ketamin; serebral metabolizmayı, serebral kan akışını ve kafa içi basıncını artırır. Ancak S(+) ketaminin kafa içi basınç üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. S(+) ketamin serebral otoregülasyon yanıtını etkilemezken rasemik ketaminin bu etkisi henüz bilinmemektedir. Pupiller dilatasyon, nistagmus, lakrimasyon ve salivasyon ise oldukça yaygın görülen durumlardır. Yutma, kornea, öksürük refleksleri nispeten vardır ancak koruyucu özellikte değildir (7, 51).

Ketaminin etkisinin başlamasından sonraki psişik duyular, ruh hali durumu ve vücut şeklindeki değişiklikler, canlı rüyalar veya yanılsamalar ve nadiren deliryum olabilir. Bu rüyalar ve yanılsamalar genellikle tam uyanışla beraber kaybolur. Bununla birlikte, ketaminin bu beklenen etkilerini hastalarla konuşmak önemlidir. Psişik etki insidansı yaklaşık %5-30'dur. Artan yaş, kadın cinsiyet, yüksek dozlar, normalde de rüya gören hastalar ve hızlı intravenöz uygulama yapılanlarda bu etkiler daha yüksek bir insidanda görülmektedir. Ketaminin şizofreni hastalarında psikozları aktive ettiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, bilinen psikiyatrik hastalığı olmayan hastalarda uzun süreli psikotik reaksiyonlarda rol oynamamıştır. Premedikasyon psişik reaksiyonları hafifletebilir: midazolam (0,07-0,1 mg/kg), diazepam (0,15-0,3 mg/kg) ve lorazepam (2-4 mg) i.v. uygulamalarında etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer sedatif hipnotikler ve genel anestezipler ile birlikte kullanıldığında insidansı daha da azalır (7).

Ketamin, kardiyovasküler sistemdeki etkileri benzersiz bir kombinasyona sahiptir. Uygulanmasıyla genellikle taşikardi, artmış kan basıncı ve artmış kalp debisi görülür. Bu santral ilişkili sempatik yanıtın kesin mekanizması hala bilinmemektedir. Ancak bu santral yanıtın etkin olmadığı otonomik kontrol yokluğunda ketamin doğrudan miyokardiyal depresan etkiye sahiptir. S(+) ketamin aynı dozlarda benzer hemodinamik yan etkiler üretir. Sürekli bir ketamin infüzyonu ve bir benzodiazepin kullanımıyla bu istenmeyen kardiyovasküler etkileri azaltmak mümkündür. Meydana gelen bu hemodinamik etkiler doz ilişkili değildir uygulanan ikinci doz ketamin, ilkinde

göre daha az değişiklik yaratır (7, 51).

Ketamin, bolus uygulanması ardına ventilasyonda geçici bir azalmaya sebep olmasına rağmen, santral solunum yolu üzerinde minimal etkiye sahiptir. Arteryal kan gazında ketamine bağlı değişiklik görülmez. Ketamin bronşiyal düz kaslarda gevşetici etkiye sahip olması ketaminin inatçı astımda özel bir role sahip olmasını sağlamaktadır. Pulmoner kompliyansı iyileştirir ve bronkospazmı önlemede halotan kadar etkilidir. Ancak S (+) enantiyomeri, daha önce belirtilen nedenlerden ötürü rasemik karışım kadar yararlı olmayabilir.

Ketamin, tükürük salgılarını arttırır bu durum üst hava yolu obstrüksiyonu olan çocuklarda potansiyel problemler oluşturabilir. Yutma, öksürük ve gag refleksleri ketamin ile nispeten korunuyor olsa da, sessiz aspirasyon meydana gelebileceği akılda tutulmalıdır. Laringospazm sıklıkla ketamin olumsuz bir etkisi olarak belirtilir, ancak nadiren görülür. Sıklıkla, laringospazm ile karıştırılan anormal solunumlar sesleri aslında hava yolu konumlanmasından kaynaklanır ve bu tür solunum problemleri sadece hastanın başına yeniden pozisyon verilmesiyle yönetilebilir. Ketamin sedasyonu sırasında gerçek laringospazm genellikle vokal kordların enstrümantasyon veya sekresyonlarla uyarılmasından kaynaklanır. Bu durum için premedikasyonda glikopirolat verilerek sekresyonlar azaltılabilir (7, 52).

Ketaminin hepatik ve renal sistemler üzerinde olumsuz herhangi bir etkisi olduğu gösterilmemiştir. Göz içi basınç ketamin uygulamasından sonra hafifçe artar.

Ketamin, kas tonusunda ve bazen kas spazmlarında bir artış sebep olabilir ancak miyopatilerde ve malign hipertermide güvenle kullanılır.

Uterus tonusu üzerinde değişken etkiler bildirilmiştir.

Diğer etkiler arasında kusma, geçici döküntü ve ajitasyon bulunur (7).

2.5.1.3. Doz ve Uygulama Yolları

Ticari rasemik ketamin çözeltisi, eşit miktarda R (-) ve S (+) izomerlerinin benzoatoyum hidroklorür gibi bir koruyucu eklenerek 10, 50 ve 100 mg/ml olan karışımdır. S(+)ketaminin 5 ve 25 mg/ml konsantrasyonları da mevcuttur.

Ketamin; oral, nazal, rektal olarak ve koruyucu içermeyen çözeltileri de epidural olarak uygulanabilir. Uluslararası lisanslı uygulama yolları değişiklik gösterir; Türkiye'de i.m. ve i.v. kullanılır. Dozu, uygulama yoluna ve istenen terapötik etkiye bağlıdır.

Bir benzodiazepin, indüksiyondan 60-90 dk önce oral yoldan (diazepam 10-30 mg, lorazepam 2-5 mg) veya indüksiyondan hemen önce daha küçük dozlarda uygulanabilir

Anestezi indüksiyonu: 0,5-1,5 mg/kg i.v. veya 4-10 mg/kg i.m. Anestezi idamesi: 10-30 µg/kg/dk i.v. infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Sedasyon ve analjezi için 0,2-0,78 mg/kg i.v. ya da 2-4 mg/kg i.m. uygulama ardından oksijen desteksiz ya da desteği ile 5-20 µg/kg/dk sürekli i.v. infüzyon yapılabilir (7, 51).

2.5.1.4. Ketaminin Klinik Kullanımı

Psikomimetrik yan etkilerinden dolayı bir dönem kullanımından çekinilen ilacın S(+) izomerinin ortaya çıkmasıyla yeniden keşfedilmeye başlamıştır.

Sedasyon: Ketamin, izole alanlarda işlem gören çocuklar için oldukça uygun bir ajandır. Çocuklarda psikomimetrik etkiler daha az yoğun olması nedeniyle kardiyak kateterizasyon (pulmoner vasküler direnci yüksek olan hastalarda dikkatle kullanılmalı), radyoterapi, radyolojik tetkikler ve yanık pansumanları gibi prosedürlerde hem sedasyon hem de genel anestezi için kullanılabilmektedir. Ancak

rutin uygulamalarda aynı bireyde tekrar tekrar kullanılmasına rağmen aynı kişide tekrarlayan kullanımların güvenli olup olmadığı ile ilgili bilgi yoktur.

Genel olarak, küçük prosedürler için subanestezi dozlar yeterlidir. Ketamin, hem doz gereksinimini hem de psikomimetrik etkilerini azaltmak için premedikasyonda benzodiyazepinler ve tükürük salgılarını azaltmak için glikopirolat ile kombine olarak kullanılır.

Ketamin yetişkinlerde ve çocuklarda rejyonal anestezi sırasında i.v. veya i.m. şekilde ek olarak kullanılabilir. Analjezi süresini uzatmak için lokal anesteziğe ilave olarak epidural yolla da verilebilir. Sedasyon kalitesini artırmak için propofol ile birlikte düşük doz ketamin de kullanılmıştır.

NMDA antagonistleri, ağrılı uyarıların santral sensitizasyonu indüklemesini önlemektedir. Ketaminle ilgili çalışmalar, perioperatif düşük doz ketaminin uygulanmasının postoperatif opioid tüketimini azalttığını göstermiştir (ortalama% 40-60). Ketaminle tedavi edilen hastalarda postoperatif daha az bulantı ve kusma görülmüştür (7, 52).

İndüksiyon: Ketamin, yanık ünitelerinde çocuk ve yetişkin pansuman değişimleri, debridman ve cilt greftleme prosedürleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu vakalarda düşük doz ketamin (1,5-2,0 mg/kg i.m), etkinin çabuk başlaması, iyi bir analjezi ve amnezi sağlayarak işlemin rahat koşullarda uygulanabilmesinin yanında hızlı derlenme sağlaması ile oldukça avantajlıdır. Bununla birlikte, tekrarlanan uygulamalarda hastalarda tolerans gelişebilir.

Kardiyovasküler bozuklukları olan yüksek riskli hastalar (iskemik kalp hastalığı hariç), ketamin anestezisi öncelikle tercih edilmektedir. Ketamin, sınırlı sağ ventrikül fonksiyonel rezervi ve artmış pulmoner vasküler direnci olan hastalarda zararlı olabilir.

Ketamin (rasemik form), bronkodilasyon ve derin analjezi yaptığı için reaktif

hava yolu hastalığı olanlarda yüksek oksijen konsantrasyonlarının uygulanmasına imkan sağlayarak faydalı olabilir.

Opioidle birlikte bir benzodiazepinin veya sadece bir benzodiazepinin ketamin ile kombine edilmesi; taşikardi, hipertansiyon ve postoperatif psikomimetik reaksiyonlar gibi istenmeyen etkileri zayıflatır. Bu teknik minimal hemodinamik değişiklik, derin analjezi, güvenilir amnezi ve sorunsuz derlenme sağlar (7).

Adjuvan Ajan Olarak Ketamin: Rasemik karışım içine eklenen koruyucu klorobutanol nörotoksik olduğundan intratekal ve epidural kullanım izni yoktur. Koruyucu içermeyen ketaminin adjuvan olarak kullanımı bupivakainle kombine edilerek caudal blokta kullanılmış ve analjezi yoğunluğunu arttırmadan analjezi süresinin uzadığı görülmüş (7, 51).

Nöroşirurjide Ketamin: Tarihsel olarak, ketaminin yüksek intrakraniyal basıncı olan hastalarda kontrendike olduğuna inanılmaktadır, ancak nöroprotektif ve hatta nörorejeneratif etkilerinin olduğu raporlar bu konuda araştırma yolu yaratmıştır.

Ketamin, NMDA reseptörlerini etkilemesi sayesinde anormal kalsiyum iyonu akışını veya glutamat birikimini önleyebilir. Ketamin uygulamasından sonra serebral kan akışındaki artış serebral metabolizma oksijen ihtiyacındaki artıştan daha azdır. Deneysel çalışmalar, S(+) ketaminin beynin pek çok bölgesinde serebral metabolizmayı azalttığı ve idame ettirdiği görülmüştür. Ketaminin henüz nöroşirurjide bir yere sahip olmasını yetmemektedir (7).

İmmünofonksiyon: Ketaminin vasküler endotel üzerinde çok az etkisi olmasına rağmen, çalışmalar hipoksemi veya sepsis sırasında lökosit aktivasyonunda önemli bir azalma olduğunu göstermiştir.

Ketamin in vitro ortamda insan tam kanında pro-inflamatuar sitokin üretimini bastırır.

Ketaminin farklı izomer formlarının izole kobay kalpleri üzerindeki etkileri öğrenmek için yapılan bir çalışmada, S(+) ketamin nötrofil adezyonunu azaltırken, R(-) ketamin koroner vasküler sıvının çevre dokuya sızmasını kötüleştirerek olumsuz bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Ketamin ile hem lökositler hem de trombositler üzerinde hücresel adezyonda bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak bu bulguları açıklığa kavuşturmak için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır (7).

2.5.1.5. Ketaminin Eğlence Amaçlı Kötüye Kullanımı ve Yasal Durum

Ketamin, eğlence amaçlı kullanımı ile ciddi bir popülerliğe sahiptir. En yaygın olarak toz kullanımı mevcutken sıvı ve tablet formu da vardır. İçeceğe karıştırılır ya da burna çekilerek kullanılabilir.

Bazı bireylerde yasadışı ketamin kullanımı sonrasında paralizi olur ve sözcükleri geveleyerek konuşma görülür. Daha yüksek dozlarda tükettiklerinde, 'K-hole' etkisi görülür. Kelimelerle tanımlanması zor olan bu etki; kişinin bireysel kimliğinin veya mevcut dış dünyasının farkında olmadığı, diğer dünyaların veya boyutların algılanması hissi olduğu söylenir (7).

2.5.1.6. Ketamin ve Postoperatif Ağrı

Ketamin genelde intraoperatif uygulanan bir anestezi olarak tanınır; ancak bununla birlikte, düşük doz subanestezi (analjezik) ketamin, santral sensitizasyon ve opioid toleransının azaltılmasında önemli olabilecek NMDA antagonistik özelliğiyle postoperatif analjezide kullanımı faydalıdır. Ketamin, oral, i.m. subkutan, i.v. hasta kontrollü analjezi (HKA) veya i.v. sürekli infüzyon olarak uygulanabilir. Perioperatif analjezik ketamin dozlarının, kurtarma analjezik ilaç gereksinimlerini ve ağrı şiddetini azalttığını bilinmektedir. Buna ek olarak, perioperatif ketamin kullanımının 24 saatlik

HKA morfin tüketimini ve dolayısıyla postoperatif bulantı veya kusmayı azalttığı, minimum yan etki görüldüğü bilinmektedir. Postoperatif analjezi için i.v. ketamin, özellikle üst abdominal, torasik ve majör ortopedik ameliyatlar gibi ağırlı prosedürler geçiren hastalarda postoperatif analjezi için oldukça etkili bir yardımcı ajandır. Postoperatif pediatrik hastalarda ketamin uygulaması da azalmış postoperatif ağrı ile ilişkilidir. Ancak perioperatif ketamin infüzyonları uygulanan hastaların nörofarmakolojik ve bilişsel düzeyleri üzerindeki olası amnestik etkileri, potansiyel bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Görülmesi mümkün olmasına rağmen, bu etkiler ilaç analjezik dozlarda verildiğinde nadiren ortaya çıkar. Ketamine ayrıca epidural ve intratekal olarak verilmiştir, ancak rasemik ketamin karışımları nörotoksiktir ve bu nedenle nöroksiyal rasemik ketamin kullanımı kesinlikle önerilmez. Perioperatif dönemde ketamin için spesifik parametreleri (örneğin doz, kullanım süresi) açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, bu analjezik, postoperatif analjeziye multimodal yaklaşımın bir parçası olarak bireysel bazda düşünülebilir (45).

2.5.2. İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezi

Sechzer ve Forrest tarafından yaygınlaştırılan i.v. HKA genellikle postoperatif ağrı kontrolüne yönelik multimodal yaklaşımın bir parçası olarak kullanılmaktadır (53). İntravenöz hasta kontrollü analjezi, sistemik opioidlerin postoperatif süreçte i.v. yolla uygulandığı ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir (54).

Hastalar, minimum etkili analjezik konsantrasyonunu korumak için önceden belirlenmiş aralıklarla küçük dozlarda intravenöz yolla opioid uygularlar. Opioidin bu şekildeki titrasyonu, daha stabil bir analjezik plazma düzeyi ve daha tutarlı bir analjezi sağlanmış olur. Opioid plazma seviyelerinin belirli bir aralıkta tutulması, analjeziyi güçlendirirken daha büyük bolus doz ihtiyacını ortadan kaldırarak istenmeyen yan etkileri de azaltır. HKA pompaları, talep dozunu, kilitleme aralığını, saatlik toplam dozu ve bazal infüzyonu ayarlayabilecek şekilde programlanmıştır. HKA pompalarıyla hastaya sadece aralıklı bolus ilaç veya sürekli bazal infüzyonla

opioid uygulayacak şekilde tedavi düzenlenebilir. HKA'ya başlamadan önce analjezi, yükleme opioid dozu ile oluşturulmalıdır. Önden yükleme olmadan minimum etkili analjezik konsantrasyonu, ilacın en az üç eliminasyon yarı ömrü boyunca elde edilemez. Geleneksel aralıklı enjeksiyonlara göre HKA'nın avantajları arasında; daha az analjezik boşluk, hemşireler için daha az iş gücü kaybı, daha iyi hasta memnuniyeti, özellikle pulmoner komplikasyon riskinde azalma, daha az opioid tüketimi ile optimal etkin analjezi ve bu sayede daha az yan etki bulunmaktadır. Hastalar, özellikle hareket etmeden veya öksürmeden önce ağrılarını tahmin edebilir ve ağrı süreçlerini aktif olarak yönetebilir. Ağrı algısı ile ilacın uygulanması arasındaki aralığın kısa olması da psikolojik bir avantaj sağlar (53).

İntravenöz hasta kontrollü analjezinin programlanabilir bileşenleri arasında talep dozu, kilitleme aralığı, bazal infüzyonlar ve doz sınırlamaları bulunur. Bu değişkenlerin her biri, i.v. opioidlerin verilmesinde önemli ölçüde farklılık sağlar. Talep dozu, hasta HKA iletim düğmesine bastığında verilen ilaç miktarıdır. Ayrıca bolus dozu olarak da ifade edilebilir. İdeal olarak, doz toksisiteye neden olmadan belirgin bir ağrı kesici üretmelidir. Bu bolus veya talep dozunun HKA kullanımının başlangıcında kullanılan başlangıç, yükleme dozundan ayrı olduğuna dikkat edilmelidir. İlk yükleme dozu, analjezi için gerekli minimum plazma konsantrasyonu için gerekli opioid dozudur. Kilitleme aralığı, HKA'nın talep üzerine daha fazla ilaç vermesi için geçmesi gereken minimum süredir. Bu kısıtlama, belirli bir süre içinde talep girişimlerini göz ardı edecek ve böylece aşırı dozu önleyecektir. Kilitleme süresi ilacın etkili bir plazma konsantrasyonuna ulaşması için gereken minimum süreyi hesaba katmalıdır. Kilitleme aralıkları, saatlik ve 24 sa boyunca talep/istek sayısını belirleyerek hastanın opioid gereksinimlerini değerlendirir. Doz sınırlaması, aşırı kullanıma karşı ek güvenlik önlemi olarak belirli bir süre boyunca kullanılabilecek dozu kısıtlar, en yaygın olarak 1 veya 4 saatlik limit şeklindedir. Bazal infüzyonları, hastanın talep girişimlerine bakılmaksızın sürekli olarak hastaya düşük dozda ilaç verir. Başlangıçta, bazal infüzyonlarının hastanın memnuniyetine, uykusuna ve ağrısına yardımcı olduğu düşünülmüştü. Bununla birlikte, çok sayıda çalışma ağrı veya uyku skorlarında bir iyileşme olmadığını, ancak solunum depresyonunda önemli bir artış olduğunu göstermiştir (54).

Bazal infüzyon olmadan klinik olarak anlamlı solunum depresyonu riski genellikle düşüktür. İntravenöz hasta kontrollü analjezi kullanımıyla ilişkili en yaygın sorun, programlama hatası ve yanlış hazırlanmış ilaç konsantrasyonudur. HKA pompası içindeki yanlış ilacın hastaya zarar verme riski 3,5 kat artar. Hastalar ameliyattan önce HKA hakkında mutlaka eğitilmelidir. Morfin en yaygın kullanılan HKA opioididir. Hidromorfon ve fentanil de uygun metabolit profilleri nedeniyle tercih edilir. Meperidin, nörotoksik metaboliti normeperidin nedeniyle analjezik olarak HKA’da çok az yere sahiptir (53).

İntravenöz Hasta Kontrollü Analjezi Morfin: En eski parenteral opioidlerden biri olan morfin, hala intravenöz hasta kontrollü analjezide en yaygın kullanılan opioidlerdenidir. Yaygın uygulanan doz parametre ayarları bolus dozu 0,5-2,5 mg ve 5-10 dk kilitleme zamanıdır. Lipofilikliği zayıf olan morfinin kan beyin bariyerini geçişi yavaş olacağından uzun etkiye sahiptir. Morfin esas olarak karaciğerde metabolize olur, ilacın yaklaşık %87’si 72 sa içinde idrarla kalanı ise safra yollarıyla atılır. Morfinin kendisi glukuronidasyona uğramasına rağmen, metabolitleri öncelikle böbrekten atılır. Morfinin aktif metabolitleri olan morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukuronid moleküllerinin analjezi, sedasyon ve solunum depresyonu yaptığı görülmüştür. Bu etkiler renal fonksiyonları kısıtlı hastalarda belirginleşir ve etki süresi uzar. Morfin uygulanmasından sonra salınan histamin; ciltte kızarıklık, taşikardi, hipotansiyon, kaşıntı ve bronkospazma neden olabilir. Morfinin; santralde vagal nükleusu uyarması ve sinoatriyal nod üzerindeki baskılayıcı etkisiyle meydana gelen bradikardi ve ayrıca histamin salınımı kan basıncında düşüşe yol açarken, kardiyak aritmi pek görülmez. Solunum supresyonu ve ağrı kesme mekanizmaları benzer olduğundan antagonist uygulanması sonrası solunum depresyonuyla beraber bir miktar analjezik etkide kaybolur. Serebellumdaki ventilatuar merkeze etki ederek hiperkapniye solunum yanıtını baskırlar bu etki morfinin yüksek dozlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir hatta ölümlle sonuçlanabilir. Morfin; hem dördüncü ventrikülde yer alan bulantı kusma merkezi kemoreseptör trigger zona doğrudan etki ederek hem de gastrointestinal sistem sekresyonunu arttırıp motilitesinin azaltarak bulantı ve kusmaya sebep olur. Morfin; adrenokortikotropik hormon salgısını baskılayarak, cerrahi strese yanıt olarak artacak hipofiz cevabını ve dolayısıyla adrenal cevap olan

kortizol düzeyini azaltmış olur. Morfinin intrakraniyal basıncı azaltıcı etkisi özellikle serebral perfüzyon açısından dikkat gerektiren hastalarda akılda tutulmalıdır. Ek olarak sedasyon, pupiller konstrüksiyon, kaşıntı, tolerans gelişme ve fiziksel bağımlılık gelişme riski yüksektir. Ayrıca, intravenöz hasta kontrollü analjezik olarak morfin kullanımı, fentanile kıyasla daha fazla mide bulantısı, kaşıntı ve uyku hali gibi olumsuz yan etkiler yapar (54-56).

2.5.3. Kortikosteroidler

Cerrahiye bağlı doku travması, araşidonik asidin prostaglandinlere ve lökotrienlere dönüşmesine yol açar. NSAİİ prostaglandinlerin oluşumunu engellerken, glukokortikoidler prostaglandinlere ek olarak lökotrienler ve sitokinlerin üretimini de engeller. Birçok randomize kontrollü çalışma, glukokortikoidlerin kullanımının postoperatif ağrıyı ve analjezik gereksinimini azalttığını göstermiştir. Analjezik etkinliğin yanında ek faydaları arasında postoperatif bulantı kusmayı da azalttığı bilinmektedir. Ancak antiemetik mekanizması net olarak bilinmemektedir (39, 57).

Sentetik kortikosteroidlerden olan deksametazon prednizolan molekülüne flor eklenmesi ile oluşur. Deksametazon bu yapıyla betametazonun izomeridir. Kortizolün 20 mg dozuna eş değer deksametazon dozu 0,75 mg'a denk gelir. Ancak kortizolün mineralokortikoid aktivitesine sahip değildir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 sa ancak diğer antiemetiklerden farklı olarak antiemetik etkiler genellikle 24 sa kadar devam eder. Deksametazon sodyum fosfat suda çözünür, bu da onu parenteral kullanım için uygun hale getirir. Oral ve parenteral kullanım formu vardır. Beyin ödeminin bazı tiplerinin tedavi protokolünde kullanımı sıktır. Deksametazon, postoperatif bulantı ve kusmayı, yalnızca preoperatif uygulandığında muhtemelen prostaglandin sentezini inhibe edip cerrahiye bağlı inflamasyonu azaltarak önler. Ek olarak, deksametazon, duygu durum üzerinde pozitif etki ve iştah artışı yaratan endorfin salınımını artırarak da antiemetik etkiler gösteriyor olabilir. Antiemetik etkisi olan deksametazon, postoperatif bulantı kusma tedavisinde özellikle de kanser tedavisinde kemoterapi sonrası gelişen emezis ve kusmayı engellemede faydalıdır.

Perioperatif 0,1 mg/kg üzerindeki i.v. deksametazon dozlarında akut postoperatif ağrıyı azaltır, özellikle de cerrahi öncesi verildiğinde narkotik ajan tüketimini azalttığı bilinmektedir (58).

Kortikosteroidlerin perioperatif dönemde uygulanması periferik inflamatuvar yolların modüle edilmesine sağlayarak anti-inflamatuvar ve muhtemelen analjezik etki oluşturur. Topikal, oral, intravenöz, subkutan, intrabursal, intraartiküler veya epidural verilebilirler. Multimodal bir yaklaşımda kortikosteroidlerin tedavi rejimine eklenmesi inflamatuvar mediyatörlerin akışını azaltarak postoperatif ağrıyı azaltılabilir. Bunun için preoperatif dönemde uygulanması en etkin fayda sağlama yoludur. Yüksek dozlar veya uzun süreli uygulama önemli yan etkilere neden olur. Aşırı glukokortikoid aktivite, hipertansiyon, hiperglisemi, yara iyileşmesi komplikasyonları, enfeksiyon riski, peptik ülser, osteoporoz, femur başı aseptik nekrozu, proksimal miyopati, katarakt, hipotalamopitüiter aksın baskılanması ve nadiren psikoza neden olabilir. Diyabetli hastalar kortikosteroid enjeksiyonlarından sonra yüksek kan glukoz düzeyleri görülebilir. Bununla birlikte, sağlıklı bireylerde akut postoperatif analjezi için kısa süreli kortikosteroid kullanımı güvenlidir (40, 59).

2.5.4. Asetaminofen

Asetaminofen (parasetamol) analjezide önemli bir rol oynayan, antipiretik ve antienflamatuvar özelliklere sahip bir ilaçtır. Etki mekanizması, santral sinir sisteminde azalmış serotonerjik yolların aktivasyonu ve prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla. En çok multimodal analjezi protokolünün bir parçası olarak diğer ilaçlarla birlikte kullanılır. NSAİİ'lerin aksine asetaminofen çok daha az yan etkiye sahiptir. Asetaminofen trombositler veya gastrik mukoza üzerinde olumsuz bir etki yapmaz. ancak yüksek dozlarda hepatotoksiktir. Hepatotoksisite riskini azaltmak için yetişkin maksimum günlük sınırı, daha önce önerilen 4000 mg/gün dozundan 3000 mg/gün dozuna azaltılmıştır. Karaciğer yetmezliği, uygulamasına mutlak bir kontrendikasyondur. Alkol kötüye kullanımı ve alkol bağımlılığı dikkatli olunması gereken diğer durumlardır. NSAİİ'lerle asetaminofen birlikte kullanıldığında, tek

başlarına kullanımlarına kıyasla üstün analjezi sağlar. Bu sinerjizm, kombine merkezi ve periferik siklooksijenaz inhibisyonunun değerini yansıtır. NSAİİ ve asetaminofen birlikte kullanılmasının ağrı skorlarını, opioid tüketimini, postoperatif bulantı ve kusmayı azalttığı ve akut postoperatif dönemde hasta memnuniyetini artırdığı bilinmektedir (40, 45, 59).

2.5.5. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

NSAİİ, siklooksijenaz enzim aktivitesini inhibe ederek araşidonik asidin prostaglandinlere ve tromboksana dönüşümünün gerçekleştiği enzimatik yolağı baskırlar. Bu mekanizmalarla analjezik, antipiretik ve antienflatuar etkilerini gerçekleştirirler. Nosiseptif duyusal sinir uçlarını histamin ve bradikinine karşı duyarlı hale getiren hiperalezik mediyatör olan prostaglandinlerin inhibisyonuyla analjezik etki ortaya çıkarırlar. Enteral emilimi gerçekleşen ve plazma proteinlerine >%80 gibi yüksek oranda bağlanan NSAİİ'lerin hepsinin metabolizmaları karaciğer dokusundadır, eliminasyonları ise böbrek ve çok az bir kısmı da safra yoluylaadır. Bu nedenle, karaciğer veya böbrek yetmezliğı olan hastalarda dozajlar azaltılmalı ya da alternatif ilaçlar seçilmelidir. NSAİİ'lerde tolerans ve bağımlılık gelişmesi görülmezken belli dozların üzerinde doz artışına devam edilirse yan etkilerin arttığı ancak ilaç etkinliğinin değışmediğı görülür yani tavan etkileri vardır (40, 59, 60).

Siklooksijenaz enzim sisteminin siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olmak üzere en az iki alt izoformu bulunur. COX-1; vücutta platelet, gastrointestinal sistem, endotelyal hücre yapısı, karaciğer, akciğer, böbrek, dalak gibi dokulara dağılmıştır. COX-2; inflamatuvar dokularda, sinoviyal doku, beyin ve böbrekte mevcuttur (60).

NSAİİ; selektif ve nonselektif olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Selektif COX-2 inhibisyonu yapan selekoksib, rofekoksib, parekoksib, etorikoksib gibi ajanların bir kısmı; peptik ülser riski gibi yan etkileri daha düşük olmasına rağmen miyokard enfarktüsü de dahil olmak üzere artan trombotik olaylarla ilişkili bulunduğundan

birçok ülkede piyasadan çekilmiştir. Selektif COX-2 inhibitörleri hariç, tüm COX inhibitörleri trombosit agregasyonunu azaltır. Asetilsalisilik asit 4-7 gün boyunca trombosit agregasyonunu geri dönüşsüz inhibe ederken, diğer NSAİİ'lerin antitrombosit etkisi geri dönüşümlüdür ve yaklaşık 24-96 sa sürmektedir. Trombosit agregasyonunun bu inhibisyonunun, postoperatif kanama insidansını önemli ölçüde arttırmadığı bilinmektedir (40).

İbuprofen, naproksen, ketorolak gibi nonselektif NSAİİ ise hem COX-1 hem de COX-2 izoformlarını inhibe ederek etkilerini gösterirler. Bu grup ilaçların böbrek hasarı, gastrointestinal kanama ve trombosit disfonksiyonu gibi yan etkileri COX-1 enzim inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. İbuprofen ve ketorolak nonspesifik siklooksijenaz inhibitörlerinin, akut ağrı ve perioperatif dönemde intravenöz olarak kullanımı mümkündür. Perioperatif dönemde NSAİİ'lerin kemik iyileşmesini olumsuz etkileyeceğine dair endişeler ve tartışmalı sonuçlar mevcuttur bu nedenle kemiğin manipüle edildiği bir prosedür sonrası NSAİ ilaç kullanım kararı cerrahi ekiple beraber verilmesi önerilir. NSAİİ COX-1 inhibisyon miktarıyla ilişkili olarak gastrik hasar, peptik ülser ve gastrointestinal kanama riski yan etkilerine sahiptir. Aspirin ve sülfonamidlere karşı alerjisi olanlarda kontraendike olan NSAİİ'lerin dozu yaşlılarda, altta yatan böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda akut böbrek hasarına neden olabileceği için azaltılmalıdır. NSAİİ; nazal polip, rinit ve astım üçlüsü olan hastalarda bronkospazmı şiddetlendirebilir. Asetilsalisilik asit, suçiçeği veya influenza enfeksiyonu olan çocuklarda kullanılmamalıdır, çünkü Reye sendromunu tetikleyebilir. Klinik kullanımları özellikle akut ve postoperatif ağrıda başta olmak üzere kronik ağrı, menstürel ağrı, baş ağrısı, kanser ağrısında oldukça yaygındır. Ağrı tedavisinde orta şiddetteki ağrılar için tek ajan olarak kullanımının yanında diğer ajanlarla da adjuvan olarak kullanımı mümkündür. Oral, topikal, rektal ve parenteral olmak üzere çeşitli uygulama yolları bulunmaktadır (40, 59, 60).

2.5.6. Tramadol

Tramadol, zayıf mü-opioid reseptör agonist aktivite sergileyen, serotonin ve norepinefrinin geri alımını engelleyen etkisi ile kuvvetli opioidlerden kullanımından önce yaygın olarak tercih edilen sentetik bir opioiddir. Tramadol, hafif ve orta derecede postoperatif ağrının tedavisinde etkilidir. Asetaminofenin tramadole eklenmesi, analjezik etkinliğini azaltmadan tramadolün yan etki insidansını azaltabilir. Postoperatif analjezi için tramadolün daha az solunum depresyonu, organ hasarı riski, gastrointestinal motilite ve teorik olarak kötüye kullanım potansiyeli düşük olması gibi avantajları vardır. Yaygın yan etkileri ise; baş dönmesi, uyuşukluk, terleme, bulantı, kusma, ağız kuruluğu ve baş ağrısını içerir. Tramadol, nöbet öyküsü, kafa içi basıncı artmış hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalı ve monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Demografik Yöntemler

Bu çalışma Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (15-04-2019 Tarih ve 07 Karar Sayılı) onayı alındıktan sonra uygun hastalar çalışma hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirildi ve yeterli düşünme süresi ardına aydınlatılmış yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi.

ASA (American Society of Anesthesiologists) I-III grubunda tek taraflı total diz artroplastisi yapılması planlanan 18 yaşından büyük 75 erişkin kadın çalışmaya alındı. Olguların rutin preoperatif anestezi değerlendirmesi yapılarak boy ve kiloları ölçülüp vücut kitle indeksleri hesaplandı ve kaydedildi (VKİ=kilo/boyun karesi).

Çalışmaya alınmama kriterleri; onay vermeyen hastalar, 18 yaşından küçük olanlar, ASA IV ve üzeri olanlar, daha önce aynı tarafta diz cerrahisi geçirenler, çalışmada kullanılacak ilaca karşı alerjisi olanlar, işlem bölgesinde aktif enfeksiyonu olanlar, koagülopatisi olanlar, vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 ve üzeri olanlar, opioid toleransına yol açabilen tıbbi tedavi almış olanlar, major vertebral anomaliye sahip olan hastalar, kronik karaciğer, kardiyak veya renal yetmezliği olanlar, diyabetes mellitusu olanlar, bacaklarda duyu kaybı olan hastalar, derin ven trombozu öyküsü olanlar, herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik rahatsızlığı bulunanlar, hasta kontrollü analjezi cihazını kullanabilme yeteneği bulunmayanlar olarak belirlendi ve bu kriterleri taşıyanlar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyondan bir gün önce hastalara 100 mm'lik VAS (0= ağrı yok ve 100= dayanılamayacak şiddette ağrı) ile HKA cihazının kullanımı öğretildi.

Hastalar rastgele üç gruptan birine dahil edildiler. Randomizasyon bilgisayar tarafından oluşturulan bir listeye göre kapalı zarf usulü ile yapıldı. Total diz artroplastisi iki farklı cerrah tarafından aynı teknik kullanılarak yapıldı.

Çift kör olan çalışmada; grup numarası kendisine kapalı zarf içinde verilen anestezi doktoru, hasta grubu için uygun çalışma ilacını 50 ml'lik perfüzyon enjektörüne hazırlayarak çalışma ekibine verdi, hastaların takip ve değerlendirmelerine katılmadı. Elektif cerrahiye uygun açlık süresine sahip hastalara premedikasyon uygulanmadı. Operasyon odasına gelen hastalara 20G (gauge) kanül ile intravenöz yol açılıp, ringer laktat infüzyonuna başlandıktan sonra, kalp atım hızı (KAH), elektrokardiogram (EKG), noninvaziv kan basıncı (NIKB) ve periferik oksijen saturasyonu (SpO₂), solunum sayısı (Ss) monitorize edildi ve giriş sedasyon skalası (SedS) bakıldı. İlk değerler kaydedildikten sonra, hastalar oturur pozisyona getirilerek L3-4 ya da L4-5 aralığından cilt altına lidokain (Aritmal %2 20 mg/ml, Osel ilaç, Türkiye) 2 ml ile lokal anestezi sağlandı. Lokal anestezi ardından 26 G atravmatik uçlu spinal iğne (Atraucan, 26G, Braun. Germany) ile intratekal aralığa girilip BOS gelişi görüldükten sonra, %0,5 hiperbarik bupivakain (Buvasin %0,5 5mg/ml, Vem ilaç, Ankara, Türkiye) 3 ml (15 mg) ve 0,5 ml (25 µg) fentanil (Talinat 0,5mg/10 ml ampül, Vem ilaç, Ankara, Türkiye) intratekal aralığa enjekte edilerek santral spinal blok sağlandı.

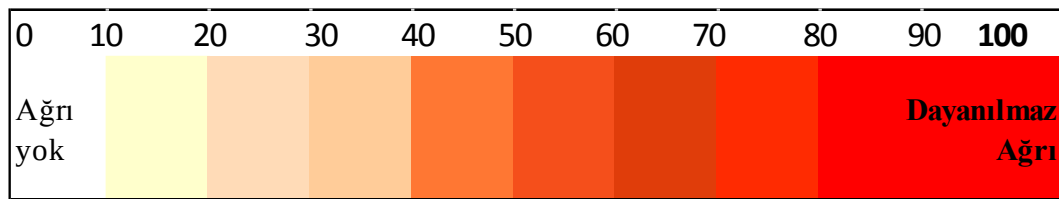
Ortalama arter basıncı (OAB) 60 mmHg altına indiğinde hipotansiyon ve KAH 50 vuru/dk altında ise bradikardi olarak kabul edildi, oluştuğunda sırasıyla efedrin 5 mg ve 0,5 mg atropin intravenöz yoldan uygulandı.

Hastalar her grupta 25 hasta olacak şekilde randomizasyonla üç gruba ayrıldılar. Perioperatif dönemde I., II. ve III. gruptaki hastalara sırasıyla 2µg, 4µg ve 6µg/kg/dk ketamin (Ketalar 50 mg/ml, Pfizer ilaç, Türkiye) infüzyonuna duyusal blok T10 seviyesine ulaştığında başlandı, son sütür atılıp operasyon bittiğinde postoperatif 0.saat kabul edilerek doz yarıya düşürüldü ve sırasıyla 1µg, 2µg ve 3µg/kg/dk hızında postoperatif 48. saate kadar infüzyon sürdürüldü. Hazırlanan enjektörler içine Grup I'de 4 mg/ml, Grup II'de 8 mg/ml, Grup III'te 12 mg/ml olacak şekilde, sırasıyla 200

mg, 400 mg ve 600 mg ketamin konulup bütün enjektörler izotonik sodyum klorür ile 50 mililitreye tamamlandı ve tüm hastalara mililitre olarak aynı hacimde infüzyon yapıldı. Sürekli infüzyon olarak gönderilecek ketaminin doz hesabı gerçek vücut ağırlığına göre yapıldı.

Operasyon bittikten ve hastanın bandajlama işlemi tamamlandıktan sonra, olguların tümü derlenme odasına alınarak 8 mg deksametazon (Onadron 8mg/2ml, İbrahim Etem Ulagay, Türkiye) ve 50 mg ranitidine hcl (Raniver 50mg/2 ml, Osel, Türkiye) i.v. olarak yapıldı. HKA solüsyonu morfin miktarı 100 ml serum fizyolojik içine 100 mg morfin (Morphine Hcl 10 mg/ml, Galen İlaç, Türkiye) şeklinde hazırlandı. HKA cihazı bazal infüzyon olmadan, 2 mg bolus morfin ve 15 dakika kilitli kalma süresi olacak şekilde ayarlandı, 4 saatlik limit 24 mg olarak sınırlandırıldı. İnfüzyon ve yükleme yapılmadı.

Her hasta için ASA skoru, yaş, cinsiyet, boy, gerçek vücut ağırlığı, operasyon süresi (cerrahi kesi ile son sütür arasında geçen süre), spinal anestezi süresi (duysal bloğun T10 seviyesine ulaşması ile T12 seviyesine inmesi arasında geçen süre) ve APFEL skoru (Tablo 3) hesaplanarak kayıt altına alındı. Tüm hastaların spinal anestezi öncesinde ve sonrasındaki ilk 1 saatte her 15 dakikada bir 1.saatin sonunda ise her 30 dakikada bir sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), OAB, KAH, SpO₂ ve Ss değerleri ölçülerek kaydedildi. Postoperatif dönemde ise SKB, DKB, OAB, KAH, SpO₂, Ss ve SedS değerleri ilk 1 saat 15 dakikada bir, daha sonra 1.,2.,4.,8.,12.,24.,36.ve 48. saatlerde ölçülerek kaydedildi. Hastaların ağrı durumları istirahat ve harekette olmak üzere 100 mm'lik VAS (Şekil 1) ile preoperatif, postoperatif 2., 6., 12., 24. ve 48. saatlerde değerlendirilerek kaydedildi.



Şekil 1: Visual Analog Skala (VAS) - 100 mm

HKA cihazı ile toplam tüketilen morfin miktarı mg olarak 24. saatte ve 48.saatte kaydedilerek 48.saat sonunda hastadan ayrıldı. Ayrıca 48.saat sonunda ketamin infüzyonunda sonlandırılarak toplam uygulanan ketamin miktarı mg olarak kaydedildi.

Opioidlerin ve ketaminin potansiyel yan etkileri bulantı, kusma, kaşıntı, konstipasyon solunum depresyonu, halüsinasyon ve diplopi oluştuğunda kaydedildi. Morfin ve ketamin infüzyonunun kesilmesinden hasta taburculuğuna kadar 6 saat arayla parasetamol 500 mg tablet (Parol 500mg tablet, Atabay, Türkiye) ve günde tek doz oral yoldan NSAİ verildi, bu tedaviye rağmen eğer ağrısı geçmez ($VAS > 40$) ise oral yoldan 50 mg tramadol (Contramal 50 mg, Abdi İbrahim, Türkiye) verildi. Hastanın 48.saatten taburculuğu kadarki süreçte kullandığı total tramadol miktarı kaydedildi.

Tablo 3. APFEL Skorlama Sistemi

Risk faktörleri	Mevcut	Mevcut değil
(Mevcut olan her risk faktörü için 1 puan verilir)		
Kadın cinsiyet		
Taşıt tutması veya daha önceki POBK öyküsü		
Sigara içmeme		
Perioperatif opioid kullanma öyküsü		
Toplam puan		
0-1	Düşük risk	
2	Orta risk	
3-4	Yüksek risk	

Sedasyon dört basamaklı bir skala (Tablo 4) kullanılarak izlendi.

Tablo 4. Sedasyon Skalası

Hasta tam uyanık	0 Puan
Hasta uyuklu, sözlü komutlara yanıt var,	1 Puan
Hasta uyuklu, dokunmaya yanıt var	2 Puan
Hasta uyuyor, ağrılı uyarana yanıt var	3 Puan

Hastalardan 48 saat sonra 5 puanlık bir genel memnuniyet skalasına (Tablo 5) yanıt vermesi istendi ve değerler kaydedildi.

Tablo 5. Hasta Memnuniyet Skalası

Hiç memnun değil	1 puan
Memnun değil	2 puan
Kararsız	3 puan
Memnun	4 puan
Çok memnun	5 puan

Postoperatif bulantı ve kusmanın (POBK) gelişme riskinin tahmini için kadın cinsiyet, POBK veya taşıt tutma öyküsü, sigara içmeme, postoperatif opioid kullanımı risk faktörlerini içeren APFEL skoru kullanıldı.

Bulantı, kusma için 4 noktalı bulantı kusma skalası kullanıldı (Tablo 6). Bulantı, kusma skalası 2 puan ve üzerinde olanlara 4 mg. Ondansetron i.v. yapıldı.

Tablo 6. Dört (4) Noktalı Bulantı Kusma Skalası

Bulantı-kusma yok	0
Tedavi gerektirmeyen hafif bulantı	1
Tedavi gerektiren orta bulantı-kusma	2
Tedaviye dirençli	3

Gonyometre ile ölçülerek, aktif diz fleksiyonunun 90° yapılması için gereken postoperatif gün sayısı ile hastanede yatış süresi kaydedildi. Operasyondan 6 hafta ve 3 ay sonra kontrollerde hastaların istirahat ve hareket esnasında VAS skorları değerlendirilerek kaydedildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Benzer bir çalışmada 48 saat sonunda kontrol grubunun morfin tüketimi 69 ± 30 mg olarak bulunmuştur(9). Olgu sayısını, 48 saatlik morfin tüketiminde % 40 azalmayı anlamlı olarak Tip I %0,05 ve Tip II % 20 hata ile saptayabilmek için, her grupta 22 olarak alınmasının yeterli olacağını hesapladık. Ancak gruplarda vaka sayısında meydana gelebilecek bir azalma olasılığına karşılık her grupta 25 olacak şekilde, toplamda 75 olgu çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmada veriler %95 güven aralığında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21 versiyon kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı bulguların ifadesinde; sürekli değişkenler için ortalama (Ort.), standart sapma (SS), minimum (Min.), maksimum (Max.) istatistikleri kullanılırken, kategorik verilerin ifadesinde frekans ve yüzde istatistikleri kullanıldı. Verilerin normallik incelemesi Shaphiro Wilk testi ile yapıldıktan sonra parametrik testlerden tek yönlü ANOVA ve nonparametrik testlerden Kruskal Wallis varyans analizleri kullanıldı. İkili kıyaslamalar için ANOVA sonrası Games Howell ve Kruskal Wallis sonrası Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca Ki-Kare ve Spearman testleri kullanıldı. Bütün analizler için anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Klinik ve Demografik Veri Özellikleri: Çalışmaya total diz artroplastisi operasyonu planlanan kadın cinsiyetine sahip toplamda 75 hasta dahil edildi. Olgular 25 kişiden oluşan rastgele üç gruba ayrıldı. Hastalarımıza ait bilgiler Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Demografik Özellikler, ASA ve APFEL Skoru

		GRUP I	GRUP II	GRUP III	p
		Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
Yaş (yıl)		64,88 ± 8,99	64,36 ± 9,76	65,28 ± 9,08	0,940*
Boy (cm)		161,76 ± 7,06	159,32 ± 5,90	160,96 ± 5,36	0,364*
Kilo (kg)		81,96 ± 8,85	78,96 ± 9,09	79,28 ± 10,97	0,488*
VKİ (kg/m ²)		31,16 ± 2,53	31,05 ± 2,56	30,57 ± 3,68	0,756*
ASA	I	2 (8)	1 (4)	4 (16)	0,509**
	II	19 (76)	22 (88)	19 (76)	
	III	4 (16)	2 (8)	2 (8)	
APFEL Skoru	Orta Risk	4 (16)	5 (20)	4 (16)	0,913**
	Yüksek Risk	21 (84)	20 (80)	21 (84)	

*: ANOVA, **: Likelihood ratio ki-kare

Tablo 7’deki veriler incelediğinde grupların demografik bulguları ile ASA ve APFEL skora sistem değerlendirmeleri açısından benzer olduğu görüldü ($p>0,05$)

Grupların spinal anestezi süreleri ve cerrahi süreleri hesaplanarak Tablo 8’de verildi. Üç grup arasında spinal anestezi ve cerrahi sürelerinin benzer olduğu görüldü ($p>0,05$).

Tablo 8. Spinal Anestezi ve Cerrahi Süreler

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	p
Spinal Anestezi Süresi (dk)	312,40 ± 26,61	316,20 ± 25,83	314,40 ± 24,67	0,82
Cerrahi Süre (dk)	77,04 ± 7,12	76,44 ± 7,24	77,36 ± 7,86	0,91

p:Kruskal Wallis Varyans Analizi

Grup I, Grup II, Grup III'deki vakaların KAH'ları Tablo 9 ile aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 9. Kalp Atım Hızı (KAH) Değerleri

KAH	GRUP I	GRUP II	GRUP III	
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	p
Preoperatif 0.dk	71,24 ± 4,92	71,52 ± 5,26	71,28 ± 4,62	0,815**
İntraoperatif	15.dk 70,24 ± 4,34	70,64 ± 4,76	70,16 ± 4,01	0,849**
	30.dk 69,84 ± 4,30	69,92 ± 4,95	69,56 ± 3,85	0,994**
	45.dk 69,76 ± 3,94	69,64 ± 4,76	69,64 ± 3,71	0,995**
	60.dk 70,04 ± 4,42	69,72 ± 4,55	69,72 ± 3,54	0,932**
Postoperatif	0.dk 70,44 ± 4,51	70,64 ± 4,38	70,36 ± 4,96	0,871**
	15.dk 70,44 ± 5,11	70,28 ± 3,97	70,08 ± 4,88	0,937**
	30.dk 70,72 ± 4,34	70,72 ± 3,98	69,76 ± 4,55	0,642**
	1.sa 70,40 ± 5,04	70,2 ± 3,88	70,48 ± 4,55	0,97**
	2.sa 70,32 ± 4,82	70,08 ± 3,47	70,32 ± 4,74	0,945**
	4.sa 70,52 ± 4,66	70,12 ± 4,10	70,28 ± 3,80	0,944*
	8.sa 70,24 ± 4,85	70,24 ± 4,47	69,96 ± 3,64	0,966*
	12.sa 69,8 ± 4,58	70,44 ± 3,83	70,04 ± 4,07	0,861*
	24.sa 70,44 ± 4,51	70,24 ± 3,98	69,84 ± 4,36	0,893*
	36.sa 70,32 ± 3,76	69,92 ± 3,45	69,8 ± 3,35	0,862*
	48.sa 70,72 ± 3,12	70,56 ± 2,53	70,52 ± 3,94	0,974*

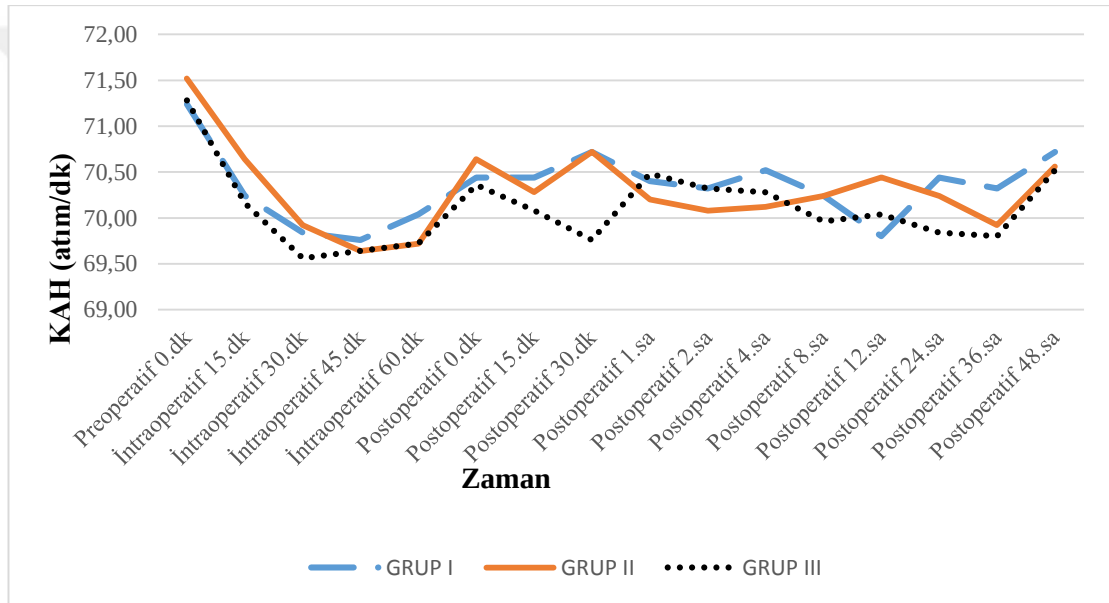
*: ANOVA, **: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Vakaların preoperatif, intraoperatif 15'er dakika aralıkla ve postoperatif 0.dk,

15.dk, 30.dk, 1.sa, 2.sa, 4.sa, 8.sa, 12.sa, 24.sa ve 48.sa KAH ölçüm takibi yapıldı. İntraoperatif 60.dk'dan sonraki ölçümler için gruplarda değerlendirilebilecek vaka sayısı yetersiz olduğundan analizler 60.dk'ya kadar verilmiştir.

Tablo 9 incelendiğinde; preoperatif, intraoperatif, postoperatif süreçlerdeki KAH değerlerinin gruplar arasında anlamlı bir farkı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Grup I, Grup II ve Grup III için KAH verilerinin incelendiği grafik ise Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Gruplara Göre KAH Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi ($p>0,05$)

Vakaların preoperatif, intraoperatif 15'er dakika aralıkla ve postoperatif 0, 15 ve 30.dk, 1, 2, 4, 8, 12, 24 ve 48.sa SKB takibi yapıldı. İntraoperatif 60.dk'dan sonraki ölçümler için gruplarda değerlendirilebilecek vaka sayısı yetersiz olduğundan analizler intraoperatif 60.dk'ya kadar verilmiştir.

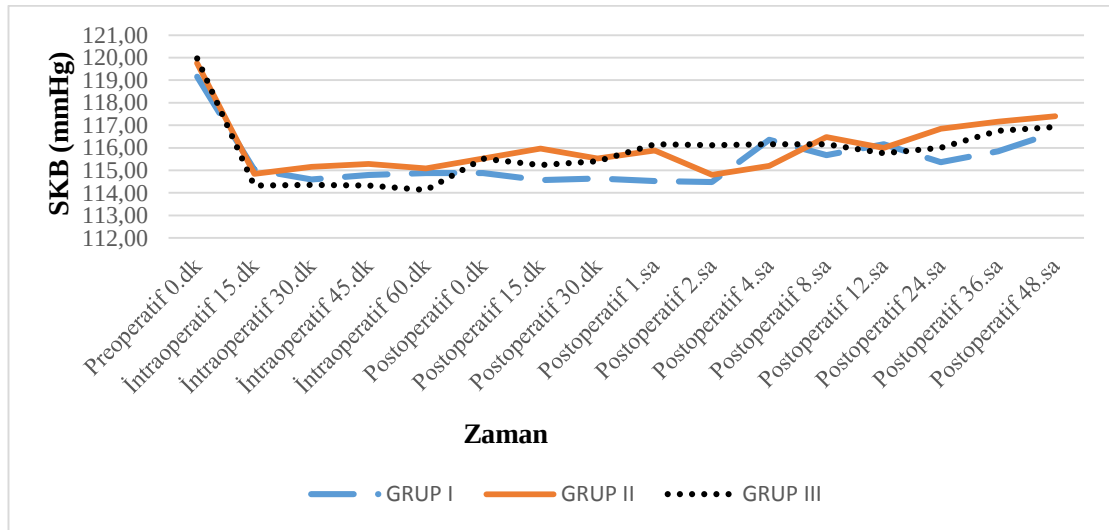
Tablo 10'da SKB değerleri verilmiş olup, SKB verilerinin Grup I, Grup II ve Grup III arasında anlamlı bir farklılık yaratmadığı sonuçların benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 10. Sistolik Kan Basıncı (SKB) Değerleri

SKB		GRUP I	GRUP II	GRUP III	p
		Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
Preoperatif 0.dk		119,16 ± 4,28	119,76 ± 4,22	119,96 ± 3,50	0,766*
İntraoperatif	15.dk	115,04 ± 4,33	114,84 ± 5,06	114,32 ± 5,52	0,871*
	30.dk	114,6 ± 4,50	115,16 ± 4,30	114,36 ± 4,82	0,649**
	45.dk	114,8 ± 3,62	115,28 ± 4,64	114,32 ± 4,01	0,713*
	60.dk	114,88 ± 3,40	115,08 ± 4,06	114,12 ± 3,63	0,536**
Postoperatif	0.dk	114,88 ± 3,56	115,52 ± 3,61	115,52 ± 2,85	0,630**
	15.dk	114,56 ± 3,65	115,96 ± 3,80	115,24 ± 2,68	0,355*
	30.dk	114,64 ± 4,32	115,52 ± 3,00	115,40 ± 3,06	0,635**
	1.sa	114,52 ± 3,79	115,88 ± 3,39	116,16 ± 3,50	0,228*
	2.sa	114,48 ± 3,74	114,80 ± 3,26	116,12 ± 3,71	0,221**
	4.sa	116,36 ± 4,34	115,20 ± 4,12	116,16 ± 4,42	0,556**
	8.sa	115,68 ± 5,30	116,48 ± 3,95	116,16 ± 3,98	0,927**
	12.sa	116,16 ± 4,70	116,00 ± 4,18	115,76 ± 4,38	0,989**
	24.sa	115,36 ± 4,97	116,84 ± 3,35	116,00 ± 3,95	0,342**
	36.sa	115,84 ± 3,96	117,16 ± 4,19	116,76 ± 3,75	0,496**
	48.sa	116,68 ± 3,82	117,40 ± 3,30	116,92 ± 4,17	0,943**

*, ANOVA, **: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Grup I, Grup II, Grup III'deki vakaların SKB verilerinin değerlendirildiği grafik ise Şekil 3 ile aşağıda gösterilmiştir.

**Şekil 3.** Gruplara Göre SKB Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi (p>0,05)

Vakaların preoperatif, intraoperatif 15'er dakika aralıkla ve postoperatif 0, 15, 30. dk ile 1, 2, 4, 8, 12, 24 ve 48. sa DKB takibi yapıldı. İntraoperatif 60.dk'dan sonraki ölçümler için gruplarda değerlendirilebilecek vaka sayısı yetersiz olduğundan intraoperatif analizler 60.dk'ya kadar verilmiştir.

Grup I, Grup II, Grup III'deki vakaların DKB verilerinin değerlendirildiği Tablo 11 aşağıda gösterilmiştir.

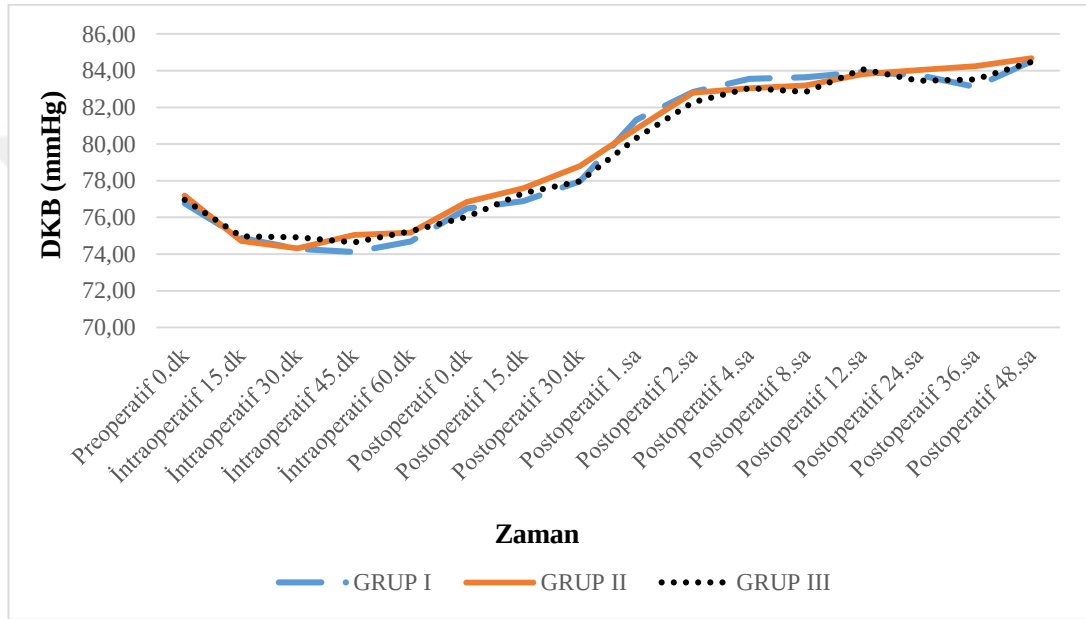
Tablo 11. Diastolik Kan Basıncı (DKB) Değerleri

DKB	GRUP I		GRUP II		GRUP III	p
	Ort. ± SS		Ort. ± SS		Ort. ± SS	
Preoperatif 0.dk	76,76 ± 4,20		77,20 ± 4,36		76,96 ± 4,10	0,934*
İntraoperatif	15.dk	74,88 ± 4,21	74,72 ± 3,07		74,96 ± 4,56	0,977*
	30.dk	74,28 ± 4,38	74,32 ± 2,75		74,92 ± 3,62	0,786*
	45.dk	74,12 ± 4,08	75,04 ± 3,78		74,64 ± 3,76	0,703*
	60.dk	74,68 ± 4,46	75,16 ± 4,01		75,24 ± 3,88	0,874*
Postoperatif	0.dk	76,48 ± 3,04	76,84 ± 3,50		76,04 ± 3,92	0,637**
	15.dk	76,88 ± 3,49	77,60 ± 3,39		77,32 ± 4,33	0,793*
	30.dk	77,96 ± 3,70	78,80 ± 3,22		77,96 ± 3,97	0,645*
	1.sa	81,32 ± 2,75	80,84 ± 2,34		80,32 ± 2,32	0,372**
	2.sa	82,84 ± 3,92	82,80 ± 3,57		82,28 ± 3,95	0,851**
	4.sa	83,56 ± 4,62	83,04 ± 3,43		83,04 ± 3,50	0,900**
	8.sa	83,64 ± 3,12	83,20 ± 3,57		82,84 ± 4,05	0,526**
	12.sa	83,92 ± 4,77	83,80 ± 3,77		84,08 ± 3,95	0,787**
	24.sa	83,76 ± 3,89	84,04 ± 3,49		83,44 ± 4,29	0,687**
	36.sa	83,12 ± 3,65	84,24 ± 4,20		83,52 ± 4,23	0,612**
	48.sa	84,52 ± 3,40	84,68 ± 3,76		84,48 ± 3,29	0,997**

*: ANOVA, **: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Tablo 11 incelendiğinde ise; DKB verileri tüm gruplarda başlangıç değerine göre klinik açıdan yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bu klinik olarak görülen farklılık DKB açısından Grup I, Grup II ve Grup III arasında anlamlı bir farklılık yaratmamıştır ($p>0,05$).

Grup I, Grup II, Grup III'deki vakaların DKB verilerinin değerlendirildiği grafik Şekil 4'te aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 4. Gruplara Göre DKB Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi ($p>0,05$)

Vakaların preoperatif, intraoperatif 15'er dakika aralıklarla ve postoperatif 0, 15, 30.dk ile 1, 2, 4, 8, 12, 24 ve 48.sa OAB takibi yapıldı. İntraoperatif 60.dk'dan sonraki ölçümler için gruplarda değerlendirilebilecek vaka sayısı yetersiz olduğundan analizler intraoperatif 60.dk'ya kadar verilmiştir.

Grup I, Grup II, Grup III'deki vakaların OAB verilerinin değerlendirildiği Tablo 12 aşağıda gösterilmiştir.

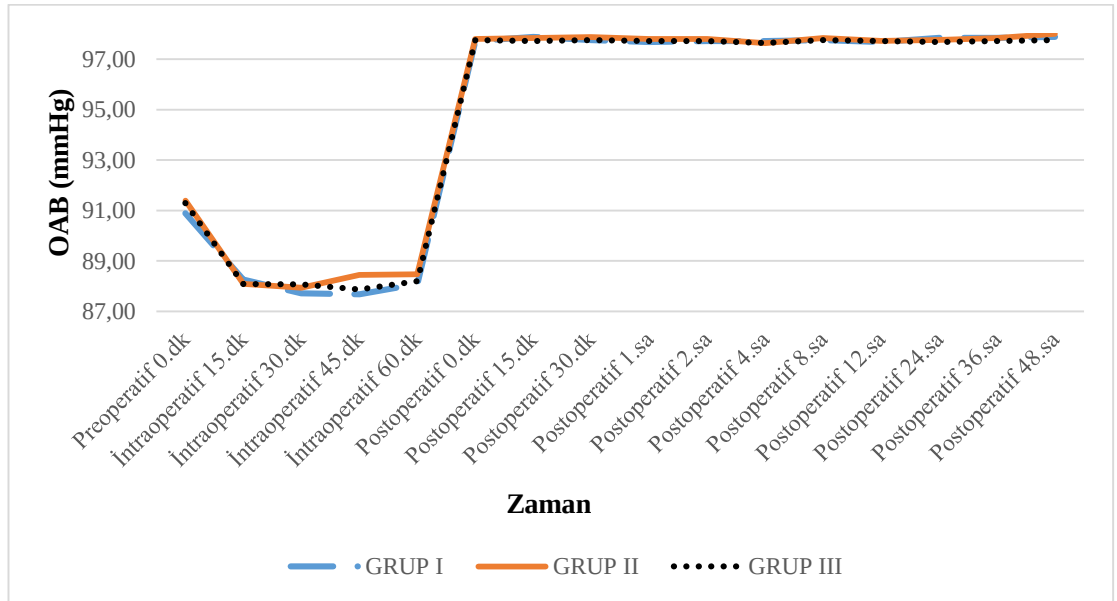
Tablo 12 incelendiğinde ise; OAB verilerinin Grup I, Grup II ve Grup III arasında anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 12. Ortalama Arter Basıncı (OAB) İçin Değerler

		GRUP I	GRUP II	GRUP III	
		Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	Ort. $\pm$ SS	p
Preoperatif 0.dk		90,89 $\pm$ 3,35	91,39 $\pm$ 3,28	91,29 $\pm$ 2,84	0,843*
İntraoperatif	15.dk	88,27 $\pm$ 3,19	88,09 $\pm$ 2,99	88,08 $\pm$ 4,27	0,979*
	30.dk	87,72 $\pm$ 3,01	87,93 $\pm$ 2,58	88,07 $\pm$ 3,50	0,922*
	45.dk	87,68 $\pm$ 2,88	88,45 $\pm$ 3,23	87,87 $\pm$ 3,47	0,675*
	60.dk	88,08 $\pm$ 3,27	88,47 $\pm$ 3,30	88,20 $\pm$ 3,41	0,916*
Postoperatif	0.dk	97,72 $\pm$ 0,45	97,80 $\pm$ 0,40	97,76 $\pm$ 0,43	0,805**
	15.dk	97,88 $\pm$ 0,33	97,84 $\pm$ 0,47	97,72 $\pm$ 0,45	0,382**
	30.dk	97,76 $\pm$ 0,59	97,88 $\pm$ 0,52	97,76 $\pm$ 0,52	0,656**
	1.sa	97,68 $\pm$ 0,47	97,80 $\pm$ 0,50	97,72 $\pm$ 0,45	0,704**
	2.sa	97,72 $\pm$ 0,61	97,80 $\pm$ 0,57	97,72 $\pm$ 0,45	0,737**
	4.sa	97,72 $\pm$ 0,67	97,64 $\pm$ 0,56	97,64 $\pm$ 0,49	0,94**
	8.sa	97,76 $\pm$ 0,43	97,84 $\pm$ 0,47	97,76 $\pm$ 0,43	0,8**
	12.sa	97,68 $\pm$ 0,62	97,72 $\pm$ 0,54	97,72 $\pm$ 0,54	0,921**
	24.sa	97,84 $\pm$ 0,62	97,76 $\pm$ 0,59	97,68 $\pm$ 0,47	0,499**
	36.sa	97,84 $\pm$ 0,37	97,84 $\pm$ 0,37	97,72 $\pm$ 0,45	0,477**
	48.sa	97,88 $\pm$ 0,66	98,00 $\pm$ 0,40	97,76 $\pm$ 0,43	0,261**

*: ANOVA, **: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Grupların OAB verileri ise Şekil 5 ile aşağıda gösterilmiştir.

**Şekil 5.** Gruplara Göre OAB Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi (p>0,05)

Vakaların preoperatif, intraoperatif 15'er dakika aralıkla ve postoperatif 0, 15, 30.dk ile 1, 2, 4, 8, 12, 24 ve 48.sa SpO₂ takibi yapıldı. İntraoperatif 60.dk'dan sonraki ölçümler için gruplarda değerlendirilebilecek vaka sayısı yetersiz olduğundan analizler intraoperatif 60.dk'ya kadar verilmiştir.

Grup I, Grup II, Grup III'deki vakaların SpO₂ verilerinin değerlendirildiği Tablo 13 aşağıda verilmiştir.

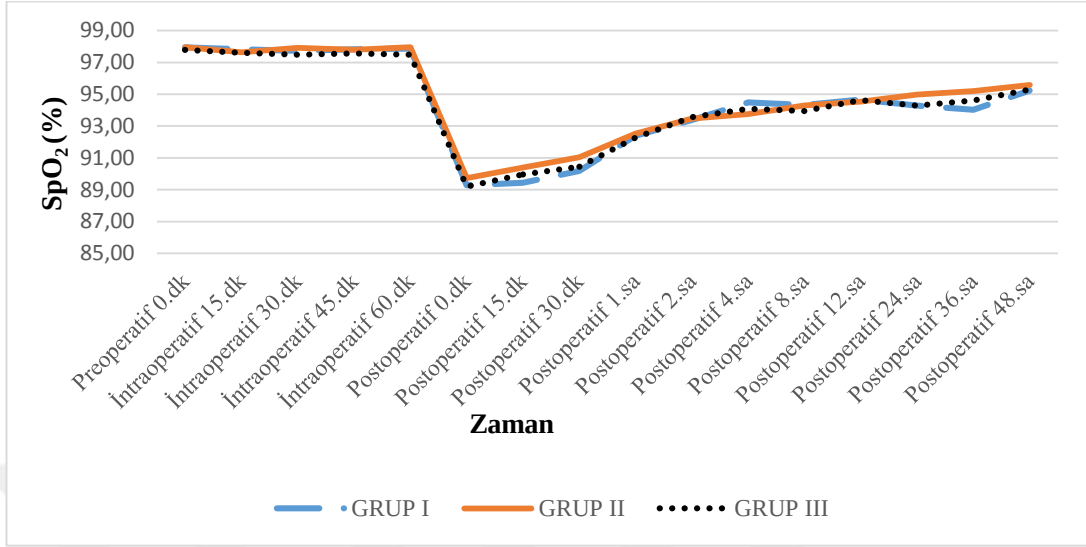
Tablo 13. Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO₂) İçin Değerler

		GRUP I	GRUP II	GRUP III	
		Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	p
Preoperatif 0.dk		97,96 ± 0,73	97,96 ± 0,89	97,80 ± 0,87	0,746**
İntraoperatif	15.dk	97,84 ± 0,69	97,64 ± 0,81	97,60 ± 0,76	0,582**
	30.dk	97,72 ± 0,84	97,92 ± 0,64	97,48 ± 0,82	0,163**
	45.dk	97,84 ± 0,80	97,80 ± 0,71	97,56 ± 0,82	0,461**
	60.dk	97,88 ± 0,73	97,96 ± 0,79	97,48 ± 0,82	0,092**
Postoperatif	0.dk	89,28 ± 2,61	89,73 ± 2,93	89,20 ± 2,98	0,775*
	15.dk	89,44 ± 2,93	90,39 ± 2,89	89,96 ± 3,21	0,541*
	30.dk	90,19 ± 3,06	91,04 ± 2,57	90,44 ± 2,77	0,547*
	1.sa	92,39 ± 2,17	92,52 ± 1,54	92,27 ± 2,15	0,902*
	2.sa	93,39 ± 2,74	93,47 ± 2,65	93,56 ± 2,60	0,932**
	4.sa	94,49 ± 3,18	93,76 ± 2,99	94,08 ± 2,71	0,682*
	8.sa	94,32 ± 2,39	94,29 ± 3,13	93,95 ± 3,21	0,698**
	12.sa	94,67 ± 3,02	94,53 ± 2,92	94,64 ± 3,22	0,987*
	24.sa	94,29 ± 3,16	94,97 ± 2,68	94,29 ± 3,28	0,663*
	36.sa	94,03 ± 2,85	95,21 ± 3,29	94,60 ± 3,39	0,461**
	48.sa	95,24 ± 2,86	95,59 ± 2,87	95,29 ± 2,81	0,898*

*: ANOVA, **: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Tablo 13 incelendiğinde ise; SpO₂ verilerinin Grup I, Grup II ve Grup III arasında anlamlı bir farklılık yaratmadığı, hastaların periferik oksijen saturasyon ölçüm sonuçlarının farklı ketamin dozlarında benzer olduğu görülmüştür (p>0,05).

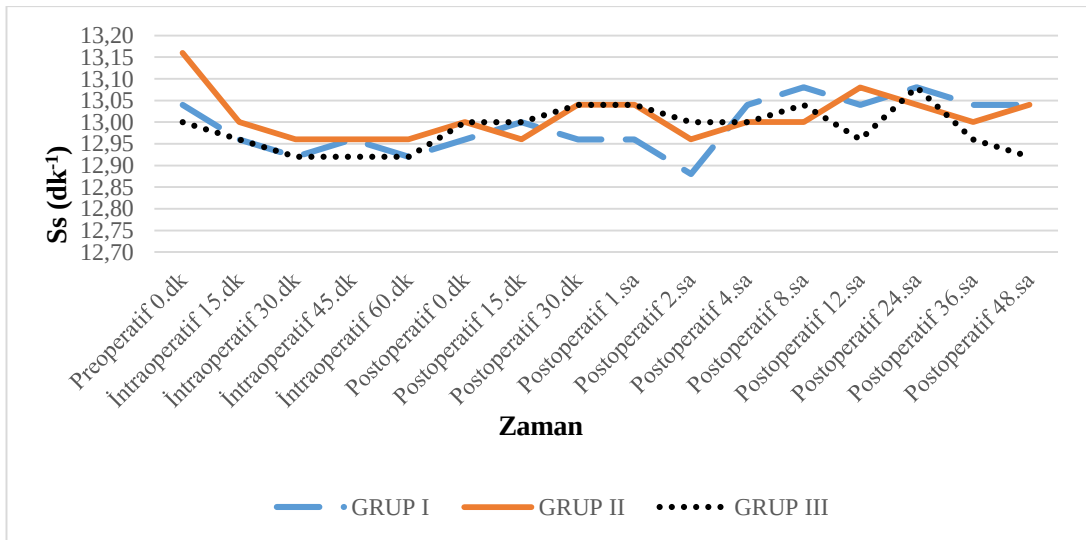
Grupların SpO₂ verileri Şekil 6 ile aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 6. Gruplara Göre SpO₂ Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi (p>0,05)

Vakaların preoperatif, intraoperatif 15'er dakika aralıklarla ve postoperatif 0, 15, 30.dk ile 1, 2, 4, 8, 12, 24 ve 48.sa Ss takibi yapıldı. İntraoperatif 60.dk'dan sonraki ölçümler için gruplarda değerlendirilebilecek vaka sayısı yetersiz olduğundan analizler intraoperatif 60.dk'ya kadar verilmiştir.

Grupların Ss verileri Şekil 7 ile aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 7. Gruplara Göre Ss Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi (p>0,05)

Grup I, Grup II, Grup III'deki vakaların Ss verilerinin değerlendirildiği Tablo 14 aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 14. Solunum Sayısı (Ss) İçin Değerler

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	p
Preoperatif 0.dk	13,04 ± 0,73	13,16 ± 0,55	13,00 ± 0,82	0,638**
İntraoperatif	15.dk 12,96 ± 0,84	13,00 ± 0,50	12,96 ± 0,54	0,891**
	30.dk 12,92 ± 0,81	12,96 ± 0,54	12,92 ± 0,64	0,893**
	45.dk 12,96 ± 0,84	12,96 ± 0,61	12,92 ± 0,40	0,968**
	60.dk 12,92 ± 0,91	12,96 ± 0,61	12,92 ± 0,49	0,888**
Postoperatif	0.dk 12,96 ± 0,79	13,00 ± 0,58	13,00 ± 0,87	0,929**
	15.dk 13,00 ± 0,71	12,96 ± 0,54	13,00 ± 0,58	0,966**
	30.dk 12,96 ± 0,73	13,04 ± 0,61	13,04 ± 0,61	0,884**
	1.sa 12,96 ± 0,73	13,04 ± 0,45	13,04 ± 0,54	0,861**
	2.sa 12,88 ± 0,78	12,96 ± 0,73	13,00 ± 0,76	0,844**
	4.sa 13,04 ± 0,68	13,00 ± 0,65	13,00 ± 0,82	0,975**
	8.sa 13,08 ± 0,70	13,00 ± 0,71	13,04 ± 0,68	0,898**
	12.sa 13,04 ± 0,73	13,08 ± 0,57	12,96 ± 0,68	0,81**
	24.sa 13,08 ± 0,57	13,04 ± 0,54	13,08 ± 0,64	0,955**
	36.sa 13,04 ± 0,61	13,00 ± 0,82	12,96 ± 0,61	0,828**
	48.sa 13,04 ± 0,84	13,04 ± 0,35	12,92 ± 0,81	0,754**

*: ANOVA, **: Kruskal Wallis Varyans Analizi

Tablo 14 incelendiğinde ise; Ss verilerinin Grup I, Grup II ve Grup III benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$).

Vakaların preoperatif, intraoperatif 15'er dakika aralıkla ve postoperatif 0, 15, 30.dk ile 1, 2, 4, 8, 12, 24 ve 48.sa SedS takibi yapıldı. İntraoperatif 75.dk'dan sonraki ölçümler için gruplarda değerlendirilebilecek vaka sayısı yetersiz olduğundan analizler intraoperatif 75.dk'ya kadar verilmiştir. Postoperatif 15.dk'dan sonraki takiplerde hastaların tamamı tam uyanık düzeyde SedS değerlerine sahip olduğu için analiz yapılmamıştır.

Grup I, Grup II, Grup III'deki vakaların SedS verilerinin değerlendirildiği Tablo 15 aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 15. Sedasyon Skalasına (SedS) Ait Değerler

			GRUP I	GRUP II	GRUP III	p
İntraoperatif	15.dk	Tam uyanık	16 (64)	13 (52)	11 (44)	0,159
		Uykulu, sözlü komutlara yanıt var	9 (36)	12 (48)	14 (56)	
	30.dk	Tam uyanık	11 (44)	5 (20)	1 (4)	0,001
		Uykulu, sözlü komutlara yanıt var	14 (56)	20 (80)	24 (96)	
	45.dk	Tam uyanık	10 (40)	3 (12)	1 (4)	0,001
		Uykulu, sözlü komutlara yanıt var	15 (60)	22 (88)	24 (96)	
	60.dk	Tam uyanık	9 (36)	2 (8)	2 (8)	0,009
		Uykulu, sözlü komutlara yanıt var	16 (64)	23 (92)	23 (92)	
	75.dk	Tam uyanık	6 (30)	1 (7,1)	1 (6,7)	0,05
		Uykulu, sözlü komutlara yanıt var	14 (70)	13 (92,9)	14 (93,3)	
Postoperatif	0.dk	Tam uyanık	12 (48)	13 (52)	9 (36)	0,397
		Uykulu, sözlü komutlara yanıt var	13 (52)	12 (48)	16 (64)	
	15.dk	Tam uyanık	25 (100)	24 (96)	23 (92)	0,152
		Uykulu, sözlü komutlara yanıt var	0 (0)	1 (4)	2 (8)	

Linear-by-Linear Ki-kare Test

Tablo 15 incelendiğinde ise; başlangıçta tam uyanık olan hastaların Grup I, Grup II ve Grup III arasında girişten intraoperatif 30.dk'ya kadar ve postoperatif takip süreçlerindeki SedS düzeylerinin farklılık yoktu ($p>0,05$). Ancak intraoperatif 30.dk

ile intraoperatif 75.dk arasında Grup I, Grup II ve Grup III arasında SedS düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür (intraoperatif 30 ve 45.dk p=0,001, intraoperatif 60.dk p=0,009, intraoperatif 75.dk p=0,05). Fakat intraoperatif cerrahi süreçte görülen bu durum hasta, hekim konforu, cerrahinin psikolojik etkilerinin minimize edilmesi için istenen ve hedeflenen bir sedasyon düzeyidir. Tüm takip zamanlarında sedasyon düzeyinin puanı sıfır (0) veya bir (1) idi. Ketaminin subanestezik farklı dozda kullanımıyla hastalarda derin sedasyon olmadığı görülmüştür.

Hastaların intraoperatif ve postoperatif takiplerinde meydana gelebilecek komplikasyonlar yakın takip edilmiştir. İntraoperatif hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmemiştir. Grupların postoperatif komplikasyonların görülme sıklığı açısından incelendiği Tablo 16 aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 16. Komplikasyonların Görülme Sıklığı

		GRUP I	GRUP II	GRUP III
Bulantı		3 (12)	0 (0)	0 (0)
Kusma		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diplopi		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Halüsinasyon		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Solunum depresyonu	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nistagmus		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Konstipasyon		1 (4)	0 (0)	0 (0)
Kasıntı		1 (4)	0 (0)	0 (0)

Komplikasyon görülme sıklığı çok düşük olduğundan p değeri verilemedi.

Tablo 16 incelendiğinde ise; örneklemdeki 75 hastanın üçünde bulantı görülürken bir hastada kasıntı, bir hasta da ise konstipasyon görüldü ancak çok düşük bir orana sahip olduğu için istatistiksel analizde p değeri hesaplanamadı. Komplikasyonların görüldüğü hastalar Grup I'e aitti. Literatürde belirtilen bulantı, kusma, diplopi, halüsinasyon, konstipasyon, kasıntı, solunum depresyonu, nistagmus gibi ketamin ve/veya morfine bağlı görülebilecek yan etkiler Grup II ve Grup III'teki hiçbir hastada gözlenmedi.

Hastaların preoperatif süreçte, postoperatif 2. sa, 6. sa, 12. sa, 24. sa, 48. sa, taburculuk sonrası 6.hafta ve 3.aydaki diz eklemine hareketsiz VAS'ları takip edilmiştir.

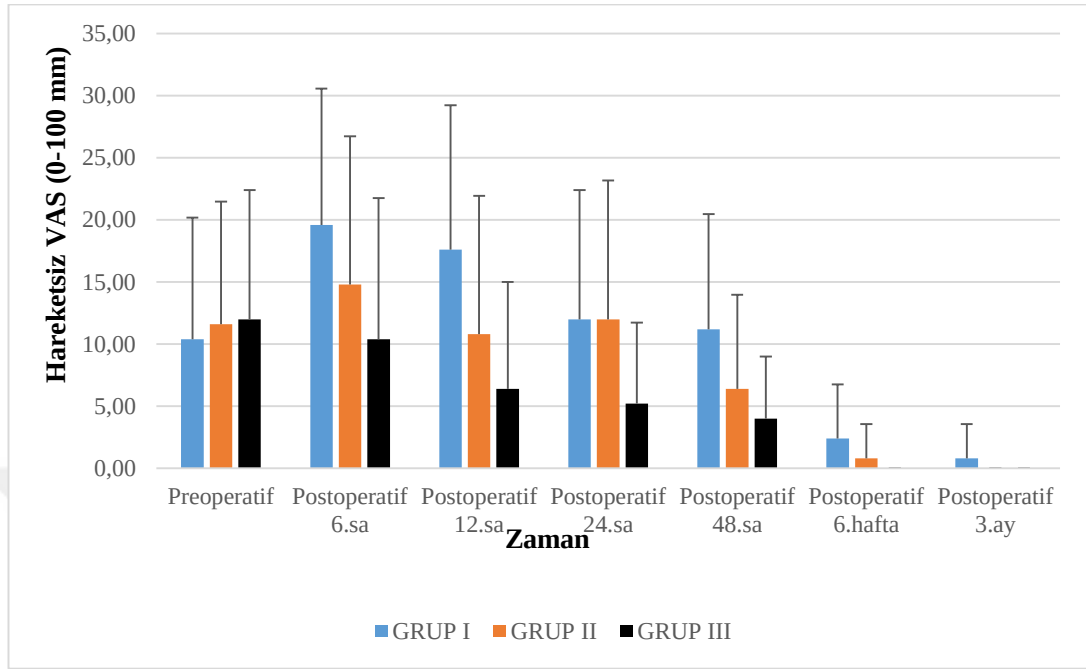
Grupların hareketsiz VAS verilerini içeren Tablo 17 analiz edildiğinde; preoperatif istirahatteki VAS sonuçları gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Hastaların tamamının tüm takip zamanlarında ağrı değerlendirme sonuçlarında hareketsiz VAS<40 olduğu görülmüştür. Ancak bu klinik faydanın postoperatif 3.ayda hareketsiz VAS değerleri açısından Grup I, Grup II ve Grup III arasında anlamlı farklılık yaratmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Hastaların tamamının postoperatif ikinci saatte spinal anestezi etkisi altında olmasından kaynaklı sıfır (0) olan VAS değerleri analiz edilememiştir. Postoperatif 6. sa, 12. sa, 24. sa, 48. sa, ve taburculuk sonrası 6.haftada gruplar arasında hareketsiz VAS değerleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur (postoperatif 6.sa $p=0,025$, postoperatif 12.sa $p=0,003$, postoperatif 24.sa $p=0,03$, postoperatif 48.sa $p=0,011$, postoperatif 6.hf $p=0,021$). Grupların hareketsiz VAS açısından incelendiği Tablo 17 aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 17. Hareketsiz VAS Değerlerine Ait Bulgular

	GRUP I		GRUP II		GRUP III		p
	Ort. $\pm$ SS	Med (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SS	Med (Min-Maks)	Ort. $\pm$ SS	Med (Min-Maks)	
Preoperatif	10,40 $\pm$ 9,78	10 (0-30)	11,60 $\pm$ 9,87	10 (0-30)	12,00 $\pm$ 10,41	10 (0-30)	0,849
6.sa	19,60 $\pm$ 10,98	20 (0-30)	14,80 $\pm$ 11,94	10 (0-30)	10,40 $\pm$ 11,36	10 (0-30)	0,025
12.sa	17,60 $\pm$ 11,65	20 (0-30)	10,80 $\pm$ 11,15	10 (0-30)	6,40 $\pm$ 8,60	0 (0-30)	0,003
24.sa	12,00 $\pm$ 10,41	10 (0-30)	12,00 $\pm$ 11,18	10 (0-30)	5,20 $\pm$ 6,53	0 (0-20)	0,03
48.sa	11,20 $\pm$ 9,27	10 (0-30)	6,40 $\pm$ 7,57	0 (0-20)	4,00 $\pm$ 5,00	0 (0-10)	0,011
6.hf	2,40 $\pm$ 4,36	0 (0-10)	0,80 $\pm$ 2,77	0 (0-10)	0,00 $\pm$ 0,00	0 (0-0)	0,021
3.ay	0,80 $\pm$ 2,77	0 (0-10)	0,00 $\pm$ 0,00	0 (0-0)	0,00 $\pm$ 0,00	0 (0-0)	0,132

Kruskal Wallis Varyans Analizi

Grupların hareketsiz VAS verileri ise Şekil 8 ile aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 8. Grupların Hareketsiz VAS Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi

Preoperatif hareketsiz VAS'ları benzer olan, subanestezi dozda ketamin kullandığımız hastaların postoperatif 3. ay takip sonuçlarının da benzer olduğu, ancak grupların hareketsiz VAS değerlerinin özellikle Grup II ve Grup III' de sıfır (0) olması dikkat çekmiştir.

Tablo 18. Hareketsiz VAS Postoperatif 6.sa

Gruplar	p
GRUP I & GRUP II	0,155
GRUP I & GRUP III	0,007
GRUP II & GRUP III	0,183

Bonferroni Düzeltmeli ($p=0,05/3=0,0166$) Mann Whitney U

Postoperatif 6. saatteki hareketsiz VAS değerlerinde üç grup arasında anlamlı fark bulduk. Ancak gruplar arasında ikili kıyas yapıldığında (Tablo 18) postoperatif 6. sa hareketsiz VAS değerleri için sadece Grup I ve Grup III arasında anlamlı farklılık vardır ($p=0,007$). Grup III'ün 6. saatteki hareketsiz VAS değerleri en düşüktü.

Tablo 19. Hareketsiz VAS Postoperatif 12.sa

Gruplar	p
GRUP I & GRUP II	0,043
GRUP I & GRUP III	0,001
GRUP II & GRUP III	0,156

Bonferroni Düzeltmeli (p=0,05/=0,0166) Mann Whitney U

Postoperatif 12. saatteki hareketsiz VAS değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık vardır. Fakat gruplar arasında ikili kıyas yapıldığında (Tablo 19); Grup I ile Grup II, Grup II ile Grup III arasında postoperatif 12.saat hareketsiz VAS değerleri açısından benzer sonuçlar bulundu. Ancak Grup III'ün hareketsiz VAS değerleri 12.saatte en düşüktü ve bu fark Grup I ile kıyaslandığında anlamlıydı (p=0,001).

Tablo 20. Hareketsiz VAS Postoperatif 24.sa

Gruplar	p
GRUP I & GRUP II	0,952
GRUP I & GRUP III	0,014
GRUP II & GRUP III	0,028

Bonferroni Düzeltmeli (p=0,05/=0,0166) Mann Whitney U

Tablo 17' e göre postoperatif 24 saatteki hareketsiz VAS değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir Ancak gruplar arasında ikili kıyas yapıldığında (Tablo 20) postoperatif 24. sa hareketsiz VAS değerleri için yalnızca Grup I ve Grup III arasında anlamlı farklılık vardır (p=0,014). Grup I ile Grup II, Grup II ile Grup III arasında ise postoperatif 24.saat hareketsiz VAS değerleri açısından anlamlı farklılık yoktur.

Tablo 21. Hareketsiz VAS Postoperatif 48.sa

Gruplar	p
GRUP I & GRUP II	0,060
GRUP I & GRUP III	0,003
GRUP II & GRUP III	0,322

Bonferroni Düzeltmeli (p=0,05/=0,0166) Mann Whitney U

Tablo 17' e göre postoperatif 48. saatteki hareketsiz VAS değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir Ancak gruplar arasında ikili kıyaslama yapıldığında (Tablo 21) postoperatif 48. sa hareketsiz VAS değerleri için Grup I ve Grup III arasında anlamlı farklılık vardır ($p=0,003$). Grup I ile Grup II, Grup II ile Grup III arasında ise postoperatif 48.saat hareketsiz VAS değerleri açısından sonuçlar benzer bulundu.

Postoperatif 6. haftadaki hareketsiz VAS değerlerinin analizi sonucu gruplar arasında anlamlı farklılık bulunması üzerine ikili kıyas yapıldı (Tablo 22).

Tablo 22. Hareketsiz VAS Postoperatif 6.hf

Gruplar	p
GRUP I & GRUP II	0,127
GRUP I & GRUP III	0,010
GRUP II & GRUP III	0,153

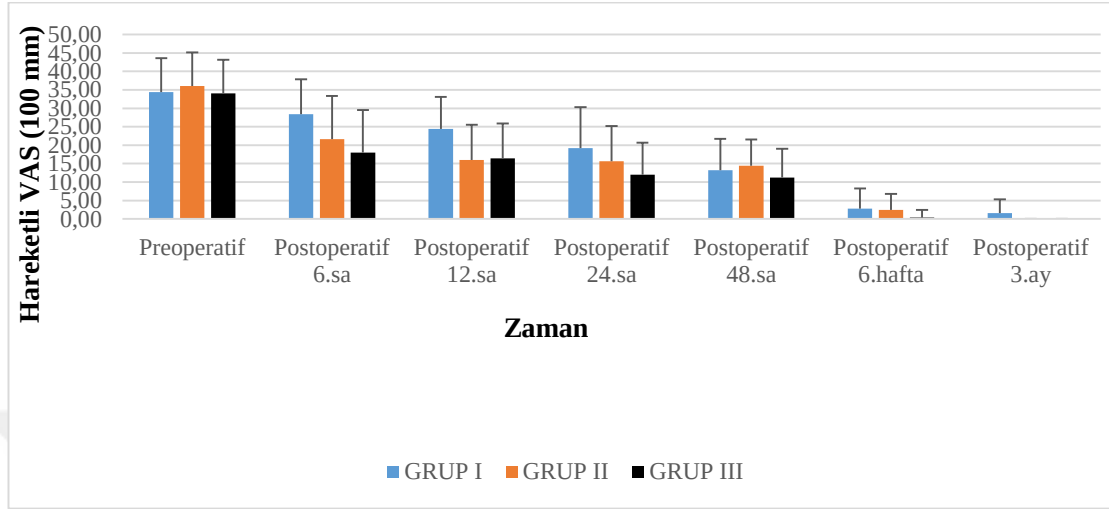
Bonferroni Düzeltmeli ($p=0,05/3=0,0166$) Mann Whitney U

Gruplar arasında ikili kıyaslama için Tablo 22 incelendiğinde; postoperatif 6. hf hareketsiz VAS değerleri için sadece Grup I ve Grup III arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,010$). Grup I ve Grup II ile Grup II ve Grup III arasında postoperatif 6. hf hareketsiz VAS değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı ikili kıyas sonucunda belirlenmiştir.

Hastaların hareketsiz VAS değerleri incelendiğinde, takip süresi boyunca her üç grupta da $VAS < 40$ idi. Ancak postoperatif 6. sa, 12. sa, 24. sa, 48. sa ve 6. haftada Grup III' ün hareketsiz VAS değerleri en düşük bulundu ve bu farklılık Grup I ile Grup III arasında anlamlı olarak değerlendirildi. Gruplar arasında ise Grup III teki hastaların hareketsiz VAS değeri Grup I ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılığa sahipken diğer grupların sonuçları benzerdi.

Hastaların preoperatif süreçte, postoperatif 2, 6, 12, 24 ve 48. sa, taburculuk sonrası 6.hafta ve 3.aydaki diz ekleminin hareketli VAS'ları takip edilmiştir.

Grupların hareketli VAS değerlerine ait verileri ise Şekil 9 ile aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 9. Grupların Hareketli VAS Değerlerinin Zaman İçinde Değişimi

Grupların hareketli VAS açısından incelendiği Tablo 23 aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 23. Hareketli VAS Değerlendirilmesine Ait Bulgular

	GRUP I		GRUP II		GRUP III		p
	Ort. ± SS	Med (Min-Maks)	Ort. ± SS	Med (Min-Maks)	Ort. ± SS	Med (Min-Maks)	
Preoperatif	34,40 ± 9,17	30 (20-50)	36,00 ± 9,13	40 (20-50)	34,00 ± 9,13	30 (20-50)	0,697
Postoperatif							
6.sa	28,40 ± 9,43	30 (10-40)	21,60 ± 11,79	20 (0-40)	18,00 ± 11,55	20 (0-40)	0,005
12.sa	24,40 ± 8,70	20 (10-40)	16,00 ± 9,57	20 (0-30)	16,40 ± 9,52	20 (0-30)	0,006
24.sa	19,20 ± 11,15	20 (0-40)	15,60 ± 9,61	20 (0-30)	12,00 ± 8,66	10 (0-20)	0,083
48.sa	13,20 ± 8,52	10 (0-30)	14,40 ± 7,12	20 (0-20)	11,20 ± 7,81	10 (0-20)	0,332
6.hf	2,80 ± 5,42	0 (0-20)	2,40 ± 4,36	0 (0-10)	0,40 ± 2,00	0 (0-10)	0,099
3.ay	1,60 ± 3,74	0 (0-10)	0,00 ± 0,00	0 (0-0)	0,00 ± 0,00	0 (0-0)	-

Kruskal Wallis Varyans Analizi

Grupların hareketli VAS verilerini içeren Tablo 23 analiz edildiğinde;

postoperatif 2. Saatte hastaların spinal anestezi etkileri devam ettiğinden hareketli VAS değerleri sıfır (0) olarak kaydedildi ve istatistiksel analiz yapılamadı. Preoperatif, postoperatif 24.sa, 48.sa, taburculuk sonrası 6.hf hareketli VAS değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü ($p>0,05$). Postoperatif 3.ay hareketli VAS için Grup II ve Grup III'te değer olmadığı için ise kıyas yapılamadı.

Postoperatif 6.sa ve 12. sa hareketli VAS değerlerinde Grup I, Grup II ve Grup III arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (postoperatif 6.sa $p=0,005$, postoperatif 12.sa $p=0,006$). Bu farklılık elde edilmesi ardına gruplar arasında ikili kıyas yapıldı.

Postoperatif 6.sa için hareketsiz VAS değerlerinin gruplar arası ikili kıyas içeren Tablo 24 aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 24. Hareketli VAS Postoperatif 6.sa

Gruplar	p
GRUP I & GRUP II	0,036
GRUP I & GRUP III	0,001
GRUP II & GRUP III	0,243

Bonferroni Düzeltmeli ($p=0,05/=0,0166$) Mann Whitney U

Postoperatif 6. sa hareketli VAS değerleri en düşük Grup III'te olduğu görüldü ve Grup I ve Grup III arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Grup I ve Grup II, Grup II ve Grup III arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ikili kıyasla görülmüştür.

Postoperatif 6.saatteki hareketli VAS için tespit edilen farklılık Grup I ve Grup III'ten kaynaklanmaktadır.

Postoperatif 12.sa için hareketsiz VAS değerlerinin gruplar arası ikili kıyas içeren Tablo 25 aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 25. Hareketli VAS Postoperatif 12.sa

Gruplar	p
GRUP I & GRUP II	0,005
GRUP I & GRUP III	0,007
GRUP II & GRUP III	0,784

Bonferroni Düzeltmeli (p=0,05/=0,0166) Mann Whitney U

Postoperatif tüm takip süreçlerinde grupların maksimum VAS değeri 40/100 idi. Postoperatif 12. sa hareketli VAS değerlerinin en yüksek Grup I'de olduğu görüldü. Grup I ile Grup III arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,007). Grup I ve Grup II arasındaki hareketli VAS değerlerinin arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,005). Grup II ve Grup III'ün ise istatistiksel analiz sonuçları benzerdi. Postoperatif 12.saatteki Grup II ile Grup III arasında hareketli VAS açısından fark yoktur (p=0,784).

Postoperatif 24.sa ve 48.sa kümülatif morfin miktarlarının incelendiği Tablo 26 aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 26. Postoperatif Kümülatif Morfin Tüketimlerinin Değerlendirilmesi

	GRUP I		GRUP II		GRUP III		p
	Ort. ± SS	Min-Maks	Ort. ± SS	Min-Maks	Ort. ± SS	Min-Maks	
24.sa (mg)	31,84 ± 3,91	22-38	26,8 ± 6,06	18-38	24,00 ± 5,53	14-38	0,001
48.sa (mg)	53,92 ± 5,49	38-62	45,52 ± 8,23	26-58	38,96 ± 6,08	24-50	0,001

ANOVA

Tablo 26 incelendiğinde hem 24 hem de 48.saatte en az Grup III, en fazla Grup I'in morfin kullanmış olduğu görülmektedir.

Gruplar arasında ise hem 24. hem de 48.sa total morfin kullanımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur (p=0,001). Bu farklılığın analizi için

ikili kıyas yapılan Tablo 27 aşağıda gösterilmiştir.

Bu tabloya göre Grup I hem II hem de III' göre daha fazla morfin tüketmiştir ve bu farklılık değerlidir. Ancak Grup II nin Grup III ile arasındaki 24. Saat morfin tüketim miktarları benzerdir.

Tablo 27. Postoperatif Kümülatif Morfin Tüketimlerinin İkili Kıyas Değerlendirilmesi

			P
24.sa (mg)	GRUP I	GRUP II	0,003
		GRUP III	0,001
	GRUP II	GRUP I	0,003
		GRUP III	0,213
	GRUP III	GRUP I	0,001
		GRUP II	0,213
48.sa (mg)	GRUP I	GRUP II	0,001
		GRUP III	0,001
	GRUP II	GRUP I	0,001
		GRUP III	0,007
	GRUP III	GRUP I	0,001
		GRUP II	0,007

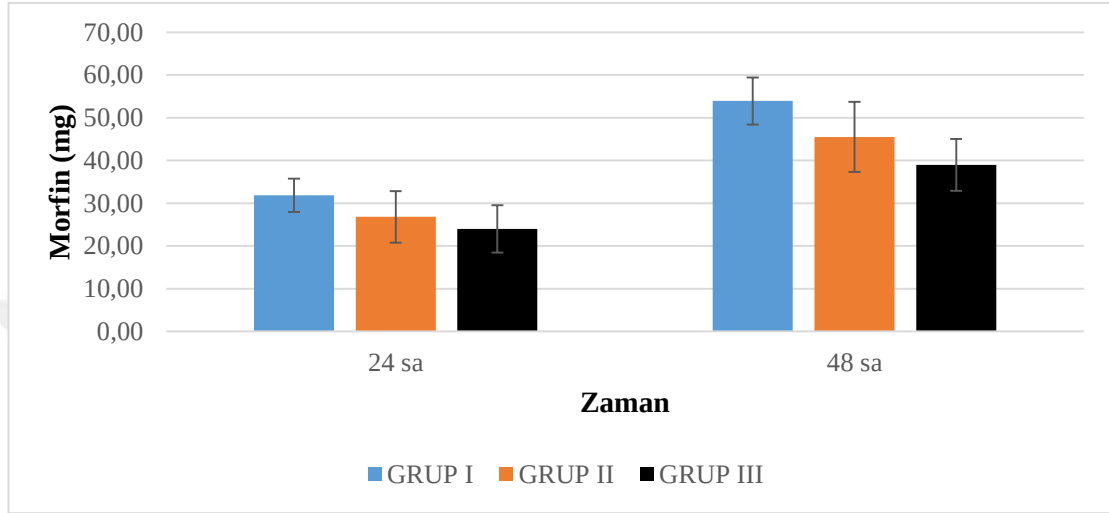
İkili Kıyas için Games-Howell Testi kullanıldı.

Tablo 27 incelendiğinde 24.saatteki kümülatif morfin tüketimleri açısından Grup I'in hem Grup II hem de Grup III ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (24.sa kümülatif morfin tüketimi Grup I ve Grup III için $p=0,001$, Grup I ve Grup II için $p=0,003$). Ancak Grup II ve Grup III'ün 24 saatteki morfin tüketim miktarları benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Postoperatif 48.saatteki kümülatif morfin tüketimleri ikili kıyasla değerlendirildiğinde ise tüm grupların kümülatif morfin tüketimleri arasındaki

farklılığın anlamlı olduğu görüldü.

Postoperatif 24.saat ve 48.sa kümülatif morfin tüketimlerinin gruplara göre dağılımı Şekil 10 ile aşağıda grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 10. Grupların Postoperatif Kümülatif Morfin Tüketimlerinin Zamana Bağlı Değişimi

Grup I, Grup II ve Grup III hastalarının hastanede kalış süreleri ve postoperatif rehabilitasyon sürecinde dizlerinin aktif bir şekilde 90° olduğu gün sayısı Tablo 28 ile aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 28. Hastanede Kalış Süresi ve Aktif Diz Fleksiyonunun 90° Olduğu Güne Ait Veriler

	GRUP I		GRUP II		GRUP III		p
	Ort.±SS	Med (Min-Maks)	Ort.±SS	Med (Min-Maks)	Ort.±SS	Med (Min-Maks)	
Hastanede kalış süresi(gün)	7,96 ± 1,24	8 (5-10)	6,76 ± 0,77	7 (5-8)	6,48 ± 0,82	7 (5-8)	0,001
Aktif diz fleksiyonunun 90° olduğu (gün)	6,36 ± 1,22	6 (4-8)	5,68 ± 0,94	6 (4-7)	5,20 ± 1,04	5 (3-7)	0,004

Kruskal Wallis Varyans Analizi

Tablo 28 analiz edildiğinde hastanede kalış süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olması üzerine gruplara ikili kıyas yapıldı (Tablo 29).

Tablo 29. Hastanede Kalış Süresi

	p
GRUP I & GRUP II	0,001
GRUP I & GRUP III	0,001
GRUP II & GRUP III	0,250

Bonferroni Düzeltmeli ($p=0,05/3=0,0166$) Mann Whitney U

Tablo 29'a göre; Grup I'in hastanede kalış süresinin en uzun olduğu ve bunun Grup II ve Grup III ile kıyaslandığında anlamlı farklılığa yol açtığı görüldü ($p=0,001$). Grup II ve Grup III'teki hastalar Grup I'e göre daha erken taburcu olmuşlardır. Ancak Grup II ve Grup III taburculuk süreleri benzer bulunmuştur ($p=0,250$).

Tablo 28 analiz edildiğinde hastaların aktif diz fleksiyonlarının 90° olduğu gün açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olması üzerine grupların ikili kıyaslamaları yapıldı.

Tablo 30'a göre; aktif diz fleksiyonunun 90° olduğu gün en uzun Grup I'de iken en kısa Grup III'teki hastalardaydı ve bunun Grup I ve Grup III arasında anlamlı farklılığa yol açtığı görüldü ($p=0,001$). Grup II ve Grup III'teki hastalar Grup I'e göre daha önce dizlerini aktif olarak 90° fleksiyona getirebilmişlerdi ancak Grup II ile Grup III ve Grup I ve Grup II verileri arasında farklılık bulunamadı.

Tablo 30. Aktif Diz Fleksiyonunun 90° Olduğu Gün

	p
GRUP I & GRUP II	0,035
GRUP I & GRUP III	0,001
GRUP II & GRUP III	0,173

Bonferroni Düzeltmeli ($p=0,05/3=0,0166$) Mann Whitney U

Hastaların memnuniyet durumları postoperatif 48.sa, 6.hf ve 3.ayda değerlendirildi. Hastaların hepsinin memnun veya çok memnun şeklinde değerlendirmiş oldukları görüldü (Tablo 31) sonuçlar benzerdi ($p>0,05$).

Tablo 31. Postoperatif Hasta Memnuniyetinin Değerlendirilmesi

			GRUP I	GRUP II	GRUP III	p
Postoperatif 48.sa	Memnun		5 (20)	3 (12)	3 (12)	0,664
	Çok memnun		20 (80)	22 (88)	22 (88)	
Postoperatif 6.Hafta	Memnun	n (%)	6 (24)	4 (16)	1 (4)	0,100
	Çok memnun		19 (76)	21 (84)	24 (96)	
Postoperatif 3.ay	Memnun		1 (4)	0 (0)	0 (0)	-
	Çok memnun		24 (96)	25 (100)	25 (100)	

Likelihood Ratio ki-kare

Her üç gruptaki hastaların da yüksek memnuniyete sahip olduğu görüldü.

Postoperatif 48. Saatte morfin ve ketamin kesildikten sonra her hastaya oral asetaminofen 2gr/gün dört doza bölünerek, diklofenak sodyum 150 mg/gün iki doz halinde verildi. Rutin tedaviye rağmen hastaların ağrısı olduğunda tramadol 50 mg oral tablet taburcu olana kadar verildi. Totalde verilen tramadol miktarına ait veriler incelendiğinde; Grup I' de iki Grup II'de bir toplamda sadece üç hastanın gereksinimi olduğu görüldü. Ancak gruplarda az veri olduğundan analizi yapılamadı.

5. TARTIŞMA

TDA; osteoartritli hastaların yaşam kalitesi ve mobilizasyonlarını geliştirmek için son yıllarda başarı ile yaygın şekilde uygulanan ve oldukça ağırlı bir yöntemdir (1, 30). Cerrahi kesi; ağrı, bulantı, kusma, ileus, strese bağı katabolizma artışı, bozulmuş pulmoner fonksiyonlar, artmış kardiyak ihtiyaç ve tromboembolizm riskine neden olabilmektedir. Bu etkiler; komplikasyonlara, hastanede kalış süresinin ve postoperatif iyileşmenin gecikmesine neden olmaktadır (61). Özellikle ciddi postoperatif ağrı, bilimsel yayınlarda iskemik kardiyak olaylar, artan strese bağı miyokard hasarı gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ağrının neden olduğu immobilizasyon ileus gibi gastrointestinal komplikasyonlar, solunum fonksiyon kapasitesinde azalma ve cerrahi stresten kaynaklı trombüs oluşma riskini artırabildiğı bilinmektedir. Artmış stres hormonları ve şiddetli ağrı nedeniyle meydana gelen uyku bozukluğu, bağışıklık sisteminin daha da kötüleşmesine, yüksek enfeksiyon riski gibi olumsuz durumlara da yol açabilir. Özellikle, geriyatrik hastaların zihinsel fonksiyonlarını etkileyen bu durum deliryum veya anksiyete bozukluğuna neden olabilir. Postoperatif ağrı yönetiminin geliştirilmesine olan ilginin artmasına rağmen, hastaların %50'den fazlası kötü postoperatif ağrı deneyimleri yaşamaktadır. Kontrolsüz ciddi akut postoperatif ağrı, sinir sisteminin sensitizasyonuna neden olarak kronik ağrıya da dönüşebilir. Tüm bu durumlardan dolayı erken rehabilitasyon ve iyileşme ertelenir, daha uzun süre hastanede yatış, daha yüksek tıbbi harcamalar ve sağlık sektörüne ekstra iş yüküne neden olur (29).

TDA sonrası hasta memnuniyetini sağlayabilecek en önemli bileşen postoperatif ağrının kesilmesidir üstelik yeterli ağrı kontrolü ile daha hızlı rehabilitasyon sağlanırken, ikincil kazanç olarak postoperatif komplikasyon riski ve hastanede kalış süresinin azalması sağlanabilir (3, 4).

Yaşlanan nüfus dikkate alındığında son zamanlarda artan TDA cerrahilerinde postoperatif ağrı çözüm gerektiren ciddi bir problemdir (29). Bu amaçla ağrı yönetiminde kullanılabilecek femoral sinir bloğu, periartiküler enjeksiyon, addüktör kanal bloğu, NSAİİ ve epidural morfin gibi pek çok seçenek mevcut olsada optimal analjezi hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Analjezik yöntemlerden birisi de NMDA reseptör antagonisti ketamindir. NMDA kanal bloğu ketaminin SSS ve spinal kord reseptörlerinde anestezi ve analjezik etkisinin esas mekanizması olarak görülmektedir. Ketaminin diğer etki mekanizmaları içinde opioid reseptörleri, özellikle μ ve kappa reseptörleri ile etkileşimi bulunmaktadır (7, 62).

Ketaminin; akut postoperatif ağrı, akut ağrı, cerrahi sonrası kalıcı ağrının önlenmesi, kronik kanser dışı ağrı ve kanser ağrısı gibi farklı ağrı fenotipleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (63). Ketaminin özellikle cerrahi sonrası kalıcı ağrıda oldukça faydalı bir ilaç olduğu kanıtlanmıştır. Ketaminin preoperatif süreçten başlatılması, dorsal boynuzda santral sensitizasyonu inhibe ederek önleyici etki yaratır. Ketamin; inhibitör modülasyonu aktive etme, opioid kaynaklı hiperaljeziyi azaltma, SSS'deki wind-up fenomenini sınırlandırma ve antiinflamatuvar etki gibi özelliklere de sahiptir (64). Ketaminin erken postoperatif ağrıda rolü, kronik ağrıdaki rolünden daha iyi belirlenmiş gibi görünmektedir (65). Cerrahi insizyondan önce, intraoperatif ve/veya postoperatif olarak uygulanan ketaminin postoperatif kümülatif opioid tüketiminde önemli bir azalma sağladığı görülmektedir (63). Sürekli i.v. düşük doz ketamin uygulaması, $\leq 20 \mu\text{g/kg/dk}$ doz olarak tanımlanır. Ketamin, postoperatif ağrı yönetimini geliştirir ve opioidle ilişkili yan etkileri azaltmak için bir araç olarak kullanılabilir. Kanıtlar, düşük doz ketaminin, lokal anesteziyelere, opioidlere veya diğer analjezik ajanlara ek olarak kullanıldığında postoperatif ağrı yönetiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (8, 66). Ketaminin, analjezik, anti-inflamatuvar ve antihiperaljezik etkiye sahip olması postoperatif ağrı yönetiminde yeni bir yer elde etmesini sağlayabilir. Ketamin sadece akut postoperatif ağrı yönetimi için düşünülmemeli aynı zamanda perioperatif ağrı yönetimi, preemptif analjezi, multimodal analjezi ve kronik ağrıda da kullanılabileceği unutulmamalıdır (67).

Yapılmış olan çalışmalarda kontrol vakalarına göre analjezik etkinliği

ispatlanmış olan ketamini, kontrol grubu oluşturmada cerrahi insizyon öncesi başlayıp postoperatif yarı doza düşürerek 48 saat boyunca üç farklı doz ketamin kullanmayı tercih ettik ve bu çalışmayı ketamin infüzyon dozunun artırılmasıyla opioid tüketiminin azalacağı şeklinde tasarladık (9, 68-70). Bu çalışmadaki Grup III'ün hem Grup II hem de Grup I'ye kıyasla %27 daha az morfin ihtiyacı olduğu ve Grup II'nin de Grup I'e göre %15 daha az morfin kullandığı görüldü. Grup III hastaları en düşük morfin kullanan grup iken en fazla morfin kullanan Grup I hastalarıydı. Tüm gruplarda yan etki intraoperatif süreçte hiçbir hastada görülmemiştir. Postoperatif dönemde ise yan etkiler, ketamin dozunun en düşük kullanıldığı Grup I'e ait 3 hastada görülmüştür.

Zhu ve ark. (71), i.v. sürekli ketamin infüzyonunun laparoskopik kolesistektomi sonrası postoperatif ağrı skorlarını ve opioid tüketimini önemli ölçüde azalttığını bildiren bir meta analiz yayınlamıştır. Düşük doz ketamin kullanımıyla morfin tüketiminin ilişkisinin değerlendirildiği benzer diğer çalışmalardan Adam ve ark. (9) TDA cerrahisinde i.v. sürekli düşük doz ketamin infüzyonunun (intraoperatif 3 µg/kg/dk başlayıp postoperatif 1,5 µg/kg/dk i.v. 48 saat) HKA ile uygulanan morfin tüketimini kontrol grubuna göre %35 azalttığını bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada genel anestezi altındaki hastalarda çalışılmış ve sürekli femoral sinir bloğu uygulanması da eklenmiştir. Bizim çalışmamızda spinal anestezi uyguladığımız vakalara i.v. ketamin insizyon öncesi başlanarak postoperatif 48 saat boyunca infüzyon olarak devam edildi ve 6 µg/kg/dk başlayıp, 3 µg/kg/dk i.v. uyguladığımız Grup III'te en düşük morfin tüketimi sağlandı ve kümülatif 48 saatlik morfin tüketimini diğer iki gruba göre %27 azaltan Grup III dozları olduğu görüldü. TDA vakalarında bariz bir kontraendikasyon yoksa santral rejyonal anestezinin sağladığı pek çok avantajla genel anesteziye göre üstün olduğu bilinmektedir (29). Sürekli femoral kateter infüzyon tekniği invaziv ve ekipman gerektiren bir uygulamadır (72).

Sen ve ark (65) histerektomi vakalarında yaptığı çalışmada ketamin grubunun kontrol grubuna göre daha düşük morfin tükettiğini belirtmişlerdir. Cengiz ve ark. (73) genel anestezi altındaki TDA vakalarına 24 saat boyunca 6 µg/kg/dk i.v. sürekli düşük doz ketamin infüzyonu uygulamışlar ve morfin tüketimini azaldığı sonucunu elde

etmişlerdir. Yine benzer çalışmalarda (68, 69) artroskopik ön bağ onarım cerrahisinde düşük doz ketaminin postoperatif morfin gereksinimini kontrol grubuna göre azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Ancak bu iki çalışmada (68, 69) genel anestezi altındaki hastalara ketamin bolus olarak uygulanmışken, çalışmamızda spinal anestezi uyguladığımız vakalarımıza i.v. ketamini insizyon öncesi başlayarak postoperatif 48 saat boyunca infüzyon olarak devam ettik.

Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgular opioidler tarafından aktive edilen NMDA resetörlerinin, opioidlere tolerans gelişmesine aracılık ettiğini ve bu etkinin bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin tarafından zayıflatılarak akut opioid toleransını azaltabildiğini göstermektedir. Opioidler, presinaptik C lifleri üzerinden nörotransmitter salınımını inhibe ederek antinosiseptif etki yaparken; NMDA reseptör antagonistleri, postsinaptik spinal nosiseptif hiperstimulasyonu azaltıcı etki göstererek ketamin ile morfinin sinerjistik analjezik etki yaratabilmesini sağlamaktadır. Ayrıca santral antihiperalezik etkiye sahip ketaminin cerrahi doku hasarının yol açtığı uzun süreli santral sensitizasyonu azalttığı göstermiştir (9).

Bu muhtemel mekanizmalar göz önünde bulundurulduğunda; ketamin santral antihiperalezik etki sağlamakta, ketamin ve morfinin birlikte kullanılması sinerjistik analjezik etki yaratmakta ve opioidlere akut tolerans gelişmesi zayıflatılabilmektedir. Dolayısıyla çalışmamızdaki 48 saatlik kümülatif morfin tüketimlerinin düşük olması; ketamin kullanımıyla morfine akut toleransın azalmış olması ve ketamin ile morfinin sinerjistik analjezik etkisinden kaynaklı olabilir.

Opioid tüketimlerinin azalmasının olumlu bir etkisi olarak yan etki sıklığının artmamış olması da dikkat çeken diğer önemli bir bulgumuzdu. Az sayıda olsa da yan etkilerin Grup I'de görülmesi daha yüksek dozda opioid kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca üç farklı dozda subanestezik ketamin kullanımının intraoperatif ve postoperatif dönemde vital bulgular (KAH, SAB, DAB, OAB, Ss, SpO₂, SedS) üzerinde bir etki yaratmadığı bulunmuştur. SedS ise tüm gruplarda intraoperatif ve postoperatif tüm süreçte 0 (tam uyanık) ve 1 (uykulu, sözel uyarıya yanıt var) puan düzeyinde ölçüldü, subanestezik dozda ketamin kullanımının derin

sedasyona sebep olmadığı belirlendi. Benzodiyazepin grubu ilaçların kullanılmadığı da göz önünde bulundurularak, postoperatif analjezide ketamin kullanımı için anesteziistler arasında en fazla çekinilen nöropsikiyatrik yan etkiler, derin sedasyon ve hemodinamik etkiler çalışmamızdaki subanestezik dozlarda hiçbir hastada görülmedi.

Çalışmamıza benzer şekilde TDA vakalarında sürekli düşük doz i.v. ketamin kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında; Adam ve ark (9) yan etki sıklığında artış olmadığını, ketamin ilişkili anlamlı hemodinamik etki tespit edilmediğini belirtmiş, Cengiz ve ark. (73) ise ketamin grubunda perioperatif hemodinamik etki ile yan etki insidansında kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık olmadığı sonucuna varmışlardır. Yine benzer bir çalışmada ketamin ile kontrol grubu arasında hemodinamik değişiklik ve yan etki açısından incelenen verilerin sonuçlarının benzer olduğu bulunmuştur (69).

Düşük doz sürekli i.v. ketamin infüzyonunun üç farklı dozda kullanımı ile postoperatif ağrı yönetiminde düşük VAS skoru elde edilebileceği sonucumuz, literatürdeki çalışmalarla (1, 9, 10, 73, 74) desteklenir nitelikte uyumlu bulunmuştur. Postoperatif süreçte TDP vakalarının ağrılarının en şiddetli olduğu 6. sa ve 12. sa bandında hareketli VAS'larının düşük olması erken eklem rehabilitasyonu, hastanede kalınan gün sayısını azaltmayı sağlayabileceği göz önünde bulundurulduğunda postoperatif ağrı yönetimi hasta memnuniyetini belirleyen en önemli parametredir (30). İyi bir analjezi yönetiminin sağlandığı çalışmamızdaki tüm gruptaki hastalar memnun veya çok memnun olarak değerlendirme yapmışlardır gruplar arasında hasta memnuniyet açısından fark yoktur. Çalışmamızda kullanılan subanestezik ketaminin, üç ayrı dozda da hasta memnuniyetini arttırdığı gösterilmiştir. Kullanılan dozların memnuniyet üzerine etkisinin aynı olduğu görülmüştür.

İyi bir analjezik yönetim sadece hasta memnuniyetini arttırmakla kalmaz ortopedik cerrahi sonrası rehabilitasyon ve fizyoterapiye izin vererek hastanede kalış süresini azaltabilir ve iyileştirmeyi hızlandırabilir (2). TDA hem majör ortopedik cerrahi olması hem de daha çok yaşlı popülasyona uygulanması sebebiyle komplikasyonlara açık bir uygulamadır dolayısıyla erken mobilizasyon ve taburculuk

bu hasta grupları için kritiktir. Li ve ark.(62) i.v. ketamin infüzyonu uygulanmış TDA vakalarının kontrol grubuna göre hastaneden taburculuk süresinin benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastanede kalış sürelerine bakıldığında, istatistiksel analizde taburculuk sürelerinin benzer olduğu, ancak Grup I'e göre kıyasla diğer iki gruptaki hastalarda daha kısa olduğu görülmüştür. Daha yüksek doz ketamin kullanılan Grup III, hasta rehabilitasyonunda aktif şekilde dizini 90° bükemeye daha çok imkan tanımıştır. Bu sonucumuz ağrı yönetiminde Grup III dozunun etkinliğinin sonucu ve ikincil kazancı olarak değerlendirilmiştir. Adam ve ark. (9) TDA vakalarında aktif diz fleksiyonunun i.v. sürekli ketamin uyguladıkları çalışmalarında kontrol grubuna göre postoperatif daha hızlı olduğunu belirtmiştir. Yine Aveline ve ark. (10) ketamin kullandıkları grupta diz fleksiyonun 90° olduğu günü en kısa bulmuşlar TDA vakalarında rehabilitasyonu olumlu etkilediğini bildirmişlerdir.

Çalışmanın kısıtlayıcı yönü ketamin infüzyonu yapılan hastaların daha yakın takip gerektirmesi ve bu durumun sağlık personeli iş yükünü arttırmış olmasıdır. Çalışmamızın eksik kalan yönü ise subanestezi dozda ketamin infüzyonunun postoperatif analjezideki sadece akut etkileri değerlendirilmiş, kronik ağrı ile ilgili etkilerinin bu çalışmada incelenmemiş olmasıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sürekli düşük doz i.v. ketamin infüzyonu yaptığımız bu çalışma bize ketamin dozunun arttırılmasıyla opioid tüketiminin azaltılabileceği şeklinde bir sonuç göstermiştir.

Yaşlı nüfus artışıyla beraber son yıllarda uygulama sıklığı artmış majör ortopedik cerrahilerden TDA vakalarını içeren çalışmamız; postoperatif ağrının en şiddetli olduğu 6. sa ve 12. sa bandında sürekli i.v. subanestezi 6 µg/kg/dk ketamin infüzyonunun insizyon öncesi başlanarak cerrahi bitiminde 3 µg/kg/dk dozuna azaltılmasıyla; hastaların hareketli VAS'larının daha düşük, yan etki ve komplikasyonların görülmeden erken eklem rehabilitasyonu sağlama, taburculuk süresini kısaltma ve hasta memnuniyetini artırma üzerine oldukça olumlu etkiler yarattığı şeklinde bir sonuca ulaştık.

Bu çalışma tasarısı kapsamında değerlendirildiğinde analjezide etkinliği daha önceki çalışmalarla kanıtlanmış sürekli i.v. düşük doz ketamin infüzyonunun 6 µg/kg/dk dozunda insizyon öncesi başlanarak cerrahi sonunda 3 µg/kg/dk olarak 48 saat boyunca devam ettirilmesiyle TDA vakalarında morfin tüketimini azaltan en uygun ketamin dozu olduğu sonucuna varılmıştır.

Postoperatif analjezi yönetiminde multimodal analjezi tekniğinin önemli bir ayanı olan ketaminin, sürekli düşük doz i.v. infüzyon şeklinde kullanılabileceği, opioid ve opioid ilişkili yan etki ve komplikasyonları azaltmak için de iyi bir tercih olabileceği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Paglia A, Goderecci R, Ciprietti N, Lagorio M, Necozone S, Calvisi V. Pain management after total knee arthroplasty: A prospective randomized study. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2020;11(1):113-7.
2. Beaussier M, editor Frequency, intensity, development and repercussions of postoperative pain as a function of the type of surgery. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 1998.
3. Dong J, Li W, Wang Y. The effect of pregabalin on acute postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty: a meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2016;34:148-60.
4. Hamilton TW, Strickland LH, Pandit HG. A meta-analysis on the use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following total knee arthroplasty. *JBJS*. 2016;98(16):1340-50.
5. Memtsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, Cozowicz C, Moerwald EE, Mariano ER, et al. Association of multimodal pain management strategies with perioperative outcomes and resource UtilizationA population-based study. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2018;128(5):891-902.
6. Wellisch O, Eichenbaum K, Choueka J, Gupta P. Standardized multimodal pain management reduces post-operative pain and length of stay in hospital for total knee arthroplasty: a retrospective review. *Int J Anesthesiol*. 2012;30:1-8.
7. Pai A, Heining M. Ketamine. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2007;7(2):59-63.
8. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999;82(2):111-25.
9. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, Langlois M, Sessler DI, Fletcher D. Small Dose Ketamine Improves Postoperative Analgesia and Rehabilitation After Total Knee Arthroplasty. *Anesthesia and analgesia*. 2005;100(2):475.
10. Aveline C, Gautier JF, Vautier P, Cognet F, Hetet HL, Attali JY, et al.

Postoperative analgesia and early rehabilitation after total knee replacement: A comparison of continuous low dose intravenous ketamine versus nefopam. *European Journal of Pain*. 2009;13(6):613-9.

11. Goldblatt JP, Richmond JC. Anatomy and biomechanics of the knee. *Operative Techniques in Sports Medicine*. 2003; 11:172-86.

12. Karagüven D, Kaya A. Dizin İşlevsel Anatomi ve Biyomekaniği. In: Tandoğan R, Aşık M, Tuncay İ, Aktekin CN, editors. *Primer Diz Artroplastisi*: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2019. p. 1-15.

13. Esmer AF, Basarr K, Binnet M. Diz ekleminin cerrahi anatomisi. *TOTBİD Dergisi*. 2011;10:38-44.

14. Işık Ç, Bozkurt M. Diz Biyomekaniği ve Kinezyolojisi. *Türkiye Klinikleri Orthopaedics and Traumatology-Special Topics*. 2016;9(3):7-12.

15. Thomas C, Patel V, Mallick E, Esler C, Ashford RU. The outcome of secondary resurfacing of the patella following total knee arthroplasty: Results from the Trent and Wales Arthroplasty Register. *The Knee*. 2018;25(1):146-52.

16. O'Donnell R, Dolan J. Anaesthesia and analgesia for knee joint arthroplasty. *Bja Education*. 2018;18(1):8-15.

17. Haddad F, Bentley G. Total knee arthroplasty after high tibial osteotomy: a medium-term review. *The Journal of arthroplasty*. 2000;15(5):597-603.

18. Harwin SF. Indications and patient selection. *Surgical Techniques in Total Knee Arthroplasty*: Springer; 2002. p. 3-8.

19. Carr AJ, Robertsson O, Graves S, Price AJ, Arden NK, Judge A, et al. Knee replacement. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9823):1331-40.

20. Scuderi GR, Insall JN, Windsor RE, Moran MC. Survivorship of cemented knee replacements. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1989;71(5):798-803.

21. Özgür Başal. Diz Artroplastileri. *Artrozlar ve Artroplasti & Güncel Artrodez Yaklaşımları*: Derman Tıbbi Yayıncılık 2015. p. 508-39.

22. Healy WL, Della Valle CJ, Iorio R, Berend KR, Cushner FD, Dalury DF, et al. Complications of total knee arthroplasty: standardized list and definitions of the Knee Society. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2013;471(1):215-20.
23. Holmberg A, Milbrink J, Berqqvist D. Arterial complications after knee arthroplasty: 4 cases and a review of the literature. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1996;67(1):75-8.
24. Basa CD. Total diz protezi komplikasyonlarının epidemiyolojisi ve sınıflaması. *TOTBİD Dergisi*. 2019;18:102-7.
25. Takmaz SA. Ortopedik Cerrahide Anestezi. In: Keçik Y, editor. *Temel Anestezi*. 2. ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 675-80.
26. Dorr LD, Gendelman V, Maheshwari AV, Boutary M, Wan Z, Long WT. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. *JBJS*. 2007;89(12):2648-57.
27. Spinal, Epidural, & Caudal Blocks. In: Morgan GE, Mikhail MS, editors. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. Sixth ed: McGraw-Hill Education; 2018.
28. Parvizi J, Porat M, Gandhi K, Viscusi E, Rothman R. Postoperative pain management techniques in hip and knee arthroplasty. *Instructional course lectures*. 2009;58:769-79.
29. Society KK. Guidelines for the management of postoperative pain after total knee arthroplasty. *Knee surgery & related research*. 2012;24(4):201.
30. McCartney CJ, Nelligan K. Postoperative pain management after total knee arthroplasty in elderly patients: treatment options. *Drugs & aging*. 2014;31(2):83-91.
31. Herman Sehmbi, Chin KJ. Neuraxial Blocks: Spinal and Epidural Anesthesia In: Jankovic D, Peng P, editors. *Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy Traditional and Ultrasound-Guided Techniques* Fourth ed: Springer. p. 514-59.
32. Yılmazlar A. Spinal, Epidural ve Kaudal Anestezi In: Keçik Y, editor. *Temel Anestezi*. 2. ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 849-71.

33. Danilo Jankovic, Chin KJ. Neuraxial Anatomy and Sonoanatomy In: Danilo Jankovic, Peng P, editors. Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy Traditional and Ultrasound-Guided Techniques Fourth ed: Springer; 2015. p. 467-98.
34. Bromage P. Neurological complications of subarachnoid and epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1997;41(4):439.
35. Richard Brull, Alan J.R. Macfarlane, Chan VWS. Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. In: Michael A. Gropper, Ronald D. Miller, Neal H. Cohen, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher, Kate Leslie, et al., editors. *Miller's Anesthesia*. 1. Ninth ed 2020. p. 1413-49.
36. Adrian Chin, Zundert Av. Spinal Anesthesia. In: Hadzic A, editor. *Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. Second ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 328-70.
37. Naidu RK, Pham TM. Pain management. *Basic Clinical Anesthesia*: Springer; 2015. p. 265-96.
38. Merskey H, Albe-Fessard D, Bonica J, Carmen A, Dubner R, Kerr F, et al. IASP sub-committee on taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249-52.
39. Macintyre PE, Schug S, Scott D, Visser EJ, Walker SM. *Acute pain management: scientific evidence: Australian and New Zealand College of Anaesthetists*; 2010.
40. Bruce M. Vrooman, Rosenquist RW. Chronic Pain Management In: Morgan GE, Mikhail MS, editors. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. Sixth ed: McGraw-Hill Education; 2018. p. 1771-886.
41. Raj PP. Ağrı Taksonomisi. In: Erdine DS, editor. *Ağrı*. 3. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 19-26.
42. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983;306(5944):686-8.
43. Aşık İ. Ağrı; anatomi ve nörofizyoloji. In: Keçik Y, editor. *Temel Anestezi*. 2. ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. p. 381-94.
44. Stoelting RK, Akkaya ÖT. Akut Postoperatif Ağrı Yönetimi. In: Stoelting RK,

Miller RD, Akkaya ÖT, Ateş Y, Batislam Y, editors. Temel anestezi. 5. ed: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010. p. 580-92.

45. Robert W. Hurley, Nabil M. Elkassabany, Wu CL. Acute Postoperative Pain In: Gropper MA, Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, et al., editors. Miller's Anesthesia,. 2. Ninth ed: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 2614-38.

46. Yücel A. Visseral Ağrı. In: Erdine S, editor. Ağrı. Üçüncü ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2007. p. 145-49.

47. Talu GK. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi. In: Erdine S, editor. Ağrı. Üçüncü ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 61-8.

48. Trent Emerick, Orebaugh SL. Pain: Epidemiology, Psychology, and Impact on Function In: Admir Hadzic, editor. Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. Second ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1213-25.

49. Eti Z. Postoperatif Ağrı Tedavisi. In: Erdine S, editor. Ağrı. Üçüncü ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 150-67.

50. Qing Liu, Gold MS. Qing Liu and Michael S. Gold In: Hadzic A, editor. Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. Second ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1204-12.

51. Can ÖS. Nonopioid İntravenöz Anestezikler. In: Keçik Y, editor. Temel Anestezi. İkinci ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 99-120.

52. De Oliveira G, Benzon H, White P. The Role of Nonopioid Analgesic Infusions in the Management of Postoperative Pain. In: Hadzic A, editor. Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. Second ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1226-37.

53. Amanda Lukof, Eugene R. Viscusi, Leslie Schechter, Suzanne Lenart, Kathleen Colfer, Witkowski T. Organization of an Acute Pain Management Service Incorporating Regional Anesthesia Techniques In: Hadzic A, editor. Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. Second ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1187-203.

54. Marie N. Hanna, Omar Ahmed, Hall S. Intravenous Patient-Controlled

Analgesia In: Hadzic A, editor. Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. Second ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1167-79.

55. Başar HT. Opioidler. In: Keçik Y, editor. Temel Anestezi. İkinci ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 89-97.

56. Kenneth Cummings, Naguib MA. Opioid Agonists and Antagonists. In: Pamela Flood, James P. Rathmell, Shafer S, editors. Stoelting's Handbook of Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice Fifth ed: Wolters Kluwer Health 2015. p. 216-56.

57. Gürsoy F. Gastrointestinal Sistem İlaçları. In: Keçik Y, editor. Temel Anestezi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 245-52.

58. Moitra VK. Other Endocrine Drugs. In: Pamela Flood, James P. Rathmell, Shafer S, editors. Stoelting's Handbook of Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice Fifth ed: Wolters Kluwer Health 2015. p. 761-77.

59. Adam C. Young, Buvanendran A. Multimodal Analgesia: Pharmacologic Interventions and Prevention of Persistent Postoperative Pain In: Hadzic A, editor. Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. Second ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 1219-25.

60. Kırdemir P. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ). In: Keçik Y, editor. Temel Anestezi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 237-44.

61. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. The Lancet. 2003;362(9399):1921-8.

62. Li Z, Chen Y. Ketamine reduces pain and opioid consumption after total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled studies. International Journal of Surgery. 2019;70:70-83.

63. Jonkman K, Dahan A, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain. F1000Research. 2017;6.

64. Pozek J-PJ, Beausang D, Baratta JL, Viscusi ER. The acute to chronic pain transition: can chronic pain be prevented? Medical Clinics. 2016;100(1):17-30.

65. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, et al. A

comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;109(5):1645-50.

66. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*. 2005;113(1-2):61-70.

67. Imani F, Varrassi G. Ketamine as adjuvant for acute pain management. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2019;9(6).

68. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesthesia & Analgesia*. 2001;93(3):606-12.

69. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesthesia & Analgesia*. 2000;90(1):129-35.

70. Cogan J, Lalumière G, Vargas-Schaffer G, Deschamps A, Yegin Z. Low-dose intravenous ketamine for postcardiac surgery pain: effect on opioid consumption and the incidence of chronic pain. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2017;20(4):395.

71. Zhu J, Xie H, Zhang L, Chang L, Chen P. Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*. 2018;49:1-9.

72. Feibel RJ, Dervin GF, Kim PR, Beaulé PE. Major complications associated with femoral nerve catheters for knee arthroplasty: a word of caution. *The Journal of arthroplasty*. 2009;24(6):132-7.

73. Cengiz P, Gokcinar D, Karabeyoglu I, Topcu H, Cicek GS, Gogus N. Intraoperative low-dose ketamine infusion reduces acute postoperative pain following total knee replacement surgery: a prospective, randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(5):299-303.

74. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain medicine*. 2015;16(2):383-403.

8. EKLER

EK-1: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu







9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■'da ■■■■■■ iline bağlı ■■■■■■ ilçesinde doğdum. 1997 yılında ■■■■■■ İlköğretim Okulunda eğitim öğretim hayatına başladım. 2009'da ■■■■■■ ■■■■■■■■ Fen Lisesinden mezun oldum. Yüksek öğrenimi 2009-2015 yılları arasında ■■■■■■ Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. Mezuniyet sonrası 2015-2016 yılları arasında ■■■■■■■■ Devlet Hastanesi Acil Servisinde pratisyen hekimlik görevinde bulundum. 13 Nisan 2016'da Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde araştırma görevlisi olarak tıpta uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak görevimi sürdürmekteyim.