



T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ UYGULANAN HASTALARIN  
POSTOPERATİF DÖNEMDE AĞRILARININ TEDAVİSİNDE  
TRAMADOL ETKİNLİĞİNİN CYP2D6 GEN POLİMORFİZMİ  
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet Erdi GÜRBÜZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nusret Ök

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 18/01/2022 tarih ve  
2022TIPF006 nolu kararı ile desteklenmiştir

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ UYGULANAN HASTALARIN  
POSTOPERATİF DÖNEMDE AĞRILARININ TEDAVİSİNDE  
TRAMADOL ETKİNLİĞİNİN CYP2D6 GEN POLİMORFİZMİ  
İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Muhammet Erdi GÜRBÜZ**

DANIŞMAN

**Doç. Dr. Nusret Ök**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 18/01/2022 tarih ve  
2022TIPF006 nolu kararı ile desteklenmiştir

## ONAY SAYFASI

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bilgisi, birikimi, tecrübesi ve yol göstericiliğiyle bana ışık olan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Nusret ÖK'e,

Asistanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini cömertçe bizlerle paylasan, cerrahi prensip ve meslek özgüvenimin oluşmasında büyük emeği geçen anabilim dalımızda görevli saygıdeğer hocalarım başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. A. Fahir DEMİRKAN'a, Prof. Dr. Harun Reşit GÜNGÖR'e, Prof. Dr. Murat OTO'ya, Doç. Dr. Ali Çağdaş YÖRÜKOĞLU'na, Doç. Dr. Mehmet YÜCENS'e, Doç. Dr. A. Nadir AYDEMİR'e, Doç. Dr. Alp AKMAN'a,

Bütün asistanlık sürecini birlikte sırtlandığım yediğim yemek ve içtiğim suyun ayrı olmadığı kardeşlerim Dr. Mehmet Eren SÖZGEN ve Dr. Mert BEKTAŞ'a,

Tecrübeleri ve bilirkişilikleri ile iş yükümü azaltan, desteklerini hiç esirgemeyen ameliyathane hemşirelerim Fevzi ŞEN, Gökhan KOÇ ve Mehmet GÜMÜŞ'e,

Takım çalışmasının en önemli unsurları olan ve bana hep destek olan sevgili ağabeyim Önder COŞKUN ve kardeşim Hakan ALTINAY'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarım, klinik hemşireleri, klinik personeline,

Desteklerini benden esirgemeyen başarılarımda en büyük emeğin sahibi annem Serpil GÜRBÜZ, babam Ali GÜRBÜZ'e ,

Hayattaki en büyük şansım olan, sevgisi, sabrı ve emeği ile bugünlere beraber ulaştığımız hayat arkadaşım, nefesim, eşim Zeliha TOPAL GÜRBÜZ'e ve kıymetini hiçbir satıra sığdıramayacağım hayat ışığım, canımdan çok sevdiğim oğlum Uraz GÜRBÜZ'e

Tüm içtenliğimle TEŞEKKÜR EDERİM...

## İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLOLAR DİZİNİ .....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT .....	xiv
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
Diz eklemi anatomisi .....	3
Kemikler .....	3
Menisküsler.....	7
Eklem kapsülü.....	7
Kıkırdak yapı .....	8
Diz Eklemine Oluşturan Kemik Dışı Yapılar.....	8
Muskülotendinöz yapılar .....	9
Bursalar .....	11
Diz Osteoartriti (OA) .....	12
Risk Faktörleri .....	14
Osteoartritin Sınıflandırılması .....	14
Diz Osteoartritinin Tedavisi.....	15
Cerrahi Tedaviler .....	16
Postoperatif Ağrı .....	18
Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi.....	19
Postoperatif Ağrı Yönetimi.....	20
Çalışmada Kullanılan Postoperatif Analjezi Tramadol .....	21
Ksenobiyotik Metabolizması .....	22
Sitokrom P450 Enzimleri.....	24
Sitokrom P450 2 Ailesi.....	25

CYP2D6 Alt Ailes.....	26
<b>GEREÇ YÖNTEM .....</b>	<b>33</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>47</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>56</b>
<b>KAYNAKÇA .....</b>	<b>57</b>

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

AS	: Aktivite Puanı
EM	: Etkin Mikroorganizma
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
IM	: İntermediate Metabolizer
NA	: Noradrenalin
NM	: Normal Metabolize Edenler
OA	: Osteoartriti
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PM	: Porokeratozis mibelli
TDO	: Total Diz Artroplastisi
UM	: Ultra Hızlı Metabolize Edenler
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YTO	: Yüksek Tibial Osteotomi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Sağ diz önden görünüm, (3).....	4
Şekil 2. Sağ diz arkadan görünüm, (3).....	4
Şekil 3. Sağ diz önden görünüm, (6).....	5
Şekil 4. Tibia platosunun üstten görünümü, (7).....	6
Şekil 5. Patellanın üstten ve alttan görünümü, (9) .....	7
Şekil 6. Vizüel Analog Skala (VAS).....	20
Şekil 7. Sitokrom P450 Enzimlerini Kodlayan Genlerin İsimlendirilmesinde Kullanılan Sistem .....	26
Şekil 8. Aktif bölgede bağlı bir Tioridazin molekülüne sahip P4502D6'nın kapalı yapısı .....	27
Şekil 9. CYP2D6 3 boyutlu yapısı .....	28



## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Postoperatif ağrıya bağlı yan tepkiler .....	18
Tablo 2. VAS skorlaması .....	20
Tablo 3. Faz I reaksiyonları. ....	23
Tablo 4. Faz II Reaksiyonları .....	24
Tablo 5. CYP2D6 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar .....	29
Tablo 6. CYP2D6 inhibitörleri.....	30
Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Verileri .....	35
Tablo 8. Hasta Grubu ameliyat ekstremitte bölgesi .....	35
Tablo 9. Hasta Grubunda Laboratuvar Verileri .....	36
Tablo 10. Hasta Grubundaki VAS Skor değişimi İlişkisi .....	37
Tablo 11. Genotiplere Göre Kan Sonuçları Değişimi .....	38
Tablo 12. Genotiplere Göre Kan Sonuçları Değişimi .....	39
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunda CYP2D6 Genotip ve Allel Frekansları.....	40
Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunda Genotip ve Fenotip Frekansları .....	41
Tablo 15. Genotiplere Göre VAS Skor Değişimi .....	42
Tablo 16. Fenotiplere Göre VAS Skor Değişimi .....	43
Tablo 17. VAS skor değişimi ile CYP2D6 Allelleri korelasyon analizi.....	44
Tablo 18. Model Özeti .....	44
Tablo 19. Regresyon ANOVA tablosu .....	45
Tablo 20. Regresyon Modelindeki İlişki Dağılımı .....	45

## ÖZET

### **TOTAL DİZ ARTROPLASTİSİ UYGULANAN HASTALARIN POSTOPERATİF DÖNEMDE AĞRILARININ TEDAVİSİNDE TRAMADOL ETKİNLİĞİNİN CYP2D6 GEN POLİMORFİZMİ İLE İLİŞKİSİ**

Total diz artroplastisi uygulanan hastaların postoperatif ağrılarının tedavisinde kullanılan Tramadol diğer opioidlerin eş değer dozlarına göre daha az solunum depresyona sebep olmakta, daha düşük bağımlılık ve tolerans gelişime sahip olmakta ve suistimal olasılığı düşük olduğu için tedavide sık kullanılan bir opioiddir. Tramadol sentetik bir opiat olup; sitokrom p450 enzim sistemine ait polimorfik bir enzim olan CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedir. Diz artroplastisi uygulanan hastalarda ağrı insidansının incelenmesi Post-op opioid uygulamasının hasta üzerine etkisini incelediğimiz bu çalışmada CYP2D6 enziminin taşıyıcılar üzerinde metabolik etkisini ve VAS skoruna etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda servisimize total diz artroplastisi uygulanan 110 hasta ve kontrol grubu olarak şikayeti olmayan sağlıklı 100 kişi dahil edildi. Her hastaya intravenöz yoldan 100 mg Tramadol (contramal) uygulandı. Hastaların post-op 0-15-30-45-60 dk VAS skorları kaydedildi. Sosyodemografik özellikler, ekstremitte yönü, laboratuvar verileri kayıt altına alındı.

Hasta grubundaki 110 hastanın 15'i (%13,6) erkek, 95'i (%86,4) kadındır. Kontrol grubununun 54 (%54) erkek, 46 (%46) kadınlardan oluşmaktadır. Yaş ortalamaları Hasta grubu ortalama 67,19 yaşında ve kontrol grubunda ortalama 57,05 yaşındaydı. Hasta ve kontrol gruplarında CYP2D6\*2-\*3-\*4-\*10 allellere bakıldığında; hasta grubunda CYP2D6\*2 allel frekansı 34 allel (%30,9), CYP2D6\*3 allel frekansı 31 allel (%28,2), CYP2D6\*4 allel frekansı 29 allel (%26,4), Kontrol grubunda ise CYP2D6\*2 allel frekansı 14 allel (%14,0), CYP2D6\*3 allel frekansı 25 allel (%25), CYP2D6\*4 allel frekansı 17 allel (%17) vardı ( $p < 0,050$ ). CYP2D6\*3 ve CYP2D6\*4 allel frekansı ise her iki grupta benzerdir ( $p > 0,050$ ). Bu hastalarda birden

fazla allelde genotipik heterozigot olduğunu gördük. Fenotiplerine göre VAS değişimleri incelendiğinden VAS 0. Dakikada EM 91,57, VAS 15. Dakikada IM 75,00, VAS 30. Dakikada IM 55,21, VAS 45. Dakikada EM 34,71, VAS 60. Dakikada IM 26,67 olarak hesaplanmıştır. Fenotiplerine göre VAS değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sadece 60. Dakikada vardı (p=0,019).

Çalışmamızda sonuç olarak hastaların yaygın olarak kabul edilen CYP2D6 alellerinin hasta grubunda bulunmasından ve heterozigot (\*3/3/, \*4/\*4, \*10/\*10) genomlarının taşıyıcılarının bulunmamasından dolayı tramadol idamesindeki rolü sınırlı şekilde değerlendirildi. Çalışmamızda TDA sonrası tramadol uygulanan tüm hastalarda 60. dakikada ağrı eşiği olarak kabul edilen VAS 50 altına inmesine rağmen EM grubunda daha az ağrı hissi olduğunu gördük. Daha geniş bir çalışma grubunda CYP2D6 enzim grubu farklı metabolizer grupları ile analizin yenilenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** CYP2D6, Tramadol, Polimorfizm, Diz artroplastisi, Post-op ağrı

## ABSTRACT

### **THE RELATIONSHIP OF TRAMADOL ACTIVITY AND CYP2D6 GENE POLYMORPHISM IN THE TREATMENT OF PAIN IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF PATIENTS WHICH WAS APPLIED TOTAL KNEE ARTROPLASTY**

Tramadol, which is used in the treatment of postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty, causes less respiratory depression compared to equivalent doses of other opioids, has a lower dependency and tolerance development, and is a frequently used opioid in treatment because it has a low probability of abuse. Tramadol is a synthetic opiate; It is metabolized by the enzyme CYP2D6, a polymorphic enzyme belonging to the cytochrome p450 enzyme system. Investigation of the incidence of pain in patients who underwent knee arthroplasty In this study, in which we examined the effect of post-op opioid administration on patients, we aimed to investigate the metabolic effect of CYP2D6 enzyme on carriers and the effect on VAS score.

In this study, 110 patients who underwent total knee arthroplasty in our service in Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, and 100 healthy individuals without complaints as the control group were included. Tramadol 100 mg (contramal) was administered intravenously to each patient. Liman-op 0-15-30-45-60.hastaların min VAS skorları kaydedildi. Sociodemographic characteristics, extremity orientation and laboratory data were recorded.

Of the 110 patients in the patient group, 15 (13.6%) were male and 95 (86.4%) were female. The control group consisted of 54 (54%) men and 46 (46%) women. The mean age of the patient group was 67.19 years and the mean age of 57.05 years in the control group. When examined CYP2D6\*2-\*3-\*4-\*10 alleles in patient and control groups; In the patient group, CYP2D6\*2 allele frequency is 34 alleles (30.9%), CYP2D6\*3 allele frequency is 31 (28.2%), CYP2D6\*4 allele frequency is 29 alleles (26.4%), in the control group CYP2D6\*2 there were 14 alleles (14.0%) allele frequency, CYP2D6\*3 allele frequency 25 allele (25%), CYP2D6\*4 allele frequency 17 allele (17%) ( $p < 0.050$ ). CYP2D6\*3 and CYP2D6\* allele frequencies were similar in both

groups ( $p > 0.050$ ). We found that these patients were genotype heterozygous for more than one allele. When VAS changes were examined according to their phenotypes, VAS was EM 91.57 at 0 min, VAS IM 75.00 at 15 min, VAS IM 55.21 at 30 min, VAS EM 34.71 at 45 min, VAS IM 26.67 at 60 min calculated. There was a statistically significant difference between VAS changes according to phenotypes only at 60 minutes ( $p = 0.019$ ).

In our study, the role of patients in tramadol maintenance was limited, due to the presence of commonly accepted CYP2D6 alleles in the patient group and the absence of carriers of heterozygous (\*3/\*3, \*4/\*4, \*10/\*10) genomes. In our study, we observed that although the VAS, which is accepted as the pain threshold, decreased below 50 at the 60th minute in all patients treated with tramadol after TKA, there was less pain in the EM group. We think that the analysis should be renewed with CYP2D6 enzyme group and different metabolizer groups in a larger study group.

**Keywords:** CYP2D6, Tramadol, Polymorphism, Knee arthroplasty, Post-op pain

## GİRİŞ

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilimdalı'nda yapılan ameliyatların postoperatif dönemlerinde ağrı yakınması olan hastaların büyük bir kısmını total diz artroplastisi uygulanan hastalar oluşturmaktadır. Bu hastaların bir kısmının taburculuğu hızla mümkün iken; klinik takip gerektiren ve tedaviye dirençli ağrı şikâyeti olan hastaların fizik tedavi ve rehabilitasyon süreçleri de zorlaşmakta ve uzamaktadır. Bu sebeple ortopedi ve travmatoloji servisinde yatış süresi uzamaktadır. Bu uzayan sürede ortopedi ve travmatoloji servisinde tedavinin amacı, en az istenmeyen yan etki ile ağrıyı hızla dindirmek ve hasta konforunu arttırmaktır. Total diz artroplastisi uygulanan hastaların postoperatif ağrılarının tedavisinde parasetamol, opiat ve NSAID ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır ancak parasetamol ve nsaid ilaçlar tek başlarına çoğunlukla yeterli olmamaktadır. Tramadol diğer opioidlerin eş değer dozlarına göre daha az solunum depresyona sebep olmakta, daha düşük bağımlılık ve tolerans gelişime sahip olmakta ve suistimal olasılığı düşük olduğu için tedavide sık kullanılan bir opioiddir (1).

Tramadol hidroklorid (1RS, 2RS)-2-[(dimetila-mino)metil]-1 (3metoksifenil) sikloheksanal HCl, santral etkili, sentetik bir analjeziktir (2). Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de non-opioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Zayıf  $\mu$ -opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir (3). Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu özelliği ile tramadolün, analjezik/adjuvan etkiyi bir arada içerdiği düşünülebilir. Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etkinin, antinosisepsiyonda belirgin, yan etkide daha az olması, tramadolün orta şiddetli kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanımının nedeni olmuştur (4).

Tramadol sentetik bir opiat olup; sitokrom p450 enzim sistemine ait polimorfik bir enzim olan CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedir. Farklı genotipe sahip olan hastalarda tramadol tedavisine farklı yanıtlar vermektedir.

2012 yılında Charles Üniversitesi tarafından yapılan araştırmada diz artroskopisi geçiren 156 hastanın postoperatif ağrı tedavisinde tramadol etkisinin CYP2d6 gen polimorfizmi ile ilişkisi araştırılmış ve vas 2h değerinde; heterozigot EM vs homozigot EM, UM vs PM subgrupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (5).

inde 2015 yılında yapılan bir çalışmada Hun ırkına mensup 120 nefrektomili hastanın operasyon sonrası postoperatif ağrı yönetiminde kullanılan tramadolun CYP2d6 polimorfizmi ile ilişkisi incelenmiş ve farklı allelle sahip hastaların 2. ve 4. Saat vas skorları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (6).

2008 yılında Faroe Adalarında yapılan bir çalışmada çoklu ilaç kullanımı olan hastaların ağrı yönetiminde CYP2d6 gen polimorfizminin tramadol kullanımı ile ilişkisi idrar metabolitlerine bakılarak ölülmüş ve özellikle 3.4.6 ve 9 allelerinde anlamlı farklılıklar görölmüştür (7).

Bizim çalışmamızın amacı ortopedi ve travmatoloji servisinde total diz artroplastisi uygulanan hastaların postoperatif dönem analjezisinde kullanılan tramadolun etkinliğinin, CYP2D6 gen polimorfizmi ile ilişkisini değerlendirmektir.

## GENEL BİLGİLER

### **Diz eklemi anatomisi**

İnsan bedenindeki eklemlerin en büyüğü ve en kompleks olanı diz eklemidir (8). Eklem yüzlerinin şekline göre ginglimus (menteşe) tipidir. Tibia ile femur arasında iki adet kondiler tip, femur ile patella arasında ise sellar tip olmak üzere toplam üç ayrı eklem içerir (9).

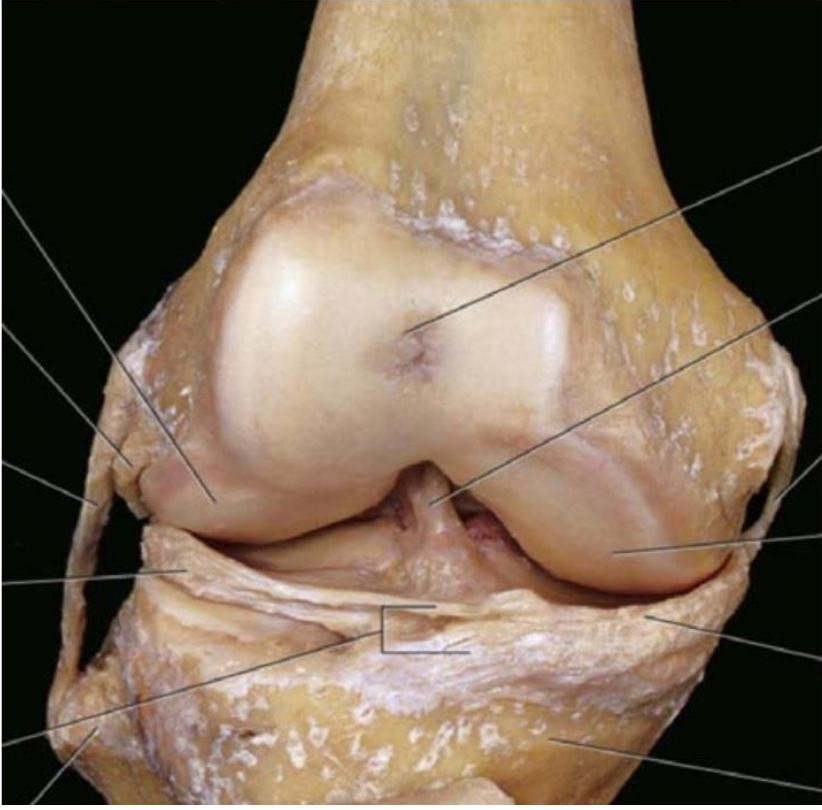
Dizin eklem yüzleri iki adettir:

- 1) Tibiofemoral eklem
- 2) Patellofemoral eklem

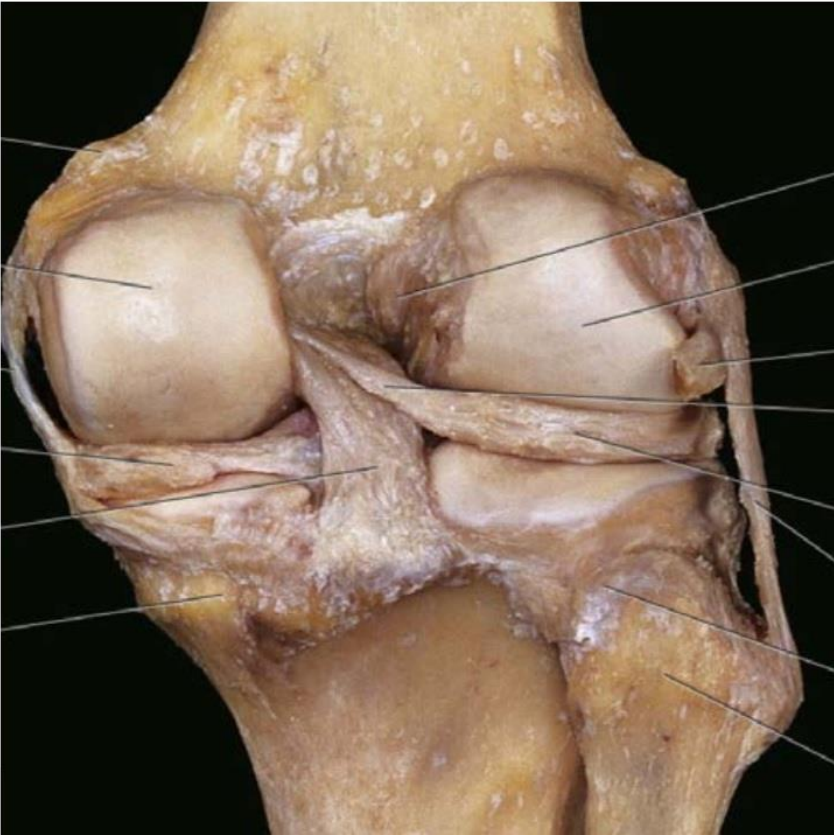
### ***Kemikler***

Diz eklemının konveks yüzü femur kondillerine, konkav yüzü tibianın üst ucuna aittir. Her iki femur kondilinin önünde ve arasındaki troklear oluğa patella oturarak, eklemın yapısına katılır. Femur kondillerinin ön yüzleri oval, arka yüzleri ise sferiktir. Ön yüzdeki oval yapı ekstansiyonda stabiliteyi artırırken, arka yüzdeki sferik yapı sayesinde hareket açıklığı artmakta, fleksiyon ile birlikte rotasyon hareketi de yapabilmeyi sağlamaktadır. Femur kondilleri büyüklük ve şekil açısından asimetrik bir yapı gösterir. Medial kondilin yapısı daha simetriktir. Lateral kondil ise anteroposterior ve transvers planda medialden daha geniştir (10)(Şekil 1-2).





Şekil 1. Sağ diz önden görünüm, (10)



Şekil 2. Sağ diz arkadan görünüm, (10)

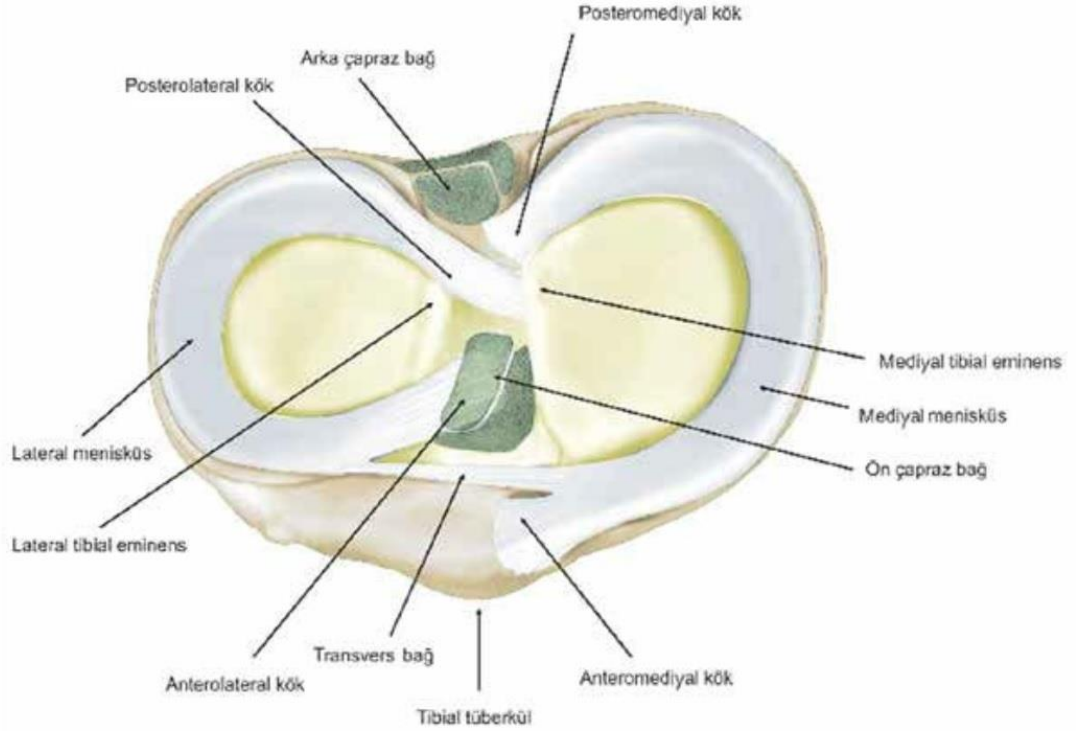
İki femoral kondil arasında patellanın oturduğu oluğa, troklea adı verilir. Trokleanın her iki yanında bulunan dudaklardan, lateralde olanı daha yüksek ve daha geniştir. Arkada ise iki kondil arasında interkondiler çentik bulunur. Ön ve arka çapraz bağlar buraya yapışırlar (11, 12) (Şekil 3).



Şekil 3. Sağ diz önden görünüm, (13)

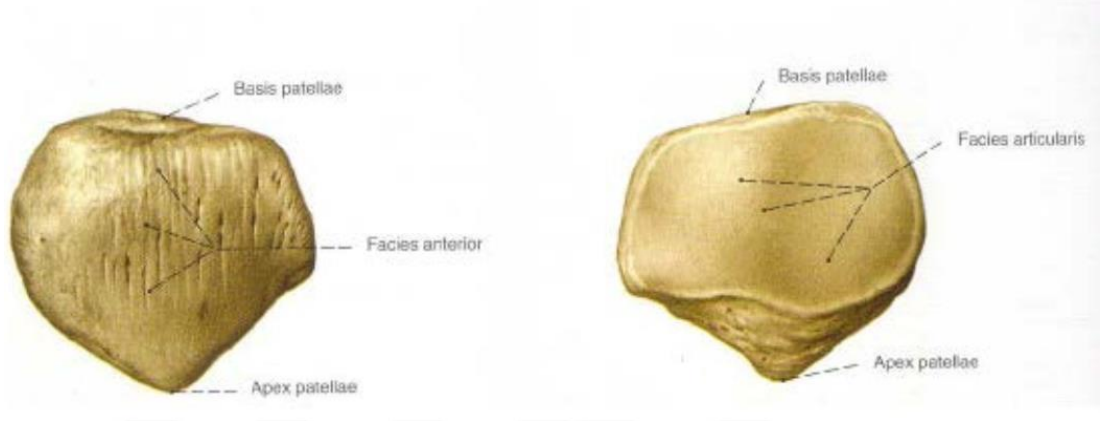
Tibial eklem yüzeyi, lateral ve medial tibia platosu ile bunları birbirinden ayıran interkondiler çıkıntıdan (eminensia interkondilaris) oluşur. Daha fazla yük taşıyan medial tibia platosu, daha büyük ve daha düzdür. Lateral plato yüzeyi ise hafif konkavdır. Tibia platoları posteriora doğru yaklaşık 7-10°'lik bir eğim yaparlar (posterior sagittal slop) (13).

İnterkondiler çıkıntının anteriorundaki fossada, anteroposterior planda medialden laterale sırası ile medial menisküs ön boynuzu, ön çapraz bağ ve lateral menisküs ön boynuzunun yapışma yeri bulunur. Posteriordaki fossada ise sırası ile medial menisküs arka boynuzu, lateral meniskus arka boynuzu ve arka çapraz bağın yapışma yeri bulunur (11, 12) (Şekil 4).



Şekil 4. Tibia platosunun üstten görünümü, (14)

Patella, proksimal kutbu distal kutbundan daha geniş olan, hemen hemen üçgen şeklinde bir sesamoid kemiktir. Patellanın eklem yüzeyi, dikey bir çıkıntı ile daha küçük medial ve daha büyük lateral fasetlere ayrılmıştır. Diz ekstansiyonda iken, patella femoral oluğun superior eklem köşesinin üzerine oturur. Ekstansiyonda, patellanın lateral fasetinin distal kısmı, lateral femoral kondil ile eklem yapar. Oysa medial faset, medial femoral kondil ile diz tam fleksiyona gelmeden eklemleşir. Patellanın beş tane temas yüzeyi vardır ve hiçbir zaman hepsi aynı anda femura temas etmezler. Eklem yüzeyi teması, dizin fleksiyon derecesi ile değişir ve maksimum temas diz  $45^\circ$  fleksiyonda iken olur. Temas alanı hiçbir zaman patellanın  $1/3$ 'ünden fazla değildir. Patella,  $45^\circ$ 'nin üzerindeki diz fleksiyonlarında laterale açılarak, internal rotasyona uğrar (15) (Şekil 5).



Şekil 5. Patellanın üstten ve alttan görünümü, (16)

### ***Menisküsler***

Menisküsler eklem içerisinde tibia platosu ile femurun kondilleri arasında bulunmaktadır. Menisküsler şoku absorbe eder, eklem yüzeyine ulaşan kuvvetin orantılı bir şekilde dağıtılmasını sağlar, eklem kıkırdağını besleyerek elastikiyetin artmasına yardımcı olur (17).

**Medial menisküs:** Semisirküler yapıdadır ve lateral menisküsten daha az hareket eder. Bunun nedeni kalın kenarının kollateral tibial ligamana ve eklem kapsülüne yapışık olmasıdır.

**Lateral menisküs:** Sirküler yapıdadır. Eklem yüzeyi olarak medial menisküse göre daha fazla alan kaplamakla birlikte daha küçük yapıdadır. Kapsülle bir bağlantısı olmadığı için rotasyon yapabilir ve daha hareketlidir. Ayrıca bu özelliğinden dolayı mekanik olarak daha az zorlanır. Kemiğe yapışma noktalarında damarlanırlar ancak nöral ve vasküler ağları çok zayıftır (18).

### ***Eklem kapsülü***

Eklem kapsülü, popliteus kasının tendonu ile gastrokinemiusun iki başının proksimal kısmının tendonunu örter ve suprapatellar bursa oluşturmak için femoral kondilin anterosuperior bölgesinde kendi üzerine katlanır. Kapsülün iç kısmı sinovyal sıvı üretimini yapan sinovyum ile kaplıdır. Az miktarda bulunan sinovyal sıvı eklem yüzeylerinin devamlı yıkanmasını sağlayarak kıkırdağın beslenmesinde ve eklem

yüzeylerinin yağlanması önemli rol oynar. Bu durum fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinin yapılmasını da kolaylaştırır (19).

### ***Kıkırdak yapı***

Diz eklemi kalınlığı iki-dört milimetre olan hyalin kıkırdak örtüsü ile kaplanmıştır. Femur ve tibianın eklem yüzeyleri tam bir kemiksel uyum içerisinde değildir. Bu uyumsuzluk, oldukça kalın bir kıkırdak tabakası ile kompanse edilmiştir. Eklem kıkırdağının fonksiyonu yüzeye temas etmek ve yük taşımaktır. Eklem kıkırdağı kaldırılırsa kemikler birbirlerine iyi uyum göstermezler. Ekleme kuvvet uygulandığında yüzeyde temas sağlayan faktör şekil değiştirebilen kıkırdaktır (20).

Yağlanma (lubrikasyon): Bütün diartrodial eklemler yağlanma özelliği gösterir. Yağlanma şekli, eklem yüzeyi hareketlerine ve uygulanan yüklere bağlıdır. Yağlanma, normal bir eklem kıkırdağı ile sinovyal sıvının arasında olması gereken bir fonksiyonu yansıtır. Diz osteoartrit (OA)'ya neden olan en önemli değişikliklerden bir tanesi eklem yağlanma etkisinin kaybolmaya başlamasıdır. Bu nedenle eklem kıkırdağı aşınarak dejenerasyon meydana gelir (21).

Sinovyal zar damardan zengin, bol miktarda sinir ve lenfatikleri içeren bir bağ dokusudur. Bu nedenle rejenerasyon kapasitesi yüksektir. Lokalizasyonu kemiğin eklem içi kısmındadır ve kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılır ancak eklem kıkırdağını örtmez (22).

### ***Diz Eklemi Oluşturan Kemik Dışı Yapılar***

**Menisküsler:** Menisküsler, dizin lateral ve medialinde yer alan fibrokıkırdak özellikte, hilal kama şekilli yapılardır, konkav femur eklem yüzeyi ve düz tibia plato yüzeyleri arasında eklemleşme olanağı sağlar, üçgen kesitlidir ve tibial platonun yaklaşık 2/3'ünü kaplar (23, 24). Menisküsler eklem yüzeyini derinleştiren, kompleks yapıları sayesinde kontakt yüzeyini artırıp birim yüzeye düşen yükü azaltan, şok absorpsiyonu sağlayan, rotasyonu yönlendiren ve sagittal planda translasyonu engelleyen fibrokartilaj yapılardır (23, 25).

### **Çapraz Bağlar:**

a) *Ön Çapraz Bağ:* İnterkondiler aralığının posterolateral yüzünden başlayıp distal ve anteromediale doğru uzanarak tibia platosu üzerindeki eminensia interkondilarisin anterolateraline yapışarak sonlanır. Anteromedial ve posterolateral olmak üzere iki banttandır oluşmaktadır. Ortalama 32 mm uzunluğa, 7-12 mm genişliğe sahiptir. En önemli fonksiyonu tibianın öne kaymasını engellemek olup, diz ekstansiyonda iken de iç rotasyonu kısıtlayıcıdır. Ön çapraz bağ tibial sinirin arka eklem dallarınca innerve edilir. Orta genikulat arterden beslenir (26).

b) *Arka Çapraz Bağ:* İnterkondiler alanda femur medial kondilinin lateral yüzünden başlayıp distale uzanarak tibia platosu posteriorunda eklem hattının yaklaşık 1 cm distaline fovea centralis olarak adlandırılan alana yapışır (27, 28). Ortalama çapı 11-13 mm, uzunluğu ise 32-38 mm arasındadır. Anterolateral ve posteromedial olmak üzere iki demetten oluşur. Anterolateral demet fleksiyonda, posteromedial demet ise ekstansiyonda gergindir. Arka çapraz bağın primer görevi tibianın posteriora deplasmanını sınırlamaktır. Buna ek olarak dizin varus, valgus ve dış rotasyon momentlerine direnmek için ikincil bir koruma görevi görür (28).

### ***Muskülotendinöz yapılar***

Kuadriseps kası, dizin en güçlü ekstansörüdür. Rektus femoris, vastus medius, vastus lateralis ve vastus intermedius olmak üzere 4 kas grubundan oluşmuştur. Rektus femoris kasının uzun başı spina iliaca anterior superiorundan, yansıyan başı ise asetabulumdan başlar. Vastus lateralis trokanter majorden, vastus intermedius linea intertrokanterikadan ve vastus medialis trokanter minorun altında linea asperadan başlayarak, aşağıda birleşip 'Kuadriseps' tendonunu oluştururlar.

Kuadriseps kası, femur cismi ile olan konumundan olayı patellar tendonla aynı doğrultuda değildir. Patellar tendon ile kuadriseps kası arasındaki açıya Q açısı adı verilir. Bu açı, erkeklerde yaklaşık 15° ve kadınlarda yaklaşık 12° valgustadır. Q açısı normalden fazla olanlarda patella laterale sublukse olma eğilimindedir. Patella, fleksiyonun başlangıcında troklea ile temas etmediğinden laterale sublukse olmasını

engelleyen tek yapı vastus medialisin oblik lifleridir. Fleksiyon arttıkça troklea bu görevi üstlenir (29).

Pes anserinus; sartorius, grasilis ve semitendinosus kaslarının tibia medial yüzüne birleşik olarak yapışmasını ifade eder. Dizin birincil fleksörü olan bu kaslar ikincil olarak tibiaya iç rotasyon sağlarlar ve dizin valgus ve rotasyonel streslerden korunmasına yardım ederler. Dizin lateral tarafında biceps femoris, fibula başı, tibia laterali, posterolateral kapsüler yapılar yapışır. Bu kas dizin kuvvetli fleksörüdür ve aynı zamanda tibiaya dış rotasyon sağlar. Diz fleksiyonu sırasında biceps femoris tibianın öne dislokasyonunu önleyerek stabilite sağlar. Dizin posterolateral köşesindeki arkuat ligament kompleksine katılarak varus ve rotasyonel stabilite sağlar. İliotibial bandın posterior üçte birlik kısmı proksimalde femur lateral epikondiline, distalde ise lateral tibial tüberküle (Gerdy tüberkülü) yapışır.

Bu yapı vastus lateralis ve posteriorda biceps ile bitişik ilave ligament oluşturur. Fleksiyon sırasında iliotibial bant, popliteus tendonu ve fibular kollateral ligament birbirini çaprazlar. İliotibial bant ve biceps tendonu ise ekstensiyonda birbirine paralel durumda olur. Bütün bu yapılar lateral stabiliteye katkıda bulunur.

Popliteus kasının üç başlangıcı vardır. En güçlü olanı femur lateral kondilinden gelendir. Diğeri ise fibuladan gelen popliteofibular ligamaent ve lateral menisküs arka boynuzundan gelen orjindir (arcuat). Femoral ve fibular orjinleri oblik Y şeklindeki ligamentin kollarını oluşturur. Kollar, kapsül ve meniskal orjin yardımıyla birleşir. Arkuat ligament ayrı bir ligament değildir. Popliteus orjin liflerinin yoğunlaşması ile oluşur. Basmajian ve Lovejoy'un elektromyografik çalışmalarında popliteus kasının, fleksiyonun ilk evresinde tibianın medial rotatoru olduğunu ve aynı zamanda menisküsün fleksiyonda geri çekilmesinde rol oynadığını belirtmiştir. Ayrıca femura tibia üzerinde rotasyonel stabilite sağlar ve femurun tibia üzerinde öne disloke olmaması için arka çapraz bağa yardım eder (15).

Semimembranosus kası özellikle dizin posterior ve posteromedial tarafında önemli stabilizatör yapı olarak görev yapar. Bu kasın beş distal uzantısı mevcuttur. Bunlardan birincisi semimebranosusun tibia posteromedialindeki yapışma yerinden oblik olarak geçen ve lateralde yukarı doğru gastroknemiusun lateral başına uzanan

oblik popliteal ligamenttir. Bu ligament dizin posteriorunda önemli stabilizatör olarak rol oynar. Semimembranosus kontraksiyon ile bu ligamentin gerilmesine yardım eder. Oblik popliteal ligament mediale ve öne çekilirse dizin posterior kapsülünü gerginleştirir. Bu manevra posteromedial köşe cerrahi tamiri sırasında kapsülü gerdirmek için kullanılabilir. İkinci tendinöz bağlantı yeri posterior kapsül ve medial meniküs arka boynuzudur. Bu tendinöz yapı posterior kapsülün gerilmesine yardım eder ve diz fleksiyonu sırasında medial menisküsün posteriora doğru çeker. Anterior veya derin başı mediale doğru devam ederek eklem çizgisinin hemen altında yüzeysel tibial kollateral ligamentin altına yapışır. Semimebranosusun direkt başı eklem çizgisinin hemen altında tibia medial kondilin posteriorundaki tüberküle yapışır. Semimembranosus tendonunun distal kısmı distale doğru devam ederek popliteus üzerinde fibröz genişleme yapar ve tibia medial periostu ile birleşir. Semimembranosus kas kontraksiyonu ile posterior kapsül ve posteromedial yapıların gerilmesini sağlayarak önemli derecede stabilite meydana getirir. Fonksiyonel olarak semimembranosus diz fleksörü ve tibia iç rotatoru olarak görev yapar (12).

Gastroknemius kası, her iki başı femoral kondillerden başlayıp, soleus kasını da içine alarak aşıl tendonunu oluşturur ve kalkaneusa yapışır. En kuvvetli bacak kasıdır. Kapsül ile sıkı ilişkisi vardır. Plantaris kası, femur kondilinin üst dış kısmından başlayıp ince bir tendon halinde gastroknemius kasının medial başı altında ilerler. Distalde kalkaneusa yapışır.

Dizin posteriorunda, medialde semimembranosus tendonu, lateralde biceps femoris tendonu ve inferiorda gastroknemius kasının medial ve lateral başlarının sınırladığı alana 'Popliteal Fossa' adı verilir. Popliteal fossa tabanı derin fasya tarafından döşenmiştir. Posteromedial köşede stabiliteden sorumlu olan semimembranosus tendonu tibiaya yapışmadan önce semitendinosus tendonunu çaprazlar (30).

### ***Bursalar***

Bursaların temel fonksiyonu, buldukları bölgedeki yapıların sürtünmesini azaltarak rahat hareket etmelerini sağlamak ve bu yapıları travmalara karşı korumaktır.



Diz eklemi çevresinde de bulunan içi sinovyal sıvı ile dolu olan bu yapılar buldukları lokalizasyona göre sınıflandırılabilirler.

- İnfrapatellar bursa (ciltaltı, derin, subtendinöz) - Suprapatellar bursa (derin)
- Semimembranosus bursası
- Medial ve lateral gastrokinemius başları altındaki bursalar
- Dış yan bağ ve eklem kapsülü arasındaki bursa
- Pes anserin bursa
- Biceps bursası
- İliotibial bant altındaki bursa
- İç yan bağın yüzeysel ve derin tabakaları arasındaki bursa
- Medial gastrokinemius bursası ve suprapatellar bursa eklem boşluğu ile ilişkilidir (31).

### **Diz Osteoartriti (OA)**

OA eklemlerde ilerleyici eklem kıkırdağı hasarı ve diğer yapısal değişikliklere neden olan, dünyada yetişkinler arasında en sık görülen, artan insidansı ve oluşturduğu sosyoekonomik yük ile birlikte ağrı, yetersizlik ve fonksiyonel kayıplara yol açan dejeneratif bir eklem problemidir (32, 33). OA günümüzde bir hastalık olarak değil, sinovyal eklemlerin yapısal ve fonksiyonel yetersizliğiyle sonuçlanan ve klinik ve patolojik sonuçlardan kaynaklanan bir durum olarak kabul edilmektedir (34). OA yaygınlığı yaş artışıyla birlikte artmaktadır ve 25 yaş üstü nüfusun %13,9'u; 65 yaş üstü nüfusun ise %33,6'sı OA'dan etkilenmektedir (35). OA'nın en yaygın görülen şekli diz OA'sıdır ve şu anda bilinen ve hastalığı modifiye eden bir ilaç veya tedavi yöntemi bulunmamaktadır (32). Yetişkinlerde diz OA'ya neden olabilecek pek çok etken bulunmaktadır. Yaşlanma (aşınma ve yıpranma), obezite, dizde yaşanan travma veya geçirilmiş diz cerrahisi OA'ya neden olabilir. Diz OA'sı çoğunlukla (%80) dizin medial kompartmanını etkiler ve dizin mediali yıprandıkça varus deformitesi gelişir. Daha az sıklıkla da lateral kompartman OA'sı nedeniyle dizde valgus deformitesi gelişir (36).

OA'nın temel semptomları ağrı, eklem hareketliliğinde azalma, eklem instabilitesi, deformite ve şişliktir. Bu semptomlar arasında ağrı hastayı ilgilendiren en temel ve en önemli şikâyettir (37). Diz OA kökenli ağrı genellikle ekleme yüklenme sırasında fark edilir ve dolayısıyla ayakta duruş pozisyonunda veya yürürken OA'nın erken semptomları ortaya çıkmaktadır. OA şiddetinin ilerlemesi ile ağrı istirahatte bile kalıcı hale gelebilir. OA'nın seyrine bakıldığında hasta tarafından algılanan diz ağrısı bazen artabilir veya azalabilir ve tipik bir bulgu olarak haftalarca veya aylarca sürebilen ağrılı alevlenmelerle sonlanan uzun süreli ağrısız dönemler olabilmektedir (38). Diğer semptomlar incelendiğinde 30 dakikayı (dk) geçmeyen sabah tutukluğu, gelling fenomeni (diz ekleminde birkaç eklem hareketi yapana kadar süren sertlik) kilitleme ve eklem hareket kısıtlılığı gözlenebilir (37, 39).

OA'lı dizin fizik muayenesinde krepitasyon ve efüzyon tespit edilebilir. Radyografik olarak OA'lı diz ekleminde osteofit, eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve bazen subkondral kistler saptanabilir. Ayrıca OA'lı diz ekleminde hafif düzeyde inflamasyon veya inflamasyon olmaksızın palpe edilebilen osteofitleşme gözlenebilir (38). OA için tanı ölçütleri dizde görülen semptomlar ve radyolojik OA kanıtı arasında görülebilen uyumsuzluklar nedeniyle net olarak tanımlanamamıştır. Radyografilerde önemli OA olarak görünen belirtiler bazen hastalarda şiddetli semptomlar oluşturmayabilir, oysa radyografilerde görülen hafif düzey OA, hastada sakatlayıcı ağrı ve sertlik üretebilir (36). Osteofit oluşumu, kemiğin yeniden şekillenmesi, subkondral skleroz ve kemikteki yıpranma radyografik tanı için oldukça önemlidir. Kemiksel değişikliklerinin bazıları sadece OA'nın son evrelerinde değil bazen kırıldak dejenerasyonu belirginleşmesinden önce OA'nın başlangıcında meydana gelir (35). Yapılan manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında semptomsuz hastalara göre semptomatik diz OA'lı hastalarda subkondral kemik iliği ödemi, diz eklem efüzyonu ve sinoviyal kalınlaşma prevalansında artış görülmektedir. OA'lı diz biyomekanik olarak da değişiklikler gösterir ve bu değişiklikler diz eklemi içindeki ve çevresindeki bağ ve tendonların yapışma bölgelerine baskı uygulayarak ağrıya neden olabilir. Diz çevresinde hissedilen ağrının bir kısmı eklem kendisinden değil, eklem yakınındaki ağrı lifleri içeren yapılardan da kaynaklanabilir (40).

Amerikan Romatoloji Koleji, diz OA tanısı için diz eklemde mevcut ağrıya ek olarak aşağıdaki beş ölçütten en az üçünün mevcut olması gerektiğini belirtmektedir (35):

- 40 ve üzeri yaş
- 30 dk'dan az süren sabah tutukluğu
- Aktif hareketle görülen krepitasyon
- Radyografide eklem kenarlarında osteofitler
- OA'ya özgü sinoviyal sıvı azlığıdır.

### ***Risk Faktörleri***

**Yaş:** Tüm eklemlerin OA'sı için en önemli risk faktörlerindedir (41). Osteoartritin insidans ve prevalansındaki artış, yaşla birlikte risk faktörlerine ve biyolojik değişikliklere kümülatif maruziyetin bir sonucudur (42).

**Cinsiyet:** Osteoartrit kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür ve kadınları daha çok etkiler (43). Risk özellikle menopoz sonrası artmaktadır (44).

### ***Osteoartritin Sınıflandırılması***

Osteoartrite ait farklı sınıflandırmalar yapılabilmektedir. Spesifik bir özelliğin olup olmaması, tutulan eklem özellikleri ve etyoloji bu sınıflandırmalarda belirleyici olabilmektedir (45, 46).

**Spesifik özelliklerine göre;** İnflamatuar OA, Destruktif veya atrofik OA, Eroziv OA, Kondrokalsinozis ile birlikte olan OA, Diğerleri

### **Tutulan eklem göre;**

- Tutulan eklem sayısına göre, Monoartikuler, Oligoartikuler, Poliartikuler.
- Tutulan eklem lokalizasyonuna göre, El Osteoartriti, Başparmak tabanı, İnterfalangeal, Başparmak tabanı ve interfalangeal, Vertebra Osteoartriti,

İntervertebral disk bozukluğu, Apofizyal eklem, Kalça Osteoartriti, Medial, Superolateral, Konsantrik, Diz Osteoartriti, Patellofemoral kompartman, Medial kompartman, Lateral kompartman

### **Etyolojik sınıflandırma**

- *Primer (İdyopatik) OA*
- *Sekonder OA:* Anatomik sebepler; Epifizyal displazi, Üst femoral epifiz kayması, Bacak boyu eşitsizliği, Perthes hastalığı, Doğuştan kalça çıkığı, Hipermobile sendromları, Blount hastalığı

Metabolik sebepler; Akromegali, Okranozis, Hemokromatozis, Wilson Hastalığı, Basit kalsiyum fosfat (Hidroksi apatit gibi), Monosodyum ürat monohidrat (Gut), Kristal depo hastalığı, Hiperparatroidizm, Kalsiyum pirofosfat dehidrat (Psödogut), Kashin-Back hastalığı

İnflamatuvar sebepler; Enflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit gibi), Septik artrit

Travmatik sebepler; Eklem cerrahisi, Major eklem travması, Kronik hasarlanma (meslek artropatileri), Ekleme uzanan kırıklar ve osteonekroz

Nöropatik hastalıklar (Charcot eklemi), Diabetes mellitus, Tabes dorsalis

### ***Diz Osteoartritinin Tedavisi***

Gonartrozda tedavi yaklaşımlarının temel amacı kişinin ağrı ve hareket kısıtlılığından dolayı düşen hayat kalitesinin yükseltilmesidir. Güncel tıpta henüz kayba uğrayan eklem kıkırdağını birebir yerine koyabilecek bilimsel olarak inandırıcılığı kanıtlanmış medikal ya da fiziksel bir yöntem bulunamamıştır (47). Dolayısıyla tüm tedavi modaliteleri semptomatik ağrı giderilmesine ve fonksiyon kayıplarının olabildiğince azaltılmasına yöneliktir. Cerrahi olmayan tedaviler genellikle belirli bir program dâhilinde birkaç yönteminin birlikte kullanılması ile uygulanır. Semptomatik gonartrozu bulunan hastalarda ağrı ve enflamasyonun giderilmesinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ilk tedavi seçeneğidir. Medikal

tedavi yanında vücut kitle indeksi (VKİ) 25'in üzerinde olan hastalar için diyet ile birlikte hafif düzeyde kişiye özel aerobik egzersiz programlarının oluşturulması gerekir. Fizik tedavi ve rehabilitasyonda yine kişiye özel programlar bir fizyoterapist gözetiminde yapılmalı ve ev egzersizleri programa dahil edilmelidir. Fizik tedavi programları sonrası elde edilen kazanımlar programın bırakılmasından altı ay sonra başlangıç seviyesine gerilemektedir (48).

### ***Cerrahi Tedaviler***

**Artroskopik Tedavi:** Artroskopik olarak uygulanabilecek lavaj, debridman, subkondral drillenme, mikro kırık ve son dönemlerde popülerite kazanmış olan osteokondral multipl otogreft uygulamaları gonartroz hastalarında uygulanabilecek yöntemlerdir (13). Bu tedavilerdeki esas amaç özellikle genç aktif hastalarda artroplasti öncesi zaman kazanmak ve bu esnada da eklemden kıkırdak harabiyetine yol açan enzim ve sitokin konsantrasyonunu azaltmak ve mümkünse yeni kıkırdak oluşumunu uyarmaktır. Amaçlanan bütün bu hedefler düşünüldüğünde diz ekleminde 10°den fazla varus, 15°den fazla valgus açılanması olanlarda, artroskopik cerrahi öyküsü olanlarda, diz ekleminde ligamentöz laksitesi olan hastalarda ve birden fazla kompartmanın etkilendiği ileri evre osteoartrit olgularında artroskopik yöntemlerin beklenen faydayı sağlamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır (49).

**Yüksek Tibial Osteotomi (YTO):** Bozulmuş olan yük dağılımını düzelterek gonartrozun ilerlemesi ve bundan kaynaklanan ağrının giderilmesinde; 55 yaş altı, tek kompartman tutulumu ve yeterli hareket açıklığına sahip hastalarda yüksek tibial osteotomi etkili bir yöntemdir. Suprakondiler femoral osteotomi ise daha çok valgus deformitesi mevcut olan osteoartrit hastalarında tercih edilmektedir. Osteotomi sonrası ağrı şikâyeti ve ilerleyici osteoartrit gelişen hastalarda total diz protezi endikedir (50, 51). Önceden yüksek tibial osteotomi yapılan hastalarda bulunan teknik problemler total diz protezi öncesinde belirlenmelidir. Lateral kompartman üstünde ve infrapatellar bölgede yara izine rastlanabilir. Bu durum patellar eversiyonu ve lateral kompartmanın açılımını zorlaştırabilir. Açılım için lateral retinaküler gevşetme, V-Y kuadrisepsplastisi veya tuberositas tibia osteotomisi gerekebilir (52). YTO sonrası tibianın intramedüller kanalı tibia plağına göre daha mediale kaymıştır. Bu durumda ekstramedüller dizilim kılavuzu kullanılmalıdır (51).

**Total Diz Artroplastisi:** İleri dereceli osteoartritin tedavisindeki en güncel ve nihai tedavi seçeneği durumundadır. TDA, hastaların yaşam kalitesini ve fonksiyonlarını yükseltir (53). Uzun dönem başarı için, alt ekstremitenin normal longitudinal ve rotasyonel diziliminin sağlanması ve eklemi çaprazlayan kuvvetlerin normal dağılımının korunması gereklidir (13). İdeal bir diz protezi uygulamak için, anatomik bütünlüğün sağlanmasının yanı sıra eklem kinematığı korunmalı ve bağ dengesini gözeterek stabilite sağlanmalıdır (54).

TDA cerrahisinde kullanılan materyalleri birçok farklı yönüyle sınıflamak mümkündür. Arka çapraz bağı koruyan ve kesen protezler, fiksasyon özelliğine göre çimentolu, çimentosuz ve hibrid protezler, içlik hareketliliğine göre sabit ve hareketli içlikli protezler, kısıtlayıcılık özelliğine göre kısıtlayıcı olmayan, yarı kısıtlayıcı veya tam kısıtlayıcı protezler, eklem yüzey özelliğine göre metal veya seramik yüzeyli protezler olarak kullanılan implantlar çeşitlilik göstermektedir. Uygun bir protez tasarımı için Freeman ve arkadaşlarının yaklaşık 40 yıl öncesinde belirlediği prensipler halen güncelliğini korumaktadır (55).

Freeman ve ark.'na (56) göre iyi bir protez tasarımı şu özelliklere sahip olmalıdır. Kemik kesileri gerektiğinde salvaj prosedürlere izin verecek kadar az olmalı, gevşeme riski en aza indirgenmeli, mümkün olduğunca az aşınma ürünü meydana getirmeli ve oluşan ürünlerin düşük aktivitede olması sağlanmalıdır. Mümkün olduğunca az ölü boşluk bırakarak enfeksiyon riski minimumda tutulmalı, uzun intramedüller stemlerin kullanımından kaçınarak enfeksiyona sekonder komplikasyonlar en aza indirgenmeli, standart bir cerrahi teknik olmalı, 5° hiperekstansiyon ve en az 90° fleksiyona izin vermelidir. Belli bir miktar rotasyona izin vermeli ve aşırı harekete engel olacak yumuşak doku dengesi sağlanmalıdır.

**Total Diz Artroplastisi Endikasyonları;** Osteoartrit, enflamatuar artrit, sistemik hastalıkların diz eklem tutulumu, kırık sonrası gelişen artrit (posttravmatik artrit), başarısız YTO, dizde varus veya valgusa neden olan gelişimsel hastalıklar, avasküler nekroz olarak sayılabilir (13).

**Total Diz Artroplastisi Kontraendikasyonları;** Aktif enfeksiyon, kuadriseps güçsüzlüğü veya ekstansör mekanizmada ileri derecede yetersizlik olması, nöropatik artropati (charcot), periferik vasküler hastalık olarak sayılabilir (57).

### **Postoperatif Ağrı**

Postoperatif ağrı cerrahi travma nedeni ile başlayan ve dokunun iyileşmesi ile azalan akut ve patolojik bir ağrıdır. Postoperatif dönemde akut ağrıyla birlikte çeşitli sistemlerde bu ağrıya bağlı yan etkiler görülebilmektedir (Tablo 1). Bu nedenle ağrının giderilmesi; metabolik ve endokrin stres yanıtının azalması, tromboembolik komplikasyonların azalması, bilişsel fonksiyonların korunması, rehabilitasyon süresinin azalması ve kronik ağrı gelişmesinin önlenmesi yönünden önemlidir (17, 18). Ayrıca emosyonel stres nedeniyle anksiyete ve huzursuzluk gibi davranışsal tepkilere de neden olabilir (19). Postoperatif ağrının giderilmesinin hastanın prognozu ve yaşam kalitesine yönelik çok önemli etkileri vardır.

Günümüzde postoperatif dönemdeki hastaların %80'inde yeterli bir analjezi sağlanamamaktadır. Bu dönemdeki ağrı kontrolü genel anlamda anestezi tekniği, cerrahinin tipi ve süresi ile hasta faktörleriyle ilişkilidir (20).

Tablo 1. Postoperatif ağrıya bağlı yan tepkiler

Kardiyovasküler	Taşikardi
	Hipertansiyon
	Myokard oksijen talebinin artışı
Solunum Sistemi	Vital kapasitesinin azalması
	Fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma
	Tidal volümde azalma
	Atelektazi
	İnfeksiyonlar
Gastrointestinal	Bulantı ve kusma
	İleus
Diğer Etkiler	Üniner retansiyon
	Derin ven trombozu
	Pulmoner emboli

### ***Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi***

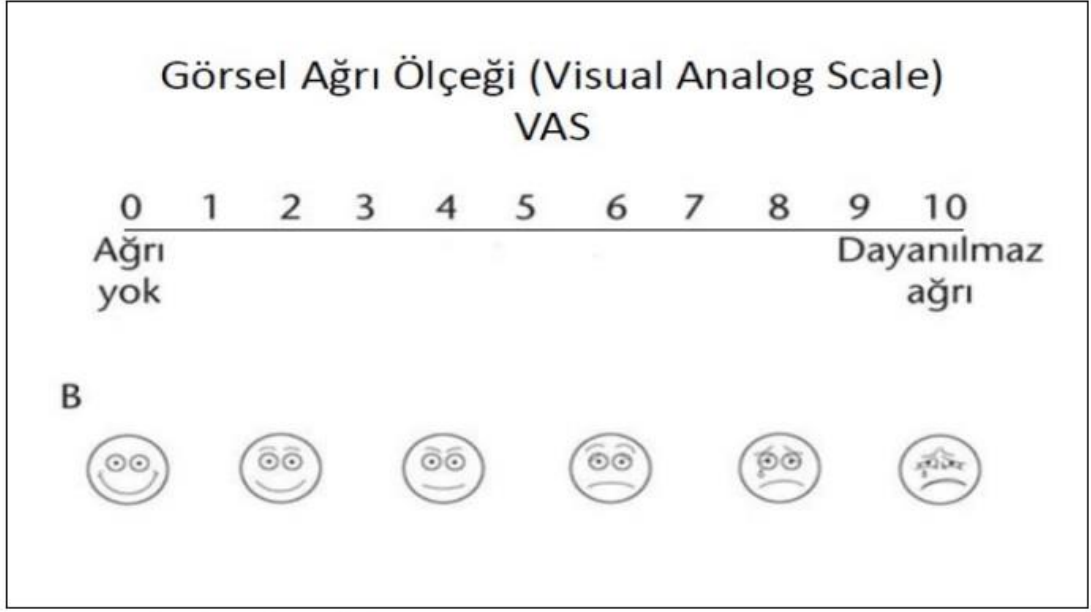
Ağrının değerlendirilmesi gerekli ancak zor ve karmaşık bir süreçtir. Ağrı subjektif bir semptom olduğu için tatmin edici ve objektif bir ölçüm yöntemi bulunmamaktadır. Ağrının tedavi eksikliğinde neden olan en önemli etken değerlendirilmesindeki yetersizliktir (58). 1996 yılında American Pain Society ağrıya dikkat çekmek için “ağrı 5.vital bulgudur” tanımını kullanmıştır (59).

Ağrının en güvenilir göstergesi her hastanın kendine özgü bildirdiği ağrıdır. Hasta öyküsünde ağrı ile ilişkili özellikler (süre, yoğunluk, ortaya çıkış zamanı, arttıran-azaltan faktörler) hastanın öz geçmişi, aile öyküsü, psikososyal öyküsü, yaşam aktivitelerine etkisi ve hastanın beklentileri dikkate alınmalıdır. Hasta öyküsü sonrasında ağrının altında yatan neden fizik muayene ile saptanmalıdır. Yaşlılarda, infant ve çocuklarda, iletişime geçemeyen hastalarda ise bu süreç oldukça zor olabilmektedir (60).

Ağrı ölçekleri tek boyutlu ve çok boyutlu olarak ayrılmaktadır. Tek boyutlu ölçeklerde ağrının şiddeti ölçülürken, daha gelişmiş çok boyutlu ölçeklerde ağrı tipini ve etiyolojiyi de araştırmaktadır (61). Tek boyutlu ölçekler içerisinde sık kullanılanlar arasında “Numerik Derecelendirme” ve “Vizüel Analog Skala” yer almaktadır. Uygulaması kolay ve hızlı ölçeklerdir. Hastanın ağrısını belirli bir sayı veya mesafe aralığında ölçeklendirmesi istenir. Çok boyutlu ölçekler ise ağrının özellikleri ve hastanın günlük yaşam aktivitesindeki etkisi hakkında önemli bilgiler sağlar (62). Sık kullanılan çok boyutlu ölçekler arasında “Initial Pain Assessment Tool”, “Kısa Ağrı Envanteri”, “McGill Ağrı Sorgulaması” yer almaktadır.

Vizüel Analog Skala (VAS): Kolay, etkin ve tekrarlanabilen bir yöntemdir. En çok kullanılan ağrı değerlendirme skalalarındandır. VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliğinde olmasıdır. Değerlendirmelerin anlık oluşu bir dezavantajdır. Yaşlı, kronik ağrılı ve algısal motor problemi olan hastalar anlama güçlüğü çekebilirler ve uygulama zordur (Şekil 6 ve Tablo 2).





Şekil 6. Vizüel Analog Skala (VAS)

Tablo 2. VAS skorlaması

Skor	Tanım
0-2	Ağrı yok
3-4	Hafif şiddette ağrı var
5-6	Orta şiddette ağrı var
7-8	Şiddetli ağrı var
9-10	Dayanılmaz ağrı var

### ***Postoperatif Ağrı Yönetimi***

Postoperatif ağrı, cerrahi müdahale yapılmış bir hastada, cerrahiye sebep olan hastalığa ve yapılan işleme veya ikisine bağlı gelişen ağrıdır. Mortalite ve morbidite artışı sebebiyle postoperatif ağrının uygun tedavi ile kontrol altına alınması önemlidir. Bu ağrının etkili tedavi edilmemesi ile, ağrıya fizyolojik stres yanıtı olumsuz olarak etkilenmekte, pulmoner ve diğer organ sistemlerinde komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bu komplikasyonlar artmış hastane ve yoğun bakım yatış süresine, taburculuk sonrası ağrı ile tekrar başvuru olmasına ve kronik ağrı sendromu gelişmesine neden olmaktadır (63, 64). Bununla birlikte anksiyete ve huzursuzluk gibi

davranışsal cevaplar da oluşabilmektedir (65). Postoperatif ağrıyı kontrol etmek hedefiyle yeni analjezi teknikleri ile ilgili araştırmaların yapılması, klinik iyileşmeyi arttırmakla beraber, ağrının sebep olduğu doku ve organ fonksiyon bozukluklarından da hastayı koruyabilir (66).

Ameliyat sonrası ağrıyı etkileyen faktörler; hastanın psikolojik ve fizyolojik yapısı, ameliyat öncesi yapılan psikolojik ve farmakolojik hazırlık, perioperatif dönemde uygulanan anestezi tekniği, cerrahi teknik, cerrahinin yeri ve komplikasyon gelişmesi, postoperatif bakım kalitesidir. Postoperatif ağrıya yol açan pek çok etken olduğu için her hastada rutin bir tedavi yöntemi uygulanamaz (67). Postoperatif ağrı tedavisi, hasta memnuniyetini sağlamalı, hastanede kalış süresini ve postoperatif süreçte hastanın düzelmeye dönemini kısaltmalıdır (68). Postoperatif ağrı tedavisinde uygulanan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1. Sistemik uygulamalar (Oral, intravenöz, intramusküler, transdermal, transmukozal, rektal, intranasal, bukkal, subkutan)
2. Periferik ağrı reseptörlerinin blokajı için; topikal analjezik uygulaması, yara yeri infiltrasyonu, intraartiküler analjezi
3. Periferik sinir blokları
4. Santral bloklar (Epidural, spinal, kombine spinoepidural)
5. Hasta kontrollü analjezi (HKA)
6. Stimülasyon yöntemleri (Hiperstimülasyon analjezisi, transkütan sinir stimülasyonu, akupunktur)
7. Yukarıdaki yöntemlerin kombinasyonu

### ***Çalışmada Kullanılan Postoperatif Analjezi Tramadol***

Tramadol, yapısı kodeine benzeyen santral etkili, sentetik bir analjeziktir. Analjezik etki gücü morfinden yaklaşık 10 kat daha düşük olan santral etkili bir ağrı kesicidir. Opiyoid reseptörlerine bağlanır. Analjezik ve sedatif etkileri nalokson (opioidantagonisti) ile kısmen nötröle edilebilir. Tramadol, mü reseptörlere bağlanıp, substance P salınımını inhibe eder. Ayrıca monoaminerjik yollar ile

noradrenalinin ve serotonin geri alınımını da inhibe eder. Terapötik dozda kullanımında opioidlerin gösterdiği tipik yan etkileri göstermez. Solunum depresyonu, kabızlık ve sedasyon gibi opioidlere bağlı yan etki riski çok düşüktür (69). Tramadolün oral kullanımında biyoyararlanımı yüksektir. Ömrü yaklaşık 12 saattir.

### **Ksenobiyotik Metabolizması**

Biyotransformasyon, gastrointestinal sistemden ve diğer sistemlerden rahatça emilen lipofilik yani yağda çözünen kimyasalların, safra ya da idrar ile kolayca uzaklaştırılan hidrofilik yani suda çözünen kimyasallara dönüştürülmesi işlemidir. Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alan enzim sistemleri katalizledikleri reaksiyona göre; hidroliz, indirgeme, oksidasyon ve konjugasyon olmak üzere dörde ayrılırlar. Hidroliz, indirgeme ve oksidasyon reaksiyonları faz I, konjugasyon reaksiyonları faz II reaksiyonları olarak adlandırılır (70). Faz III taşıyıcıları ise karaciğer, bağırsak, böbrek ve beyin gibi dokularda eksprese edilir. İlacın absorpsiyonunda, dağılımında ve atılımında önemli rol oynarlar. Bir ilacın hedef organa ulaştırılması, diğer organlara dağıtılmasının engellenmesini yani böylelikle toksik etkilerin azaltılması sağlarlar. Eliminasyon sürecini kontrol ederler ve buna bağlı olarak oral biyoyararlanımı arttırmaları (71).

Klinberg tarafından 1960 yılların başlangıcında keşfedildiği kabul edilen mikrozomal sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi (monooksijenazlar), faz I reaksiyonlarının büyük kısmında rol alır. P450 enzimleri, çoğu ilacın ve diğer ekzojen maddelerin (ksenobiyotiklerin) biyotransformasyonunu katalize eden temel enzim ailesini oluşturur (72). Bu enzimler; steroidler ve yağ asitleri gibi endojen bileşiklerin ve ilaçların yanısıra metabolizmasında, karsinojen ekzojen bileşiklerin metabolizmasında rol oynarlar. Ayrıca ilaç metabolizasyonu sırasında meydana gelen reaksiyonların yaklaşık %94'üne katılırlar (73, 74). P450 enzimleri, başta karaciğer olmak üzere; böbrekler, bağırsaklar, beyin ve akciğer organlarında bulunur. Hepatosit hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunan P450'ler, memeli hücrelerinin iskelet kası ve eritrosit hücreleri haricinde diğer bütün hücrelerinin enzim çeşidine göre endoplazmik retikulumunda ya da mitokondrisinde görülür (75).

Moleküle; -SH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -OH gibi polar fonksiyonel gruplar eklenir, bu şekilde molekülün polarlığı arttığı için ve faz II'de eklenecek bileşiklere domain olduğu için vücuttan atılımı daha kolay hale gelir. Faz II reaksiyonlarının substratları, genel olarak faz I reaksiyonlarının sonucunda meydana gelen metabolitlerdir (76, 77).

Tablo 3. Faz I reaksiyonları.

Faz I Reaksiyonları	
Oksidatif Reaksiyonlar	Aromatik oksidasyon (Aromatik hidroksilasyon)
	Alken epoksidasyonu
	Alifatik ve alisiklik karbon atomlarının oksidasyonu
	Bir sp <sup>2</sup> merkeze komşu karbonların oksidasyonu
	Karbon-azot sistemlerinin oksidasyonu
	Karbon-oksijen sistemlerinin oksidasyonu (Oksidatif O-dealkilasyon)
	Karbon-kükürt sistemlerinin oksidasyonu (Oksidatif S-dealkilasyon, S-oksidasyon, desülfürasyon)
	Alkol ve aldehit oksidasyonu
	Diğer oksidatif reaksiyonlar (Oksidatif dehalojenasyon, oksidatif aromatzasyon, arenollerin kinona oksidasyonu)
Redüktif Reaksiyonlar	Karbonil (aldehit, keton) redüksiyonu
	Nitro redüksiyonu
	Azo redüksiyonu
	Diğer redüksiyonlar (Tersiyer amin N-oksit redüksiyonu, redüktif dehalojenasyon, disülfid ve sülfoksit redüksiyonu)
Hidrolitik Reaksiyonlar	Esterlerin ve amitlerin hidrolizi

Faz II reaksiyonları ise molekülün yapısına sülfat, glutatyon gibi küçük, polar, iyonize olabilen grupların enzimatik olarak eklendiği konjugasyon (kenetlenme) reaksiyonlarıdır. Faz I reaksiyonları sonucunda oluşan reaktif gruplar, faz II reaksiyonları sırasında glukuronik asit, sülfat, glutatyon ya da aminoasitler ile kenetlenir. Kenetleme sonucunda hidrofobik ksenobiyotikler, polar (suda çözünebilen)

formlara dönüştürülmüş olur (Tablo 4). Böylelikle kolaylıkla idrar ve safra ile vücuttan atılabilirler (78).

Tablo 4. Faz II Reaksiyonları

Faz II Reaksiyonları
Glükuronik asit konjügasyonu (glükuronidasyon)
Sülfat konjügasyonu (sülfatasyon)
Aminoasit (glisin, glutamin ve diğer) konjugasyonu
Glutasyon konjugasyonu
Asetilasyon
Metilasyon

### *Sitokrom P450 Enzimleri*

Alınan ilacın aktif veya inaktif formlarına dönüşüm oranı ile ilaç ve metabolitlerinin vücutta erişecekleri konsantrasyon miktarını, ilaçların ve metabolitlerinin eliminasyon oranını belirlemektedir. CYP2D6'nın enzimatik reaksiyon esnasında gösterdiği aktivite kullanılan substrata göre değişiklik göstermektedir. Örneğin CYP2D6\*17'nin azalmış fonksiyone aktiviteden sorumlu olduğu gözlenmiştir. Buna bazı ilaçları örnek verilecek olursa CYP2D6 ile metabolize olan dekstrometorfan, risperidon, kodein ve haloperidol'ün CYP2D6 ile metabolizması sırasında bireyler arasında büyük değişiklikler görülebildiği bildirilmiştir. Klinik sonuçlar CYP2D6 polimorfizminin hem ilaç yan etkilerine hem de değişmiş ilaç yanıtına sebep olduğu belirlenmiştir. CYP2D6 polimorfizminden etkilenen ilaçlar CYP2D6 ile ya aktif forma dönüşürler veya atılımları için CYP2D6'ya ihtiyaç duyarlar (79).

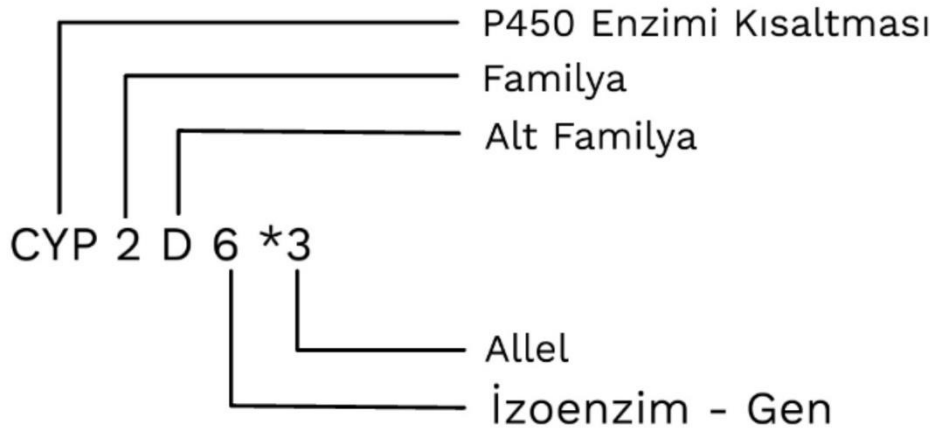
Çok sayıda aktif allele sahip kişiler ilaçları daha az sayıda allele sahip kişilere göre daha hızlı metabolize ettikleri için bu kişilerde kullanılan standart ilaç dozu ile istenilen etkiye ulaşamaya bilmektedir. Aktif CYP2D6 allelleri eksik olan bireylerde ise ilgili substratların daha yavaş metabolize edilmeleri sonucunda başta entoksikasyon gibi birçok advers ilaç reaksiyonu ile karşılaşılabilir. Bu ilaçların kullanımını daha güvenli hale getirebilmek için, ilaçların klirensini

belirlemede metabolizmalarından sorumlu CYP2D6 enzimi genotiplendirmesinin faydalı olduğu görülmüştür (80). Genotip-fenotip ilişkisine dayalı birçok çalışma ve ilaç metabolizasyonunun polimorfizmi ile ilgili, kişiler arası çeşitliliği gösteren çalışmalar yapılmıştır (72, 81).

### ***Sitokrom P450 2 Ailesi***

Sitokrom P450 süperailisi altında çok fazla izozimi içermesi nedeniyle sistematik bir isimlendirme gereksinimi olmuştur. Sitokrom P450 izozimleri aminoasit dizilerindeki benzerlikler dikkate alınarak ailelere ve alt ailelere ayrılacak şekilde gruplandırılmıştır. Bu gruplandırmaya göre aminoasit diziliminde %40 ve daha fazla benzerlik bulunan proteinler aynı aile altında, %55 ve daha fazla benzerlik gösteren proteinler ise aynı alt aile altında sınıflandırmaya tabi tutulmuştur (75, 82, 83). İnsanda tanımlanan 18 tane sitokrom P450 ailesi bulunurken bunların altında 59 tane sitokrom (CYP) izozimi yer almaktadır. Sitokrom P450 5-51 aileleri arasında yer alan familyada bulunan izozimler endojen metabolizmasında spesifik olarak steroid hormon senteziden görev alır. Sitokrom P450 1-3 aileleri arasında sınıflandırılan izozimlerin ise ilaç ve ksenobiyotiklerin metabolize edilmesinde aktif rol aldığı bilinmektedir (84).

Sitokrom P450 enzimlerini kodlayan genlerin isimlendirilmesinde kullanılan sisteme göre; örneğin CYP2D6 kısaltmasında CYP; sitokrom P450'yi, 2; familya numarasını, D; alt familyayı, 6 rakamı; spesifik izoenzimi, \*3 ise; alleli göstermektedir. Ayrıca CYP2D6\*M×N; gen duplikasyonlarının ifade edilmesinde kullanılırken; N, kopya sayısını gösterir. Sitokrom P450 enzimleri familyalarına örnek olarak CYP 1B1, 5A1, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 2F1, 4A1, 3A7 verilebilir (84, 85). Şekil 7'de Sitokrom P450 enzimlerini kodlayan genlerin isimlendirilmesinde kullanılan sistem gösterilmiştir.

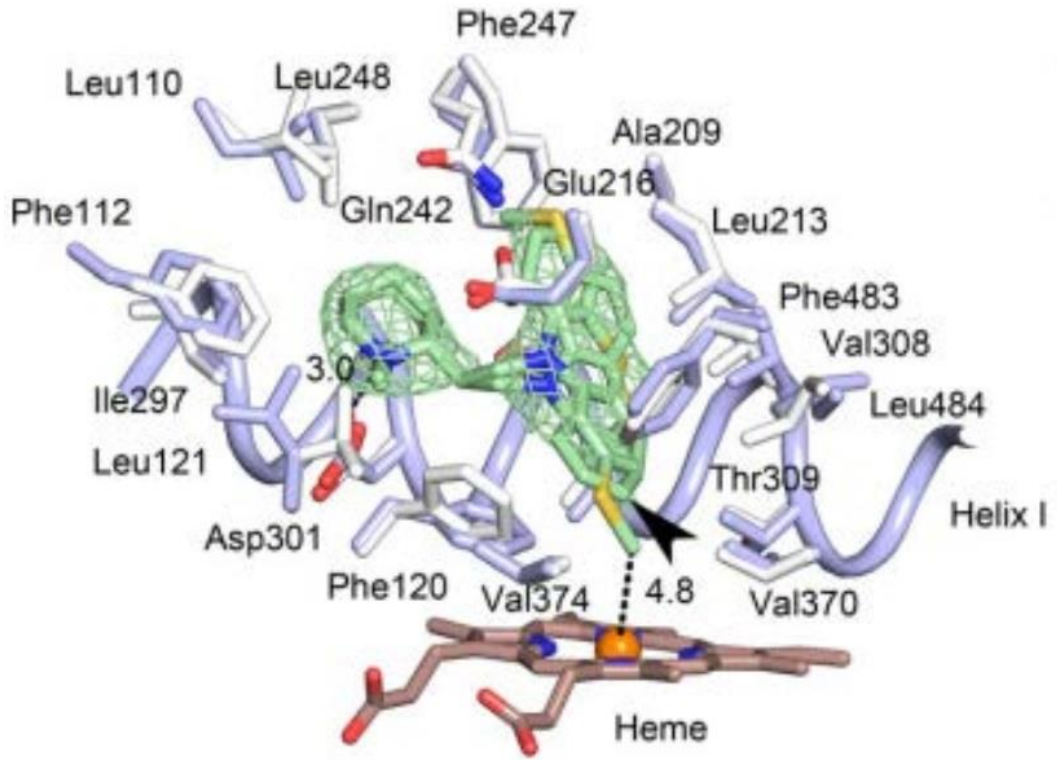


Şekil 7. Sitokrom P450 Enzimlerini Kodlayan Genlerin İsimlendirilmesinde Kullanılan Sistem

### CYP2D6 Alt Ailes

Antipsikotiklerin çoğu, bir ya da birden fazla sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize edilir. İnsan sitokrom P450 2D6 geni, CYP2D gen alt ailesindedir. CYP2D6, hem gerçek zamanlı RT-PCR ile hem de Western Blot gibi yöntemlerle kanıtlanmış insan beyinde yer alan önemli P450 izoformlarından (86). CYP2D6, birçok antipsikotiğin birincil metabolizmasına dahil olması ve katkıda bulunması nedeniyle özellikle önem arz eder (87). Çoğunlukla dar terapötik etkiye sahip olan antidepresanlar, antipsikotikler, opioidler ve antiaritmikler gibi yaygın olarak klinikte reçete edilen ilaçların neredeyse %25 kadarının oksidatif metabolizmasından sorumlu olması nedeniyle özellikle önem arz eder. CYP2D6'nın; beyin dokusunda, lenfositlerde ve beyin omurilik sıvısında birçok substratı bulunur. Aynı zamanda endojen substratları arasında; nörotransmitterler ve nörosteroidler, progesteron, lipidler bulunur (88).

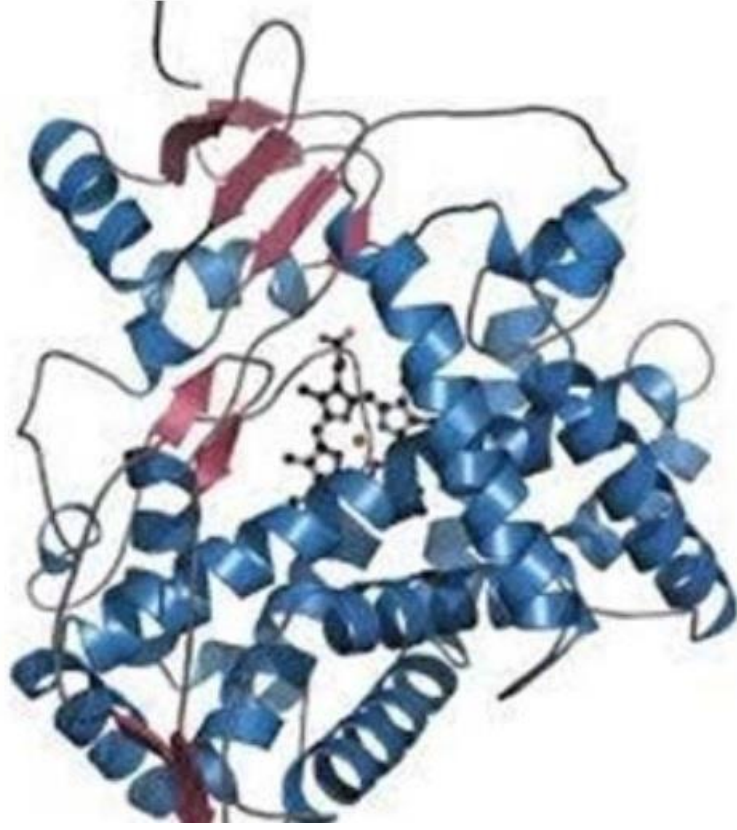
İlaçların ve alınan kimyasalların metabolizmasında klinik açıdan önemli rol oynayan CYP2D gen kümesini, 22. insan kromozomu üzerinde 497 amino asit uzunluğunda 1491 baz çifti oluşturur. Dokuz ekzon tarafından kodlanan CYP2D6 insan geni, 22. kromozomda (22q13.2) uzun kolda yaklaşık 4,3 kbps yer alır (86, 89, 90). Başta karaciğer olmak üzere, lenfoit hücrelerde, beyinde ve bağırsak dokusunda ifade edilir. Aynı zamanda CYP2D6 insan beyindeki yağ asidi ve kolesterol metabolizmasında görev alan kilit enzimlerdendir (86).



Şekil 8. Aktif bölgede bağlı bir Tioridazin molekülüne sahip P4502D6'nın kapalı yapısı

Şekil 8'de verilen aktif bölgede bağlı bir Tioridazin molekülüne sahip P4502D6'nın kapalı yapısı: Oksijen, azot, kükürt, demir ve nikel atomları sırasıyla kırmızı, mavi, sarı, turuncu ve yeşil renk ile gösterilmiştir. Hem, kahverengi renkli karbonlu bir çubuk şekli olarak tasvir edilmiştir (88). İnsan CYP2D6'nın kristal yapısı hakkında bilgiler vardır. Yapısında ailenin diğer üyelerinde de var olan karakteristik P450 kıvrımı görülür. Hem grubunun üzerinde substratın tanınmasında ve bağlanmasında rol alan Asp-301, Glu-216, Phe483 ve Phe-120'nin bulunduğu bir aktif bölge boşluğu vardır (Şekil 8) (88). Phe-120 çoğu substratta bulunan aromatik halkanın uygunluğunu kontrol eder. 2D6'nın neredeyse tüm substratlarında aromatik bir halka bulunur. Bu halkanın Phe120 ve/veya Phe-483 ile etkileşime girmesi olasıdır (91). Enzimin yapısı işlevini tanımlar (Şekil 9)(92).





Şekil 9. CYP2D6 3 boyutlu yapısı

İnsan CYP'lerinin stabilizasyonunu etkileyecek ve bozulmasına sebep olacak bir faktör, yarı ömürlerini değiştirir. Buna bağlı olarak da ilaç metabolizasyonu değişmiş olacaktır. CYP2D6 klinikte kullanılan substratları; antipsikotikler,  $\beta$ -bloker ajanlar, antidepresanlar, analjezikler antiemetikler ve antiaritmikler gibi çeşitli olduğundan dolayı farklı ilaç metabolizmasının klinik sonucunu etkilemesi olasıdır (93) (Tablo 5). Bunlara ek olarak hipnotik, antiparkinsonizm, antimigren, seçici serotonin geri alım inhibitörü ilaçlar da CYP2D6'nın substratlarına dahildir (89). Bugüne kadar FDA onaylı 72 adet ilacın ürün etiketinde CYP2D6'dan söz edilmektedir (90). İnsanda bulunan CYP2D6'nın hesaplanan yarı ömrünün 46,6 ila 51 saat olduğu tahmin edilmektedir (93, 94).

Tablo 5. CYP2D6 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar

Antidepresanlar	Beta Blokerler	Anti-Kanser	Antipsikotikler		
Amipriptilin	Alprenolol	Tamoksifen	Haloperidol	Meksiletin	Metamfetamin
Blomipramin	Karvedilol		Perfenazin	Minaprin	Bufuralol
Desipramin	Propafenon		Risperidon	Nebivolol	Klorfenamin
İmipramin	Bupranolol		Tiyoridazin	Nortriptilin	Klorpromazin
Fluoksetin	Kloridin		Zuklopertiksol	Ondansetro	Klonidin
Paroksetin	Debrizokin		Atomoksetin	Oksikodon	Kodein
Trimipramin	Metoprolol		Alprenolol	Perheksilin	Deksfenfluramin
Venlafaksin	Propranolol		Amfetamin	Fenasetin	Dekstrometol
	Timolol		Aripirazol	Ferformin	

Bireylerin ilaçlara verdiği değişiklik gösteren yanıtlar, çoklu genetik ve endojen faktörlerin CYP'lerin katalitik aktivitelerini değiştirmeleriyle ilgilidir (95). Bu endojen etkenlere örnek olarak gelişimsel faktörler, hormonal faktörler, fizyopatolojik faktörler ve cinsiyet faktörü verilebilir. Aynı zamanda steroid hormonları da endokrin sinyal yollarıyla bu enzimlerin düzenlenmesini etkiler (96). Mann ve ark. (97) tarafından yapılan araştırmada, insan beyninde CYP2D6'nın ekspresyonu ölçülmüş frontal kortekste CYP2D6 ekspresyonunun doğumla 1 yaş arasında başladığı, 20 ila 80 yaş arasında arttığı görülmüştür. Bahsedilen faktörlerde herhangi bir değişiklik olması durumunda CYP450 aktivitesi de etkilenmektedir. Bu durum ilaçların metabolizasyonunu etkilemektedir. Erkek ve kadınlar arasında da farmakokinetik açılarından farklılıklar görülebildiği, CYP3A4 aktivitesinin kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fakat 2D6 aktivitesiyle ilgili yapılan diğer araştırmalarda elde edilen sonuçlar bu durumu desteklememektedir (98).

CYP2D6 enziminin bir inhibitörü vücuda alındığında, bu enzimin sentezinde azalma görülmektedir. CYP2D6 enzimi ile metabolize olan ilacın

biyotransformasyonu da bu bağlamda azalmakta ve istenilen ilaç etkisi görülememektedir. Tablo 6’da CYP2D6 inhibitörleri verilmiştir (99).

Tablo 6. CYP2D6 inhibitörleri

Amiodaron	Klomipramin	Halofantrin	Pimozid
Amitriptilin	Kokain	Haloperidol	Propafenon
Bupropion*	Desipramin	Hidroksizin	Kinidin*
Selekoksib	Difenhidramin	İmipramin	Ritonavir
Klorfeniramin	Doksepin	Levomepromazin	Sensipar
Klorpromazin	Duloksetin	Metadon	Sertralin
Simetidin	Essitalopram	Metoklopramid	Terbinafin
Fluoksetin*	Moklobemid	Tiyoridazin	Sinakalset*
Fluvoksamin	Paroksetin*	Tiklopidin	Sitalopram
H. canadensis *	Perfenazin		

\* ile gösterilenler güçlü etkiye sahip inhibitörlerdir.

Yapılan in vivo araştırmada; altı farklı bitkinin ekstresi, CYP2D6 substratı, debrisoekin (5 mg) verilerek sağlıklı 18 kişinin sonuçları değerlendirilmiştir. Deneklere bitki ekstraktı olarak, deve dikenini (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.), karayılan otu (*Cimicifuga racemosa* L.=syn: *Actaea racemosa* L.), kava kava (*Piper methysticum* G. Forst.), altın mühür (*Hydrastis canadensis* L.), sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) ve Ekinezya (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) özleri uygulanmıştır. Araştırmada sadece altın mühür ekstratının CYP2D6 aktivitesinde neredeyse %50'lik azalma sağlayan etkili bir inhibitör olduğu görülmüştür (100). Daha sonra yapılan araştırmalar da ise altın mühür bitkisine ek olarak; çörek otu (*Nigella* sp.), zerdeçal (*Curcuma longa* L.), ginseng bitkisi (*Panax ginseng* C.A.Mey.) ve pek çok bitkide varolan resveratrolun 2D6 enzimini inhibe ettiği ortaya çıkmıştır (101-103). Sonuç olarak eğer hastanın düzenli olarak kullandığı bir ilaç var ise alınan diğer ilaçlara, bitkilere, besinlere dikkat edilmelidir. İnsan CYP'lerinin stabilitesini değiştiren herhangi bir sebep, yarı ömürlerini değiştirir ve böylelikle ilaç metabolizması değişmiş olur.

İlk olarak 1848'de Van Heymingen tarafından keşfedilen kinidin, yirminci yüzyılın başlarından beri tüm kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır

(104). Antiaritmik etkisinden dolayı özellikle atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılır (105). Sodyum kanalını bloke ederek etkisini gösterir. İnsan karaciğer mikrozomlarında ve maya mikrozomlarında yapılan araştırmalarda; kinidinin, CYP2D6 metabolik aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe ettiği görölmüştür. Buna bağlı olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların etkisinde azalma görölmüştür (106). Fakat kinidinin neden bir substrat olmadığı tam olarak bilinmemektedir, çünkü bazik bir nitrojen atomu ve düz bir hidrofobik bölge olmak üzere CYP2D6 substratlarının özelliği olarak kabul görölen birçok özelliğe sahiptir (107).

Polimorfizm, bir türe ait iki veya daha fazla farklı formun aynı habitatta birlikte görölme durumu olarak açıklanmaktadır. CYP2D6, 70'ten fazla allel ve tarif edilen 130 genetik varyasyon ile fazlasıyla polimorfiktir ve genetik varyantları, bir bireyin CYP2D6 enzim fenotipini belirlemek için kullanılabilir (108). En yaygın olarak kullanılan CYP2D6 fenotip sınıflandırmasında; ultra hızlı metabolizörler, hızlı metabolizatörler, normal metabolizatörler ve yavaş metabolizatörler bulunur (109). CYP2D6 polimorfizmi, metabolize edici durumu nedeniyle klinik sonucu etkiler. Büyük bir örneklem kullanılarak yapılan bir çalışmada; CYP2D6'yı zayıf metabolize edici fenotipteki hastalarda ağrı kontrolü başarısız olurken, CYP2D6'nın ultra hızlı metabolize edici fenotipteki hastalar da ise istenmeyen yan etkilere daha sıklıkla maruz kaldığı görölmüştür (110). Farmakogenetik alanının kullanımı, hasta sonuçlarına bakıldığında birçok tedavi alanında iyileştirme yeteneği gösterdiği ve alternatiflerine göre de maliyet açısından daha uygun görölmektedir (111).

Ülkemizin de aralarında bulunduğu Orta Doğu ölkelerinde 2019 yılında yapılmış bir araştırmada, toplumda CYP2D6 genotip frekansı araştırılmış, Türkiye'de %3,7 oranında zayıf metabolizör, %6,3 oranında ultra hızlı metabolizör varlığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar, toplumumuzun yaklaşık %10'luk bir kesiminin ilaç yan etkileri veya yetersiz ilaç tedavisi bakımından risk altında olduğunu göstermektedir (112).

Yayınlanmış bir olgu raporunda 2006 yılında; epizyotomi sonrasında terapötik dozda morfin (kodeinin aktif metaboliti) reçete edilen annenin emzirdiği 13 günlük bebeğinin toksikasyona bağlı ölümü bildirilmiştir. Yapılan detaylı araştırmada, annenin CYP2D6 ultra hızlı metabolizmaya sahip olduğu, sütüne geçen kodein

miktarının artarak bebeğin ölümüne sebebiyet verdiği ortaya çıkmıştır (113). Yapılan diğer bir meta analiz çalışmasında, 318 farklı çalışmanın verileri incelenerek; CYP2D6'nın normal olmayan metabolizörleri araştırılmıştır. Dünya çapında bu oranın CYP2D6 için %36,4 olduğu görülmüştür (114).

## GEREÇ YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ortopedi ve travmatoloji servisinde total diz artroplastisi uygulanan hastaların postoperatif dönemde ağrı şikayeti olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya total diz artroplastisi uygulanan hastaların post-op dönemde ağrı tedavisi için başvuran 110 hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 210 kişi dahil edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan hastalar çalışmaya dahil etme ve etmeme kriterlerine göre değerlendirildikten sonra çalışmaya alınmıştır. Total diz artroplastisi uygulanan hastaların postoperatif dönemde ağrı şiddetinin ölçümünde, 100 mm'lik vizüel analog skala (VAS) kullanılmıştır.; VAS için hiç ağrı yokluğunda sıfır, en şiddetli ağrı 100 mm olacak şekilde 0 ile 100 arasında belirlemesi istendi.

Çalışmada yer alabilecek olan gönüllü bireylerden ortalama 5 ml antikogülanlı (K3EDTA) vakumlu tüplere kan alındı. Prof. Dr. Aylin KÖSELER Tarafından Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilimdalı Laboratuvarında standart fenol-kloroform yöntemine göre genomik DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen genomik DNA'larda; PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile CYP2D6 genine özgü bölge çoğaltıldı ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar restriksiyon enzimi ile kesilerek, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlemlendi ve PCR/RFLP tabanına dayalı genotipleme yapıldı.

Verilen ilaç dozları;

Tramadol (contramal) (100 mg)

Randomizasyon yapıldıktan sonra uygulandı ilaç 150 ml serum fizyolojik içinde sulandırılarak 20 dakikada intravenöz infüzyon olarak uygulandı. 0,15,30,45 ve 60.dakikada VAS ile ağrıları değerlendirilerek, vital bulgu ve gelişebilecek yan etkiler açısından takip edildi. 60. dakikada çalışma sonlandırıldı

Gönüllüler İçin Dışlama Kriterleri:

Hasta grubu: Son 6 saat içinde analjezik kullananlar,

- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, kc sirozu tanılı hastalar

- Gebeler
- Tramadole veya içindeki bileşenlerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar
- MAO inhibitörü alan veya son 14 gün içinde MAO inhibitörü almış olan hastalarda
- Tedavi ile kontrol edilemeyen epilepsi hastalarında,
- Çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışmadan dışlanacaktır.

**Araştırmaya son verme kriterleri:** Çalışma esnasında ilaçlarla ilişkili herhangi bir yan etki (uygulama yeri reaksiyonu, deri üzerinde oluşan kızarıklık, döküntü, kaşıntı, yüzde kızarıklık, kurdeşen, mide yanması, mide ağrısı, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, eritem, ürtiker,) gözlemlendiğinde çalışma derhal sonlandırıldı.

### **İstatistiksel Analiz**

- Analizler için IBM SPSS for Windows versiyon 25 istatistik paket programı kullanıldı.
- Analizlerde verilerin tanımlayıcı özellikleri; kategorik veriler için sayı(n) ve yüzdeler (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değeri olarak sunuldu.
- Hasta ve kontrol gruplarında Normal dağılım koşullarını sağlayan sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmasında bağımsız gruplar t testi (Student t testi) kullanıldı.
- Kategorik değişkenler arasındaki dağılımın değerlendirilmesinde Pearsons Ki-kare testi uygulandı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak alındı.
- Değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkilerini incelemek amacıyla Spearsman Korelasyon analizi kullanıldı.
- Lojistik regresyon (Backward Wald) ile faktörlerin etki yükü incelendi.

## BULGULAR

Total Diz Artroplastisi Uygulanan Hastaların Postoperatif Dönemde Ağrılarının Tedavisinde Tramadol Etkinliğinin CYP2D6 Gen Polimorfizmi İle İlişkisi

Bu kişilerin toplamda 69 (%32,9) erkek, 141'i (%67,1) kadındır. Hasta grubundaki 110 hastanın 15 (%13,6) erkek, 95 (%86,4) kadın şeklindedir. Kontrol grubunun 54 (%54) erkek, 46 (%46) kadınlardan oluşmaktadır. Tüm grupların yaş ortalamaları  $62,39 \pm 13,62$  şeklinde hesapladık. Yaş ortalamaları hasta grubunda  $67,19 \pm 8,48$  iken, kontrol grubunda  $57,05 \pm 16,07$  hesaplaması ortaya konmuştur.

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunda Yaş ve Cinsiyet Verileri

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Tüm Populasyon
<b>Cinsiyet n (%)</b>	Erkek	15(%13,6)	54(%54)	69(%32,9)
	Kadın	95(%86,4)	46(%46)	141(%67,1)
<b>Yaş (mean(<math>\pm</math>Std))</b>		$67,19 \pm 8,48$	$57,05 \pm 16,07$	$62,39 \pm 13,62$

P değeri yaş için student's t testinden elde edilmiştir.

P değeri cinsiyet için ki kare testi ile elde edilmiştir.

Hasta grubunun ameliyat ekstremite bölgeleri incelendiğinden 63(%57,3) hastanın sağ, 37(%42,7) hastanın sol olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 8. Hasta Grubu ameliyat ekstremite bölgesi

	Hasta Grubu
Sağ	63 (%57,3)
Sol	37 (%42,7)

P değeri yaş için student's t testinden elde edilmiştir.

P değeri cinsiyet için ki kare testi ile elde edilmiştir.



Hastaların WBC değerleri incelendiğinde ortalaması  $7,60 \pm 2,14$  K/ $\mu$ l, nötrofil sayıları ortalama  $4,52 \pm 1,65$  Ku/L, lenfosit sayıları ortalama  $2,30 \pm 0,77$  K/ $\mu$ l, hgb sayıları ortalama  $13,16 \pm 1,58$  mg/dl, CRP değerleri ortalaması  $3,88 \pm 3,73$  mg/L, sedim değerleri ortalaması  $23,16 \pm 12,65$  mm/h, Sodyum ortalama değerleri  $141,15 \pm 2,23$  mmol/L, K değeri ortalaması  $4,67 \pm 0,48$  mmol/L, Cl değeri ortalaması  $103,08 \pm 2,53$  mmol/L, Üre değeri ortalaması  $32,75 \pm 11,95$  g/dl, Kreatin değerleri ortalaması  $1,11 \pm 2,28$  g/dl, AST değeri ortalaması  $16,75 \pm 4,59$  IU/L, ALT değeri ortalaması  $14,58 \pm 6,16$  IU/L olarak saptanmıştır.

Tablo 9. Hasta Grubunda Laboratuvar Verileri

	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Sapma</b>	<b>Medyan</b>	<b>Min.-maks.</b>
<b>WBC</b>	7,60	2,14	7,23	3,72-13,53
<b>Nötrofil Sayısı</b>	4,52	1,65	4,26	1,76-10,05
<b>Lenfosit Sayısı</b>	2,30	0,77	2,21	0,68-5,66
<b>Hemoglobin</b>	13,16	1,58	13,40	9,00-17,80
<b>CRP</b>	3,88	3,73	2,67	0,19-25,14
<b>Sedim</b>	23,16	12,65	22,50	3,00-63,00
<b>Na</b>	141,15	2,23	141,00	133,0-147,0
<b>K</b>	4,67	0,48	4,68	3,52-6,66
<b>Cl</b>	103,08	2,53	103,00	97,0-109,0
<b>Üre</b>	32,75	11,95	31,00	15,0-85,0
<b>Kreatin</b>	1,11	2,28	0,75	0,45-18,0
<b>AST</b>	16,75	4,59	16,00	8,0-35,0
<b>ALT</b>	14,58	6,16	15,00	1,0-38,0

Hastaların görsel analog skorları (VAS) ortalamaları başlangıçta 91,32±9,13, 15. dakikada 71,41±16,56 ortalama, 30. dakikada 51,45±23,16 ortalama, 45. dakikada 36,68±20,72 ortalama ve 60. dakikada 29,05±19,04 ortalama şeklinde görüldü. Hastaların ağrıları 0-60. dakikalar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır (p=0,000).

Tablo 10. Hasta Grubundaki VAS Skor değişimi İlişkisi

	<b>Ortalama</b>	<b>Std. Sapma</b>	<b>Medyan</b>	<b>Min.-maks.</b>	<b>p</b>
<b>VAS-0</b>	91,32	9,13	90	50-100	
<b>VAS-15</b>	71,41	16,56	70	30-100	
<b>VAS-30</b>	51,45	23,16	50	0-100	<b>0,000</b>
<b>VAS-45</b>	36,68	20,72	40	0-80	
<b>VAS-60</b>	29,05	19,04	30	0-70	

p değeri Friedman analizinden elde edilmiştir.

Genotiplerine göre laboratuvar verileri incelendiğinde en yükdek değerler; WBC \*1/\*1 genotipi 8,03±1,45, Nötrofil \*1/\*1 genotipi 4,81±1,88, Lenfosit \*1/\*3 genotipi 2,49±0,72, Hgb \*1/\*2 genotipi 14,33±1,14, CRP Multi Allel genotipi 4,99±5,23, Sedimentasyon Multi Allel genotipi 25,46±14,22, Na \*1/\*4 genotipi 142,18±2,68, K Multi Allel genotipi 4,71±0,57, Cl \*1/\*4 genotipi 103,55±1,51, ÜRE \*1/\*1 genotipi 33,70±13,09, KREA \*1/\*3 genotipi 1,71±4,07, AST \*1/\*4 genotipi 17,64±3,80, ALT \*1/\*2 genotipi 15,67±5,32 olarak hesaplanmıştır. Genotipler ile laboratuvar verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 11. Genotiplere Göre Kan Sonuçları Değişimi

	Multi Allel	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*1/*4	p
WBC	7,23±2,16	8,03±2,43	7,60±1,45	7,90±1,95	6,70±1,13	0,298
Nötrofil	4,29±1,73	4,81±1,88	4,42±0,94	4,74±1,40	3,87±0,86	0,421
Lenfosit	2,07±0,73	2,44±0,85	2,44±0,82	2,49±0,72	2,18±0,45	0,199
Hgb	12,84±1,88	13,15±1,57	14,33±1,14	13,18±1,34	13,57±0,77	0,239
CRP	4,99±5,23	3,63±2,21	3,46±1,36	2,47±2,25	3,75±4,67	0,201
Sedimentasyon	25,46±14,22	21,50±11,97	22,50±16,85	22,67±11,14	23,09±10,72	0,763
Na	141,03±1,93	141,08±2,39	141,00±2,53	140,94±2,10	142,18±2,68	0,619
K	4,71±0,57	4,61±0,42	4,57±0,35	4,71±0,48	4,50±0,37	0,418
Cl	103,00±2,43	103,08±2,43	102,33±2,50	103,22±2,90	103,55±1,51	0,915
ÜRE	32,74±13,14	33,70±13,09	33,33±5,61	31,78±9,37	30,55±6,36	0,946
KREA	0,92±0,66	1,16±2,58	0,79±0,17	1,71±4,07	0,72±0,14	0,750
AST	17,17±3,86	16,58±5,52	16,33±1,97	15,89±4,89	17,64±3,80	0,841
ALT	14,91±5,87	15,20±7,26	15,67±5,32	12,17±4,55	14,64±5,35	0,491

Fenotiplerine göre laboratuvar verileri incelendiğinde en yüksek değerler WBC normal 7,69±2,21, Nötrofil normal 4,61±1,68, Lenfosit EM 2,35±0,79, Hgb EM 13,27±1,52, CRP IM 5,84±5,79, Sedimentasyon IM 23,54±11,89, Na EM 141,21±2,32, K IM 4,79±0,61, Cl EM 103,17±2,43, ÜRE IM 33,17±12,86, KREA EM 1,14±2,55, AST IM 17,08±3,24, ALT EM 14,67±6,35 hesaplanmıştır. Fenotiplerine göre laboratuvar verilerinden sadece CRP verisi için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

Tablo 12. Genotiplere Göre Kan Sonuçları Değişimi

	EM	İM	p
WBC	7,69±2,21	7,25±1,89	0,370
Nötrofil	4,61±1,68	4,21±1,51	0,300
Lenfosit	2,35±0,79	2,12±0,67	0,186
Hgb	13,27±1,52	12,78±1,76	0,181
CRP	3,33±2,71	5,84±5,79	0,003
Sedimentasyon	23,06±12,92	23,54±11,89	0,869
Na	141,21±2,32	140,92±1,91	0,572
K	4,63±0,43	4,79±0,61	0,141
Cl	103,17±2,43	102,75±2,91	0,470
ÜRE	32,63±11,76	33,17±12,86	0,846
KREA	1,14±2,55	0,98±0,78	0,756
AST	16,65±4,91	17,08±3,24	0,685
ALT	14,67±6,35	14,25±5,55	0,767

Hasta ve kontrol gruplarında CYP2D6\*2, CYP2D6\*3, CYP2D6\*4 ve CYP2D6\*10 allellere bakıldığında; hasta grubunda CYP2D6\*2 allel frekansı 34 allel (%30,9), CYP2D6\*3 allel frekansı 31 allel (%28,2), CYP2D6\*4 allel frekansı 29 allel (%26,4). Kontrol grubunda ise CYP2D6\*2 allel frekansı 14 allel (%14,0), CYP2D6\*3 allel frekansı 25 allel (%25), CYP2D6\*4 allel frekansı 17 allel (%17) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında CYP2D6\*2 ve CYP2D6\*10 allel frekanslar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla; p=0,003; p=0,000). CYP2D6\*3 ve CYP2D6\* allel frekansı ise her iki grupta benzerdir (p=0,358, p=0,070).

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Grubunda CYP2D6 Genotip ve Allel Frekansları

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P <sup>1</sup>
		n (%)	n (%)	
<b>CYP2D6*2</b>	wt/wt	76 (%69,1)	86 (%86)	<b>0,003</b>
	wt/*2	34 (%30,9)	14 (%14)	
	*2/*2	0	0	
<b>CYP2D6*3</b>	wt/wt	79 (%71,8)	75 (%75)	0,358
	wt/*3	31 (%28,2)	25 (%25)	
	*3/*3	0	0	
<b>CYP2D6*4</b>	wt/wt	81 (%73,6)	83 (%83)	0,070
	wt/*4	29 (%26,4)	17 (%17)	
	*4/*4	0	0	
<b>CYP2D6*10</b>	wt/wt	99 (%90)	68 (%68)	<b>0,000</b>
	wt/*10	11 (%10)	32 (%32)	
	*10/*10	0	0	

P<sup>1</sup> değerleri allel frekansları analizi olup Fisher ki-kare testinden elde edilmiştir.

CYP2d6 geninde çalışmamızda baktığımız tüm alleller birlikte değerlendirilerek genotiplendirme yapıldığında hasta grubunda CYP2d6 \*1/\*1 genotip frekansı 40 (%36,4); CYP2d6 \*1/\*2 genotip frekansı 6 (%5,5); CYP2d6 \*1/\*3 genotip frekansı 18 (%16,4); CYP2d6 \*1/\*4 genotip frekansı 11 (%10) olarak saptanmıştır. Hastaların 35'inde (%31,8) birleşik (Multi Allel) heterozigote saptanmıştır. Bu hastalarda birden fazla allele genotipik heterozigotluk söz konusudur.

Kontrol grubunda CYP2D6 \*1/\*1 genotip frekansı %45 (45 hasta); CYP2D6 \*1/\*2 genotip frekansı 9 (%9); CYP2D6 \*1/\*3 genotip frekansı 3 (%3); CYP2D6 \*1/\*4 genotip frekansı 5 (%5); CYP2D6 \*1/\*10 genotip frekansı 10 (%10) olarak saptanmıştır. Hastaların 28'inde(%28) birleşik heterozigote saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında CYP2D6 enzimi genotipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,0001).

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin fenotiplerine bakıldığında; hasta grubunda 86 (%78,20) hasta normal metabolizer, 24 hasta orta metabolizer (%21,80), fenotipte bulunmuştur. Kontrol grubunda 74 hasta (%74) EM, 21 hasta (%21) IM, 5 hasta (%5) PM fenotipte bulunmuştur. Hasta grupta ve sağlıklı EM fenotip daha fazla gözlenmiştir.

Tablo 14. Hasta ve Kontrol Grubunda Genotip ve Fenotip Frekansları

		<b>Hasta Grubu n (%)</b>	<b>Kontrol Grubu n (%)</b>	<b>Tüm Populasyon n (%)</b>
<b>GENOTİPLER</b>	<b>*1/*1</b>	40 (%36,4)	45 (%45)	85 (%40,5)
	<b>Multi Allel Heterozigot</b>	35 (%31,8)	28 (%28)	63 (%30)
	<b>*1/*2</b>	6 (%5,5)	9 (%9)	15 (%7,1)
	<b>*1/*3</b>	18 (%16,4)	3 (%3)	21 (%10)
	<b>*1/*4</b>	11 (%10)	5 (%5)	16 (%7,6)
	<b>*1/*10</b>	0	10 (%10)	10 (%4,8)
<b>p Değeri</b>		<b>0,0001</b>		
<b>FENOTİPLER</b>	<b>EM</b>	86 (%78,2)	74 (%74)	160 (%76,5)
	<b>IM</b>	24 (%21,8)	21(%21)	45 (%21,4)
	<b>PM</b>	0	5 (%5)	5 (%2,4)
<b>p Değeri</b>		<b>0,060</b>		

Genotiplerine göre VAS skor değişimi incelendiğinde en yüksek skorlar başlangıç değerinden \*1/\*1 93,25±7,39 ortalama, 15. Dakikada \*1/\*2 75±13,78 ortalama, 30. Dakikada \*1/\*2 57,50±24,44 ortalama, 45. Dakikada \*1/\*2 44,17±25,77 ortalama ile hesapladık. Genotiplere göre 0. Dk, 15.dk, 30.dk, 45.dk VAS skor değişimlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,050). 60. dk. VAS skor değişimi incelendiğinde \*1/\*3 allelleri 34,44 ortalama ile yüksek VAS skoru ve \*1/\*1 20,88 ortalama ile en düşük VAS skoru olduğunu gördük ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk (p=0,008).

Tablo 15. Genotiplere Göre VAS Skor Değişimi

		ort.	s.s.	p
VAS 0.dk	Multi Allel	89,86	11,73	0,556
	*1/*1	93,25	7,39	
	*1/*2	90,00	6,32	
	*1/*3	91,11	8,32	
	*1/*4	90,00	8,06	
VAS 15.dk	Multi Allel	74,86	16,69	0,350
	*1/*1	70,75	17,27	
	*1/*2	75,00	13,78	
	*1/*3	69,72	16,76	
	*1/*4	63,64	13,62	
VAS 30.dk	Multi Allel	57,86	22,11	0,083
	*1/*1	44,63	22,40	
	*1/*2	57,50	24,44	
	*1/*3	56,11	25,53	
	*1/*4	45,00	19,62	
VAS 45.dk	Multi Allel	41,14	18,43	0,074
	*1/*1	30,25	20,78	
	*1/*2	44,17	25,77	
	*1/*3	42,78	19,34	
	*1/*4	31,82	22,61	
VAS 60.dk	Multi Allel	35,71	15,39	<b>0,008</b>
	*1/*1	20,88	17,46	
	*1/*2	31,67	17,22	
	*1/*3	34,44	22,29	
	*1/*4	27,27	21,95	

Fenotiplerine göre VAS değişimleri incelendiğinden VAS 0. Dakikada EM  $91,57 \pm 8,13$ , VAS 15. Dakikada IM  $75,83 \pm 18,40$ , VAS 30. Dakikada IM  $58,96 \pm 22,89$ , VAS 45. Dakikada EM  $42,50 \pm 19,17$ , VAS 60. Dakikada IM  $37,08 \pm 16,28$  olarak hesaplanmıştır. Fenotiplerine göre VAS değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sadece 60. Dakikada vardı ( $p=0,019$ ).

Tablo 16. Fenotiplere Göre VAS Skor Değişimi

		ort.	s.s.	p
VAS 0.dk	EM	91,57	8,13	0,587
	IM	90,42	12,24	
VAS 15.dk	EM	70,17	15,91	0,140
	IM	75,83	18,40	
VAS 30.dk	EM	49,36	22,93	0,072
	IM	58,96	22,89	
VAS 45.dk	EM	35,06	20,96	0,120
	IM	42,50	19,17	
VAS 60.dk	EM	26,80	19,23	<b>0,019</b>
	IM	37,08	16,28	

Elde edilen korelasyon analizi sonucunda VAS 0. Dk ile \*4 alleli arasında negatif yönlü ilişki bulundu ( $p=0,036$ ). VAS 15. Dk ile \*2 alleli arasında pozitif yönlü ilişki bulundu ( $p=0,043$ ). VAS 30. Dk ile \*2 alleli arasında pozitif yönlü ilişki bulundu ( $p=0,049$ ). VAS 45. Dk ile \*3 alleli arasında pozitif yönlü ilişki bulundu ( $p=0,005$ ). VAS 60. Dk ile \*3 alleli arasında pozitif yönlü ilişki bulundu ( $p=0,002$ ). VAS 60. Dk ile fenotipler arasında pozitif yönlü ilişki bulundu ( $p=0,019$ ). VAS 0\_45 değişimi ile \*3 alleli arasında negatif yönde ilişki bulundu ( $p=0,004$ ). VAS 0\_30 değişim ile \*2 ( $p=0,047$ ) ve \*3 ( $p=0,041$ ) alleli arasında negatif yönde ilişki bulundu. VAS 0\_15 değişim ile \*2 alleli arasında negatif yönde ilişki bulundu ( $p=0,025$ ). VAS 0-60. Dk değişimi ile \*3 ( $p=0,003$ ), \*4 ( $p=0,041$ ) allelleri ve fenotipler ( $p=0,023$ ) arasında negatif yönlü ilişki bulundu. VAS 15\_45 değişim ile \*3 alleli arasında negatif yönde ilişki bulundu ( $p=0,016$ ).



Tablo 17. VAS skor değişimi ile CYP2D6 Allelleri korelasyon analizi

		CYP2D6*2	CYP2D6*3	CYP2D6*4	CYP2D6*10	Genotipler	Fenotip
VAS 0.dk	r	-0,032	-0,069	<b>-,200*</b>	0,018	-0,006	-0,052
	p	0,739	0,476	<b>0,036</b>	0,849	0,952	0,587
VAS 15.dk	r	<b>,193*</b>	0,069	-0,114	0,036	-0,171	0,142
	p	<b>0,043</b>	0,474	0,237	0,710	0,073	0,140
VAS 30.dk	r	<b>,188*</b>	0,180	0,011	0,078	-0,069	0,172
	p	<b>0,049</b>	0,060	0,905	0,421	0,476	0,072
VAS 45.dk	r	0,084	<b>,267**</b>	0,076	-0,035	-0,017	0,149
	p	0,384	<b>0,005</b>	0,429	0,720	0,859	0,120
VAS 60.dk	r	0,158	<b>,287**</b>	0,128	0,033	-0,029	<b>,224*</b>
	p	0,099	<b>0,002</b>	0,182	0,734	0,761	<b>0,019</b>
VAS 0_45 değişim	r	-0,090	<b>-,27*3*</b>	-0,151	0,039	0,013	-0,158
	p	0,351	<b>0,004</b>	0,116	0,686	0,889	0,100
VAS 0_30 değişim	r	<b>-,189*</b>	<b>-,195*</b>	-0,085	-0,066	0,063	-0,182
	p	<b>0,047</b>	<b>0,041</b>	0,375	0,491	0,516	0,057
VAS 0_15 değişim	r	<b>-,214*</b>	-0,108	0,003	-0,026	0,170	-0,173
	p	<b>0,025</b>	0,260	0,972	0,787	0,075	0,071
VAS 0_60 değişim	r	-0,151	<b>-,279**</b>	<b>-,195*</b>	-0,021	0,023	<b>-,217*</b>
	p	0,115	<b>0,003</b>	<b>0,041</b>	0,829	0,811	<b>0,023</b>
VAS 15_30 değişim	r	-0,060	-0,157	-0,112	-0,063	-0,065	-0,085
	p	0,532	0,101	0,244	0,516	0,500	0,377
VAS 15_45 değişim	r	0,076	<b>-,229*</b>	-0,180	0,068	-0,129	-0,038
	p	0,428	<b>0,016</b>	0,060	0,480	0,179	0,690
VAS 30_45 değişim	r	0,177	-0,093	-0,089	0,170	-0,083	0,060
	p	0,064	0,333	0,356	0,076	0,387	0,530

Tablo 18'deki lineer regresyondaki VAS değişiminin gen varlığı ve yaşı, cinsiyet verilerine göre açıklayıcı değişkenler arasındaki doğrusal ilişki %40,7 olduğu ve VAS değişiminin meydana getirdiği değişimin %16,6'inin bağımsız değişkenler tarafından açıklandığı görüldü.

Tablo 18. Model Özeti

Model	R	R <sup>2</sup>	Düzeltilmiş R <sup>2</sup>	Tahmini standart sapma
1	,407a	0,166	0,117	20,55021

ANOVA tablosu incelendiğinde  $\alpha=0,050$  anlamlılık düzeyinde modelin anlamlı olduğu görülmektedir (F=3,407, p= 0,004).

Tablo 19. Regresyon ANOVA tablosu

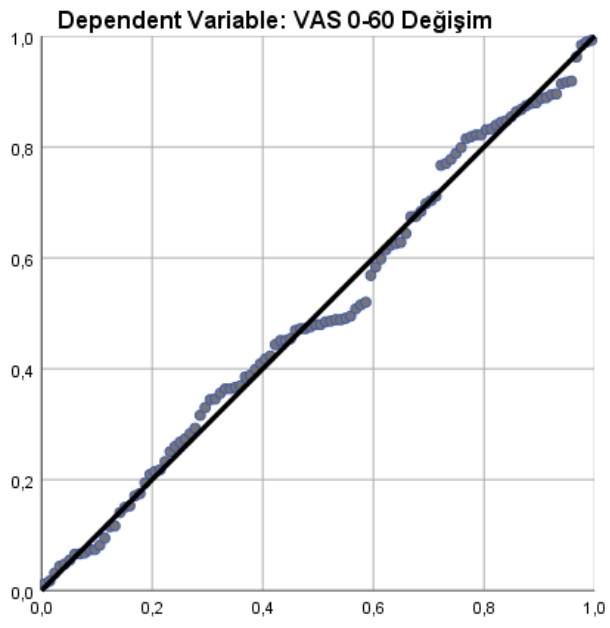
	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Regresyon	8633,789	6	1438,965	3,407	,004b
Hata	43498,030	103	422,311		
Toplam	52131,818	109			

Çalışmanın tüm değişkenleri incelendiğinde değişkenlik arasındaki anlamlılık düzeyi %40,1 iken sürekli değişkenlerden klinik farklılık kabul edilebilecek 5 değişken üzerinden çoklu lineer regresyon tekrar uygulanmıştır. Buna göre VAS skorlarının CYP2D6 geninin varlığı VAS skorunu istatistiksel olarak anlamlı şekilde değiştiren \*3 (p=0,001) ve \*4 (p=0,035) allelleridir.

Tablo 20. Regresyon Modelindeki İlişki Dağılımı

Model	Standartlaştırılmamış Katsayılar		Standartlaştırılmış Katsayılar		
	B	Standart hata	Beta	t	p
(Sabit)	127,192	21,549		5,903	0,000
CYP2D6*2	-7,516	5,106	-0,160	-1,472	0,144
CYP2D6*3	-16,056	4,489	-0,332	-3,576	0,001
CYP2D6*4	-10,120	4,723	-0,205	-2,142	0,035
CYP2D6*10	-4,432	7,998	-0,061	-0,554	0,581
Yaş	-0,249	0,237	-0,097	-1,052	0,295
Cinsiyet	-0,084	5,940	-0,001	-0,014	0,989

a. Dependent Variable: 0-60 dk arası zamana bağlı VAS değişimi



## TARTIŞMA

Oral uygulamadan sonra, tramadol hızla ve neredeyse tamamen emilir (115). Tek bir oral dozdan sonra tramadolün ortalama biyoyararlanımı yaklaşık %68'dir ve çoklu dozlardan sonra %90'ın üzerine çıkar (116, 117). İV uygulamasında tek dozda %90 biyoyarar bildirilir (115). CYP2D6, hepatik CYP enzimlerinin sadece yaklaşık %2-4'ünü oluşturmasına rağmen en çok araştırılan CYP'lerden biridir. Ancak CYP2D6, insan karaciğerinde hali hazırda kullanılan ilaçların yaklaşık %25'inin metabolizmasını katalize eder (79). Tramadol, karaciğerde O- ve N- desmetilasyon ve konjügasyon reaksiyonları ile glukuronidler ve sülfat metabolitlerini oluşturarak metabolize edilir. Sitokrom P450-2D6 deksmetitramadolün (O-) Deksmetilasyonuna aracılık eder (118-120).

Diz artroplastisi uygulanan hastalarda ağrı insidansının incelenmesi Post-op opioid uygulamasının hasta üzerine etkisini incelediğimiz bu çalışmada CYP2D6 enziminin taşıyıcılar üzerinde metabolik etkisini ve VAS skoruna etkisini araştırmayı amaçladık.

Diz osteartiti bulunan hastalarla cinsiyeti değerlendiren bir çalışmada 3100 kadın ve 2179 erkek incelenmiştir. Kadınların eklem sertliği puanı %11 daha düşük olduğu bildirilmiştir (121). Bir başka çalışmada 214 erkek ve 1040 kadın 2 yıllık tek merkezde TKA ameliyatı sonuçlarını karşılaştırmıştır (122). Çalışmada tramadol ve benzeri opioidler post-op ağrı kontrolünde kullanılmış. Çalışmaya aldıkları hastaların yaş ortalaması erkeklerde 67,9 ve kadınlarda 67,3 ile geriatric popülasyonda oldukları bildirilmiştir (122). Bizim çalışmamızda hasta grubunda diz osteartiti şikayeti ile protez yapılmış hastaların %86,4'ü kadındı. Kadınların daha fazla diz osteartiti şikayeti ile sağlık merkezlerine başvurduğunu literatür taramasında gördük ve bizim çalışmamızda da kadınların fazla olması literatürle paralellik gösterdi.

Altmış yaş üstü hastalarda uygulanması önerilen TDA son yıllarda 60 yaş altı hastalarda da primer total diz protezi uygulanması hızla artmaktadır (123). Sağlıklı erişkinler ile TDA uygulanan hastaların karşılaştırmasını yapan Fernandes ve ark. (2018) kontrol grubuna yaş ortalaması 70,43 olan sağlıklı 44 yetişkin ile yaş ortalaması 70,18 olan, TDA uygulanan 28 hastayı çalışmalarına dâhil etmişlerdir (124). Matsumo

ve ark. (2012) yaş ortalamaları 75,7 olan 32 bilateral TDA uygulanan hasta ile 38 unilateral TDA uygulanan toplam 70 hastanın dâhil edildiği çalışmada cerrahi sonrası düşen hastalar ile düşmeyen hastaların VAS skorlarını karşılaştırmış. Her iki grupta da iyileşmeler tespit edilmiş olmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmamıştır (125). Ekinci ve ark. (2014) yaş ortalaması 64 olan TDA uygulanan 48 hasta ile yaş ortalaması 64,4 olan TDA uygulanan 53 hastanın dâhil edildiği çalışmalarında, ağrı skorlarında cerrahi sonrası kontrollerinde, cerrahi öncesine göre anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir.

Grupların iyileşme düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (126). Bunun sonucu olarak revizyon olguları da artmakta, 2030 yılında, revizyon sayısının tüm TDP uygulamalarının %14,5'ine ulaşacağı öngörülmektedir (127). 50-85 yaş aralığındaki hastalarda TDA sonrası ağrı yönetimini inceleyen bir çalışmada ortalama 65 yaş hastaların bulunduğu ve ağrı kontrolünde 60 dakika sonunda VAS skorlamalarının 40 birim ve altına ineceği bildirilmiştir (128). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 67,19 ile geratrik hasta popülasyonunda kabul edilmektedir. Bu yaş oranının diz artroplastisi için uygun yaş aralığında olduğu ve literatürle paralellik gösterdiğini düşünüyoruz. Sağlıklı hastaların bulunduğu ve CYP2D6 genomunun popülasyondaki etkisinin incelemesinde sağlıklı hastaların yaş ortalaması 57,05 ve hastalara göre oldukça düşüktü. Buna karşın incelediğimiz CYP2D6 genomunun hasta genetiğinde sabit olduğu ve yaşla birlikte değişen bir enzim olmadığı için yaş ile gruplar arası farklılığı istatistiğe dahil etmedik.

Ameliyat sonrası ağrı ve fonksiyonel skorlardaki güvenilir iyileşme göz önüne alındığında, total diz artroplastisi modern tıpta mevcut olan en değerli prosedürler arasındadır (129). Diz osteoartritinin tedavisi birçok çalışmanın konusu olmuştur ve güncel öneriler arasında non-steroidal anti inflamatuvarlar ve tramadol yer almaktadır (130). Tramadol genellikle "opioid benzeri" olarak kabul edilirken, önceki çalışmalar opioidlerin ameliyat sonrası sonuçlar üzerindeki etkisini tanımlarken ayırım gözetmeksizin diğer opioidlerle birlikte dahil etmiştir (131-133). TDA sonrası tramadol etkinliğinin maksimum verimliliğe ulaşmasının 180 dakika olduğu düşünülmektedir (133). Buna karşın bazı raporlarda bu skorun 60 dakikaya kadar gerilediği ve hastanın VAS skorunun sıfıra indiği bildirilmiştir (134, 135). 60 dakika

sonunda tramadol etkinliği inceleyen bir çalışmada VAS skoru ortalama 70 birim gerilemiştir (135). Geriatrik hastalarda tramadol idamesinin VAS skoruna etkisini incelediğimiz çalışmamızda post-op 60. dakikaya kadar gözlem yaptık. Post-op 0 dakikada hastanın VAS skorunu derecelendirmesi istendiğinde VAS skoru 91,32 ortalamayken 30. Dakika sonunda VAS ortalaması 50,55 ve 60. dakikada 25,86 birime dūřtı. Diz protezi kemik ve eklemlerde ciddi oranda ağrıya sebep olduğu için post-op güçlü analjeziklerin kullanımı kliniğimizde hasta konforu açısından tercih edilmektedir. Bunun yanında 60. dakikada hastaların VAS skorunun 65,45 birim dūřmesi ve hastanın dayanılabilecek ağrı eşiğinde bulunması literatürdeki çalışmalarla paralellik göstermektedir. Bunun yanında 30. dakikada VAS skoru 0 ve 100 olan hastaların varlığı tramadolün hastalar üzerindeki etkisinin değişkenliğini sorgulatmaktadır. Bu alışmada CYP2D6 genomunun halotiplerinin tramadol etkinliğine etkisini incelememizdeki amaçlardan birisi bu farktı.

Kanama, enfeksiyon ve pulmoner tromboemboli total diz artroplastisinin major komplikasyonlarıdır (136). Kanama; hemodinamik instabiliteye, devamında ortaya çıkan transfüzyon sonucunda enfeksiyona ve rehabilitasyon sürecindeki gecikmeye sekonder uzun vade de fonksiyonel sonuçlarda dūřmeye neden olmaktadır (136). Bu sebeple total diz artroplastisi sonrası kanamanın azaltılması önem taşımaktadır. Yetiřkin bir bireyde HGB düzeyinin 12,5 (kadınlarda) stnde olması önerilmektedir (137). TDA sonrası HGB (mg/dl) azalmasının incelendiği bir çalışmada pre-op HGB 13,1-13,6 aralığındayken post-op drenaj eşiğinde 1,6-2,5 g/dl dūř bildirilmiştir (138). Bizim alışmamızda HGB düzeyi 13,16 g/dl ile literatürle benzer aralıktaydı.

Sedimentasyon protez enfeksiyonlarının tanısında tek başına kullanılamamaktadır. Yaştan etkilenmekte, enfeksiyon yanında inflamasyon olan olgularda da yükselmektedir. Shashi ve ark 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada teşhis olasılık oranı, sedim, CRP, WBC ve Lökosit karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda ESR 21mm/h değeri almıştır ve çalışmada normal değerlerin altında olduğu bildirilmiştir (139). Çalışmamızda serum CRP ve serum ESR literatürle benzer şekilde normal değer aralığında çıkmıştır (140).

Bradford'un CYP2D6 allellerinin etnik kökenler arasındaki dağılımlarını incelediği çalışmaya göre; Kafkas ırkında %71 oranında normal fonksiyonel allellerin

var olduğu belirtildi. Polimorfik genlerin %26'sını fonksiyonel olmayan alleller oluşturuyordu ve en sık görülen fonksiyonel olmayan allel ise \*4 alleli (%20) olarak belirtildi. Kafkas ırkında \*3 allelinin görülme oranı ise %1-2'ydi. Asyalılarda ortalama %41 oranında azalmış fonksiyona sahip allellerin olduğu bildirildi. En sık görülen allel ise \*10 olarak açıklandı. Afrika ve Afro-Amerikanlar'da ise %50 oranında normal fonksiyonel alleller gözlemlendi. Afro-Amerikanlar'da azalmış fonksiyonlu allellerin oranı %35'idi ve en sık görülen allel \*17 idi. Siyahilerde ise fonksiyonel olmayan ve azalmış fonksiyona sahip olan allellerin oranı %50 olarak belirtildi (141).

Türkiye'de Aynacıoğlu ve ark. tarafından 404 katılımcı ile yapılan araştırmaya göre ise; Türk toplumunda \*2 allelinin görülme oranı %35,3, \*3 allelinin görülme oranı %0, \*4 allelinin görülme oranı %11,3 ve \*10 allelinin görülme oranı ise %6,06 olarak açıklandı (142). Aydın ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmaya göre \*3 allelinin frekansı %2,5, \*4 allelinin frekansı ise %15,4 olarak saptandı (143). Köşeler ve arkadaşlarının Türk toplumundaki \*4 allelinin frekansı üzerine yaptığı çalışmada ise Bursa yöresinde yaşayan popülasyonda \*4 allelinin frekansı %21 olarak açıklandı ve bu oranın daha önce Gaziantep bölgesinde ve İstanbul bölgesinde yapılan çalışmalardan daha yüksek olduğu belirtildi (sırasıyla %11 ve %15) (144). Serin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise \*3 allelinin frekansı %1, \*4 allelinin frekansı %10, \*10 allelinin frekansı ise %14,5 olarak bildirildi. Bu çalışmada da homozigot mutant \*4 allelinin oranı %4 olarak belirtildi (145).

Tramadolün majör aktif metabolitinin aktivasyon metabolizması ağırlıklı olarak CYP2D6 aracılığıyla gerçekleşir (146, 147). Bu nedenle CYP2D6, tramadol farmakokinetiğinde önemli bir rol oynar (118). CYP2D6 genotipinin tramadol ve metabolitlerinin plazma seviyeleri ve ayrıca tramadol etkinliği ve advers ilaç reaksiyonları (bulantı, kusma, terleme, kaşıntı, kabızlık, baş ağrısı) üzerindeki etkisi bildirilmiştir (7, 146, 148). Tramadol etkinliğinin CYP2D6 genetik polimorfizmi ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada; \*10/\*10 allel taşıyıcılarında VAS skoru, \*1/\*1 veya \*1/\*10 taşıyıcılarına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken; \*1/\*1 ve \*1/\*10 taşıyıcıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada her üç grup arasında yan etki profili açısından belirgin fark saptanmamıştır (6).

Genotipleme tipik olarak ilgili genlere ve olası varyasyonlara bakarak polimeraz zincir reaksiyonu ile gerçekleştirilir. Kafkasyalılarda en yaygın işlevsel olmayan aleller olan CYP2D6\*3 ve \*4 alelleri ile olası zayıf metabolizörleri (IM) sadece 60 dakikada belirlemek için bir test geliştirildi ve genotiplemeyi gelecekteki kullanım için daha erişilebilir hale getirdi (149).

Tramadol ile ilgili yapılan başka bir çalışmada da \*2/\*10 taşıyıcılarında ilaç yarı ömrü \*1/\*1 taşıyıcılarına göre %49,3 daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, tramadol etkinliği \*2/\*10 ve \*10/\*10 taşıyıcılarında \*1/\*1 taşıyıcılarına göre azalmıştır. Aynı çalışmada \*1/\*1 ve \*2/\*2 taşıyıcılarında tramadolun farmakokinetik özellikleri açısından anlamlı fark saptanmamış olup CYP2D6\*2 allelinin tramadolun farmakokinetiğini etkilemediği belirtilmiştir (150).

Stamer ve ark. Post-op CYP2D6 enzimi ile tramadol etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada \*1/\*1 taşıyıcılarını %36,36 oranında bulurken \*1/\*4 (%21,92) ve \*1/\*41 (%12,3) allelleri de belirgin sayıda taşıyıcılarda bulunduğunu bildirmiştir (118). Ballester ve ark. son yıllarda yaptığı bir çalışmada \*1/\*10 taşıyıcılarında tramadolün VAS skoruna etkisinin anlamlı şekilde farklılık gösterdiği ve siğer aleller üzerindeki etkisinin belirgin olmadığını ve istatistiksel anlamlılığın olmadığını bildirmiştir (151). Çin’de yapılan kapsamlı bir çalışmada CYP2D6 fenotipinin \*10 allel frekansını ve post-op tramadole etkisini incelemiş ve varyansların içinde \*3 ve \*4 allellerinin etkisine göre \*10 halotipinde PM sınıfında olduğunu kabul etmiştir (152). Çalışmamızda CYP2D6 genotipindeki alellerde homozigot \*2/\*2, \*3/\*3, \*4/\*4 veya \*10/\*10 halotiplerine rastlamadık.

\*2 alleli, normal fonksiyonlu aleller arasında yer alan bir alleldir. Çalışmalarda \*1/\*1 ile karşılaştırıldığında bazı ilaçların metabolizmalarının yavaşladığı gözlenirse de \*3 veya \*4 gibi fonksiyonel olmayan veya \*10 gibi azalmış fonksiyonlu aleller ile karşılaştırıldığında \*1/\*1 genotipine yakın özellik gösterir. Su ve ark. tarafından 2016 yılında yayımlanan başka bir çalışmada ise propafenon metabolizmasının CYP2D6\*2 varyantının olduğu bireylerde CYP2D6\*1 alleline göre %51,37’ye düştüğü belirtilmiştir (153).



Son yıllarda yapılan bir çalışmada CYP2D6 fenotiplerinin diplotiplere göre sınıflandırılmasında \*1/\*1, \*1/\*2, etkinlik değerlendirmesinde benzer karakteristik özellikte değerlendirilmiştir. \*4 ve \*10 allelleri ise ara metabolize edici hızlı veya yavaş genotipler (IM/EM) olarak sınıflandırılmıştır. Zayıf metabolizer (PM) genotipleri ise \*3/\*4, \*4/\*4 ve 5\*/5\* taşıyılarında olduğu bildirilmiştir. Multiallel varlığında \*3 ve \*4 allellerinin varlığında ise 2. allellerin \*10 ile eşleşmesi sonucunda UM olarak kabul edildiği bildirilmektedir (154).

Magarbec ve ark. 2021 yılında CYP2D6 (66 makale) dahil enzimlerin verilen ilaçlarla ilişkisini araştırdığı bir makalede Heterozigot \*4/\*4, \*4/5\*, \*4/6\*, 5\*/5\* ve 6\*/6/ genomlarının tramadol karşısında PM ve \*2/\*10 allellerinin IM olduğunu buna karşın \*1/\*3,\*4,6\*,\*10 allellerinin EM veya NM şeklinde değerlendirilebileceğini bildirmiştir. CYP2D6 ile CYP2C9 genomlarının tramadol ile etkileşimlerini inceleyen bir başka çalışmada CYP2D6 geninde \*3 ve \*4 allellerinin heterozigot ve vahşi tip olanlarında daha düşük Tramadol dozunun idamesi bulunurken homozigot \*3 ve \*4 allellerde daha yüksek tramadol dozuna ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (155). Çalışmada genotiplenen 10 kişiden sekizinde farklılaşmış halotipi olan CYP2D6 alleli (PM veya IM) vardı ve bir CYP2D6 inhibitörü olduğu bilinen ek bir ilaç kullanıyordu (155).

Sitokrom P450 enzimlerinde 2D ailesinin 6. Polipeptitlerinde ilaç reaksiyonlarında kardiyotoksisite ve nörotoksisite oluşturduğu bilinmektedir. Tramadolün aktivasyonunda görev yapan aleller \*1, \*2, \*3, \*4, 5\*, 6\*, \*10 olduğu yapılan çalışmalarda araştırma konusu olmuştur (79, 109, 118, 155). Buna karşın CYP2D6 enzimleri farklı ilaçlarda farklı alellerin aktivayonda görev aldığı ve ilaca göre karakteristik özelliklerinin değiştiği gözlemlenmektedir (5, 79, 156). CYP2D6 haplotiplerinin kombinasyonu (diplotip olarak bilinir), ilaç metabolizma hızına bağlı olarak farklı fenotipik alt grupları oluşturur. Bu dört farklı fenotipik alt grup şunlardır: zayıf metabolize edenler (PM; Poor Metabolizer), ara metabolize edenler (IM; intermediate metabolizer), normal metabolize edenler (NM) veya ultra hızlı metabolize edenler (UM). Bir aktivite puanı (AS) sistemi kullanan güncellenmiş bir yöntem, bireyleri bu dört fenotipik alt gruptan birine sınıflandırmak için kullanılmıştır(157). Birçok yayında bunlara ek olarak hızlı metabolizer (EM; extensive metabolizer) sınıflamada kullanılmıştır (5, 120).

Jensen ve ark. postoperatif ağrı tedavisindeki etkileri saptamak için görsel VAS ölçümünün ağrı derecelendirmesinde etkin ve yeterli bir skala olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla bu çalışmada kullanılan VAS, ağrı yoğunluğunun ve tramadolün analjezik etkinliğinin değerlendirilmesi için geçerli bir puan olarak kabul edilebilir (158, 159). Tramadol etkinliğini post-op ağrı skoru olan VAS ile değerlendiren ve CYP2D6 genomları ile etkisini karşılaştıran çalışmalarda Çin, (6),

Avrupa (160), Amerika (5) ve Hint (161) popülasyonunda çeşitli varyasyonların varlığı ve çeşitli genomların baskınlığı görülmüştür. Dong ve ark. çalışmalarında \*10 alelini %52,6 oranında taşıyıcılarda bulunduğunu bildirmiştir (6). Enggaard ve ark. Vakşi tip \*1/\*1 alellerinin yoğunluğunu ve heretozigot \*3 ve \*4 alellerinin varlığının taşıyıcılarda daha yaygın olduğunu bildirmiştir (160). Ağrı skoruna etkisi karşılaştırıldığında ise CYP2D6 varyansları için iki fenotipte (+)- ve (-)-tramadol ve (+)- ve (-)-M1 konsantrasyonlarından \*10 UM, \*3 UM ve \*4 ile 5\* PM tetikleyicisi halotipler olarak bildirilmektedir (88, 160, 161).

Genotipler incelendiğinde incelediğimiz \*2,\*3,\*4,\*10 genomlarında eşleştirmede iki farklı görüş bulunmaktadır. Bunlara göre Compound Heterozigot (birleşik heterozigot) taşıyıcılarında 2 farklı poliformizm taşıyan alellerin birleştirilerek tek farklı genom gibi kabul edilebileceğini düşünen çalışmalarda \*1/\*3 ile \*1/\*4 poliformizmlerini taşıyan hastanın CYP2D6 genomunda birleşik heterozigot gösteriminin \*3/\*4 şeklinde yapılabileceğini savunmaktadır (118). Bu çalışmaya göre \*3/\*4 EM ve \*2/\*10 IM ve \*3/\*4 UM şeklinde fenotiplendirilmiştir. Bizim çalışmamızda homozigot poliformizmler bulunmasa da ek olarak birleşik heterozigotlarda ek olarak bu varyansları çalıştık.

Literatürde CYP2D6 enziminin farklı ilaçlara göre tepkisi daha farklıdır. Diltiazem etkinliğinde \*2, \*4, \*10 genotipine sahip hastalarda hız kırıcı etki azaldığı bildirilmiştir (162). Metoprolol ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada \*10 ve \*4 allelinin bulunması yavaş metabolizer olarak değerlendirilirken metoklopramid için \*10 Ultra hızlı metabolizer olarak değerlendirilmektedir (163, 164). Ayrıca tramadol etkinliğinde bile genomların farklı değerlendirildiği yayınlara rastladık. Fenotiplere göre yapılan araştırmalarda PM grubuna \*3, \*4, 5\* ve 6\* halotiplerinin birbirleri ile eşleştirmeleri dahil edilirken HZ/IM (HZ/IM, heterozigot bireysel/ara metabolize

edici) grubuna \*1/\*1-3-\*4 dahil edildi. Çalışmada Post-op dönem ağrı skalalarında EM ile PM arasında ağrı skorunu 180. Dakikada 20 ve altına düşürmek için yüklenen tramadol dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bildirmiştir (118). Yinede çalışmalarında küçük/orta/büyük ameliyat travmaları şeklinde değerlendirilen çalışmada hastalara yapılan işlemler arasında farklı ağrı skoru bildiren hastaların varlığı rapor edilerek çalışmalarında kısıtlılık olarak bildirilmiştir (118).

Pedersen ve ark. CYP2D6 genomunda PM (\* 4/\*4, \*4/\*6) ile EM (\*1/\*1) arasındaki tramadol dozlarındaki enantioselektif farmakokinetiği incelemiştir. Post-op dönem 50mg, 100mg ve 150 mg tek oral tramadol hidroklorür uyguladıkları hastalarda 48 saat boyunca ağrı skorlaması almışlardır. Her üç dozda da antiod ölçümlerinde ve M1 (O- desmetiltramadol) ölçümlerinde farklılık olduğu bildirilmiştir (165). Çinde yapılan benzer bir çalışmada \*10 halotipi taşıyan genomlar \*1/\*1 hemozigot alelleri taşıyanlara göre önemli ölçüde daha fazla tramadole ihtiyaç duyulmuştur (152). NM grubunda \*1/\*1, \*1/\*2, \*1/\*10, \*2/\*10 genomlarının bulunduğu IM grubunda \*10/\*10 bulunan ve PM grubunda \*4/\*4 ile \*3/\*10 genomlarını sınıflandıran bir çalışmada IM ile PM grupları arasında istatistiksel fark olduğunu ve tramadol eğiliminin kanser hastalarındaki kronik ağrıda hemozigot \*4, 5\*, 1\*4 alellerinde daha dikkatli kullanılması gerektiğini bildirmiştir (166).

Çinde yapılan başka bir çalışmada \*10/\*10 alelli PM olarak değerlendirilirken \*1/\*10 genomu IM ve \*1/\*1 genomu EM şeklinde değerlendirilmiştir (6). Çalışmamızdaki CYP2D6 alellerinde VAS skoru incelendiğinde 0. Dakika tramadol indüksiyonunda tüm alellerde venzer sonuçlar varken istatistiksel olarak anlamlı olmasada \*1/\*1 alelleri 30, dakikada (VAS:44,63) ve 45, dakikada (30,25) diğer gruplardan gözle görünür biçimde daha azdı. Benzer şekilde \*1/\*4 taşıyıcısı hastalarda 30. Ve 45. Dakikalarda ortalama VAS skorlarına göre daha az ağrı hissettiğini bildirdi. \*10 taşıyıcıları dahil 2 ve 3 farklı halotip taşıyıcısı hastalarda ortalama skora göre daha fazla ağrı çektiğini gördük. 60. Dakikada ise VAS skorları daha belirgindi ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde \*1/\*1 genomlarını taşıyanlar en az ağrı hisseden hastalara göre \*1/\*3 taşıyıcıları ile birleşik alel taşıyıcıları daha fazla ağrı hissetti (p=0,008). IM olarak değerlendirilen genomlardan \*1/\*4 ve \*1/\*3 genomları ile sonuçlarımız benzer şekilde ağrı skorlarında \*1/\*1 genomuna göre daha yüksek olması

ve multi alellerin varlığında \*10 alellinin PM ile eşleştirilmesi ile VAS skorunun tramadole bağılı düşüşü daha azdı. Çalışmamızın bu sonuçları literatürle kısmen benzerlik taşımaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların yaygın olarak kabul edilen CYP2D6 alellerinin hasta grubunda bulunmasından ve heterozigot (\*3/3/, \*4/\*4, \*10/\*10) genomlarının taşıyıcılarının bulunmamasından dolayı tramadol idamesindeki rolü sınırlı şekilde değerlendirildi. Çalışmamızda TDA sonrası tramadol uygulanan tüm hastalarda 60. dakikada ağrı eşiğı olarak kabul edilen VAS 50 altına inmesine rağmen EM grubunda daha az ağrı hissi olduğunu gördük.

## SONUÇ

Kadınların daha fazla diz osteartiti şikayeti ile sağlık merkezlerine başvurduğunu literatür taramasında gördük ve bizim çalışmamızda da kadınların fazla olması literatürle paralellik gösterdi.

Sağlıklı hastaların bulunduğu ve CYP2D6 genomunun popülasyondaki etkisinin incelemesinde sağlıklı hastaların yaş ortalaması 57,05 ve hastalara göre oldukça düşüktü. Buna karşın incelediğimiz CYP2D6 genomunun hasta genetiğinde sabit olduğu ve yaşla birlikte değişen bir enzim olmadığı için yaş ile gruplar arası farklılığı istatistiğe dahil etmedik.

Çalışmamızdaki hastaların yaygın olarak kabul edilen CYP2D6 alellerinin hasta grubunda bulunmasından ve heterozigot (\*3/3/, \*4/\*4, \*10/\*10) genomlarının taşıyıcılarının bulunmamasından dolayı tramadol idamesindeki rolü sınırlı şekilde değerlendirildi. Çalışmamızda TDA sonrası tramadol uygulanan tüm hastalarda 60. dakikada ağrı eşiği olarak kabul edilen VAS 50 altına inmesine rağmen EM grubunda daha az ağrı hissi olduğunu gördük.

## KAYNAKÇA

1. Keskinbora, K., Aydinli, I. Atipik opioid analjezik. Tramadol. *Agri*, 2006;18:5-19.
2. Raffa RB, Friderichs E. Profile of Tramadol and Tramadol Analogues. Pain: CRC Press; 2003. p. 752-63.
3. Raffa, R. B., Shank, R. P., Vaught, J. L. Etoperidone, trazodone and MCPP: in vitro and in vivo identification of serotonin 5-HT 1A (antagonistic) activity. *Psychopharmacology*, 1992;108(3):320-6.
4. Bamigbade, T. A., Langford, R. M. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*, 1998;5:155-82.
5. Slanar, O., Dupal, P., Matouskova, O., Vondrackova, H., Pafko, P., Perlik, F. Tramadol efficacy in patients with postoperative pain in relation to CYP2D6 and MDR1 polymorphisms. *Bratislavské Lekárske Listy*, 2012;113(3):152-5.
6. Dong, H., Lu, S. J., Zhang, R., Liu, D. D., Zhang, Y. Z., Song, C. Y. Effect of the CYP2D6 gene polymorphism on postoperative analgesia of tramadol in Han nationality nephrectomy patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2015;71(6):681-6.
7. Halling, J., Weihe, P., Brosen, K. CYP2D6 polymorphism in relation to tramadol metabolism: A study of faroese patients. *Therapeutic drug monitoring*, 2008; 30(3):271-5.
8. Saladin KS, McFarland RK. Human anatomy: McGraw-Hill New York; 2008.
9. Hamilton, N., Luttgens, K. The lower extremity: The knee, ankle and foot. Kinesiology. *Scientific Basis Of Human Motion*, 2002;10:182-92.
10. Moses KP. Atlas of Clinical Gross Anatomy (Clinical Gross Anatomy): Elsevier Health Sciences; 2013.
11. Magee D. Orthopaedic physical assessment WB Saunders. Philadelphia; 2002.
12. Ege R. Diz Anatomisi. Ege R. Diz Sorunları. Ankara: Bizim Büro Basımevi, 1998:27-54.
13. Azar FM, Canale ST, Beaty JH. Campbell's Operative Orthopaedics, E-Book: Elsevier Health Sciences; 2020.
14. Örs, Ç., Sarpel, Y. Menisküs yırtıklarında güncel onarım endikasyonları. *TOTBİD Dergisi*, 2018;17:141-9.

15. Miller RH. Knee Injuries. Anatomy. Campbell's Operative Orthopaedics. St. Louis, Mosby-Year Book. Inc; 2003.
16. Putz R, Pabst R. Sobotta insan anatomisi atlası 2. cilt. 1994:2-25.
17. Canale ST, Beaty JH. Campbell's Operative Orthopaedics E-Book: Expert Consult Premium Edition-Enhanced Online Features: Elsevier Health Sciences; 2012.
18. Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü. Hareket sistemi hastalıkları: Nobel Tıp Kitabevleri; 1997.
19. Kandel M, Kapandji I. The Physiology of the Joints: Lower Limb. 1988;2.
20. ŞAHİN, N. (2018). Kas İskelet Sistemi Hastalıkları ve Düşme. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*, 2018; 1(4):153-5.
21. Hassebrock, J. D., Gulbrandsen, M. T., Asprey, W. L., Makovicka, J. L., & Chhabra, A. (2020). Knee ligament anatomy and biomechanics. *Sports Medicine And Arthroscopy Review*, 2020;28(3):80-6.
22. Tekeoğlu, İ. İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar ve Mikrobiyota. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 2017;1:109-14.
23. Messner, K., Gao, J. The menisci of the knee joint. Anatomical and functional characteristics, and a rationale for clinical treatment. *The Journal of Anatomy*, 1998;193(2):161-78.
24. Villegas, D. F., Hansen, T. A., Liu, D. F., & Haut Donahue, T. L. A quantitative study of the microstructure and biochemistry of the medial meniscal horn attachments. *Annals of Biomedical Engineering*, 2008;36(1):123-31.
25. Vaienti, E., Scita, G., Ceccarelli, F., Pogliacomì, F. Understanding the human knee and its relationship to total knee replacement. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 2017;88(Suppl 2):6.
26. Duthon, V. B., Barea, C., Abrassart, S., Fasel, J. H., Fritschy, D., & Ménétrey, J. Anatomy of the anterior cruciate ligament. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 2006;14(3):204-13.
27. Amis, A. A., Gupte, C. M., Bull, A. M. J., Edwards, A. Anatomy of the posterior cruciate ligament and the meniscofemoral ligaments. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 2006;14(3):257-63.

28. Logterman, S. L., Wydra, F. B., Frank, R. M. Posterior cruciate ligament: anatomy and biomechanics. *Current Reviews In Musculoskeletal Medicine*, 2018;11(3):510-4.
29. Guyton, J. L. Arthroplasty of ankle and knee. *Campbell's Operative Orthopaedics*, 1998;1:235-42.
30. Insall J, Scott WJL, Philadelphia. *Surgery of the Knee*.(3rd Edn) C. 2001.
31. Athwal, K. K., Hunt, N. C., Davies, A. J., Deehan, D. J., Amis, A. A. Clinical biomechanics of instability related to total knee arthroplasty. *Clinical Biomechanics*, 2014;29(2):119-28.
32. Antony, B., Jones, G., Jin, X., Ding, C. Do early life factors affect the development of knee osteoarthritis in later life: A narrative review. *Arthritis Research & Therapy*, 2016;18(1):1-8.
33. Johnson AW, Myrer JW, Hunter I, Feland JB, Hopkins JT, Draper DO, et al. Whole-body vibration strengthening compared to traditional strengthening during physical therapy in individuals with total knee arthroplasty. 2010;26(4):215-25.
34. Kulkarni. *Textbook of orthopaedics and trauma*: Jaypee Brothers Publishers; 2009.
35. Parker D. *Management of knee osteoarthritis in the younger, active patient: An evidence-based practical guide for clinicians*: Springer; 2016.
36. Giangarra CE, Manske RC. *Clinical Orthopaedic Rehabilitation: A Team Approach E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
37. Lohmann, C. H., Hameister, R., Singh, G. Allergies in orthopaedic and trauma surgery. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 2017;103(1):S75-S81.
38. Block, J. A., Cherny, D. Management of knee osteoarthritis: what internists need to know. *Medical Clinics*, 2021; 105(2):367-85.
39. Yousefi Azarfam AA. Diz osteoartriti olan hastalarda sanal gerçeklik uygulaması ve kinezyolojik bantlamanın propriosepsiyon üzerinde etkinliği ve kıyaslaması. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi* 2013.
40. Chen Q. *Osteoarthritis: Diagnosis, Treatment and Surgery: BoD–Books on Demand*; 2012.



41. Felson, D. T., Lawrence, R. C., Dieppe, P. A., Hirsch, R., Helmick, C. G., Jordan, J. M., ... & Fries, J. F. Osteoarthritis: New insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Annals Of Internal Medicine*, 2000;133(8):635-46.
42. Lawrence, R. C., Felson, D. T., Helmick, C. G., Arnold, L. M., Choi, H., Deyo, R. A., ... & National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis & Rheumatism*, 2008;58(1):26-35.
43. Srikanth, V. K., Fryer, J. L., Zhai, G., Winzenberg, T. M., Hosmer, D., & Jones, G. (2005). A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis And Cartilage*, 2005;13(9):769-81.
44. Wluka, A. E., Cicuttini, F. M., Spector, T. D. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas*, 2000;35(3):183-99.
45. Bilge, A., Ulusoy, R. G., Üstebay, S., Öztürk, Ö. Osteoartrit. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 2018;8(1):133-42.
46. Hurley, M. V., Scott, D. L., Rees, J., Newham, D. J. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Annals Of The Rheumatic Diseases*, 1997;56(11):641-8.
47. Doral, M., Dönmez, G., Atay, Ö., Bozkurt, M., Leblebicioğlu, A., Üzümcügil, A., Aydoğ, S. Dejeneratif eklem hastalıkları. *TOTBİD Dergisi*, 2007;6: 56-65.
48. Ringdahl, E. N., Pandit, S. Treatment of knee osteoarthritis. *American Family Physician*, 2011;83(11):1287-92.
49. Dervin, G. F., Stiell, I. G., Rody, K., Grabowski, J. Effect of arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee on health-related quality of life. *JBJS*, 2003;85(1):10-9.
50. Watanabe, S., Sato, T., Omori, G., Koga, Y., Endo, N. Change in tibiofemoral rotational alignment during total knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Science*, 2014;19(4):571-8.
51. Matsui, Y., Kadoya, Y., Uehara, K., Kobayashi, A., & Takaoka, K. (2005). Rotational deformity in varus osteoarthritis of the knee: analysis with computed tomography. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 433:147-51.

52. Khan, M. S., Seon, J. K., Song, E. K. Rotational profile of lower limb and axis for tibial component alignment in varus osteoarthritic knees. *The Journal Of Arthroplasty*, 2012;27(5):797-802.
53. Zhai, H., Geng, H., Bai, B., Wang, Y. Differences in 1-year outcome after primary total hip and knee arthroplasty. *Der Orthopäde*. 2019;48(2):136-43.
54. Blakeney, W., Clément, J., Desmeules, F., Hagemester, N., Rivière, C., Vendittoli, P. A. Kinematic alignment in total knee arthroplasty better reproduces normal gait than mechanical alignment. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 2019;27(5):1410-7.
55. Bahraminasab, M., Farahmand, F. State of the art review on design and manufacture of hybrid biomedical materials: hip and knee prostheses. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: *Journal of Engineering in Medicine*, 2017;231(9):785-813.
56. Freeman, M. A. R., Swanson, S. A. V., Todd, R. C. Total replacement of the knee using the Freeman-Swanson knee prosthesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 1973;94:153-70.
57. Schmitt, J., Lange, T., Günther, K. P., Kopkow, C., Rataj, E., & Apfelbacher, C. (2017). Indikationskriterien für den endoprothetischen Gelenkersatz bei Gonarthrose—eine multiperspektivische Konsensstudie. *Z Orthop Unfall*, 2017; 155(5):539-48.
58. Kamdar MM. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2010.
59. Campbell JN, editor APS 1995 Presidential address. Pain Forum; 1996: Churchill Livingstone.
60. Carr DB, Jacox AK. Acute pain management: Operative or medical procedures and trauma clinical practice guideline: DIANE Publishing; 1997.
61. Loeser JD. Bonica's management of pain: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2001.
62. Jensen, M. P., Turner, L. R., Turner, J. A., Romano, J. M. The use of multiple-item scales for pain intensity measurement in chronic pain patients. *Pain*, 1996;67(1):35-40.

63. Lee, B., Schug, S. A., Joshi, G. P., Kehlet, H., Beloeil, H., Bonnet, F., ... & van der Velde, M. Procedure-specific pain management (PROSPECT)—an update. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2018;32(2):101-11.
64. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A clinical practice guideline from the American pain society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council. *The Journal Of Pain*, 2016;17(2):131-57.
65. Eroğlu F, Özmen S, Noyaner A, Aydın C. Yoğun Bakımda Hasta Sağlık Bakım Kalitesini Geliştirebilir miyiz? *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2001;8(3).
66. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surgical Clinics*, 2015;95(2):301-18.
67. Bonica J. J. Postoperative pain. *The management of pain*. 1990.
68. Woolf CJ, Chong M-SJA, Analgesia. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia & Analgesia*, 1993;77(2):362-79.
69. Lee, C. R., McTavish, D., Sorkin, E. M. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs*, 1993;46(2):313-40.
70. Park, B. K., Pirmohamed, M., Kitteringham, N. R. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacology & Therapeutics*, 1995;68(3):385-424.
71. Mizuno, N., Niwa, T., Yotsumoto, Y., Sugiyama, Y. Impact of drug transporter studies on drug discovery and development. *Pharmacological Reviews*, 2003; 55(3):425-61.
72. Guengerich, F. P. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 2008;21(1):70-83.
73. Yamazaki H. Effects of arachidonic acid, prostaglandins, retinol, retinoic acid and cholecalciferol on xenobiotic oxidations catalysed by human cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica*, 1999;29(3):231-41.

74. Rendic S, Guengerich FP. Survey of human oxidoreductases and cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of xenobiotic and natural chemicals. *Chemical Research In Toxicology*, 2015;28(1):38-42.
75. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*, 1996;6(1):1-42.
76. Rollas S. İlaçların metabolizması: (Biyotransformasyon): Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi; 1992.
77. Özdemir Z, Karakurt A. İlaç metabolizması ve farmasötik kimyada önemi. *Annals of Health Sciences Research*, 2016;5(2):35-46.
78. Niesink RJM, De Vries J, Hollinger MA. Toxicology: Principles and applications: CRC Press; 1996.
79. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance. Part I. *Clinical Pharmacokinetics*, 2009;48(12):761-804.
80. Ingelman-Sundberg M. Implications of polymorphic cytochrome P450-dependent drug metabolism for drug development. *Drug Metabolism and Disposition* 2001;29(4):570-3.
81. Daly A, Brockmöller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans W, Gonzalez F, J et al. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics and Genomics*, 1996;6(3):193-201.
82. Nebert DW, Adesnik M, Coon MJ, Estabrook RW, Gonzalez FJ, Guengerich FP, et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA* 1987;6(1):1-11.
83. Nebert D, McKinnon R. Cytochrome P450: Evolution and functional variability. *Progress in liver diseases*, 1994;12:63-97.
84. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, 1999;286(5439):487-91.
85. Davis CP. Increased Resolution Screening of the Pharmacogenetic Gene CYP2D6 with Microarray Technology: University of North Texas Health Science Center at Fort Worth; 2019.
86. Dutheil F, Dauchy S, Diry M, Sazdovitch V, Cloarec O, Mellottée L, et al. Xenobiotic-metabolizing enzymes and transporters in the normal human brain:

- regional and cellular mapping as a basis for putative roles in cerebral function. *Drug Metabolism and Disposition*, 2009;37(7):1528-38.
87. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophrenia Research*, 2013;149(1-3):1-14.
  88. Wang A, Stout CD, Zhang Q, Johnson EF. Contributions of ionic interactions and protein dynamics to cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) substrate and inhibitor binding. *Journal of Biological Chemistry*, 2015;290(8):5092-104.
  89. Gopisankar MG. CYP2D6 pharmacogenomics. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 2017;18(4):309-13.
  90. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes* 2020; 11(11): 1295.
  91. Rowland P, Blaney FE, Smyth MG, Jones JJ, Leydon VR, Oxbrow AK, et al. Crystal structure of human cytochrome P450 2D6. *Journal of Biological Chemistry*, 2006;281(11):7614-22.
  92. Hassan F, Win Y, Mahdy S. Cytochrome P450s in breast cancer research journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences Cytochrome P450s in breast cancer. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 2016;7:243-51.
  93. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PloS one*, 2013;8(12):e82562.
  94. O'Mathúna B, Farré M, Rostami-Hodjegan A, Yang J, Cuyàs E, Torrens M, et al. The consequences of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine induced CYP2D6 inhibition in humans. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2008;28(5):523-9.
  95. Santos M, Niemi M, Hiratsuka M, Kumondai M, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM, et al. Novel copy-number variations in pharmacogenes contribute to interindividual differences in drug pharmacokinetics. *Genetics in Medicine*, 2018;20(6):622-9.
  96. Monostory K, Dvorak Z. Steroid regulation of drug-metabolizing cytochromes P450. *Current Drug Metabolism*, 2011;12(2):154-72.

97. Mann A, Miksys SL, Gaedigk A, Kish SJ, Mash DC, Tyndale RF. The neuroprotective enzyme CYP2D6 increases in the brain with age and is lower in Parkinson's disease patients. *Neurobiology Of Aging*, 2012;33(9):2160-71.
98. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical pharmacokinetics*, 2009;48(3):143-57.
99. Fejzullahu A. Genetik Faktörlerin (CYP2D6) İlaç Metabolizması Üzerindeki Etkisi. *Aydın Sağlık Dergisi*, 2018; 4(1):1-20.
100. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb–drug interactions in humans: Effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Molecular nutrition & food research*, 2008;52(7):755-63.
101. Al-Jenoobi F, Al-Thukair A, Abbas F, Ansari M, Alkharfy K, Al-Mohizea A, et al. Effect of black seed on dextromethorphan O-and N-demethylation in human liver microsomes and healthy human subjects. 2010;4(1):51-5.
102. Kim D-S, Kim Y, Jeon J-Y, Kim M-G. Effect of Red Ginseng on cytochrome P450 and P-glycoprotein activities in healthy volunteers. *Journal of ginseng research*, 2016;40(4):375-81.
103. Guthrie AR, Chow HHS, Martinez JA. Effects of resveratrol on drug-and carcinogen-metabolizing enzymes, implications for cancer prevention. *Pharmacology research & perspectives*, 2017;5(1):e00294.
104. Yang F, Hanon S, Lam P, Schweitzer PJ. Quinidine revisited. *The American journal of medicine*, 2009;122(4):317-21.
105. Beg MR. A review Commentary on Quinidine kinetics (PK modelling). 2020.
106. Serdoz LV, Rittger H, Furlanello F, Bastian D. Quinidine—a legacy within the modern era of antiarrhythmic therapy. *Pharmacological Research*, 2019; 144:257-63.
107. Strobl GR, von Kruedener S, Stoeckigt J, Guengerich FP, Wolff T. Development of a pharmacophore for inhibition of human liver cytochrome P-450 2D6: molecular modeling and inhibition studies. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993;36(9):1136-45.

108. Samer CF, Lorenzini K, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 2013; 17(3):165-84.
109. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP 2D6 genotype to phenotype translation: consensus recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and translational science*, 2020;13(1):116-24.
110. Lopes GS, Bielinski SJ, Moyer AM, Black III JL, Jacobson DJ, Jiang R, et al. Sex differences in associations between CYP2D6 phenotypes and response to opioid analgesics. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 2020;13:71.
111. Crews KR, Hicks JK, Pui CH, Relling MV, Evans WE, Therapeutics. Pharmacogenomics and individualized medicine: translating science into practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012;92(4):467-75.
112. Khalaj Z, Baratieh Z, Nikpour P, Khanahmad H, Mokarian F, Salehi R, et al. Distribution of CYP2D6 polymorphism in the Middle Eastern region. *Journal of Research in Medical Sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2019;24.
113. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *The Lancet*, 2006;368(9536):704.
114. Koopmans AB, Braakman MH, Vinkers DJ, Hoek HW, van Harten PN. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Translational psychiatry*, 2021;11(1):1-16.
115. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical pharmacokinetics*, 2004;43(13):879-923.
116. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: A review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 2000;60(1):139-76.
117. Lintz W, Barth H, Osterloh G, Schmidt-Böthelt EJA-F. Bioavailability of enteral tramadol formulations. 1st communication: Capsules. *Arzneimittel-Forschung*, 1986;36(8):1278-83.

118. Stamer U, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoeft A, Stuber F, et al. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. 2007;82(1):41-7.
119. Payne K, Roelofse J, Shipton E. Pharmacokinetics of oral tramadol drops for postoperative pain relief in children aged 4 to 7 years--a pilot study. 2002;49(4):109.
120. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: tramadol pathway. Pharmacogenetics and genomics. 2014;24(7):374-80.
121. MacDonald SJ, Charron KD, Bourne RB, Naudie DD, McCalden RW, Rorabeck CH. The John Insall Award: Gender-specific Total Knee Replacement: Prospectively Collected Clinical Outcomes. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2008;466(11):2612-6.
122. Lim JBT, Chi CH, Lo LE, Lo WT, Chia S-L, Yeo SJ, et al. Gender Difference in Outcome after Total Knee Replacement. 2015;23(2):194-7.
123. Kurtz SM, Lau E, Ong K, Zhao K, Kelly M, Bozic K, et al. Future young patient demand for primary and revision joint replacement: national projections from 2010 to 2030. 2009;467(10):2606-12.
124. Fernandes DA, Poeta LS, Martins CADQ, Lima Fd, Rosa Neto F. Balance and quality of life after total knee arthroplasty. 2018;53:747-53.
125. Matsumoto H, Okuno M, Nakamura T, Yamamoto K, Hagino H. Fall incidence and risk factors in patients after total knee arthroplasty. 2012;132(4):555-63.
126. Ekinici Y, Mithat O, Karaman I, Kafadar IH, Mutlu M, Argun M. Comparison of simultaneous bilateral with unilateral total knee arthroplasty. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2014;48(2):127-35.
127. Aprato A, Risitano S, Sabatini L, Giachino M, Agati G, Massè A. Cementless total knee arthroplasty. *Annals of Translational Medicine*, 2016;4(7).
128. Butala R, Parelkar K, Pandey A. A comparative retrospective analysis of indoor patients between 50 to 85 years of age suffering from osteoarthritis to determine the effectiveness of epidural and intravenous tramadol in pain relief and functional recovery after total knee replacement surgery. *Journal of Orthopaedics and Spine*, 2021;9(1):17-24.



129. Sarpong NO, Boddapati V, Herndon CL, Shah RP, Cooper HJ, Geller JA. Trends in length of stay and 30-day complications after total knee arthroplasty: an analysis from 2006 to 2016. *The Journal of Arthroplasty*, 2019;34(8):1575-80.
130. Jevsevar, D. S. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2013;21(9):571-6.
131. Bell KL, Shohat N, Goswami K, Tan TL, Kalbian I, Parvizi J. Preoperative opioids increase the risk of periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2018;33(10):3246-51. e1.
132. Ben-Ari A, Chansky H, Rozet I. Preoperative opioid use is associated with early revision after total knee arthroplasty: a study of male patients treated in the veterans affairs system. *JBJS*, 2017;99(1):1-9.
133. Goplen CM, Verbeek W, Kang SH, Jones CA, Voaklander DC, Churchill TA, et al. Preoperative opioid use is associated with worse patient outcomes after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2019;20(1):1-12.
134. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opinion On Drug Discovery*, 2017;12(12):1281-91.
135. April KT, Bisailon J, Welch V, Maxwell LJ, Jüni P, Rutjes AW, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews*, 2019(5).
136. Dincel YM, Sarı A, Çetin MÜ, Günaydın B. Comparison of the tranexamic acid use with tourniquet and drain application in 170 primary total knee prosthesis cases. *International Journal of Orthopaedics*, 2019;5(4):853-8.
137. Özkurt B, Utkan AJ. Primer total diz artroplastisi sonrası yara yeri sorunları ve yüzeysel enfeksiyon. *TOTBID* 2019;18:128-37.
138. Günay AE, Dalyan S, Ekici M, Kahraman M, Çavuş MJ. Total Diz Artroplastisinde Tranexamic Asit ve Hemovak Dren Kullanımının Hemoglobin Düşüşü Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. *Journal of Anatolian Medical Research*, 7(2):37-41.
139. Shashi P, Gopalakrishnan D, Parikh MP, Shen B, Kochhar G. Efficacy and safety of vedolizumab in elderly patients with inflammatory bowel disease: a matched case-control study. *Gastroenterology Report*, 2020;8(4):306-11.

140. Ghanem E, Antoci Jr V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *International Journal of Infectious Diseases*, 2009;13(6):e444-e9.
141. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics*, 2002;3(2):229-43.
142. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schröder T, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1999; 66(2): 185-92.
143. Aydin M, Hatirnaz O, Erensoy N, Ozbek U. CYP2D6 and CYP1A1 mutations in the Turkish population. *Cell Biochemistry and Function: Cellular Biochemistry And Its Modulation By Active Agents Or Disease*, 2005;23(2):133-5.
144. Koseler A, Ilcol YO, Ulus IH. Frequency of mutated allele CYP2D6\* 4 in the Turkish population. *Pharmacology*, 2007;79(4):203-6.
145. Serin A, Canan H, Alper B, Gulmen M. The frequencies of mutated alleles of CYP2D6 gene in a Turkish population. *Forensic Science International*, 2012;222(1-3):332-4.
146. Hua Gan S, Ismail R, Adnan WAW, Zulmi W. Impact of CYP2D6 genetic polymorphism on tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 2007;11(3):171-81.
147. Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, et al. Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 2001;29(8):1146-55.
148. Kirchheiner J, Keulen J-TH, Bauer S, Roots I, Brockmüller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, 2008;28(1):78-83.

149. Borlak J, Hermann R, Erb K, Thum TJM. A rapid and simple CYP2D6 genotyping assay—case study with the analgetic tramadol. *Metabolism*, 2003; 52(11):1439-43.
150. Li Q, Wang R, Guo Y, Wen S, Xu L, Wang SJ, et al. Relationship of CYP2D6 genetic polymorphisms and the pharmacokinetics of tramadol in Chinese volunteers. *Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics*, 2010;35(2):239-47.
151. Ballester P, Muriel J, Peiró AM, Toxicology. CYP2D6 phenotypes and opioid metabolism: the path to personalised analgesia. 2022(just-accepted).
152. Wang G, Zhang H, He F, Fang X. Effect of the CYP2D6\*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;62(11):927-31.
153. Su Y, Liang B-q, Feng Y-l, Zhan Y, Gu E, Chen X, et al. Assessment of 25 CYP2D6 alleles found in the Chinese population on propafenone metabolism in vitro. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2016;94(08):895-9.
154. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2021;110(4):888-96.
155. Hedenmalm K, Lindh JD, Säwe J, Rane A. Increased liability of tramadol–warfarin interaction in individuals with mutations in the cytochrome P450 2D6 gene. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;60(5):369-72.
156. Magarbeh L, Gorbovskaya I, Le Foll B, Jhirad R, Müller DJ. Reviewing pharmacogenetics to advance precision medicine for opioids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;142:112060.
157. Gaedigk A, Eklund J, Pearce R, Leeder J, Alander S, Phillips M, et al. Identification and characterization of CYP2D6\* 56B, an allele associated with the poor metabolizer phenotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2007; 81(6):817-20.
158. Jensen MP, Chen C, Brugger AMJP. Postsurgical pain outcome assessment. *Pain*, 2002;99(1-2):101-9.

159. McCarthy Jr M, Chang C-H, Pickard AS, Giobbie-Hurder A, Price DD, Jonasson O, et al. Visual analog scales for assessing surgical pain. *Journal of the American College of Surgeons*, 2005;201(2):245-52.
160. Enggaard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brøsen K, Ossig J, Sindrup SH, et al. The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in healthy volunteers in relation to CYP2D6. *Anesthesia & Analgesia*, 2006;102(1):146-50.
161. Muradian AA, Sychev DA, Blagovestnov DA, Sozaeva ZA, Akmalova KA, Zastrozhin MS, et al. The effect of CYP2D6 and CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy and safety of the combination of tramadol and ketorolac used for postoperative pain management in patients after video laparoscopic cholecystectomy. 2021.
162. Molden E, Åsberg A, Christensen H. CYP2D6 is involved in O-demethylation of diltiazem. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2000;56(8):575-9.
163. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast cancer research and treatment*, 2007;101(1):113-21.
164. Perwitasari DA, Wessels JA, van der Straaten RJ, Baak-Pablo RF, Mustofa M, Hakimi M, et al. Association of ABCB1, 5-HT3B receptor and CYP2D6 genetic polymorphisms with ondansetron and metoclopramide antiemetic response in Indonesian cancer patients treated with highly emetogenic chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2011;41(10):1168-76.
165. Pedersen RS, Damkier P, Brøsen K. Enantioselective pharmacokinetics of tramadol in CYP2D6 extensive and poor metabolizers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;62(7):513-21.
166. Tanaka H, Naito T, Sato H, Hiraide T, Yamada Y, Kawakami J. Impact of CYP genotype and inflammatory markers on the plasma concentrations of tramadol and its demethylated metabolites and drug tolerability in cancer patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2018;74(11):1461-9.