

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROKURONYUM ENJEKSİYON
AĞRISININ ÖNLENMESİNDE LİDOKAİN VE
PETİDİNİN ETKİNLİKLERİNİN TURNİKE YÖNTEMİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. HAKAN GÜNDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2012

**T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROKURONYUM ENJEKSİYON
AĞRISININ ÖNLENMESİNDE LİDOKAİN VE
PETİDİNİN ETKİNLİKLERİNİN TURNİKE YÖNTEMİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. HAKAN GÜNDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ÜNASE BÜYÜKKOÇAK

KIRIKKALE

2012

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:13.08.2012

Prof. Dr. Alpaslan Apan
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD
Üye

Yrd. Doç. Dr. Arzu Köse
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD
Üye

Yrd. Doç. Dr. Işın Gençay
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Ve Reanimasyon AD
Üye

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük katkısı ve emeği olan, her zaman hoşgörülü, sevecen davranan çok değerli hocam Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak'a

Her zaman yardımlarını, şefkatini ve bilgilerini esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Alparslan Apan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca daha iyi yetişebilmemiz için bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, tecrübelerini aktararak eğitimime değerli katkıları bulunan değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Gökşen Öz'e, Yrd. Doç. Dr. Arzu Köse'ye, Yrd. Doç. Dr. Işın Gençay' a,

Tezimin istatistiklerinde yardımcı ve yol gösterici olan Prof. Dr. Osman Çağlayan'a

Rotasyon eğitimi sırasında içten, sevecen tavırlarıyla eğitimime katkı sağlayan Dahiliye, Kardiyoloji ve Göğüs Hastalıkları AD başkanlarına, hocalarına ve asistanlarına,

Beraber çalıştığım ve çok şey paylaştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm cerrahi ekiplere, anestezi teknikeri ve ameliyathane personeline, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi hemşire ve personeline,

Eğitimim ve tez çalışmalarım esnasında hoşgörü, sevgi ve sabırla her zaman yanımda olarak bana destek olan çok sevdiğim sevgili eşim Hatice'ye, varlığı ile bana güç veren, yaşam sevincim olan canım kızlarım Damla Gökçe ve Aslı Yağmur'a ve beni yetiştiren bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan anne ve babama,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Hakan Gündoğan

ÖZET

Gündoğan H, Rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde Lidokain ve Petidin etkinliklerinin turnike yöntemi ile karşılaştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Kırıkkale, 2012

Amaç: Çalışmamızın amacı; turnike yöntemi kullanılarak, rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain ve petidin ön ilaç uygulamalarının etkinliklerinin, kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hastanemiz Lokal Etik Komite onayı alındıktan sonra, elektif olarak genel anestezi altında opere olacak olan ASA I-II sınıfı 180 hasta dahil edildi ve randomize olarak 3 gruba (n=60) ayrıldı. Hastaların damar yolu açıldıktan ve monitörize edildikten sonra, üst kola bağlanan ve 70 mmHg basınçla şişirilen bir pnömotik turnike ile venöz oklüzyon sağlandı. Grup K (Kontrol grubu) hastalara 2 ml %0.9 NaCl, Grup L'ye (Lidokain grubu) 2 ml (40 mg) %2 lidokain ve Grup P'ye (Petidin grubu) %0.9 NaCl ile 2 ml hacme tamamlanmış (40 mg) %5 petidin yapıldı. Venöz oklüzyon, solüsyonların enjeksiyonundan 2 dakika sonra; turnike indirilerek sonlandırıldı. Rokuronyum 0.06 mg/kg (priming doz) verilerek hastanın enjeksiyona bağlı ağrısı 4 noktalı ağrı skala ile değerlendirildi. Hastalarda rokuronyumun priming dozu uygulamasından sonra meydana gelen yan etkiler kaydedildi. Daha sonra hastaların anestezi indüksiyonu, 5 mg/kg tiyopental ve rokuronyumun dozu 0.6 mg/kg olan indüksiyon dozuna tamamlanarak sağlandı. Hastaların rokuronyumun entübasyon dozunun (0.54 mg/kg) enjeksiyona bağlı ağrısı 4 noktalı kol çekme ağrı skalası ile değerlendirildi. Operasyon sonrası 24 saat içinde enjeksiyon yerinde ağrı, ödem, alerjik reaksiyon varlığı kaydedildi.

Bulgular: Rokuronyumun priming dozu enjeksiyonuna bağlı ağrı skorlarının değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001). Kontrol grubundaki hastaların % 83.3'ü ağrı tanımlarken, petidin grubundaki hastaların % 78.3'ü, lidokain grubunda hastaların yalnızca % 24.4'ü ağrı tanımlamıştır. Gruplarda saptanan yan etkiler karşılaştırıldığında bu açıdan anlamlı

bir fark gözlenmemiştir ($p= 0.847$). Rokuronyumun entübasyon dozu enjeksiyonuna bağlı kol çekme ağrı skorunun değerlendirmesinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$). Kontrol grubundaki hastaların % 86.7'si, petidin grubundaki hastaların % 75.0'ı ağrı tanımlarken, lidokain grubunda % 25.0 oranında hasta ağrı tanımlamıştır. Gruplarda saptanan postoperatif yan etkiler karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir ($p= 0.862$).

Sonuç: Genel anestezi uygulanan hastalarda rokuronyumun enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain uygulamasının etkinliğinin, turnike yöntemi kullanılarak karşılaştırıldığında, petidin ve serum fizyolojik (salin) uygulamasının etkinliğine göre daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rokuronyum, lidokain, petidin, enjeksiyon ağrısı

SUMMARY

Gündoğan H, The comparison of the effectiveness of lidokain and petidin on the prevention of rocuronium injection pain using tourniquet technique, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kırıkkale, 2012.

Aim: The aim of this study was to compare the effects of Lidocaine and Pethidine against rocuronium injection pain by using tourniquet technique

Materials and Methods: After approval of Kırıkkale University Ethics Committee, 180, ASA I, II physical status patient who underwent elective surgery with general anaesthesia were included in the study. Patients were randomly separated into 3 groups (n:60). After right intravenous cannulation and routine monitoring, venous occlusion was achieved with pneumatic tourniquet that placed in the upper arm and held up to 70 mmHg pressure. In group C (Control group): 2 ml 0.9 % NaCl, Group L (Lidocaine group): 2ml 2% lidocaine, Group P (Pethidine group): 2 ml of 5 % pethidine and 0.9 % NaCl mixture were administered. Venous occlusion was ended 2 minutes after the injection of the solutions. Rocuronium 0.06 mg/kg (priming dose) was administered and injection pain was evaluated by 4 points pain scale. Side effects due to injection were also noted. Then anaesthesia induction was made with 5 mg/kg thiopental and rocuronium dose was completed to 0.6 mg/kg. Post injection pain after intubation dose (0.54 mg/kg) of rocuronium was evaluated by 4 points withdrawal pain scale. Pain, swallowing and allergic reactions on injection site was noted within post operative 24 hours.

Results: There was statistically significant difference in pain scores after the injection of priming dose of rocuronium between the groups ($p<0.001$). In control group 83.3% of the patients, in pethidine group 78.3 % of the patients and in lidocaine group 24.4% of the patients complained of pain on the injection site. No significant difference in side effects, between the groups was detected ($p=0.847$) Statistically significant differences were found in withdrawal pain scores after the injection of intubation dose of rocuronium. ($p<0.001$). In control groups 86.7% of

patients, in pethidine group 75% of patients described pain while only in lidocaine group %25 patient described pain. No significant differences in postoperative side effects were observed between the groups ($p=0.862$)

Conclusion: We concluded that administration of lidocaine before rocuronium injection was more effective and appropriate than pethidine or saline on preventing the injection pain under tourniquet technique.

Key words: Rocuronium, lidocaine , pethidine , injection pain

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER, TABLOLAR, GRAFİKLER	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2. 1. 1. Ağrı nedir	3
2. 1. 2. Ağrının tarihçesi	3
2. 1. 3. Ağrının sınıflaması	4
2. 1. 4. Enjeksiyon ağrısı	7
2. 2. Rokuronyum Bromür	8
2. 2. 1. Kimyasal yapısı	8
2. 2. 2. Farmokokinetik	9
2. 2. 3. Farmokodinamik	10
2. 3. Lidokain Hidroklorür	11
2. 3. 1. Kimyasal yapısı	11
2. 3. 2. Farmokokinetik	12
2. 3. 3. Farmokodinamik	13
2. 3. 4. Endikasyonları	13
2. 3. 5. Kontrendikasyonları	13
2. 3. 6. Yan etkisi	14

2. 4. Petidin Hidroklorür	14
2. 4. 1. Kimyasal yapısı	14
2. 4. 2. Farmokokinetik	15
2. 4. 3. Farmokodinamik	16
2. 4. 4. Endikasyonları	16
2. 4. 5. Kontendikasyonları	17
2. 4. 6. Yan etkisi	17
MATERYAL VE METOD	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA	25
SONUÇ VE ÖNERİLER	29
KAYNAKLAR	30

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA :	American Society of Anesthesiology
ADS :	Ağrı Değerlendirme Skoru (4-Point Skale)
IASP :	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
VKİ :	Vücut kitle indeksi
EKG :	Elektrokardiyografi
İm :	İntramuskuler
İv :	İntravenöz
s/sn :	saat/saniye
dk :	dakika
ml :	mililitre
cm :	Santimetre
mg :	miligram
mcg :	mikrogram
mg/kg :	Miligram/kilogram
mg/ml :	Miligram/mililitre
mcg/kg/dk :	Mikrogram/kilogram/dakika
mcg/ml :	Mikrogram/mililitre
O ₂ :	Oksijen
OAB :	Ortalama arter basıncı
KAH :	Kalp atım hızı
mmHg ::	milimetre civa
β :	beta
α ₂ :	alfa-2
spO ₂ :	oksijen saturasyonu
KOAH :	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MAOI :	Monoamino oksidaz inhibitörü
pKa :	Asid iyon katsayısı
HKA :	Hasta Kontrollü Analjezi
pH :	Potansiyel hidrojen
NaCl.:	Sodyum klorür

NaHCO ₃ :	Sodyum bikarbonat
MgSO ₄ :	Magnezyum sülfat
H ⁺ :	Hidrojen
K ⁺ :	Potasyum
Ach :	Asetilkolin

ŞEKİLLER

Şekil 1: Rokuronyum Bromürün yapısal formülü	8
Şekil 2: Lidokain Hidroklorürün yapısal formülü	12
Şekil 3: Petidin Hidroklorürün yapısal formülü	15

TABLolar

Tablo 1: Ağrı Değerlendirme Skoru (ADS) (4-Point Skale)	21
Tablo 2: Ağrı Değerlendirme Skoru (ADS) (Kol Çekme) (4-Point Skale)	21
Tablo 3: Hastaların demografik değişimleri	22
Tablo 4: Rokuronyumun priming dozu enjeksiyonuna bağlı ağrı yanıtı ve insidansı	23
Tablo 5: Rokuronyumun priming dozu enjeksiyonuna bağlı yan etki görülmesi	23
Tablo 6: Rokuronyumun entübasyon dozu enjeksiyonuna bağlı kol çekme ağrı yanıtı ve insidansı	24
Tablo 7: Postoperatif yan etki görülmesi	24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rokuronyum bromid steroid yapılı, etki başlangıç zamanı hızlı, orta etki süreli nondepolarizan kas gevşetici ajandır. Rokuroyumun intravenöz (IV) enjeksiyonu uygulama yerinde ağrıya neden olur ve bu klinik pratikte sık rastlanılan bir yan etkidir (1,2).

Rokuronyumun, priming veya prekürarizasyon dozlarında intravenöz enjeksiyonuna bağlı yanma tarzındaki ağrısının, bilinç kaybı olmadan ve hatta bilinç kaybı oluşturulduktan sonra bile şiddetli ve rahatsızlık verici olduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır (1,5). Bu komplikasyonun insidansı %50-80 olarak bildirilmiştir (4,8).

Rokuronyum enjeksiyonuna bağlı gelişen ağrının nedeni, günümüzde tam olarak açıklık kazanmamıştır. Olası açıklamalar; periferik venlerde ağrıyı algılayan nosiseptörlerin, solüsyonun fizyolojik olmayan osmolalite ve pH değeri ile veya histamin, bradikinin gibi endojen algojenik mediyatörlerin salınımıyla (mast hücre degranülasyonu ve protein ekstrasvasyonu) aktive olmasına bağlanmıştır (7).

Osmolalitesi yüksek, asidik ($\text{pH} \leq 4$) ve alkali solüsyonların ($\text{pH} \geq 11$) enjeksiyon ağrısına neden olduğu bildirilmiştir. Rokuronyum; pH değeri 4 olan, izotonik bir solüsyondur (1,9).

Bu istenmeyen etkiyi ortadan kaldırmaya yönelik olarak rokuronyum enjeksiyonu öncesinde, birçok ilaç ve yöntem denenmiştir. İntravenöz lokal anestezikler (lidokain), opioidler (fentanil, alfentanil), ondansetron, tramadol, deksmedetomidin, magnezyum sülfat, beta-bloker, tiyopental, ketamin, sodyum bikarbonat ve %0.9 NaCl ile dilüsyon yönteminin rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemedeki etkinlikleri araştırılmıştır (3,6-20).

Mevcut ön tedaviler arasında en etkili ve en kabul görmüş olanı; venöz oklüzyon uygulanmış ekstremiteye lidokain verilmesini takiben oklüzyon sonlandırılarak IV enjeksiyon uygulanmasıdır. Lokal anestezik olarak çıkarılmış ve sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmış bir ilaç olan lidokain hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir, sonuçta aksiyon potansiyelini iletisi olmaz ve bu durum lidokainin lokal anestezik etkinliğinin temelini oluşturur (21).

Petidin oldukça etkili bir opioid analjeziktir. Petidin, bir fenilpiperidindir, beyin ve omurilikteki özgün opiat reseptörlerine bağlanarak nosiseptif sistemin polisinaptik yolları boyunca uyarıların geçişini inhibe eder. Petidin, rokuronyum gibi IV enjeksiyon ağrısı oluşturan propofolün IV enjeksiyon ağrısını önlemek için bazı çalışmalarda kullanılmıştır (22). Ancak rokuronyumun yol açtığı IV enjeksiyon ağrısının önlenmesine yönelik girişimler arasında petidin ön ilaç uygulamasını araştıran herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı; rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain ve petidin ön ilaç uygulamalarının etkinliklerinin kontrol grubu da kullanılarak karşılaştırılmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. AĞRI

2. 1. 1. Ağrı Nedir

Ağrı (pain): Latince Poena (ceza, intikam, iskence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal veya emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlamaktadır (23,24).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu gibi, yaşanan çevre ve koşullar da ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.

2. 1. 2. Ağrının Tarihçesi

İnsanlık tarihi kadar eski olan ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye dek pek çok evreden geçmiştir (25,26).

- M.Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, Akupunktur'un ağrı giderici özelliğini tanımladılar.
- M.Ö. 2000'lü yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı.
- 1806 yılında Serturmer, opium alkaloidlerinden morfin'i izole etti.
- 1844'de Horace Wells adlı bir diş hekimi, azot protoksit koklayarak bir dişini ağrı duymadan çektirdi.
- 1884'de Caris Koller, kokaini göze damlatarak ilk lokal anestezi yöntemini gerçekleştirdi. 1948'de Kele; ilk ağrı çizelgesini önerdi
- 1965'de Melzack ve Wail, günümüzde de önemini sürdüren ve ağrı mekanizmasını açıklayan kapı-kontrol teorisini yayınladılar.
- 1973'de Pert ve Snyder tarafından ilk kez opioid reseptörleri gösterildi.

- 1975’de ilk Dünya Ağrı Kongresi, Floransa’da toplandı.
- 1979’da Behar ve arkadaşları, epidural morfin kullanımını başlattılar.
- 1986’da Prof. Dr. Serdar Erdine İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinde Türkiye'nin ilk ağrı ünitesini kurdu.
- 1987’de de Türk Ağrı Derneği'ni kurdu.
- 1990’da Ağrı Ünitesi Türkiye'nin ilk Algoloji Bilim dalı oldu (İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi).

2. 1. 3. Ağrının Sınıflaması

Ağrının subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi, standart bir sınıflamayı olanaksız kılmaktadır. Ağrıyı, değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (25,26).

a. Fizyolojik-klinik

b. Süre (akut veya kronik)

Akut ağrı, hasarlanma bir hastalık durumu veya kas ya da organların anormal fonksiyonu sonucunda oluşan rahatsız edici uyarı olarak tarif edilir.

Kronik ağrı, ise akut hastalığın genel seyrinden daha uzun süren veya iyileşme için makul bir zaman geçtikten sonra da devam eden ağrı olarak tanımlanabilir. Bazı durumlarda akut ağrı, intermitant özellik göstermekte veya kronik ağrıya dönüşmektedir (27).

c. Kaynaklandığı bölgeye göre (somatik, visseral, sempatik)

Somatik ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanıp, ani başlayan, keskin, iyi lokalize edilebilen tanısı kolay olan ağrıdır. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde veya periferik sinirler boyunca algılanır.

Visseral ağrı: Lokalizasyonu güç, yavaş başlayan, künt ve sızlayıcı, kolik ve kramp tarzında olabilen ağrıdır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde olabilir.

Sempatik ağrı: Yanma, sogukluk hissi ve üsüme tarzında sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağrılardır. Refleks sempatik distrofi, periferik damar hastalıklarına bağlı ağrılar ve kozalji örnek olarak verilebilir (27).

d. Mekanizma (nosiseptif, nöropatik, deafferantasyon, reaktif, psikosomatik).

Nosiseptif ağrı: Fizyopatolojik olayların, ağrı reseptörlerini (nosiseptörler) uyarmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Birçok somatik ve viseral ağrı nosiseptif ağrıya örnek olarak verilebilir.

Nöropatik ağrı: Periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalık sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Disk hernisine bağlı ağrılar ya da diyabetik nöropati sırasında ortaya çıkan ağrılar nöropatik ağrıya örnek olarak verilebilir.

Deafferantasyon ağrısı: Periferik ya da merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensorial uyarıların merkez sinir sistemine iletimin kesilmesi ile ortaya çıkan ağrılardır. Fantom ağrısı, talamik ağrı, brakial pleksus avülsiyonu sonucu ortaya çıkan ağrı örnek olarak verilebilir.

Psikojenik ağrı: Ağrıyı açıklayacak organik bir neden olmaksızın ortaya çıkan somatik şikayetler veya daha sıklıkla varolan organik lezyonla şiddet ve süre bakımından orantısız derecede abartılmış ağrı şeklinde tarif edilebilir (27).

Ağrı duyusu protopatik (noksius) veya epikritik (noksius olmayan) olarak tanımlanır. Epikritik duyu (hafif dokunma, bası, propriosepsiyon ve ısı ayırt edilmesi) düşük eşikli reseptörlerle karakterizedir ve genel olarak kalın miyelinli sinir lifleriyle iletilir. Protopatik duyu ise yüksek eşikli reseptörlerle algılanır ve daha ince, az miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleriyle iletilir (28).

Nosisepsiyon terimi nosi (Latince zarar veya yaralanma)'den gelir, travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur fakat tüm ağrılar nosisepsiyon kaynaklı değildir. Bu nedenle ağrıyı klinik olarak iki kategoride sınıflamak uygun olur: 1) Esas olarak nosisepsiyon kaynaklı akut ağrı ve 2) nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat psikolojik ve davranışsal faktörlerin de sıklıkla rol oynadığı kronik ağrı. Nosiseptif ağrı; noksius uyarıyı ileten özelleşmiş reseptörler olan periferik nosiseptörlerin aktivasyonu kaynaklıdır. Nosiseptörler; hem somatik hem de visseral dokularda bulunurlar. Somatik nosiseptörler ciltte ve derin dokularda (kas, tendonlar, fasya, kemik) bulunurken, visseral nosiseptörler ise iç organlarda bulunur (28).

Noksius uyarılar iki komponente ayrılabilir: kısa latenside (0.1s) A-delta lifleriyle (iğne batması ile test edilir) iletilen hızlı, keskin, iyi lokalize (ilk ağrı) duyu ve C lifleriyle iletilen daha künt, daha yavaş başlayan, iyi lokalize edilmeyen (ikinci ağrı) duyu. Afferent nöronların özelleşmiş son uçlarıyla iletilen epikritik duyunun aksine protopatik duyu pek çok serbest sinir ucuyla iletilir (28).

Nosiseptörler; periferde bulunan mekanik, termal ve kimyasal reseptörler gibi ağrı reseptörleridir. Çoğu mekanik, termal ve kimyasal uyarıyı algılayan serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Spinal kordda meydana gelen değişikliklerden sonra üst merkezlere iletilerek orada değerlendirilir ve ağrı olarak algılanır. Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili nosiseptörler iki ana sınıfta ele alınabilir: A-delta mekano-termal ve C-polimodal nosiseptörler. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların özellikle C-polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar (29).

- (1) mekanosiseptörler; sıkıştırma ve iğne batmasına yanıt verir
- (2) sessiz nosiseptörler; sadece inflamasyon varlığında yanıt verir
- (3) polimodal mekanosiseptörleri

Sonuncusu en sık bulunandır ve aşırı basınç, ısının aşırı uçları ve alojenler (ağrı oluşturan maddeler) ile uyarılır. Alojenler arasında; bradikinin, histamin, serotonin, H⁺, K⁺, bazı prostoglandinler ve adenzin trifosfat bulunur. Polimodal nosiseptörlerin kuvvetli basınca yanıtları yavaştır ve ısı hassasiyeti gösterirler (28).

Ağrı eşiği, sensoriyal algılama alanlarını uyararak, talamus ve korteksde ağrı deneyimine yol açacak minimum uyarı olarak tanımlanır. Uyarının değerini belirleyen etkenler; uyarının şiddeti, süresi, uygulandığı alan ve summasyon faktörleridir. Kişilik yapısı, davranış biçimi, ilave sıkıntılar, dikkat ve önceki deneyimler gibi psikolojik etkenler, yaş, cinsiyet gibi yapısal etkenler, travma, irradyasyon gibi nörolojik etkenler ağrının algılanma, değerlendirilme ve yanıtlanmasını etkileyerek ağrı eşiğini değiştirebilir (30).

2. 1. 4. Enjeksiyon Ağrısı

Bazı anestezi ajanlarının intravenöz enjeksiyonuyla oluşan ağrı; genellikle hasta tarafından postoperatif dönemde nadiren açıklanır veya anımsanır. Eğer ilaç antekubital ven veya koldaki büyük çaplı venler yerine eldeki küçük çaplı bir vene uygulanırsa enjeksiyon ağrısı sıklığı ve ağrının şiddeti daha fazladır (31).

İntravenöz veya intramusküler opioidler ile premedikasyonu uygulandığında veya ilaç lidokainle karıştırılarak verildiğinde bu ağrının şiddeti ve insidansı azalır. Midazolam, ketamin, tiyopental venlerde en az irritasyona neden olan intravenöz ajanlardır. Metoheksital, etomidat, propofol ve diazepamın ise venlerde irritasyon ve ağrı oluşturma insidansları fazladır. Eğer eldeki küçük venlerden enjeksiyon uygulanırsa propofol hemen hemen tüm hastalarda, metoheksital ise %80 hastada ağrıya neden olur. Diazepam yüksek ven irritasyonu nedeniyle günümüzde yerini daha çok midazolama bırakmıştır (31).

Endojen algojenik mediyatörler (ör: histamin, bradikin) veya fizyolojik olmayan osmolalite ve pH değerindeki solüsyonlar venöz duvarda bulunan kemonosiseptörlerin aktivasyonuna neden olur. Bradikinin, insanlarda polimodal nosiseptörleri aktive eden güçlü bir endojen mediyatördür. İlaçların damar endoteline temas etmesiyle kinin kaskadının aktivasyonu ve endojen algojenik mediyatörlerin salınımı indirekt yolla kemonosiseptörleri uyarak ağrı oluşumuna neden olur (7).

Fizyolojik olmayan osmolalite veya pH değerine sahip ilaçlarda ağrı insidansı fazladır ve ağrıyı oluşturan primer stimulus bunlardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Diazepam ve etomidat osmolalitesi yüksek ilaçlara; metoheksital, tiyopental, vekuronyum ve nalbufin fizyolojik olmayan pH değerine sahip ilaçlara örnek olarak verilebilir). İlaçların artan osmolalite, asidite ve alkalinite değerleri (>1 osmol/kg, pH <4 ve pH >11) ağrı oluşturmaktadır. Ven duvarında media ve intima tabakaları arasında serbest afferent sinir sonlanmaları mevcuttur. Enjeksiyon ağrısı, ilaçların venöz duvarda oluşturdukları direkt irritan etkiden kaynaklanıyor olabilir. Ağrı şiddeti uygulanan ilacın dozuna ve ven içinden geçen kan akımına da bağlıdır. Ağrı şiddeti doz ile doğru, kan akımıyla ters orantılıdır (9).

Son yıllarda sık olarak kullanılan, aminosteroid yapıda bir kas gevşetici olan rokuronyum da sıklıkla intravenöz olarak verildiği kolda spontan çekme hareketine neden olur. Bu hareketin olası nedeni verildiği bölgedeki şiddetli yanma tarzındaki

ağrıdır. Mekanizma günümüzde halen bir açıklık kazanmamıştır. Rokuronyumun, fizyolojik olmayan pH değeri veya endojen aljojenik mediyatörlerin salınımı ile ağrı oluşturduğu düşünülmektedir (7).

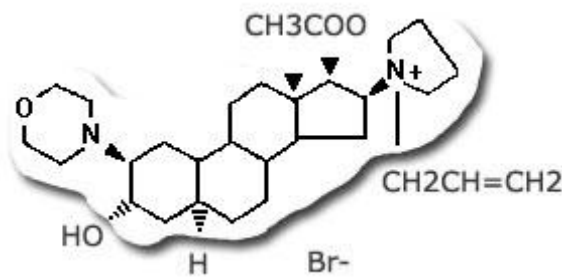
2. 2. ROKURONYUM BROMÜR

İlk kez 1994'te sentezlenen Rokuronyum bromür, monokuarterner aminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 C'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. ED 95 dozu 0.3 mg/kg'dır (6). Motor son-plaktaki nikotinikolinoseptörlere kompetitif bağlanarak etki gösterir. Rokuronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve uyanma veya (eliminasyonu) hızlıdır. Bir aminosteroidnöromüsküler kas gevşetici olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür (32-34).

2. 2. 1. Kimyasal yapısı

Kimyasal yapısı vekuronyuma benzeyen, hızlı etki başlangıçlı, orta etki süreli yeni bir kas gevşeticidir (35-39).

Rokuronyumun kimyasal formülü (Şekil 1), 1-(17 beta (asetiloxyl)-3a-hidroksil 2 beta-(4-moronil)-5a andostan-16 beta-yl)-1-(2-propenyl)prolidinium bromid. Moleküler formülü C₃₂H₅₃BrN₂O₂ dir (36,38).



Şekil 1: Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı

Rokuronyum, vekuronyumun 2-morpholino 3-desacetyl, 16-N-allylprolidino türevidir. Vekuronyumdan farkı steroid nükleuslarının 3'lü pozisyonlarındadır. Rokuronyumun ilginç moleküler karakteristiği pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nükleusların asetilkoline (Ach) benzer kısmın olmayışıdır. D-halkasındaki Ach'e benzer kısmın nöromüsküler kavşakta reseptöre

bağlanmada uygun bir yer olduğu genellikle gücü yüksek nöromusküler kas gevşeticilerde bulunduğu düşünülmektedir (32,40,41).

Pankuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarterner nitrojene bağlı metil ve allil gruplarının yer değiştirmesi ve rokuronyumda Ach'e benzer kısmın yokluğu rokuronyumun gücünün azalmasından kısmen sorumludur (32,34).

A-halkasındaki asetat grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, rokuronyumun kararlı solüsyon halinde bulunmasını sağlar (39,42).

Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (33,41).

Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragma da son bulur. Larinksin adduktor kasları "adductor pollicis" kasından daha önce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir (33,40).

2. 2. 2. Farmokokinetik

Rokuronyumun farmakokinetiği vekuronyuma benzer, yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Rokuronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobilyer yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır. Anestezik teknik rokuronyumun farmakokinetiğini etkilememektedir. Ancak yaş farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır (33,42).

Vekuronyum ve rokuronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç birbirlerine benzerlik gösterirler, rokuronyum vekuronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır (32,40).

Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır: Dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon). Birikici özelliği yoktur, plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobilyer yol ile elimine olmaktadır. Böbrek atılımı %10 kadardır. Rokuronyumun metabolitleri 17-desasetilrokuronyum ve 16 N-desallilrokuronyumdur ve bunlar farmakodinamik açıdan aktif değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, rokuronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir (43,44).

2. 2. 3. Farmodinamik

Rokuronyumun potansi vektoronyumdan 6-8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı vektoronyumdan iki kat hızlıdır. Rokuronyum ile 0.6mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir (32,40).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu rokuronyumun vektoronyumun %10-20'si kadar potent olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalarinsanlarda vektoronyumun %15'i kadar etkin olduğunu göstermiştir (43).

İnhalasyon anesteziikleri ile beraber kullanıldığında intravenöz anesteziiklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakranial basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (32,45).

Erişkinlerde 0.6-1 mg/kg dozda, çocuklarda 0.6 mg/kg dozda 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Dozu arttırıldığında etki baslangıç süresi kısalır ve etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Bu özelliği ile süksinilkoline bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 mcg/kg/dk) şeklinde de uygulanabilen rokuronyumun birikici özelliği yoktur (36,38).

Enfluran ve isofluran, rokuronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanın etkisi diğer iki inhalasyon anesteziğine göre daha azdır (34).

Bazı intravenöz anesteziikler, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofolün rokuronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder. Tek doz antibiyotiklerin (metronidazol, netilmisin, sefuroksim ve aminoglikozitler) rokuronyumun yaptığı nöromüsküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir (41,42).

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekteşir. Panronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vektoronyum ve rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır (42,46).

Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinic reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (46).

Rokuronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz (32,40).

2. 3. LİDOKAİN HİDROKLORÜR

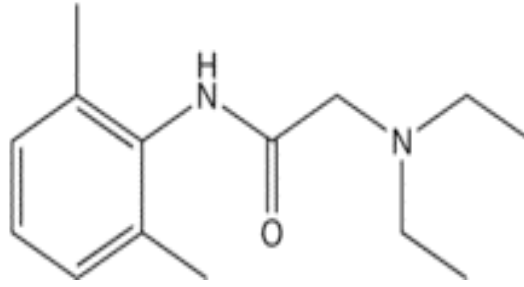
Başlangıçta lokal anestezi olarak çıkarılmış ve sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır. Lidokain klas-1B antiaritmiklerdendir. Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut miyokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve tedavisinde intravenöz yoldan verilmek suretiyle sık kullanılan bir antiaritmiktir (47).

Lidokain 1.sınıf antiaritmik ajan (membran stabilizanı) olarak kabul edilir. Lidokain sınıf IB antiaritmik ajanlara özgü elektrofizyolojik etkileri gösterir. Lidokain Purkinje liflerinde faz-4 diyastolik depolarizasyonu inhibe ederek otomatisiteyi azaltır ve Purkinje lifleri ile ventrikül kasında efektif refrakter periyodu ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak antiaritmik etki gösterir (48).

Anesteziye entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin kontrolünde lidokain anestezi induksiyonundan birkaç dakika önce intravenöz olarak verilmektedir (49).

2. 3. 1. Kimyasal yapısı

Kimyasal ismi 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) asetamid'dir. Kimyasal formülü $C_{14}H_{22}N_2O$ olup (Şekil 2), molekül ağırlığı 234.34 g/mol'dür. Lidokain lokal anestezi ve antiaritmiktir. Etkisi 30-90 sn içinde başlar. Yarılma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1.5-2 saattir. Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir. Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletmez ve bu durum lidokainin lokal anestezi etkinliğinin temelini oluşturur (50).



Şekil-2: Lidokain Hidroklorürün kimyasal yapısı

2. 3. 2. Farmokokinetik

Absorpsiyon: Ventriküler aritmilerin suprese edilebilmesi için 1-5 mcg/ml'lik bir plazma lidokain konsantrasyonu gereklidir, plazma konsantrasyonu 5 mcg/ml'yi geçtiğinde toksisite ortaya çıkar. Santral sinir sistemine etki yolu ile kardiyovasküler depresyon ve öksürük refleksinin baskılanması 5 mg/kg üzerindeki dozlarda görülmektedir (51).

Dağılım: Lidokain vücut dokularına yüksek oranda dağılır. İntravenöz yükleme dozunu takiben, böbrekler, akciğerler, karaciğer ve kalp gibi perfüzyonu yüksek olan dokularda erken ve hızlı bir plazma konsantrasyonuna ulaşır. Bu dağılımın ardından iskelet kasları ve adipoz dokuda redistribüsyona uğrar. Konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer hastalığı olanlarda ilacın dağılım hacmi azalır. Lidokain kan-beyin bariyerini aşar ve plasentaya da geçer. İlaç aynı zamanda süte de geçer. Lidokainin plazma proteinlerine bağlanması değişkendir ve doza bağlıdır. Yeterli kan konsantrasyonu (1-4 mcg/ml) sağlandığında ilacın %60-80'i plazma proteinlerine bağlanır. Lidokain kısmen α 1-asit glikoproteine bağlanır (51).

Eliminasyon: Lidokainin 7-30 dakikalık bir başlangıç yarılanma ömrü ve 1,5–2 saatlik bir terminal yarılanma ömrü vardır. Miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği veya karaciğer hastalığı olan kişilerde lidokainin yarılanma ömrü uzayabilir. Lidokainin % 90'ı karaciğerde hızla metabolize olur. Dozun % 10'undan azı idrarla değişmeden atılır. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ilacın değişmeden atılan miktarı artar. Karaciğer ve hepatik dokulardaki perfüzyonun azalması nedeniyle karaciğer hastalığı olanlarda ilacın metabolizması azalabilirken,

böbrek yetmezliği olan hastalarda lidokain ve metabolitinin dağılımları ve eliminasyonu normal kalabilmektedir (52,53).

2. 3. 3. Farmokodinamik

Etkin plazma konsantrasyonu 2-6 mcg/ml'dir. Sınırlar aşılsa öncelikle santral sinir sistemi ile ilgili sonra da kardiyovasküler sistemle ilgili yan etkileri ortaya çıkar. Yirmidört saatten uzun kullanımlarda hepatik eliminasyon yavaşlar ve dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda 24 saatten fazla süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dakika kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede injekte edilmişse redistribüsyon nedeniyle plazmadan, bu yarı ömrü değerinden beklenene göre daha erken kaybolur (48).

2. 3. 4. Endikasyonları

a. Anestezi kullanımı:

- Yüzeysel anestezi (topikal blok)
- İnfiltrasyon anestezisi (sinir bloku)
- Epidural anestezi
- Spinal anestezi
- Status epileptikusta

b. Kardiyak kullanımı:

- Ventriküler aritmiler (Ekstrasistoller ve taşikardiler)
- Enfarktüs
- Kalp ameliyatları esnasında oluşan tahrişler
- Kalp kateterizasyonu (54).

2. 3. 5. Kontrendikasyonları

- İkinci ve üçüncü derece kalp bloğu
- Ağır sinoatriyal blok
- İlacın kendisine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu
- Klas-1 antiaritmik ilaçların kullanımı (54).

2. 3. 6. Yan etkisi

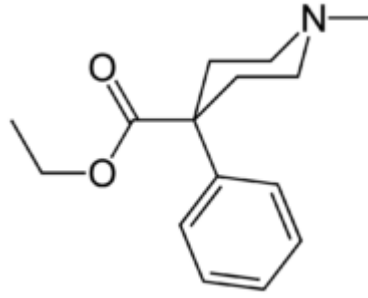
Lidokain kullanımına ilişkin sistemik yan etkiler kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerinde ortaya çıkmaktadır (54). Hastaya yüksek doz verilirse başlangıçta uyuşukluk, pareteziler, ataksi, dizartri, nistagmus, dezoryantasyon ve ajitasyon gibi nispeten hafif santral sinir sistemi belirtilerine neden olur. Bunlar ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvülziyonlar, solunum depresyonu ve koma gelişebilir. Özellikle karaciğer bozukluğu olanlarda ve kalp debisinin düşük olduğu durumlarda doz azaltılmazsa, eliminasyonun yavaşlaması nedeniyle intoksikasyon belirtileri kolay ortaya çıkar (47).

2. 4. PETİDİN HİDROKLORÜR

1939 yılında Almanya'da atropin benzeri bir ilaç geliştirmek için çalışan araştırmacılar tarafından bulunan ve analjezik etkisi tesadüfen fark edilen bir fenilpiperidin türevidir. İlk yapılan sentetik opioiddir. Fentanil, sufentanil, alfentanil ve fenoperidin petidinin kimyasal analoglarıdır. Analjezik etki, spinal ve supraspinal düzeyde oluşur. Supraspinal analjeziye beyin sapında bulunan çekirdeklerden omurilik arka boynuzuna ve trigeminusun duyuşal çekirdeğine giden inisi inhibitör yollarının aktivasyonu neden olur ve supraspinal düzeydeki analjeziden M1 reseptörleri sorumludur. Ayrıca talamustaki nöronlarda ve diğer bazı subkortikal yapılardaki etkinin de supraspinal düzeydeki analjeziye kısmen etkisi vardır (55).

2. 4. 1. Kimyasal yapısı

Yapısal olarak petidin, atropine benzer ve orta derecede atropin benzeri antispazmodik etki gösterir. Bununla birlikte petidinin temel farmakolojik etkisi morfin gibidir. Kimyasal formülü (Şekil 3) $C_{15}H_{21}NO_2$ idir (55).



Şekil-3: Petidin Hidroklorürün kimyasal yapısı

Spinal düzeyde ise opiatların etki yerinin omuriliğin arka boynuzunda birinci ağrı (duyusal) nöronu ile ikinci nöron arasındaki sinaps olduğu sanılmaktadır. Opioid ilaçlar bu sinapsta presinaptik opioid reseptörleri (Delta ve Kapa reseptörler), aktive etmek suretiyle presinaptik inhibisyon yapar. Spinal düzeydeki analjezide M1 reseptörlerinin yeri yoktur (56).

Opiat analjeziklerin ağrı eşiğini yükseltmekle beraber bunun sabit bir bulgu olmadığı kabul edilmektedir. Buna karşılık bu tür ilaçların ağrıya karşı reaksiyonu azalttıkları ve hastanın ağrıya dayancını artırdıkları konusunda tam bir görüş birliği vardır. Bu bilgiler, narkotik analjeziklerin etki yerlerinin kısmen indirek duyusal yol (spinoretiküloensefalik polisınaptik yolak) üzerinde bulunduğunu telkin eder (56).

2. 4. 2. Farmokokinetik

Petidin morfinin yaklaşık 1/10'u kadar potenttir. İntramusküler (IM) yoldan uygulanan 80-100 mg petidin aynı yoldan verilen 10 mg morfinin etkisini gösterir. Morfinden daha kısa etki süreli bir opioid agonisti olan petidin etki süresi 2-4 saattir. Eşit analjezik dozlarda morfin gibi sedasyon, öfori, bulantı ve kusma ve solunum depresyonu yapar. Morfinden farklı olarak gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir, bununla birlikte oral alındığında IM uygulamadakinin yarısı kadar etkili olur (57, 58).

Petidin büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. İlacın yaklaşık %90'ı demetilasyonla norpetidine ve hidrolizle petidinik asite dönüşür. Norpetidin tedricen norpetidinik asite hidrolize olabilir. Asidik metabolitler inaktiftir ve sıklıkla konjugasyonu takiben idrarla atılırlar. Az miktarda petidin (sıklıkla %5'ten az) değişmeden idrarla atılır. Petidinün üriner atılımı idrar pH'sına bağımlıdır. Örneğin

üriner pH 5'in altına incek olursa ilacın %25'i idrarla değişmeden atılır. Bu yüzden idrarın asidifikasyonu, petidinin hızlı eliminasyonu amacıyla kullanılabilir. Norpetidinin eliminasyon yarı ömrü 15-40 saattir ve petidin uygulanmasını takiben 3 gün boyunca idrarda tespit edilebilir. Bu metabolit santral sinir sistemini uyarıcı etkiye sahiptir ve ilacın ana bileşiğinin yarısı kadar etkilidir. Norpetidin toksisitesi myoklonus ile karakterlidir ve genellikle uzun süreli uygulamalarda, özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkar. Petidinin yaklaşık %60'ı plazma proteinlerine bağlanır. Yaşlı hastalarda petidinin plazma proteinlerine bağlanması azalır ve bu plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunu ve opioidlere duyarlılığı artırır. Alkoliklerde petidine ve diğer opioidlere karşı oluşan tolerans artışı, dağılım volümündeki artış sonucu petidinin düşük plazma konsantrasyonuna işaret eder (57, 59).

2. 4. 3. Farmokodinamik

Petidin (Meperidin) önerilen tedavi edici intravasküler dozları yetişkinlerde 4 saatte bir 50-100 mg, çocuklarda 4-6 saatte bir 1-1,5 mg/kg'dır. Birçok hastada 80-100 mg dozda uygulanan meperidin ile oluşan ağrı kesici etkinlik yeterli iken 50 mg'ın altındaki dozlarda meperidin genellikle etkisizdir (60).

Meperidinin IM yolla uygulanmasından sonraki emilimi sıklıkla değişkendir ve ilaç tam olarak dolaşıma geçmez. Bu nedenle IM uygulanımı sonrası ağrı kesici etkinliği tam olarak tahmin edilemez. Oral yol ile yüksek dozlarda uygulanan meperidin parenteral uygulamaya göre karaciğerde ilk geçiş etkisine daha yüksek oranda maruz kalır ve kanda normeperidin metabolitine daha fazla dönüşür. Bu bilginin ışığında yapılan çalışmalarla meperidinin 100 mg IV dozunun ağız yolu ile uygulanan 300 mg meperidin ile eş ağrı kesici dozda olduğu belirtilmiştir (61).

2. 4. 4. Endikasyonları

- Değişik etiyolojili şiddetli ağrılar, gastrointestinal ve ürojenital yolların koliklerinde (safra kesesi ve safra kanalı kolikleri hariç)
- Miyokard enfarktüsü, pulmoner ödem
- Preoperatif analjezik olarak

- Doğumda: ağrıyı azaltmak, servikal dilatasyon ve plasenta gelişi fazının süresini kısaltmak, uterus ağzı sertliği ve spazmlarında, spazmodik doğum ve baş gelişi esnasındaki ağrıda (55)

2. 4. 5. Kontrendikasyonları

- Petidin ve fenilpiperidin türevlerine aşırıduyarlılık; alkol, narkotikler, analjezikler veya diğer psikoaktif ilaçlarla akut intoksikasyon, prokarbazin ile kombine tedavi, MAO-inhibitörleriyle tedaviden 14 gün sonrasına kadar
- Solunum depresyonundan kaçınılması gereken hastalıklarda (örneğin, solunum yetmezliği, ciddi obstruktif pulmoner hastalıklar, astım, amfizem)
- Nöralji, migren, öksürük (bu tür vakalarda bağımlılık potansiyeli daha düşük olan maddeler endikedir)
- Ağır karaciğer yetmezliği (Child Pugh C), akut hepatik porfiri, safra koliği, post-kolesistektomi sendromu, pankreatit
- Travmatik kafa yaralanmaları, kafa içi basınç artışı
- Supraventriküler disritmi (55)

2. 4. 6. Yan etkisi

Terapötik dozlarda petidin ortostatik hipotansiyona neden olur. Gerçekte, petidin enjeksiyonundan sonra gelişen hipotansiyon, eşit analjezik dozlardaki morfinin neden olduğu hipotansiyondan daha sık ve daha şiddetlidir.

Petidin, bradikardiye, ancak bazende bunun yerine atropin benzeri yapısı nedeniyle kalp atım hızında artışa sebep olur. Yüksek doz petidin miyokardiyal kontraktilite ve stroke volümde azalmaya, kardiyak dolum basıncında ise artışa neden olur. Bu direk depresan etki sadece petidine özgü olup diğer opioidlerde görülmez (62).

Petidin yüksek dozları, serebral irritasyona ve felçlere neden olabilir. Bu etki santral sinir sistemine stimulan etkisi olan norpetidin metabolitinin birikimine bağlıdır. Norpetidin böbrek yetmezlikli hastalarda da akümüle olabilir.

Petidin solunumu deprese eder ve bu etkisi morfinden daha kuvvetli olabilir. Petidin plasentadan kolayca geçer ve doğumda, umbilikal kord kanındaki petidin

düzeıı maternal plazma düzeyini aşabilir. Bununla birlikte petidin, yenidoğanda morfinden daha az solunum depresyonuna neden olur.

Petidin morfinden daha düşük derecede konstipasyona ve üriner retansiyona neden olur. Eşit analjezik dozların enjeksiyonundan sonra petidinin neden olduğu safra yolu spazmı morfinden az, ancak kodeinden fazladır. Petidin myosise neden olmaz ancak orta düzeydeki atropin benzeri etkisi yüzünden midriyasis oluşturmaya meyillidir. Ağız kuruluğu ve kalp atım hızında artış yapması atropin benzeri etkisinin kanıtıdır (59).

Petidin düşük dozlarda (20-50 mg) İV olarak verilmesi oprasyon sonrasındaki titremeyi azalttığı görölmüşür. Bu konuda tek başına petidin veya deksmedetomidin ile kombinasyonu yapılarak titreme eşığini azalttığı sağlıklı gönüllülerde gösterilmiştir (63,64).

Petidin kesilme sendromu morifinkinden birkaç otonom sinir sistemi semptomu içermesi nedeniyle farklıdır. Ayrıca semptomlar daha hızlı gelişir ancak daha kısa sürer.

Opioidler ile özellikle petidin monoaminoksidaz inhibitörlerinin (MAOI) kombinasyonu solunum arresti, hipertansiyon veya hipotansiyon, koma ve hiperpireksi ile sonuçlanabilir. Bu dramatik etkileşimin sebebi anlaşılammıştır. Bu nedenden dolayı 14 gün önceden MAOI kesilmesi önerilmektedir (65).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, petidinin rokuronyum enjeksiyon ağrısına etkinliğinin, daha önce etkinliği çalışılmış olan lidokain ile, kontrol grubu kullanarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Etik Kurul onayı (22.06.2009 tarih ve 2009/145 karar numaralı) ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra, 18-65 yaşlarında, genel anestezi altında elektif cerrahi uygulanacak, ASA I-II sınıfı hastalarda, prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak gerçekleştirildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

1. Kronik sedatif, anksiyolitik kullanımı olanlar
2. ASA III ve üzerinde değerlendirilen hastalar
3. 18 yaşın altında ve 65 yaşın üzerindeki hastalar
4. Ağır KOAH, astım, reaktif havayolu hastalığı olan hastalar
5. Nöropsikiyatrik ve nörolojik hastalık öyküsü olanlar
6. Sol el sırtında enfeksiyonu olan hastalar
7. Gebeler ve hızlı indüksiyon uygulanacak hastalar
8. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar
9. Tromboflebit öyküsü olan hastalar
10. Kas hastalığı olan hastalar
11. Son 24 saat içinde analjezik ve sedatif ilaç kullanmış olan hastalar
12. Kronik ağrı öyküsü olan hastalar
13. Vücut kitle indeksi (VKİ) $>35 \text{ kg/m}^2$ ve 50 kg altında olan hastalar
14. Çalışma ilaçlarına karşı allerjik reaksiyon öyküsü olanlar

Kapalı zarf tekniği ile randomize ederek 60'şar kişilik 3 gruba ayrılan hastalar premedike edilmeksizin operasyon odasına alınarak hepsine non-invaziv arteriyel basınç, puls oksimetri ve EKG, Datex-Ohmeda (Cardiocap 5, Helsinki, Finlandiya) ile standart monitörizasyon uygulandı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik verileri kaydedilen tüm hastaların sol el sırtından 20G intraket ile damar yolu açıldı.

Ringer laktat solüsyonu 100 ml/saat hızında 5 dakika süreyle infüze edildikten sonra, infüzyon kesildi. Sol kol 15 saniye süreyle eleve edilerek venöz kanın yerçekimi etkisinde boşalması sağlandı. Üst kola bağlanacak bir pnömatik turnike 70 mmHg basınçla şişirilerek venöz oklüzyon yapıldı. Sonra hastanın ait olduğu gruba uygun olan solüsyon, gruplara kör bir araştırmacı tarafından, 10 saniyede IV verildi.

Grup K (Kontrol, n=60): 2 ml %0.9 NaCl,

Grup L (Lidokain, n=60): 2 ml (40 mg) %2 lidokain,

Grup P (Petidin, n=60): %0.9 NaCl ile 2 ml hacme tamamlanmış (40 mg) %5 petidin

Venöz oklüzyon, solüsyonların enjeksiyonundan 2 dakika sonra; turnike indirilerek sonlandırıldı, 0.06 mg/kg (priming doz) rokuronyum (Esmeron®, Organon AŞ, Hollanda) IV yolla 5 saniye sürede verilerek hastanın enjeksiyona bağlı ağrısı 4 noktalı ağrı skalası ile (Tablo 1) (15,66,67) değerlendirildi. Hastada rokuronyumun priming dozu uygulamasından sonra meydana gelen yan etkiler (çift görme, yutma güçlüğü, göz kapaklarında ağırlaşma) kaydedildi. Daha sonra hastaların anestezi indüksiyonu, 5 mg/kg tiyopental ve rokuronyumun dozu 0.6 mg/kg olan indüksiyon dozuna tamamlanarak anestezi indüksiyonu sağlandı. Hastanın rokuronyumun entübasyon dozunun (0.6 mg/kg) enjeksiyona bağlı ağrısı 4 noktalı kol çekme ağrı skalası (Tablo 2) (8,67,68) ile değerlendirildi. Orotrakeal entübasyon sonrası idamede sevofluran ve %50-50 azot-O₂ karışımı kullanıldı.

Operasyon sonrası 24 saat içinde enjeksiyon yerinde ağrı, ödem, alerjik reaksiyon varlığı yine çalışma gruplarına kör bir çalışmacı tarafından değerlendirilerek kaydedildi.

Tablo 1: 4 NOKTALI AĞRI SKALASI
AĞRI DEĞERLENDİRME SKORU (ADS) (4-POINT SCALE)

Yanıt	Ağrı skoru	Ağrı derecesi
Hastaya sorulduğunda ağrı ve rahatsızlık hissi yok	0	Ağrı yok
Hastaya sorulduğunda hafif ağrı ve rahatsızlık hissi olduğunu söylüyor	1	Hafif
Hastaya sorulduğunda orta şiddete ağrı ve rahatsızlık	2	Orta
Hasta sözel veya davranışsal olarak rahatsızlık hissi	3	Şiddetli

Tablo 2: 4 NOKTALI KOL ÇEKME AĞRI SKALASI
AĞRI DEĞERLENDİRME SKORU (ADS) (KOL ÇEKME)(4-POINT SCALE)

Yanıt	Ağrı skoru	Ağrı derecesi
Yanıt yok, çekmiyor	0	Ağrı yok
Elbileği ile sınırlı hareket/ geri çekme	1	Hafif
Sadece kol (dirsek/omuz) ile sınırlı hareket/ geri çekme	2	Orta
Jeneralize yanıt (bir ekstremiteden fazlasında hareket/geri çekme, öksürük, nefes tutma)	3	Şiddetli

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS (SPSS 15.0, Chicago, ABD) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Her üç grubun demografik verilerinden yaş, boy ve ağırlık karşılaştırılmasında ANOVA testi, cinsiyet ve ASA sınıflaması karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Priming dozu ağrısı, priming dozu yan etkisi, entübasyon dozu ağrısı ve postoperatif yan etkisi karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılmasında farklılık olması durumunda gruplar arasındaki farklar için Tukey'in post-hoc testi kullanıldı. Tüm testler için p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya lidokain grubunda 60 hasta, petidin grubunda 60 hasta ve kontrol grubunda 60 hasta olmak üzere toplam 180 hasta alındı. Randomizasyona alınan hiçbir hasta çalışma dışı bırakılmadı. Grupların demografik değişimleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, kilo, boy ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 3: Hastaların preoperatif demografik değişimleri, Ort±SD

	Grup L (n=60)	Grup P (n=60)	Grup K (n=60)	p
Yaş (yıl)	33.75±12.6	37.05±12.6	38.25± 12.6	0.21
Boy (cm)	168.30± 12.6	170.70± 12.6	169.10± 12.6	0.26
Ağırlık (kg)	73.80± 12.6	73.30± 12.6	73.90± 12.6	0.92
Cinsiyet (E/K)	29/31	31/29	33/27	0.76
ASA (I/II)	48/12	43/17	43/17	0.48

Rokuronyumun priming dozu enjeksiyonuna bağlı ağrı skoru 0, 1, 2, 3 olan olguların sayısı sırasıyla Grup L (Lidokain)’de 46, 14, 0, 0; Grup P (Petidin)’de 13, 34, 13, 0 iken Grup K (Kontrol)’de 10, 35, 15, 0 olgu şeklinde saptanmıştır (Tablo 4).

Rokuronyumun priming dozu enjeksiyonuna bağlı ağrı skorlarının değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ve Grup L’de anlamlı ölçüde daha düşük ağrı bulunmuştur ($p<0.001$). Grup P ve Grup K’da ağrı yanıtları daha yüksek bulunmuş ve iki grup arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 4).

Priming sonrası ağrı değerlendirilmesinde, kontrol grubundaki hastaların % 83.3’i ağrı tanımlarken, petidin grubundaki hastaların % 78.3’ü, lidokain grubunda hastaların yalnızca % 24.4’ü ağrı tanımlanmıştır. Ağrı tanımlayan hastalar en sık skor

1 seviyesinde ağrı tanımlarken, çalışmadaki hiçbir hastada ağrı skoru 3 olmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Rokuronyumun priming dozu enjeksiyonuna bağlı ağrı yanıtı ve insidansı

Ağrı Skoru	Grup L (n=60)	Grup P (n=60)	Grup K (n=60)
0 (ağrı yok)	46 (%76.6)*	13 (%21.7)	10 (%16.7)
1 (hafif ağrı)	14 (%24.4)*	34 (%56.6)	35 (%58.3)
2 (orta ağrı)	0*	13 (%21.7)	15 (%25.0)
3 (şiddetli ağrı)	0	0	0

*: p<0.001

Yan etkiler incelendiğinde; lidokain grubunda 22, petidin grubunda 21 ve kontrol grubunda ise 24 olguda çeşitli yan etkiler tespit edilmiştir. Gruplarda saptanan yan etkiler karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir (p= 0.847). En sık dikkati çeken yan etki göz kapaklarında ağırlaşma şeklinde olmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: Rokuronyumun priming dozu enjeksiyonuna bağlı görülen yan etki insidansı

Yan Etki	Grup L (n=60)	Grup P (n=60)	Grup K (n=60)
Yok	38	39	36
Var	22	21	24

Rokuronyumun entübasyon dozu enjeksiyonuna bağlı kol çekme ağrı skoru 0, 1, 2, 3 olan olguların sayısı sırasıyla Grup L'de 45, 15, 0, 0 iken Grup P'de 15, 29, 14, 2 bulunmuştur. Grup K 'de ise 8, 32, 17, 3 olgu şeklinde saptanmıştır. (Tablo 6).

Rokuronyumun entübasyon dozu sonrası ağrı skorlarının değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Grup L'de anlamlı ölçüde daha düşük ağrı bulunmuştur (p<0.001). Grup P ve Grup K'da ağrı yanıtları

daha yüksek bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 6).

Entübasyon dozu sonrası ağrı değerlendirilmesinde, kontrol grubundaki hastaların % 86.7'i ağrı tanımlarken, petidin grubundaki hastaların % 75.0'ü, lidokain grubunda hastaların yalnızca % 25.0'ü ağrı tanımlamıştır. Ağrı tanımlayan hastalar en sık skor 1 seviyesinde ağrı tanımlamıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Rokuronyumun entübasyon dozu enjeksiyonuna bağlı kol çekme ağrı yanıtı ve insidansı

Ağrı Skoru	Grup L (n=60)	Grup P (n=60)	Grup K (n=60)
0 (ağrı yok)	45 (%75.0)*	15 (%25.0)	8 (%13.3)
1 (hafif ağrı)	15 (%25.0)*	29 (%48.4)	32 (%53.4)
2 (orta ağrı)	0*	14 (%23.3)	17 (%28.3)
3(şiddetli ağrı)	0*	2 (%3.3)	3 (%5.0)

*: $p < 0.001$, (Grup L'de anlamlı ölçüde daha düşük ağrı)

Postoperatif görülen yan etkiler açısından incelendiğinde; lidokain grubunda 2, petidin grubunda 3 ve kontrol grubunda 2 olguda çeşitli yan etkiler tespit edilmiştir. Gruplarda saptanan postoperatif yan etkiler karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir ($p=0.862$). En fazla saptanan yan etki ilacın uygulandığı yerde eritem görülmesidir (Tablo 7).

Tablo 7: Postoperatif görülen yan etki insidansı

Yan Etki	Grup L (n=60)	Grup P (n=60)	Grup K (n=60)
Yok	58	57	58
Var	2	3	2

5. TARTIŞMA

Anesteziye günlük uygulamada hızlı entübasyona olanak sağlaması nedeniyle sık kullanılan bir kas gevşetici olan rokuronyumun IV enjeksiyonu ağrıya neden olur ve bu klinik pratikte sık karşılaşılan bir yan etkidir (1,2).

Rokuronyum bromid steroid yapılı, etki başlangıç zamanı hızlı, orta etki süreli nondepolarizan kas gevşetici ajandır. Rokuronyumun subparalizan (priming veya prekürarizasyon) dozlarında intravenöz enjeksiyonuna bağlı yanma tarzındaki ağrısının, bilinç kaybı olmadan ve hatta bilinç kaybı oluşturulduktan sonra bile şiddetli ve rahatsızlık verici olduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır Ağrıya bağlı olarak kalp hızında ve bazen de kan basıncında artış izlenebilir (1,5).

Günümüzde, rokuronyum enjeksiyonuna bağlı gelişen ağrının nedeni, tam olarak açıklık kazanmamıştır. Klement ve ark. (9) ilaçlarda artan osmolalite, asidite ve alkalinite değerlerinin ağrının sıklık ve şiddetini arttırdığını bildirmiştir (>1 osmol/kg, pH <4 ve pH >11). Ven duvarında media ve intima tabakaları arasında serbest afferent sinir sonlanmaları mevcuttur. Enjeksiyon ağrısının olasılıkla ilacın venöz duvarda oluşturduğu direkt irritan etkiden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. Lockey ve Coleman (1) yaptıkları çalışmada; 0.5 mg/kg propofol ve 20 mg lidokain karışımı induksiyonundan hemen sonra 0.6 mg/kg rokuronyum enjeksiyonuyla tüm hastalarda ağrıya bağlı rahatsızlık gözlemlenmişler ve bu rahatsızlığın olası nedeninin rokuronyumun düşük pH değeri ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır. Chirella ve ark. (12) yaptıkları çalışmada, 10 mg IV rokuronyum öncesi sırasıyla % 8.4 NaHCO₃, 100 µgr fentanil, % 2 lidokain veya normal salin IV olarak vermiştir. Turnike uygulanmadan 30 sn. beklendikten sonra, rokuronyum enjeksiyonu yapılarak ağrı skorları değerlendirilmiştir. Çalışmacılar, NaHCO₃ grubunda ağrı hiç yokken fentanil ve salin grubunda kontrol grubuna göre ağrı skorunun % 50 azalmış olduğunu, lidokain grubunda da ağrı skorunda belirgin azalma olmasına rağmen NaHCO₃ grubunun daha etkin olduğunu saptamışlar ve bu durumun NaHCO₃'ın pH'yı değiştirmesine bağlamışlardır. Blunk ve ark.(7) yaptıkları çalışmada; rokuronyum ve vekuronyumun alkojenik etkilerini incelemişler ve aminosteroid yapılı bu kas gevşetici ajanların kutanöz C nosiseptörlerinin direkt aktivasyonu ile ağrı oluşturdukları sonucuna varmışlardır. Çalışmadan çıkan diğer bir sonuç; ilacın

düşük pH değerinin ağrı oluşumunda majör neden olamayacağı ve endojen algojenik mediyatörlerin salınımının daha olası bir neden olabileceği şeklindedir.

Lidokain diğer lokal anesteziklerde olduğu gibi sinir membranını stabilize ederek, depolarizasyona engel olur. Membran stabilizasyon etkisi tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçta elektrik uyarılma eşiği yükselir, aksiyon potansiyeli oluşumu yavaşlar. Bunun sonucunda iletim yavaşlar ve nihayet tamamen durur. Bundan sonraki uyarılar permeabilite artışına neden olmaz, dolayısıyla anestezi oluşur (69). Reddy ve ark. (18) uyanık hastalarda 4 mg ondansetron ve 50 mg lidokain sonrasında 0.6 mg/kg rokuronyum uygulamışlar. Her iki grupta ağrı insidansında plaseboya göre azalma tespit edilmiş bizim bulgularımızla benzer şekilde lidokain daha etkin bulunmuş.

Analjezik etkinliği oldukça yüksek olan petidin, bir fenilpiperidindir, beyin ve omurilikteki özgün opiat reseptörlerine bağlanır, böylece nosiseptif sistemin polisinaptik yolları boyunca uyarıların geçişini inhibe eder. Petidin, roküroyum gibi IV enjeksiyon ağrısı oluşturan propofolün IV enjeksiyon ağrısını önlemek için bazı çalışmalarda kullanılmıştır (22). Rokuronyumun yol açtığı IV enjeksiyon ağrısının önlenmesine yönelik girişimler arasında petidin ön ilaç uygulamasını araştıran herhangi bir klinik çalışma ise yoktur.

Cheong ve Wong (6), rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemek amacıyla farklı iki lidokain dozunu karşılaştırdıkları çalışmada, 10 ve 30 mg lidokain dozlarının ağrıyı önlediği, yüksek doz lidokainin daha efektif olduğu sonucuna varmıştır. Bu çalışmada 30 mg lidokainle % 7, 10 mg lidokainle % 37 olguda ağrı saptanmıştır. Biz çalışmamızda rokuronyumun hem priming hemde entübasyon dozunun enjeksiyon bağlı ağrısını önlemek amacıyla lidokaini petidin ile karşılaştırdık ve lidokaini etkili bulduk. Çalışmamız da kullandığımız lidokain dozu ise 40 mg idi.

Shevchenko ve ark.'nın (8) çocuk ve adolesan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; hipnotik ajan ile indüksiyon sonrasında ve 1mg/kg rokuronyum enjeksiyonu öncesinde 0.1 mg/kg dozunda uygulanan lidokainin ağrıya bağlı gelişen spontan çekme hareketlerini azalttığı tespit edilmiştir. Çalışmamız da enjeksiyon ağrısını önlemek amacıyla kullandığımız lidokain spontan çekme hareketlerini azalttığı tespit ettik.

Mevcut ön tedaviler arasında en etkili ve en kabul görmüş olanı; venöz oklüzyon uygulanmış ekstremitelere lidokain verilmesini takiben oklüzyon sonlandırılarak IV enjeksiyon uygulanmasıdır (21). Çalışmamızda venöz oklüzyon uygulanmış ekstremitelere lidokain verdik ve sonucunda ağrı insidansını belirgin olarak azalttığımızı tespit ettik. Rokuronyumun enjeksiyon ağrısını azaltmak amacıyla çalışmamızda hastaya pnömatik turnike uyguladık ve sonra 40 mg lidokain veya 40 mg petidin verdik. Venöz oklüzyonu, solüsyonların enjeksiyonundan 2 dakika sonra; turnike indirerek sonlandırdık. Ardından rokuronyumun hem priming hemde entübasyon dozunu uyguladık, lidokain grubunda belirgin olarak enjeksiyon ağrısının azaldığını gözlemledik ve turnike uygulamasının etkili olduğunu gördük ancak petidin grubunda enjeksiyon ağrısında azalmayı aynı oranda göremedik.

Steevers ve Robertson'un (4) priming yöntemi ile rokuronyum uygulanan çalışmaların da, enjeksiyonda hastaların %47'sinde ağrı olduğunu ve bunun %12'sinin ciddi derecede olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna göre; rokuronyumun süksinilkolinden önce prekürarizan dozlarda kullanımının ve priming yapılmasının uygun olmadığını belirtilmişlerdir. Biz de çalışmamızda priming yöntemi ile rokuronyum uygulamasının hasta için rahatsız edici olduğunu gözlemledik. Sarı ve ark. (70) fentanil ve remifentanil uygulanması sonrası 10 mg rokuronyum uyguladıkları hastalarda ağrı cevaplarını karşılaştırmışlar, remifentanilin daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bilinçsiz hastalarda meydana gelen kol çekme refleksi oluşturacak ağırlı uyaranlar gastrik rejurjitasyon sonucu pulmoner aspirasyon veya IV kateterin yerinden çıkması gibi tehlikeli durumlara neden olabileceğini belirtmişlerdir. (71).

Çalışmamızda rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain ve petidin ön ilaç uygulamalarının etkinliklerinin kontrol grubu da kullanılarak turnike yöntemi ile karşılaştırarak olgulardaki ağrı düzeyini ve ilaçların analjezik etkinliğini saptamaya çalıştık. Rokuronyumun priming doz uygulaması sonrası ve postoperatif olarak ortaya çıkan yan etki açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Ayrıca klinik gözlemimize göre rokuronyumun priming yapılmasının hasta için çok ağırlı olduğundan uygun olmadığı görüşündeyiz. Enjeksiyon ağrısı ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle turnike kullanılmamıştır.

Ancak turnike uygulaması ile verilen ilaç damar içinde belli bir süre kalabilirse, bunun daha etkili olabilecektir.

Çalışmanın sonucunda turnike yöntemi ile karşılaştırıldığında rokuronyumun priming ve entübasyon dozuna bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokainin, petidin ve serum fizyolojiğe göre daha uygun ve etkin olduğu saptanmıştır. Serum fizyolojik ve petidin arasında ise belirgin fark olmadığı görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Rokuronyum anestezi pratiğinde hızlı entübasyon sağlaması nedeniyle sık olarak kullanılan bir ajandır, ancak enjeksiyonuna bağlı gelişen ağrı ise, hasta ve hekim açısından rahatsızlık verici bir deneyimdir.

Bu çalışmada genel anestezi uygulanan hastalara rokuronyumun priming ve entübasyon dozuna bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain ön ilaç uygulamasının etkinliği, petidin ve serum fizyolojik ön ilaç uygulamasının turnike yöntemi ile karşılaştırıldığında daha uygun ve etkin olduğuna, serum fizyolojik ve petidin arasında ise belirgin fark olmadığı sonucuna varıldı.

Rokuronyumun priming doz uygulaması sonrası ve postoparatif yan etki açısından karşılaştırıldığında çalışma grupları arasında belirgin bir fark gözlenmedi.

Rokuronyumun enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokainin güvenle ve etkili olarak kullanılabilceği sonucuna varıldı, buna karşın petidinin belirgin etkisinin olmadığı belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Lockey D, Coleman P. Pain during injection of rocuronium bromide. *Anaesthesia* 1995;50(5):474.
2. Joshi GP, Whitten CW. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1997; 84: 228-36.
3. Moorthy SS, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1995;80(5):1067.
4. Steegers MA, Robertson EN. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1996;83(1):203.
5. Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996; 76: 481.
6. Cheong KF, Wong WH. Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* 2000;84(1):106-7.
7. Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, Reeh PW, Koppert W. Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(3):245-53.
8. Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, et al. The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg* 1999;88(4):746-8.
9. Klement W, Arndt JO. Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991;66(2):189- 95.
10. Ahmad N, Choy CY, Aris EA, Balan S. Preventing the withdrawal response associated with rocuronium injection: a comparison of fentanyl with lidocaine. *Anesth Analg* 2005;100(4):987-90.
11. Borgeat A, Kwiatkowski D, Ruetsch YA. Spontaneous movements associated with rocuronium injection: the effects of prior administration of fentanyl. *J Clin Anesth* 1997;9(8):650-2.
12. Chiarella AB, Jolly DT, Huston CM, Clanachan AS. Comparison of four strategies to reduce the pain associated with intravenous administration of rocuronium. *Br J Anaesth* 2003;90(3):377-9.
13. Yavascaoglu B, Kaya FN, Ozcan B. Esmolol pretreatment reduces the frequency and severity of pain on injection of rocuronium. *J Clin Anesth* 2007; 19: 413-7.

14. Mahajan R, Batra YK, Kumar S. Pain on injection of rocuronium: influence of ketamine pretreatment. *Can J Anaesth* 2005;52(1):111-2.
15. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg* 2002;94(6):1517-20.
16. Memis D, Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Seker S. Preventing pain on injection of rocuronium: two doses of dexmedetomidine. *Can J Anaesth* 2005;52(4):437-8.
17. Park JT, Choi JC, Yoo YS, Lee YB, Kim SY, Lim HK. The effect of pretreatment with thiopental on reducing pain induced by rocuronium injection. *Yonsei Med J* 2005;46(6):765-8.
18. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001;56(9):902-5.
19. Tuncali B, Karci A, Tuncali BE, et al. Dilution of rocuronium to 0.5 mg/mL with 0.9% NaCl eliminates the pain during intravenous injection in awake patients. *Anesth Analg* 2004;99(3):740-3.
20. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z. The prevention of pain from injection of rocuronium by magnesium sulphate, lignocaine, sodium bicarbonate and alfentanil. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(3):277-81.
21. Singh M, et al. Effect of narcotic pretreatment on pain after rocuronium injection: a randomized, double-blind controlled comparison with lidocaine. *J Anesth.* 2007; 21: 510-2.
22. Saadawy I, Ertok E, Boker A. Painless injection of propofol: pretreatment with ketamine vs thiopental, meperidine, and lidocaine. *Middle East J Anesthesiol.* 2008 Feb;19(4):9193. Kayhan Z. Lokal / Bölgesel Anestezi Yöntemleri, Klinik Anestezi. 2.Baskı. İstanbul.Logos Yayıncılık; 1997, 452-498.
23. Uyar M, Akut Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi ve Ağrı Ölçümü. In: Akut Ağrı, Özyalçın NS, Ankara, Güneş Kitabevi, 2005: 37-58
24. Keskin A, operatif stratejide ağrının rolü. *Ağrı.* 2004; 16 (2): 42-43.
25. Erdine S. post operatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul.2003;33-43
26. Kenny G, The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Anaesth.* 1991: 4;568-570
27. Kurt N. Akut ve Kronik Yara Bakımı, İstanbul, 2003: 17-20

28. Morgan G, MS M, MJ M, C L. Ağrı Tedavisi. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 309-358
29. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2 ed. İstanbul: Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., 2003
30. Kayhan Z. Ağrı. In: Kayhan Z, ed. Klinik Anestezi. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004: 922- 935.
31. Barash P, Cullen B, Stoelting R. Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincot Williams, 1992: 401-402.
32. Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3.Ed. Appleton-Lange, 2002:178-92.
33. Eamon P, Venkat R, et al. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. Can J Anesth 1993; 40(8):703-5
34. Shirashi K, et al. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. Can J Anesth 1992;39: 216-22.
35. Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S, Lessin J, Marr A. Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. Anesth Analg 1993;77(3):574-8
36. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Neuromuscular blocking agent. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ ed(s). Clinical Anaesthesiology. Newyork, Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2002: 179-98.
37. Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. Br J Anaesth 1996;76(4):481-3
38. Atherton PL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 169-89.
39. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Peter K. Onset and recovery of rocuronium (Org 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. Br J Anaesth 1992;69(5):511-2.
40. Özatamer O. Anesteziye güncel konular. Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 105-23
41. Meistelman D, et al. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Can J Anesth 1992;39(7):665-8

42. Naguip M, Samarkandı AH, et al. Comperative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isibolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995;75(1):113-34.
43. Cooper Ra, Maddieneni VR, et al. Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *Br J Anaesth*1993; 70(4):482-6.
44. NaguipM, et al. Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination.*Anesthesiology* 1994; 81(2):1145-52
45. Cooper RA, Maddineneni VR, et al. Time Course of neruomuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1993; 71(2):222-4.
46. Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth*1994;72(1):214-23.
47. Kayaalp O, editör. Lidokain. *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara. 2000; 40: 506-507
48. Erdine S, Özyalçın SN, Raj JH, Heavner J. Aldemir T, Yücel A. *Rejyonel Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 23-44.
49. Esener Z, editör. İleri yaşam desteği/ lokal Anestezikler. *Klinik Anestezi*. İstanbul. 1997; 12/19: 318/ 446
50. Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R, Rowland M. Lidocaine Pharmacokinetics in Advanced Hearth Failure, Liver Disease and Renal Failure in Humans. *Ann Intern Med* 1973; 78: 499-508.
51. Mikawa K, Nishina K, Takao Y, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation: Comparison of Verapamil, Lidocaine and Verapamil-Lidocaine Combination. *Anesth Analg* 1997; 85: 1005-1010.
52. Erdine S. *Sinir blokları*. İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993: 9-10, 49-80, 155-209.
53. Collins JV. Epidural anaesthesia. In: *Principles of anaesthesiology*. 3rd. Edition Lea and Febriger. Philadelphia 1993; 54: 1341, 1445-1493, 1510.
54. Rossi S. Editor *Australian Medicines Handbook*, 2006
55. Kayaalp, S.O.: *Tıbbi Farmakoloji*. 4.Baskı 2.Cilt; Narkotik Opioid Analjezikler, Morfin, Meperidin. S: 1884-1923, 1988

56. Stambaugh, J.E., Wainer, I.W., Sanstead, J.K., ET AL: The clinical pharmacology of meperidine : Comparison of routes of administration. *J. Clin. Pharmacol* 16: 245, 1976
57. Hartvig P, Tamsen A, Fagerlund C,Dahlstrom B. *Acta Anaesthesiol Scand* Suppl.1982; 74: 52-4
58. Matter, L.E., Tucker, G.T., Pflug, A.E., et al: Meperidine kinetics in man: intravenöz injection in surgical patients and volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 17:21, 1975
59. Szeto, H.H., İnturrisi, C.E., Houde, R., et al: Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer. *Ann Intern Med.* 86: 738, 1997
60. Pethidine FAQs. NSW Therapeutic Assesment Group. Minor update, Aug, 2003.
61. Lata KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *American Journal of Therapeutics*, 2002; 9: 53-68
62. McKenzie R, Rudy T, Ponter-Hamill M: AANA J. Side effects of morphine patient-controlled analgesia and meperidine patient-controlled analgesia: a follow-up of 500 patients. 1992 Jun; 60 (3):282-6
63. Anthony G. Doufas, Chun-Ming Lin, Mohammad-Irfan Suleman, ark. Dexmedetomidine and Meperidine Additively Reduce the Shivering Threshold in Humans. *Stroke.* 2003; 34 1218-23.
64. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Meperidine, clonidine, doxapram, ketanserin, or alfentanil abolishes short-term postoperative shivering. *Can J Anesth* 2003; 50:7:pp 635-637
65. Tamara Kredo, Rudy Onia. Pethidine-does familiarity or evidence perpetuate its use. *Samj* February 2005, Vol. 95, No. 2
66. Kılıçarslan A, Topal A, Erol A, Tavlan A, Rokuronyum enjeksiyon ağrısı önlemede difenhidramin kullanımı, *Selçuk Üniv. Tıp Derg* 2010;26(2):128-131
67. Jeon Y, Baek S, Park SS, Kim SO, Baek W, Yeo J, Effect of pretreatment with acetaminophen on withdrawal movements associated with injection of rocuronium: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study, *Korean J Anesthesiol* 2010 July 59(1): 13-16
68. Lee HJ, Han SJ, Kim H ve ark, Antihistamine Pretreatment to Reduce Incidence of Withdrawal Movement After Rocuronium Injection, *J Korean Med Sci* 2009; 24: 879-82

69. Kayhan Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı.İstanbul:Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.; 1997; 435-452.
70. Sari M, Iyilikci L, Bayindir S, Ellidokuz H, Gunerli A. Comparison of the effectiveness of pretreatment by fentanyl and remifentanyl on rocuronium induced injection pain. Saudi Med J. 2008; 29: 374-8.
71. Lui JT, Huang SJ, Yang CY, Hsu JC, Lui PW. Rocuronium-induced generalized spontaneous movements cause pulmonary aspiration. Chang Gung Med J 2002; 25: 617-20.