

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

**İNTRAVENÖZ PARASETAMOL VE  
LİDOKAİNİN ROKURONYUMUN NEDEN OLDUĞU  
ENJEKSİYON AĞRISI ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. GÜLNAZ ATEŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2012**

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

**İNTRAVENÖZ PARASETAMOL VE  
LİDOKAİNİN ROKURONYUMUN NEDEN OLDUĞU  
ENJEKSİYON AĞRISI ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. GÜLNAZ ATEŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. E. ARZU KÖSE**

**KIRIKKALE**

**2012**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

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

Tez Savunma Tarihi:

18.10.2012

Prof. Dr. Alpaslan Apan  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Anestezi ve Reanimasyon AD  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Anestezi ve Reanimasyon AD  
Üye

Yrd. Doç. Dr. E. Arzu Köse  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Anestezi ve Reanimasyon AD  
Üye

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın hocalarım Prof. Dr.Alpaslan Apan, Prof. Dr. Ünase Büyükkoçak, Yrd. Doç. Dr. E. Arzu Köse, Yrd. Doç. Dr. Gökşen Öz ve Yrd. Doç. Dr. Işın Gencay'a, Tezimin hazırlanmasının her aşamasında yardımları ve desteğiyle yanımda olan, tez danışmanı sayın hocam Yrd. Doç. Dr. E. Arzu Köse'ye, Asistanlığım süresince bir çok acı tatlı anları paylaştığım asistan arkadaşlarım, anestezi teknisyeni ve hemşire arkadaşlarıma, Hayatım boyunca her an sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime, Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Gülnaz Ateş

## ÖZET

**ATEŞ G, İntravenöz Parasetamol ve Lidokainin Roküronyumun Neden Olduğu Enjeksiyon Ağrısı Üzerine Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012**

**Amaç:** Roküronyumun indüklediği enjeksiyon ağrısına intravenöz parasetamol etkisinin lidokain ile karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Genel anestezi altında, elektif cerrahi planlanan 180 hasta, prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmaya dahil edildi. Hastaların sol el sırtına 20 G kanül intravenöz (iv) olarak yerleştirildi ve Ringer laktat solüsyonu 100 mL/s infüze edildi. Beş dakika sonra infüzyon sonlandırıldı ve sol kol 15 saniye süreyle eleve edilerek venöz kanın yerçekimi etkisinde boşaltılması sağlandı. Sol üst kola uygulanan bir pnömatik turnike ile venöz oklüzyon sağlanarak ön tedavi solüsyonlarından biri, normal salin 5 mL (grup K, n=60), eş volümde lidokain 40 mg (grup L, n=60), parasetamol 50 mg (grup P, n=60), 10 saniyede iv verildi. Hastaların yaşadıkları ağrı şiddeti 4-nokta sözel değerlendirme skalası kullanılarak değerlendirildi. İki dakika sonra, venöz oklüzyon sonlandırıldı ve hastalara 0.06 mg/kg roküronyum bromür iv yolla 10 saniye sürede verildi. Roküronyum kaynaklı ağrı değerlendirildi.

**Bulgular:** Roküronyumun indüklediği enjeksiyon ağrısının genel insidansı diğer gruplara göre Grup K'da anlamlı olarak daha fazla idi ( $p<0.001$ ). Roküronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının genel insidansı Grup L'de Grup P ve Grup K'dan anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0.009$  ve  $p<0.001$ , sırasıyla). Ayrıca, roküronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının genel insidansı Grup P'de Grup K'ya göre düşüktü ( $p=0.002$ ).

**Sonuçlar:** Roküronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının sıklığı ve şiddetinin azaltılmasında intravenöz parasetamol ile ön tedavi etkili olmuştur, ancak intravenöz lidokain ön tedavisi kadar etkili değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Parasetamol, lidokain, roküronyum, enjeksiyon ağrısı.

## ABSTRACT

**Ates G, The Effect of Intravenous Paracetamol and Lidocaine on Rocuronium-Induced Injection Pain, Kirikkale University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kirikkale, 2012.**

**Purpose:** To compare the effect of intravenous paracetamol on rocuronium-induced injection pain with that of lidocaine was aimed.

**Materials and Methods:** One hundred and eighty patients scheduled for elective surgery under general anesthesia were recruited to this prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. A 20-gauge cannula was inserted into a vein on the dorsum of the patient's left hand and lactated Ringer's solution was infused at 100 mL/h. After 5 minutes, infusion was stopped and the left arm of the patient's was elevated for 15 seconds for gravity of venous blood. While venous occlusion was applied to the left upper arm using a pneumatic tourniquet, one of the pretreatment solutions, normal saline 5 mL (group C, n=60), or equal volume of lidocaine 40 mg (group L, n=60), paracetamol 50 mg (group P, n=60), was injected over a period of 10 seconds. The intensity of the pain was assessed using a 4-point verbal rating scale. After 2 minutes, the venous occlusion was released and the patients received 0.06 mg/kg rocuronium bromide over 10 seconds. The rocuronium-induced pain was determined.

**Results:** The overall incidence of rocuronium-induced injection pain was significantly more in Group C than the other groups ( $p < 0.001$ ). The overall incidence of the rocuronium-induced injection pain was significantly less in Group L than in Group P and in Group C ( $p = 0.009$  and  $p < 0.001$ , respectively). Additionally, the overall incidence of the rocuronium-induced injection was less in Group P than the Group C ( $p = 0.002$ ).

**Conclusions:** Intravenous pretreatment with paracetamol was effective in reducing the incidence and intensity of rocuronium-induced injection pain, but not as effective as intravenous lidocaine pretreatment.

**Key words:** Paracetamol, lidocaine, rocuronium, injection pain.

**İÇİNDEKİLER**

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER, TABLOLAR	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AĞRI	3
2. 1. 1. Ağrının Tanımı	3
2. 1. 2. Ağrının Tarihçesi	4
2. 1. 3. Ağrının Sınıflaması	4
2. 1. 4. Enjeksiyon Ağrısı	7
2. 1. 5. Ağrının Komponentleri	7
2. 1. 6. Ağrılı Uyarana Motor Yanıtlar	9
2. 1. 7. Ağrılı Uyaranlar	9
2. 1. 8. Ağrı Reseptörleri	9
2. 1. 9. Ağrının Nörofizyolojisi	10
2. 1. 10. Ağrının Modülasyonu	20
2. 1. 11. Ağrı Mekanizma Teorileri	24
2. 1. 12. Ağrıya Sistemik Yanıtlar	25
2. 1. 13. Ağrı Ölçüm Yöntemleri	26
2. 1. 14. Sonuç	27
2. 2. ROKURONYUM BROMÜR	28
2. 2. 1. Kimyasal Yapısı	30
2. 2. 2. Farmokokinetik	32
2. 2. 3. Farmokodinamik	32
2. 3. LİDOKAİN HİDROKLORÜR	33



2. 3. 1. Kimyasal Yapısı	35
2. 3. 2. Farmakokinetik	36
2. 3. 3. Farmakodinamik	37
2. 3. 4. Endikasyonları	37
2. 3. 5. Kontrendikasyonları	40
2. 3. 6. Yan Etkileri	40
2. 4. PARASETAMOL(ASETAMİNOFEN)	41
2. 4. 1. Farmakokinetik	42
2. 4. 2. Farmakodinamik	44
3. MATERYAL VE METOT	47
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	60

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1:</b> Roküronyum Bromürün kimyasal yapısı	31
<b>Şekil 2:</b> Lidokain Hidroklorürün kimyasal yapısı	35
<b>Şekil 3:</b> Parasetamolün kimyasal yapısı	42

## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b> 4 Noktalı Sözel Ağrı Skalası	48
<b>Tablo 2:</b> Demografik verilerin gruplara göre dağılımı	50
<b>Tablo 3:</b> Laringoskopi öncesi, laringoskopi sırasında, entübasyondan sonra 1. ve 5.dakikalarda hemodinamik ölçüm sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.	51
<b>Tablo 4:</b> Çalışma solüsyonu enjeksiyonuna bağlı ağrı skorları ve insidansı	52
<b>Tablo 5:</b> Roküronyum enjeksiyonuna bağlı ağrı skorları ve insidansı	53

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AMPA	Alfa-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoksazol Propionik Asit
ASA	American Society of Anesthesiology
ASA	Asetil Salisilik Asit
A $\beta$	A beta
A $\delta$	A delta
Ach	Asetilkolin
ark.	Arkadaşları
$\alpha_2$	Alfa <sub>2</sub>
$\beta$	Beta
$\beta_2$	Beta <sub>2</sub>
°C	Santigrat derece
Ca <sup>++</sup>	Kalsiyum iyonu
C-GRP	Kalsitonin Gen İlişkili Peptit
CCK	Kolesistokinin
Cm	Santimetre
COX	Sikloksijenaz
Dk	Dakika
EKG	Elektrokardiyografi
ED	Etkin Doz
ES 1.dk.SAB	Entübasyondan sonra 1. dk'daki Sistolik Arteriyel Basınç
ES 1.dk.OAB	Entübasyondan sonra 1. dk'daki Ortalama Arteriyel Basınç
ES 1.dk.KAH	Entübasyondan sonra 1. dk'daki Kalp Atım Hızı
ES 5.dk.SAB	Entübasyondan sonra 5. dk'daki Sistolik Arteriyel Basınç
ES 5.dk.OAB	Entübasyondan sonra 5. dk'daki Ortalama Arteriyel Basınç
ES 5.dk.KAH	Entübasyondan sonra 5. dk'daki Kalp Atım Hızı
g	Gram
G	Gauge
GABA	Gaba Amino Bütirik Asit
GNS	Geçici Nöroloji Semptomlar
Grup K	Kontrol Grubu

Grup L	Lidokain Grubu
Grup P	Parasetamol Grubu
H <sup>+</sup>	Hidrojen iyonu
5-HT	5-Hidroksitriptamin
IASP	Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği
İm	İntramuskuler
iv	İntravenöz
K <sup>+</sup>	Potasyum iyonu
KAH	Kalp Atım Hızı
K/E	Kadın/Erkek
L	Litre
L/kg	Litre/kilogram
LS-SAB	Laringoskopi Sırasındaki Sistolik Arteriyel Basınç
LS-OAB	Laringoskopi Sırasındaki Ortalama Arteriyel Basınç
LS-KAB	Laringoskopi Sırasındaki Kalp Atım Hızı
m.	Muskulus
m/sn	Metre/saniye
mcg	Mikrogram
mcg/mL	Mikrogram/mililitre
mcg/kg/dk	Mikrogram/kilogram/dakika
mg	Miligram
mg/mL	Miligram/mililitre
mg/kg	Miligram/kilogram
mL	Mililitre
MgSO <sub>4</sub>	Magnezyum Sülfat
mmHg	Milimetre Civa
MPQ	McGill Ağrı Soru Formu
Na <sup>+</sup>	Sodyum iyonu
NaCl	Sodyum Klorür
NaHCO <sub>3</sub>	Sodyum Bikarbonat
NE	Norepinefrin
NMDA	N-Metil-D-Aspartat

NK1	Nörokinin-1
NS	Nosiseptif Spesifik
NSAID	Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar
O <sub>2</sub>	Oksijen
OAB	Ortalama Arter Basıncı
Ort.±SD	Ortalama±Standart Deviasyon
örn.	Örneğin
PAG	Periakvaduktal Gri Cevher
PG	Prostaglandin
PG E <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
pH	Potansiyel Hidrojen
pKa	Asid iyon katsayısı
s/sn	Saat/saniye
SAB	Sistolik Arteryel Basınç
±SD	Standart Deviasyon
spO <sub>2</sub>	Oksijen satürasyonu
sP	Substans P
SS	Standart Sapma
SSS	Santral Sinir Sistemi
STT	Spinotalamik Traktus
VAS	Vizüel Analog Skala
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WDR	Wide-Dynamic Range

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rokuronyum, anestezi pratiğinde sık kullanılan, aminosteroid yapıda nondepolarizan bir nöromüsküler blokördür. Rokuronyumun intravenöz (iv) enjeksiyonu, enjeksiyon yerinde ağrıya neden olur (1-3).

Subparalitik dozlarda enjeksiyonunun hastaların %50-100'ünde ağrıya neden olduğu bildirilmiştir (2, 4). Rokuronyumun, priming veya prekürarizasyon dozlarında iv enjeksiyonuna bağlı yanma tarzındaki ağrısının, bilinç kaybı olmadan ve hatta bilinç kaybı oluşturulduktan sonra bile şiddetli ve rahatsızlık verici olduğuna dair yayımlar bulunmaktadır (2, 5).

Rokuronyumun iv enjeksiyonuna bağlı gelişen ağrının nedeni, günümüzde tam olarak anlaşılammıştır. 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 ekstrasvazasyonu) aktive olabileceği düşünülmüştür (6).

Osmolalitesi yüksek, asidik ( $\text{pH} \leq 4$ ) ve alkali ( $\text{pH} \geq 11$ ) solüsyonlar enjeksiyon ağrısına neden olabilir. Rokuronyum; pH değeri 4 olan, izotonik bir solüsyondur (2, 7).

Bu istenmeyen etkiyi ortadan kaldırmaya yönelik olarak rokuronyum enjeksiyonu öncesinde midazolam, fentanil, remifentanil, tiyopental, sufentanil, lidokain gibi değişik ajanlarla ön tedavi protokolleri denenmiştir (8-11).

Mevcut ön tedaviler arasında en etkili ve en kabul görmüş olanı; venöz oklüzyon uygulanmış ekstremiteye lidokain verilmesini takiben oklüzyonun sonlandırılarak rokuronyumun iv yola enjekte edilmesidir (8). Rokuronyum gibi enjeksiyon ağrısına yol açan bir diğer anestezi ajanı olduğu bilinen propofolün neden olduğu enjeksiyon ağrısının önlenmesinde 40 mg lidokain ve 50 mg parasetamolün (asetaminofen) etkili olduğu bildirilmiştir (12). Lidokain, lokal anestezi ajanı olarak piyasaya sürülmüş, sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır ve hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını

bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir. Sonuçta aksiyon potansiyeli iletisi olmaz ve böylece lokal anestejik etkinlik ortaya çıkar (8).

Rokuronyumun yol açtığı iv enjeksiyon ağrısının önlenmesine yönelik girişimler arasında asetaminofen ön-tedavisinin etkinliğini araştıran herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Asetaminofen; analjezik ve antipiretik etkileri olan para-aminofenol türevi bir non-steroidal antiinflamatuvar (NSAI) ilaçtır (9).

Bu çalışmada, etkinliği daha önce gösterilmiş olan lidokain ile parasetamolün rokuronyum enjeksiyon ağrısına etkilerinin plasebo kontrollü olarak karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. AĞRI

#### 2. 1. 1. Ağrının Tanımı

**Ağrı (Pain):** Latince Poena (ceza, işkence) sözcüğünden gelmektedir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (IASP) ağrıyı **‘gerçek veya potansiyel doku hasarı veya tehdidi ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle bağlantılı, hoş olmayan duyuşsal ve duyuşsal deneyim’** olarak tanımlamaktadır (13, 14, 15, 16, 17, 18).

Bu tanıma göre ağrının objektif, fizyolojik duyuşsal yönleri olduğu gibi aynı zamanda subjektif, duyuşsal ve psikolojik bileşenleri de bulunmaktadır (13). Ağrıya yanıt kişiden kişiye çok değişebileceği gibi aynı kişide farklı zamanlarda da değişebilir (13, 15). Ayrıca; hastaların kişilikleri, kültürleri, eğilimleri ve inançları akut ağrı durumundaki davranışlarını etkileyebilir (13). Ağrı, kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Hastanın ağrı olarak tanımladığı bir duyuyu hekim de ağrı olarak kabul etmelidir (19).

Nosisepsiyon (nosi: Latince zarar veya yaralanma) sadece travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlar (13, 15). Vücudun bir bölgesinde bir doku yıkımı olduğunda, bunun özelleşmiş sinir uçları (nosiseptör) ile alınarak, santral sinir sistemine taşınması, belirli bölge ve nöral yapılarda entegre edilerek bu zararlı durumun algılanıp, buna karşı gereken fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir (20). Tüm nosisepsiyonlar ağrı oluşturur fakat ağrı sadece nosisepsiyon nedeniyle oluşmaz. Buna göre ağrı iki sınıfa ayrılabilir; 1. Akut ağrı: Her zaman nosisepsiyon kaynaklıdır, 2. Kronik ağrı: Nosisepsiyon kaynaklı olabilir, ancak psikolojik ve davranışsal nedenler de sıklıkla rol oynar (13, 15).



### 2. 1. 2. Ağrının Tarihçesi

İnsanlık tarihi kadar eski olan ağrı tedavi yöntemleri, günümüzdeki modern düzeye gelinceye dek birçok evreden geçmiştir (21, 22).

M.Ö. 2600'lü yıllarda Çinliler, Akupunktur'un ağrı giderici özelliğini tanımladılar.

M.Ö. 2000'li yıllarda Asurlar ve Babiller, Papavera Somniferum (Haşhaş) bitkisindeki afyon alkaloidlerinin ağrıyı giderdiğini biliyorlardı.

1806 yılında Sertürner, afyonun ilk alkaloidini, morfini buldu.

1844'de bir diş hekimi olan Horace Wells, 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,

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

Ağrı subjektif bir duyum olması, bireyler ve yaşanan ortam açısından büyük farklılıklar göstermesi nedeniyle standart bir sınıflama olanaksızdır. Ağrıyı, değişik parametrelere göre aşağıdaki şekilde sınıflamak mümkündür (21, 22).

**a. Patofizyolojik (Nosiseptif veya Nöropatik)**

**b. Süre (Akut veya Kronik)**

**Akut Ağrı:** Daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren mekanik, termal veya kimyasal bir olayın varlığını gösterir. Neden olan lezyon ile ağrı zaman, yer ve şiddet bakımından yakından ilişkilidir (14).

Akut ağrının nedenleri arasında travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir (14). En sık formları post-travmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır. Ayrıca miyokard infarktüsü, pankreatit ve böbrek taşı gibi akut tıbbi hastalıklarla ilgili ağrı da bu gruptadır (15). Akut ağrının tanı ve tedavisi daha kolaydır. Akut ağrı, doku zedelenmesi tarafından tetiklenen yaygın, inatçı nosiseptif ve davranışsal kaskadın başlangıç fazını oluşturmaktadır. Kaskad genellikle haftalar içinde geriler. İyileşmede bozukluk veya yetersiz tedavi nedeniyle ağrı geçmeyip kronikleşebilir. Bu nedenle akut ağrının erken ve etkin kontrolü, bilinci kapalı bir kişide bile neden olabileceği fizyolojik yanıtların kontrolünde ve ağrının şekil değiştirmesinde etkili olur (14).

**Kronik Ağrı:** Neden olan hastalık veya hasarın genel seyrinden daha uzun süren ve iyileşme süreci geçtikten sonra da devam eden ağrıdır (14). Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya ikisinin kombinasyonu olabilir. Kronik ağrısı olanlarda nöroendokrin stres yanıt baskılanmıştır veya bulunmaz ve belirgin uyku veya ruhsal bozukluklar vardır (15).

Kronik ağrıda ağrı yakınmasının oluşumunda belli bir bölgeden kalkan nosiseptif uyarılar dışında bazı etkenler söz konusudur. Kronik ağrı santral sinir sisteminde (SSS) periferden gelen nosiseptif bilgilerin kesilmesinden sonra da devam eden değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler arka boynuzda gösterilmiş olup, muhtemelen sinaptik etkinlik ve sinapslar arası bağlantılardaki değişiklikler periferik kaynak olmasa da ağrı duyulmasına neden olmaktadır. Kronik ağrı oluşumunda sinir sisteminin kendindeki yaralanma da başka bir etkidir. Genetik özellikler, önceki deneyimler, ruh hali ve ağrıya atfedilen yorumlar ağrıya verilen affektif yanıtları etkilemektedir (14).

### **c. Kaynaklandığı Bölgeye Göre (Somatik, Visseral, Sempatik)**

**Somatik Ağrı:** Somatik sinirlerden kaynaklanıp sinir köklerinin yayılım bölgesinde veya periferik sinirler boyunca algılanır (23). Yüzeysel ve derin olarak ikiye ayrılabilir.

Yüzeysel somatik ağrı cilt, subkutanöz dokular ve muköz membranlardan kaynaklanan nosiseptif uyarı nedenlidir. Ani başlayan, keskin, iyi lokalize edilebilen batma, oyulma veya yanma hissi olarak tanımlanır.

Derin somatik ağrı kaslar, tendonlar, eklemler veya kemiklerden kaynaklanır. Künt, sızlama şeklinde ve daha az lokalize edilebilen karakterdedir. Uyarının hem şiddet hem de süresi lokalizasyon derecesini etkiler. Örneğin dirsek eklemindeki minör travma sonrası ağrı dirsekte lokalizedir, fakat şiddetli ve uzun süreli travma tüm kolda ağrıya neden olur (15).

**Visseral Ağrı:** Bir iç organ veya onun kılıfının hastalığından veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır. Lokalizasyonu güç, yavaş başlayan, künt ve sızlayıcı, kolik ve kramp tarzında olabilen ağrıdır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde olabilir.

**Sempatik Ağrı:** Yanma, soğukluk hissi ve üşüme tarzında sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağrılardır. Refleks sempatik distrofi, periferik damar hastalıklarına bağlı ağrılar ve kozalji (travmatik bir sinir lezyonundan sonra devam eden yanıcı ağrı) örnek olarak verilebilir (23).

#### **d. Mekanizmasına Göre (Nosiseptif, Nöropatik, Deafferantasyon, Reaktif, Psikosomatik)**

**Nosiseptif Ağrı:** Fیزیopatolojik olayların noxius uyarıyı ileten özelleşmiş reseptörler olan periferik nosiseptörlerin aktivasyonundan kaynaklanır. Birçok somatik ve visseral 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, diyabetik nöropati sırasında ortaya çıkan ağrılar, periferik polinöropati veya mononöropatiler, tuzak nöropatileri, sinir travmaları, herpes zoster enfeksiyonları sonrası görülen 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. Periferik sinir kesisi, spinal, medüller, pontin ve

talamik düzeydeki lezyonlar ile meydana gelebilmektedir. Fantom ağrısı (bir uzvun kesilmesinden sonra sanki kesilen uzuv yerinde duruyor ve ağrımaya devam ediyormuş gibi ağrı hissedilmesi), talamik ağrı (talamik kanama veya infarktlarda görülebilir), 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 var olan organik lezyonla şiddet ve süre bakımından orantısız derecede abartılmış ağrı şeklinde tarif edilebilir (23).

#### 2. 1. 4. Enjeksiyon Ağrısı

Fizyolojik olmayan osmolalite ve pH değeri olan solüsyonlar veya endojen algojenik mediyatörler (örn. histamin, bradikin) 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 (6).

Fizyolojik olmayan osmolalite veya pH değerine sahip ilaçlarda ağrı insidansı fazladır. Diazepam ve etomidat osmolalitesi yüksek ilaçlardır. Metoheksital, tiyopental, vekuronyum ve nalbufin fizyolojik olmayan pH değerine sahip ilaçlardır. 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 bulunmaktadır. İlaçların venöz duvarda oluşturdukları direkt iritan etkiden enjeksiyon ağrısı oluşabilir. Ağrı şiddeti uygulanan ilacın dozuna ve ven içindeki kan akımına da bağlıdır. Ağrı şiddeti doz ile doğru, kan akımıyla ters orantılıdır (7).

Bazı anestezi ajanlarının intravenöz enjeksiyonuyla oluşan ağrı; genellikle hasta tarafından postoperatif dönemde nadiren hatırlanır veya açıklanır. Eğer ilaç antekubital ven veya koldaki büyük çaplı venler yerine eldeki küçük çaplı bir vene uygulanırsa enjeksiyon ağrısının şiddeti ve sıklığı daha fazladır (24).

İntravenöz veya intramusküler opioidler ile premedikasyon uygulandığında veya ilaç lidokainle karıştırılarak verildiğinde bu ağrının şiddeti ve insidansı azalır. Midazolam, ketamin ve 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 (24).

Son yıllarda kas gevşetici olarak sık kullanılan rokuronyum da sıklıkla iv olarak verildiği kolda spontan çekme hareketine neden olur. Bu hareketin olası nedeni verildiği bölgedeki şiddetli yanma tarzındaki ağrıdır. Mekanizması günümüzde halen açıklık kazanmamıştır. Rokuronyumun, fizyolojik olmayan pH değeri veya endojen algojenik mediyatörlerin salınımı ile ağrı oluşturduğu düşünülmektedir (6).

## **2. 1. 5. Ağrının Komponentleri**

### **Fizyolojik (Fiziksel) veya Periferik Komponent**

Santral sistemlere giden anatomik duyuşal yolları içerir. Bu duyuşal inputtur ve sinirlerin özellikleri ile birlikte yüksek merkezlerdeki gerçek bilgiyi oluşturur (25).

### **Psikolojik veya Santral Komponent**

Üç majör psikolojik boyut içerir:

- a.** Duyusal diskriminatif boyut
- b.** Motivasyonel - affektif (hissi) boyut
- c.** Kognitif (bilişsel) - değerlendirme boyutu

Santral komponent stimulusun algılanması ve emosyonel cevabı içerir. Bir duyuşal impulsun hoş olan veya olmayan niteliği, detaylı analizi veya emosyonel öğeler, önceki deneyimlerin gözden geçirilmesi ve bilişsel tekrar ile modülasyonu burada şekillendirilir. Ağrıyı belirtmek için her kişi tarafından kullanılan kriterler ve verilen cevap önemli derecede farklılık gösterir. Bundan dolayı uygun bir reaksiyon modeli belirlenir (25).

### 2. 1. 6. Ağrılı Uyarana Motor Yanıtlar

**a. İstemli Yanıtlar:** Konuşma, sızlanma, yüz buruşturma, ağrıyan bölgeyi uyarandan uzaklaştırma, belirli pozisyon alma, kıvrınma gibi yanıtlar olup, kişinin ağrı duyduğunu gösteren davranışlardan oluşurlar (26).

**b. Otonom Yanıtlar:** Ağrı; muskuler, vaskuler, visseral ve endokrin olmak üzere birçok otonom yanıtı neden olur. Spinal seviyede; segmental refleksiyle fleksiyon sağlanır. Medulla ve ponda; solunum ve dolaşım merkezleri uyarılır, hipofizin hormon sekresyonu etkilenir, retiküler formasyonun uyarılmasıyla uyanıklık sağlanır ve istenmeyen bir durum ve tehlike varlığı kortekse iletilir (26).

### 2. 1. 7. Ağrılı Uyarılar

Çeşitli uyarılar, genellikle de doğal uyarıların aşırı şiddette olanları ağrı uyandırmaktadır. Bu uyarıların ortak özelliği, dokulara zararlı olmalarıdır ve 3 grupta toplanırlar:

- a. Fizik hasara neden olan mekanik veya termal uyarılar,
- b. Laktik asit birikimine neden olan iskemi,
- c. Toksin, enfeksiyon ve çeşitli kimyasalların neden olduğu inflamasyon.

Son yıllarda hem ağrılı uyarıları algılayan reseptörlerin, hem de ağrı hissinin iletimini etkileyerek mediatör işlevi gören birçok endojen maddenin (endojen aljezik ve analjezik sistemler) varlığı saptanmıştır (27).

### 2. 1. 8. Ağrı Reseptörleri

Ağrı reseptörleri; cilt, derin dokular ve organlarda bulunan nosiseptör adı verilen mekanik, termal ve kimyasal uyarılara cevap veren serbest sinir uçlarıdır (27, 28).

Nosiseptörlerin yanıtlarına bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili reseptörler iki grupta ele alınabilir (28).

- A $\delta$  (delta) (mekanotermal)
- C polimodal nosiseptörler

Nosiseptörlerden kalkan afferent sinyaller A $\delta$  lifleri boyunca 5-30 m/sn hızla iletilerek keskin ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları

olan nosiseptörler; mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyarımlarla aktive olurlar ve impulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş iletirler. Daha künt, daha yaygın bir ağrı ve hiperestezi oluştururlar (28).

Reseptörün fonksiyonu; mekanik, termal ve kimyasal enerjiyi elektriksel sinyaller haline dönüştürerek, bu uyarının primer afferent lifler aracılığı ile omuriliğe iletilmesini sağlamaktır. Reseptörün nasıl aktive edildiği tam olarak bilinmemekle birlikte, stimulus reseptör membranının yapısını değiştirerek onun depolarize olmasını sağlamakta ve primer afferent sinir lifinde aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Reseptör aktivasyonu bazı olgularda, membranın mekanik deformasyonu sonucu oluşurken, bazı olgularda ise doku hasarı, reseptör membranının özelliklerini etkileyen bazı kimyasal maddelerin salınmasına neden olur (25).

### 2. 1. 9. Ağrının Nörofizyolojisi

**Nosisepsiyon:** Bu terim nosi'den (Latince zarar veya yaralanma) gelir (29) ve aktif doku hasarının başlaması ile ağrının algılanmasıyla sonuçlanan fizyolojik olayların tümüdür. 4 bölümden oluşur: 1-Transdüksiyon, 2-Transmisyon, 3-Modülasyon, 4-Persepsiyon.

**1-Transdüksiyon:** Noksus stimulusun sensoriyal sinir sonlarında elektrik sinyaline dönüştürülerek spinal korda iletilmesidir (13).

Ağrı duyusu protopatik (noksus) veya epikritik (noksus olmayan) olarak tanımlanır. Protopatik duyu yüksek eşikli reseptörlerle algılanır ve daha ince, az miyelinli A $\delta$  ve miyelinsiz C lifleriyle iletilir. Epikritik duyu (hafif dokunma, bası, propriyosepsiyon ve ısı ayırt edilmesi) ise düşük eşikli reseptörlerle karakterizedir ve genel olarak kalın miyelinli sinir lifleriyle iletilir. Afferent nöronların özelleşmiş son uçlarıyla iletilen epikritik duyunun aksine protopatik duyu birçok serbest sinir ucuyla iletilir (29).

Noksus uyarılar iki komponente ayrılabilir;

1) Kısa latenside (0.1s) A $\delta$  lifleriyle iletilen, hızlı, keskin, iyi lokalize edilen duyu (ilk ağrı),

2) C lifleriyle iletilen, daha künt, daha yavaş başlayan, iyi lokalize edilemeyen duyu (ikinci ağrı) (15, 29).

Noksius uyarıyı alıp ileten reseptörler nosiseptörler (ağrı reseptörleri)'dir (29). Nosiseptörlerin çoğu ısı, mekanik ve kimyasal doku hasarını algılayan serbest sinir uçlarıdır (15). Hem somatik hem de visseral dokularda bulunurlar. Somatik nosiseptörler ciltte ve derin dokularda (kas, tendonlar, fasya, kemik) bulunurken, visseral nosiseptörler iç organlarda bulunur (29). Birçok çeşidi tanımlanmıştır;

1) Mekano nosiseptörler: Sıkıştırma ve iğne batmasına yanıt verir,

2) Sessiz nosiseptörler: Sadece inflamasyon varlığında yanıt verir,

3) Polimodal mekano-ısı nosiseptörleri: En sık bulunandır ve aşırı basınç, ısının aşırı uçları ( $>42^{\circ}\text{C}$  ve  $<18^{\circ}\text{C}$ ) ve alojenlere (ağrı oluşturan maddeler) yanıt verirler.

Nosiseptörler doku hasarını tehdit eden stimulusla aktive olurlar. Tüm nosiseptörler A $\delta$  (küçük çaplı, miyelinli) veya C (miyelinsiz) grubu sinir lifleriyle innerve olur. Primer afferentlerin aksonları myelinli ve myelinsiz liflerden meydana gelir (13).

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 (29).

Ağrı, yüksek eşikli, ince, az miyelinli (A $\delta$ ) ve miyelinsiz (C) liflerle iletilir. A $\delta$  liflerinin iletimi hızlıdır ve primer olarak iyi lokalize, keskin, delici ağrıdan sorumludur. C grubu lifler serbest sinir uçlarında sonlanır. Mekanik, termal ve kimyasal noksius uyarıya daha düşük hızda cevap verir ve künt, yanıcı ve zor lokalize edilen ağrıdan sorumludur. Bu sinir uçlarının stimülasyonunu bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, P maddesi, asetilkolin (Ach), histamin, serotonin, hidrojen ve potasyum iyonu gibi aljezik maddeler sağlar (13).



Ağrı, spesifik bir olgudur ve belirli reseptörler aracılığıyla algılanmasına karşın, bu ilişki uyarı ve algılanma düzeyinde kalmamakta ve birçok çevresel etken için içine girmekte ve birçok yapısal ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Lewis bu olayı şöyle özetlemiştir; ağrılı uyarandan sonra bölgede en erken ortaya çıkan olay vazodilatasyondur. Bu vazodilatasyonu çevresinde halka şeklinde ikinci bir vazodilatasyon ve ödem izler. Birkaç dakika içinde bölgede hassasiyetin arttığı görülür ve hiperaljezi ortaya çıkar (20, 28). Bu arada nosiseptörleri harekete geçiren çeşitli kimyasal maddeler salınır. Bu kimyasal maddelerin salgılandığı en az 3 kaynak bilinmektedir. Bunlar;

a. Dokudan salgılanan maddeler (serotonin, histamin, bradikinin, potasyum, araşidonik asit kaskadının elemanları, lökotrienler ve prostoglandinler)

b. Plazmadan salgılanan maddeler (kininler)

c. Sinir uçlarından salgılanan maddeler (P maddesi)

Ağrının ortaya çıkmasını kolaylaştırdıkları için bu maddelere aljezik maddeler denir. Ağrı iletiminde rol oynayan bu maddeler 3 şekilde etkili olur;

1. Yüksek eşik değerinde ince afferentleri aktive ederler. Ayrıca lokal olarak verildiklerinde ağrıya yol açarlar (histamin, serotonin, bradikinin, Ach ve potasyum),
2. Fiziksel ve kimyasal uyarılara karşı ağrı iletimini kolaylaştırırlar (prostoglandinler),
3. Kapiller permeabiliteyi arttırıp ekstravazasyona neden olarak aljezik maddelere karşı duyarlılığı arttırırlar (P maddesi) (20).

**Primer Afferent Fonksiyonun Özellikleri:** Sinir uçlarından elde edilen ağrı mesajları primer afferent sinirlerle spinal korda, baş ve boyundan kaynaklananlar ise kranial sinirlerle beyin sapına ulaştırılır. Primer afferent liflerin 1. nöronları spinal sinirlerin dorsal kök ganglionunda, V, VII, IX ve X. kranial sinirlerde primer afferent liflerin 1. nöronları ise sensorial ganglionda bulunur (13).

Büyük afferent sinirlerin terminallerinde ‘pacian’ cisimciği şeklinde sinir uçları morfolojik olarak özelleşmiş olabilir. Buradaki mekanik stimülasyon,  $Na^+$  kanallarının geçici olarak açılmasına yol açarak, aksiyon potansiyeli oluşturur. Özellikle C liflerinde, bu sinir terminalleri belirgin fiziksel farklılık göstermeksizin ‘serbest sinir uçları’ şeklinde sonlanır. Böyle bir terminal; mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt verir. Afferent aksonların çoğunu yavaş lifler oluşturur.

‘C-polinodal nosiseptör’ adı verilen bu lifler, yüksek eşikli termal, mekanik ve kimyasal stimulusla aktive olur (13).

Doku hasarına yol açan stimulusun aktive ettiği sistemler, kompleks bir düzende işlemektedir. Normal koşullarda nosiseptif primer afferentlerin, çok küçük spontan aktivitesi mevcuttur. Doku hasarından sonra ise bu aktivitede artış olur. Doku hasarı serbest sinir uçlarını hassaslaştırır veya uyaracak aktif faktörlerin salınımına yol açar. Serbest sinir uçlarıyla ilişkili yapısal bir reseptör olmamasına rağmen, nosiseptif sensorial entegrasyonun periferik komponentleri, nosiseptörlerin etrafındaki dokuda yerleşmiştir. A $\delta$  ve C liflerinin uçları küçük kan damarları ve mast hücreleri ile çevrilidir. Çevredeki komşu sinir terminalleri ile birlikte bu üçlü fonksiyonel üniteyi oluşturur. Doku hasarının başlattığı periferik terminallerin antidromik aktivasyonu, periferdeki P maddesi ve glutamati da içeren nörotransmitter (aspartat, kalsitonin gen ilişkili peptit (C-GRP), kolesistokinin (CCK), galanin, somatostatin ve diğerleri) salınımına neden olur (13). Ağrıyı ileten afferent nöronlara pek çok nöropeptitler ve eksitatör aminoasitler nörotransmitter olarak aracılık eder. Nöronların pek çoğu eş zamanlı olarak salınan birden fazla nörotransmitter içerir.

Bu peptitlerin en önemlileri substans P (sP) ve kalsitonin gen-ilişkili peptittir. Glutamat en önemli eksitatör aminoasittir. Substans P, hem perifer hem de dorsal boynuzda 1. sıra nöronları tarafından sentezlenen ve salınan bir peptittir. Periferde, sP nöronları kan damarları, ter bezleri, saç follükülleri ve dermisdeki mast hücreleri ile yakın ilişkide bulunan kollateraller gönderirler. Substans P nosiseptörleri sensitize eder, mast hücrelerinden histamin ve plateletlerden serotonin degranülasyonuna neden olur. Potent bir vazodilatördür ve lökositler için kemoatraktandır. Substans P salgılayan nöronlar aynı zamanda visserleri de innerve ederler ve paravertebral sempatik ganglionlara kollateral lifler yollarlar. Bu nedenle visserlerin aşırı stimülasyonu direkt olarak postganglionik sempatik deşarja neden olur (15). Aynı zamanda doku hasarı araşidonik asit metabolitlerinin (örn. prostaglandin ve lökotrienler) lokal konsantrasyonlarını artırır. Bu metabolitler direkt olarak diğer C liflerini aktive eder, mast hücrelerinin degranülasyonunu sağlar veya plazma ekstrasvazasyonuna ve ödeme yol açar. Mast hücrelerinden salınan maddeler

(histamin ve sitokinler) nosiseptörlerin sensitizasyonu veya aktivasyonuna yol açar. Çeşitli yerlerden kaynaklanan bu ajanlar hep beraber reseptör sensitizasyonu ve afferent nosiseptif sinir liflerinin deşarjını sağlar. Yani, nosiseptif terminaller gerçek veya tehdit edici doku hasarını, aksiyon potansiyellerine dönüştürmek için diğer hücrelerdeki kimyasal ürünleri kullanırlar (13). Bu fenomen, plazma ekstravazasyonu sırasında salınan kan kaynaklı aktif faktörler, lokal inflamatuvar hücreler tarafından salınan ajanlar ve primer afferent liflerin son bölgelerinden salınan nörotransmitter tarafından yürütülür. Primer afferent lifler (A $\delta$  ve C) tarafından bu iyi tanımlanmış ‘ağrı mesajları’ spinal kordun dorsal boynuzuna taşınır. Lissauer traktı %80 oranında A $\delta$  ve C liflerinden oluşur ve spinal kordu dorsal boynuz yoluyla penetre eder. Spinal korda girdikten sonra A $\delta$  ve C lifleri dorsal boynuzda bulunan 2. sıra nöronlarla sinaps yapmadan önce, bir veya iki segment aşağı veya yukarı doğru gider. Dorsal boynuz ağrı mesajlarının assendan merkezlere iletiildiği veya dessendan sistemlerle mesajların inhibe edildiği kavşak bölgesidir. Dorsal boynuzda ulaşan mesajlar, özellikle iki tip nörona taşınır;

1) Nosiseptif spesifik (NS),

2) Ağrılı veya ağrısız uyaranlara geniş bir stimulus yoğunluğunda, dereceli bir şekilde cevap veren, wide-dynamic range (WDR) hücreleri.

Wide-dynamic range nöronlarının reseptif alanları, nosiseptif spesifik hücrelerden daha fazladır ve deri, kas ve organları içerir. Bu nöronlar direkt olarak veya multisinaptik yollarla kalın A $\beta$ , A $\delta$  ve C afferent liflerden input alır. Bu kadar geniş spektrumdan inputun tek bir hücreye gelmesi; bu hücrelerin konverjansı, afferent trafiğinin yoğunluğunu ve lokalizasyonuna göre ayarlamasını sağlar. Wide-dynamic range hücreleri uyarı trafiği akışını düzenler. Somatik ve visseral yapılardan kaynaklanan aksonların konverjansı sonucunda, ‘yansıyan ağrı’ oluşur. Dorsal boynuzda, impulsların bir kısmı aynı spinal kord segmenti ve komşu spinal kord segmentlerinin anterolateral kısmı ve anterior segmentindeki somatomotor ve preganglionik sempatik nöronlara geçerek onları aktive eder. Bu da segmental reflekslerin doğmasına neden olur (13).

**2-Transmisyon:** Ağrı impulsunun periferden santrale taşınmasıdır. Ağrıyı periferden serebral kortekse taşıyan 3 nöronlu sinir yolları vardır. Primer afferent nöronlar dorsal kök gangliyonunda bulunur. Her bir nöronun bir aksonu, innerve ettiği periferik dokuda, diğeri ise spinal kordun dorsal boynuzundadır. Dorsal boynuzda primer afferent nöron, 2. sıradaki nöronla sinaps yapar ve bu 2. nöronun aksonları orta hattı geçip kontralateral spinotalamik traktustan yukarı çıkarak talamusa ulaşırlar. İkinci sıradaki nöronlar talamik nükleusda 3. sıradaki nöronlarla sinaps yaparlar. Üçüncü nöronların projeksiyonları da internal kapsül ve korona radiatadan geçerek serebral korteksin postsentral girusuna ulaşır (13).

**3-Modülasyon:** Nosiseptif bilginin endojen mekanizmalarla değiştirilerek, başlangıçtaki sinyalin ortadan kaldırılması veya daha şiddetlendirilmesi şeklinde olabilir. Bunun yapıldığı en önemli yer spinal kordun dorsal boynuzudur. Modülasyon internöronlarla veya talamus ve beyin sapından kalkan desendan inhibitör yollarla sağlanır. Bu yoldaki nöronlar inhibitör nörotransmitter salgılar. Bu nöronların saldıgı norepinefrin, serotonin, gama-aminobütirik asit, glisin ve enkefalin gibi nörotransmitterler; P maddesi, glutamat ve diğeri eksitatuvar maddelerin salınımını bloke eder (13).

**4-Persepsiyon (Algılama):** Ağrının duyuşsal ve fiziksel deneyimidir. Bu deneyim kişinin psikolojisini değıştirerek, bir sonraki ağrı duyumu üzerine olan etkisini de değıştirebilir (13).

**Dorsal Boynuz Anatomisi:** Gri cevher 10 adet laminadan oluşur. A delta lifleri lamina I, lamina II'nin ventral kısmında ve lamina V'te sonlanır. Kalın miyelinli lifler (A $\beta$ ) lamina IV ve derin dorsal boynuzda (lamina V ve VI) sonlanır. İnce miyelinsiz C lifleri, lamina I ve II boyunca ve santral kanal etrafında lamina X'da sonlanır.

Lamina I (marjinal zon) başlıca A $\delta$  ve C liflerinden input alır ve yoğun kutanöz ve kas stimülasyonuna yanıt verir. Marjinal nöronlar, kontralateral, ventrolateral yollarla kontralateral talamus ve parabrakeal bölgeye projekte olurlar. Diğeri marjinal nöronlar dorsal ve dorsolateral beyaz cevherde intra ve intersegmental projeksiyonlar yapar.

Lamina II (substantia gelatinosa) sayısız hücre tipi içerir. Lokal eksitabiliteyi regüle edebilecek inhibitör ve eksitatör internöronları içerir. Buradaki nöronlar C liflerinden direkt, A $\delta$  liflerinden ise lamina I ve dorsal boynuzun derininden indirekt input alır.

Lamina III, IV ve V (nukleus proprius)'deki nöronlar dentritlerini üstteki laminaya gönderir. Bu nöronlar ve dendritleri kalın liflerden (A $\beta$ ) input alır. Ayrıca bu nöronlar eksitatuvar internöronlar aracılığıyla yüzeyel dorsal boynuzda sonlanan ince liflerden (A $\delta$  ve C) input alır.

Lamina X (santral kanal) ince primer afferent liflerin dalları bölgeye girer. Bu alan peptidden zengindir ve küçük reseptif alanlardan yüksek eşikli ısıya ve ağırlı sıkıştırma duyusunu algılar (13).

Afferent dorsal boynuz nöronları hem direkt hem de indirekt olarak ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yaparlar. Bu sinapslar ağırlıya ilgili olan refleks kas aktivitesinden -normal veya anormal- sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlarla intermediolateral kolondaki sempatik nöronların sinapsları sempatik kaynaklı refleks vazokonstriksiyon, düz kas spazmı ve hem lokal hem de adrenal medulladan katekolamin salınımına neden olurlar (15).

**Assendan Spinal Yollar:** Sensorial bilgiyi taşıyan en önemli yolak medial lemniskal yolaktır. Taktil duyuyu ve propriyosepsiyonu taşır. Spinal kordan ipsilateral olarak çıkar ve medullada sinaps yapar, aksonlarını ise medial lemniskusa gönderir.

**Supraspinal Projeksiyonlar:** Spinoretikülotalamik projeksiyonlar, ağırlı uyarana kardiyovasküler cevap ve global kortikal aktivasyon ile ilgilidir. Spinomezensefalik projeksiyonlar, periakuaduktal gri cevher (PAG) ve mezensefalik retiküler formasyonda sonlanır ve otonomik cevapla ilgili yolaklardır (13).

**Spinotalamik Traktus (STT):** Spinal kordun beyaz cevherinde anterolateral yerleşimlidir ve nosiseptif bilginin taşınmasında en önemli yolaktır. Spinotalamik traktus nöronlarının hücre gövdeleri, dorsal boynuzda yer alır, aksonların çoğu orta hattı spinal kordun beyaz kommisüründe geçer ve karşı tarafta anterolateralde yukarıya seyrederek (13). Bu traktus lateral ve medial olarak iki bölüme ayrılabilir

(15). Vücudun distal tarafından gelen nöronlar STT içinde daha lateralde yer alırken, proksimal bölgeden gelen medialde yer alır. Lateral talamusa projekte olan nöronlar lamina I, II ve V'ten kaynaklanır ve buradan da somatosensorial bölgeye projekte olan liflerle sinaps yapar. Medial talamusa projekte olan nöronlar VI ve IX gibi derin laminalardan kaynaklanır. Nöronlar beyin sapı ve orta beyinin retiküler formasyonuna, periaquaduktal gri cevhere, hipotalamusa veya direkt olarak bazal ön beyin ve somatosensorial korteksin diğer alanlarına kollateraller gönderir. Bu nöronların ağrının otonomik refleks cevapları, uyanıklık hali ve duygusal yönleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir (13). Medial spinotalamik traktus medial talamusa projeksiyon gönderir ve ağrının otonomik ve hoş olmayan emosyonel algılanmasına ait özelliklerini iletir (15). Bazı spinotalamik lifler aynı zamanda periaquaduktal gri cevhere de projeksiyon yaparlar ve böylece assendan ve dessendan yolaklar arasında önemli bir bağlantı olabilir. Kollateral lifler de retiküler aktive edici sistem ve hipotalamusa projeksiyon yaparlar; bunlar muhtemelen ağrıya uyarıcı yanıtta sorumludurlar.

Spinotalamik traktus, dorsal boynuzda bulunan nöronlardan non-nosiseptif bilgileri hipotalamusa taşır. Bu yolak uyku, iştah, ısı regülasyonu ve stres cevap ile ilgili beyin alanlarına bilgi gönderir. Ağrının bu fonksiyonlarla olan ilişkisi bu yolak sayesinde sağlanır (13).

**Alternatif Ağrı Yolakları:** Ağrı lifleri diffüz olarak ipsilateral ve kontralateral olarak yukarı çıkarlar. Bundan dolayı bazı hastalar kontralateral spinotalamik traktusun ablasyonunu takiben de ağrı algılamaya devam eder. Bu nedenle diğer assendan ağrı yolakları da önemlidir. Spinoretiküler traktusun ağrıya karşı uyarıcı ve otonomik yanıtların iletiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Spinomezensefalik traktus antinosiseptif, dessendan yolakların aktivasyonunda önemli olabilir, çünkü periaquaduktal gri cevhere bazı projeksiyonları vardır.

Spinohipotamik ve spinotelensefalik traktuslar hipotalamusu aktive eder ve duygusal yanıtlar oluşturur.

Spinosevrikal traktus lateral servikal nukleusta karşıya geçmeden çıkar, lifleri kontralateral talamusda sonlanır; bu traktus muhtemelen major bir alternatif ağrı yolağıdır.

Dorsal kolonlardaki bazı lifler (esas olarak hafif dokunma ve propriyosepsiyonu taşıyan) ağrıya yanıt verirler ve bunlar medial ve ipsilateralinden yukarı çıkarlar (15).

**Supraspinal Sistemler:** Yüksek merkezlerde ağrının entegrasyonu komplekstir ve tam anlaşılmamıştır. Ağrılı stimulusun entegrasyonu ve işlenmesi temel olarak řu şekilde ele alınır.

**Diskriminatif (Ayırıcı) Komponent:** Somatotopik olarak spesifiktir, primer ve sekonder sensorial korteksi içerir. Bu seviyedeki entegrasyon ağrılı uyarının yerini kapsar. Visseral ağrıdan ziyade somatik ağrının entegrasyonu bu seviyede yapılır.

**Affektif Komponent:** Ağrının affektif komponentinin entegrasyonu çok komplekstir ve değişik limbik yapıları içerir. Ağrının affektif komponentinde özellikle insulat korteks ve amigdala yer alır.

Ağrının hafıza ile ilişkisi ise anterior insulada sağlanır. Ağrıya motor cevabın entegrasyonu ise korteksin motor alanlarında sağlanır (13).

Talamus, gelen nosiseptif stimulusun dağılımını sağlar. Talamusun iki önemli bölümü nosiseptif girdi alır. Birincisi ventrobazal kompleks tarafından oluşturulan lateral bölümdür. Burada NS ve WDR nöronlarından gelen ağrılı uyarılar sinaps yapar. Somatotopik olarak organize olur ve somatosensorial kortekse projekte olur. İkincisi ise posterior ve santrolateral çekirdeği içeren medial bölümdür. Bu çekirdeklerin ağrının affektif komponentini içeren limbik yapılara projekte olduğu düşünülür. Çünkü yüksek kortikal merkezlere NS bilgi taşıdığını gösteren belirti yoktur (13).

Medial ve intralaminar çekirdek birçok assendan yolaktan özellikle spinotalamik trakt ve retiküler formasyondan input alır. Bu çekirdeklerin somatotopik olarak organize olduğunu gösteren bulgu yoktur. Ventrobazal talamus somatotopik olarak organize olmuştur ve ikiye ayrılır;

1) Ventral posterior lateral çekirdek; başlıca spinotalamik traktan, dorsal kolon sisteminden ve projekte olduğu somatosensorial korteksten input alır,

2) Ventral posterior medial çekirdek; trigeminotalamik trakt yoluyla yüzden input alır ve yüzün somatosensorial kortikal bölgelerine projekte olur.

Posterior talamusa gelen input başlıca STT, spinokortikal trakt ve dorsal kolon çekirdeğinden gelir. Reseptif alanları geniş ve bilateraldir ve somatotopik organizasyondan mahrumdur. Posterior çekirdek somatosensorial kortekse projekte olur ve ağrının sensorial duyumunda rol alır. Spinotalamik traktus, motor aktivitede rol alan santrallateral çekirdeğe projeksiyonlar gönderir (13).

Üçüncü sıra nöronlar talamusta bulunur ve sırasıyla, parietal korteksin postsentral girusu ve silvian fissürün superior duvarındaki somatik duysal alanları I ve II'ye lifler gönderirler. Ağrının persepsiyonu ve lokalizasyonu bu kortikal bölgelerde oluşur. Lateral talamik nukleuslardan çoğu nöron, primer somatik duysal kortekse projeksiyon yaparken, intralaminal ve medial nukleuslar anterior insulat girusa projeksiyon yapar ve muhtemelen ağrının acı çekme ve duygusal komponentlerinden sorumludur (15).

Hipotalamus, vissera gibi derin dokular dahil tüm vücuttan ağırlı ve ağrısız uyaran alır. Hipotalamik nöronlar somatotopik olarak organize olmamıştır ve ağrının ayırıcı yönlerini ve lokalizasyonunu sağlamaz. Bazı hipotalamik çekirdekler hipofiz sapı, beyin sapı ve spinal kord yoluyla hipofiz bezine projeksiyonlar yollar. Hipofiz, ağrı dahil strese karşı otonomik sinir sistemi ve nöroendokrin cevabı regüle eder (13).

Limbik sistem telensefalon, mezensefalon ve diensefalon gibi subkortikal bölgeleri içerir. Limbik sistem STT, talamus, retiküler formasyondan input alır ve serebral korteksin çeşitli bölümlerine özellikle frontal ve temporal kortekse projekte olur. Limbik sistem, mizaç ve ağrı deneyimi dahil ağrının motivasyonel ve emosyonel yönlerini içerir (13).

Serebral kortekste, somatosensorial korteks ve singulat korteks en önemli alandır ve beynin santral sulkusunun posteriorunda yer alır. Talamusun birçok



çekirdeğinden input alır. Somatosensorial korteks ağrının diskriminatif yönleri ve lokalizasyonunda önemli rol alır. Somatosensorial korteksten afferent lifler talamusa geri gelir ve desendan nosiseptif sisteme katılır (13).

Singulat korteks, limbik sistemin bir komponentidir. Limbik sistem, sensorial ve kortikal impulslar alır, visseral ve somatik efektörleri aktive eder, ağrı davranışının ve duygulanımının fizyolojisine katkıda bulunur. Limbik sistem, subkallozal, singulat, parahipokampal gyrus ve hipokampal formasyonu içerir. Ayrıca amigdala, septal nukleus, hipotalamus, anterior talamik çekirdek ve bazal gangliondaki çekirdek de limbik sistemde yer alır. Son zamanlarda insanlarda ağrılı uyaran ile singulat gyrusun aktive edildiği gösterilmiştir. Ağrının ve acının giderilmesi için, singulat korteks lezyonları kullanılmıştır (13).

## 2. 1. 10. Ağrının Modülasyonu

Ağrının modülasyonu periferik olarak nosiseptörlerde, spinal kordda veya supraspinal yapılarda olabilir. Bu modülasyon ağrıyı baskılayabilir veya artırabilir (15).

**Periferik Modülasyon:** Nosiseptörler ve onların nöronları tekrarlayan uyarıyı takiben sensitizasyon gösterirler. Sensitizasyon noksius uyarıya artmış yanıt olarak veya çok çeşitli uyarılara yeni kazanılmış yanıt verme durumu olarak ortaya çıkabilir.

A delta mekanotermal ve C polimodal sinir liflerinin serbest sinir uçları, ağrılı stimulusun algılandığı nosiseptörlerdir ve normalde aktivasyon için yüksek bir eşik değerine sahiptir. Bu nosiseptörlerin direkt olarak uyarılması sonucu ağrı oluşur, ancak doku travması sonucu gelişen inflamasyon, nosiseptörlerin başka bir stimulusa karşı sensitivitesini artırır ve aktive olmaları için gerekli eşik değerini düşürür. Doku hasarı sonucu ortaya çıkan aljezik maddeler ‘inflamasyon çorbası’ni oluşturur ve bunlar nosiseptörleri etkileyerek, yüksek eşik değerlerini düşük eşik değerlerine dönüştürür. Sonuçta periferik sensitizasyon gelişir. Bu şekilde doku hasarı olan bölgede düşük yoğunlukta bir mekanik uyarı ve artmış sensitizasyon sonucunda ağrı olarak algılanır. Buna primer hiperaljezi denir. Afferent sinir aksonları, nosiseptif

bilginin elektriksel iletimini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda da ağrı oluşumunda da yer alır. Sinir hasarı sonucunda, growth faktörü de içeren peptid üretimi artar ve bu da diğer sinirlerin ağrılı uyarıya verdiği cevabı etkiler. Hasarlı sinirlerin uçları da spontan olarak ateşlenebilir ve sensitizasyonda yer alır (13).

Primer hiperaljezi hasarlı dokudan allojenlerin salınmasıyla oluşur. Mast hücreleri, bazofiller ve plateletlerden serotonin salgılanır. Bradikinin faktör XII aktivasyonunu takiben dokulardan salınır. Prostaglandin (PG)'ler doku hasarını takiben fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin hücre membranlarından salınan fosfolipidler üzerindeki etkisi ile oluşur ve daha sonra araşidonik asidi oluşturur. Sikloksijenaz (COX) yolağı daha sonra bu sonuncuyu endoperoksitlere dönüştürür, bunlar ise prostasiklin ve prostaglandin E<sub>2</sub> (PG E<sub>2</sub>)'ye dönüştürülür. Prostaglandin E<sub>2</sub> serbest sinir uçlarını direkt olarak aktive ederken prostasiklin bradikininle oluşan ödemi potansiyalize eder. Lipoksijenaz yolağı araşidonik asidi hidroperoksi bileşenlerine dönüştürür, bunlar ise daha sonra lökotrienlere dönüştürülürler. Bazı ağrı tiplerini potansiyalize ettikleri düşünülür. Asetil salisilik asit (ASA), asetaminofen, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) gibi farmakolojik ajanlar COX inhibisyonu ile analjezi oluştururlar. Kortikosteroidlerin analjezik etkisi muhtemelen fosfolipaz A<sub>2</sub> inhibisyonu ile PG inhibisyonunu baskılamalarından kaynaklanır (15).

Nörojenik inflamasyona aynı zamanda sekonder hiperaljezi adı verilir ve hasarlanmayı takiben periferik sensitizasyonda önemli rol oynar. Bu kendini hasar bölgesinin etrafında kırmızı renkli bir ısı artışı, lokal doku ödemi ve noksius uyarı duyarlılığı şeklinde 'üçlü yanıt' ile belli eder. Sekonder hiperaljezi esas olarak sP'nin primer afferent nöronların aksonlarından antidromik (normali aksi yönde seyreden, fizyolojik iletim doğrultusunun tersi doğrultuda sinir uyarımının oluşturulması) salınımı kaynaklıdır. Substans P, histamin ve serotoninin degranülasyonuna yol açar, kan damarlarında vazodilatasyon yapar, doku ödeme neden olur ve lökotrienlerin oluşumunu indükler. Lidokain gibi bir lokal anestezi enjeksiyonu ile kaybolur. Macar kırmızı biberinden elde edilen kapsaisin bileşiği sP'yi degranüle eder ve bitirir (15).

**Santral Modülasyon:** Spinal kord dorsal boynuzdaki ağrı iletimini sağlayan sistemler, nosiseptif transmisyon özellikleri yanında, dinamik komponentleri vardır.

Bu sistemler, assendan ve dessendan olarak regüle edilebilirler. Assendan, yani yukarıya doğru regüle edilmesi (fasikülasyon veya sensitizasyon) ‘hasar sonrası oluşan ağrı durumu’ndan sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Santral sensitizasyon, akut ağrı oluşumunda yer alabilir. Burada dorsal boynuzdaki primer afferent terminallerin ve internöronların modülasyonu söz konusudur. Santral sensitizasyonun en önemli elementleri, dorsal boynuzda WDR nöronlarının konsantre olduğu lamina V’dedir. Dorsal boynuzda sinir transmisyonu primer afferent terminallerinden glutamat, P maddesi ve diğer nörotransmitterlerin salınımına yol açan afferent stimulus ile başlar. Substans P nörokinin-1 (NK1) reseptörünü, glutamat ise alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik asit (AMPA) reseptörünü aktive eder, hızlı ve tam bir depolarizasyona yol açar. Bu değişiklikler WDR nöronlarında membran depolarizasyonunu oluşturur. Daha sonra yine WDR nöronlarında bulunan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, daha yavaş olarak aktive olur (saniyeler içinde) ve artmış bir iletme ve aksiyon potansiyellerinin birikimine neden olur. N-metil-D-aspartat reseptörünün bu başlangıç aktivasyonuna wind-up (ateşleme-kurgulanma) denir. Burada tekrarlayıcı şekilde düşük frekansta (0,33 üstünde) C liflerinin stimülasyonu deşarj frekansını dereceli artırır ve bir süre sonra nöron sürekli deşarj haline geçer. Bu wind-up, santral sensitizasyonun erken ve önemli bir komponentidir. Nosiseptif bilgi gelişiminin devam etmesiyle birlikte diğer reseptörler aktive olur. Bunlara metabotropik glutamat reseptörleri adı verilir. Bu reseptörlerin aktive olması için dakikalar ve saatler gerekir. Metabotropik glutamat reseptörler; ikincil mesajcı sistemlerin aracılığıyla bir dizi hücre içi olayı başlatır. Hücre içi  $Ca^{++}$  artışına ek olarak anahtar olaylardan biri protein kinaz C tarafından NMDA reseptörünün fosforilasyonudur. Bu fosforilasyon NMDA reseptörünün aktivasyonunu daha da artırır ve santral sensitizasyon siklusunu oluşturur. Membranın sürekli olarak depolarizasyonu nöronun hipereksitabilitesine ve kısır döngü şeklinde fasikülasyonuna yani santral sensitizasyon siklusuna yol açar. Santral sensitizasyon dorsal boynuz nöronların reseptif alanını genişletir, eşik değeri düşürür ve stimulusa karşı verilen cevabın yoğunluğunda ve süresinde uzama oluşturur. Bununla birlikte wind-up ve sensitizasyon, opioidler, alfa-2-agonistler, NMDA antagonistler, norepinefrin, gabaminerjik, seratonerjik ve diğer ajanlar tarafından modüle edilebilir. Buna ek olarak sikloksijenaz inhibitörleri ve nitrik oksit sentaz

inhibitörleri de allodini ve hiperaleji gelişimini bloke eder. Ayrıca deneysel çalışmalarda sensitizasyonda rol oynayan N-tipi Ca kanalları, intraspinal sentetik ω-conopeptit ile bloke edildiğinde akut ve kronik ağrı oluşumu önlenmiştir (13).

N-metil-D-aspartat reseptörlerinin aktivasyonu nitrik oksit sentetazı da indükler, sonuçta nitrik oksit oluşur. Hem PG'ler hem de nitrik oksit spinal kordda eksitator amino asitlerin salınımını kolaylaştırır. Bu nedenle ASA ve NSAID'ler gibi COX inhibitörleri spinal kordda önemli analjezik etki göstermektedir (15).

**Dessendan Modülasyon:** Beyinde ağrılı uyarının intrinsek modülasyonunda yer alan birçok merkez vardır. Somatosensorial korteks, hipotalamus, orta beyin, PAG cevher, lateral segmental alan ve rafe magnusu içeren ponsdaki alanların elektriksel olarak insanlarda ve hayvanlarda uyarılması analjezi oluşturur. Bu santral yapılardan direkt veya indirekt olarak dorsolateral funikulus yoluyla lifler spinal korda iner ve lamina I ve V'e projeksiyonlar gönderir. Dessendan analjezik sistemin aktivasyonunun, dorsal boynuz düzeyinde ağrılı uyarının geçişi ve entegrasyonu üzerine direkt etkisi vardır. Nosiseptif bilginin kontrolünde yer alan nöronlar rafe magnusta yer alır. Bu nöronlar fonksiyonlarına göre 'açık' veya 'kapalı' hücreler olarak adlandırılır. 'Açık' hücreler dorsal boynuzda nosisepsiyon iletimini artırırken, 'kapalı' hücreler ise ağrılı uyarı ile inhibe olur. Elektrik uyarısı ve morfin ile uyarılır. 'Kapalı' hücreler dorsal boynuzda ağrı iletimini bloke eder (13).

Dessendan modülasyonda çeşitli supraspinal yapılar (özellikle preakuaduktal gri madde ve nukleus rafe magnus) spinal korddan aşağıya lifler göndererek dorsal boynuzdaki ağrı iletimini inhibe ederler. Bu lifler dorsal boynuzda özellikle lamina I, II, IV, V, VI ve X'da sonlanır. Bu yapılar etkilerini opioid veya non-opioid analjeziklerin spinal salınımı ve 'endojen analjezi sistemi' üzerinden gösterirler. Burada etkili olan nörotransmitterler; enkefalin, serotonin (5-hidroksitriptamin), norepinefrin (NE) ve inhibitör aminoasitlerdir (GABA ve glisin). 5-hidroksitriptamin ve NE'nin etkilerini presnaptik ve postsnaptik mekanizmalarla gösterdiği düşünülmektedir. 5-hidroksitriptamin reseptör subtipleri G proteinleri aracılığıyla adenilat siklaza negatif şekilde bağlanarak potasyum kanallarını açar ve hiperpolarizasyona neden olur. Bu iki monoaminin etkisini monoamin oksidaz inhibitörleri ve monoamin reuptake inhibitörleri potansiyalize eder. Bu ajanlar spinal

korda ekstraselüler ortamda 5-HT ve NE seviyelerini arttırarak ağrı eşik seviyesini yükseltir (13).

### 2. 1. 11. Ağrı Mekanizmaları Teorileri

**Kapı Kontrol Teorisi:** 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından öne sürülmüştür. Bu teoriye göre spinal kord dorsal boynuzdaki bir mekanizma kapı gibi davranarak periferden gelen afferent informasyonu bloke eder veya geçişine izin verir. Dorsal boynuzda giren A $\delta$  ve C lifleri kapıyı açma eğiliminde, A $\beta$  kalın lifleri kapıyı kapama eğiliminde olduğu öne sürüldü. Böylece spinal kord gri cevherdeki sensoryal transmisyon nöronların deşarjını regüle edebilmekte ve stimulus ağrılı veya ağrısız olarak algılanmaktadır. Kalın liflerin stimülasyonu kapıyı kapatarak ağrı oluşumunu ortadan kaldırdığı düşünülmektedir. Substantia gelatinosa tabakasındaki küçük nöronların kapıyı ayarlama internöron olarak görev aldığı düşünülmekte (13). Substantia gelatinosa modülasyonundan geçen afferent uyarılar ile inen uyarıların kombinasyonu transmisyon hücrelerinden geçecek uyarı miktarını düzenler. Bu geçiş kritik düzeyi aştığında beyin aksiyon mekanizmaları uyarılarak, ağrı hissiyle beraber onu izleyen refleksler, davranış şekli ve istemli hareketler ortaya çıkar (14).

**Nöromatriks Teorisi:** Ağrı mekanizmalarını açıklarken bazı ağrı tiplerinde kapı kontrol teorisinin yetersiz kaldığını fark eden Melzack yeni bir teori öne sürmüştür. Bu teoride korteks-limbik sistem ve talamus-korteks arasında geniş yayımlı nöron ağını oluşturan çemberler bulunmaktadır. Tüm bu nöron ağının yayılımının ve sinaptik bağlantılarının başlangıçta genetik olarak belirlendiğini, daha sonra sensorial inputlarla şekil verildiğini öne sürmüş ve bu sisteme nöromatriks demiştir. Bu çemberler nöromatriksin farklı komponentlerinde paralel işlem yapılmasına izin verir ve işlem sonucunda ortaya çıkan verilerin birbirleriyle etkileşmesini sağlar (13).

Nöromatriks programlarında birden fazla input rol alabilir. Bu inputlar: 1) sensoriyal inputlar; kutanöz, visseral ve diğer somatik reseptörler, 2) kognitif durumları etkileyecek görsel ve diğer sensoriyal inputlar, 3) beyin diğer alanlarından

fazik ve tonik kognitifler ve emosyonel inputlar, 4) intrinsek nöral inhibitör modülasyon, 5) vücudun stres ayarlayıcı sistemlerin aktivasyonu, sitokinleri içerecek şekilde endokrin, otonomik, immün ve opioid sistemler. Hemostaz sağlanmadığında nöromatriks kronik ağrı gelişmesi için şartları sağlayabilir (13).

## 2. 1. 12. Ağrıya Sistemik Yanıtlar

Akut ağrı, ağrının şiddeti ile orantılı bir nöroendokrin stres yanıtla birliktedir. Bu yanıtın afferent kolunda rol alan ağrı yolları yukarıda tartışılmıştır. Efferent kol, sempatik sinir sistemi ve endokrin sistemlerle oluşur. Sempatik aktivasyon tüm visserlere efferent sistemik tonusu artırır ve adrenal medulladan katekolaminlerin salınmasına neden olur. Hormonal yanıt artmış sempatik tonus ve hipotalamus yoluyla oluşan reflekslerden kaynaklanır.

**Kardiyovasküler Etkiler:** Kardiyovasküler etkiler sıklıkla ön plandadır ve hipertansiyon, taşikardi, artmış miyokardial iritabilite ve artmış sistemik vasküler dirençten oluşur. Normal kişilerin çoğunda kalp debisi artarken ventriküler fonksiyonu bozuk olan hastalarda azalabilir. Miyokardial oksijen gereksiniminin artması nedeniyle, ağrı miyokard iskemisini alevlendirebilir veya tetikleyebilir.

**Respiratuar Etkiler:** Total vücut oksijen tüketimin ve karbondioksit üretimindeki artış, dakika ventilasyonunda eş zamanlı bir artışı gerektirir. Sonuncu durum özellikle altta yatan akciğer hastalığı olanlarda solunum işini artırır.

**Gastrointestinal ve Üriner Etkiler:** Artmış sempatik tonus sfinkter tonusunu artırır, intestinal ve üriner motiliteyi azaltır, sırasıyla ileus ve idrar retansiyonu gelişmesini kolaylaştırır. Gastrik asit hipersekresyonu stres ülserasyonunu destekleyebilir ve motilitedeki azalma ile birlikte hastaları ciddi aspirasyon pnömonisine yatkın hale getirir. Bulantı, kusma ve konstipasyon sıktır. Abdominal distansiyon akciğer volümlerindeki azalmaya neden olur ve pulmoner disfonksiyonu daha da fazla bozar.

**Endokrin Etkiler:** Strese hormonal yanıt katabolik hormonların artması (katekolaminler, kortizol ve glukagon) ve anabolik hormonların (insülin ve

testesteron) azalması şeklindedir. Hastalarda negatif azot dengesi, karbonhidrat intoleransı ve artmış lipoliz ortaya çıkar. Kortizoldeki artış renin, anjiyotensin, aldosteron ve antidiüretik hormondaki artışla birlikte sodyum retansiyonu, su retansiyonu ve ekstraselüler aralıkta sekonder genişlemeye neden olur.

**Hematolojik Etkiler:** Stresle beraber platelet adezyonunda artış, fibrinolizide azalma ve hiperkoagülabilite bildirilmiştir.

**İmmün Etkiler:** Stres yanıt lenfopeniyle birlikte lökositoz oluturur ve retiküloendotelyal sistemi deprese eder.

**Genel İyilik Hissi:** Akut ağrıya en sık reaksiyon anksiyetedir. Uyku bozuklukları da tipiktir. Ağrı süresi uzadıkça depresyon da nadir değildir. Bazı hastalar sıklıkla tıbbi personele yönlendirilmiş öfke ile reaksiyon verirler (15).

### 2. 1. 13. Ağrı Ölçüm Yöntemleri

Ağrı şiddetinin güvenilir ölçümü terapötik girişimlere karar verme ve tedavilerin etkinliğini değerlendirmede yardımcıdır. Ancak ağrı subjektif bir deneyimdir ve psikolojik, kültürel ve diğer değişkenlerden etkilenir, bu nedenle değerlendirilmesi zordur. Net tanımlamalar gerekir, çünkü ağrı doku hasarı, vücut reaksiyonu ya da emosyonel reaksiyon açısından tarif edilebilir. Hafif, orta, şiddetli gibi tanımlayıcı skalalar veya verbal sayısal skalalar devamlılık göstermezler ve bu nedenle genel olarak tatmin edici değildirler (15).

Klinikte en sık kullanılan ağrı derecelendirme skalaları; sayısal dereceleme skalası, ifadelerle dereceleme skalası, vizüel analog skala (VAS) ve McGill Ağrı Soru Formu (MPQ)'dur. Sayısal skalada 0 hiç ağrı yok ve 10 tanımlanabilen en şiddetli ağrıyı gösterir. İletişimi zor olan hastalarda ifade skalası daha kullanışlıdır. Hastadan, gülen bir yüzden (ağrı yok), aşırı ağrıyı ifade eden mutsuz yüze kadar çeşitli ifadelerin olduğu skalayı işaretlemesi istenir. Vizüel analog skala bir ucunda 'ağrı yok' diğer ucunda ise 'düşünülebilen en şiddetli ağrı' yazan 10 cm'lik horizontal bir çizgidir. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrının şiddetinin nereye

uyduğunu işaretlemesi istenir. Vizüel analog skala basit, etkili ve minimal invaziv bir metottur ve diğer güvenilir metotlarla korelasyonu iyidir (15).

McGill Ağrı Soru Formu semptomları tarif eden bir kelimeler listesidir. Ağrının ölçüsüz olduğunu kabul eden ve kalitesini değil, fakat şiddetini tanımlayan diğer ağrı derecelendirme metotlarından farklı olarak, MPQ ağrıyı üç ana boyutta tanımlamaya çalışır: 1) duyuşal-diskriminatif (nosiseptif yolaklar), 2) motivasyonel-affektif (retiküler ve limbik yapılar) ve 3) kognitif-değerlendirici (serebral korteks). Dört ana gruba bölünmüş 20'şer setlik tanımlayıcı kelime içerir: 1) 10 duyuşal, 2) 5 affektif, 3) 1 değerlendirici ve 4) 4 çeşitli. Hasta ağrısına uyan setleri seçer ve her sette onun ağrısını en iyi tanımlayan kelimeleri halka içine alır. Her sınıftaki kelimelere ağrının şiddetine göre derece verilir. Seçilen kelimelere dayanılarak bir ağrı derecelendirme indeksi elde edilir; skorlar aynı zamanda her bir boyutta da değerlendirilebilir (duyuşal, affektif, değerlendirici ve çeşitli). McGill Ağrı Soru Formu güvenilir ve 5-15 dk içinde tamamlanabilir. Ağrıyı karakterize eden tanımlayıcı kelimeler ağrı sendromlarıyla korelasyon gösterir ve diagnostik olarak da faydalı olabilir. Aşırı anksiyete ve psikolojik bozukluk MPQ'nun ayırd edici kapasitesini baskılayabilir (15).

## 2. 1. 14. Sonuç

Ağrı çok boyutlu bir deneyimdir. Yer, zaman yoğunluk ve submodalite gibi somatik sensorial olayları içerir. Kaçma ve diğer tepkisel davranışları içeren motivasyonel-emosyonel mekanizmalarla birlikte. Sensorial, motivasyonel ve kognitif proseslerin kompleks etkileşmesi entegre motor cevapları etkileyerek ağrıyı karakterize eden davranışları belirler. Bu mekanizmalar motor korteks, bazal ganglion, hipotalamus, beyin sapı ve ventral boynuzda cevap oluşturan mekanizmalardır (13).

Ağrının algılanması özelleşmiş nöronlarla uyarının alınması, bunun uygun şekilde dönüştürülecek taşınması ve santral sinir sistemine iletilmesine bağlıdır. Ağrı, kompleks mekanizmalar sonucu oluşan periferik, spinal ve supraspinal olarak modüle edilebilen, emosyonel ve davranışsal cevapları da içeren çok boyutlu bir deneyimdir (13).



## 2. 2. ROKURONYUM BROMÜR

İlk kez 1994'te sentezlenen rokuronyum bromür, monokuarterner aminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir (4, 29, 31). Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 °C'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. Etkin doz 95 (ED 95) dozu 0.3 mg/kg'dır (4). Nondepolarizan ilaçlar impulsun sinirden kasa iletimini, plaktaki kolinerjik reseptörlere bağlanarak engellerler (29). Rokuronyum motor son-plaktaki nikotinik kolinoseptörlere kompetitif bağlanarak etki gösterir (32-34). Bağlandıkları reseptörle herhangi bir kimyasal etkileşime girmeksizin doğrudan asetilkolinin reseptöre ulaşmasına engel olurlar. Ayrıca motor sinir ucunda bulunan presinaptik reseptörleri de bloke edip asetilkolinin salınımını azaltarak uyarının iletimine engel olurlar (29).

Rokuronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve uyanma (eliminasyonu) hızlıdır. Bir aminosteroid nöromusküler kas gevşetici olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür (32-34).

Vekuronyumun monokuarterner steroid içeren analogudur (29). Etkinliği vekuronyumun 1/7-8'idir (29, 31). Hızlı etki başlangıcına yönelik çalışmalar sonucu bulunmuştur (29, 35). Etkisinin başlaması en hızlı olan depolarizasyonsuz blok yapıcı ilaçtır. Farmakokinetik profili vekuronyumunkine benzer; fakat etkisi daha çabuk başlar ve etki süresi biraz daha kısadır (31).

Rokuronyum, diğer steroid yapıları kas gevşeticilere kıyasla daha az etkindir (29, 35). Etki gücünün, etkinin başlama hızı ile ters orantılı olduğu görünmektedir (35). Etkisinin çabuk başlaması nedeniyle trakea entübasyonunu kolaylaştırmak için kullanılabilir (35). İntravenöz enjeksiyondan 1 dk sonra entübasyon için yeterli gevşeme sağlar (31). Başlangıçta 0,3 mg/kg dozunda (iv) kullanılır. Etkisi 30 dk kadar sürer. İdame dozu 0,15 mg/kg (iv)'dir. İntravenöz infüzyonla verilebilir; yükleme dozu 0,6 mg/kg ve idame dozu 0,3-0,6 mg/kg/saat'tir (31). Bebeklerde 49 sn'de, çocuklarda 80 sn'de m. adductor pollicis kasında tam paralizi sağlayacak dozu 0,6 mg/kg'dır, ancak etkisi çocuklarda daha fazla sürer (35).

Rokuronyum, acil hızlı entübasyon gereken ve süksinilkolinin (Sch) kullanımının kontrendike olduğu durumlarda (malign hipertermi hikayesi, Sch

alerjisi, bilinen / beklenen hiperkalemi, kas distrofisi, subakut spinal kord hasarı, denervasyon sendromu, 48 saat önce gelişen ciddi yanık gibi) seçilecek en uygun nondepolarizan kas gevşeticidir. Rokuronyumun hızlı entübasyon için 1mg/kg uygulanması 45 sn içinde paralizi sağlar (29). Rokuronyum (0,9-1,2 mg/kg dozda) süksinilkoline yaklaşan etki başlama süresine (60-90 sn) sahiptir, bu özelliği ajanı daha uzun süreli bir etki oluştursa da hızlı seri indüksiyonlara uygun bir alternatif yapar. Bu orta süreli etkisi vekuronyum veya atrakuryum ile karşılaştırılabilir (35).

Yapılan bir çalışmada rokuronyumun 0,6 mg/kg dozda lidokainle (1,5 mg/kg) birlikte kullanımı süksinilkolinle aynı entübasyon koşullarını aynı sürede (60 sn) sağladığı bulunmuştur (29). Entübasyon için iv olarak 0,45-0,9 mg/kg, idame için ise 0,15 mg/kg boluslar gerekir. Daha düşük bir doz (0,4 mg/kg gibi), entübasyondan 25 dk sonra tersine dönüşe izin verebilir (35). İntramüsküler rokuronyum (bebeklerde 1 mg/kg, çocuklarda 2 mg/kg) entübasyon için 3-6 dk'da yeterli vokal kord ve diyafragma felci (deltoid enjeksiyonunun etkisi kuadriseps enjeksiyonundan daha hızlı başlar) sağlar ve blok yaklaşık 1 saat sonra tersine döndürülebilir. Rokuronyum için infüzyon gereksinimleri 5-12 mcg/kg/dk arasında değişir (35).

Rokuronyum metabolize olmaz. Eliminasyonu primer olarak karaciğer ve bir miktar da böbrekler yoluyla olur. Etki süresi böbrek hastalıklarında önemli derecede etkilenmez, ciddi karaciğer yetmezliği ve hamilelikte hafifçe uzar (29, 35). Rokuronyumun 0,6 mg/kg uygulanmasında %12-22 oranında, 1mg/kg uygulanmasında %31 oranında idrarla ilk 12 saatte atılır. Atılımın büyük kısmı ilk 2 saatte gerçekleşmektedir. Kırk sekiz saat sonra uygulanan dozun %26'sı idrarla, %7'si safrayla atılır. Sonuçta rokuronyumun %31'i feçesle, %27'si idrarla 4-8 günde atılır (29).

Rokuronyum farmakokinetiği renal transplantasyon sırasında önemli değişime uğramamaktadır. Çünkü böbrek, eliminasyonun az olduğu bir organdır. Ancak kronik böbrek yetmezliği olan hastada klirens azalır. Sirotik hastalarda rokuronyum klirensi azalır ve paralizi süresi uzar. Bu nedenle karaciğer transplantasyonlarında rokuronyum karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede önemlidir. Rokuronyum derlenme süresi ile ameliyat sonrası karaciğer fonksiyonları arasında güçlü korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Karaciğer transplantasyonunun neohepatik fazında rokuronyum klirensi sıcak iskemi süresi ile

değişmektedir. Sıcak iskemi döneminin uzaması rokuronyum klirensinin azalmasına neden olur (29). Rokuronyumun aktif metabolitleri olmadığından uzun süreli infüzyonlar için vekuronyumdan daha iyi seçenek olabilir. Yaşlı hastalarda karaciğer kütlelerinin azalmış olmasından dolayı etki süresi uzayabilir. Muhtemelen dağılım hacminin daha geniş olması nedeniyle ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda başlangıç doz gereksinimleri ılımlı derecede artar (35).

Rokuronyumun kardiyovasküler yan etkileri minimaldir ve histamin salınımı ihmal edilebilir düzeydedir. Vagolitik etkisi vekuronyumdan biraz fazladır. Kalp hızını %10-20 artırır. Rokuronyum ile disritmi gelişmediği gibi yapılan çalışmalarda 3. derece atriyoventriküler bloklu hastalarda rokuronyum uygulaması ile ciddi hemodinamik değişikliklerin olmadığı gösterilmiştir (29).

Yapılan bir çalışmada efedrinin, rokuronyumun etki süresini kısalttığı, tek doz esmolol enjeksiyonunun ise bu süreyi uzattığı gösterilmiş ve bu durum kalp debisinin ve dolaşım süresinin efedrin ile artması, esmolol ile azalmasına bağlanmıştır (29).

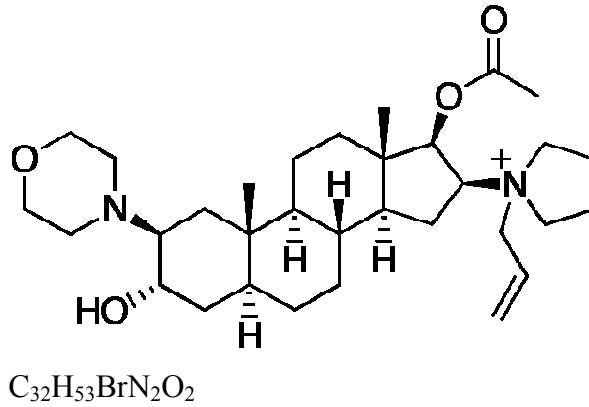
Bazı klinisyenler, rokuronyumun daha uzun etki başlama süresini (süksinilkolinle karşılaştırıldığında) rokuronyumu tiyopental veya propofolden 20 sn önce uygulayarak (zamanlama prensibi) kompanse etmeye çalışırlar. Bu tekniğin dezavantajı, indüksiyon ajanının verilmesinde geç kalma olasılığı (örn. iv yolda çökelti oluşması nedeniyle ) ve bunun sonucunda da şuuru yerinde fakat felç olmuş hastaya neden olmak şeklinde ortaya çıkabilir (35).

Rokuronyumun (0,1 mg/kg) süksinilkolin verilmesinden önce prekürarizasyon için hızlı (90 sn) ve etkili (fasikülasyonlarda ve postoperatif miyaljide azalma) bir ajan olduğu saptanmıştır (35).

### 2. 2. 1. Kimyasal Yapısı

Kimyasal yapısı vekuronyuma benzeyen, hızlı etki başlangıçlı, orta etki süreli yeni bir kas gevşeticidir (5, 36-39).

Rokuronyumun kimyasal formülü (Şekil 3), 1-(17 beta (asetiloxo)-3a-hidroksil 2 beta-(4-moronil)-5a andostan-16 beta-yl)-1-(2-propenyl) prolidinum bromid, moleküler formülü  $C_{32}H_{53}BrN_2O_2$ 'dir (37, 38).



**Şekil 1:** Rokuronyum bromürün kimyasal yapısı.

Rokuronyum, vekuronyumun 2-morpholino 3-deacetyl, 16-N-allylyrollidino türevidir. Vekuronyumdan farkı steroid nükleuslarının 3'lü pozisyonlarındadır. Rokuronyumun ilginç moleküler karakteristiği pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nükleusların asatilkoline benzer kısmın olmayışıdır. D-halkasındaki Ach'e benzer kısmın nöromüsküler kavşakta reseptöre bağlanmada uygun bir yer olduğu ve genellikle gücü yüksek nöromuskuler 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 asetate 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 diyafragmada son bulur. Larinksin addüktör 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 vekoronyum ile benzerdir. Ancak dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Rokuronyum vekoronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır. Rokuronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobiliyer yoldan olur, bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu uzar. Anestezik teknik rokuronyumun farmakokinetiğini etkilemezken, yaş farmakokinetik üzerinde etkilidir (32, 33, 40, 42).

İlacın eliminasyonu azaldığında birikim meydana gelir. Plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır: Dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon). Plazma proteinlerine %30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobiliyer yol ile elimine olurken, böbrek eliminasyonu %10 kadardır. Rokuronyumun metabolitleri 17-desasetilrokuronyum ve 16-N-desallilrokuronyumdur. Bu metabolitler farmakodinamik açıdan aktif değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, rokuronyumun plazma klirensi değişmezken, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artar. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir (43, 44).

### 2. 2. 3. Farmakodinamik

Rokuronyumun potansi vekoronyumdan 6-8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı vekoronyumdan iki kat hızlıdır. Rokuronyum ile 0.6 mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir (37, 40).

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

İnhalasyon anestezikleri ile beraber kullanıldığında intravenöz anesteziklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakranyal 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 başlangıç 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 (37, 38).

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

Bazı intravenöz anestezikler, 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 nöromusküler 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 gerçekleşir. Pankuronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır (42, 46).

Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinik 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**

Lidokain (xylocaine) başlangıçta lokal anestezik olarak çıkarılmış ve sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmış olan Ib grubu antiaritmik (membran stabilizanı) bir ilaçtır (47).

Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut miyokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve tedavisinde iv yoldan verilmek suretiyle sık kullanılan bir antiaritmiktir (47).

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).

Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir. Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletmez ve bu durum lidokainin lokal anesteziğin temelini oluşturur (49).

Lidokain amid yapılı bir lokal anesteziğdir. Amid yapılı lokal anesteziğler karaciğerdeki mikrozomal enzimler tarafından ve ester yapıllara göre daha yavaş parçalanır; gerek lokal gerekse sistemik etkileri ester yapılı olanlarından daha uzundur. Ester yapılı olanlara göre çok daha seyrek allerjik reaksiyon yaparlar (47).

Sınıf I antiaritmik ilaçların ayırt ettirici özellikleri kalp hücrelerinde faz 0 sırasında hücreye Na girişini yavaşlatmaları ve böylece faz 0'ın maksimum hızını ve doruk düzeyini (overshoot'u) düşürüp aksiyon potansiyeli amplitüdünü azaltmalarıdır. Buna ilave olarak; bu ilaçların etkisi altında repolarizasyonun daha uzun süre devam etmesi gerektiği için, hızlı yanıt veren kalp hücrelerinin efektif refrakter periyodu uzar. Sınıf I ilaçlar, sinoatriyal düğüm ve diğer nodal hücreler gibi yavaş yanıt veren ve Na'dan ziyade Ca aracılığı ile depolarize olan hücrelerin otomatisitesine pek dokunmadan, hızlı yapıllardan kaynaklanan anormal otomatisiteyi selektif olarak baskılar. Ayrıca yayılan aksiyon potansiyeli oluşması için faz 0'daki depolarizasyon hızının minimum bir düzeyi geçmesi gerektiğinden; bu grup ilaçlar, anormal otomatisiteyi deprese etmese bile onun çevreye yayılmasını bloke ederler. Re-entry'ye bağlı bir ektojik atış sözkonusu ise, kısmen-depolarize olmuş bölgede zaten yavaşlamış olan iletimi daha da yavaşlatarak, tek yönlü bloku iki yönlü bloka dönüştürürler ve böylece re-entry'yi ortadan kaldırırlar (47).

Sınıf I ilaçların diğer bir ortak özellikleri, klinik antiaritmik etkinliğe yol açan temel elektrofizyolojik etkileri meydana getiren terapötik dozdan daha yüksek dozlarda, sinirler üzerinde lokal anesteziğin etki yapmaları ve ayrıca miyokardın kontraktıl gücünü deprese etmeleridir. Bu grup ilaçların prototipi ve en eskiden beri kullanılan üyesi kinidindir. Hepsisi yukarıda belirtilen temel özellikleri göstermekle beraber, ikincil nitelikteki bazı etkilerine dayanarak sınıf Ia, Ib ve Ic alt gruplarına ayrılırlar (47).

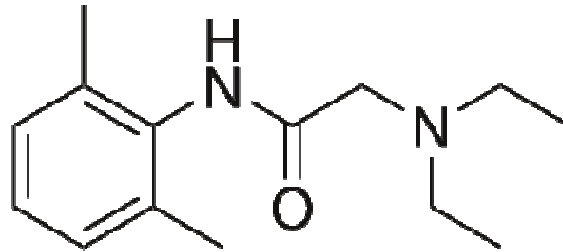
Lidokainin otomatisite ile ilgili önemli bir elektrofizyolojik etkisi kinidin ve prokainamid gibi, spontan diyastolik depolarizasyonun hızını yavaşlatmasıdır. Bunun, taban sodyum akımını azaltmasına ve potasyum akımını artırmasına bağlı

olduğu sanılmaktadır. Bu etki sinoatrial düğüm hücrelerinde belirgin değildir. Re-entry olayı üzerindeki etkisi tartışmalıdır. İskemi ve hipoksi durumunda kısmen depolarize olmuş miyokard hücrelerini selektif olarak deprese eder ve Purkinje liflerinde art-depolarizasyon ve osilasyon biçimindeki elektriksel etkinliği inhibe eder. Bu olayın lidokainin potasyum akımlarını artırmasına bağlı olması olasıdır (47).

Aksiyon potansiyeli süresini atriyum miyokardında değiştirmez. Purkinje lifleri ve ventrikül miyokardında çok belirgin biçimde kısaltır; son iki yerde refrakter periyodu daha az derecede kısaltır. Bu etki sonucu, patolojik durumlarda, anılan iki yerde depolarizasyon-repolarizasyon olaylarında gelişen asenkronluğu kısmen düzeltir. EKG'de QT mesafesini kısaltır. Normal yolaklarda impuls iletimini azaltmaz. Otonom sinir sistemi ile ilgili dolaylı bir etki göstermez (47).

### 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 4), molekül ağırlığı 234.34 g/mol'dür. Etkisi 30-90 sn içinde başlar. Yarılanma ömrü alfa fazı 8 dk, beta fazı 1,5-2 saattir (49).



2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) acetamide

**Şekil 2:** Lidokain Hidroklorürün kimyasal yapısı

Lidokain başlangıçta yükleme dozunda verilir. Bunun için ya 200 mg dozunda 10 dk'da yavaş iv uygulanır veya 100 mg 2 dk'da enjekte edilir ve bu doz 10 dk sonra tekrarlanır. İdame dozunda uygulanmasına yükleme ile birlikte başlanılabileceği gibi, onun sonunda da başlanılabılır. İdame dozu iv infüzyon şeklinde 2-4 mg/dk hızında uygulanır; duruma göre 24-30 saat kadar sürebilir. Etkisi



infüzyonu kestikten sonra 1/2-1 saat içinde geçer. Lidokain 300 mg dozunda im olarak da verilebilir. Enjeksiyon deltoid kası içine yapılırsa, gluteal enjeksiyona göre etkisi daha çabuk başlar. Kliniklerde bu yoldan vermeye gerek yoktur. Lokal anestetik olarak kullanılması gereken ve adrenalin veya diğer bir vazokonstriktör ilaç içeren lidokain müstahzarları antiaritmik olarak kullanılmamalıdır.

### 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 (50).

**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  $\alpha$ 1-asit glikoproteine bağlanır (50).

**Eliminasyon:** Lidokainin 7-30 dk'lık 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 dağılımı ve eliminasyonu normal kalabilmektedir (51, 52).

Lidokainin önemli bir farmakokinetik özelliği karaciğerden ilk geçişi sırasında fazla (%70) inaktive edilmesidir. Ağızdan etkisizdir. Vücutta geniş bir sıvı

hacmine dağılır. Etkisi kısa sürer. Karaciğer fonksiyonu azalmış (sirozlular gibi) veya karaciğer kan akımı azalmış (konjestif kalp yetmezliğinde ve akut miyokard infarktüsünde olduğu gibi) hastalar ile 70 yaşını geçmiş olanlarda, lidokainin yükleme dozu yarı yarıya indirilmeli ve idame dozu da uygun bir şekilde azaltılmalıdır. Etkin plazma konsantrasyonu 2-6 mcg/ml'dir. Bu sınır aşılsa önce SSS ile ilgili yan tesirleri ve sonra da kalp ile ilgili yan tesirleri ortaya çıkar. Yirmi dört saatten daha uzun bir süre uygulanırsa hepatik eliminasyonu yavaşlar ve dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda uzun süren infüzyondan sonra eliminasyon yarılanma ömrü 90 dk kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede enjekte edilmişse redistribüsyon nedeniyle plazmadan, bu yarılanma ömrü değerinden beklenene göre çok daha çabuk kaybolur (47).

### **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. Yirmi dört saatten uzun kullanımlarda hepatik eliminasyon yavaşlar ve dozunun azaltılması gerekir. Normal durumda 24 saatten fazla süren infüzyondan sonra eliminasyon yarı ömrü 90 dk kadardır. Ancak tek doz halinde kısa sürede enjekte edilmişse redistribüsyon nedeniyle plazmadan, bu yarı ömrü değerinden beklenene göre daha erken kaybolur (48).

### **2. 3. 4. Endikasyonları**

#### **a. Anesteziye Kullanımı:**

- Yüzeysel anestezi (topikal blok)
- İnfiltrasyon anestezi (sinir bloku)
- Epidural anestezi
- Spinal anestezi
- Status epileptikus (51)

Lidokain en sık kullanılan ve çok yönlü bir lokal anesteziktir. Kullanım alanları lokal, topikal ve rejyonel intravenöz uygulamalar, periferik sinir blokları, spinal ve epidural anestezi. Son zamanlardaki yayınlar, spinal anestezi için

lidokain kullanımını sınırlamasına rağmen, bu lokal anestezi epidural anesteziyi de içeren diğer tüm uygulamalar için hala çok popülerdir (54).

Lokal anestezi olarak kullanılan solüsyonlarına vazokonstriktör ilaç katılması mutlaka gerekmez; çünkü ilacın belirgin bir vazodilatör etkisi yoktur. Buna karşın birçok lidokain müstahzarına adrenalin (genellikle 1:200.000 oranında) katılmıştır. Tek başına lidokain içeren solüsyonu doku içine enjekte edildiğinde etkisi, uygulanan konsantrasyona göre, bir saat veya daha fazla sürdüğü halde, adrenalin içeren solüsyonu uygulanırsa etkisi en az 2 saat sürer. Lokal anestezi etkisi, uygulandıktan 3-5 dk sonra sonra başlar ve 10-15 dk'da maksimuma erişir (47).

Lidokainin eskiden beri kullanılan prokaine göre üstünlüğü, yüzeysel anesteziye de olanak vermesi, etkisinin daha çabuk başlaması dokuda daha iyi yayılması, etkisinin daha güçlü ve daha uzun olmasıdır. Ancak lidokain, diğer amid yapılı lokal anesteziyelere kıyasla en kısa etki süreli iki ilaçtan biridir (diğeri mepivakaindir). Lidokain yüksek miktarda absorbe edildiğinde, sedatif etki gösterir ve uyku hali meydana getirebilir. İlginç olarak status epileptikusta iv verilerek denenmiş ve etkili bulunmuştur. Akut lidokain zehirlenmesi esnasında eksitasyondan ziyade SSS depresyonuna ait belirtiler görülür, zehirlenmenin ancak ileri döneminde konvülsiyonlar belirir. Santral sinir sistemi ile ilgili yan tesirleri, kalple ilgili olanlara göre genellikle daha düşük plazma konsantrasyonlarında (daha erken) ortaya çıkar (47).

Yüzeysel anestezi için lidokainin %2'lik veya %4'lük solüsyonu kullanılır. Bir uygulamada kullanılabilecek maksimum lidokain miktarı 320 mg'dır. Ciltteki veya anorektal bölgedeki lezyonlara karşı %2,5 veya %5'lik pomadları (günde maksimum 35 g pomad) uygulanabilir. Postherpetik nöraljiye karşı intakt cilde 12 saatte bir uygulanan %5'lik flaster şekli bazı ülkelerde piyasaya sürülmüştür. İnfiltrasyon anestezi için %0,5'lik veya %1'lik solüsyonu kullanılır, enjekte edilecek hacim içindeki toplam lidokain bir uygulama sırasında 4,5 mg/kg'ı (maksimum 320 mg'ı) geçmemelidir ve bu sınır, doku içine enjeksiyonu gerektiren aşağıdaki diğer tür uygulamalar için de geçerlidir (47).

Bütün bölgesel blok şekilleri için kullanılabilir. Bu amaçla en sık kullanılan iki ilaçtan biridir (diğeri bupivakaindir). İntravenöz bölgesel anestezi için

adrenalinsiz %0,5'lik solüsyondan kol için 40-50 ml, bacak için 60 ml enjekte edilir. Periferik sinir bloğu için %1'lik solüsyonu 30 ml'ye kadar veya %2'lik solüsyonu 15 ml'ye kadar uygulanır. Kaudal veya lomber epidural anestezi için %1'lik, 1,5'luk veya 2'lik solüsyon kullanılır. Spinal anestezi için %1,5'luk (2ml) veya %5'lik (1-1,5 ml) hiperbarik solüsyonu uygulanır. 'Cluster' baş ağrısı sırasında, ipsilateral burun deliğine, 1 ml %4'lük solüsyonunun sfenopalatin fossaya erişecek şekilde damlatılmasının ağrıyı geçirebileceği bildirilmiştir; mukozada vazodilatasyon yaptığı için birlikte fenilefrin uygulanması tavsiye edilmiştir (47).

#### **b. Kardiyak Kullanımı:**

- Ventriküler aritmiler (ekstrasistoller ve taşikardiler)
- Enfarktüs
- Kalp ameliyatları esnasında oluşan tahrişler
- Kalp kateterizasyonu (53)

Anesteziye entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin kontrolünde lidokain anestezi indüksiyonundan birkaç dakika önce intravenöz olarak verilmektedir (55).

Ib grubu antiaritmikler özellikle ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde kullanılırlar, prematür ventriküler atış ve süreksiz (non-sustained) ventriküler taşikardi olgularının %50'sini düzeltebilirler. Sürekli ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon olgularındaki etkinlikleri düşüktür. Olguların en fazla %15-20'sinde baskılama (supresyon) sağlarlar (47).

Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut miyokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında iv yoldan verilmek suretiyle başarı ile ve sık kullanılan bir antiaritmiktir. Atriyum ve atriyoventriküler düğüm kaynaklı aritmilere karşı etkisizdir. Dijital zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilere karşı kinidin ve prokainamidden fazla etkilidir (47).

Lidokain dar spektrumlu bir antiaritmik ilaçtır. Akut miyokard infarktüsünde ventriküler kaynaklı aritmiler önemli bir komplikasyondur ve ölüme neden olabilir. Bu durumda uygulanan lidokain infüzyonu ventriküler taşikardiyi baskılar ve ventrikül fibrilasyonu riskini azaltır. Ventrikül fibrilasyonunu önleme bakımından sınıf III ilaçlar kadar etkili olmamakla beraber lidokain ventriküler aritmilerde, güvenli oluşu nedeniyle acil durumlarda ilk kullanılacak ilaç sayılır. Akut miyokard

infarktüsünde mortaliteyi azaltabilir. Ancak multifokal ventriküler prematür atışlara karşı etkisi zayıftır. Akut miyokard infarktüsünde ventriküler taşikardiyi önlemek için kullanılması tavsiye edilmez ve bu şekilde kullanılışı mortaliteyi azaltmaz. Günümüzde lidokain infüzyonunun infarktüslü hastalarda profilaktik olarak değil, ventriküler ektopi veya taşikardi gösterenlerde tedavi amacıyla kullanılması tavsiye edilir. Lidokain iv infüzyonla dijital zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde yararlıdır (47).

Kinidin ve prokainamide göre üstünlüğü, kalp ile ilgili yan tesirlerinin daha az olması iv verilişte etkisinin hemen başlaması ve infüzyon kesilince kısa zamanda geçmesidir. Bu durumun sağladığı dozaj fleksibilitesi, sadece parenteral verilebilmesinden doğan sakıncasını azaltır.

Lidokain ayrıca ventriküler aritmilerin önlenmesi veya tedavisi için iv yoldan enjeksiyon veya infüzyon şeklinde kullanılır. Bu amaçla uygulanacak olan solüsyonun adrenalinsiz olmasına dikkat etmek gerekir.

Kimyasal yapısı N-dietilaminoasetil-2,6-ksilidin hidroklorür olup yapısı bakımından prokain ve benzeri ilaçlardan farklı olduğundan onlara allerjik hastalarda kullanılabilir (47).

### **2. 3. 5. Kontrendikasyonları**

- İkinci ve üçüncü derece kalp bloğu
- Ağır sinoatriyal blok
- İlacın kendisine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu
- Sınıf I antiaritmik ilaçların kullanımı (53)

### **2. 3. 6. Yan Etkileri**

Dozu iyi ayarlandığı takdirde yan etkileri azdır. Lidokain kullanımına ilişkin sistemik yan etkiler kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerinde ortaya çıkmaktadır (53). Hastaya yüksek dozda verilirse başlangıçta uyuşukluk, paresteziler, ataksi, dizartri, nistagmus, dezoryantasyon ve ajitasyon gibi nisbeten hafif SSS belirtilerine neden olur. Bunlar ortaya çıktığında doz azaltılmazsa konvülsiyonlar, 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. Lidokain uygulaması sırasında konvülsiyonlara karşı kullanılmaya hazır durumda tiyopental ve benzeri ilaçlar el altında bulundurulmalıdır.

Lidokain, süksinilkolinin nöromüsküler bloke edici etkisini bilinmeyen bir mekanizma ile artırmaktadır (47)

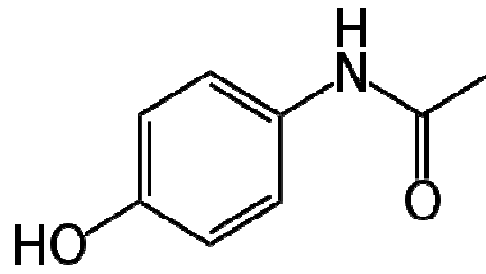
Potansiyel nörotoksisite (örn. kauda equina sendromu), spinal anestezi için lidokain verildiği zaman (özellikle devamlı spinal anestezi) ortaya çıkmaktadır. Esas hasarların çoğu küçük çaplı/ince spinal kateter ile uygulanan lokal anesteziğin yüksek dozları ve subaraknoid aralığın kaudal kesiminde anesteziğin nörotoksik konsantrasyonları sonucu oluşmaktadır. Tek enjeksiyon spinal anestezi için rutin olarak (75-100 mg) kullanılan lidokain dozlarında bile nörotoksisite olabilir (54).

Geçici nörolojik semptomlar (GNS), lidokainin ortalama intratekal dozlarını takiben bile görülen dizestezi ve/veya ağrının görüldüğü bir sendromdur. Bu semptomlar esas olarak geçici radiküler irritasyon olarak tanımlanır fakat bu terim daha sonra nedeni konusunda netlik kesin olmadığı için GNS içinde kabul edildi. İntratekal lidokainin kullanımına ek olarak, diz artroskopisi için pozisyon verilmesi, litotomi pozisyonu ve günübürlük hasta olması GNS'nin görülmesine katkıda bulunan ek faktörlerdir. Buna karşılık lokal anestezi konsantrasyonu, glukozun varlığı, beraber epinefrin uygulanması ve iğnenin tipi gibi tekniğe bağlı faktörler de GNS'nin insidansını değiştirmemektedir (54).

#### **2. 4. PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN)**

Parasetamol fenasetinin aktif metabolitidir. Para-aminofenol türevi bir non-steroidal antiinflamatuvar ilaçtır. Para-aminofenol türevi ilaçlar, diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlardan farklı olarak, antiinflamatuvar etkileri yoktur; bu etkiye eşlik eden bir yan etki olan mide mukozasını bozucu etki de göstermezler. Analjezik ve antipiretik etkileri vardır (56).

Parasetamol, kronik kullanılış halinde kendi grubunun en az toksik olanıdır.



N-(4-hidroksifenil)etanamid

**Şekil 3:** Parasetamolün kimyasal yapısı

Parasetamol aspirininkine, yaklaşık olarak eşit derecede analjezik etki yapar, fakat aspirinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren endikasyonlarda kullanılmaz. Ancak antiinflamatuvar ilaçların analjezik etkisini artırmak için onlarla birlikte kullanılabilir. Antitrombotik etkinliği zayıftır, kanama süresini değiştirmez (56).

Parasetamol, benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak, hipotalamus ve omurilik gibi peroksitlerden fakir ortamda, prostaglandin (PG) sentezini inhibe edebilir; antipiretik ve analjezik etkilerinin, sırasıyla, hipotalamus ve omurilik arka boynuzunda PG sentez ve salıverilmesini inhibe etmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Beyinde siklooksijenaz-1 ve 2 (COX-1 ve 2) dışındaki siklooksijenazı inhibe etmesi santral analjezik etkisinde rol oynar. Periferdeki iltihabi dokular gibi peroksitten zengin ortamda siklooksijenazı inhibe edememesi ve lezyonlarda bu enzimin yüksek konsantrasyonlarda bulunması antiinflamatuvar etkisinin olmamasını açıklayabilir. Antipiretik etkinliği ise bu enzimin beyinde daha düşük konsantrasyonlarda bulunmasına bağlı olabilir. Ayrıca diğer NSAİD'lar gibi nötrofil aktivasyonunun engellemez (56).

Tek ya da tekrarlayan dozların kardiyovasküler ya da solunum sistemi üzerine etkisi yoktur. Asit baz dengesizlikleri ve gastrik irritasyon oluşturmaz ve kan fonksiyonları üzerine etkisizdir (57).

#### **2. 4. 1. Farmakokinetik**

Parasetamol farmakokinetiği, tek uygulamayı ve 24 saat içinde tekrarlanan uygulamaları takiben, 2 grama kadar lineerdir. 15 dk'da 1 gram parasetamol iv infüzyonu sonucunda gözlenen doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık 30

mcg/mL'dir. Parasetamolün dağılım hacmi yaklaşık 1 L/kg'dır ve plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanmaz. Parasetamolün 1 gramının infüzyonunu takiben, 20. dakikadan itibaren serebrospinal sıvıda anlamlı parasetamol konsantrasyonları gözlenmiştir (57, 58).

Ağız yolundan alındığında parasetamol, gastrointestinal sistemde hızla emilir ve etkisi erken başlar; plazma düzeyi 30-60 dk içinde maksimuma erişir. Parasetamol bütün dokulara hızla yayılır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir. Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılır. Bir dozdan sonra analjezik etkisi 3-4 saat kadar devam eder. Parasetamolün %1-3'ü idrarla değişmemiş olarak atılır. Yüzde sekseni ise karaciğerde glukuronik asitle ve sülfatla konjuge edilir ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. Olağan dozda eliminasyon yarılanma ömrü 2,4 saattir; non-lineer eliminasyon kinetiği göstermesi nedeniyle aşırı dozda 7,3 saate kadar çıkabilir (56). Küçük bir fraksiyonu sitokrom P450 tarafından reaktif bir ara ürün olan N-asetil benzokinonimine metabolize olur. Bu ara ürün normal kullanım şartları altında azalan glutatyon tarafından hızla detoksifiye edilir ve sistein ve merkaptürik asit ile konjuge olduktan sonra idrarla atılır. Ancak şiddetli zehirlenmelerde bu toksik metabolitin miktarı artar. Glutatyon oluşumunda öncül olan N-asetil sistein antidot olarak kullanılabilir ancak etkin tedaviye aşırı doz alımından sonraki ilk 10 saat içinde başlanmalıdır (58). Parasetamol kullanımı nefrotoksisite riski doz bağımlıdır (59). NSAİ ilaçlardan farklı olarak terapötik dozlarda uygulanan parasetamolün akut renal toksisite yapıcı parasetamol metabolitleri başlıca idrarla atılır (60).

Yetişkinlerde hakim olan glukronid asit konjugasyonu, çocuklarda ancak 12 yaşında hakim hale gelir (61). Plazma eliminasyon yarı ömrü 2,7 saat ve toplam vücut klirensi 18 L/saattir. Bebek ve çocuklarda yarı ömrü yetişkinlere kıyasla 1,5-2 saat daha kısadır. Yeni doğanlarda ise bu süre 2-5 saattir (62). Ciddi böbrek yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi <30 mL/dk) eliminasyonu kısmen gecikir. Bu nedenle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulamalar en az 6 saat ara ile yapılır. Parasetamolün farmakokinetiği ve metabolizması yaşlı hastalarda değişmez. Bu nedenle doz ayarı gerekli değildir (60).



## 2. 4. 2. Farmakodinamik

Parasetamol; primer olarak merkezi sinir sistemi üzerinde santral COX inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotoninerjik sistemle indirekt etki ettiğine inanılan non-opioid bir ajandır (60). Parasetamolün etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ağrı kesici etkisini uygulamayı takiben 5-10 dk içinde gösterir. Doruk analjezik etkiye 1 saatte ulaşılır ve bu etki genellikle 4-6 saat sürer. Parasetamol verilmesini takiben 30 dk içinde ateşi düşürür ve antipiretik etkisi en az 6 saat sürer. Klinik uygulamada parasetamol nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tipik olarak gözlenen ve periferik COX-1 inhibisyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen yan etkileri oluşturmaz (63). Yakın zaman önce, beyin ve kalpte spesifik dokularda yüksek dozlarda bulunan üçüncü ayrı bir COX tanımlanmıştır. Selektif olarak parasetamol ya da NSAİ ilaçlar gibi analjezik antipiretik ilaçlarla inhibe olmakta fakat COX-2 selektif inhibitörleri ile inhibe olmamaktadır. Siklooksijenaz-3 ün parasetamolün ağrı ve ateşi azaltmada kullandığı bir primer santral mekanizmayı temsil etmesi olasıdır (64). Parasetamolün etki mekanizmasının PG sentezi inhibisyonu dışında santral mekanizmalar kullanıyor olması da olasıdır. Sonuç olarak parasetamolün olasılıkla COX-3 yoluyla ve muhtemelen serotoninerjik sistemlerin aktivasyonu yoluyla gerçekleşen bir etki alanı, parasetamolün etki mekanizmasını açıklayan en olası hipotezdir (63). Parasetamolün bir iv formunun varlığı, parasetamolün plazma seviyesi, pik konsantrasyonları ve klinik etkinliği arasındaki ilişkiyi açıklayan farmakodinamiği hakkında bilgilerin artmasını sağlamıştır.

Gastrointestinal toksisitesinin düşüklüğü nedeniyle tam dozda, antiinflamatuvar analjeziklerin düşük (örneğin yarı dozda) dozları ile kombine edilebilir. Analjezik etkisi yeni nesil analjeziklere göre hafif kalmış olsa da gastrointestinal sistemde yan etkisinin hemen hemen olmaması, güvenilirliği ve de gebelerde kullanılabilmesi parasetamolün her zaman ön planda kalmasını ve klasik bir analjezik olmasını sağlar (56).

Parasetamolün, solunum, kardiyovasküler sistem ve asid-baz dengesi üzerinde belirgin bir yan etkisi yoktur. Midede irritasyon ve kanama yapmaz. Protrombin sentezini pek etkilemez. Plazma proteinlerine fazla bağlanmaz. Aspirinin aksine oral antikoagülanlarla belirgin bir etkileşme göstermez. Aspirinden farklı olarak ürik asid itrahını etkilemez ve ürikozürük ilaçların etkinliğini azaltmaz (56).

Parasetamol suda fazla çözünen ve stabil kalan bir madde olduğu için, onu sıvı farmasötik şekiller içinde vermek mümkündür. Bundan dolayı, parasetamol özellikle bebek ve çocuklar için hazırlanan eliksir, şurup, süspansiyon vb. şekillerdeki sıvı analjezik müstahzarların yapımında kullanılır (56).

Parasetamol erişkinlere ve adolesanlara ağızdan 500-1000 mg dozunda verilir. Gerekirse bu doz 4-6 saate bir tekrarlanır. Günlük maksimal dozu genellikle 4 g olarak kabul edilir, bazı kaynaklarda 3 g ve hatta 2,6 g olarak belirtilmiştir. Böbrek yetmezliği olanlarda ve alkoliklerde doz azaltılmalıdır. Yukarıda belirtilen dozda 5-10 günden fazla kullanılması tavsiye edilmez. Çocuklarda hepatotoksisite potansiyeli daha düşük olduğu için kg başına verilen doz daha yüksektir; bir kerede 10 mg/kg dozunda verilir. Tek dozda, 6-12 yaş grubu için 20-30 mg/kg'a kadar çıkılabileceği Dünya Sağlık Örgütü'nün bir yayınında bildirilmiştir (62). Küçük çocuklara 1 yaşından küçüklerde tek doz 60-120 mg ve 1-5 yaşlar arasında 120-250 mg olarak verilebilir. Parasetamol yemek sırasında veya yemekten sonra alınır, biyoyararlanımı belirgin şekilde azalır; onun için aç karna alınması tavsiye edilir. Parasetamol oral dozuna eşit dozlarda, rektal yoldan da verilebilir (56).

Bu ilaç aşırı dozda alındığında, öldürücü akut karaciğer nekrozu yaptığı bilinen az sayıdaki ilaçlardan biridir. İlaça bağlı fatal akut karaciğer nekrozu olgularının en başta gelen nedenidir. Hepatotoksik etken, parasetamolden karaciğerde oluşan bir oksidasyon ürünü olan N-asetil-p-benzokinonimin'dir. Akut intoksikasyon sırasında ilk 24 saat zarfında bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi belirtiler oluşur. Sarılık ve diğer karaciğer yetmezliği belirtileri 2-3 gün sonra ortaya çıkmaya başlar. Bununla birlikte hepatik ensefalopati ve akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Bir kezde 10 g veya daha yüksek miktarda vücuda girdiğinde belirgin akut karaciğer nekrozu sıklıkla oluşur. Bir kezde 20 g'ın üstünde alınmışsa ölümle sonuçlanma olasılığı artar. Günde 5-8 g dozunda birkaç hafta alınması ile de karaciğer nekrozu ve ona bağlı ölüm yapabilir. Sıfır-altı yaş grubundaki çocuklar parasetamolün hepatotoksik etkisine dayanıklıdır. Tedavisi için destekleyici önlemler yanında karaciğer hücrelerinde glutatyon ve sistein düzeyini yükselten sulfidril grubu (glutatyon prekürsörü) ilaçlar (N-asetil sistein, L-metionin ve sisteamin gibi) uygulanır. N-asetil sistein, parasetamol zehirlenmesinin tedavisinden tercih edilen ilaçtır. İlk 8-10 saat içinde iv infüzyonla uygulanırsa yeterli derecede

etkilidir. İlacın alınışından itibaren 16 saat geçmişse yararlı olma ihtimali çok azdır. Buna karşın 24 saate kadar verilmesini tavsiye edenler de vardır. N-asetil sistein antidot olarak oral yoldan da verilebilir. İntravenöz olarak 20 saat boyunca toplam 300 mg/kg dozunda uygulanır. Oral yoldan başlangıçta 140 mg/kg yükleme dozunda verildikten sonra 4 saate bir 17 kez 70 mg/kg uygulanır ve böylece tedavi 68 saatte tamamlanır. Oral uygulamanın, iv uygulama kadar etkili olduğu bulunmuştur ve tedaviye geç (10 saatten sonra) başlanan olgularda iv uygulamadan daha üstün olabilir (56).

Uzun süre kullanıldığında analjezik nefropatisi riskini artırır; yılda 366 tablet (0,5 g'lık) veya daha fazla kullananlarda riskin 2,1 kez arttığı kestirilmiş ve bir incelemede son dönem böbrek hastalığı olgularının %8-10'unun kronik parasetamol kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Parasetamol seyrek olarak ciltte ürtiker ve diğer allerjik döküntülere neden olabilir, nadiren larenks ödemi ve bronkospazm yapabilir. Nadiren methemoglobinemi ve hemolitik anemiye yol açar (56).

Opioidlerin tersine, parasetamol reseptörlere bağlanma yolu ile ortaya çıkan santral etkili yan etkilerle ilişkili değildir. Bu nedenle bulantı, kusma, sedasyon ya da solunum depresyonu oluşturmaz. İntravenöz parasetamolün olumlu lokal güvenilirlik profili hasta uyumunu artırır (65). Parasetamol içeren diğer ilaçlarda olduğu gibi, ender olarak malezi, hipotansiyon, nötropeni, basit deri döküntüsü ya da ürtikerden anaflaktik şoka kadar giden hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir ve tedavinin kesilmesini gerektiren durumlardır (66).

İntravenöz parasetamolün pik plazma konsantrasyonunun oral dozlardan sonra elde edilene göre çok daha fazla olduğu bunun da kan beyin bariyerini daha fazla ilacın geçmesine olanak verdiği bulunmuştur. Bu da serebrospinal sıvıda yüksek parasetamol konsantrasyonu ile sonuçlanır. İntravenöz parasetamol ile oral formun tersine 2 grama kadar tavan etki gözlenmemiştir (66). Parasetamol ile oluşturulan analjezi olasılıkla kan beyin bariyerini geçme ve merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşma yeteneğinin bir sonucudur. Yapılan bir çalışmada, oral parasetamol ile karşılaştırıldığında, parenteral olarak uygulanan parasetamolün daha hızlı bir analjezik etki başlangıcına sahip olduğu, daha etkin olduğu, daha uzun bir etki süresine sahip olduğu sonuçlarına varılmıştır (67).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu prospektif, randomize, çift kör, kontrollü çalışma lokal Etik Kurul onayı (22.06.2009 / 2009-137) ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Çalışmaya 18-65 yaşlarında, genel anestezi altında elektif cerrahi uygulanan, American Society of Anesthesiology (ASA) sınıflamasına göre ASA I-II sınıfında yer alan 180 hasta dahil edildi.

#### **Çalışma Dışı Bırakılma 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) Trombofilebit 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
- 15) Damar yolu açılmasında güçlük yaşanan hastalar

Kapalı zarf yöntemi ile yapılan randomizasyona uygun olarak hastalar, uygulanacak farklı çalışma solüsyonları esas alınarak 3 gruba ayrıldı:

**Grup K** (Kontrol, n=60): 5 mL % 0.9 NaCl,

**Grup L** (Lidokain, n=60): % 0.9 NaCl ile 5 mL hacme tamamlanmış 40 mg lidokain (Aritmal %2, Osel İlaç San., İstanbul),

**Grup P** (Parasetamol, n=60): %0.9 NaCl ile 5 mL hacme tamamlanmış 50 mg parasetamol (Perfalgan©, Bristol-Myers Squibb, Fransa).

Tüm hastalar premedike edilmeksizin operasyon odasına alınarak non-invaziv arteriyel basınç, puls oksimetri ve EKG, Datex-Ohmeda (Cardiicap 5, Helsinki, Finlandiya) ile standart monitörizasyon uygulandı. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, ASA sınıflaması gibi demografik verileri kaydedildi. Hastaların sol el sırtından 20 G intraket ile damar yolu açılarak 100 ml/saat hızında ringer laktat solüsyonu 5 dakika süreyle infüze edildikten sonra infüzyon sonlandırılarak sol kol 15 saniye süreyle göğüs seviyesinin üzerine kaldırılarak venöz kanın yerçekimi etkisiyle boşalması sağlandı. Sol üst kola bağlanan bir pnömatik turnike 70 mmHg basınçla şişirilerek venöz oklüzyon sağlanması sonrasında hastanın ait olduğu çalışma grubuyla uyumlu solüsyon, gruplara kör bir araştırmacı tarafından 10 saniyede iv olarak verildi. Çalışma solüsyonunun enjeksiyonu sırasında, hastalara ağrı duyup duymadıkları sorularak, hasta tarafından ifade edilen ağrı şiddeti 4 noktalı skala ile değerlendirildi ve kaydedildi (Tablo 1) (68-70). Venöz oklüzyonun çalışma solüsyonunun enjeksiyonundan 2 dakika sonra turnike indirilerek sonlandırılmasını takiben 0.06 mg/kg (priming doz) rokuronyum (Esmeron®, Organon AŞ, Hollanda) iv yolla 5 saniye sürede verildi. Hastanın enjeksiyona bağlı ağrısı 4 noktalı skala ile tekrar değerlendirildi ve kaydedildi (Tablo 1) (68-70).

**Tablo 1:** 4 Noktalı Sözel Ağrı Skalası

Sözel Yanıt	Ağrı Skoru	Ağrının Yoğunluğu
Sorulduğunda ağrı ve rahatsızlık hissi tanımlanmıyor	0	Yok
Sorulduğunda hafif ağrı ve rahatsızlık hissi tanımlanıyor, ağrı ifade eden davranışlar gözlenmiyor	1	Hafif
Sorulmadan söylenen ağrı veya sorulduğunda ifade edilen ağrıya ilaveten yüz buruşturma, el çekme gibi davranışlar	2	Orta
Sorulmadan söylenen şiddetli ağrı ve eşlik eden yüz buruşturma, el çekme gibi davranışlar	3	Şiddetli

Daha sonra hastaların anestezi indüksiyonu 1-2 mcg/kg fentanil, 5 mg/kg tiyopental ve rokuronyumun dozu 0.6 mg/kg olan indüksiyon dozuna tamamlanarak anestezi indüksiyonu sağlandı. Endotrakeal entübasyon sonrası anestezinin idamesinde %50-50 N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> karışımı içerisinde 1-1,5 MAC sevofluran kullanıldı.

Çalışma solüsyonunun enjeksiyonundan önce (bazal değerler), laringoskopi sırasında ve entübasyondan 1 ve 5 dakika sonra kalp hızı, sistolik ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri kaydedildi. Operasyon sonrası 24 saat içinde enjeksiyon yerinde ağrı, ödem, allerjik reaksiyon gibi yan etkiler de değerlendirildi ve görülmesi halinde kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 istatistik programı (SPSS Inc. Software, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Çalışmanın istatistiksel analizinde yaş, boy, kilo, kalp hızı, sistolik ve ortalama arteriyel kan basıncı gibi parametrik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi kullanıldı. Sonuçlar mean  $\pm$  Standart Değer (SD) olarak verildi. Cinsiyet, ASA sınıflaması, çalışma solüsyonuna bağlı enjeksiyon ağrı skoru ve rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrı skoru gibi non-parametrik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanması durumunda ikili karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanıldı ve sonuçlar Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirildi.  $p < 0.016$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya her bir grupta 60'ar hasta olmak üzere 180 hasta dahil edildi. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiş olup gruplar arasında yaş, kilo, boy ortalamaları, ASA sınıflaması, cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2:** Demografik verilerin gruplara göre dağılımı

	<b>Grup K (n=60)</b>	<b>Grup L (n=60)</b>	<b>Grup P (n=60)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	39.27±11.81	36.45±12.94	35.58±11.92	0.232
<b>Boy (cm)</b>	166.61± 7.34	166.06±7.64	169.28±7.57	0.46
<b>Ağırlık (kg)</b>	76.46± 14.72	70.93±15.82	74.95±14.99	0.122
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	30/30	33/27	23/37	0.172
<b>ASA (I/II)</b>	45/15	49/11	44/16	0.521

Veriler ortalama ± standart sapma (SS) veya hasta sayıları olarak verildi;  
 $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı.

Her üç grubun laringoskopi öncesi (bazal değer), laringoskopi sırasında ölçülen, entübasyon sonrası 1. ve 5. dakikalarda ölçülen kalp hızı, sistolik arteriyel basınç (SAB) ve ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri, tüm zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Laringoskopi öncesi, laringoskopi sırasında, entübasyondan sonra 1. ve 5. dakikalarda hemodinamik ölçüm sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.

	<b>Grup K (n=60)</b>	<b>Grup L (n=60)</b>	<b>Grup P (n=60)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Bazal SAB</b>	142.86±18.68	136.68±19.72	140.61±17.87	0.192
<b>Bazal OAB</b>	107.60±14.33	101.81±15.59	103.65±14.94	0.099
<b>Bazal KAH</b>	81.35±12.66	86.21±15.18	85.03±13.50	0.135
<b>LS-SAB</b>	130.00±22.86	128.56±26.56	128.93±25.85	0.949
<b>LS-OAB</b>	102.53±18.49	101.03±21.60	103.36±23.52	0.831
<b>LS-KAH</b>	90.81±14.64	90.08±14.88	93.05±15.52	0.531
<b>ES 1.dk SAB</b>	137.26±24.76	135.15±24.91	130.70±21.32	0.304
<b>ES 1.dk OAB</b>	106.33±22.53	102.88±18.42	101.66±15.76	0.384
<b>ES 1.dk KAH</b>	93.51±12.32	92.35±13.25	92.86±13.50	0.886
<b>ES 5.dk SAB</b>	126.83±22.17	120.73±23.28	120.03±18.41	0.163
<b>ES 5.dk OAB</b>	97.56±17.76	92.30±17.98	92.96±13.60	0.169
<b>ES 5.dk KAH</b>	88.15±13.29	85.95±13.87	88.46±14.41	0.558

Veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak verildi;  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı.

SAB: Sistolik Arteriyel Basınç, OAB: Ortalama Arteriyel Basınç, KAH: Kalp Atım Hızı, LS: Laringoskopi Sırasında, ES: Entübasyon Sonrası.



Çalışma solüsyonuna bağlı enjeksiyon ağrısı incelendiğinde toplam ağrı insidansı bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,057$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4:** Çalışma solüsyonu enjeksiyonuna bağlı ağrı skorları ve insidansı

<b>Ağrı Skoru</b>	<b>Grup L (Lidokain)(n=60)</b>	<b>Grup P (Parasetamol)(n=60)</b>	<b>Grup K (Kontrol)(n=60)</b>
<b>0 (ağrı yok)</b>	46 (%76.7)	54 (%90.0)	45 (%75.0)
<b>1 (hafif ağrı)</b>	8 (%13.3)	6 (%10.0)	9 (%15.0)
<b>2 (orta ağrı)</b>	6 (%10.0)	0 (%0)	6 (%10.0)
<b>3 (şiddetli ağrı)</b>	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
<b>Toplam Ağrı İnsidansı</b>	14 (%23.3)	6 (%10.0)	15 (%25.0)

Veriler hasta sayısı (yüzde) olarak verildi.

$P>0.05$

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı bakımından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,001$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalar ile rokuronyuma bağlı toplam enjeksiyon ağrısının Grup L’de Grup K ve Grup P’ye göre anlamlı derecede daha az olduğu saptandı (sırasıyla,  $p<0,001$  ve  $p=0,009$ ). Ayrıca, rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının Grup P’de Grup K’ya göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha az olduğu gözlemlendi ( $p=0,002$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5:** Rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrı skorları ve insidansı

<b>Ağrı Skoru</b>	<b>Grup L (Lidokain)(n=60)</b>	<b>Grup P (Parasetamol)(n=60)</b>	<b>Grup K (Kontrol)(n=60)</b>
<b>0 (ağrı yok)</b>	51 (%85.0)	35 (%58.3)	19 (%31.7)
<b>1 (hafif ağrı)</b>	6 (%10.0)	13 (%21.7)	15 (%25.0)
<b>2 (orta ağrı)</b>	3 (%5.0)	12 (%20)	9 (%15.0)
<b>3 (şiddetli ağrı)</b>	0 (%0)	0 (%0)	17 (%28.3)
<b>Toplam Ağrı İnsidansı</b>	9 (%15.0)*¶	24 (%41.7)**	41 (%68.3)

Veriler hasta sayısı (yüzde) olarak verildi.

\* $p=0.009$  Grup P ile karşılaştırıldığında,

¶ $p<0.001$  Grup K ile karşılaştırıldığında,

\*\* $p=0.002$  Grup K ile karşılaştırıldığında.

İntraoperatif dönemde ve postoperatif ilk 24 saatte hiçbir hastada enjeksiyon yerinde ağrı, ödem, eritem, allerjik reaksiyon gibi bir yan etki gözlemlenmedi.

## 5. TARTIŞMA

Rokuronyum bromid, anestezi indüksiyonu sırasında, endotrakeal entübasyon ve kas gevşekliği sağlamak amacıyla yaygın olarak kullanılan aminosteroid yapılı bir nondepolarizan kas gevşetici ajandır. Etkisinin hızlı başlaması nedeniyle, hızlı entübasyonun gerekli olduğu durumlarda süksünilkoline alternatif olarak kullanımı da mevcuttur (71). Ayrıca küçük dozlarda rokuronyum kullanımının süksünilkolinin neden olduğu fasikülasyonların ve kas ağrılarının önlenmesinde D-tübokürarin, vekuronyum, atrakuryum ve mivakuryumdan daha etkili olduğu bildirilmiştir (72). Rokuronyom enjeksiyonuna bağlı yanıcı tarzda ağrı, ilacın sık karşılaşılan bir istenmeyen etkisidir. ‘‘Priming doz’’da kullanıldığında, bilinç kaybı meydana gelmemiş olan hastaların %50-100’ü tarafından enjeksiyona bağlı ağrı bildirilmiştir (1, 2, 73). Anestezi indüksiyonu sırasında, bilinç kaybı geliştikten sonra verilen indüksiyon dozlarının ise olguların %85’inde el-kol çekme tarzında ağrıya bağlı hareketlere yol açtığı bildirilmiştir (3, 4, 74, 75).

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının ortaya çıkış mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Periferik venler enjeksiyon ağrısının iletiminden sorumlu polimodal reseptörler tarafından innerve edilirler (76). Blunk ve arkadaşları (ark.), aminosteroid yapılı nöromuskuler blokerlere bağlı enjeksiyon ağrısından C-nosiseptörlerin sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (6).

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının ortaya çıkış mekanizmasını açığa çıkarmaya veya ağrının ortadan kaldırılmasına yönelik olarak düzenlenmiş olan çok sayıda klinik çalışma sonucunda rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrının ortaya çıkış mekanizması hakkında değişik hipotezler ortaya konmuştur. Rokuronyum, formülasyonundaki sodyum asetat, sodyum klorid ve asetik asit nedeniyle düşük pH değerine sahiptir (pH=4) (77). Klement ve Arndt ilaçların artan osmolalite, asidite ve alkalinite değerlerinin enjeksiyon ağrının sıklık ve şiddetini artırdığını bildirmişlerdir (>1 osmol/kg, pH<4 ve pH>11) (7). Ven duvarında media ve intima tabakaları arasında serbest afferent sinir sonlanmaları mevcut olup Klement ve Arndt enjeksiyon ağrısının olasılıkla ilacın venöz duvarda oluşturduğu direkt irritan etkiden

kaynaklandığı sonucuna varmışlardır (7). Lockey ve Coleman tarafından bildirilen bir çalışmada ise propofol ve 20 mg lidokain karışımı ile anestezi indüksiyonundan hemen sonra 0,6 mg/kg rokuronyum enjeksiyonuyla tüm hastalarda ağrıya bağlı rahatsızlık gözlenmiş ve bu rahatsızlığın olası nedeninin rokuronyumun düşük pH değeri ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (2). Benzer olarak Chiarella ve arkadaşları da uyanık hastalarda yaptıkları bir çalışmada; 10 mg rokuronyuma %8,4 sodyum bikarbonat ekleyerek, bu kombinasyon ile ortaya çıkan enjeksiyon ağrısını; lidokain-rokuronyum ve fentanil-rokuronyum kombinasyonları ile ortaya çıkan enjeksiyon ağrısıyla karşılaştırmıştır. Çalışma sonunda, %8,4'lük sodyum bikarbonat ve rokuronyum kombinasyonunun rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını daha etkin bir şekilde önlediğini saptamıştır (9). Chiarella ve ark., karışımın osmolalitesinin artmasına karşın ağrının azalmasının nedeni olarak; ağrının artan osmolaliteden çok, düşük pH değeri ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (9). Diğer taraftan Tuncalı ve ark. tarafından bildirilen, 10 mg/mL ve 0.5 mg/mL rokuronyum içeren enjeksiyon solüsyonlarına bağlı enjeksiyon ağrılarının karşılaştırdığı bir çalışmada; rokuronyum %0,9 NaCl ile 0.5 mg/mL olacak şekilde seyreltildiğinde rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının tamamen ortadan kalktığı saptanmıştır. Halbuki, 0,5 mg/mL'ye seyreltilen rokuronyumun osmolalite ve pH değerleri ölçüldüğünde, 10 mg/mL rokuronyum ile benzer olduğu görülmüştür. Tuncalı ve ark., bu çalışmanın sonucunda ilacın osmolalite ve pH değerlerinin rokuronyum enjeksiyon ağrısında etkili olmadığı sonucuna varmışlardır (78). Düşük pH'nın enjeksiyon ağrısının ana nedeni olamayacağına dair bir bulgu da Borgeat ve Kwiatowski tarafından pH değeri 4 olarak ayarlanmış %0.9 NaCl iv enjeksiyonunun ağrıya neden olmadığı gösterilmesiyle sağlanmıştır (3). Rokuronyum ile aynı pH değerine sahip olan vekuronyumun iv enjeksiyonunun da ağrıya neden olmadığı bilinmektedir.

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısına neden olması muhtemel bir diğer mekanizma da histamin ve kinin gibi lokal mediatörlerin salınımıdır. Ancak, çalışmamızda da saptadığımız gibi enjeksiyonun yapıldığı ven çevresinde ısı artışı ve eritem gözlenmemesi; ağrının histamin salınımına bağlı olma olasılığını ortadan kaldırmaktadır. Propofol enjeksiyon ağrısında olduğu gibi rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısında da kininojen kaskadı rol alıyor olabilir (3, 79). Gerek propofol ve gerekse rokuronyum enjeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan ağrı; ilacın

enjeksiyonunu takiben hemen ortaya çıkması, kısa süreli olması ve tekrarlayan enjeksiyonlarla ağrı yoğunluğunun azalması gibi özellikleriyle de birbirine benzerlik göstermektedir. Rokuronyum enjeksiyonu, ciltte bradikinin konsantrasyonunda artışa yol açar. Rokuronyumun ağrı yapıcı etkisi C-nosiseptörlerin direkt aktivasyonuna ve eş zamanlı olarak “calcitonin gene-related peptid” ve prostoglandin (PG) E<sub>2</sub> salınımına bağlı olarak ortaya çıkıyor olabilir (6).

Abbott ve Helleman, asetaminofenin santral ve periferik etkilere sahip bir analjezik ajan olduğunu göstermiştir (80). Lee ve ark., akut inflamasyonda asetaminofenin periferik PG E<sub>2</sub> salınımını selektif olarak inhibe ettiğini ve COX-2 gen ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir (81). Hinz ve ark. ise asetaminofenin insan kan hücrelerinde COX-2 aktivitesini inhibe ettiğini ve monositlerde PG E<sub>2</sub> üretimini baskıladığını göstermiştir (82). Asetaminofenin PG E<sub>2</sub>'yi inhibe etmesi, rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrıyı ve ağrı yoğunluğunu azaltan bir faktör olabilir. Çalışmamızda, rokuronyum ağrısını önlemeye yönelik olarak venöz oklüzyonu takiben iv yolla 50 mg parasetamol verilen grupta (Grup P), 0.06 mg/kg rokuronyum enjeksiyonuna bağlı olarak gelişen ağrı insidansının ve yoğunluğunun %0.9 NaCl verdiğimiz gruba göre (Grup K) istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğunu saptadık. Ancak 40 mg lidokain verilen grupta (Grup L) , rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı ve ağrı yoğunluğu parasetamol ve %0.9 NaCl verilen gruplara oranla anlamlı derecede daha az idi. Grup K'de olguların %68'inde (41/60), Grup P'de %42'sinde (24/60) ve Grup L'de %15'inde (9/60) enjeksiyona bağlı ağrı saptandı. Grup K'de olguların %28'inde (17/60) şiddetli ağrı gözlenirken Grup P ve Grup L'de şiddetli ağrı tanımlayan olgu yoktu. Jeon ve ark. tarafından bildirilen çalışmada ise rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı insidansı %0.9 NaCl verilen grupta %74.4 (29/39), parasetamol grubunda %35.5 (14/40) ve lidokain grubunda %30.8 (12/39) olarak bildirilmiş ve parasetamolün rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede lidokain kadar etkin olduğu sonucuna varılmıştır (70). Bu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı; tiyopental ile bilinç kaybı sağlandıktan 20 sn sonra, 0.6 mg/kg rokuronyum enjeksiyonunu takiben el-kol çekme cevabı ile değerlendirilmiştir. Bu iki çalışma arasındaki farkın muhtemel nedenleri, tiyopentalle sağlanan anestezi indüksiyonunun ağrıya verilen cevabı köreltmüş olması ve damar duvarında kalmış olan tiyopentalin rokuronyumu

nötralize ederek ağrıyı azaltması şeklinde açıklanabilir. Jeon ve arkadaşları ile benzer olarak çalışma solüsyonlarına bağlı ağrı insidansı bakımından 3 grup arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının şiddetini ve sıklığını etkileyen faktörler arasında rokuronyum dozu, ilacın uygulandığı bölge, rokuronyumla birlikte kullanılan diğer ilaçların varlığı (örn.; midazolam, opioidler, lidokain gibi) ve uygulamanın yapıldığı damarın çapı bildirilmektedir (83).

Çalışmamızda enjeksiyon ağrısının sıklık ve şiddetinde sonuçların farklılığa neden olabileceği düşünüldüğünden hiçbir hastaya premedikasyon uygulanmadı. Tüm hastalara sol el sırtından 20 G intraket ile damar yolu açılarak venöz oklüzyon sağlanmasını takiben 0.06 mg/kg dozda (priming doz) rokuronyum bromür iv yolla verildi. Böylece, tüm olgularda ven duvarında benzer rokuronyum yoğunluğuna ulaşılması hedeflendi. Enjeksiyon ağrısının değerlendirilmesinde 4 noktalı sözel ağrı skalası kullanıldı (4, 68, 70). Memiş ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak propofol enjeksiyon ağrısının önlenmesinde sıklıkla kullanılan bir teknik olan turnike yardımıyla venöz oklüzyon oluşturma tekniğini kullandık (3, 84, 85).

Kadınlarda rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrının erkeklere oranla artmış sıklıkla görüldüğüne dair yayınlar bulunmakla beraber, çalışmamızda her 3 grupta cinsiyet dağılımı benzer olduğundan, bu durumun çalışmamızın sonuçlarına bir etkisi olmadığını düşünüyoruz (86, 87).

Rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrının ortadan kaldırılmasına yönelik olarak, değişik farmakolojik ajanların denendiği çok sayıda çalışma yapılmıştır. Moorthy ve Dierdorf rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokainin ön ilaç olarak uygulanmasının etkin bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (73). Shevchenko ve ark.'nın çocuk ve adolesan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; hipnotik ajan ile indüksiyon sonrasında ve 1 mg/kg rokuronyum enjeksiyonu öncesinde 0,1 mg/kg dozunda uygulanan lidokainin ağrıya bağlı gelişen spontan çekme hareketlerini azalttığı tesbit edilmiştir (75). Cheong ve Wong'un yaptıkları bir çalışmada ise; uyanık hastalarda 0,6 mg/kg dozunda rokuronyum enjeksiyonu öncesinde 10 mg ve 30 mg lidokain uygulamasının etkinliği

karşılaştırılmış, 30 mg lidokain dozunun rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede daha etkin olduğu tespit edilmiştir ve artan lidokain dozları ile ağrı insidansında azalma arasında korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır (4). Reedy ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise; uyanık hastalarda 4 mg ondansetron ve 50 mg lidokain uygulamasından sonra 0,6 mg rokuronyum verilmiş ve her iki grupta da ağrı insidansında plaseboya göre azalma tespit edilmiş ancak lidokain daha etkin bulunmuştur (88). Memiş ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada; opioidleri rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede farklı farmakolojik yapıdaki çeşitli ilaçlarla karşılaştırmışlardır. Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede; ondansetron, lidokain, tramadol ve fentanilin etkinliklerini araştırmışlar, bu çalışmada kullanılan bütün ilaçların ağrıyı önlemede etkin olduğunu, bununla birlikte enjeksiyon ağrısını önlemede en etkin ilacın lidokain olduğunu saptamışlardır (85). Lidokainin rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede etkin bir ajan olduğunu ortaya koyan tüm bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda parasetamolün rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını azaltma ve/veya ortadan kaldırmadaki olası etkinliğini karşılaştırmak için 40 mg lidokain ve kontrol grubu için de %0.9 NaCl kullandık.

Çalışmamızın sonucunda turnike yardımıyla venöz oklüzyon sağladıktan sonra uygulanan lidokain ve parasetamolün 0.06 mg/kg (priming doz) rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde %0.9 NaCl'e göre daha etkin olduğu; ancak lidokain ön tedavisi ile sağlanan analjezinin daha belirgin olduğu saptanmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Rokuronyum anestezi pratiğinde hızlı entübasyon sağlanması nedeniyle sık kullanılan bir ajandır. Ancak rokuronyum enjeksiyonuna bağlı gelişen ağrı hasta ve hekim açısından rahatsızlık vericidir.

Çalışmamızın sonucunda turnike yardımıyla venöz oklüzyon sağladıktan sonra uygulanan 40 mg lidokain ve 50 mg parasetamolün 0.06 mg/kg (priming doz) rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde %0.9 NaCl'e göre daha etkin olduğu; ancak lidokain ön tedavisinin parasetamol ön tedavisine oranla daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Farklı ilaç kombinasyonlarının etkinliği konusunda ileri çalışmalara gereksinim vardır.



## 7. KAYNAKLAR

- 1- Dangleish DJ. Drugs which cause pain on intravenous injection. *Anaesthesia*. 2000; 55(8): 828-9.
- 2- Lockey D, Coleman P. Pain during injection of rocuronium bromide. *Anaesthesia*. 1995; 50(5): 474.
- 3- Borgeat A, Kwiatkowski D. Spontaneous movements associated with rocuronium: is pain on injection the cause? *Br J Anaesth*. 1997; 79(3): 382-3.
- 4- Cheong KF, Wong WH. Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth*. 2000; 84(1): 106-7.
- 5- Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth*. 1996; 76(4): 481-3.
- 6- 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.
- 7- 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.
- 8- Singh M, Chauhan H, Rath GP, Prabhakar H, Bithal PK, Dash HH. Effect of narcotic pretreatment on pain after rocuronium injection: a randomized, double-blind controlled comparison with lidocaine. *J Anesth*. 2007; 21(4): 510-2.
- 9- 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.
- 10- Choi BI, Choi SH, Shin YS, Lee SJ, Yoon KB, Shin SK, Lee KY. Remifentanyl prevents withdrawal movements caused by intravenous injection of rocuronium. *Yonsei Med J*. 2008; 49(2): 211-6.
- 11- 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.

- 12-Canbay O, Celebi N, Arun O, Karagoz AH, Saricaoglu F, Ozgen S. Efficacy of intravenous acetaminophen and lidocaine on propofol injection pain. *Br J Anaesth.* 2008; 100(1): 95-8.
- 13-Aşık İ. Ağrının Nörofizyolojisi. Tüzüner F. ed. *Anestezi Yoğun Bakım Ağrı.* MN Medikal&Nobel. 2010: 1513-1521
- 14-Kayhan Z. *Klinik Anestezi. Ağrı.* Logos Yayıncılık. 3. baskı. 2004: 922-936
- 15-Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Ağrı Tedavisi.* Çeviri: Denker Ç, Ateş Y. Lange. *Klinik Anesteziyoloji.* Güneş Tıp Kitabevleri. 4. baskı. 2008: 359-375.
- 16-Keskin A. Operatif Stratejide Ağrının Rolü. *Ağrı.* 2004; 16 (2): 42-43.
- 17-Micaela M, Buckley T, Brogden NR. Focus on ketorolac. *Drugs* 1990; 39: 86-109.
- 18-Woolf C. J. Evidence for a central component of post injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8
- 19-Önal A. *Algoloji.* 2004: 1-20.
- 20-Yücel A. *Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), HKA.* Ufuk Matbaacılık 1997: 31-53.
- 21-Erdine S. *Postoperatif Analjezi. Ağrı Sendromları ve Tedavisi.* İstanbul. 2003: 33-43
- 22-Kenny G, The perioperative use of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Anaesth.* 1991; 4: 568-570
- 23-Kurt N. *Akut ve Kronik Yara Bakımı.* İstanbul. 2003: 17-20
- 24-Barash P, Cullen B, Stoelting R. *Clinical Anesthesia.* Philadelphia: Lippincot Williams. 1992: 401-402.
- 25-Wall PD, Melzac R. *Acute and Postoperative Pain.* 3th Ed. London: Churchill Livingstone Inc. 1994: 361-385.
- 26-Erdine S, Yücel A. Tramadol-çift yönlü etki ile düşük riskli güçlü analjezi. *Ağrı.* 2004; ek.14: 4.
- 27-Kayhan Z. *Klinik Anestezi.* 2.baskı. İstanbul. Logos Yayıncılık. 1997: 463-67, 647-67, 759-78.
- 28-Erdine S. *Ağrı. Genişletilmiş 2. baskı.* Nobel Tıp Kitabevi. 2002: 20-29.

- 29-Yörükoğlu D, Alkaya F. Kas Gevşeticiler. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Ed. Tüzüner F. NM Medikal & Nobel. 2010: 239-254.
- 30-Morgan G, MS M, MJ M, C L. Ağrı Tedavisi: Tulunay M, Cuhruk H, eds. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 309-358
- 31-Kayaalp O. Rokuronyum. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. cilt, 12. baskı: 699.
- 32-Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3.Ed. Appleton-Lange. 2002: 178-92.
- 33-Eamon P, Venkat R, Peter K, Ian V, Ronald A. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. Can J Anesth. 1993; 40(8): 703-5.
- 34-Shiraishi H, Suzuki H, Suzuki T, Katsumata N, Oqawa S. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. Can J Anaesth. 1992; 39(10): 1099-102.
- 35-Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar. Klinik Anesteziyoloji. Lange. Çeviri ed.: Tulunay M, Cuhruk H. Güneş Tıp Kitabevleri. 2008: 224.
- 36-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.
- 37-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.
- 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 Kitapevi. 2002: 105-23.

- 41-Meistelman D, Plaud B, Donati Fet. 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, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, el-Bakry AK. Comperative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth.* 1995; 75(1): 37-42.
- 43-Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KT. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth.* 1993;71(2): 222-6.
- 44-Naguip M. Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. *Anesthesiology.* 1994; 81(2): 388-95.
- 45-Cooper RA, Maddineneni VR, Mirakhur RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KT. 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): 222-6.
- 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. Antiaritmikler / Lokal Anestezikler. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 1. cilt. 12. baskı: 427 / 690.
- 48-Erdine S, Özyalçın SN, Raj JH, Heavner J, Aldemir T, Yücel A. *Rejyonal Anestezi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2005: 23-44.
- 49-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.
- 50-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.
- 51-Erdine S. Sinir Blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık. 1993: 9-10, 49-80, 155-209.
- 52-Collins JV. Epidural Anaesthesia. In: Principles of Anaesthesiology. 3rd. Edition Lea and Febriger. Philadelphia. 1993; 54:1341, 1445-1493, 1510.
- 53-Rossi S. Editor. Australian Medicines Handbook. 2006.
- 54-Drasner K. Lokal Anestezikler. Çeviri: Alptekin A. Temel Anestezi. Stoelting RK, Miller RD. Çeviri ed.: Akkaya T, Ateş Y, Batislam Y. Güneş Tıp Kitabevleri. 5. Baskı. 2010: 132.
- 55-Esener Z, editör. İleri Yaşam Desteği / Lokal Anestezikler. Klinik Anestezi. İstanbul. 1997; 12 / 19: 318 / 446.
- 56-Kayaalp O. Parasetamol. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. cilt. 12. baskı: 849.
- 57-Section 4 autocooids analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 10.th ed. McGraw-Hill medical publishing division. 2001: 703-70.
- 58-Cingi İ, Erol K, Özdemir M. Farmakoloji Ders Notları II. Eskişehir. 1996: 262.
- 59-Blantz RC. Acetaminophen: acut and chronic effects on renal function. *American Journal Kidney Disease.* 1996; 28 (Suppl. I): 3-6.
- 60-Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 777-784.
- 61-Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 50(2): 125-134.
- 62-Alan RA, David JR, Graham S. Textbook of Anaesthesia 4th Ed., Churchill Livingstone UK, 2001: 219-220.
- 63-Carlsson K-H. Depression by morphine and the non-opioid analgesic agents. metamizol (dipyrone ), lysine acetlysalicylate, and paracetamol, of activity in

- rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents pain. 1988; 32: 313-326.
- 64-Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Goodman and Gilman, eds. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill. 9th edition. 1996: 617-657.
- 65-Moller PL, Juhl GI, Payen-Champenois C, Skoglund LA. Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesthesia Analgesia*. 2005; 101: 90-96.
- 66-Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 53(5): 321-324.
- 67-Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest*. 1997; 14(6): 474-481.
- 68-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.
- 69-Apillogulları S, Keles B, Apillogulları M, Balasar M, Yilmaz H, Duman A. Comparison of diphenhydramine and lidocaine for prevention of pain after injection of propofol: a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 24(3): 235-38.
- 70-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; 59(1): 13-16.
- 71-Silverman DG, ed. *Neuromuscular block in perioperative and intensive care*. Philadelphia: J. B. Lippincott. 1994; 204-10.
- 72-Martin R, Carrier J, Pirlet M, Claprood Y, Tétrault JP. Rocuronium is the best non-depolarizing relaxant to prevent succinylcholine fasciculations and myalgia. *Can J Anaesth*. 1998; 45(6): 521-5.

- 73-Moorthy SS, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg.* 1995; 80(5): 1059-68.
- 74-Steegers MA, Robertson EN. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg.* 1996; 83(1): 203.
- 75-Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, Stayer SA, Schwartz RE, Rehman M, Choudhry DK. 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.
- 76-Arndt JO, Klement W. Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans. *J Physiol.* 1991; 440: 467-78.
- 77-Rocuronium Bromide. Product Data Sheet (Organon Teknika). 2005.
- 78-Tuncali B, Karci A, Tuncali BE at 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.
- 79-Scott RPF, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia.* 1988; 43(6): 492-4.
- 80-Abbott FV, Hellems KG. Pheacetin, acetaminophen and dipyrone: analgesic and rewarding effects. *Behav Brain Res.* 2000; 112(1-2): 177-86.
- 81-Lee YS, Kim H, Brahim JS, Rowan J, Lee G, Dionne RA. Acetaminophen selectively suppresses peripheral prostaglandin E2 release and increases COX-2 gene expression in a clinical model of acute inflammation. *Pain.* 2007; 129(3): 279-86.
- 82-Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective COX-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 2008; 22(2): 383-90.
- 83-Joshi GP, Whitten CW. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg.* 1997; 84(1): 228.
- 84-Pang WW, Huang S, Chung YT, Chang DP, Lin SS, Hong MH. Comparison of intravenous retention of fentanyl and lidocaine on local analgesia in propofol injection pain. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1997; 35(4): 217-21.
- 85-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.

- 86-Mencke T, Beerhalter U, Fuchs-Buder T. Spontaneous movements, local reactions and pain on injection of rocuronium: A comparison between female and male patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001; 45(8): 1002-5.
- 87-Mencke T, Schreiber JU, Knoll H, Stracke C, Kleinschmidt S, Rensing H, Silomon M. Women report more pain on injection of a precurarization dose of rocuronium: A randomized, prospective, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48(10): 1245-8.
- 88-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.