

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROKURONYUMA BAĞLI ENJEKSİYON AĞRISININ
ÖNLENMESİNDE LİDOKAİN VE REMİFENTANİL ÖN İLAÇ
UYGULAMALARININ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gülizar ÖZÇELİK

Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2013

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROKURONYUMA BAĞLI ENJEKSİYON AĞRISININ
ÖNLENMESİNDE LİDOKAİN VE REMİFENTANİL ÖN İLAÇ
UYGULAMALARININ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gülözar ÖZÇELİK

Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf Yılmaz ŞENTÜRK

ESKİŞEHİR
2013

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Gülüzar ÖZÇELİK'e ait "Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain ve remifentanil ön ilaç uygulamalarının etkinliklerinin karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 05/11/13

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Yusuf Yılmaz ŞENTÜRK Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Üye	Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.
Üye	Prof. Dr. Birgül YELKEN Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../...
Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında 2009 yılından bu yana sürmekte olan uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, iyi bir anestezi hekimi olarak yetişmemiz için destek veren sayın hocalarım Prof. Dr. Belkıs TANRIVERDİ' ye, Prof. Dr. Cemil SABUNCU' ya, Prof. Dr. Sacit GÜLEÇ' e, Prof. Dr. Birgül YELKEN' e, Prof. Dr. Ayten BİLİR'e, Doç. Dr. Serdar EKEMEN'e, Yrd. Doç. Dr. Dilek CEYHAN' a; Tez araştırmamı danışmanlığı ile destekleyen Prof. Dr. Yusuf Yılmaz ŞENTÜRK'e; her zaman yardımımıza koşan Uz.Dr. Ahu BAYSAL ve Uz.Dr. Nurbanu YAŞAR'a, teşekkür ederim.

ÖZET

Özçelik G. Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain ve remifentanil ön ilaç uygulamalarının etkinliklerinin karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013. Çalışmamızda ön ilaç tekniği kullanarak rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain ve remifentanil ön ilaç uygulamalarının etkinliklerinin karşılaştırılmasını amaçladık. Bu çalışma, ESOGÜ Tıp Fakültesi Hastanesi ameliyathanesinde elektif cerrahi girişim planlanan, genel anestezi verilecek ASA I-II 18-65 yaş arası 90 erişkin hasta ile yapıldı. İndüksiyon öncesi hastaların bazal ölçüm değerleri (KAH, SAB, DAB, OAB, SpO2), yaşları, cinsiyetleri, vücut ağırlığı kaydedildi. Hastaların nondominant el sırtından 20-gauge (G) intravenöz branül ile damar yolu açılıp % 0,9 NaCl infüzyonuna başlandı ve preoksijenasyon sağlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar rastgele üç gruba ayrıldı: Ön ilaç öncesinde koldan turnike uygulaması yapıldı, ağrı değerlendirilmesi sonrasında turnike sonlandırıldı. Grup K: %0,9 NaCl , GrupL: 1mg/kg Lidokain, Grup R: 0,25 µcg/kg Remifentanil 5 ml volümde uygulandı. Ön ilaç uygulamasından 30 saniye sonra 10 mg roküronyum bromür 5 saniye içinde intravenöz uygulandı ve 10 saniye sonra ağrı değerlendirilmesi 5-nokta skalası kullanılarak yapıldı. İndüksiyon öncesi ve indüksiyon sonrası hemodinamik değerler ve yan etkiler kaydedildi. Cinsiyet, ASA ve vücut ağırlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Olguların ağrı düzeyleri ortalamalarının grup değişkenine göre grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0<0.05$). K grubundaki olguların ağrı düzeyleri, L ve R grubundaki olguların ağrı düzeylerinden yüksek bulunmuştur. R grubundaki olguların ağrı düzeyleri, L grubundaki olguların ağrı düzeylerinden yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ön ilaç uygulama esnasında nöromusküler depresyon bulgularıyla ve yan etki ile karşılaşmadık. Sonuç olarak; remifentanil ve lidokainin roküronyum enjeksiyon ağrısını önlemede etkin bir ön ilaç uygulamaları olduğu; lidokainin roküronyum enjeksiyon ağrısında daha etkin olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Roküronyum, enjeksiyon ağrısı, lidokain, remifentanil

ABSTRACT

Özçelik G. Comparison of lidocain and remifentanyl as initial drugs before rocuronium in order to prevent injection pain. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Thesis on Medical Speciality, Eskişehir, 2013. In our study, we used priming technique in order to reduce and prevent injection pain of rocuronium. We compared lidocain and remifentanyl as initial drugs before rocuronium in order to prevent injection pain. We conducted this study on 90 adult (age 18-65 years) patients who are ASA I-II and scheduled for elective surgery in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation. Before general anesthesia induction, basal values of MAP, SAP, DAP, HR, SpO₂ are recorded together with body weight, age and sex. Intraveous access is provided on non-dominant hand dorsum with 20-gauge (G) catheter. 0,9% NaCl infusion is started. Preoxygenization is also given. Patients are randomly divided into 3 groups. Before initial study drugs are given, arm-tourniquet is applicated. After evaluation of pain, arm-tourniquet is removed. Group K received %0,9 NaCl in 5 ml volume. Group L received 1mg/kg Lidocain in 5 ml volume. Group R received 0,25 µcg/kg Remifentanil in 5 ml volume. 30 seconds after initial drugs, 10 mg rocuronium bromide is given via IV route in 5 seconds. Pain is evaluated 10 seconds later using 5-point scale. Pre-induction and post induction hemodynamic values are recorded together with side effects. There were no significant difference between groups in terms of sex, ASA status, body weight ($p>0,05$). There were statistically significant difference between average pain scale values of groups ($p<0.05$). Pain levels of group K were significantly higher than L and R groups. Pain levels of group R are significantly higher than L group. In our study, there were no sign of neuromuscular depression during priming injections. There were no side effects. In conclusion, remifentanyl and lidocain are effective initial drugs in order to prevent rocuronium injection pain; lidocain is more effective than other drugs in preventing rocuronium injection pain.

Key Words: Rocuronium, Injection Pain, Lidocain, Remifentanyl

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Rokuronyum Bromür	3
2.1.1. Metabolizma	3
2.1.2. Etki Mekanizması	3
2.1.3. Dozaj	3
2.1.4. Güç ve Etkileşim	4
2.1.5. Kardiyovasküler Etkiler	4
2.1.6. Farmokokinetik	4
2.1.7. Eliminasyon ve Birikim	5
2.1.8. Anestezi Yönteminin Etkileri	5
2.1.9. Yaşın Etkileri	5
2.1.10. Farmakodinamik	6
2.2. Remifentanil	6
2.2.1. Farmakolojik Özellikleri	7
2.2.2. Farmokinetik Özellikleri	8
2.2.3. Farmakodinamik Özellikler	9
2.2.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri	9
2.2.5. Solunum Sistemine Etkileri	9
2.2.6. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri	10
2.2.7. Gastrointestinal Etkiler	10
2.2.8. Diğer Yan Etkileri	11

	Sayfa
2.3. Lidokain	11
2.4. Ağrı	13
2.5. Enjeksiyon Ağrısı	15
2.6. Priming Tekniği	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ach	Asetilkolin
ASA	American Society of Anesthesiologists
DAB	Diastolik Arteriyel Basınç
dk	Dakika
ED	Etkin Doz
E	Erkek
G	Gauge
IASP	International Association for the Study of Pain
İndük	İndüksiyon
K	Kadın
KAH	Kalp Atım Hızı
κ	Kappa
L	Litre
mg	Miligram
μg	Mikrogram
ml	Mililitre
mmHg	Milimetre cıva
ml	Mililitre
μ	Mü
OAB	Ortalama Arteriyel Basınç
ort	Ortalama
SAB	Sistolik Arteriyel Basınç
SKA	Serebral Kan Akımı
SpO ₂	Periferik Oksijen Saturasyonu
ss	Standard Sapma
pH	Potential of hidrojen
δ	Delta

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Rokuronyum açık formülü	2
2.2. Remifentanilin kimyasal yapısı	7
2.3. Lidokainin kimyasal yapısı	11
4.1. Grupların KAH değerleri	22
4.2. Grupların SAB değerleri	24
4.3. Grupların DAB değerleri	25
4.4. Grupların OAB değerleri	26
4.5. Grupların SPO2 değerleri	28

TABLOLAR

	Sayfa
3.1. Ağrı değerlendirme skoru	19
4.1. Grupların demografik özellikleri	21
4.2. Grupların ağrı bulguları	22
4.3. Grupların KAH değerleri	22
4.4. Grupların SAB değerleri	23
4.5. Grupların DAB değerleri	25
4.6. Grupların OAB değerleri	26
4.7. Grupların SPO2 değerleri	27

1. GİRİŞ

Nöromuskuler bloke edici ilaçlar hızlı, atravmatik endotrakeal entübasyon ve cerraha uygun çalışma ortamı sağlayarak, cerrahi girişimin güvenli, rahat yapılmasını sağlar. Steroidal yapıda nondepolarizan nöromuskuler ajan olan rokuronyum hızlı etki başlangıcı, orta derece etki süresi ile karakterizedir. Günlük anestezi işlemlerinde sık kullanılan bir ajandır. Rokuronyum kısa sürede entübasyon koşulları sağlar, ön ilaç tekniğiyle bu süre daha da kısaltılabilir. Rokuronyum enjeksiyonu sonrası meydana gelen ağrının % 50-80 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (1). Enjeksiyon ağrısı, ön ilaç uygulamasından sonra hastalarda şiddetli yanma veya ağrıya sebep olmaktadır. Bilinç kaybı sonrasında bile rokuronyum enjeksiyonu kol çekme hareketine neden olmaktadır.

Rokuronyum enjeksiyon ağrısının mekanizması henüz açıklık kazanmamıştır. Bununla ilgili olarak, periferik venlerde ağrıyı algılayan nosiseptörlerin; solüsyonun fizyolojik olmayan osmolalite ve pH değeri veya histamin, bradikinin ,diğer endojen algojenik mediatörlerin salınımıyla inflamasyon oluşumunun ağrıya aracılık ettiği düşünülmektedir (2, 3).

Rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde, bir çok ilaç ve yöntem çalışmaları yapılmıştır. İntravenöz lokal anestezikler, opioidler, ondansetron, tramadol, dekstomidin, magnezyum sülfat, tiyopental, ketamin, efedrin, sodyum bikarbonat gibi ajanların kullanılması, pH ve osmolalitesinin ayarlanması veya sodyum klorür ile dilüsyon yönteminin rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemedeki etkinlikleri araştırılmıştır.

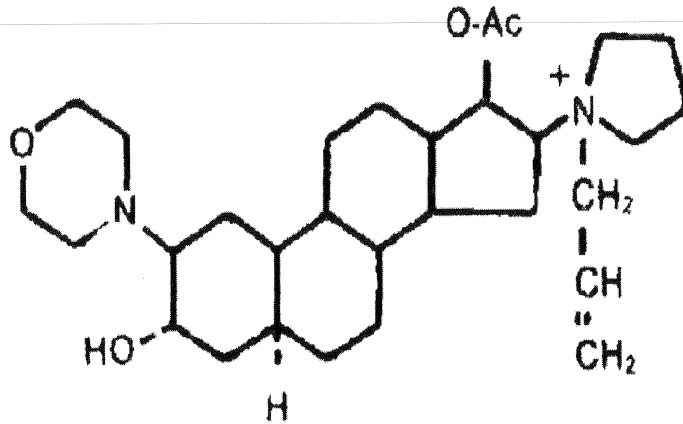
Çalışmamızda rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokain ve remifentanil ön ilaç uygulamalarının etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Rokuronyum Bromür

Rokuronyum; vekuronyum ve pankuronyuma benzeyen aminosteroid yapıda bir kas gevşeticidir. Vekuronyumun steroid çekirdeğindeki A halkasında asetil ester çıkarılmış halidir. Yapısal olarak (2 β , 3 α , 5 α , 16 β , 17 β) -17-(asetiloksi)-16- (1- allilpirrolidinyum -1- il)- 3- hidroksi -2- morfolin -4- ilandrostan'dır. İlk kez 1994 yılında kullanılabilir hale gelen rokuronyum, suksinilkolin ve diğer non-depolarizan kas gevşeticiler arasında " etkinin başlama süresi " konusunda olan uçurumu daraltmıştır (4).

Rokuronyumun ilginç moleküler karakteristiği; pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nükleusların asetilkolin (Ach)'e benzer kısmın olmayışıdır. D-halkasındaki asetilkoline benzer kısmın nöromüsküler kavşakta, reseptöre bağlanmada uygun bir yer olduğu genellikle gücü yüksek nöromüsküler kas gevşeticilerde bulunduğu düşünülmektedir. Pankuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarterner nitrojene bağlı metil ve allil gruplarının yer değiştirmesi, ayrıca asetilkoline benzer kısmın yokluğu rokuronyumun gücünün azalmasından kısmen sorumludur(5, 6). A-halkasındaki asetat grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, roküronyumun kararlı solüsyon halinde bulunmasını sağlar (6).



Sekil 2.1. Rokuronyum Açık Formülü

2.1.1 Metabolizma

Rokuronyum; karaciğerde metabolize olarak safra ile ayrıca % 10 kadarı değişmeden idrarla atılır. Eliminasyon klirensi, büyük oranda proteine bağlanmaya, hepatik enzim aktivitesine (intrensek klirens) dayanmaktadır. Hepatik disfonksiyon, etki başlama süresini değiştirmemekte, ancak etki süresini uzatmaktadır. Böbrek atılımının 24 saatte % 30 olduğu saptanmıştır, etki süresi böbrek yetersizliğinde önemli derecede etkilenmez. Metabolizması sonucu ortaya çıkan metabolitleri “17-deasetil-rokuronyum” ve “16 N deasetil-rokuronyum” nadiren insanlarda plazmada tespit edilmiştir, ancak bunlar farmakolojik aktif değildir (7- 9).

2.1.2. Etki Mekanizması

Rokuronyum klinik dozlarda asetilkolin ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermesi sonucunda iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir (10).

Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur, diafragmada son bulur. Larinksin adduktor kasları, ” adduktor pollisis” kasından daha önce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist / antagonist dengesinin asetilkolin lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir (11).

2.1.3. Dozaj

Stabil solüsyon halinde 50, 100 mg’ lık ampüller içinde bulunur. Etkin doz (ED95) dozu 0.3-0.4 mg/kg’dır. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi kısalır, etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Çocuklarda 0.6 mg/kg dozda, erişkinlerde 0.6-1 mg/kg dozda 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Bu özelliği ile süksinilkoline bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Tek bolus uygulama yanında infüzyon (5-12 mcg/kg/dak) şeklinde de uygulanabilen rokuronyumun birikici özelliği yoktur (12-14).

2.1.4. Güç ve Etkileşim

Enfluran ve isofluran, rokuronyumun etkisini potansiyalize ederler. Bazı intravenöz anestezipler, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofolün rokuronyumun etkisi üzerinde klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder (15, 16).

Tek doz antibiyotiklerin (Metronidazol, netilmisin, sefuroksim, aminoglikozitler) rokuronyumun yaptığı nöromüsküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir (15).

2.1.5. Kardiyovasküler Etkiler

Kas gevseticilerin kardiyovasküler etkileri; muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir (16,17).

Pankuronyumda A-halkasına bağlı asetilkoline benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir, bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır. Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (17, 18).

Rokuronyum; atrakuryum ve mivakuryum gibi benzilizokinolin grubu nondepolarizan kas gevseticilere göre daha az histamin deşarjına ve daha az kardiyak değişikliklere neden olur (19).

2.1.6. Farmakokinetik

Rokuronyumun farmakokinetiği vekuronyuma benzer, yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Rokuronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobilyer yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır.

Anestezi tekniği rokuronyumun farmakokinetiğini etkilememektedir. Ancak yaş farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır. Vekuronyum ve rokuronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç birbirlerine benzerlik gösterirler, rokuronyum daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır (16, 17, 20).

Miyasteni Gravis veya Myastenik Sendromlu hastalarda küçük dozları derin etkiler oluşturabilir. Hipotermide etkisi artar ve etki süresi uzar. Obesite, rokuronyumun etki süresinde ve spontan iyileşmede uzamaya neden olabilir. Rokuronyumun etkisini arttıranlar: hipokalemi, hipermagnezemi, hipokalsemi, hipoproteinemi, dehidratasyon, asidoz, hiperkapni, kaşeksidir (21, 22).

2.1.7. Eliminasyon ve Birikim

Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. Plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır: Dağılım (distribüsyon), atılım (eliminasyon). Birikici özelliği yoktur, plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobiliyer yol ile elimine olmaktadır. Böbrek atılımı %10 kadardır. Rokuronyumun metabolitleri 17-desasetilrokuronyum ve 16N-desallilrokuronyumdur, bunlar farmakodinamik açıdan aktif değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, rokuronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bu nedenle etki süresi uzayabilir (17, 23).

2.1.8. Anestezi Yönteminin Etkileri

Değişik anestezi tekniklerinde rokuronyumun farmakokinetiği farklılık gösterir. Entübasyonda 0.6 mg/kg rokuronyum kullanılarak TİVA (Total İntravenöz Anestezi) ile volatil anestezi verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan rokuronyum miktarının verilen dozun % 16'sı olduğu tespit edilmiştir. Bu da rokuronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir (17, 23, 24).

2.1.9. Yaşın Etkileri

Neonatal ve infantlarda dağılım hacmi artar ve plazma klirensi azalır, bunun sonucu ilacın yarılanma ömrü uzar. Çocuklarda dağılım hacmi artmaz ama klirens artar ilacın yarı ömrü kısalır ve vücutta kalış süresi azalır (2, 18). 0.6 mg/kg dozunda uygulanan rokuronyum yaşlı hastalarda etki başlangıç süresini değiştirmezken; etki

süresini belirgin olarak arttırır. Plazma klirensinde ve dağılım hacminde belirgin bir düşme görülür, eliminasyon yarı ömrü genç hastalara oranla artar. Bu farklılıklar, yaşlı hastalarda azalmış total vücut sıvısı ve karaciğer kitesindeki azalmadan kaynaklanan farmakokinetik etkilere bağlıdır (12, 25, 26).

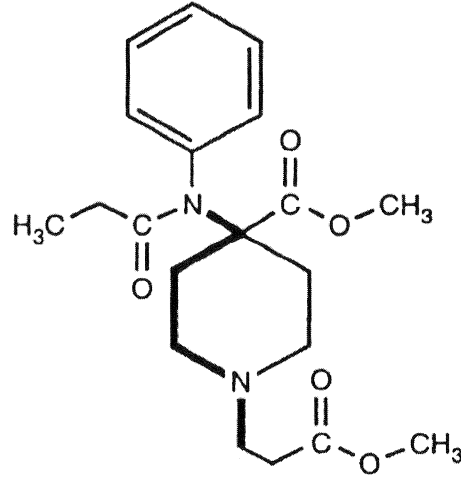
2.1.10. Farmakodinamik

Rokuronyumun potensi vektoronyumdan 6-8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı vektoronyumdan iki kat hızlıdır. Rokuronyum ile 0.6mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir (5).

İnhalasyon anesteziikleri ile beraber kullanıldığında intravenöz anesteziiklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakranyal basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (5, 27, 28).

2.2 Remifentanil

Remifentanil; Amerika Birleşik Devletleri'nde Temmuz 1996'dan itibaren klinik kullanımı olan piperidin türevi, potent ve kısa etkili μ opioid reseptör agonisti bir sentetik opioid ilaçtır. Kanda ve dokularda bulunan nonspesifik esterazlar tarafından hidrolize olan ester bağları içermesi, ona diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır. Bu da etkisinin, uygulama süresinden bağımsız olarak hızla ortaya çıkıp hızla kaybolmasını sağlar. Etkisinin sonlanması redistrübisyondan ziyade tamamiyle metabolik klirensine bağlıdır (29-31).



Şekil 2.2. Remifentanilin kimyasal yapısı

2.2.1 Farmakolojik Özellikleri

Remifentanil bir piperidin türevidir, 3-(4-metoksi karbonil-4[(-akspropil)-fenilamina]-L-piperidin) propanoik asit, metil esterdir. Remifentanil hidroklorür olarak, beyaz liyofilize toz şeklinde 1, 2 ve 5 mg'lık flakonlarda satılmaktadır. Piyasadaki formülde glisin de vardır. Glisin santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olduğundan intratekal uygulama ile geri dönüşümlü motor hastalığa neden olabilir. Bu nedenle spinal ve epidural kullanımı önerilmez (32). İlaç sulandırılarak uygulanır ve hazırlandıktan sonra pH: 3.0 ve pKa: 7.07'dir. Kendiliğinden yıkılmakla birlikte, pH<4'de 24 saat süreyle kararlı kalır. Lipidde çözünür; oktanol/su partiyon katsayısı pH: 7.4 değerinde 17.9'dur. Remifentanil plazma proteinlerine (çoğunlukla α 1-asid glikoprotein) % 92 oranında bağlanır. Remifentanilin, μ reseptörlerine, δ ve κ reseptörlerine göre daha fazla afinitesi olduğu gösterilmiştir. Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder (33). Remifentanilin major metaboliti, karboksilik asit metaboliti (GI90291) olan remifentanil asittir. Remifentanil asit, benzer şekilde μ , δ ve κ reseptörlerine bağlanır, fakat afinitesi remifentanilden daha azdır. Yapılan çalışmalar bu metabolitin potensinin remifentanile göre 800–1200 kat daha az olduğunu göstermiştir (34).

2.2.2. Farmokinetik Özellikleri

Remifentanil hızlı etki başlangıcına, düşük dağılım hacmine ve hızlı redistribüsyon özelliğine sahiptir. Terminal eliminasyon yarı ömrü 8.8-40 dk. olarak tespit edilmiştir (35). Klirensi 3-4L/dakikadır ve kolinesteraz inhibitörlerinden etkilenmez. Bu nedenle kolinesteraz eksikliği olanlarda farmakokinetiği etkilenmez. Remifentanil; suksinilkolin, esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da etki süresini değiştirmemektedir (36). Remifentanilin kandan hızla eliminasyonu, bu ilacın intravenöz infüzyon şeklinde titre edilerek uygulanmasını gerektirmektedir. Yarı ömrü, klirensi, distribüsyonu infüzyon süresinin uzunluğundan veya miktarından etkilenmez. İnfüzyondan sonra bile remifentanilin plazma konsantrasyonunun %50'ye düşmesi (context-sensitive half time) 5-7 dk. içinde olmaktadır. Bu süre alfentanilde 50-60 dk. dır. İnfüzyonun kesilmesinden sonra, hiçbir reziduel etki olmaksızın etkisinin geri dönmesi 3-6 dk. sürer. Bu nedenle remifentanil kesildiğinde veya kesilmeden hemen önce analjezik verilmelidir (37). Karaciğer veya böbrek yetersizliğinde remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlemlenmiştir. Renal yetersizliği olan hastalarda uzun süre remifentanil infüzyonu major metabolitinin birikimine neden olur, ancak potansi remifentanile göre çok düşük olan bu metabolitin önemli klinik etkileri yoktur (38). Remifentanil de diğer opioidler gibi plasentaya geçer, buna karşın diğer opioidlerin aksine fetüste de hızla metabolize olmaya devam eder (39). Remifentanilin dağılım hacmi, klirensi ve potansi yaşla ters orantılıdır. Remifentanil, formülünde glisin bulunduğundan, epidural yolla uygulanmamaktadır. İnsanlardaki çalışmalar yalnızca iv yolla gerçekleştirilmiştir (40).

Kardiopulmoner bypassın hipotermik fazında remifentanilin ortalama klirensi % 20 azalır(41). Farmokokinetik özelliklerini incelemek için 2-12 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada erişkinlere benzer sonuçlar bulunmuştur (42). 65 yaş üzeri erişkinlerde, kararlı dağılım hacmi, klirensi ve eliminasyon yarı ömrü azalmaktadır. Bu nedenle 65 yaş üstü erişkinlerde, remifentanilin başlangıç ve ardışık dozları % 50 oranında azaltılmalıdır (43). Obez kişilerde, farmakokinetik parametre değerleri 1/3 oranında azaldığından, doz obezlerde ideal vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır (44).

2.2.3. Farmakodinamik Özellikler

Bir opioidin gücü genellikle morfin eşdeğeri olarak belirtilir ve tek bir bolus uygulamasından sonraki gücünü ifade eder. Meperidin türevi opioidlerin gravimetrik etki güçleri morfin ve meperidine göre yüksektir. Morfinin gravimetrik gücü 1 kabul edilirse, remifentanilin 300, fentanilin 100 ve alfentanilin 15'tir (45). Remifentanilin analjezik etkisi doz bağımlı olarak artar. Yapılan çalışmalarda remifentanilin alfentanilden 20-30 kat daha potent bir analjezik olduğu gösterilmiştir (34). Opioidler tek doz ya da infüzyon şeklinde verilmektedir.

Yüksek doz analjezi, inhalasyon ya da intravenöz hipnotik gereksinimini azaltır, anestezi sırasında dengeyi ayarlar. Klinik deneyimler göstermiştir ki remifentanil geleneksel opioidlerle birlikte kullanılan volatil ajanların dozunu %60, propofol kullanım dozunu da %40-50 dolaylarında azaltabilmektedir (46).

2.2.4. Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Remifentanilin hemodinamik değişkenlerdeki artış ya da azalışları doza bağlıdır; 2 mcg/kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızını azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu kardiyovasküler etkilerin oluşmasında santral vagal aktivasyon artışının neden olduğu düşünülmektedir. Remifentanilin hemodinamik etkileri histamin salınımına bağlı değildir. Hemodinamik değişiklikler, glikopirolat premedikasyonuyla azaltılabileceği gibi, intravenöz adrenerjik ajanlarla da tedavi edilebilir (47).

2.2.5. Solunum Sistemine Etkileri

Remifentanil doza bağlı olarak solunumu deprese eder. Yapılan çalışmada; inspiryum havasında % 8 CO₂ varlığında, 0.05-0.1 mcg/kg/dk'lık remifentanil infüzyon hızları, dakika ventilasyonlarının %50 baskılanmasıyla sonuçlanmaktadır (48). Diğer fentanil analoglarının tersine, remifentanilin solunumu deprese edici etkisi, uygulama süresinin artması ile değişmez. Diğer anestezi ajanlarının yokluğunda, remifentanilin kan konsantrasyonu 4-5 mcg/ml olduğunda solunum sistemi etkilenir. Genel anestezi sırasında solunumu deprese eden ve analjezi yapan dozlarda kullanılırken, remifentanil infüzyonu kesildikten sonraki 10 dk. içinde

spontan solunum geri döner. Remifentanil infüzyonu sırasında spontan solunumda olan bir hastada solunum depresyonu geliştiğinde infüzyonu azaltarak ya da keserek solunum hızla (genelde 3 dakika içinde) geri döndürülebilir. Solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla da geri döndürülebilir (49). Remifentanil dozundan kaynaklanan solunum depresyonu derecesi yalnızca doza değil; yaş, genel tıbbi durum ve ağrı bulunması gibi çok sayıda etkene bağlıdır.

Diğer opioidler gibi remifentanil de kas rijiditesi insidansı ve şiddetinde doza bağımlı artışa neden olur. Remifentanilde etki çok hızlı ortaya çıktığından, rijidite gelişme olasılığı fentanil ve sufentanilinkinden daha yüksektir. Eşdeğer güçteki dozlar karşılaştırıldığında, remifentanil ve alfentanilde rijidite insidansı, şiddeti birbirine yakındır (50). Bu nedenle remifentanilin başlangıç infüzyon dozu 1 mcg/kg/dk'yı aşmamalıdır (51). Hipnotik ajanlar ve nöromuskuler blokerler kullanıldığında kas rijiditesi görülme sıklığı azalmaktadır. İnfüzyon hızının azaltılması veya kesilmesi, nöromuskuler ajan kullanılması ile kas rijiditesi engellenebilir.

2.2.6. Santral Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Üzerindeki Etkileri

Elektroensefalogramda (EEG) doza bağlı baskılanmaya neden olur. Merkezi kan akışı, kafa içi basıncı ve serebral metabolizma hızı üzerindeki etkileri, diğer μ opioidlerine benzer. Ameliyat edilecek, kafa içi basıncı hafifçe artmış hastalarda başarıyla kullanılmıştır (52). Yapılan çalışmada 2 ve 4 mcg/kg/dk gibi yüksek doz remifentanil infüzyonu uygulanarak normokapni, hipokapni ve hiperkapni sırasında serebral kan akımı (SKA) ölçülmüştür. Hipokapniden hiperkapni durumuna gelindiğinde, SKA artış göstermiş ve serebrovasküler reaktivite korunmuştur (53). Remifentanilin epileptik aktiviteyi artırdığına dair bir kanıt saptanamamıştır. Ancak bir olguda remifentanil kullanımına bağlı epilepsi tanımlanmıştır (54).

2.2.7. Gastrointestinal Etkiler

Diğer μ agonistleri gibi remifentanil de bulantı ve kusmaya yol açabilir. Yüksek infüzyon hızlarında % 70 oranında bulantı görülür. Diğer opioidlere benzer şekilde remifentanil mide boşalma süresini, safra drenajını uzatır. Biliyer etkileri

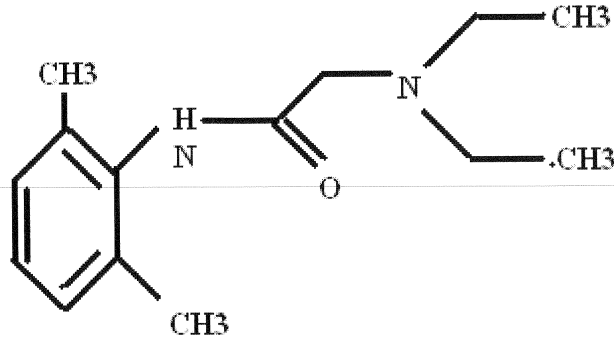
morfin ve meperidinin yol açtığı drenaj gecikmesinden daha hızlı ortadan kalkar (29).

2.2.8. Diğer Yan Etkileri

Postoperatif titreme, ağız kuruluğu, kaşıntı, flushing ve terlemeye yol açabilir (29).

2.3 Lidokain

Kimyasal ismi 2-(diethylamino)-N-(2,6- dimethylphenyl) asetamittir. Formülü C₁₄H₂₂N₂O olup molekül ağırlığı 234.34 g/mol'dür. Lidokain lokal anestezik ve antiaritmiktir. Etkisi 30-90 saniye içinde başlar. Yarılanma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1.5-2 saattir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve konjestif kalp yetmezliğinde yarılanma süresi uzar. Karaciğerde metabolize edilen lidokainin metabolitleri idrar ile atılır. Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir. Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletmez, bu durum lidokainin lokal anestezik etkinliğinin temelini oluşturur (55).



Şekil 2.3. Lidokainin kimyasal yapısı

Lidokain klas-1B anti-aritmiklerdendir. Lidokain intravenöz uygulandığında, medulla spinalisin dorsal boynuz nöronlarında analjezik etkiye sahiptir. Santral sinir sistemine etki yolu ile kardiyovasküler depresyon ve öksürük refleksinin baskılanması 5mg/kg üzerindeki dozlarda görülmektedir. Öksürük refleksinin

baskılanması, larenksin afferent C liflerinin aktivitesinin baskılanması sonucu oluşur. Entübasyona hemodinamik yanıtı; anestezi ajanların MAC değerini ve laringeal refleksleri azaltarak sağladığı düşünülmektedir(56-58). Lidokain topikal uygulandığında mukozadan hızlı absorbe olmakta lokal olarak taktıl uyarıları baskılamaktadır. Hava yolundaki uygulamalarda (entübasyon, ekstübasyon, laringoskopi) hemodinaminin kontrolü amacıyla önerilen doz 1.5 mg/kg i.v. olup, işlemden 3 dakika önce uygulanmalıdır (59,60).

İkinci ve üçüncü derece kalp bloğu, ağır sinoatriyal blok, ilacın kendisine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu ve klas-1 antiaritmik ilaçların kullanımı, lidokain için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Lidokain kullanımına ilişkin sistemik yan etkiler kardiyovasküler ve santral sinir sistemi üzerinde ortaya çıkmaktadır (61).

Lidokain, Purkinje liflerinde faz-4 diyastolik depolarizasyonu inhibe ederek otomatisiteyi azaltır. Purkinje lifleri ile ventrikül kasında efektif refrakter periyodu ve aksiyon potansiyeli süresini kısaltarak (Vaughan-Williams sınıf IB antiaritmik) antiaritmik etki gösterir. Lidokain, ventriküllerin fibrilasyon, Purkinje liflerinin diyastolik uyarı eşiğini yükseltir. Terapötik plazma konsantrasyonlarında normal kalpteki His-Purkinje, ventrikül kası ve atriyoventriküler nod iletiminde çok az etkiye sahiptir. Atriyumun ileti dokuları ventriküler dokulara kıyasla lidokainin etkilerine daha az duyarlıdır. Lidokain atriyoventriküler nodun efektif refrakter periyodu (ERP) üzerinde değişken etki gösterir. His-Purkinje sisteminin aksiyon potansiyeli süresini ve efektif refrakter periyodunu kısaltır. Lidokain normal kalp dokusunun uyarılabilirliğini etkilemez.

Lidokainin kalp debisi üzerinde az etkisi olmasına rağmen, anormal sinüs nodu olan hastalar ilacın kardiyak depresan etkilerine duyarlılık gösterebilirler. Yakın zamanda miyokardiyal enfarktüs geçirmiş olan hastalarda koroner kan akımını arttırabilir.

Ventriküler aritmilerin suprese edilebilmesi için 1-5 µg/ml'lik bir plazma lidokain konsantrasyonu gereklidir, plazma konsantrasyonu 5 µg/ml'yi geçtiğinde toksisite ortaya çıkar (62).

Lidokain vücut dokularına yüksek oranda dağılır. İntravenöz yükleme dozunu takiben, böbrekler, akciğerler, karaciğer, kalp gibi perfüzyonu yüksek olan dokularda hızlı bir plazma konsantrasyonuna ulaşır. Bu dağılımın ardından iskelet kasları ve

adipoz dokuda redistribüsyona uğrar. Konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı olanlarda ilacın dağılım hacmi azalır. Lidokain kan-beyin bariyerini aşar, plasentaya ve süte geçer.

Lidokainin plazma proteinlerine bağlanması doza bağımlıdır. 1-4 µg/ml'lik kan konsantrasyonları sağlandığında ilacın % 60-80'i plazma proteinlerine bağlanır. Lidokain kısmen α 1-asit glikoproteine (α 1-AGP) bağlanır. Lidokainin 7-30 dakikalık bir başlangıç yarılanma ömrü ve 1,5 – 2 saatlik bir terminal yarılanma ömrü vardır. Sağlıklı bireylerde ilacın aktif metabolitleri olan monoetilglisinsilidid (MEGX) ve glisinsilididin (GX) eliminasyon yarılanma ömürleri sırayla 2 ve 10 saattir. Miyokardiyal enfarktüsü olan hastalarda (kalp yetmezliğiyle beraber veya değil) lidokain ve monoetilglisinsilididin yarılanma ömrü uzarken, kalp yetmezliği olan hastalarda glisinsilididin yarılanma ömrü uzamaktadır. Konjestif kalp yetmezliği veya karaciğer hastalığı olan kişilerde 24 saatten daha uzun süren intravenöz infüzyonları takiben lidokainin yarılanma ömrü uzayabilir. Lidokainin parenteral dozunun yaklaşık % 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 olanlarda lidokain ve MEGX metabolitinin dağılımı ve eliminasyonu normal kalabilmektedir. Renal yetmezliği olan hastalarda birkaç günlük intravenöz lidokain uygulamasını takiben ilacın glisinsilidid (GX) metaboliti birikebilir.

2.4. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain) (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, efektif, hoş olmayan bir duydur. Ağrı her zaman kişiye öznedir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır (63).

Ağrı eşiği; sensoriyal algılama alanlarını uyararak, talamus ve korteksde ağrı deneyimine yol açacak minimum uyarı olarak tanımlanır. Uyarının değerini belirleyen etkenler; uyarının şiddeti, süresi, uygulandığı alan ve summasyon faktörleridir. Kişilik yapısı, davranış biçimi, ilave sıkıntılar, dikkat ve önceki deneyimler gibi psikolojik etkenler; yaş, cinsiyet gibi yapısal etkenler; travma, radyasyon gibi nörolojik etkenler ağrının algılanma, değerlendirilme ve yanıtlanmasını etkileyerek ağrı eşiğini değiştirebilir (64).

Ağrı duyusu protopatik (noksius) veya epikritik (noksius olmayan) olarak tanımlanır. Epikritik duyu (hafif dokunma, bası, propriosepsiyon ve ısı ayırt edilmesi) düşük eşikli reseptörlerle karakterizedir ve genel olarak kalın miyelinli sinir lifleriyle iletilir. Protopatik duyu ise yüksek eşikli reseptörlerle algılanır ve daha ince, az miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleriyle iletilir (65).

Nosisepsiyon terimi nosi (Latince zarar veya yaralanma)'den gelir, travmatik veya noksius uyarıya nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır. Nosisepsiyonun hepsi ağrı oluşturur fakat tüm ağrılar nosisepsiyon kaynaklı değildir. Bu nedenle ağrıyı klinik olarak iki kategoride sınıflamak uygun olur: 1) Esas olarak nosisepsiyon kaynaklı akut ağrı ve 2) nosisepsiyon kaynaklı olabilen fakat psikolojik ve davranışsal faktörlerin de sıklıkla rol oynadığı kronik ağrıdır.

Nosiseptif ağrı; noksius uyarıyı ileten özelleşmiş reseptörler olan periferik nosiseptörlerin aktivasyonu kaynaklıdır. Nosiseptörler; hem somatik hem de visseral dokularda bulunurlar. Somatik nosiseptörler ciltte ve derin dokularda (kas, tendonlar, fasya, kemik) bulunurken, visseral nosiseptörler ise iç organlarda bulunur (65).

Noksius uyarılar iki komponente ayrılabilir: kısa latenside (0.1s) A-delta lifleriyle (iğne batması ile test edilir) iletilen hızlı, keskin, iyi lokalize ('ilk ağrı') duyu ve C lifleriyle iletilen daha künt, daha yavaş başlayan, iyi lokalize edilmeyen ('ikinci ağrı') duyu. Afferent nöronların özelleşmiş son uçlarıyla iletilen epikritik duyunun aksine protopatik duyu pek çok serbest sinir ucuyla iletilir (65).

Nosiseptörler; periferde bulunan mekanik, termal ve kimyasal reseptörler gibi ağrı reseptörleridir. Çoğu mekanik, termal ve kimyasal uyarıyı algılayan serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Spinal korda meydana gelen değişikliklerden sonra üst merkezlere iletilerek orada değerlendirilir ve ağrı olarak algılanır. Ağrı bilgisinin

yayımlı ile ilgili nosiseptörler iki ana sınıfta ele alınabilir: A-delta mekano-termal ve C-polimodal nosiseptörler. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların özellikle C-polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar (63).

- (1) mekanonosiseptörler; sıkıştırma ve iğne batmasına yanıt verir
- (2) sessiz nosiseptörler; sadece inflamasyon varlığında yanıt verir
- (3) polimodal nosiseptörleri.

Sonuncusu en sık bulunandır ve aşırı basınç, ısının aşırı uçları ve alojenler (ağrı oluşturan maddeler) ile uyarılır. Alojenler arasında; bradikinin, histamin, serotonin, H⁺, K⁺, bazı prostoglandinler ve adozin trifosfat bulunur. Polimodal nosiseptörlerin kuvvetli basınca yanıtları yavaştır ve ısı hassasiyeti gösterirler (65).

2.5. Enjeksiyon Ağrısı

Bazı anestezi ajanlarının intravenöz enjeksiyonuyla oluşan ağrı, genellikle hasta tarafından postoperatif dönemde nadiren açıklanır veya anımsanır. Eğer ilaç antekubital ven veya koldaki büyük çaplı venler yerine eldeki küçük çaplı bir vene uygulanırsa enjeksiyon ağrısı sıklığı ve ağrının şiddeti daha fazladır (66).

Intravenöz veya intramusküler opioidler ile premedikasyon uygulandığında veya ilaç lidokainle karıştırılarak verildiğinde bu ağrının şiddeti, insidansı azalır. Midazolam, ketamin, tiyopental venlerde en az irritasyona neden olan intravenöz ajanlardır. Metoheksital, etomidat, propofol, 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 (66).

Fizyolojik olmayan osmolalite veya pH değerine sahip ilaçlarda ağrı insidansı fazladır ve ağrıyı oluşturan primer stimulus bunlardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir (diazepam ve etomidat osmolalitesi yüksek ilaçlara; metoheksital, tiyopental, vekuronyum ve nalbufin fizyolojik olmayan pH değerine sahip ilaçlara örnek olarak verilebilir). İlaçların artan osmolalite, asidite ve alkalinite değerleri (>1osmol/kg, pH <4 ve pH >11) ağrı oluşturmaktadır. Ven duvarında media ve intima tabakaları arasında serbest afferent sinir sonlanmaları mevcuttur. Enjeksiyon ağrısı, ilaçların venöz duvarda oluşturdukları direkt irritan etkiden kaynaklanıyor

olabilir. Ağrı şiddeti uygulanan ilacın dozuna ve ven içinden geçen kan akımına da bağlıdır. Ağrı şiddeti doz ile doğru, kan akımıyla ters orantılıdır (2).

Endojen algojenik mediyatörler (ör: histamin, bradikinin) veya fizyolojik olmayan osmolalite ve pH değerindeki solüsyonlar venöz duvarda bulunan kemonosiseptörlerin aktivasyonuna neden olur. Bradikinin, insanlarda polimodal nosiseptörleri aktive eden güçlü bir endojen mediyatördür. İlaçların damar endoteline temas etmesiyle kinin kaskadının aktivasyonu ve endojen algojenik mediyatörlerin salınımı indirekt yolla kemonosiseptörleri uyarak ağrı oluşumuna neden olur (3).

Sık olarak kullanılan, aminosteroid yapıda bir kas gevşetici olan rokuronyum da sıklıkla intravenöz olarak verildiği kolda spontan çekme hareketine neden olur. Bu hareketin olası nedeni verildiği bölgedeki şiddetli yanma tarzındaki ağrıdır. Mekanizma günümüzde halen açıklık kazanmamıştır. Rokuronyumun, fizyolojik olmayan pH değeri veya endojen algojenik mediyatörlerin salınımı ile ağrı oluşturduğu düşünülmektedir (3).

2.6. Priming Tekniği

Priming tekniği ilk defa Mehta ve ark.(67) tarafından öne sürülmüştür. Yöntem non-depolarizan nöromusküler bloker ilacın küçük bir dozunun uygulanması ardından entübasyon dozunun kalan kısmının verilmesi prensibine dayanmaktadır. Bu şekilde nöromusküler blokajın hızlanacağı düşünülmüştür.

Schwarz ve ark.(68) rokuronyumun ED95'inin %30'u ile priming uygulaması yapmış, Mehta ve ark. ise pankuronyumun ED95'inin %25'ini kullanmıştır. Daha sonra ise bu konu üzerinde farklı ajan ve uygulama yöntemleri kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır.

Priming ile ilgili yayınlar araştırıldığında priming dozu yada priming yapılması ile entübasyon dozunun verilmesi arasında geçen priming zaman aralığı (priming intervali) açısından ortak görüş olmadığı gözlenmektedir. Ancak birçok çalışmada priming dozunun total entübasyon dozunun yaklaşık %10'una karşılık gelebileceği (ya da Efektif Dozun %95'inin %20'sine; %20 ED95) öne sürülmektedir.

Donati (69) bu konuda yaptığı derlemede, birçok çalışmada uygulanan protokolü potansiyel olarak yetersiz bulmuştur. Ancak nondepolarizan nöromusküler bloker ilaçlar için maksimum güvenilir priming dozunun efektif dozun %10'una

karşılık gelmesi gerektiğini vurgulamıştır. Donati'nin bu uyarısına karşın birçok çalışmada ED95'in %30'una ulaşan priming dozlarının kullanıldığı görülmektedir (69, 70).

Günümüzde geçerli farmakodinamik teoriler ve ilaç değişkenliklerinin bilinmesi göz önüne alındığında farklı priming dozları ve farklı entübasyon dozlarının karşılaştırıldığı çalışmalar da yapılmıştır. Herhangi bir normal populasyon örneğinde belli bir dozda uygulanan nöromusküler bloker ilaca verilen yanıt geniş bir değişkenliğe sahiptir. Birçok ilaç arasında doz yanıt eğrileri genellikle paralellik göstermektedir (71). Bu non-depolarizan kas gevsetici ilaç için ED50'nin standart derivasyonu ortalama değerin %20-25'ine ulaşmaktadır (72, 73).

Tüm nöromusküler bloker ilaçlarda olduğu gibi rokuronyumun da etki süresinin belirlenmesinde ilacın intrensek özellikleri yanında uygulanan dozlar, doz uygulama teknikleri, uygulama süreleri, ilaca karşı kişisel duyarlılıklar ve ilaç etkileşimleri gibi birçok etken rol oynamaktadır (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, Etik Kurulu' nun 16.04.2012 tarih ve 97 sayılı onayı alındıktan sonra; ASA I-II grup elektif şartlarda genel anestezi altında cerrahi girişim planlanan, yaşları 18-65 yaş arasında değişen 90 hasta rastgele üç gruba ayrılarak yapıldı. Tüm olguların operasyondan 1 gün önce rutin tetkikleri incelenerek, hastalar yapılacak ameliyat hakkında bilgilendirildi ve onam alındı. Operasyondan önceki gece saat 24:00 den sonra katı ve sıvı gıda almamaları sağlandı. Sonuçları etkileme olasılığı nedeniyle hastalara preoperatif medikasyon uygulanmadı.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

1. Zor entübasyon olacağı düşünülen hastalar,
2. Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m² ve 50 kg altında olan hastalar,
3. Ağır KOAH, astım hastalığı olan hastalar,
4. Psikiyatrik, nörolojik ve kas hastalık öyküsü olanlar,
5. Çalışma ilaçlarına karşı allerjik reaksiyon öyküsü olanlar,
6. Gebeler ve hızlı indüksiyon uygulanacak hastalar,
7. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
8. Analjezik ve sedatif ilaç kullanmış olan hastalar

Operasyon salonuna alınan hastalar; kalp atım hızı(KAH), non-invaziv kan basıncı(NİKB), elektrokardiyogram(EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ile monitörize edildi. İndüksiyon öncesi hastaların bazal ölçüm değerleri; Kalp atım hızı(KAH), Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diyastolik Arter Basıncı (DAB), Ortalama Arter Basıncı (OAB), SpO₂ değeri, yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı kaydedildi. Hastaların nondominant el sırtından 20-gauge (G) intravenöz branül ile damar yolu açılıp 5 mL/kg/sa hızında % 0,9 NaCl infüzyonuna başlandı. Üç gruba ayrılan hastalara ilaçlar, oda ısısında olacak şekilde önceden belirlenen miktarda hazırlandı. Ön ilaç uygulamalarından önce hastalara 5 dakika süreyle yüz maskesiyle 6 L/dk O₂ uygulanarak preoksijenasyon sağlandı. Ön ilaç enjeksiyonundan önce koldan turnike uygulaması yapıldı ve ağrı değerlendirilmesi sonrasında turnike sonlandırıldı.

Grup K(n=30) : %0,9 NaCl 5 ml volümde

Grup L(n=30) : 1 mg/kg Lidokain 5 ml volümde

Grup R(n=30) : 0,25 µcg/kg Remifentanil 5 ml volümde hazırlanarak uygulandı.

Ön ilaç uygulamasından 30 saniye sonra 10 mg (10 mg/mL) rokuronyum bromür 5 saniye içinde intravenöz uygulandı ve enjeksiyondan 10 saniye sonra ağrı değerlendirilmesi ağrı değerlendirme skoru (5-point scale) kullanılarak yapıldı. Yan etki görülmüş ise kayıt edildi.

Tablo3.1. Ağrı Değerlendirme Skoru (ADS) (5-Point Scale)

AĞRI SKORU	YANIT	AĞRI DERECESESİ
0	Hastaya sorulduğunda ağrı ve rahatsızlık hissi yok	Ağrı yok
1	Hastaya sorulduğunda hafif ağrı ve rahatsızlık hissi olduğunu söylüyor	Hafif
2	Hastaya sorulduğunda orta şiddete ağrı ve rahatsızlık hissi olduğunu söylüyor	Orta
3	Hasta spontan olarak ağrı veya rahatsızlık hissi duyduğunu ve şiddetli olduğunu söylüyor	Şiddetli
4	Yüz buruşturuyor, kolunu çekiyor ve bağıarak çok şiddetli ağrısı olduğunu söylüyor	Çok şiddetli

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için İstatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek yönlü (One way) Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Eşlenik örnekler (Paired samples) t testi kullanıldı.

Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0,01$ $p < 0,001$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın çalışma sonuçları aşağıdadır.

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan hastaların yaş, kilo ve cinsiyet gibi demografik özellikleri karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri

		K		R		L		P
		n	%	N	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	15	50%	16	53%	17	57%	0,875
	Erkek	15	50%	14	47%	13	43%	
ASA	I	28	93%	27	90%	28	93%	0,856
	II	2	7%	3	10%	2	7%	
		Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	
Vücut Ağırlığı(kg)		71,1	10,4	71,1	10,6	68,8	11,4	0,637

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

4.2. Ağrı Bulguları

Ağrı bulguları açısından gruplar incelendiğinde fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0<0.05$). K grubundaki olguların ağrı düzeyi düzeyleri ($3,700 \pm 0,466$), R grubundaki olguların ağrı düzeyi düzeylerinden ($1,500 \pm 0,820$) ve L grubundaki olguların ağrı düzeyi düzeylerinden ($0,570 \pm 0,774$) yüksek bulunmuştur ($p=0<0.05$). R grubundaki olguların ağrı düzeyi düzeyleri ($1,500 \pm 0,820$), L grubundaki olguların ağrı düzeyi düzeylerinden ($0,570 \pm 0,774$) yüksek bulunmuştur ($p=0<0.05$)(Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların ağrı bulguları

	K		R		L		P
	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD	
Ağrı Düzeyi	3,7	0,5	1,5	0,8	0,6	0,8	0,000***

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

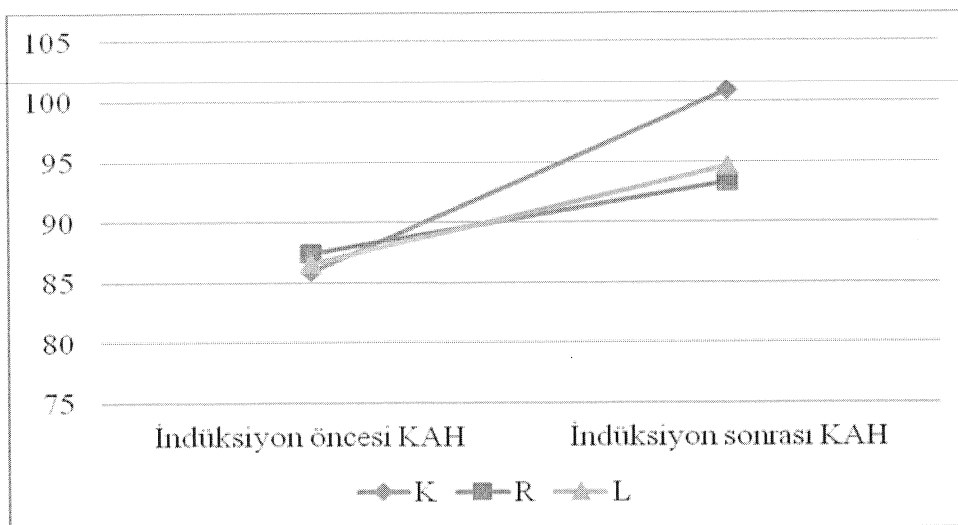
4.3. Kalp Atım Hızı (KAH) (vuru/dk)

Gruplar arasında induksiyon öncesi KAH ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,922>0,05$). Gruplar arasında induksiyon sonrası KAH ölçümleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,141>0,05$)(Tablo 4.3, Şekil 4.1).

Tablo 4.3 Grupların KAH değerleri

KAH (vuru/dk)	K		R		L		F	P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndük öncesi	85,867	12,216	87,367	17,357	86,533	13,156	0,082	0,922
İndük sonrası	100,933	16,569	93,333	15,497	94,667	15,032	2,001	0,141

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001



Şekil 4.1. Grupların KAH Değerleri

Grup K'daki olguların indüksiyon sonrası KAH değerlerindeki artış indüksiyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000<0,05$).

Grup R'deki olguların indüksiyon öncesi ve sonrası KAH değerleri karşılaştırıldığında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,053>0,05$).

Grup L'deki olguların KAH değerleri karşılaştırıldığında indüksiyon öncesine göre indüksiyon sonrasında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,008<0,05$).

4.4. Sistolik Arteriyel Basınç (SAB)

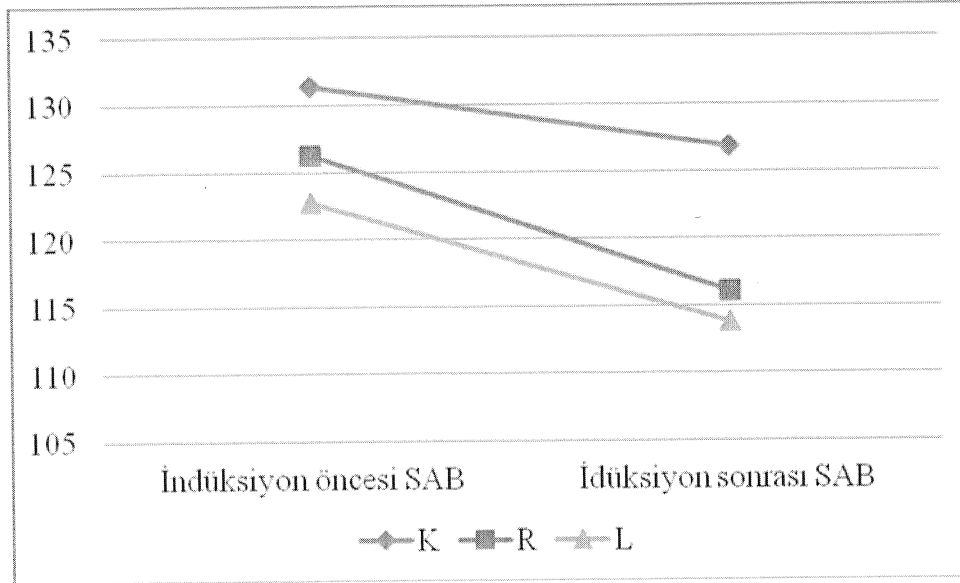
Gruplar arasında indüksiyon öncesi SAB ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,148>0,05$) (Tablo 4.4, Şekil 4.2).

Gruplar arasında indüksiyon sonrası SAB ölçümleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,031<0,05$) (Tablo 4.4). Grup K'daki olguların indüksiyon sonrası SAB ölçümleri ($126,833 \pm 25,633$), Grup L'deki olguların düzeylerinden ($113,833 \pm 13,985$) yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.4 Grupların SAB değerleri

SAB (mmHg)	K		R		L		F	P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndük öncesi	131,333	19,220	126,233	16,876	122,700	14,580	1,956	0,148
indük sonrası	126,833	25,633	116,067	18,831	113,833	13,985	3,602	0,031*

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$



Şekil 4.2. Grupların SAB değerleri

Grup K'deki olguların indüksiyon öncesi ve sonrası SAB değerleri arasında meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,282>0,05$).

Grup R'deki olguların indüksiyon sonrası SAB değerlerindeki düşüş indüksiyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,014<0,05$).

Grup L'deki olguların indüksiyon öncesi SAB değerleri ile indüksiyon sonrası değerler karşılaştırıldığında meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005<0,01$).

4.5. Diyastolik Arteriyel Basınç (DAB)

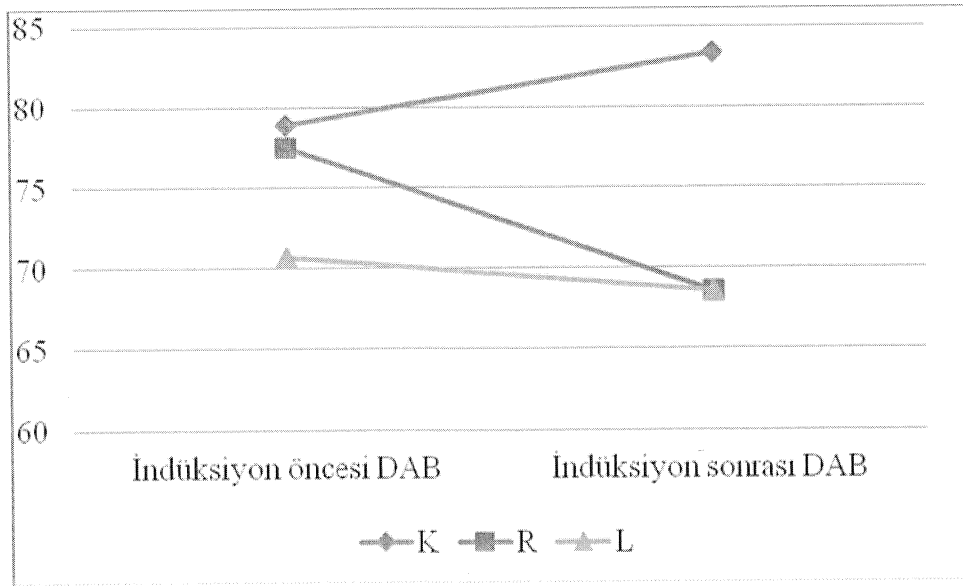
Gruplar arasında indüksiyon öncesi DAB ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,091>0,05$)(Tablo 4.5, Şekil 4.3).

Gruplar arasında indüksiyon sonrası DAB ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0<0,05$)(Tablo 4.5, Şekil 4.3). K grubundaki olguların indüksiyon sonrası DAB değerleri ($83,333 \pm 19,368$), R grubundaki ($68,567 \pm 14,289$) ve L grubundaki ($68,567 \pm 12,681$) olguların değerlerinden yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.5 Grupların DAB değerleri

DAB (mmHg)	K		R		L		F	P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndük öncesi	78,933	14,171	77,533	20,051	70,700	10,212	2,470	0,091
İndük sonrası	83,333	19,368	68,567	14,289	68,567	12,681	8,839	0,000* **

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001



Şekil 4.3. Grupların DAB değerleri

Grup K'deki olguların indüksiyon öncesi ve sonrası DAB değerleri karşılaştırıldığında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,228>0,05$).

Grup R'deki olguların DAB değerlerinde indüksiyon sonrası ve öncesi karşılaştırıldığında meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,031<0,05$).

Grup L'deki olguların indüksiyon öncesi ve sonrası DAB değerleri karşılaştırıldığında meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,436>0,05$).

4.6. Ortalama Arteriyel Basınç (OAB)

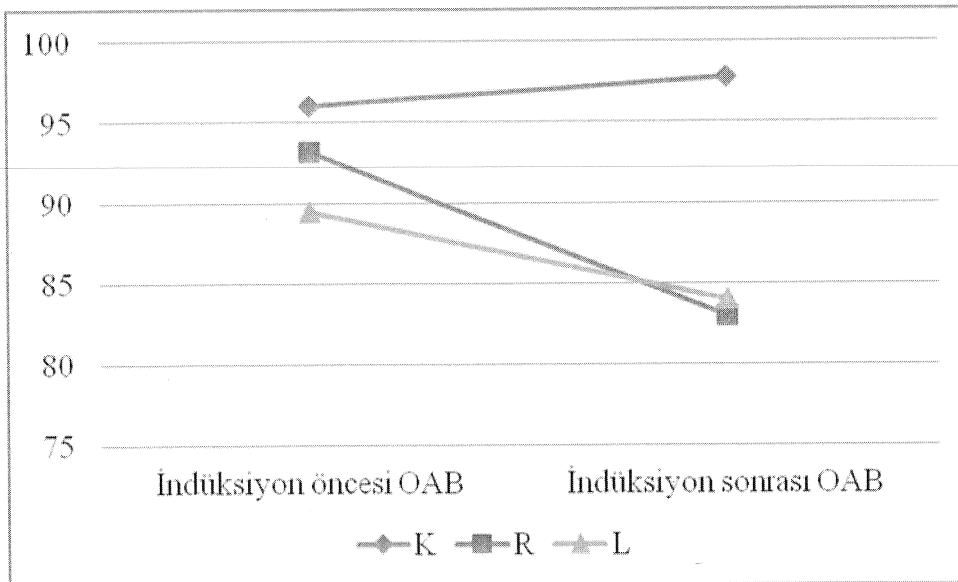
Gruplar arasında induksiyon öncesi OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,319>0,05$)(Tablo 4.6, Şekil 4.4).

Gruplar arasında induksiyon sonrası OAB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002<0,05$)(Tablo 4.6, Şekil 4.4). K grubundaki olguların OAB değerleri ($97,767 \pm 20,139$), hem R grubundan ($82,967 \pm 16,108$) hem de L grubundan ($84,000 \pm 15,132$) yüksek bulunmuştur.

Tablo 1.6 Grupların OAB değerleri

OAB (mmHg)	K		R		L		F	P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndük öncesi	96,033	16,304	93,167	19,465	89,433	14,357	1,159	0,319
İndük sonrası	97,767	20,139	82,967	16,108	84,000	15,132	6,873	0,002**

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$



Şekil 4.4. Grupların OAB değerleri

Grup K'deki olguların indüksiyon öncesi OAB değerleri ile indüksiyon sonrası değerler karşılaştırıldığında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,574>0,05$).

Grup R'deki olguların indüksiyon sonrası OAB değerlerindeki düşüş indüksiyon öncesi değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010<0,05$).

Grup L'deki olguların indüksiyon öncesi OAB değerlerine göre indüksiyon sonrası değerlerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,111>0,05$).

4.7. Periferik Oksijen Saturasyonu (SPO2)

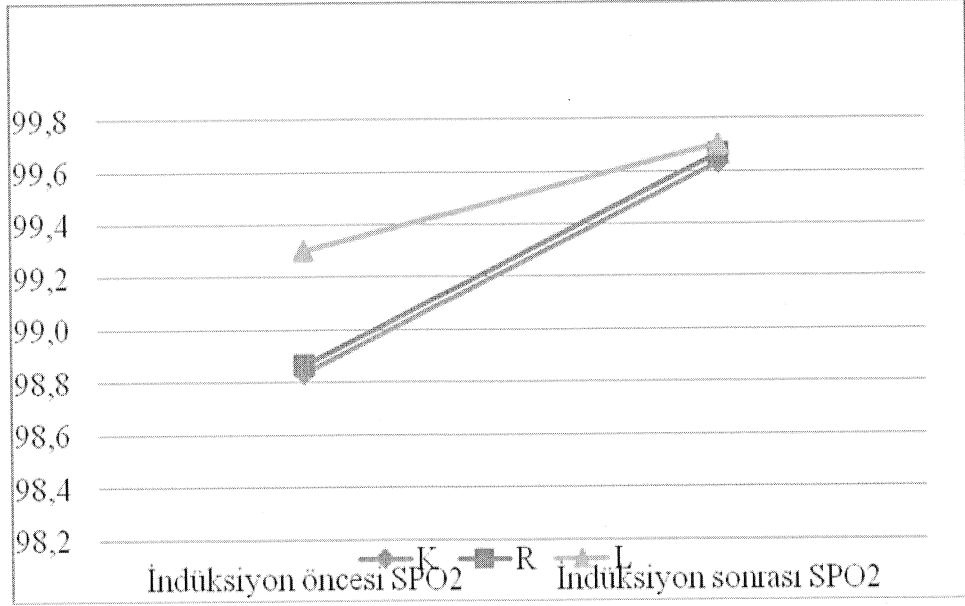
Gruplar arasında indüksiyon öncesinde SPO2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.386>0,05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.5).

Gruplar arasında indüksiyon sonrası SRO2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.930>0,05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.5).

Tablo 4.7 Grupların SPO2 değerleri

SPO2	K		R		L		F	P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
İndük öncesi	98,833	1,367	98,867	1,814	99,300	1,088	0,962	0,386
İndük sonrası	99,633	0,765	99,667	0,661	99,700	0,596	0,073	0,930

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$



Şekil 4.5 Grupların SPO2 değerleri

Grup K'deki olguların indüksiyon öncesi SPO2 değerine göre indüksiyon sonrası SPO2 değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001<0,01$).

Grup R'deki olguların indüksiyon öncesi ve sonrası SPO2 değerleri karşılaştırıldığında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,015<0,05$).

Grup L'deki olguların SPO2 değerlerinde indüksiyon öncesine göre indüksiyon sonrasında meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026<0,05$).

5.TARTIŞMA

Anestezi pratiğinde kullanılan propofol, etomidat, rokuronyum gibi birçok ilacın intravenöz enjeksiyonu sırasında ağrı yaptığı bilinmektedir. Bu ağrıdan sorumlu primer mekanizma tam olarak bilinmemekle (2) birlikte, periferik venlerin duvarında bulunan kemonosiseptörlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (3). İnsanoğlunun en çok korktuğu çekindiği, en rahatsız edici yaşantılardan birisi ağrı duygusudur. Ağrı çok şiddetli ve farklı özelliklerle ortaya çıkabilir. Subjektif olduğu için aynı ağrı şiddetine farklı kişiler farklı cevaplar verebilmektedir.

Rokuronyum bromid, hızlı etki başlangıçlı ve orta etki süreli non-depolarizan bir kas gevşeticidir ve kimyasal olarak steril, izotonik, apirojen bir ilaçtır. Uyanık hastalara subparalizan dozlarda verildiğinde birçok hastanın kollarında yanıcı tarzda ağrıya neden olur (28). Rokuronyumun enjeksiyonunun neden olduğu ağrının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Formülasyonunda sodyum asetat, sodyum klorid ve asetik asit (pH=4) bulunmaktadır (75). Fizyolojik olmayan osmolalite veya pH değerlerine sahip ilaçlarda ağrı sıklığı ve şiddeti fazladır (76).

Klement ve ark.(2) ilaçlarda artan osmolalite, asidite ve alkalinite değerlerinin ağrının sıklık ve şiddetinin arttığını bildirmiştir (>1 osmol kg⁻¹, pH <4 ve pH >11). Ven duvarında media ve intima tabakaları arasında serbest afferent sinir sonlanmaları mevcuttur. Enjeksiyon ağrısının olasılıkla ilacın venöz duvarda oluşturduğu direkt irritan etkiden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır.

Lockey ve Coleman çalışmalarında, yarı doz propofol ve 20 mg lidokain karışımı intravenöz verildikten sonra 0,6 mg/kg rokuronyum enjeksiyonuyla tüm hastalarda ağrıya bağlı rahatsızlık görülmüş ve bu rahatsızlığın nedeninin rokuronyumun düşük pH değeri ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (80).

Blunk ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada ise, ilacın düşük pH değerinin ağrıya rol oynamadığı, kas gevşetici ajanların (rokuronyum ve vekuronyum gibi) kutanöz C nosiseptörlerinin direkt aktivasyonu ile ağrı oluşturdukları sonucuna varmışlardır. Ayrıca diğer sonuç; ilacın düşük pH değerinden çok endojen algojenik mediyatörlerin salımının ağrı oluşumunda etkin mekanizma olduğudur.

Chirella ve ark. uyanık hastalarda yaptıkları çalışmada; 10 mg rokuronyuma sodyum bikarbonat ekleyerek, lidokain-rokuronyum, fentanil-rokuronyum kombinasyonları ile karşılaştırmışlar ve sodyum bikarbonat-rokuronyum karışımının rokuronyum enjeksiyon ağrısını daha etkin önlediğini saptamışlardır. Karışımın osmolalitesinin artmasına karşın ağrının azalmasının nedeni olarak, pH değerinin artmasıyla ilgili olabileceği sonucunu çıkarmışlardır (78).

Borgeat ve ark. (1) yaptıkları çalışmada; pH değeri 4 olan salin solüsyonu ile hastalar ağrı duymazlarken, aynı pH değerindeki rokuronyum ile ağrı gözlemlemişler ve lokal mediatörlerin salınımının ağrı oluşum mekanizmasında etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Cooper ve ark. yaptıkları çalışmada rokuronyumun enjeksiyon ağrısının histamine ve bradikinin gibi endojen mediatörlerin açığa çıkması ile oluşan nosiseptör aktivasyonu sonucunda olduğunu belirtmişlerdir (77).

Rokuronyumun enjeksiyon ağrısını önlemek için en çok kullanılan adjuvan ajan lidokain olmuştur. Yapılan çeşitli çalışmalarda, farklı dozlardaki lidokain ağrıyı önlemede ondansetron, tramadol ve fentanil gibi çeşitli ajanlarla karşılaştırılmış ve onlara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (3, 76, 78, 79).

Cheong ve Wong çalışmalarında; uyanık hastalarda 0,6 mg/kg rokuronyum enjeksiyonu öncesinde 10 mg ve 30 mg lidokain uygulamasının etkinliği karşılaştırıldığında; 30 mg lidokain dozunun ağrıyı önlemede daha etkin olduğunu tespit etmişler ve artan lidokain dozları ile ağrı insidansında azalma olduğunu saptamışlardır (81).

Memiş ve ark. (82) ondansetron, lidokain, tramadol ve fentanilin etkinliğini karşılaştırdıkları bir çalışmada bütün ilaçların ağrıyı önlemede etkin olduğunu bu ilaçlar içerisinde ağrıyı azaltmada en etkili olanın lidokain olduğunu belirtmişlerdir.

Reddy ve ark.nın yaptıkları çalışmada; uyanık hastalarda 4 mg ondansetron ve 50 mg lidokain verilmesinden sonra rokuronyum enjeksiyonu yapılmış ve her iki grupta ağrı insidansında azalma tespit edilmiş ancak lidokain daha etkin bulunmuştur (90).

Yapığımız çalışmada rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde ön ilaç uygulamasında lidokain ve remifentanil uygulayarak etkinliklerini

karşılaştırdık. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem lidokain hem de remifentanil kullanılan gruplarda enjeksiyon ağrısının azaldığını tespit ettik. Lidokain kullanılan grupta enjeksiyon ağrısını remifentanil kullanılan gruba göre daha düşük bulduk. Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir. Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletemez ve bu durum lidokainin lokal anestetik etkinliğinin temelini oluşturur. Miyelinsiz periferik sinirlerin terminallerinin üzerinde veya yakınında opioid reseptörler tanımlanmıştır. Bunların fizyolojik rolleri kesin olmasa da, periferik uygulanan opioidlerin özellikle inflamasyon varlığında gözlenen analjezik etkisini açıklayabilir. Remifentanilin enjeksiyon ağrısını azaltmadaki etkinliğinin periferik μ opioid reseptörleri aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir.

Uyanık hastalarda rokuronyumun subparalizan (priming) dozlarda verildiğinden %50-80 olguda rahatsızlık hissi ve ağrıya neden olduğu bildirilmiştir (80, 81). Çalışmamızda kontrol grubunda ağrı şiddeti değişmekle birlikte bu oranın %100 olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda sonuçları etkileme olasılığı nedeniyle olgulara premedikasyon verilmedi ve kullandığımız yöntemlerin rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı üzerine direkt etkilerini değerlendirdik.

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının şiddetini ve sıklığını; uygulanan dozu, ilacın uygulandığı bölge, rokuronyumla birlikte kullanılan ilaçlar ve uygulamanın yapıldığı damarın çapı etkileyebilir (83).

Tan ve ark. larının, propofole bağlı enjeksiyon ağrısı ile ilgili yaptıkları çalışmada; antikubital ve el sırtındaki venlerden uygulama karşılaştırılmıştır. Antikubital venlerden uygulandığında ağrının sıklık ve şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun da damar çapının artması ile ilacın damar duvarına temasının azalması sonucunda olduğunu savunmuşlardır (84).

Rokuronyum ile ilgili bir çalışmada antikubital vene indüksiyon dozundaki propofol enjeksiyonundan hemen sonra 0.6 mg/kg rokuronyum uygulanmış ve çalışmaya alınan yirmi hastadan iki tanesinde hafif şiddette ağrı saptanmıştır (85).

Ahmad ve ark .nın yaptığı bir çalışmada; 18G intravenöz branül ile el sırtı venleri veya sefalik venden tiyopental indüksiyonundan sonra rokuronyum

uygulanan hastalarda ağrı değerlendirmesi yapılmış, venler arasında spontan çekme hareketinin sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın etkinliğini saptayabilmek için 20G intravenöz branül ile dominant olmayan el sırtındaki venleri kullanarak standardize ettik.

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının siddet ve sıklığını; uygulanan rokuronyum dozu etkileyebilir (83). Bu nedenle çalışmamızda standart olması amacıyla tüm hastalarda uygulanacak rokuronyum dozunu 10 mg olarak kullandık.

Çalışmamızda demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Park ve ark. rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının araştırıldığı bir çalışmada remifentanilin EC 50 değerinin yaşla azalırken cinsiyetle değişmediğini bulmuşlardır (86). Diğer bir çalışmada rokuronyum enjeksiyon ağrısının erkeklerde kadınlardan 2,8 kat daha az olduğunu saptamışlardır (78).

Steegers ve Robertson'un (87) priming yöntemi ile rokuronyum uygulanan 105 hastayı içeren çalışmalarında, enjeksiyonda hastaların %47'sinde ağrı olduğunu ve bunun %12'sinin ciddi derecede olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna göre; rokuronyumun süksinilkolinden önce prekürarizan dozlarda kullanımının ve priming yapılmasının uygun olmadığını belirtmişlerdir.

Sarı ve ark.(88) fentanil ve remifentanil uygulanması sonrası 10 mg (10 mg/ml) rokuronyum uyguladıkları hastalarda ağrı cevaplarını karşılaştırmışlar, remifentanilin daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda grup K 'daki olgularda indüksiyon öncesi KAH değerine göre, indüksiyon sonrası KAH değerinde meydana gelen artışı istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Grup K' daki olguların indüksiyon sonrası DAB ve OAB değerleri, Grup R ve Grup L olguların indüksiyon sonrası DAB ve OAB değerlerinden yüksek bulunmuştur. Grup K daki indüksiyon sonrası hemodinamik değerlerdeki artışı ağrının subjektif göstergesi olarak değerlendirdik.

İdeal priming nöromusküler blokağı hızlandırırken yan etki oluşturmamalıdır. Çalışmamızda rokuronyumla ilgili histamin deşarjına ait; flushing, hipotansiyon ve eritem gibi bulgulara rastlamadık. Priming ilaç uygulanmasının her ne kadar güvenli ve efektif olarak bildirilse de; 50 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 0,06 mg/kg priming dozu uygulamasında ölçülebilir düzeyde bir nöromusküler depresyon olduğu saptanmıştır (89). Çalışmamızda ön ilaç uygulama esnasında nöromusküler

depresyon bulgularıyla karşılaşmadık. Ön ilaç uygulaması; hipoventilasyon, vital kapasitede azalma ve gastrik içeriğin regurjitasyonu gibi yan etkilere neden olarak hasta güvenliğini tehdit edebilir. Özellikle obez, yaşlı ve somnolan hastalarda priming avantajları ve dezavantajları göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Ön ilaç uygulamalarından sonra anaflaksi, öksürük, toraks rijiditesi, hipotansiyon ve bradikardi gelişebilmektedir ancak biz çalışmamızda bu yan etkilerle karşılaşmadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Rokuronyum anestezi uygulamalarında sık kullanılan ajandır. Rokuronyum enjeksiyon ağrısı hekim ve hasta açısından rahatsız edici bir durumdur. Hipokrat'ın söylediği gibi 'Ağrıyı dindirmek ilahi bir sanattır'. Sonuçta bu ağrıyı ortadan kaldırmak daha konforlu indüksiyon sağlamak anestezi hekiminin sanatıdır.

Çalışmamızda; rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede ön ilaç olarak kullanılan lidokainin, remifentanil ve %0,9 NaCl göre ağrının şiddetini anlamlı derecede azalttığı saptandı. Remifentanil ön ilaç uygulamasının %0,9 NaCl uygulamasına göre, rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede etkin bir ön ilaç uygulaması olduğu görüldü.

Sonuç olarak, rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede ön ilaç olarak lidokain kadar remifentanil ön ilaç uygulamasının da etkin olduğunu saptadık. Rokuronyumun enjeksiyon ağrısı mekanizmasının açıklanması ve ağrının ortadan kaldırılması için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Borgeat A, Kwiatkowski D. Spontaneous movements associated with rocuronium: Is pain on injection the cause? *Br J Anaesth.* 1997; 79: 382-83.
2. 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.
3. 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.
4. Keçik Y. Temel anestezi bölüm 11 kas gevşeticiler sayfa 145
5. Morgan GE, Mikhail MS. *Neuromuscular Blocking Agents in Clinical Anesthesiology.* 3. Ed. Los Angeles, Appleton&Lange, Stamford, 2002; 178-92.
6. Meistelman D, et al. Rocuronium Neuromuscular Blockade at The Adductor Muscles of the Larynx and Adductor Pollicis in Humans. *Can J Anesth*, 1992; 39(7): 665-8.
7. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonist neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD (ed). *Anaesthesia.* 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2006: 481-572
8. Robertson EN, Driensen LH, Booij J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesth* 2005; 22: 4-10.
9. Crul J.F. Clinical aspects of rocuronium bromide. Data on file, Organon Teknika 1998 page I-II, 1-6, 19-26, 29-34, 37-42.
10. Morgan GE, Mikhail MS. *Clinical Anesthesiology.* 3. Ed. Appleton-Lange, 2002: 178-92.
11. Eamon P, Venkat R, et al. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. *Can J Anesth* 1993; 40: 703-5.

12. 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.
13. Atherton PL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 169-89.
14. Crul J.F. Clinical aspects of rocuronium bromide. Data on file, Organon Teknika 1998 page I-II, 1-6, 19-26, 29-34, 37-42.
15. Meistelman D, et al. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anesth* 1992; 39: 665-8.70.
16. Naguip M, Samarkandı AH, et al. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995; 75: 113-34.
17. Cooper RA, Maddineni VR, et al. Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *Br J Anaesth* 1993; 70: 482-6.
18. Appadu BL, Lambert DG. Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth* 1994; 72: 214-23.
19. Neal SM, Manthri PR, Gadiyar V, Wildsmith JA. Histaminoid reactions associated with rocuronium. *Br J Anaesth* 2000;84(1):108-11.
20. Eamon P, Venkat R, et al. Hemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. *Can J Anesth* 1993; 40: 703-5.
21. Esener Z. Klinik anestezi. 3.Baskı, İstanbul, Logos Yayıncılık, 2004; 151-80.
22. Özceng D. Neuromuscular blockers. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005; 3:116-30.
23. Magorian T, Waad P, et al. The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 1995; 80: 23-47.
24. Vuksanaj D, et al. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology* 1995; 82: 1104-10.
25. Sparr HJ, Beaufort TM, Buder TF. Newer neuromuscular blocking agents. *Drugs* 2001; 61: 919-42.

26. Cope TM, Hunter JM. Selecting neuromuscular blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20: 125-40.
27. Cooper RA, Maddineneni VR, et al. Time Course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1993; 71: 222-4.
28. Morthy S, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1995;80: 234-7.
29. Coda BA. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical Anesthesia* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001;353-383.
30. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet*. 1995 Aug;29(2):80-94.
31. Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanil. *Critical Care* 2008, 12(Suppl 3):S5.
32. Buerkle H, Yaksh TL: Continuous intrathecal administration of shortlasting mu opioids remifentanil and alfentanil in the rat. *Anesthesiology* 1996; 84: 926-935.
33. James MK, Feldman PI, Schuster SV. Opioid receptor activity of GI87084B, a novel ultrashort acting analgesic in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259(2): 712-718.
34. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-shortacting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031-1040.
35. Glass PSA, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89: 7-14.
36. Hoke JF, Cunningham F, James MK, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR 90291) and alfentanil indogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 226-232.
37. Kapila A, Glass PSH, Jacobs JR, et al. Measured context-sensitive half times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83: 868-875.

38. Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl in persons with renal failure compared with healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 533–541.
39. Hughes SC, Kan RE, Rosen MA, et al. Remifentanyl: ultra-short acting opioid for obstetric anesthesia (abstract). *Anesthesiology* 1996; 85:A 894.
40. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultrashort-acting opioid: remifentanyl (GI87084B). *Anesth Analg*.2002 Jun;94 (6): 1674
41. Russell D, Royston D, Rees PH, et al. Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of remifentanyl. *Br J Anaesth* 1997 Oct; 79(4): 456-9.
42. Ross AK, Davis PJ, Dear GD, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anaesth Analg* 2001 Dec; 93(6): 1393-401.
43. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesthesiology* 1997 Jan; 86(1): 10-23.
44. Song D, Whitten CW, et al. Remifentanyl infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anaesth Analg* 2000 May; 90(5): 1111-3.
45. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji* 10. Baskı Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara: 2002; 547- 562.
46. Yang H, Choi PT, McChesney J, Buckley N. : Induction with Sevoflurane- Remifentanyl is comparable to propofol- fentanyl- rocuronium in PONV after laparoscopic surgery. *Can J Anaesth*. 2004 Aug-Sep; 51(7): 660–7.
47. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, et al. Histamine concentration hemodynamic responses after remifentanyl. *Anaesth Analg* 1995 May; 80(5): 990-3
48. Mc Ewan AI, Smith C, Dyar O, et al. Isoflurane MAC reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993; 78: 86.

49. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, et al. Naloxane-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during after continuous infusion of remifentanil o alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Jul; 274(1): 34–9.
 50. Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drugs.* 2004; 18(15): 1085–104.
 51. Geisler FE, de Lange S, Royston D, Demeyere R, Duthie DJ, Lehot JJ, AdtM, Dupeyron JP, Mansfield M, Kirkham AJ. Efficacy and safety of remifentanil incoronary artery bypass graft surgery: arandomized, double-blind dosecomparison study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003 Feb;17(1):60–8.
 52. Warner DS, Hindman BJ, Todd MM, et al. Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anaesth Analg* 1996; 83: 348-353.
 53. Klimscha W, Ullrich R, Nasel C, Dietrich W, Illievich UM, Wildling E, Tschernko E, Weidekamm C, Adler L, Heikenwalder G, Horvath G, Sladen RN: High-dose remifentanil does not impair cerebrovascular carbondioxide reactivity in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2003; 99: 834-840.
 54. Haber GW, Litman RS: Generalized tonic-clonic activity after remifentanil administration .*Anesth Analg.* 2001; 93: 1532-1533.
 55. Thomson PD.,Melmon KL.,Richardson JA.,Cohn K.: Lidocaine pharmacokinetics inadvanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. *Ann. Intern Med.* 1973Apr;78(4):499-508.
-
56. Mikawa K, Nishina K, Takao Y, et al. Attenuation of cardiovascular responses to tracheal extubation: Comparison of verapamil, lidocaine and verapamillidocaine combination. *Anaesth. Analg.* 85: 1005-1010;1997.
 57. Hamaya Y, Dohi S. Differences in cardiovascular response to airway stimulation at different sites and blockade of the responses by lidocaine. *Anesthesiology* 93:95-103.2000.
 58. Morgan EG; Mikhail MS, Murray MJ, et af. In: Airway management. *Clinical Anesthesiology* 3^o edition. New York: The McGrawHill Companies; 2002.

59. Lev R; Rosen P. Prophylactic lidocaine use preintubation: a review. *J Emerg Med* 12: 499-506. 1994
60. Bidwai AV, Bidwai VA, Rogers CR, et al. Blood pressure and pulse rate responses to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine. *Anesthesiology*; 51: 171-173, 1979.
61. Yagiela JA., Madsen WC. Mechanism of enhancement of lidocaine toxicity by epinephrine. *J Dent. Res.* 61:275; 1982.
62. Anthony R., Murray R., and J. Yashu C. Seizures Due to Lidocaine Toxicity in a Child During Cardiac Catheterization. *Pediatr Cardiol* 14: 116-118, 1993.
63. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2 ed. İstanbul: Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. 2003.
64. Kayhan Z. Ağrı. In: Kayhan Z, ed. *Klinik Anestezi*. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004: 922-935.
65. Morgan G, MS M, MJ M, C L. Ağrı Tedavisi. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. *Klinik Anesteziyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 309-358.
66. Barash P, Cullen B, Stoelting R. *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams, 1992: 401-402.
67. Mehta MP, Choi WW, Gergis SD, et al. Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 1985; 62: 392-5.

68. Schwarz S, Ilias W, Lachner F, et al. Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology* 1985; 62: 388-91.
69. Donati F. The priming saga: where do we stand now [editorial]? *Can J Anesth* 1988; 35: 14.
70. Puhlinger FK, Scheller A, Kleinsasser A, et al. The effect of different priming doses on the pharmacodynamics of cisatracurium. *Anaesthetist* 2000; 49: 102-5.
71. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG. An alternate method for estimating the dose-response relationships of neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg* 2000; 90: 1191-7.

72. Kopman AF, Klewicka MM, Ghori K, et al. Dose-response and onset/offset characteristics of rapacuronium. *Anesthesiology* 2000; 93: 1017-21.
73. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG. Reexamined: the recommended endotracheal intubating dose for nondepolarizing neuromuscular blockers of rapid onset. *Anesth Analg* 2001;93: 954-9.
74. Morgan GE, Mikhail NS: Muscle Relaxants. *Clinical Anesthesiology*. Second Edition. Appleton&Lange. 1996; 149-164.
75. Mc Cullach MJ, Lees NW. Assessment and modification of pain on induction with Propofol. *Anaesthesia* 1985: 40: 1117-20.
76. Heier T, Caldwell JE. Rapid tracheal intubation with large-dose rocuronium; a probability based approach. *Anaesth Analg* 2000; 90: 175-9.
77. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, Bouks Z. Comparison of intubating conditions after administration of Org (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992; 69: 269-73.
78. 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: 377-9.
79. Ahmad N, Choy YC, Aris EA, Balan S. Preventing the with drawal response associated with rocuronium injection: A comparison of fentanyl with lidocaine. *Anaesth Analg* 2005; 100: 987-90.
80. Lockey D, Coleman P. Pain during injection of rocuronium bromide. *Anaesthesia* 1995; 50(5): 474.
81. Cheong KF, Wong WH. Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* 2000; 84(1): 106-7.
82. Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Süt N, Pamukçu Z. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol and fentanyl. *Anaesth Analg* 2002: 94: 1517-20.
83. Joshi GP, Written CW. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anaesth Analg*.1997; 84(1): 228.

84. Tan CH, Onsiang MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53(5): 468-476.
 85. Dalgleish DJ. Drugs which cause pain on intravenous injection. *Anaesthesia* 2000; 55(8): 828-9.
 86. Park SJ, Park HJ, Choi JY, Kang HS, Choi HS. The influence of age and gender on remifentanyl EC(50) for preventing rocuronium induced withdrawal movements. *Korean J Anesthesiol.* 2010 Mar; 58(3): 244-8.
 87. Steegers MA, Robertson EN. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anaesth Analg.* 1996; 83: 193-205.
 88. Sarı M, İyilikçi L, Bayındır S, Ellidokuz H, Günerli A. Comparison of the effectiveness of pretreatment by fentanyl and remifentanyl on rocuronium induced injection pain. *Saudi Med J.* 2008; 29: 374-8.
 89. Griffith KE, Joshi GP, Whitman PF, Garg SA. Priming with accelerates the onset of neuromuscular blockade. *J Clin Anaesth* 1997; 9: 204-207.
 90. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomized, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001; 56(9): 902-5.
-

