

**T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SÜKSİNİLKOLİN KULLANILAN HASTALARDA POSTOPERATİF  
KAS AĞRISINI ÖNLEMEDE İV PARASETAMOL, LORNOKSİKAM  
VE PİROKSİKAMIN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Melike YAŞAR  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. İsmail KATI**

**VAN - 2008**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkısı ve emeği olan, her zaman hoşgörü ile sorunlarımızı çözümlen, tezimin hazırlanmasında değerli katkılarıyla bana yol gösteren; değerli hocalarım Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Başkanı Doç. Dr. İsmail KATI' ya, Yrd. Doç. Dr. Murat TEKİN'e ve Yrd. Doç. Dr. Uğur GÖKTAŞ'a,

Eğitimim boyunca her türlü güçlük ve güzelliği birlikte yaşadığımız her zaman güzel günler olarak hatırlayacağım asistanlık hayatımda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım sırasında, ilgi ve yardımlarıyla bana destek olan tüm cerrahi asistan arkadaşlarıma ve hocalarıma ve tez istatistiklerimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Sıddık KESKİN'e,

Berber hizmet verdiğimiz anestezi teknisyeni, hemşire ve cerrahi teknisyenlerine, yoğun bakım hemşirelerine ve personeline,

Beni yetiştiren ve her zaman yanımda olan bana destek olan çok sevgili aileme ve eşim Dr. Hasan YAŞAR' a

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla.....

Dr. Melike YAŞAR

|   |    |
|---|----|
| 1.ÖZET.....                                   | 4  |
| 2.İNGİLİZCE ÖZET.....                         | 5  |
| 3.KISALTMALAR.....                            | 6  |
| 4.GİRİŞ VE AMAÇ.....                          | 7  |
| 5.GENEL BİLGİLER                              |    |
| 5.1. Nöromuskuler kavşak.....                 | 9  |
| 5.2.Süksinilkolin.....                        | 27 |
| 5.3. Ağrı.....                                | 34 |
| 5.4. Preemptif tedavi.....                    | 45 |
| 5.5. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar..... | 47 |
| 5.5.1. Parasetamol.....                       | 48 |
| 5.5.2.Lornoksikam.....                        | 50 |
| 5.5.3. Piroksikam.....                        | 54 |
| 6. GEREÇ VE YÖNTEM.....                       | 57 |
| 7. BULGULAR.....                              | 59 |
| 8. TARTIŞMA.....                              | 65 |
| 9. SONUÇ ve ÖNERİLER.....                     | 70 |
| 10.KAYNAKLAR.....                             | 71 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ.....                             | 78 |

## 1. ÖZET

Bu çalışmada, İV parasetamolun diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaç olan lornoksikam ve piroksikam'ın süksinilkoline bağlı kas ağrılarının azaltılmasındaki etkinliği ile kreatinin fosfokinaz enzimi ve kan elektrolit değişiklikleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

ASA I-II grubundan 18-55 yaş arası minor cerrahi geçirecek 60 hasta çalışmaya alındı. Olgular rastgele 3 gruba ayrıldı. Etki başlama süreleri dikkate alınarak ameliyat öncesi uygun zamanlarda I. gruba İV parasetamol, II. gruba İV lornoksikam, III. gruba sublingual piroksikam verildi. Tüm gruplarda, postoperatif dönemde analjezik kullanımına 24 saat uygun dozlarda devam edildi.

Çalışmaya alınan tüm olgulara aynı anestezi tekniği uygulandı. Olgulardan operasyon öncesi ve süksinilkolin yapıldıktan 5 dakika sonra kan alındı.

Postoperatif 6, 24, 48 ve 72. saatlerde hastalar kliniklerinde ziyaret edildi ve kas ağrıları sorgulanarak kaydedildi.

Gruplar fasikülasyon şiddeti açısından karşılaştırıldığında I. ve II. gruplar arasında anlamlılık saptanmazken, III. grupta; diğer gruplara göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu. Gruplar VAS değerleri açısından karşılaştırıldığında 6.saatte I. ve II. grup arasında fark yokken III. grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu Piroksikam grubundaki olgulara, diğer gruplardan anlamlı derecede fazla ek analjezik ajan verildi.

Süksinilkolin verilmeden önceki değerler ile verildikten sonraki değerler karşılaştırıldığında tüm gruplarda potasyum ve kreatinin fosfokinaz değerlerinde artış saptandı. Ancak bu artışlar diğer gruplara göre istatistiksel olarak parasetamol grubunda daha fazlaydı.

Süksinilkoline bağlı oluşan postoperatif kas ağrısını önlemede; parasetamol grubunda diğer gruplara göre potasyum ve kreatinin fosfokinaz değerlerinin daha yüksek bulunmasına rağmen, parasetamol ve lornoksikamın benzer analjezik etkinliğinin bulunduğunu, ek analjeziğe gerek kalmadığını ve bu iki ilacın da analjezik etkinliğinin piroksikama göre daha üstün olduğu kanısına vardık.

## 2. SUMMARY

The aim of this study was to compare the efficacy of intravenous paracetamol with another anti-inflammatory drugs, lornoxicam and piroxicam to reduce the muscle pain caused by succinylcholine and also to compare the effects on blood creatine phosphokinase and electrolyte levels.

Sixty ASA I-II patients, aged 18-55 years, undergoing minor surgery were taken in the study and randomly assigned into three groups. With respect to the onset times of drugs, intravenous paracetamol was given to group I, intravenous lornoxicam to group II and sublingual piroxicam to group III before the surgery. Analgesics were continued 24 hours in the postoperative period.

Anesthetic techniques were same in all groups. Blood samples were taken from patients before the surgery and five minutes after administration of succinylcholine.

The patients were revisited at 6. 24. 48. and 72. hours postoperatively and muscle pain was evaluated and recorded.

Fasciculation pain scores were similar in group I and II ( $p>0.05$ ). But fasciculation pain scores of group III were significantly higher compared to other groups ( $p<0.05$ ). VAS scores of group I and II were similar at 6. hours, but VAS scores of group III were significantly higher than group I and II. Additional analgesic requirements were also higher in group III ( $p<0.05$ ).

Plasma potassium and creatine phosphokinase levels were increased after administration of succinylcholine in all groups, but this changes were statistically higher in the paracetamol group.

Although plasma potassium and creatine phosphokinase levels were higher in paracetamol group after administration of succinylcholine, we found that paracetamol and lornoxicam have similar analgesic effects and no additional analgesic was required. We concluded that lornoxicam and paracetamol are superior to piroxicam for preventing postoperative muscle pain caused by succinylcholine.

### 3. KISALTMALAR

ASA: Amerikan Anesteziyoloji Derneği

VAS: Vizüel Analog Skala

K<sup>+</sup> : Potasyum

Ca<sup>+2</sup>: Kalsiyum

Na<sup>+</sup> : Sodyum

Mg<sup>+2</sup>: Magnezyum

CPK: Kreatin fosfokinaz enzimi

NM: Nöromuskuler

NMB: Nöromuskuler bloker

VP2: Depo vezikül havuzu

VP1: Rezerv vezikül havuzu

MSPP: Minyatür son plak potansiyeli

VAMP: Vezikülle ilişkili membran proteini

SNARE: Solubl N etilmaleilimid- sensitif yapışma protein reseptörleri

SNAP- 25: Sinaptozom ilişkili 25 kd' luk protein

ARIA: Asetilkolin reseptör indükleyen aktivitesi

ED<sub>95</sub>: NM cevapta ortalama % 95 supresyona neden olan doz

GİB: Göz içi basınç

İGB: İntragastrik basınç

NGF: Sinir gelişim faktörü (NGF)

NMDA: N-metil-D aspartik asit

PG: Prostaglandin

NO: Nitrozoksit

NSAİİ: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar

#### 4. GİRİŞ ve AMAÇ

Depolarizan bir kas gevşetici olan süksinilkolin, etkisinin çok kısa sürede başlaması ve tam bir gevşeme yapması nedeniyle, özellikle hızlı trakeal entübasyon gerektiren acil durumlarda seçilecek ilk ilaç olma özelliğini, yan etkilerinin sık olmasına karşın, halen devam ettirmektedir. Süksinilkolin uygulamasını takiben görülen kas ağrıları, postoperatif dönemde hastalarda görülen rahatsızlıkların en yaygın sebeplerinden birisidir (1). Ağrı, genellikle operasyondan sonraki birinci ve ikinci gün daha belirgindir. Boyun, omuzlar, pektoral ve subkostal bölgeler daha fazla tutulur. Etkilenmiş kaslar kullanılmadığı zaman ağrı duyulmaz. Yaş, cinsiyet ve fiziksel durumun ağrıların şiddetini etkilediği gösterilmiştir (2). Kadınlar erkeklere göre daha hassastır. Özellikle kas yapısı iyi gelişmemiş olanlarda postoperatif kas ağrısı sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ağrı, yaşlılarda ve çocuklarda daha az görülür. Postoperatif dönemde görülen kas ağrısı, plörezi, menenjit veya poliomyelit ile karıştırılabilir (3). Süksinilkolin verilmesinden sonra görülen kas ağrısının etyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Kas liflerinin asenkronize kontraksiyonunun kas ağrısının ortaya çıkmasında rolü olduğu düşünülmüştür. Ağrı, spor yapmayan kişilerde, geçici fiziksel egzersiz sonrasında görülen kas hassasiyetine benzer (4).

Yapılan birçok çalışmada süksinilkolin verilmesinden sonraki 1-7 dk içinde plazma potasyumunda belirgin bir yükselme (0.25-0.8 mEq/L ) saptanmıştır. Travma ve ciddi yanıklardan sonra süksinilkoline bağlı plazma potasyumundaki artış yaşamı tehdit edecek düzeye ulaşabilir (5).

Kreatinin fosfokinaz (CPK) kas hücrelerinde spesifik olarak yerleşmiş bir enzimdir. Serumdaki seviyenin yükselmesi kas hasarının göstergesi olarak kabul edilebilir. Enzim aktivitesindeki artış fasikülasyonların derecesi ile korelasyon gösterir (6). Miller ve arkadaşları tek doz süksinilkolin verilmesinden sonra, plazma potasyumu ve CPK düzeyindeki yükselmeyi göstermiştir (7). Collier, süksinilkoline bağlı kas ağrısında esas olayın ince kas liflerinde yırtılma olabileceğini bildirmiştir. Ayrıca Collier süksinilkolin verildikten bir dakika sonra serum kalsiyumunda düşme olduğu saptamış ve bunun kalsiyumun kas hücresi içine girişine bağlı olabileceğini ve kas hücresi içine giren kalsiyumun da şiddetli kontraksiyon ve kas hasarına neden olabileceğini rapor etmişti (8). Jackson ve Jones, invitro olarak izole

edilmiş kas preparatının elektrikle uyarılmasına bağlı olarak kalsiyumun hücre içine girdiği tesbit etmişlerdir. Hücre içine giren  $Ca^{+2}$  calmoduline bağlanarak fosfolipaz  $A_2$ yi aktive eder. Sonuçta araşidonik asit üzerinden prostaglandin sentezi artar. Prostaglandin sentezi ve salınımı da ağrıya sebep olur. Prostaglandin sentezinin önlenmesi süksinilkoline bağlı ağrıları azaltabilir. Naguib ve ark. İV verilen Lizin Asetil Salisilat'ın süksinilkoline bağlı ağrıları, nondepolarizan nöromuskuler blokerler kadar önlediği saptamıştır (9).

Bu çalışmada, İV parasetamol, lornoksikam ve piroksikamın süksinilkoline bağlı kas ağrılarının azaltılmasındaki etkinliği ile kreatin fosfokinaz enzimi ve kan elektrolit değişikleri üzerine olan etkilerinin karşılaştırması amaçlandı.

Süksinilkoline bağlı kas ağrılarını azaltmak için kullanılan çeşitli ilaçlar bulunmasına karşın İV parasetamolun etkisini araştıran çalışmalar bulunmamaktadır.



## **5. GENEL BİLGİLER**

### **5.1 Nöromuskuler Fizyoloji Ve Farmakoloji**

#### **5.1.1. Nöromuskuler İletim**

Nöromuskuler iletim oldukça basit ve belirgin bir mekanizmayla gerçekleşir. Sinir asetilkolin sentezler ve bunu vezikül denen küçük ve düzgün ebatlı paketler içinde depolar. Sinirin uyarılması veziküllerin sinir yüzeyine migrasyonuna, rüptürüne ve asetilkolinin siniri kastan ayıran yarık içine boşaltılmasına neden olur. Kas son plağında bulunan asetilkolin reseptörleri bu durumda kası depolarize etmek için sodyum iyonlarının kas içine girmesi için sodyum kanallarını açarak cevap verirler. Oluşturulan son plak potansiyeli, kas membranı boyunca bulunan sodyum kanallarının açılmasıyla kas kontraksiyonunu başlatır. Hemen sonra, asetilkolin reseptörden ayrılır ve yarıkta bulunan asetilkolinesteraz tarafından parçalanır. Depolarizan kas gevşeticiler ve karbakol (asetilkolinesteraz tarafından parçalanmayan bir sentetik asetilkolin analogu) gibi ilaçlar asetilkolinin etkilerini taklit etmek ve son plakta depolarizasyon oluşturmak için bu reseptörler üzerine etkiyebilirler.

Bu ilaçlara reseptörü az veya çok miktarda stimüle ettiklerinden reseptör agonisti denmektedir. Nondepolarizan gevşeticiler de reseptörlere etkiler, ancak bunlar asetilkolinin reseptöre bağlanmasını ve agonistler tarafından reseptörlerin depolarize edilmesini önlerler. Nondepolarizanlar agonistlerin etkisini önlediklerinden, bunlara asetilkolin reseptör antagonistleri adı verilmektedir. Geri döndürücü ajanlar veya nöromuskuler paraliz antagonistleri olarak adlandırılan diğer bileşikler (örneğin neostigmin) asetilkolinesteraz enzimini inhibe eder ve böylece asetilkolinin hidrolize edilmesini önlerler. Parçalanmamış asetilkolinin artan birikimi nondepolarizan gevşeticilerle etkili biçimde yarışabilir, bunları reseptörden ayırır ve nondepolarizanların etkilerini antagonize ederler (10).

## **Morfoloji**

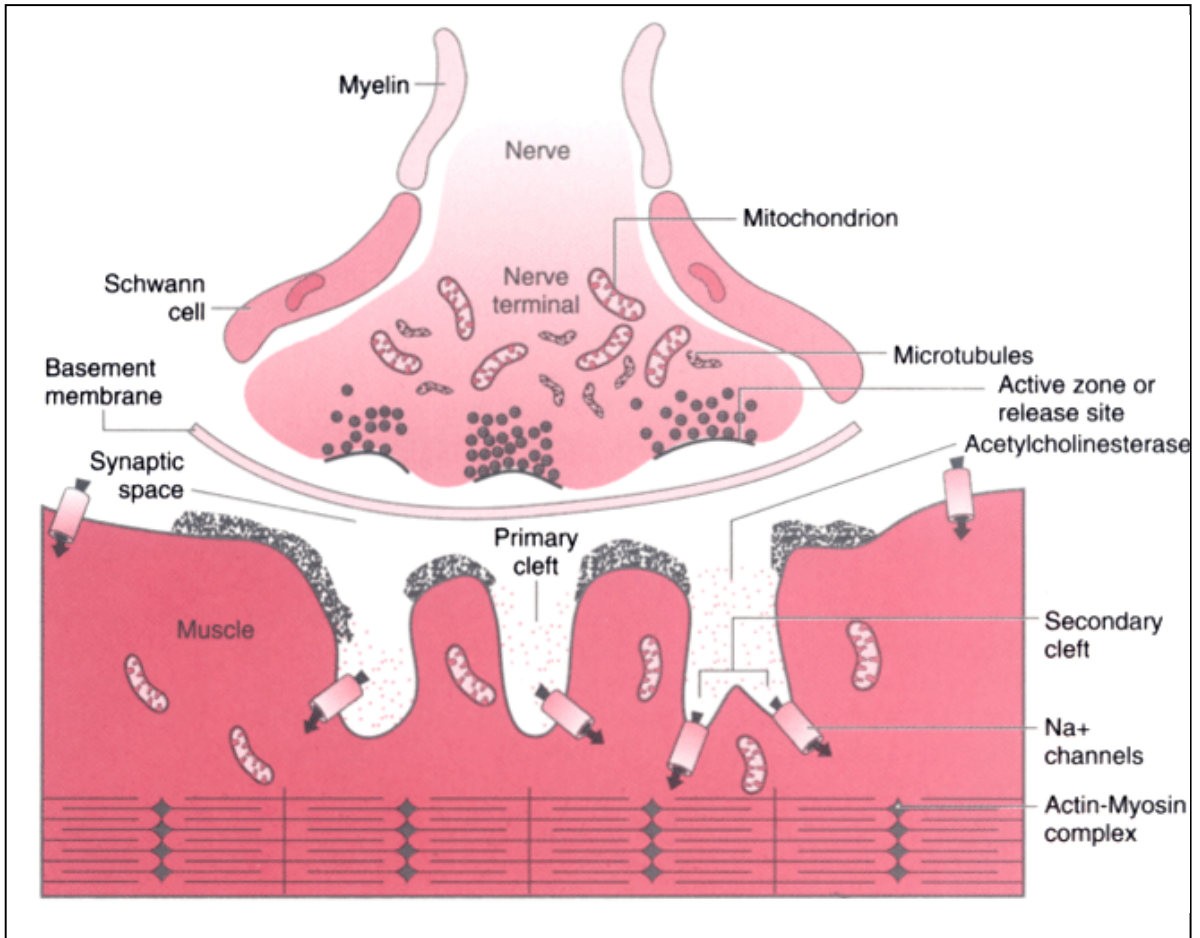
Nöromusküler (NM) kavşak sinir ve kas ucunda kimyasal mesajları almak ve iletmek için özelleşmiştir. Her motor nöron uzun, myelinize bir akson şeklinde spinal kordun ventral boynuzundan NM kavşağa kadar bölünmeden uzanır. Kasa yaklaşırken, dalları birçok kas hücrelerine tekrar temas eder ve böylece bunları motor ünit olacak şekilde fonksiyonel bir grup olarak toplar. Terminal kas lifine ulaştığında, kas yüzeyine karşı terminal dal demetleri oluşturmak için myelinini kaybederek Schwann hücreleri tarafından sarılır (11).

Bu düzenleme kas membranının sinaptik alanı üzerindeki yapıya uyum gösterir (Şekil1). Sinir, kas yüzeyinden 20 nm ebatındaki kavşak yarığı ile ayrılır. Sinir ve kas, sinir ve son plak arasındaki yarığa yayılan ve bazal lamina adı verilen protein filamentleri ile sıkı bir şekilde bir arada tutulur. Kas yüzeyi, kas membranındaki katmanlar arasında primer ve sekonder yarıklar olarak da adlandırılan kavşak yarığının derin invajinasyonları sayesinde kırıksık bir görünümündedir ve son plak yüzey alanı oldukça geniştir. Katmanların derinliği kas tipi ve özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. İnsan NM kavşağı kas ebatına göre farelerden daha küçüktür, fakat kas lifleri üzerinde yer alan kavşaklar ise çok daha fazla geniştir. İnsan kavşaklarının daha uzun kavşak katları ve derin olukları vardır. Bu katmanların fonksiyonel özellikleri halen bilinmemektedir. Katmanların üzeri yoğun biçimde asetilkolin reseptörleriyle kaplıdır ve her kavşakta yaklaşık 5 milyon adet bulunur. Bu reseptörler katmanlar arasında dağınmıştır ve bu derin alanlar sodyum kanalları içerirler.

Sinirin trofik fonksiyonu yeterli NM fonksiyonun gelişmesi ve devamı için hayati öneme sahiptir. Doğumdan önce, her kas hücrelerinin çeşitli sinirlerle ilişkisi ve çeşitli NM kavşağı vardır (12). Doğumda biri hariç tüm sinirler retrakte olur ve tek bir son plak kalır. Hatta orijinal sinir ölse bile, onun yerine geçen de kasın tamamen aynı bölgesini inerve eder. Hızlı çalışan kasların sinir uçları daha büyüktür ve yavaş çalışan kaslara göre daha komplike bir yapıya sahiptir. Bunun nedeni açıklık kazanmamıştır. Kas yüzeyindeki sinir uçlarındaki bu farklılıklar yavaş ve hızlı çalışan kasların kas gevşeticilerine olan cevabındaki farklılıklarda bir rol oynayabilir.

Tek bir üniteye tüm kas hücreleri tek bir nöronla uyarıldığından, sinirin elektriksel veya ön boynuz kaynaklı aksiyon potansiyeli veya depolarizan bir gevşetici tarafından uyarılması motor üniteye tüm hücrelerin senkronize biçimde kasılmalarına neden olur. Bir

motor ünitedeki hücrelerin senkronize kontraksiyonu fasikülasyondur ve sıklıkla cilt boyunca gözlenebilecek büyüklüktedir. Her ne kadar yetişkin insan hücrelerinin hücre başına tek bir NM kavşağı varsa da, istisnalara sahip hücrelerden birisi ekstraoküler kaslardır. Ekstraoküler kaslar tonik kaslardır ve diğer memeli çizgili kaslarından farklı olarak her kas hücresinin yüzeyi boyunca NM kavşak dizileriyle beraber birden fazla inervasyona sahiptir. Bu kaslar diğer çizgili kasların hızlı şekilde kasılmalarının ve gevşemelerinin aksine, yavaşca kasılır ve gevşerler; kararlı bir kontraksiyon gösterebilir veya aldığı uyarıyla orantılı bir kuvvetle kontrakte olabilirler (13).



Şekil 1: Nöromusküler kavşak (10).

Fizyolojik olarak, bu özelleşme ağı kararlı bir pozisyonda tutar. Bu kaslar bir anestezi için önemlidir, çünkü depolarizan ajanlar bu kasları diğerlerinden farklı bir biçimde etkilerler. Hızlı bir kontraksiyonu paralizin takip etmesinin aksine, ilaç uzun süreli bir kontraksiyon cevabı oluşturarak gözü orbita karşısına çeker ve intraoküler sıvı basıncında artışa katkıda bulunur (1).

Kavşak çevresi (prejunctional) bölgesi kavşak alanının hemen ötesindedir ve NM fonksiyon için kritik bir öneme sahiptir. Burada düşük dansitede asetilkolin reseptörleri ve yüksek dansitede sodyum kanalları bulunur (Şekil 1). Bu durum, bu alanın asetilkolin reseptörleri tarafından oluşturulan depolarizasyona cevabı artırır ve bu cevabı kas kontraksiyonunu başlatmak için kas boyunca hareket eden depolarizasyon dalgasının içine iletir. Buradaki sodyum kanallarının dansitesi kas membranının daha distal parçalarındakinden daha zengindir. Bu alan, sinir ucundan serbestleştirilen transmitterden etkilenecek kadar sinir ucuna yakındır. Dahası, reseptörlerin spesifik varyantları ve sodyum kanalları yaşamın farklı evrelerinde ve sinir aktivitesindeki anormal düşümlere cevap olarak bu alanda ortaya çıkabilir. Asetilkolin reseptörleri veya sodyum kanallarında konjenital anormalliklerin olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklerin farklı patolojik durum ve yaşlardaki hastalarda gözlenen kas gevşeticilere cevap farklılıklarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Böyle kalitatif değişiklikler kas fonksiyonunun değişmesinde rol oynayabilir.

## **5.1.2. NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK**

### **Motor Sinir Uçlarında Nörotransmitter Oluşumu**

Motor sinirin aksonu spinal korddan kaslara elektriksel sinyaller taşır ve elektriksel sinyali kimyasal bir ileti olarak iletmek için gerekli tüm biyokimyasal donanıma sahiptir. Asetilkolini sentezlemek, depolamak ve serbestleştirmek için sinir ucunun ihtiyaç duyduğu tüm iyon kanalları, enzimleri, makromoleküller ve membran bileşikleri hücre içerisinde yapılır ve sinir ucuna aksonal transportla iletilir (Şekil 2). Kolin ve asetat molekülleri sinir ucundaki çevreden elde edilir, ilk önce ekstraselüler sıvıdan sitoplazmaya özel bir sistemle iletilir ve daha sonra ise mitokondriden asetilkoenzim A getirilir. Kolin asetiltransferaz enzimi kolin ve

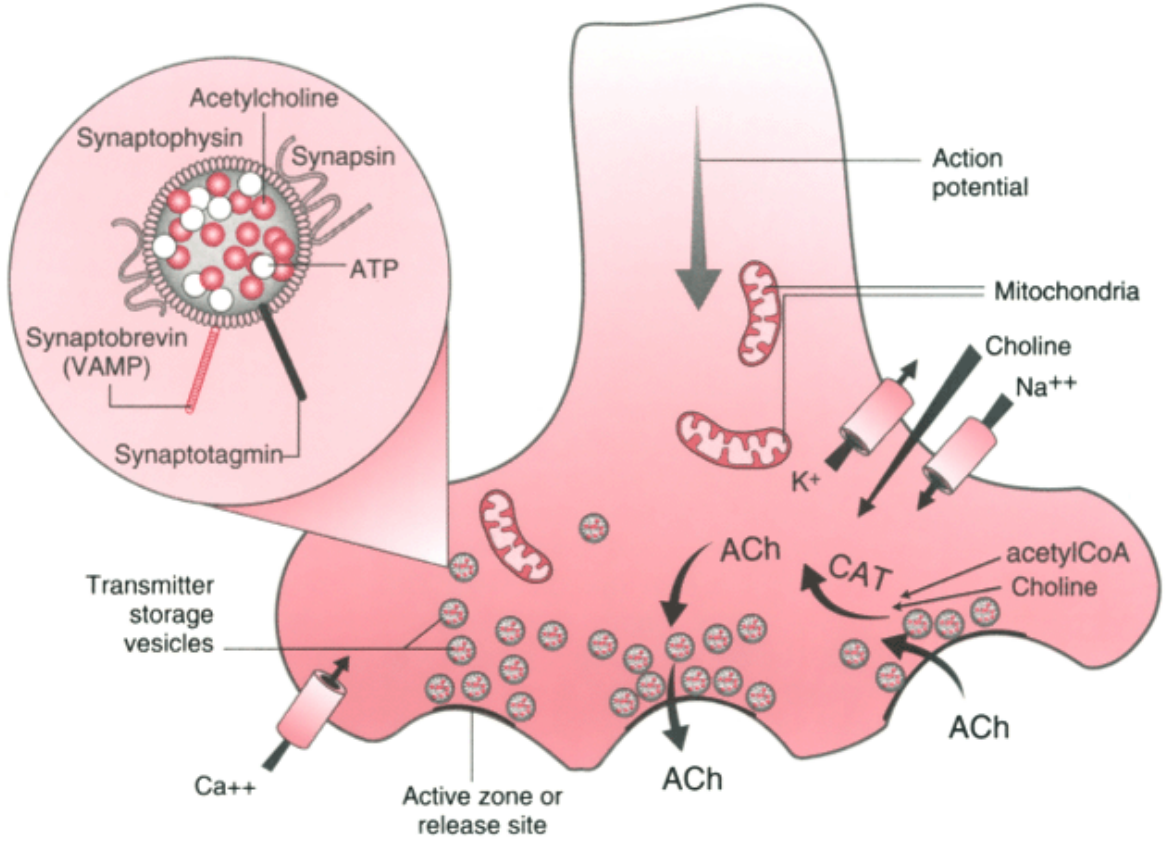
asetatı asetilkolin haline getirmeye yardımcı olur ve asetilkolin veziküllere transfer edilene kadar stoplazmada depolanır (14).

### **Sinir Aksiyon Potansiyeli**

Sinir aksiyon potansiyeli sırasında dışarıda bulunan sodyum membranı geçer ve sonuçta oluşan depolarizan voltaj kalsiyum kanallarını açar ki bu, kalsiyum iyonlarının sinir içine girmesi ve asetilkolinin serbestleşmesiyle sonuçlanır. Sinir aksiyon potansiyeli asetilkolin transmitterini serbestleştiren normal bir aktivatördür. Uyarılmış sinir tarafından salınan kuantal sayısı ekstraselüler sıvı içerisindeki iyonize kalsiyum konsantrasyonundan büyük oranda etkilenir. Kalsiyum yoksa sinir uyarısıyla bile sinirin depolarize edilmesi transmitter salınmasını sağlamayacaktır. Ekstraselüler kalsiyum miktarının ikiye katlanması son plak potansiyelinin kuantal içeriğinde 16 kat artışa yol açar.

Hücre içindeki potasyumun dışarı çıkması sonucu membran potansiyeli normale dönene kadar kalsiyum akımı devam eder. Sinir terminalinde kalsiyum kanallarıyla beraber olan kanallar potasyum kanallarıdır ve bunlar voltaj kapılı ve kalsiyumla aktive olan kanallardır. Sinir içine kalsiyum girişi ve böylece depolarizasyonu sınırlandırılır. Kalsiyum akışı sinir dışına potasyum akışını yavaşlatan veya önleyen potasyum kanal blokörleri ile uzatılabilmektedir. Bu yolla oluşturulan kuantal içerikteki artış aşırı miktarlara ulaşabilir. Sinir ucunda kalsiyum artışının etkisi klinik olarak gözlenmiş ve buna post tetanik potansiyalizasyon denmiştir. Bu durum, nondepolarizan bir relaksan ile paralize edilen bir hastanın sinirinin yüksek, tetanik frekanslarla uyarılmasıyla oluşur. Her uyarıyla kalsiyum hücre içine girer ve sinir uyarıldıkça içeri alındığı kadar hızlı dışarı atılamayacağından, tetanik periyot boyunca birikir. Tetaniden sonra bir süre için sinir ucu normal miktarda kalsiyumdan fazlasını içerdiğinden, bu süre boyunca sinire uygulanan bir uyarı normalden fazla miktarda asetilkolinin serbestleşmesine neden olur. Anormal fazla miktarda asetilkolin relaksanı antagonize eder ve twitch uyarısının ebatında karakteristik bir artışa neden olur.

Kalsiyum sinire kalsiyum kanalları adı verilen özelleşmiş proteinlerin arasından geçerek girer. Muhtemelen transmitterin salınımından sorumlu olan P kanalları sadece sinir terminallerinde bulunurlar. Bunlar, motor sinir uçlarında aktif zonların hemen bitişiğindedir (Şekil- 2).



Şekil- 2: Kimyasal sinaps ve motor sinir ucunun transmitter sentezi ile ilişkili bazı araçlarını içeren çalışma (10).

Bunlar voltaj bağımlıdır ve sinir aksiyon potansiyelinin etkisiyle membran voltajındaki değişikliklerle açılır ve kapanırlar. Sinir ucuna kalsiyum girişindeki değişiklikler transmitterin serbestleşmesini değiştirirler.

### Sinaptik Veziküller ve Geri Dönüşüm

Asetilkolini serbestleştiren iki vezikül havuzu bulunduğu düşünülmektedir, hazır serbestleşebilir depo ve rezerv deposu. Bunlara sırasıyla VP2 (Depo vezikül havuzu) ve VP1 (rezerv vezikül havuzu) adı verilmektedir. VP2'deki veziküller biraz daha küçüktür ve sinir membranına çok yakın bir alanda, muhtemelen aktif zonlara bağlandıkları yerde sınırlı kalırlar. Bu veziküller düzenli olan transmitterlerdir. Salınım sinirdeki aktif alan bölgesinde dizili P kanalları içerisinde kalsiyum iyonu girdiğinde gerçekleşir. Bu kalsiyum sadece küçük

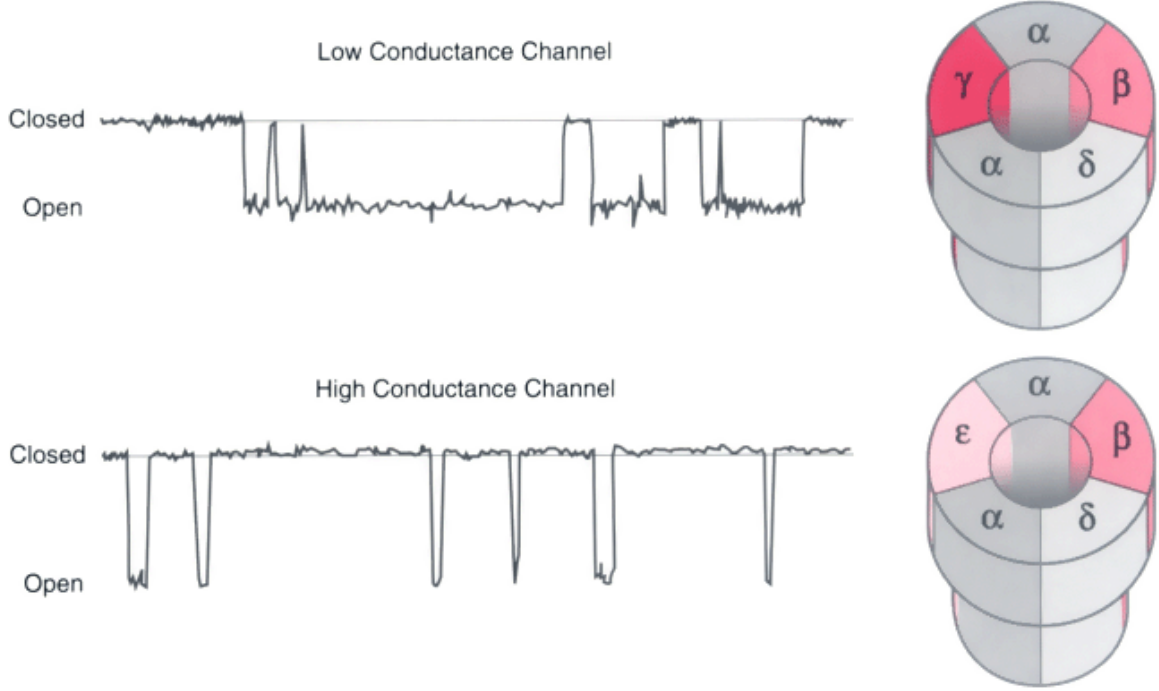
bir alanı geçerek, bir vezikülle karşılaşır ve vezikül duvarında docking (yapışma, yanaşma) adı verilen işlemde yer alan proteinleri aktive eder. Aktive edilen protein vezikülünün kavşak aralığına asetilkolinin salgılayabileceği bir delik oluşturmak için sinir membranıyla reaksiyona girdiği düşünülmektedir.

Sinir ucundaki çoğu vezikül daha geniş rezerv vezikülleridir (VPI). Bunlar aktin, sinapsin (aktin bağlayıcı bir protein) ve spektrin gibi birçok protein aracılığıyla hücre iskeletine sıkıca bağlanırlar. Hücre iskeletindeki yerlerinden yıkılan veziküllerin yerini almak veya sinirin daha sıkı çalışması için bir uyarı geldiğinde iletimde yer almak için hazır salınabilen depolara hareket edebilirler. Böyle durumlarda, kalsiyum sinir içinde daha derinlere penetre olabilir veya vezikülleri hücre iskeletine bağlayan sinapsin bağlarının kırılmasına neden olan kalsiyum bağımlı enzimleri aktive etmek için L kanallarının içinden geçerler ve böylece veziküllerin serbestleşme bölgelerine hareket etmelerine izin verirler. Tekrar eden uyarılar sinir uçlarının mobilizasyon adı verilen transmitterlerle yüklü veziküllerin depolarını yenilemesine gereksinim gösterirler. Bu durum sıklıkla sinir ucunun transmitter serbestleştirme kapasitesini sürdürmesinde yer alan tüm basamaklar için kullanılmaktadır. Bu basamaklar kolinin ayrılması ve asetatin sentezi ve serbestleşme bölgesine dolu veziküllerin hareketini içermektedir. Kolinin geri alımı ve asetilkolini sentezleyen kolin asetiltransferaz enzimin aktivitesi muhtemel hız sınırlayıcı basamaklardır.

### **Asetilkolinesteraz**

Sinirden serbestleşen asetilkolin sinaptik aralığı geçer ve kas kontraksiyonunu başlatmak için son plaktaki özelleşmiş reseptör proteinleriyle reaksiyona girer. Bir reseptörle hemen reaksiyona girmeyen ve reseptöre bağlanma gerçekleştikten sonra salınanlar sinaptik aralıktaki asetilkolinesteraz tarafından yıkılırlar. Kavşaktaki asetilkolinesteraz kaslarda, son plak altında yapılan asimetrik veya A12 form proteindir. Asetilkolinesteraz bir tip B karboksilesteraz enzimidir. Kavşak dışı alanda daha az konsantrasyonda bulunurlar. Enzim kaslardan salınır, ancak taban membranına sıkıca yapışmış ince kollajen sapslarıyla kasa bağlı halde kalır (14). Çoğu asetilkolin molekülü sinir tarafından kavşak sonrası reseptörlere ulaşmak üzere serbestleşirken, değişken biçimde asetilkolinesterazla karşılaşır ve yıkıma uğrarlar. Normal şartlar altında, bir molekül asetilkolin hidrolize edilmeden önce sadece bir

reseptörle reaksiyona girer. Asetilkolin potent bir mesajcıdır, fakat etkisi çok kısa sürelidir, çünkü salındıktan sonra bir milisaniyeden kısa bir sürede parçalanır.



Şekil- 3: Asetil kolin reseptörlerinin taslağı ve reseptör kanal açıklıklarının hücre parçalı görünüşleri (10).

### Kavşak Sonrası Reseptörler

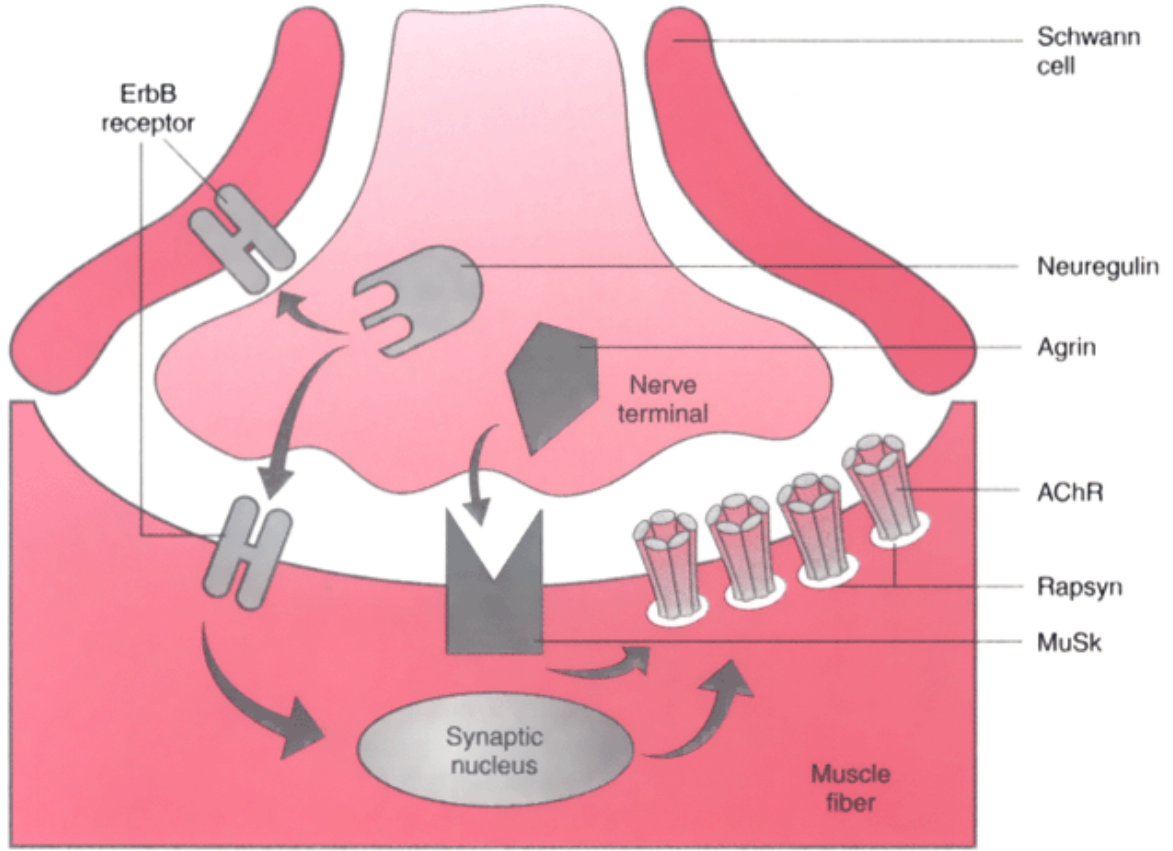
Kavşak sonrası reseptörlerinin iki izoformu olduğu bilinmektedir, bunlar kavşak veya matür ve kavşak dışı veya immatür reseptörlerdir. Reseptör alt tipleri arasındaki farklılıklar nöromuskuler iletimde reseptörlerin rolüne dair genel bir tartışma içinde ihmal edilebilir. Asetilkolin reseptörleri kas hücrelerinde sentezlenir ve rapsin olarak bilinen özel 43-kd'luk protein ile son plak membranına sıkıca tutunur. Bu stoplazmik protein asetilkolin reseptörüyle birebir oranda ilişkilidir. Beş alt üiteden oluşan bu sitoplazmik protein iyon kanalı için merkezde büyük bir delik etrafına dizilmiş silindirik bir reseptör içinde küçük delikçikler halinde düzenlenmiştir. Reseptör proteinin moleküler ağırlığı yaklaşık 250.000 daltondur.



Her reseptörün 5 alt ünitesi vardır ve bunlar  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  ve epsilon veya  $\gamma$ 'dır ve alfanın iki, diğerlerinin ise 1 alt ünitesi mevcuttur. Her alt ünite yaklaşık 400-500 aminoasitten oluşmaktadır. Reseptör protein kompleksi membran içinden geçer ve membranın ekstraselüler yüzeyinin ilerisine, sitoplazmanın içine uzanır. Asetilkolinin bağlanma bölgesi alfa alt ünitesidir ve bu yerler aynı zamanda reseptör antagonisiti ve agonisti arasındaki yarışma bölgesidir. Agonist ve antagonistler bağlanma bölgesine ilerlerler ve bağlanma bölgesini biri işgal eder. Bu bölge alfa alt ünitesinin 192-193. aminoasit pozisyonundaki sistein rezidülerinin yakınındadır. Reseptörleri saptamak için radyoaktif olarak işaretlenmiş kobra bungarotoksini kullanılır ve bu, alfa alt ünitesinin 189-199 heptapeptid bölgesine bağlanmaktadır.

### **Postsinaptik Reseptörlerin Sentez ve Stabilizasyonu**

Kas dokusu mezodermden köken alır ve başlangıçta miyoblast olarak gözükür. Miyoblastlar miyotüpleri oluşturmak için birleşir ve bu nedenle birden fazla nükleusları vardır. Miyotüpler olgunlaşırken, kasın aktin ve miyozin içeren kontraktıl elemanı olan sarkomer gelişir. Beta integrin proteinin miyoblast füzyonu ve sarkomer birleşmesi için önemli olduğu düşünülmektedir. Bundan kısa süre sonra, motor sinir aksonu gelişen kas dokusu içinde büyür ve bu aksonlar miyotüplerin matürasyonu için anahtar eleman olan agrin gibi sinir kaynaklı sinyalleri götürürler. Agrin özel olarak kas içinde üretilen bir tirozin kinaz olan kas spesifik kinazı (MuKs) aktive ederek postsinaptik farklılaşmayı uyarır. Agrin kaynaklı sinyalle, kas membranı boyunca dağınık halde bulunan asetilkolin reseptörleri sinirin hemen komşuluğundaki bir alanda kümelenirler. Diğer büyüme faktörleriyle beraber agrine nöregülinler adı verilir ve bunlar kavşakta asetilkolin reseptörlerinin matürasyonu ve stabilizasyonu için gerekli olan MuSSK, rapsin ve ERBB proteinlerini içeren diğer kritik kas kaynaklı proteinlerin kümeleşmesini indüklerler (Şekil- 4). Doğumun hemen öncesinde ve sonrasında, immatür gama alt ünitesi içeren asetilkolin reseptörleri matür, epsilon alt ünite içeren reseptörlere dönüşürler. Bu değişimin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, ARIA (asetilkolin reseptör indükleyen aktivitesi) adı verilen ve ERBB reseptörlerinden birine bağlanan bir nöregülin'in (büyüme faktörü) bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir.



Şekil- 4: Nöromuskuler kavşak matürasyonu sırasında agrin ve ARIA/nöregülin bağımlı olayların diagramı (10)

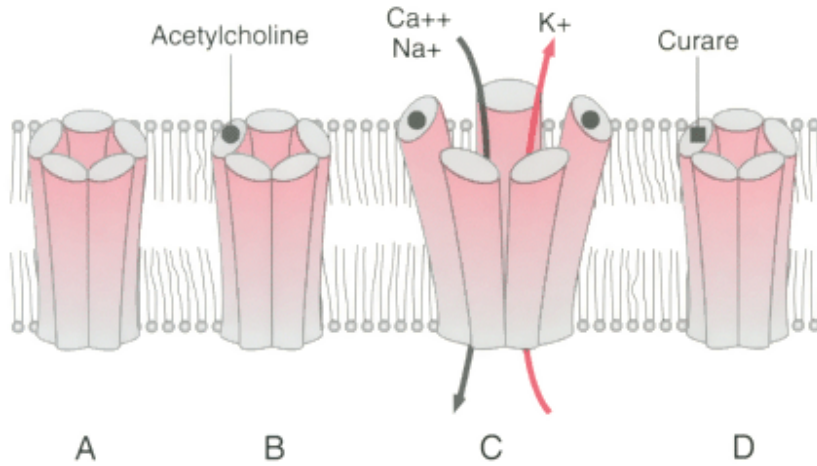
ARIA: Asetilkolin reseptör indükleyen aktivitesi

### 5.1.3. KAVŞAK SONRASI RESEPTÖRLERE İLAÇLARIN ETKİLERİ

#### Nondepolarizan Kas Gevşeticilerin Klasik Etkileri

Aksiyon potansiyeli asetilkolini serbestleştirdiğinde ve reseptöre bağlandığında sinir iletimi meydana gelir. Tüm nondepolarizan kas gevşeticiler sinir iletimini asetilkolinin reseptörüne bağlanmasını yarışmalı biçimde engelleyerek bloke eder veya azaltır. Sonuçta ortaya çıkan durum (örneğin blok veya iletim) kimyasalların göreceli konsantrasyonlarına ve reseptörlere affinitelerine bağlıdır. Şekil-5’de asetilkolin ve tübökürara maruz kalan bir sistem

gösterilmektedir. Bu reseptör iki asetilkolin molekülüne bağlanır ve kanalını açar ve böylece membran segmentlerini depolarize etmek için akım geçer. Bir diğeri bir tubokürarin molekülüne bağlanır, kanal açılmaz ve akım geçmez. Bu durum diğeri tarafa bir asetilkolin molekülü bağlansa bile değişmez. Üçüncü reseptörün bir alfa alt ünitesinde bir asetilkolin varken, diğeri bulunmamaktadır. Moleküle ne bağlandığına göre cevap gerçekleşir. Asetilkolin bağlanırsa kanal açılır ve membran depolarize olur. Eğer tubokürarin bağlanırsa kanal kapalı kalmaya devam eder ve membran depolarize edilemez. Diğer zamanlarda, bir veya iki tubokürarin molekülü reseptöre yapışır ve bu durumda reseptör agonistin bağlanması için müsait olamaz ve akım gerçekleşmez. Orta miktarda tubokürarin konsantrasyonlarında son plak içerisinden geçen akım miktarı normale göre azalır ve bu da daha küçük son plak potansiyeli ile sonuçlanır. Eğer bu durum yeteri kadar sürerse, iletim bloğu veya NM paralizi gerçekleşir.



Şekil- 5: Asetilkolin veya kürarın son plak reseptörleri üzerine etkileri (10).

Normalde, asetilkolinesteraz enzimi asetilkolini yıkar ve reseptöre bağlanma yarışından asetilkolini koparır, böylece tubokürarinin iletimi inhibe etme şansı daha fazla olacaktır. Ancak neostigmin gibi bir asetilkolinesteraz inhibitörü eklenirse, kolinesteraz asetilkolini yıkamaz. Agonistin sinaptik aralıktaki konsantrasyonu yüksek olarak kalır ve bu yüksek konsantrasyon asetilkolin ve tubokürarin arasındaki yarışmayı asetilkolin lehine çevirerek çevrede halen tubokürarin bulunmasına rağmen iki asetilkolin molekülünün bir reseptöre bağlanma şansını artırır. Kolinesteraz inhibitörleri bu mekanizmayla nondepolarizan kas gevşeticiler tarafından oluşturulan NM paralizi ortadan kaldırır. Tek bir molekül

antagonist bu reseptörün depolarizasyonunun önlenmesi için yeterlidir. Bu, yarışmayı antagonist lehine çevirir. Matematiksel olarak, tuboküarinin konsantrasyonu iki katına çıkarsa, asetilkolinin halen yarışmada kalabilmesi için asetilkolin konsantrasyonunun dört katına çıkması gerekir. Yüksek konsantrasyonlarda antagonist tarafından oluşturulan paralizinin geriye döndürülmesi düşük konsantrasyonlarda oluşturulana nazaran daha zordur. Yüksek dozlarda nondepolarizan kas gevşeticilerden sonra, kavşak bölgesinde kas gevşeticinin konsantrasyonu ilacın geri dağılım veya eliminasyonu ile düşük miktarlara inene kadar, kas gevşetici ilaçların etkisini geriye çeviren ilaçlar yetersiz kalabilirler.

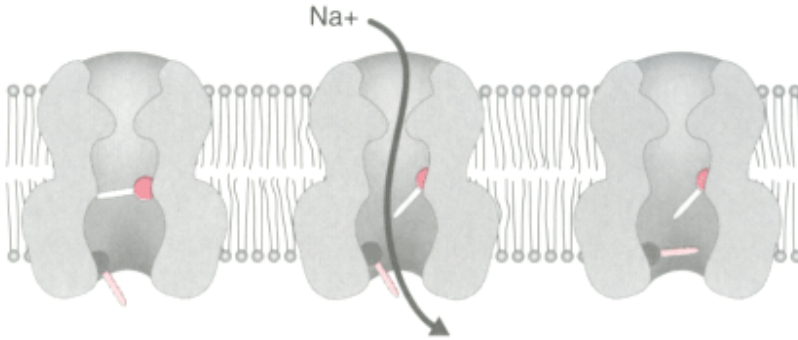
### **Depolarizan Kas Gevşeticilerin Etkileri**

Depolarizan kas gevşeticiler, en azından başlangıçta asetilkolinin etkilerini taklit ederler ve böylece ilk uyarıdan sonra sinir iletimini bloke etme durumlarına rağmen agonist olarak tanımlanabilirler. Yapısal olarak süksinilkolin iki asetilkolinin birbirlerine bağlanmasından oluşur. Süksinilkolin veya deksametonyum reseptöre bağlanabilir, kanalı açabilir, akımın geçmesine izin verebilir ve son plağı depolarize edebilir. Bu agonistler asetilkoline benzer biçimde çok kısa süre bağlı kalır, her biri çok kısa süreli olarak kanalı açar. (1 milisaniye veya daha kısa) Asetilkoline cevap milisaniyeler içerisinde sonlanır, çünkü asetilkolin asetilkolinesteraz tarafından hızla parçalanır. Son plak bir başka uyarı gelene kadar istirahat durumuna döner. Depolarizan kas gevşeticiler karakteristik olarak kas üzerinde bifazik etkilere sahiptirler, başlangıçtaki kasılmayı dakikalar veya saatler süren bir gevşeme takip eder. Depolarizan kas gevşeticiler asetilkolinesterazlardan etkilenmediğinden, plazmadan elimine edilene kadar sinaptik aralıktan elimine edilmezler. İlacın vücuttan temizlenmesi ilacın etki süresini belirleyen en önemli ögedir. Kas gevşeticinin vücuttan tamamen temizlenmesi plazma kolinesterazı normal olsa bile asetilkoline göre çok yavaştır. Kas gevşeticiler sinaptik aralıktan hızla temizlenmediklerinden, reseptörlerle tekrar reaksiyona girerler ve böylece tekrarlayan biçimde son plağı depolarize eder ve kanalları açarlar.

Son plak sürekli olarak depolarize edildiğinden, kas kontraksiyonunda depolarizan kas gevşeticilerle iletimin bloke edilmesine geçiş hızlı gerçekleşir. Bu durumun gerçekleşmesine yol açan bir durum da, kas membranının üzerinde son plağın kenarında farklı bir iyon kanalı olan sodyum kanalının kimyasal cevap vermezken transmembran voltaj değişikliklerine maruz

kaldığında açılmasıdır. Sodyum kanalı, içinden sodyum iyonlarının geçebileceği silindirik bir transmembran proteinidir. Yapısındaki iki parça, sodyum iyonlarının geçişini sağlayan veya engelleyen kapılar olarak etki gösterir. Sodyum kanaldan geçerken her iki kapı da açık olmalıdır, herhangi birinin kapanması akımı kesintiye uğratar. Bu kapılar aralıklı olarak etkilendiklerinden, sodyum kanalının üç fonksiyonel yapı durumu vardır ve bir durumdan diğerine hızla geçebilir (Şekil- 6).

Sodyum kanalı istirahat durumundayken, aşağıdaki kapı (örneğin zamana bağlı veya inaktivasyon kapısı) açık kalır, fakat üstteki kapı (örneğin voltaj bağımlı kapı) kapanır ve sodyum iyonları geçemez. Molekül, komşu membranının depolarizasyonu ile voltajdaki ani bir değişikliğe maruz kaldığında, üstteki kapı açılır ve alttaki kapı (zamana bağlı) halen açık olduğundan, sodyum kanaldan geçer. Voltaj bağımlı kanal, molekül çevresindeki membrandan kaynaklanan bir depolarizan etkiye maruz kaldığı sürece açık kalır ve depolarizasyon ortadan kaybolana dek kapanmaz. Buna karşın, voltaj bağımlı kanalın açılmasından hemen sonra alttaki kapı kapanır, iyonların geçişi tekrar engellenir ve voltaj bağımlı kapı kapanana kadar açılmaz. Son plağın depolarizasyonu durunca voltaj bağımlı kanal kapanır, zaman bağımlı kanal açılır ve sodyum kanalı istirahat durumuna geri döner. Depolarizasyon asetilkolinle gerçekleşirse tüm süreç kısa sürer. Depolarizan bir kas gevşeticinin başlangıç etkisi asetilkolini taklit eder, fakat kas gevşetici hızla hidrolize olmadığından, son plağın depolarizasyonu kısa süreli olmamaktadır.



Şekil- 6 Sodyum kanalına ait bir çizim (10).

Sonuç olarak, kas membranı üç bölgeye ayrılır: Süksinilkolin ile depolarize edilen son plak, sodyum kanallarının inaktif bir durumda kaldığı kavşak çevresi kas membranı ve sodyum kanallarının istirahat durumunda bulunduğu kas membranının geri kalan bölgesi.

Asetilkolin patlaması kavşak membranının çevresindeki inaktif sodyum kanallarının üstesinden gelemediğinden, nöromuskuler iletim bloke olur. Bu fenomene akomodasyon adı verilmektedir. Akomodasyon sırasında, sinaps sinir tarafından uyarılmaz, kavşak alanının ötesindeki sodyum kanalları istirahatta de uyarılabilir durumunda olduğundan, kasların elektriksel olarak direkt uyarılması kas kontraksiyonuna neden olur.

### **Faz I blok (depolarizan blok)**

Asetilkolin gibi süksinilkolin'de son plak bölgesinde bulunan membranda depolarizasyona neden olur ve bu şekilde aksiyon potansiyellerine veya depolarizasyon dalgalarına neden olur. Oluşan depolarizasyonun yayılması ile yakındaki kas membranı depolarize olur ve sonuçta kas lifi kasılır. Bunun yanında süksinilkolin, motor sinir terminalini de depolarize ederek tekrarlayan, nötr desarjların yayılmasına neden olur. Her iki mekanizma da kas felci öncesinde görülen fasikülasyonların nedenidir. Ancak süksinilkolin asetilkolin gibi hızla uzaklaştırılmadığından, son plak bölgesindeki depolarizasyon, asetilkolinle oluşandan çok daha uzun sürer. Son plaktan devamlı olarak aksiyon potansiyellerinin geçmesi, elektriksel olarak uyarıları bu membranda bir akomodasyona veya ineksitabiliteye yol açar ve nöromuskuler blok yerleşir.

Faz I blokta şu özellikler vardır:

Tetanik uyarılara sürekli cevap: 50–100 Hz'lik uyarılar sırasında mekanik cevap devamlıdır ve oluşan kas aksiyon potansiyelinin yüksekliği aynıdır,

Posttetanik potansiyalizasyonun mevcut olmaması,

Eşit dörtlü uyarı cevabı: T4/T1 oranının 0.7' den daha büyük olması,

Bloğun antikolinesterazlarla güçlenmesi.

### **Faz II blok (dual blok) :**

Uzun süreli ve tekrarlayan süksinilkolin dozları ilacın etkisinde değişiklikler yapar ve ilaç bu şekilde faz II bloğa neden olur.

Faz II bloğun özellikleri:

Tetanik uyarılara alınan yanıtların yüksekliği giderek azalır (tetanik sönme),

Post tetanik potansiyasyonun olması: Tetanik uyarıları izleyen tek uyarıya alınan yanıt, tetanik uyarıdan önceki yanıtın en az 2 katı yükseklikte olur,

Dörtlü uyarılara yanıtlar giderek azalır,

Antikolinesteraz kullanımına bağlı olarak blok, kısmen veya tamamen çözülür.

Faz II blok desensitizasyondaki gibi açıklanmaktadır. Yani son plağın asetilkolin veya süksinilkolin tarafından depolarizasyonu, buna yol açan ilacın varlığı devam etse bile sürekli değildir.

Süksinilkolin'in dozu ve uygulama süresi arttıkça, meydana gelen nöromuskuler bloğun karakteristikleri de Faz I 'den Faz II yönünde değişir. Faz II blok gelişmesine, nöromuskuler iletimin normale dönmesindeki gecikmenin eşlik ettiği gösterilmiştir. Azot protoksit-opioid ile anestezi uygulaması sırasında sürekli süksinilkolin infüzyonu kullanan Ramsey ve arkadaşları, dörtlü uyarı oranının 0.5' ten düşük olması şeklinde tanımlanan faz II bloğun, geçici bir olay olduğunu ve infüzyon devam ettikçe uzadığını göstermişlerdir. Faz II bloğu kişiden kişiye değişiklik gösterir (10).

### **Nondepolarizan blok**

Nondepolarizan kas gevşeticilerin, asetilkolinin reseptöre ulaşmasını önleyerek, motor son plağın depolarizasyonuna engel olması ile gelişir.

Özellikleri

Bloktan önce fasikülasyon ve seğirme yüksekliğinde artma görülmez.

antikolinesterazlarla antagonize olur. Kısmi paralizide, tek uyarıya alınan yanıtta depresyon, tetanik sönme, post-tetanik fasikülasyon ve bitkinlik görülür. Dörtlü uyarılara yanıtlar giderek zayıflar.

### **Antikolinesteraz blok:**

Antikolinesterazlar da başlıca asetilkolin birikimi ve kendi depolarizan etkileri ile blok yapabilirler.

**Karışık blok:**

Hastaya iki ayrı tip gevşetici verildiğinde görülür. Reseptörlerin bir kısmı depolarizan, diğerleri nondepolarizan gevşeticinin etkisi altındadır.

**Non-asetilkolin blok:**

Asetilkolinin yapımı, salınması veya taşınmasının engellendiği durumlarda görülür (15).

**Nondepolarizan kas gevşeticilerin sınıflandırılması (16)**

| Kimyasal yapılarına göre  |  | Etki sürelerine göre                          |  |                     |
|---|--|---|--|---------------------|
| Steroid yapıda olanlar  | Benzilisokinolon yapıda olanlar                                  | Uzun etkili olanlar                           | Orta etkili olanlar  | Kısa etkili olanlar |
| * pankuronyum<br>* pipekuronyum<br>* vekuronyum<br>* rokuronyum | * atrakuryum<br>* sisatracuryum<br>* mivakuryum<br>* doksakuryum | *doksakuryum<br>*pankuronyum<br>*pipekuronyum | *vekuronyum<br>*rokuronyum<br>* atrakuryum<br>*sisatracuryum | *mivakuryum         |

**5.1.3. NM BLOĞUN ANTAGONİZE EDİLMESİ****Antagonizma Mekanizması**

Nondepolarizan kas gevşeticiler NM iletimi daha çok asetilkolini kavşak sonrası reseptöründe kompetitif olarak antagonize ederek bloke ederler. Bunların etkilerini ortadan kaldırmanın en direkt yolu asetilkolinin kompetitif pozisyonunu güçlendirmektir. İki faktör önemlidir, bunlardan ilki asetilkolinin konsantrasyonudur. Kavşak aralığındaki asetilkolin moleküllerinin sayısını arttırmak agonist/antagonist oranını değiştirir ve agonist moleküllerinin reseptöre bağlanma yerlerini işgal etme şansını artırır. Yine işgal edilmemiş reseptörün işgal edilme ihtimalini de arttırırlar. Depoda bulunan birçok reseptör tek bir agonist tarafından işgal edilebilir. Asetilkolinin kompetitif pozisyonuna dair ikinci önemli faktör



sinaptik aralıkta asetilkolinin bulunduğu süredir. Asetilkolin, antagonistin spontan olarak ayrılmasını beklemek zorundadır. Nondepolarizan kas gevşetici reseptöre 1 milisaniyeden daha kısa bir sürede bağlanır ki, bu süre asetilkolinin normal yaşam süresinden daha uzundur. Asetilkolinin yıkımı normalde, asetilkolinin çoğu belirgin sayıda antagonist molekül reseptörden ayrılmadan hemen önce gerçekleşir. Asetilkolinin kavşakta bulunduğu sürenin uzaması antagonist reseptörden ayrılırken asetilkolinin reseptöre bağlanmasına imkan verir.

### **Kullanılan İlaçların Sınıflaması**

Nondepolarizanların indüklediği paralizi geri çevirmek için klinikte 3 sınıf ilaç (potasyum kanalı bloke edici ilaçlar, asetilkolinesteraz inhibitörleri ve  $\gamma$ -cyclodextrin deriveleri) kullanılabilir. En iyi bilinen potasyum bloke edici ilaçlar 4-aminopiridindir. Daha çok kavşak öncesinde etkilidir, sinir ucundan potasyumun atılmasını engeller. Potasyumun dışarı çıkışı normalde sinir ucundaki, aksiyon potansiyelini sonlandıracağından, bu etki sinirin depolarizasyonunu uzatır. Sinir içine kalsiyum girişi depolarizasyon sürdüğü müddetçe devam edeceğinden, bu sınıftaki ilaçlar indirekt olarak sinir ucuna kalsiyum akışını artırır. Sinir normalden daha uzun süre ve daha fazla miktarda asetilkolin serbestleştirir. Kavşak öncesinde etki ettiklerinden, bu ilaçlar polimiksinler gibi sinir ucuna etki eden bazı antibiyotikler tarafından oluşturulan bloğu antagonize edebilirler. Her ne kadar 4 aminopiridin ve benzeri ilaçlar klinik olarak kullanılabilse de, kullanımları spesifik olmadıklarından yasaklanmıştır. Tüm motor sinirler, otonomik sinirler ve santral sinir sistemi komponentlerini içeren sinir uçlarında transmitter salınımını etkilerler. Birçok istenmeyen yan etkilerden dolayı kullanımı değişmektedir. Potasyum kanal blokörlerinin en önemli yan etkileri nöbet oluşturmalarıdır.

Daha sık kullanılan NM blok antagonistleri asetilkolinesteraza benzer, ancak tamamen aynı olmayan mekanizmalarla inhibe ederler. Neostigmin ve pridostigmin molekül içine pozitif yüklü nitrojen ile negatif yüklü enzimin katalitik tarafı arasındaki elektrostatik etkileşimle çekilirler. Bu karbamilenmiş bir enzim oluşturur. Edrofonyumun ne ester ne de karbamat grubu yoktur, ancak elektrostatik etkileşimle enzimin katalitik kısmına bağlanır. Edrofonyumun kavşak öncesi etkilere sahip olduğu düşünülmektedir ve sinir terminalinden asetilkolin salgılanmasını arttırırlar. Bundan dolayı derin nöromuskuler bloğun geri çevrilmesi söz konusu olduğunda bu etki kullanışlıdır. Daha çok asetilkolinesterazı tercih eder ve bu

nedenle miyakuryumu geri çevirme açısından en çok tercih edilen ajandır. Buna karşın, eğer hastanın serum esterazı normal ise, blokajın süresini ve serum esteraz aktivitesini belirlemede en temel belirleyiciler farmakokinetik faktörlerdir. Bu temele dayandırıldığında, bu veya diğer geri döndürücü ilacı seçmede ancak küçük farklılıklar rol oynar. Myastenia gravisin uzun dönem tedavisinde ve gazla zehirlenme vakalarının proflaksisinde antikolinesterazlar kullanılmaktadır.

Kolinesteraz inhibitörleri tercihen NM kavşakta ve muskarinik reseptörleri gibi benzer transmitteri kullanan diğer sinapslara da etki ederler. Gut, bronşlar ve kardiyovasküler sistemin muskarinik sinapslarında biriken asetilkolinin etkilerini tespit etmek için kolinesteraz inhibitörü ile birlikte bir atropin benzeri ilaç uygulanmalıdır. Bu üç antikolinesteraz inhibitörleri santral sinir sistemindeki sinapsları etkilemezler, çünkü tümü kan beyin bariyerine kolayca penetre olamayan kuarterner amonyum iyonlarıdır. Atropinin kuarterner bir amonyum derivesi olan gliklopirolat kan beyin bariyerinden difüze olamaz ve sıklıkla periferdeki antikolinergik etkileri sınırlamak için kullanılır. Tacrine ve pridostigmin gibi diğer antikolinesteraz inhibitörleri kuarterner amonyum bileşikleri değildir ve santral sinir sisteminde etkileri fazladır. Bunlar atropinle antagonize edilebilirken, kuarterner amonyum analog deriveleri ile antagonize edilemezler. Diğer kolinesteraz inhibitörlerinin aksine, fizostigmin ve tacrine santral sinir sistemindeki birçok sinapsta transmitter salınımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan fosfodiesteraz enziminin patent inhibitörleridir. Bu etki Alzheimer demansının tedavisinde bu iki ilacın etkili olarak kullanımıyla ilişkili olabilir. Kolinesteraz inhibitörlerinin enzime etkilerinden bağımsız olarak kavşak sonrası membranda etkileri mevcuttur. Bu bileşiklerden bazıları pozitif yüklü nitrojen üzerinde metil grupları içerebilirler ve bunlar reseptör kanalları üzerine agonist olarak etki göstererek iyon akımını başlatır ve NM iletimi arttırabilirler.

Rezidüel NM bloğu geri çevirmede kullanılan yeni bir yaklaşım kimyasal etkileşimle kas gevşeticinin direkt olarak bağlanmasıdır. Diğer ilaçların bağlanması yolu ile çalışan bu antidot ilaçlar arasında protamin, sitrat antikoagülasyonu, kurşun veya bakır bağlayan maddeler ve ilaçlara bağlanan rekombinant RNA molekülleri sayılabilir. Siklodekstrinler (örneğin, küçük, siklik polisakkaridler) nişastadan bakteriler aracılığıyla sentezi 1891 yılında sağlanmış bileşiklerdir. Gama siklodekstrin derivesi ORG25969 steroid kas gevşeticilere

büyük bir afinite ile bağlanır ve kas gevşeticilerin inaktive edilmesine yol açar. Daha sonra böbrekler aracılığıyla bu bileşikler atılır (10).

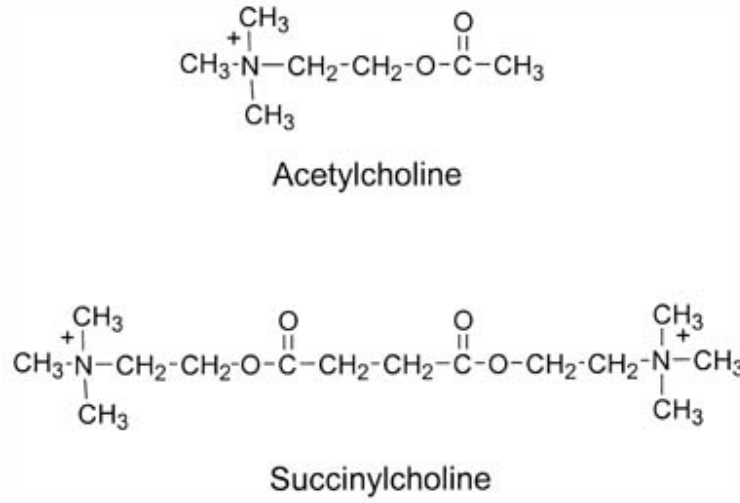
## 5.2. SÜKSİNİLKOLİN

### Yapı – Aktivite İlişkisi

Depolarizan bir NMB olan süksinilkolin birbirlerine asetat metil gruplarıyla bağlı iki asetilkolin molekülünden oluşur (Şekil- 7). Bovet’inde tanımladığı gibi süksinilkolin uzun, ince ve fleksibl bir moleküldür. Asetilkolin gibi, süksinilkolin de asetilkolin reseptörü içindeki iyon kanallarını açmak için kolinerjik reseptörleri NM kavşakta ve nikotinik ve muskarinik otonomik bölgelerde stimüle eder.

### Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler

Süksinilkolin etki başlaması hızlı ve etki süresi ise çok hızlı olan tek NMB’dür. Süksinilkolinin ED<sub>95</sub>’i (NM cevapta ortalama % 95 supresyona neden olan doz) 0,51- 0,63 mg/kg’dır (17). Kümülatif doz-cevap tekniği kullanıldığında, Smith ve arkadaşları ve Kopman ve meslektaşları ED<sub>95</sub> 0,3’ten az olduğunda potensin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (18). 1 mg/kg dozunda süksinilkolin uygulanmasıyla yaklaşık 60 saniye içerisinde NM uyarıya karşı tam bir supresyon meydana gelir. Normal bütirilkolinesteraz - plazma kolinesteraz (psödokolinesteraz olarak da bilinir) genotipine sahip hastalarda aynı doz ilaçtan sonra kas gücünün %95’ne ulaşması için gereken süre 9- 13 dakikadır (19).



Şekil- 7: Bir depolarizan NM bloke edici ajan olan süksinilkolinin asetilkolinle yapısal ilişkisi.

Süksinilkolinin kısa etki süresinin nedeni bütirilkolinesterazla hızla süksinilmonokolin ve koline hidrolize olmasıdır. Enzimin süksinilkolini parçalama kapasitesi çok fazladır ve uygulanan ilacın sadece %10'u NM kavşağa ulaşır. İlk metabolit (süksinilmonokolin) süksinilkolinden daha zayıf bir NMB'dir ve çok daha yavaş biçimde süksinik asit ve koline metabolize olur (20). NM kavşakta bütirilkolin esteraz aktivitesi çok az olduğundan ya da hiç olmadığından, süksinilkolinin indüklediği NM blok ilacın NM kavşaktan dolaşıma difüzyonuyla sonlanır. Buna göre bütirilkolinesteraz, ilacın NM ulaşmadan önce ve NM kavşağı terk ettikten sonraki hidrolize edilme hızını kontrol ederek süksinilkolinin etki başlangıç süresi ve etki süresini etkilemektedir.

### **Sinüs Bradikardisi**

Sinüs bradikardisinde yer alan otonomik mekanizma sinüs nodunda kardiyak muskarinik reseptörlerin stimülasyonudur ve bu durum atropin uygulanmamış çocuklarda olduğu gibi vagal tonusun daha hâkim olduğu bireylerde kısmen problemlere neden olur. Yetişkinlerde de bradikardi saptanmıştır ve bu bradikardi genellikle ikinci doz süksinilkolinin

ilkinden yaklaşık 5 dakika sonra verilmesi durumunda ortaya çıkmaktadır. Bradikardi; tiopental, atropin, ganglion bloke edici ilaçlar ve nondepolarizan NMB'ler ile önlenabilmektedir. Bu bilgilerden çıkarılabilecek sonuç; direkt miyokardiyal etkiler, muskarinik uyarıda artma ve gangliyonik stimülasyonunun hepsinin bradikardik cevaba katkıda bulunabileceğidir. İkinci doz süksinilkolinden sonra bradikardi insidansının artması süksinilkolinin hidroliz ürünlerinin (süksinilmonokolin ve kolin) kalbi tekrarlayan doza karşı duyarlılaştırabilmesidir.

### **Nodal (kavşak) Ritmleri**

Süksinilkolin uygulanmasından sonra nodal ritmler sıkça ortaya çıkar. Mekanizma muhtemelen sinüs nodundaki muskarinik reseptörlerin göreceli olarak daha fazla uyarılması ve sonuç olarak, sinüs mekanizmasının baskılanması ve AV nodun pacemaker olarak davranmasından kaynaklanmaktadır. İkinci doz süksinilkolinden sonra kavşak ritmi oluşumu daha siktir (22).

### **Ventriküler Disritmiler**

Stabil anestezi şartlarında, maymun ve köpeklerde süksinilkolin katekolaminin indüklediği ventrikül disritmilerin oluşma eşiğini düşürmektedir. Köpeklerde süksinilkolin uygulanmasından sonra, dolaşımda katekolamin konsantrasyonunun 4 ve potasyum konsantrasyonunun ise 3 kat arttığı saptanmıştır. Katekolamin seviyelerinde benzer artışların olduğu insanlarda da belirlenmiştir. Endotrakeal entübasyon, hipoksi, hiperkapni ve cerrahi gibi diğer otonomik uyarılar süksinilkolinin etkilerine eklenebilir. Dijitaller, trisiklik antidepressanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, ekzojen katekolaminler ve halotan gibi ventriküler ektojik aktivite eşiğini düşürebilen veya katekolaminlerin aritmojenik etkilerini arttırabilen diğer ilaçların bu duruma etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Süksinilkolin uygulanmasına sekonder şiddetli sinüs ve AV nodal yavaşlamaların sonucu olarak ventriküler kaçış ritmleri ortaya çıkabilir. İlacın depolarizan etkilerinin bir sonucu olarak iskelet kasından potasyum salınımı ile ventriküler disritmilerin gelişmesi daha da artabilir (23).

## Hiperkalemi

Süksinilkolinin elektif cerrahi girişim için uygulanmasıyla potasyum miktarı yaklaşık 0,5 mEq/L artabilmektedir. Bu artış ilacın depolarize edici etkisi nedeniyle. Asetilkolin kanallarının aktive edilmesiyle, sodyumun hücre içine girişine potasyumun hücre dışına çıkması eşlik eder. Potasyum seviyelerindeki bu hafif artış iyi tolere edilir ve disritmilere neden olmaz.

Eski raporlarda renal yetmezlikli hastalarda süksinilkoline hiperkalemik cevabın artabileceği öne sürülmüştür. Ancak, yeni yapılan çalışmalarda böyle bir durum gösterilmemiştir (24). Üremik nefropatisi olanlarda benzer bir durumun varlığı öne sürülmüşse de, bu durumu destekleyen kanıtlar nadirdir.

İleri metabolik asidoz ve hipovolemisi olan hastalarda süksinilkolin uygulanmasını takiben şiddetli hiperkalemi ortaya çıkabilir. Tavşanlarda, metabolik asidoz ve hipovolemi, istirahat potasyum seviyelerinin artmasına ve süksinilkoline abartılı hiperkalemik cevapla sonuçlanmaktadır. Bu durumda, klasik hiperkalemik cevapta olduğu gibi potasyum kaslardan değil, gastrointestinal sistemden kaynaklanır (25). Metabolik asidoz ve hipovolemisi olan hastalarda, süksinilkolin uygulanmasından önce hiperventilasyon ve sodyum bikarbonat uygulamasından önce de asidozun düzeltilmesi denenmelidir. Şiddetli hiperkalemi oluşursa, hemen hiperventilasyon, 10- 20 mg kalsiyum kloridin İV uygulanması, 1 mEq/kg sodyum bikarbonat ve 50 ml %50 glukoz içinde 10 U regüler insülin veya 1 ml/kg %50 glukoz içinde 0,15 U/kg regüler insülin konarak uygulanmasıyla tedavi başlatılmalıdır.

Kohlschütter ve arkadaşları şiddetli abdominal enfeksiyon olan 9 hastanın 4'nde süksinilkolin uygulanmasından sonra bazal değer 3,1 mEq/L kadar üstünde serum potasyum değerlerine ulaşıldığını tespit etmişlerdir. Bu araştırmacılar, 1 haftadan uzun süreli intraabdominal enfeksiyon vakalarında süksinilkoline karşı hiperkalemik cevabın gelişebileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Stevenson ve Birch periferik paralizi olmayan ve kapalı kafa travması olan bir hastada süksinilkoline cevap olarak belirgin hiperkalemik cevap geliştiğine dair bir vaka raporu bildirmişlerdir.

Vietnam savaşı sırasında travmaya uğrayan askerlerde yapılan bir incelemede, Birch ve meslektaşları 59 hastada travmadan bir hafta sonrasına kadar serum potasyum seviyelerinde belirgin artış olmazken, süksinilkolin infüzyonundan sonra serum potasyum seviyelerinde belirgin artış olduğunu saptadılar. Travmadan 3 hafta sonra, bu hastalardan 3'ünde belirgin bir hiperkalemi gelişmiş ve K'daki 3,6 mEq/L'den fazla olan bu artış kardiyak arreste neden olmuştur.

Nöromuskuler hastalık gibi kavşak dışı asetilkolin reseptörlerinin proliferasyonu ile sonuçlanan birçok duruma sahip hastalarda süksinilkolin uygulanmasından sonra abartılı hiperkalemi cevabı gelişme riski daha fazla olmaktadır. Bu hastalıklar arasında hemipleji veya parapleji ile sonuçlanan serebrovasküler olay, muskuler distrofiler ve Guillan Barre sendromu sayılabilir. Bunlarda süksinilkolin uygulanması sonrası hiperkalemi gelişimi kardiyak arrest oluşmasıyla sonuçlanabilecek kadar ileri seviyede olabilir (22).

### **Göz İçi Basıncında Artış**

Süksinilkolin göz içi basınçta (GİB) artışa yol açar. Bu artış enjeksiyondan 1 dakika sonra başlar, 2- 4 dakikada pik yapar ve 6 dakikada geriler. Nedeni tam olarak anlaşılmamakla beraber, koroidal kan damarlarının geçici dilatasyonu veya tonik miyofibrillerin kontraksiyonu veya her ikisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dilatı nifedipinin bu durumu azaltması dolaşım bir mekanizmanın varlığını işaret etmektedir. GİB'teki artışa rağmen, ön kamera açılmadıkça oftalmik işlemlerde süksinilkolinin uygulanması kontrendike değildir. Her ne kadar Meyers ve ark. prekürarizasyonun süksinilkolin sonrası GİB'teki artışı azalttığını gösterememiş olsalar da, birçok çalışmada düşük doz nondepolarizan NMB'in (3 mg dTc veya 1 mg pankuronyum) azalma sağladığı gösterilmiştir.

### **İntragastrik Basıncı Artışı**

GİB'teki artışın aksine, süksinilkolinin intragastrik basınçta (İGB) artışa neden olması değişkendir. Süksinilkolinden kaynaklanan İGB artışının nedeni olarak abdominal iskelet kaslarında artış olması ön görülmektedir ve bu da daha koordineli abdominal iskelet kas aktivitesinin (örneğin düz bacak kaldırma gibi) İGB'ı 120 cmH<sub>2</sub>O'a arttırması nedeniyle sürpriz bir olay değildir. İskelet kaslarındaki fasikülasyonlara ek olarak, süksinilkolinin

asetilkoline benzer etkileri İGB'taki artıştan kısmen de olsa sorumlu olabilir. Geenan direkt vagal uyarıyla İGB'nin 4-7 cm H<sub>2</sub>O arttığını bildirmiştir.

Çocuklarda ve infantlarda ise süksinilkolin İGB'ı arttırmamaktadır, bunun muhtemelen nedeni de fasikülasyonların çok az olması veya olmamasıdır.

### **Kafa İçi Basıncında artış**

Süksinilkolin uygulamasından sonra intrakranial basınçta artış olma potansiyeli vardır. Mekanizma bilinmemekle beraber, bu basınç artışı önceden nondepolarizan bir NMB'le yapılan tedaviyle engellenebilmektedir (22) .

### **Kas ağrısı ve fasikülasyonlar**

Fasikülasyonlar sıklıkla faz I nöromuskuler blok sırasında görülür. Fasikülasyonlar yüzdeki mimik kaslarından başlayıp önce üst ekstremiteler ve pektoral bölge kaslarını, daha sonra karın ön duvarı ve alt ekstremiteler kaslarını içine alacak şekilde yukarıdan aşağıya doğru yayılır. Fasikülasyonlar çok hafif derecede olabildiği gibi bütün vücudu kapsayacak kadar şiddetli de olabilir.

Süksinilkolin uygulanmasından sonra kas ağrısı oluşma sıklığı %0,2- 89 arasında değişmektedir. Sıklıkla minör cerrahi sonrası kadın ve ambulatuar vakalarda gerçekleşmektedir. Waters ve Mapleson ağrının paraliz başlamasından hemen önce komşu kas liflerinin senkronize olmayan kasılmalarıyla kasta oluşan hasara sekonder geliştiğini öne sürmüşlerdir. Bu hasar, ilacın uygulanmasından sonra myoglobinemi ve serum kreatin kinazda artış saptanması bulgusuyla tespit edilmiştir. Önceden düşük doz nondepolarizan NMB uygulanması süksinilkolinden sonra fasikülasyon oluşmasını açıkça engellemektedir. Her ne kadar bazı araştırmacılar bu uygulamanın etkisinin olmadığını ileri sürseler de, birçok araştırmacı en azından ağrının azaltılabileceğini düşünmektedirler (26). Yine bir prostaglandin inhibitörü ile yapılan ön tedavinin (lizin asetilsalisilat) kas ağrısı sıklığını azalttığı gösterilmiştir (9).

Bu bulgu, süksinilkolinin indüklediği miyaljilerde prostaglandin ve siklooksijenazın muhtemel bir rolü olduğuna dikkat çekmektedir. Diğer araştırmacılar gününbirlik cerrahi



sonrasında, süksinilkolin kullanılmadığı zamanlarda da miyalji geliştiğini rapor etmişlerdir (27).

### **Masseter Spazmı**

Çocuklar ve yetişkinlerde süksinilkoline cevap olarak sıklıkla masseter kas tonusunda bir artış meydana gelir. Meakin ve arkadaşları çocuklarda bu olayın yetersiz süksinilkolinden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Benzeri tüm durumlarda, tonustaki bu artış nöromuskuler bileşkede kontraktıl cevapta bir artıştan kaynaklanır ve malign hiperterminin tanısında kullanılamaz. Her ne kadar masseter kaslarındaki tonus artışı malign hiperterminin erken bir belirteci olsa da, bu durum malign hipertermiyle direkt olarak bağlantılı değildir. Bu nedenle izole masseter spazmında tetikleyici olmayan bir anestezi kullanılması gibi bir değişikliğe gidilmesi endike değildir (28).

### **Klinik kullanım**

Birçok yan etkisine rağmen, süksinilkolin halen kullanılmaktadır. Popülaritesinin nedeni etki başlamasının hızlı olması, işlemler için yeterli derecede kas gevşemesi sağlaması ve etki süresinin kısalığıdır. Eskisi kadar sık kullanılmamakla beraber, hızlı aralıklı endotrakeal entübasyon için halen ilk seçenektir. 1 mg/kg süksinilkolin, 0,1 mg/kg vekuronyum veya 0,1 mg/kg pankuronyumun uygulanmasından 30 saniye sonra ve yine 120 saniyeye kadar 30 saniyede bir entübasyon koşullarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, 30 saniyedeki entübasyon koşullarının süksinilkolin grubundaki tüm hastalarda sağlandığı ve 90 saniyeye kadar olan sürede diğer iki NMB'e göre entübasyon koşullarının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Her ne kadar 60. saniyede de entübasyon yapılması için 1 mg/kg süksinilkolin kullanımı uygun görülse de, apneik bir hastada hemogloblin desatürasyonunun önlenmesi için NM fonksiyonun geri dönmesi o kadar kısa sürede gerçekleşmemektedir. Yeni yapılan çalışmalarda hızlı olmayan entübasyonlarda 60.saniyede entübasyonun yapılması için 0,5- 0,6 mg/kg süksinilkolinin uygulanması gerektiği öne sürülmüştür.

Süksinilkolinin entübasyon dozundan 2 dakika önce sıklıkla düşük doz bir nondepolarizan NMB uygulanır. Nondepolarizan NMB'in fasikülasyonları ortadan kaldıracı dozu intragastrik ve intrakranial basınçtaki artışı engelleyecek ve süksinilkoline cevap olarak ortaya çıkan fasikülasyon sıklığını minimize edecektir. Nondepolarizan NMB'in

fasikülasyonları ortadan kaldırıci dozunun kullanılması süksinilkolinin etki başlangıcını yavaşlatacak ve trakeal entübasyon için daha az uygun şartların oluşmasına neden olacaktır (22).

### **5.3. AĞRI**

Ağrının tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanoğlu varolduğundan beri ağrı çekmektedir. Prehistorik dönemde insanı ağrı ve acılarını dindirmek için bazı içgüdüsel davranışlarda bulunmuştur. Örneğin; ağrıyan, yaralanan organlarını dere ya da göllerin sularına daldırılmış, ya da güneşte kızdırılmış taş parçalarını ağrılı bölgelerin üzerine bastırarak ağrısını dindirmeye çalışmışlardır (29).

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'ne (IASP) göre ağrının tanımı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyu ve emosyonel bir deneyimdir. Bu tanıma göre ağrı, bir durum veya hoş gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznelidir. Bu nedenle ağrı dediğimiz deneyimi değerlendirirken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerini birlikte değerlendirmek zorundayızdır. Ağrı aslında bir kavramdır (29).

### **AĞRI MEKANİZMALARI**

#### **PERİFERİK MEKANİZMALAR**

##### **Primer afferent nosiseptörler**

Ağrı duyusunu algılayan duyu reseptörleri (nosiseptörler) diğer duyu reseptörleri gibi farklılaşmamıştır. Nosiseptörler, hücre gövdeleri dorsal kökte bulunan primer duyu nöronların periferik uçları olup serbest sinir sonlanmaları şeklindedir (30).

En yoğun olarak; deri, periost, arter duvarları, eklem yüzeyleri ve duramaterde bulunur (31).

Nosiseptif süreçlerin başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Ağrı bilgisinin yayılımı ile reseptörler iki sınıfta ele alınabilir: A delta mekanotermal ve C polimodal nosiseptörler. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların, özellikle C polimodal nosiseptörlerin

uyarılması ile başlar. Ancak nosiseptör aktivasyonu sürecinde başka etmenlerde işin içine girer. Örneğin cildin çizilmesi ile bölgede inflamatuvar süreçleri de başlatır ve buna bağlı çeşitli maddeler salgılanır. Normal koşullarda mekanik, termal ve kimyasal uyarılar yüksek eşit değerlerdeki nosiseptörleri harekete geçirirler.

Klinikte ise ağrılı uyarılar, uzamış travma ve doku harabiyetine bağlıdır. Doku harabiyeti inflamasyona ve dolayısıyla nosiseptörlerin daha fazla uyarılmasına yol açar.

### **Uyarılma aşamaları**

Ağrılı uyarılar dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler. Bu aşamalar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

Transdüksiyon

Transmisyon

Modülasyon

Persepsiyon

**Transdüksiyon:** Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Örneğin her sıcak uyarılar ağrılı değildir. Sıcak bir uyarının ağrılı hale geçebilmesi için belirli bir derecenin üzerine çıkması gereklidir. Nosiseptörler normal bir ısıya karşı duyarsız kalırken ısının artışı ile duyarlı hale geçirilirler.

**Transmisyon:** Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Nosiseptif afferentlerin impulsları A-delta ve C lifleri ile taşınmaktadır. Mekanik ve mekanotermal nosiseptörler A-delta, polimodal nosiseptörler ise C lifleri ile taşınmaktadır. Elektrofizyolojik tekniklerle özellikleri belirlenen bu liflerden A-delta lifleri miyelinli olup, iletim hızları 5- 30 m/sn. A-delta liflerin aktivasyonu ile keskin, batıcı ağrı duyusu oluşur (iğne batması, bıçak kesisi, elektrik çarpması, akut yanık). Polimodal C lifleri küçük çaplı miyelinsiz olup taşınma hızı 0.5- 2 m/sn'dir. C liflerinin uyarılması ile gecikmiş künt ya da yanan ağrı oluşur. Bu tip ağrıya yavaş yanıcı ağrı, sızı, zonklama, kronik ağrı gibi isimler de verilmektedir. A-delta ve C lifleri sadece dermal ve subdermal yapıların değil visseral yapıların da nosiseptif uyarılarını taşımaktadır.

**Modulasyon:** Başlıca omurilik seviyesinde cereyan eden bir olaydır. Geçmişte spinal kord sadece bir ara durak olarak kabul edilirdi. Ancak 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen kapı kontrol teorisi ile ağrılı uyarının omurilikte ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağrılı uyarın spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.

**Persepsiyon:** Omurilikten geçen uyarının çeşitli çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır (32).

### **Periferik sensitizasyon**

İnflamatuar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intrasellüler maddeler salgılanır. Nöroseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak P maddesi, nörokinin A, kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoriyal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılanmasına neden olur. Bu nedenle  $K^+$ , serotonin, P maddesi, nitrik oksit ve siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nöroseptörleri uyarak periferik sensitizasyon dediğimiz olayı meydana getirirler.

Sensitizasyondan sonra düşük şiddetteki mekanik uyarınlar normalde ağrıya yol açmazken ağrılı uyarın olarak algılanmaya başlarlar. Aynı biçimdeki hasar bölgesinde ısı uyarınlarına karşı yanıtta da artış meydana gelir.

Tahribat bölgesindeki bu primer hiperaljezi bölgesindeki periferik değişiklikler, cerrahi girişim ve travmalardan sonra görülür. İnflamatuar cevabı durdurmak için genellikle aspirin, parasetamol ve diğer nonsteroidler kullanılır. Nonsteroidler etkilerini antiinflamatuvar etkiyle siklooksijenaz yolu üzerinden gösterirler. Siklooksijenazın iki biçimde COX-1 ve COX-2 mevcut olduğu bilinmektedir. COX-1 normalde dokularda ve gastrointestinal mukozada yer alırken, COX-2 sadece inflamasyon sırasında ortaya çıkmaktadır.

### **Periferik sinir harabiyeti**

Nosiseptörler sadece basit sensörial bilgi iletici değildirler. Son çalışmalar periferik sinirde harabiyet meydana geldiğinde birçok kimyasal, fizyolojik ve morfolojik değişikliğin ortaya çıktığı ve bunların kendi başlarına ağrı oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır. Sinir harabiyeti çeşitli peptidlerin üretim artışına yol açar.

Sinir harabiyetinden sonra, sinir gelişim faktörü (NGF) sensorial uyarılara karşı hassasiyetin artışında rol alabilir. Çeşitli periferik ve sensorial uyarılar meydana gelebilir. Bu biyokimyasal değişiklikler sinir liflerinde çeşitli değişikliklere de yola açmaktadır. Sinir liflerinin haraplanması sonucunda filizlenmeler meydana gelmekte ve spontan olarak çalışan nöromalara yol açmaktadır.

Çeşitli uyarılar sonucunda kimyasal uyarılara karşı hassasiyetin artması ile kendiliğinden ateşlenen nöromalar gibi değişiklikler meydana gelebilir. Benzer değişiklikler arka kök ganglionunda afferent reseptörlerde de ortaya çıkar. Myelinli liflerde kan dolaşımının azalması demyelinizasyona ve ektopik uyarı oluşmasına yol açmaktadır. Bu uyarılar keskin, batıcı ya da yanıcı biçimde ağrılara yol açabilmektedir. Benzer biçimde periferik nöropatik komponentin tutulduğu durumlar postherpetik nevralji, ampültasyon sonrası gibi ağrılardır. Ancak bu ağrılarda merkezi bir takım öğelerin olduğu da bilinmektedir (33).

### **Sempatik sinir sistemi**

Sempatik sinir sisteminin kronik ağrı oluşumunda son derece önemli bir rolü vardır. Sinir harabiyeti, hatta küçük travma bile sempatik aktivitede bozukluğa yol açabilir. Sempatik sinir sistemindeki bu değişikliklerde çeşitli faktörler rol oynar. İnflamasyon primer nosiseptif afferent liflerde, sempatik liflerden salgılanan prostanooidlerin etkisine yol açar. Sinir harabiyetinden sonra sempatik stimülasyonu veya noradrenalin verilmesi primer afferent liflerde alfa adrenoreseptörlerin eksitasyonuna neden olur. Aynı şekilde arka kök ganglionlarında da sempatik terminaller vardır. Bu da sempatik afferent liflerin anormal aktivitesine yol açabilir.

### **Santral mekanizmalar**

Arka boynuz primer afferentlerinin sonlandığı merkezdir. Burada afferent lifler, bölgesel spinal nöronlar ve beyinden inen liflerin birleştiği karmaşık bir yapı vardır. Primer afferent nosiseptörler genellikle lamina I, II ve V'te sonlanır. Burada arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarıyla bağlantı kurarlar. Bazı lifler Lissauer traktusu içerisinde belirli segmentler boyunca inip çıkarak daha üst merkezlere doğru giden nöronlarda sonlanırlar.

İki tip ikinci sıra arka boynuz nöronu vardır. Birinci tip nöronlar nosiseptif spesifik, ya da yüksek eşik değerde, ikinci tip ise wide dinamik nöronlar (WDR) olarak isimlendirilir. Her iki tip nöron arka boynuzda farklı bölgelerde bulunur ve farklı uyarılara yanıt verirler. Nosiseptif spesifik nöronlar yüzeysel laminalarda yer alır ve özellikle ağırlı uyarılara yanıt verirler. WDR nöronlar ise genellikle daha derin laminalarda yer alır ve hem ağırlı hem ağrısız uyarılara yanıt verirler. Bu nöronlar dokunma ile olan uyarılara yanıt vermezler. Ancak aşırı hassas hale gelebilirler ve bu durumda dokunma uyarısına karşı da yine ağırlı cevap verebilirler. Belli bir nöron miktarının aktivitesi eşik değeri aştığı takdirde ağrısız olan dokunma uyarıları da ağırlı olarak algılanır ve allodini gelişir

### **Nörotransmitterler**

Arka boynuzdaki ağrı sürecinde çeşitli nörotransmitterler ve nöromodulatörler yer almaktadır. Özellikle glutamat ve aspartat gibi eksitatör aminoasitler arka boynuzdaki ağırlı uyarının iletiminde rol alırlar. N-metil-D aspartik asit (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri ve glutamat reseptörleri için içerisine girmektedirler. Primer afferentlerden salgılanan çeşitli peptidler nosisepsiyonda rol alırlar. Bunlar P maddesi, nörokinin A, CGRP'dir. P maddesi nörokinin reseptörleri üzerinden etki eder.

Ağırlı uyarın spinal kordan üst merkezlere nosiseptif çıkıcı sistemlerle iletilir (32).

### **AĞRI VE NOSİSEPSİYONDA ZAMANSAL SINIFLAMA VE DORSAL BOYNUZDAKİ KONTROL MEKANİZMALARI**

Bir doku zedelenmesi olduğu zaman ortaya çıkan ağrı, aynı kalite ve lokalizasyonu göstermez. Önce, çok kısa süreli keskin bir ağrı duyulur. Bu lokalize ve bir anlıktır. Bunu daha az lokalize olan, hatta yayılan ve daha uzun devam eden ikinci bir ağrı ve hiperaljezi izler. Bu

durumu özellikle derin doku zedelenmelerini takiben izleriz. Bunlar dakikalar ve saatlerce sürebilir.

Eğer ağrıyı oluşturan neden devam ediyorsa ve patolojik ağrı durumu yaratılmış ise, bu günlerce hatta aylarca sürer. 1. ve 2. durumlarda, ağrı yanıtının süresi ve değişkenliği, kısmen periferik ve kısmen dorsal antinosiseptif mekanizmalar ile etkilenir.

Oysa 3. döneme girildiğinde, yani patolojik bir ağrı ortaya çıktığında, olayın periferle ilişkisi kalmaz ve dorsal boynuz hücreleri veya santral sinir sisteminin başka hücreleri, örneğin talamik hücreler arasındaki mekanizmalarla ağrı olayı devam eder. Buna en tipik örnek deafferantasyon ağrısıdır.

Doku zedelenmesine karşı ağrı şeklinde yanıt verilmesi ve bunun zamansal değişimi rastgele değildir. Sadece mental işlemlere dayandırılmaz. Dorsal boynuza ulaşan bir afferent sinyal; periferden gelen diğer sinyaller ( C lifi ve A Beta lifi ) ve beyinden aşağıya inen impulslarla birlikte değerlendirilir. Buna göre yeni bir nosiseptif enformasyon olayı meydana gelir.

Bu olayda en az 3 farklı zaman aşaması ve buna bağlı 3 farklı dorsal boynuz mekanizması vardır:

- I. Hızlı kapı kontrolü (msn. sn süreli)
- II. Yavaş duyarlık kontrolü (dk. saat süreli)
- III Uzamış bağlantı kontrolü (gün ay süreli)

### **I.Hızlı Kapı Kontrolü**

Periferden gelen, doku zedelenmesine karşı gelişen çok hızlı ve çok kısa süreli bir etki mekanizmasıdır. Afferent liflerden gelen; nosiseptif olan ve olmayan impulsların çok kısa süreli olarak dorsal boynuzda entegrasyonunu ve kontrolünü sağlar.

Önce çok yoğun gelen, A-delta ile ulaşan impulslar ve özellikle geniş çaplı afferentlerle de gelen impulslarda terminal uçlarda glutamat serbest bırakılır. Glutamat ile projeksiyon nöronlarına ilk ağırlı sinyaller ulaştırılır. Beyin, periferdeki ağırlı olayı algılar.

Ancak periferdeki ağrının algılanmasından sonra, A-delta ve C liflerinden gelen impulslarla beraber A-beta liflerinden gelen impulsların karşılıklı etkileşimi başlar. Hızlı ileten geniş çaplı liflerin eksitasyonu, daha önce ve daha yoğun olarak projeksiyon nöronlarını inhibe ettiği için

ağrılı impulsların sürekliliği kesilir. Burada periferik ağrılı olaydan haberdar olduktan sonra supraspinal inisi inhibitör ve hızlı etki eden aminoasit transmitterlerin salgılanması ile de ağrının kontrol edildiği görülür.

En çok serotonin, noradrenalin, enkefalin ve gaba gibi inhibitör transmitterler etkili olurlar.

## II. Duyarlılık kontrolü

Akut doku zedelenmesinden sonra, dorsal boynuz projeksiyon nöronlarında daha geç beliren ve daha uzun süren bir nosiseptif eksitabilite artışı ortaya çıkar. Bu sürecin önemli bir özelliği de, zedelenmiş yerin uzağından gelen ve ağrılı olmayan uyarılara da, dorsal boynuz nosiseptif hücrelerinin yanıt vermesidir. Yani bu hücrelerin hem reseptif alanı genişlemiştir, hem de modalite özelliği artmıştır.

Bu fenomen, klinik olarak derin doku zedelenmesinde, o bölgenin dışına geniş olarak yayılan, yavaş başlangıçlı duyarlılığının karşıtı olabilir. Klinik terimle sekonder hiperaljezi olarak ifade edilebilir. Bu dönemde egemen olan efferent girdiler, C-liflerinin santral uçlarından sağlanır. Yavaş etkili nöropeptid transmitterler, devamlı olarak santral geçiş hücrelerini eksite ederler. Bunlar arasında P maddesi (SP), nörokinin-A (NKA) Kolesistokinin (CCK) ve Calcitonin- Gene Related peptid (CGRP) sayılabilir.

Nöropeptidlerin meydana getirdiği uzamış depolarizasyon yanı sıra, A-delta ve beta liflerinden gelen Glutamat ile; dorsal nöronlarındaki postsinaptik reseptör olan NMDA (N-Metil D-Aspartat) reseptörleri devamlı olarak eksite edilir.

Hızlı ve kısa eksitasyona yol açan glutamat, postsinaptik olarak iki tip reseptör üzerinden etki gösterir.

1. Membran iyon kanalları ile ilişkide olan iyonotropik reseptörler
2. G protein üzerinden ikincil habercilerle bağlantılı olan metabotropik reseptörler.

İyonotropik reseptörler 3 tiptir:

N-Metil-D-aspartat (NMDA),

AMPA ( a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit)

Kainat.



P maddesi ve nörokinin A yavaş ve uzun eksitasyona neden olurlar. P maddesi Nörokinin 1 (NK1) reseptörü, nörokinin A ise Nörokinin 2 (NK2) reseptörü üzerinden etki gösterirler. Fizyolojik koşullarda (kısa süreli akut uyarıda) AMPA reseptörleri aktive olur ve postsinaptik membranda depolarizasyona başlar.

Normal şartlarda NMDA reseptörleri  $Mg^{+2}$  ile kapalıdır. Uyarı devam ettiğinde P maddesi de salınır,  $Na^+$  içeri girer. P maddesinin katılımı ile membran potansiyeli belli bir düzeye ulaşır. Ancak belli düzeye erişmiş membran potansiyeli, NMDA reseptörünün  $Mg^{+2}$  bloğunu kaldırabilir. Bu düzeye erişmiş depolarizasyonda glutamat NMDA'a bağlansa bile kanal açılmaz.

Uzayan periferik impuls, NMDA reseptörünün açılma koşulları sağlar (nöroplastisite).  $Ca^{+2}$  hücre içine girer. İntrasellüler  $Ca^{+2}$  'un artışı ve depolarizasyonun çok güçlü olmasını sağlar (hipereksitasyon). İntrasellüler  $Ca^{+2}$  'un artışı PG (prostoglandin) ve NO (nitrozoksit) gibi ikincil habercileri aktive eder. Tüm bu reaksiyonlar spinal nöron nukleusunda gen translokasyonuna ve ekspresyonuna yol açar. Ağrı genleri ve dolayısıyla ağrı hafızası oluşur.

### **Bağlantı kontrolü**

Eğer periferik sinirler veya dorsal kökler kesilirse, kesilme yerinden dorsal boynuza doğru bir takım yavaş nöronal eksitabilite ve nöronal metabolik değişimler meydana gelir. Bu etkiler afferentlerin sonlandığı hücrelerde; çoğu kez ara nöronlarda gözlenir. Bir dorsal kök veya aynı segmente ait sinirin kesilmesinden sonraki günlerde, presinaptik ve postsinaptik inhibisyon mekanizmaları kollabe olur ve sonuç olarak projeksiyon hücrelerinde çok belirgin bir alanlardaki sağlam kalan afferentlerden gelen ağrısız impulslarla bile nosiseptif eksitasyon oluşur. Bu yavaş değişimleri tetikleyen mekanizma tam bilinmemekle beraber, kesilen sinirlerin santral uçlarından akan bazı biyoşimik maddelerin etkisi ile olabilir. C lifi santral uçları bu konuda sorumlu tutulur.

Giderek periferik afferent girdilerden bağımsız olarak projeksiyon nöronları ve diğer supraspinal (Talamus gibi) nöronal sistemlerde spontan ağırlı impulslar devamlı olarak yaratılır (34).

## AĞRILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ağrılı hastanın tanı ve tedavisinin doğru yönlendirilmesinin en önemli koşulu, hiç şüphesiz hastanın ağrısının doğru değerlendirilmesidir.

Hasta ile ilgilenen hekimin bilmesi gereken ilk koşul hasta tarafından şikayet olarak sunulan ağrının, karmaşık yapıda ve çok boyutlu olduğudur. Bu kompleks çok boyutlu ağrı görüşü Melzack-Wall tarafından tanımlanmıştır (35).

Ekzojen veya endojen ağrılı uyarının sinir sisteminde işlenmesi ile oluşan bu hoş olmayan his, organizmanın bu impulsa verdiği biyolojik aktif bir cevaptır, kişiye özgüdür, subjektiftir ve dört komponenti vardır:

**Sensoriyal-diskriminatif (duyusal-ayırıcı) komponent:** Ağrılı uyarının, nosiseptif sistemde impuls olarak iletilmesi sonucu uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesidir.

**Kognitif (değerlendirici) komponent:** Yeri, süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyarının, hastanın düşünsel düzeyinde geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirerek bilişsel olarak ağrı hissinin belirlenmesidir.

**Affektif komponent:** Bilişsel olarak değerlendirilen ağrılı uyarana verilen emosyonel cevaptır.

**Vegetatif-somotomotor komponent:** Ağrılı impulsun oluşturduğu segmental spinal ve supraspinal refleks cevaptır. Terleme, kan basıncı ve nabız değişiklikleri gibi vegetatif refleks cevapları, mimikler, kaçma refleksi, tonus artışı ve kontraksiyon gibi motor refleks cevapları kapsar.

Ağrı subjektif olduğundan ve günümüzde henüz güvenilir bir objektif ağrı ölçüm metodu bulunmadığından ağrının belirlenmesi primer olarak hastanın ifadesine bağlıdır. Sağlıklı bir değerlendirmenin ilk koşulu, hekimin hasta ile sıkı bir diyaloga girmesidir. Hastanın kendisinin dinlendiğinin ve şikayetinin ciddiye alındığını hissetmesi gerekir. Postoperatif ağrılı hasta genelde “ o kadar olacak ” anlayışı ile baş başa bırakılmıştır. Hekimin postoperatif ağrıyı doğru değerlendirebilmesi için preoperatif dönemde hasta ile konuşup genel ağrı anamnezini alması gerekmektedir. Şiddetli olarak ağrı duyan bir hasta ağrıyı tanımlamada ve şiddetini belirtmede uygun sözler kullanmamaktadır. Bilimsel platformda

ağrının belirlenmesinde objektif referanslar kullanılmalı ve ağrı ölçümü mümkün olduğu kadar standardize edilmelidir (36).

### **Tek Boyutlu Yöntemler**

Bu yöntemler ağrının sadece şiddetinin ölçülmesinde kullanılır.

Bunlar:

#### **Kategori skalaları**

**Sözel skala (VRS; Verbal Rating Scale):** Kategori skalalarında sözel yanıtı olanıdır. Hasta ağrı şiddetini tanımlayan kelimelerin sırayla dizildiği listeden (ağrı yok, hafif, orta, şiddetli) ağrısının şiddetine uyan kelimeyi seçer. Basittir ve hastalar tarafından tercih edilir. Ancak ağrı şiddeti hakkında yeterli ayrıntı vermekten uzaktır (37).

VRS

|   |                              |
|---|------------------------------|
| 0 | Ağrı yok                     |
| 1 | Hafif ağrı                   |
| 2 | Orta şiddette ağrı           |
| 3 | Şiddetli ağrı                |
| 4 | Çok şiddetli dayanılmaz ağrı |

**Yüz skalası (face scale):** Yüz ifadelerinin resimlenmesi esasına dayanır. Genellikle çocuklarda kullanılsa da yetişkinlerde de uygulanan tipleri mevcuttur.

#### **Sayısal skalalar:**

**Sayısal derecelenme skalası (NRS; Numeric Rating Scale):** Sayısal skalalara en iyi örnektir. Hasta ağrı şiddetini 0 (hiç ağrı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı) puan arasında değerlendirir. Değerlendirme 0 ile 100 rakamları arasında da yapılabilir. Hastaların çoğu tarafından kolay anlaşılır (38).

## **Görsel skalalar:**

### **VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS)**

Ağrı ölçümlerinde kullanılan tek boyutlu yöntemler (VAS, sayısal derecelendirme skalaları ve kategori skalaları) yakın zamana kadar ağrının yalnızca şiddetinin ölçülmesinde kullanılan ve ağrının tedavi ile değişen tek kalitesi olduğunu varsayan yöntemlerdir. Günümüzde ise bu yöntemler, ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın tatminkarlığı ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerin ölçümünde de kullanılmaktadır. VAS; son derece basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir.

VAS klinikte ağrı şiddetinin ölçülmesinde kullanılan basit, güvenilir, kısa sürede uygulanan bir yöntemdir. VAS'ta 10 cm uzunluğunda yatay veya dikey bir çizgi çekilir. Çizginin sol ucunda hiç ağrı yok, diğer tarafta hayal edilebilecek en şiddetli ağrı ifadeleri vardır. Hastadan bu 10 cm'lik çizgi üzerinde o andaki ağrısının şiddetine göre bir noktayı işaretlemesi istenir. Cetvelle başlangıç noktasıyla (hiç ağrı yok) işaretlenen noktanın arası ölçülerek cm cinsinden sayısal bir değer elde edilir.

#### **Vizüel analog skala (VAS)**

Talimatlar: Şu anda ağrınızın şiddetini aşağıdaki çizgi üzerinde işaretleyiniz.

Hiç ağrı yok.....hayal edilebilecek en kötü ağrı

VAS ağrıyı azaltan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir yöntem olup verbal ve numerik ağrı skalalarıyla korelasyonu fazladır.

VAS'ın avantajları:

1. Uygulamasının kolay olması,
2. Yanıltıcı faktörlerden az etkilenmesi,
3. Hastaya yeterli açıklama yapıldığında oldukça değerli bilgi vermesi,
4. Belli zaman dilimlerinde ağrı şiddetinin ölçülmesiyle değişikliğin yüzde olarak ifadesini mümkün kılmasıdır.

VAS'ın başlıca dezavantajı ise ağrıyı tek boyutuyla, yani şiddetiyle değerlendirilmesidir. Buna karşın ağrı basit, tek boyutlu bir duyu olmayıp sonsuz sayıda niteliklere sahiptir.

Her ağrının niteliği diğerinden farklıdır.

### **Çok boyutlu yöntemler:**

Genel olarak kronik ağrılı hastalar için uygun yöntemlerdir.

McGill Ağrı Anketi (MPQ)

MPQ'nun kısa formu (SF-MPQ)

Tanımlayıcı ayrımsal skala (DDS)

West Haven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri

Kısa ağrı envanteri

Sonuç olarak kişinin ağrısının değerlendirilmesinde en önemli konu ağrının subjektif olduğu ve kişinin kendi ifadesinin geçerli ölçüm olduğu gerçeğidir (39).

### **5.4.PREEMTİF ANALJEZİ**

Postoperatif ağrının preoperatif dönemden başlayarak kontrol altına alınabileceği fikri yani "Preemptif analjezi" kavramı Crile tarafından ilk defa 1913 yılında ele alınmıştır. Crile genel anestezi uygulanan hastalarda, ağrılı uyaranlardan korunmak için rejyonel blok uygulanabileceğini öneriyordu. Nedeni ise genel anestezi sırasında yeterince üstesinden gelinemeyen ağrıların santral sinir sisteminde değişikliklere yol açarak ağrıya neden olabileceğiydi.

Doku hasarına bağlı oluşan uyarılar sinir sisteminde iki farklı yanıt oluştururlar. Bunlar; afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferik sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon) şeklindedir. Duyarlılıkta artış ve algılama alanının genişlemesi olarak da tanımlanan hiperanaljezi, yetersiz ağrı kontrolünün bir bulgusudur. Doku hasarı ile hem hasar bölgesinde hem de sağlam çevre dokuda hiperanaljezi meydana gelir. Bunun sonucunda ağrı eşiği düşer, eşik üstü uyarılara yanıt artar ve spontan aktivite görülür (40). Dokulardaki hasar sonrası ortaya çıkan hiperanaljezide santral mekanizmaların varlığının 1983 yılında Wolf tarafından deneysel olarak kanıtlanmasına kadar preemptif analjezi konusunda önemli gelişme görülmemektedir. Bu tarihlere özellikle Wolf ve Wall'un deneysel çalışmalarında C liflerinin elektriksel uyarılmaları öncesi ve sonrası verilen opioidlerin, medulla spinalis dorsal boynuz nöronlarındaki eksitabilite üzerine yaptıkları farklı etkiler saptanmıştır (41).

Bu çalışmalara dayanarak Wall, çalışmasında cerrahi öncesi uygulanan antinosisseptif tedavi ile santral hipersensitizasyon oluşumunun engelleyebileğini savunmuştur.

Santral hipersensitizasyon ve preemtif analjezi konusuna girmeden fizyopatolojik ve klinik ağrı kavramlarına değinmek yerinde olacaktır.

**Fizyolojik ağrı:** Ağrılı uyarılarla ortaya çıkan, iyi lokalize ve geçicidir. İnce A delta ve C lifleri ile iletilirler.

**Klinik ağrı:** Periferik doku hasarı sırasında ortaya çıkan infamatuar ağrı ve sinir sisteminde hasar nedeniyle ortaya çıkan nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır.

Klinik ağrıyı, fizyolojik ağrıdan ayıran fark patolojik hipersensitivitenin bulunmasıdır. Yani, klinik ağrıda sensitivite değışikliği vardır. Sensivite değışikliğinden yukarıda da söz edildiği gibi iki mekanizma sorumlu tutulur.

Periferik sensitizasyon (primer duyuşsal nöronlardaki sensitivite artışıdır).

Santral sensitizasyon (tekrarlayıcı nosiseptif afferent impulsların m.spinalis arka boynuz nöronlarında yaptığı eksitabilite değışikliği nedeniyle oluşur).

Santral ve periferik sensitizasyonlar arasındaki fark ise, periferik sensitizasyonda düşük yoğunluktaki stimulusların A delta ve C liflerindeki nosiseptörlerdeki duyarlılık artışı ve buna bağılı olarak ağrının aşırı duyarlılık oluşturması söz konusudur. Santral sensitizasyonda ise A beta liflerinin santral sinir sistemindeki değışikliklere bağılı olarak ağrı duyusu oluşturmaya başlaması vardır (42). Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu yüzden klinik ağrının ortadan kaldırılması için hipersensitivitenin ortadan kaldırılması gerekecektir. Bu yüzden perioperatif dönemden başlamak üzere santral sensitizasyon oluşumuna engel olunması gerekmektedir. Bu amaçla değışik preemtif analjezi modelleri denenmektedir (40 ).

Santral sensitizasyonun hücreşel boyutuna, kısaca bakacak olursak: A delta ve C liflerinin uyarılması, presinaptik uçtan taşıkininler (P maddesi ve nörokinin A) ve glutamatın salınımına ve yavaş sinaptik potansiyellerin oluşmasına yol açar. Düşük frekanslı ve tekrarlayan türde nosiseptif uyarılar mevcutsa bu yavaş potansiyellerin sumasyonu söz konusu olmaktadır ve bunun sonucu dorsal boynuz nöronlarında uzun süreli, progressif olarak artan depolarizasyon ortaya çıkmaktadır. Sonuçta, birkaç saniyelik C lifleri uyarısının dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona yol açması söz konusu olmaktadır. Bu durum

glutamat'ın NMDA reseptörlerini, taşıkinin'lerin ise taşıkinin reseptörlerini uyarmalarıyla olmaktadır.

NMDA ve taşıkinin reseptör antagonistleri kullanıldığında, santral sensitizasyonun önüne geçilebilir mi? diye soru akla gelebilir. 1992'de Dubner ve arkadaşları deneysel hayvan çalışmalarında bu durumun olacağını göstermişlerdir (43).

Buraya kadar ki bilgilerimizden bir sonuca varmak istersek: santral sensitizasyon oluştuktan sonra yapılacak ağrı tedavilerinin santral değişiklikleri hemen ortadan kaldırılması beklenmemelidir. Preemptif analjezi kavramından ise; postoperatif ağrıda katkısı bulunan santral hipersensitivitenin oluşmasını önlemeye yönelik antinosiseptif tedavi şekli, anlaşılmalıdır (44). Preemptif etkinin değerlendirilmesinde VAS (Vizüel Analog Scale), postoperatif total analjezik tüketimi ve ilk analjezik ilaç talep etme süresi gibi kriterler kullanılmaktadır.

Preemptif analjezi uygulamalarında, tedavinin sadece insizyondan önce yapılması yeterli değildir. Şiddetli noksiyöz uyarıların cerrahi işlem sonrasında da doku hasarına bağlı olarak salınan kimyasal maddeler nedeniyle de oluşacağı ve buna bağlı santral sensitizasyon gelişeceği sözkonusudur. Bu yüzden noksiyöz uyarıların etkili bir şekilde blokajına cerrahi girişimden önce başlanılmalı, perioperatif ve postoperatif dönemde sürdürülmelidir.

Ancak preemptif analjezi konusunda henüz sınırlı ve birbirleriyle çelişen çalışmalar bulunsa da, gelecekte uzun süreli genişletilmiş klinik çalışma sonuçları ile preemptif analjezinin önemi daha belirgin ortaya konabilecektir (43).

## **5.5. NONSTEROİD ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)**

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kimyasal yapıları, farmakolojik ve terapötik etkileri farklı heterojen bir gruptan oluşur. Ağrının kaynaklandığı periferik bölgelere etki ile analjezi oluşturduklarından bu gruptaki ilaçlara periferik etkili analjezikler adı da verilir. Değişik derecelerde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahip bu ajanlar opioidlerden farklı olarak bağımlılık ve tolerans yapmazlar. Bu gruptaki ilaçlar ya tek başlarına ya da diğer analjezik adjuvanlarla beraber veya opioidlerle kombine edilerek kullanılırlar.

NSAİİ'ların bilinen en önemli etki mekanizması siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek prostoglandin sentezini baskılamasıdır. NSAİİ 'ların hepsi farklı mekanizmalarla da olsa COX- 1 ve COX-2 enzimini değişik şiddetlerde baskılayarak değişen güçlerde analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar özellikler taşırlar (45).

Postoperatif ağrıda potent bir faktör olarak yumuşak doku travması ve enflamasyonun rolü giderek daha iyi tanımlanmıştır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların prostoglandinlerin salınımını inhibe ettiği, böylece ağrı reseptörünün uyarılmasını önlediği ve ağrı eşliğini yükselttiği bilinir. Prostaglandinler cerrahi öncesi ağrısı olan hastalarda olduğu gibi bazen doku travmasından önce salınmış ve hiperaljezik etkileri devam ediyor olabilir. Bu nedenle cerrahi travma öncesi, enflamatuvar mediatörler salınmadan önce preemtif olarak uygulanabilir (46).

### **5.5.1.PARASETAMOL**

Parasetamol, klinik etkinliği kanıtlanmış analjezik ve antipiretik etkili bir maddedir. Parasetamol, hipotalamustaki ısı düzenleyici merkezler üzerine direkt etki ile vazodilatasyon ve terlemeye yol açarak, yükselmiş olan vücut ısısını düşürür. Parasetamol ağırlıklı olarak merkezi sinir sisteminde prostaglandin sentezini durdurarak ve daha az oranda periferde ağrı yanıtını bloke ederek etki eder.

#### **Farmakolojik Özellikleri**

Parasetamol, prostaglandin sentezini önler. Ağrı kesici ve ateş düşürücüdür. Hipotalamusta yer alan termoregülatör merkeze direkt etkisi ile ateş düşürür. Sindirim sisteminde hızla absorbe olur, etkisi 15- 20 dakika sonra başlar ve uzun sürer. Vücut sıvılarının çoğuna eşit oranda dağılır, sadece %15-25'i plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömrü 1- 3 saat arasındadır. %1-3'ü idrarla değişmemiş olarak atılır. Verilen dozun en az %80'i biyolojik olarak inaktif glukuronid veya sülfat konjugatları şekline dönüşür ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. Parasetamol'ün minor metabolitleri hepatik hidrosilasyon ve desasetilasyon ile oluşur. Hidrosilasyon metabolitinin oluşumu, sitokrom-P.450 karışık fonksiyonlu oksidazlarla oksidasyon yolu ile olur. Yeni doğanlarda glukuronid konjugasyonu oluşturma kapasitesi düşüktür.



Parasetamolün antipiretik ve analjezik etkinliği vardır. Ancak antiinflatuar etkisi yoktur. Yüzyıldan fazla bir zamanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bugün postoperatif ağrının giderilmesinde artan bir ilgi görmektedir. Parasetamolün hasar görmüş dokularda periferik etkisi yoktur. Merkezi sinir sistemi (MSS) yoluyla, spinal kanalda ve beyin düzeyinde siklooksijenaz yoluyla etki yapmaktadır (47).

Parasetamolün analjezik etkisi uygulamadan 10- 30 dakika sonra başlar ve tavan etki ilaç uyguladıktan 2 saat sonra görülür. Bu etki 4 ile 6 saat sürer. Parasetamol, tek başına veya opioidler ya da NSAİİ ilaçlarla kombine olarak uygulanabilir. Abdominal ve ortopedik cerrahide %30'luk opioid tasarrufu sağlar. Maksimum önerilen doz 24 saatte 4 gr'dır. Hepatik toksisite, 10 gr parasetamol (=20 gr propasetamol) gibi yüksek bir miktarın uygulanmasından sonra görülür (47).

Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri, santral ve periferal yolları içerir.

Parasetamolün farmakokinetikleri tek doz uygulanımından 2 grama kadar ve de 24 saat süresince tekrarlayan uygulanımından sonra lineerdir. Parasetamolün maksimal plazma konsantrasyonu 500 mg ve 1 gr alınımının 15 dakikalık infuzyonunun sonunda gözlemlenir, sırasıyla 15 mcg/ml ve 30 mcg/ml'dir.

Parasetamolün dağılım volümü ortalama 1L/kg dır. Parasetamol plazma proteinlerine geniş olarak bağlanmaz. 1 gr parasetamol infuzyonunu takiben, 20. dakikada ve sonrasında serebrospinal sıvıda önemli parasetamol konsantrasyonları gözlemlenmiştir.

Parasetamolün farmakokinetik özellikleri ve metabolizması yaşlı hastalarda modifiye edilmemiştir. Bu popülasyonda doz düzenlemesi gerekmez. Ciddi renal yetmezliği olan vakalarda (kreatinin klirensi 10- 30 ml/dk), parasetamolün eliminasyonu gecikir. Glukronid ve sülfat kojugasyonları için eliminasyon oranı, ciddi renal yetmezlikli olanlarda sağlıklı olanlara göre 3 kat yavaştır. Bundan dolayı parasetamolü ciddi renal yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk) olanlara verdiğimiz zaman, her uygulanım arası minimum 6 saat tutulmalıdır.

Parasetamol esas olarak karaciğerde glukronid ve sülfat kojugasyonu ile metabolize olduğundan karaciğer yetmezliği durumunda dikkatli olarak verilmelidir. Özellikle önerilen dozlardan yüksek dozlarda verildiğinde çok ciddi karaciğer hasarı yapma riskine sahiptir. Böyle durumlarda hepatik transaminaz seviyesi ve de hepatik fonksiyon testleri sık olarak takip edilerek doz ayarlanmalıdır.

**Endikasyonları:**

Ağrının ya da hiperterminin tedavisi için özellikle cerrahi girişimden sonra ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisinde endikedir.

**Kontrendikasyonları:**

- Ciddi hepatosellüler yetmezlik durumları
- G6PD eksikliği olanlar

**Yan Etkiler:**

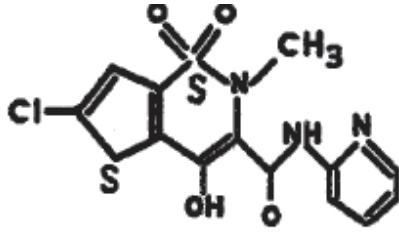
- Hipotansiyon
- Hepatik transaminaz düzeylerinde artış
- Trombositopeni, lökopeni, nötropeni (çok nadir) (48).

Parasetamol düşük yan etki insidansı olan güvenilir bir ajandır. En önemli yan etkileri hepatotoksisite ve hepatik yetmezlik, önerilen dozlar aşılmadığı sürece gözlemlenmez. İV parasetamol yaşlı ve yüksek riskli hastalarda iyi tolere edilir. Yapılan çalışmada, günde dört kere İV 1 gr parasetamol kullanımında karaciğer enzimlerinde yükselme olmamıştır. Bu şekilde hepatik toksisitenin asetaminofenle nadir olduğu, ancak overdozda oluşabileceği gösterilmiştir (49).

**5.5.2. LORNOKSİKAM (KLORTENOKSİKAM)**

Analjezik, anti-inflamatuar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının yeni nonsteroid antiinflamatuar ilacı lornoksikamın, oral ve parenteral formları mevcuttur. Bilinen oksikamlardan farkı, eliminasyon yarı ömrünün nispeten kısa olmasıdır (3- 5 saat). Bu, tolerabilite açısından avantaj yaratabilecek bir özelliktir.

Lornoksikamın farmakolojik açılımı; 6-kloro-4hidroksi- 2 metil -N-piridil-2H-tiazine-3-karboksamid-1,1-dioksit'dir (50).



Şekil 8: Lornoksikamın moleküler yapısı

**Fizikokimyasal** özellikler; lornoksikam, sarı renkli kristalize bir maddedir. PKa'sı 4.7 olan oktanol/fosfat çözeltisi içinde ( PH: 7.4 ) dağılım katsayısı 1.8 olarak saptanır. Lornoksikam, fizyolojik pH'da yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağ dokusunda yüksek dağılım hacmi gösterir.

Lornoksikamın etki şekli; siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 izoenzimlerinin dengeli biçimde geçici olarak baskılanması yoluyla inflamasyon mediatörleri olan prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonuna dayanır (51). Birinci derecede klinik deneylerinden elde edilen veriler lornoksikamın, jinekolojik veya ortopedik bir cerrahi müdahalenin ardından meydana gelen postoperatif ağrının tedavi edilmesinde, opioid analjeziklerden morfin, petidin (meperidin) ve tramadol kadar etkili olduğunu ve dental cerrahisinin ardından ağrıların tedavisinde diğer nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır (52). Lornoksikam ayrıca, osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut siyatik ve bel ağrısı semptomlarının ortadan kaldırılmasında, diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar kadar etkilidir. Lornoksikamın tolerabilite profili non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların karakterindedir ve gözlenen en sık yan etki gastro-intestinal rahatsızlıklardır (53). Bugüne kadar elde edilen sınırlı klinik tecrübeler, diğer birçok non-steroidal antiinflamatuar ilaçta olduğu gibi lornoksikamın, orta ve şiddetli, ağrı tedavisi için opioid analjeziklere daha iyi tolere edilen bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır (54).

Farmakodinamik özellikleri; diğer non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlarda olduğu gibi lornoksikam siklooksijenaz inhibisyonu aracılığıyla prostoglandin sentezini baskılar, fakat 5-lipooksijenazı baskılamaz. Lornoksikamın in vitro olarak sıçan polimorfonükleer

lökositlerinde prostaglandin D<sub>2</sub> formasyonunu inhibe etme açısından tenoksikamdan 100 kat daha kuvvetli olduğu ve in vivo olarak farelerde araşidonik asit ile indüklenen letaliteyi engelleme açısından indometazin ve piroksikamdan daha etkin olduğu bildirilmiştir (55).

Farmokokinetik özellikleri; lornoksikam oral yoldan alındıktan sonra tamamen emilir( ortalama 0.33- 0.75 saat). 4 mg dozunda alındığında 2.5 saat içerisinde 270 mcg/L pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Günde iki kez 2- 6 mg doz aralığında dozla ilişkili kinetikler sergiler. Lornoksikamın emilimi gıda varlığında gecikir ve %20 oranında azalır. Sağlıklı gönüllülerde ilaç eliminasyonunun gecikmesi ile ilişkili plazma konsantrasyonlarının oldukça yüksek seviyede seyretmesi, lornoksikam metabolizmasının bazı bireylerde bozulabileceğini ortaya koymaktadır.

Lornoksikam düşük dağılım hacmi ile (0.2 L/kg), plazma proteinlerine (büyük oranda albumine-HSA) yüksek konsantrasyonlarda bağlanır (%99). Sinoviyal sıvı da dahil perivasküler intersitisyel alanlara kolayca nüfuz eder.

Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5- Hidroksi-lornoksikam metabolitine metabolize olur. Renal (%42) ve fekal (%51) yolla elimine olur. Lornoksikamın bireyler arasında önemli ölçüde çeşitlilik gösteren, nispeten kısa bir terminal plazma eliminasyon yarı ömrü vardır( sağlıklı genç gönüllülerde ortalama 3- 5 saat).

Lornoksikamın farmakokinetikleri ileri yaş veya renal bozukluk nedeni ile önemli ölçüde değişmeyecekmiş gibi görünmektedir. Ancak, hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkin olmayan metabolit birikmesi meydana gelmiştir. İlacın enterohepatik eliminasyonunun artması ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal eliminasyonun azalmasını telafi edebilir (56).

**Terapötik Potansiyel:** Az sayıda plasebo kontrollü öncül araştırmalar ve diğer karşılaştırmalı klinik araştırmalar, lornoksikamın dental cerrahi veya başka bir cerrahi müdahalenin ardından etkili analjezi sağladığını göstermişlerdir. İntravenöz yoldan verilen lornoksikam (8 mg), petidin (50 mg) kadar etkili olduğu bildirilmiştir.

Akut siyatik ve lumbosakralji hastalarında, günde iki kez kullanılan 8 mg lornoksikam, plasebodan üstündür ve günde üç kez oral alınan 50 mg diklofenak ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

**Tolerabilite ve ilaç etkileşimleri:** Lornoksikamın tolerabilite profili non-steroidal-anti inflamatuvar ilaçların karakterindedir ve gastrointestinal rahatsızlıklar ( ağrı, dispepsi, mide bulantısı, kusma) en yaygın görülen istenmeyen olaylardır. Bu etkiler non-steroidal-anti inflamatuvar ilaçların COX enzimini inhibe etmesi sonucunda hem proinflamatuvar hem de gastroprotektif yararı olan prostaglandinleri inhibe etmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Güvenlik çalışmalarında yapılan ölçümlerde 160 mg'a kadar lornoksikamın tek dozunun ciddi toksite yaratmadığı saptanmıştır (57).

Lornoksikamın farmakokinetikleri birlikte alınan antiasitler veya ranitidin tarafından belirgin olarak değiştirilemez. Lornoksikamın; simetidin, varfarin, sülfonilüre, lityum, furosemid ve metotreksatla farmakokinetik ve/veya farmakodinamik etkileşimi diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla aynıdır. Lornoksikam, hepatik ilaç metabolize edici enzimleri etkilemeyerek, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda fenazon (antipirin) klirensini değiştirmemiştir. Nifedipin, dietilstilbestrol, klotrimatazol, mikanozol, fenprokurmon ve akenokumarol lornoksikamın karaciğerde 5- hidroksilasyonunu inhibe ederek metabolitlerinin oluşmasını önlerler.

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve warfarin, oral sülfonilüre, loop veya tiazid diüretici veya digoksin kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Antikoagülanlar veya trombosit agregasyonunu inhibe edici ilaçlar ile beraber kullanıldığında kanama süresinin uzamasına neden olabilmektedir (56).

**Kontrendikasyonları:** Lornoksikam veya preparatın diğer bileşenlerinden birine karşı alerjisi olanlarda, salisilat veya diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, aktif veya yerleşik mide veya duodenum ülseri olanlarda, böbrek fonksiyonu orta veya ağır düzeyde kısıtlı olanlarda, ağır karaciğer yetersizliği olan hastalarda ve ağır kalp yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir. Koagülasyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (51).

**Doz ve kullanım şekli:** Klinik değerlerde kullanılan en yaygın lornoksikam dozları artrit, bel ağrısı ve ankilozan spondilit tedavisi için oral yolla günde iki veya üç kez 4- 8 mgdır. Postoperatif ağrı yönetimi için ise oral veya intravenöz yolla 4-8-16 mg tek ve tekrarlayan dozlarda kullanılır (57).

### 5.5.3. PİROKSİKAM

Piroksikam, enolik asit grubu nonsteroid antiinflamatuvar analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip oksikam derivativesidir. Yüksek pKa değerine sahip ilaçlardan biridir. Piroksikam uygulanmasıyla ödem, eritem, doku proliferasyonu, ateş ve ağrının tümü inhibe edilebilir. Sebebi ne olursa olsun, inflamasyona karşı etkilidir. Etki şekli tamamen anlaşılacakla beraber, piroksikam, bağıışıklık ve inflamasyon reaksiyonlarının bazı basamaklarında, aşağıdaki mekanizmalar vasıtasıyla etkileştiği gösterilmiştir:

- Siklooksijenaz enziminin reversibl inhibisyonu ile prostaglandinler dahil prostanoid sentezinin inhibisyonu
- Nötrofil agregasyonunun inhibisyonu
- İnflamasyon bölgesine polimorfonükleer hücre ve monosit göçünün önlenmesi
- Uyarılmış lökositlerden lisosomal enzim salınımının inhibisyonu
- Nötrofiller tarafından süperoksid anyon üretilmesinin inhibisyonu
- Seropozitif romatoid artritli hastalarda hem sistemik hem de sinovyal sıvıda romatoid faktör üretiminin azaltılması.

Piroksikamın hipofiz-adrenal aksisi stimülasyonu yolu ile etki göstermediği belirlenmiştir.

Invitro çalışmalar, kıkırdak metabolizması üzerinde herhangi negatif bir etki göstermemiştir (50).

Piroksikam 'in değişik etyolojilere bağılı ağrılarda (posttravmatik ağrı, postepizyotomik ağrı, postoperatif ağrı) bir analjezik olarak etkili olduğu bulunmuştur. Analjezinin başlangıcı süratlidir. Uzun yarılanma süresi nedeniyle diğer analjezik ve antiinflamatuvarlardan farklı olarak günde tek doz kullanılır. İnsanda plazma yarı ömrü yaklaşık 50 saattir (58). Piroksikam'ın %99'u plazma proteinlerine bağlanır, %5 kadarı ise idrar yolu ile değişmeden atılır. Plazmadan temizlenmesi esas olarak karaciğer yolu ile gerçekleştiğinden renal bozuklukda plazma düzeyleri artmaz. Majör metabolik transformasyon Sitokrom P-450 enzimi ile oluşur, glukuronik asit ile konjuge edilerek idrar ve feçes yolu ile atılır. Metabolitleri inaktiftir.

Piroksikamın oldukça değişken ve uzun yarı ömrünün olması yaşlılarda kullanılması halinde ilaç birikimin olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan kinetik çalışmalarda elde edilen sonuçlar tartışmalıdır ve piroksikamın konsantrasyonlarında bir artma gözlene de bunun yan etki insidansını arttırmadığı bulunmuştur. Piroksikam romatoid artrit, osteoartrit, gut, ankilozan spondilit ve akut kas iskelet sistemi hastalıklarında çalışılmış ve etkinliği gösterilmiştir (50).

### **Yan Etkiler**

Piroksikam genellikle iyi tolere edilir. Gastrointestinal semptomlar en sık rastlanan yan etkilerdir ama çoğunlukla tedaviyi engellemez. Bu reaksiyonlar arasında stomatit, anoreksi, epigastrik sıkıntı, bulantı, kabızlık, abdominal rahatsızlık, diare, karın ağrısı, gaz ve hazımsızlık olabilir. Piroksikam ile gastrointestinal hemoraji, perforasyon ve ülserasyon bildirilmiştir. Gastrik mukoza görünümünün ve intestinal kan kaybının objektif değerlendirilmesi, piroksikam tek doz veya bölünmüş dozlar halinde 20mg/gün verilmesinin asetilsalisilik aside kıyasla gastrointestinal traktüsü belirgin olarak daha az tahriş ettiğini göstermiştir.

30 mg ve üzeri dozların uzun süreli verilmesi gastrointestinal yan etki riskini artırır.

Gastrointestinal semptomlar dışında, küçük bir grup hastada, başlıca ayak bileğinde olmak üzere ödem bildirilmiştir. Baş dönmesi, baş ağrısı, uyuklama, uykusuzluk, depresyon, sinirlilik, halüsinasyonlar, mizaç değişiklikleri, rüya anormallikleri, mental konfüzyon, parestezi ve vertigo gibi santral sinir sistemi etkileri çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Gözlerde şişlik, bulanık görme ve gözde iritasyon bildirilmiştir. Rutin oftalmoskopi ve "slitlamp" incelemeleri oküler değişiklik göstermemiştir. Kulak çınlaması ve keyifsizlik olabilir.

Deri döküntüsü ve kaşıntı şeklinde dermal hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Onikoliz ve alopesi seyrek olarak bildirilmiştir (59).

### **İlaç Etkileşmeleri ve Diğer Etkileşmeler**

NSAI ilaçlar sodyum, potasyum ve su tutulmasına sebep olabilir ve diüretik ajanların natriüretik etkisine engel olabilir. Bu özellikler kardiyak fonksiyonları yetersiz veya

hipertansiyonu olan hastalarda durumun daha da kötüleşmesine sebep olabileceğinden tedavi sırasında akılda tutulmalıdır.

Kumarin tipi antikoagülanlarla birlikte piroksikam verilmesiyle diğer NSAİ ilaçlarda da olduğu gibi nadiren kanama bildirilmiştir. Piroksikam ve oral antikoagülanlar birlikte verilirken hastalar dikkatle izlenmelidir.

Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, piroksikam 'in asetilsalisilik asit ile birlikte veya iki NSAİ ilacın beraber kullanılması önerilmez çünkü tek bir ilaç ile elde edilenden daha fazla fayda temin edeceği konusunda veriler yetersizdir ve advers reaksiyon potansiyeli artmıştır.

İnsanlarda yapılan çalışmalar piroksikam ve asetilsalisilik asitin birlikte verilmesinin piroksikamın normal plazma değerlerini %80'ine düşürdüğünü göstermiştir. Antiasitler ile birlikte verilmesiyle piroksikam plazma düzeylerine bir etki görülmemiştir. Ne birlikte verilen piroksikam ve digoksin ne de Piroksikam ve digitoksin tedavileri bu ilaçların plazma düzeylerini etkilememiştir (45).

### **Postoperatif ve Posttravmatik ağrı da kullanımı**

Önerilen başlangıç dozu günde tek doz halinde 20 mg'dır. Etkinin daha çabuk başlaması istendiğinde ilk 2 gün 40 mg tek doz veya bölünmüş dozlar ile başlanmalıdır. Tedavinin bundan sonraki bölümü 20 mg/gün olarak devam etmelidir.

### **Uygulama Yolu ve Şekli**

Piroksikam tablet su ile yutulabilir veya dil üzerinde erimesi için konur sonra tükürük veya su ile suspansiyon gibi yutulur. Piroksikam ağızda su veya tükürük varlığında hemen anında çözülür (59).



## 6. GEREÇ ve YÖNTEM

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Etik Kurul izni ve hasta yazılı ve sözlü onayı alındıktan sonra 2007-2008 tarihleri arasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, Kulak-Burun- Boğaz, Üroloji, Plastik Cerrahi ve Kadın Doğum klinikleri tarafından opere edilen ASA I-II grubundan 18-55 yaş arası minor cerrahi geçirecek 60 hasta çalışmaya alındı. Preoperatif anestezi konsültasyonunda hastalara katılacakları çalışma tarif edildikten sonra ağrıyı değerlendirebilmek için VAS anlatıldı. Olgular rastgele 3 gruba ayrıldı. Etki başlama süreleri dikkate alınarak ameliyat öncesi analjezik etkilerinin başlaması sağlanacak şekilde uygun zamanlarda I. gruba İV parasetamol, II. gruba İV lornoksikam, III. gruba sublingual piroksikam verildi. Postoperatif dönemde analjezik kullanımına 24 saat uygun dozlarda devam edildi. Kas ağrısı VAS ile 6, 24, 48, 72. saatlerde bakıldı. VAS 3 katogoride değerlendirildi.

Hafif:.....VAS<4

Orta :.....4<VAS<7

Şiddetli:.....7<VAS

Acil vakalar, obez hastalar (body mass index >30), gebeler, kronik NSAİ kullananlar, nöromusküler hastalığı olanlar, akut ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, psödokolinesteraz düzeyi düşük olanlar, diyabeti olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan bütün olgularda uygulanacak anestezi tekniği aynı idi. Anestezi indüksiyonda 2 µg /kg fentanil, 2 mg/kg propofol 30-40 sn de intravenöz yoldan yavaş yavaş verildi. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra endotrakeal entübasyon için 1.5 mg/kg süksinilkolin İV yolla verildi.

Süksinilkolin verildikten sonra kas fasikülasyonlarının şiddeti aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı.

1- yok: Fasikülasyon yok.

2- hafif: Fasikülasyonlar var, ekstremitelerde hareket olmadan; gözde, yüzde, boyunda, parmaklarda fasikülasyonları var.

3- orta: Bir ekstremitte veya gövdeyi kapsayan fasikülasyon var.

4- şiddetli: Birden daha fazla ekstremite hareketi ile birlikte fasikülasyon var.  
Anestezi idamesi %5-6 Desflurane + %60 Azot Protoksit (N<sub>2</sub>O) + % 40 O<sub>2</sub> ile sağlandı.  
Olgulara başka ilave anestezi ve analjezik ajan verilmedi.

Tüm olgularda operasyon başlamadan ve fasikülasyonlar bittikten 5 dakika sonra kan elektrolitlerini değerlendirmek amacı ile kan alındı.

Postoperatif 6, 24, 48 ve 72. saatlerde hastalar klinikte yatağında ziyaret edildi ve VAS'lar değerlendirildi.

Çalışma için olgular özellikle süksinilkoline bağlı kas ağrısının sık görüldüğü kas gruplarını içermeyen bölgelerdeki operasyon seçildi.

Sonuçlar ortalama ( $\pm$ ) standart hata veya standart deviasyon olarak belirtildi. Veriler, parametrik veriler için student -t, nonparametrik veriler için Chi-Square testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

### Demografik Dağılımı

Grupların demografik verileri ve ASA dağılımı Tablo 2' de gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.95$ ).

Tablo 2: Grupların demografik verileri ve ASA dağılımı (Ort.±SD).

|                | Grup I<br>(n=20) | Grup II<br>(n=20) | Grup III<br>(n=20) |
|----------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Yaş (Yıl)      | 27.3±6.03        | 25.2±6.01         | 27±10.72           |
| Cinsiyet (E/K) | 13/7             | 15/5              | 9/11               |
| ASA (I/II)     | 14/6             | 18/2              | 19/1               |

K: Kadın, E: Erkek, ASA: Amerikan Anesteziyoloji Derneği

### Çalışmalara alınan olguların cerrahi dağılımı

Tablo 3: Olguların cerrahi dağılımı

|               | Grup I<br>(n=20) | Grup II<br>(n=20) | Grup III<br>(n=20) |
|---------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Kadın- doğum  | 5                | 6                 | 5                  |
| Üroloji       | 13               | 12                | 12                 |
| Genel cerrahi | 2                | 2                 | 3                  |

**Kadın Doğum:** Mol boşaltımı (7), Bartholini kisti(5), RIA retansiyonu (3), hymen septoplasti (1).

**Üroloji:** URS (12), DJ takılması (10), Varikosel (5), sistokopi (10).

**Genel cerrahi:** İnguinal herni (3), hemoroid (5).

### VAS ve fasikülasyon

Gruplara ait fasikülasyon şiddeti ve kas ağrısı tablo 4’ de, VAS değerleri tablo 5’de gösterilmiştir. Gruplar fasikülasyon şiddeti açısından karşılaştırıldığında I. ve II. gruplar arasında anlamlılık saptanmazken, III. grupta; diğer gruplara göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.003$ ) (Grafik 1, Tablo4- 5)

Gruplar VAS değerleri açısından karşılaştırıldığında 6.saatte I. ve II. grup arasında fark yokken III. grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.02$ ). Diğer zamanlarda ölçülen VAS değerleri arasında anlamlılık bulunmadı ( $p=0.28$ ) (Tablo 4, Grafik 2).

Erkek hastaların % 30’ unda, bayan hastaların ise % 2’ sinde şiddetli fasikülasyon görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.03$ ) idi.

### Fasikülasyon ile ağrı korelasyonu

I. grupta 2, II. grupta 5, III. grupta ise 12 hastada şiddetli derecede fasikülasyon gelişti. Tüm olgularda gelişen fasikülasyon ile kas ağrısı arasında pozitif korelasyon bulundu ( $p=0.02$ ) (Grafik 2, Tablo 4).

Tablo 4: Gruplara ait fasikülasyon şiddeti ve kas ağrısı

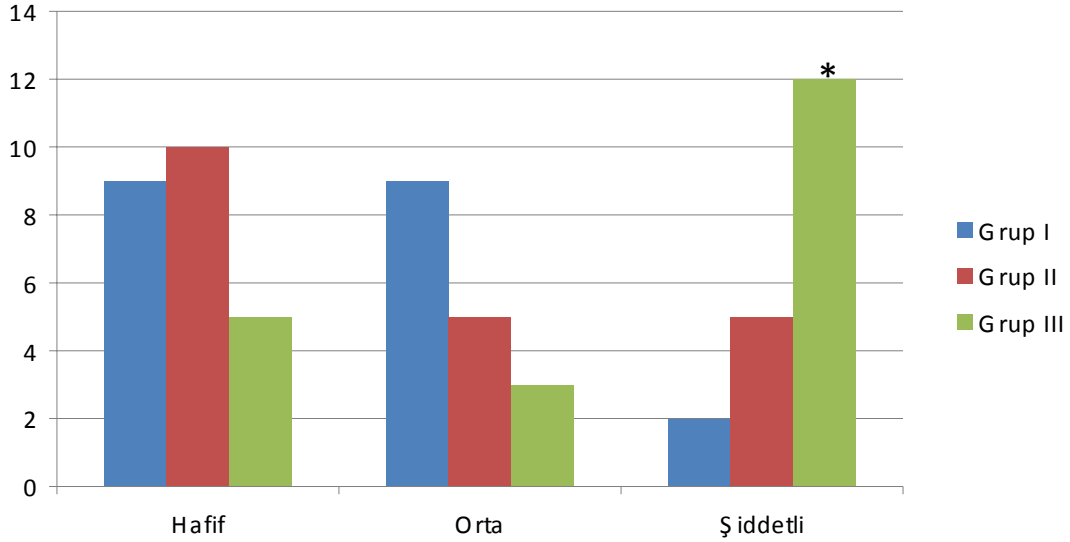
|                   | Grup I<br>(n=20) | Grup II<br>(n=20) | Grup III<br>(n=20) |
|-------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Fasikülasyon      |                  |                   |                    |
| Hafif (E/K)       | 9 (5/4)          | 10 (0/10)         | 5 (2/3)            |
| Orta (E/K)        | 9 (6/3)          | 5 (4/1)           | 3 (2/1)            |
| Şiddetli (E/K)    | 2 (2/0)          | 5 (5/0)           | 12* (4/1)          |
| Kas ağrısı        |                  |                   |                    |
| 6.saat (var/yok)  | 4 /16            | 7/13              | 11/9*              |
| 24.saat (var/yok) | 2/18             | 1/19              | 8/12               |
| 48.saat (var/yok) | 0/20             | 0/20              | 2/18               |
| 72.saat (var/yok) | 0/20             | 0/20              | 0/20               |

\* $p<001$ , E: Erkek, K: Kadın

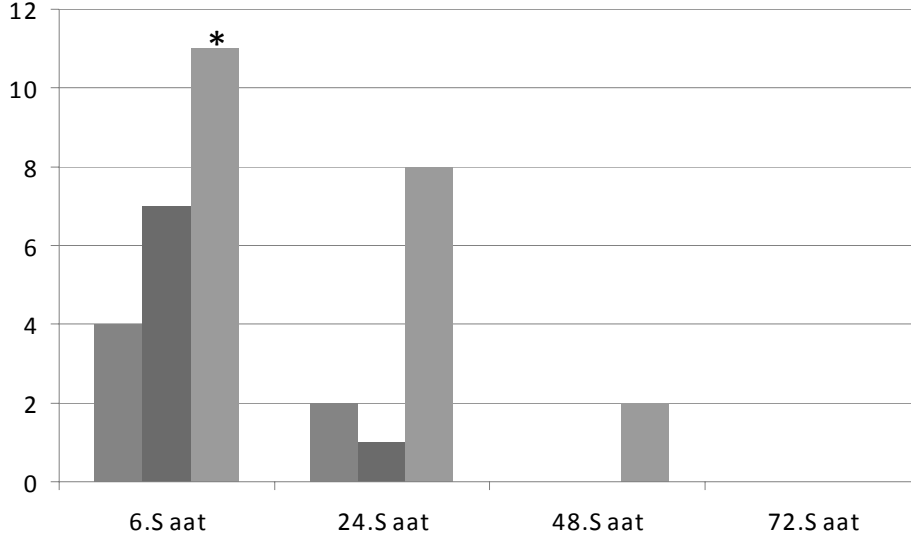
Tablo 5: Gruplara ait VAS değerleri ve ek analizdik gereksinimi

|                       | Grup I<br>(n=20) | Grup II<br>(n=20) | Grup III<br>(n=20) |
|-----------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 6.saat VAS değerleri  |                  |                   |                    |
| Hafif                 | 2,73±0,73        | 2,06±1,32         | 3,30±0,766         |
| Orta                  | 4,23±0,93        | 4,76±0,32         | 5,96±0,66          |
| Şiddetli              | 9,00±0,01        | 7,76±0,3          | 8,86±0,77          |
| 24.saat VAS değerleri |                  |                   |                    |
| Hafif                 | 1,70±1,08        | 1,83±1,34         | 2,60±1,65          |
| Orta                  | 4,26±1,11        | 4,30±0,76         | 4,70±1,08          |
| Şiddetli              | 7,06±1,22        | 7,0±0,01          | 7,00±0,01          |
| 48.saat VAS değerleri |                  |                   |                    |
| Hafif                 | 1,11±0,01        | 0,98±0,11         | 1,01±0,21          |
| Orta                  | 4,06±1,32        | 0±0               | 0±0                |
| Şiddetli              | 0±0              | 0±0               | 0±0                |
| 72.saat VAS değerleri |                  |                   |                    |
| Hafif                 | 0±0              | 0±0               | 0±0                |
| Orta                  | 0±0              | 0±0               | 0±0                |
| Şiddetli              | 0±0              | 0±0               | 0±0                |

VAS: Vizüel Analog Skala



Grafik 1: Gruplara göre fasikülasyon şiddeti. (\*p<0.01)



Grafik 2: Gruplara Göre Kas Ağrısı (\*p<0.05)

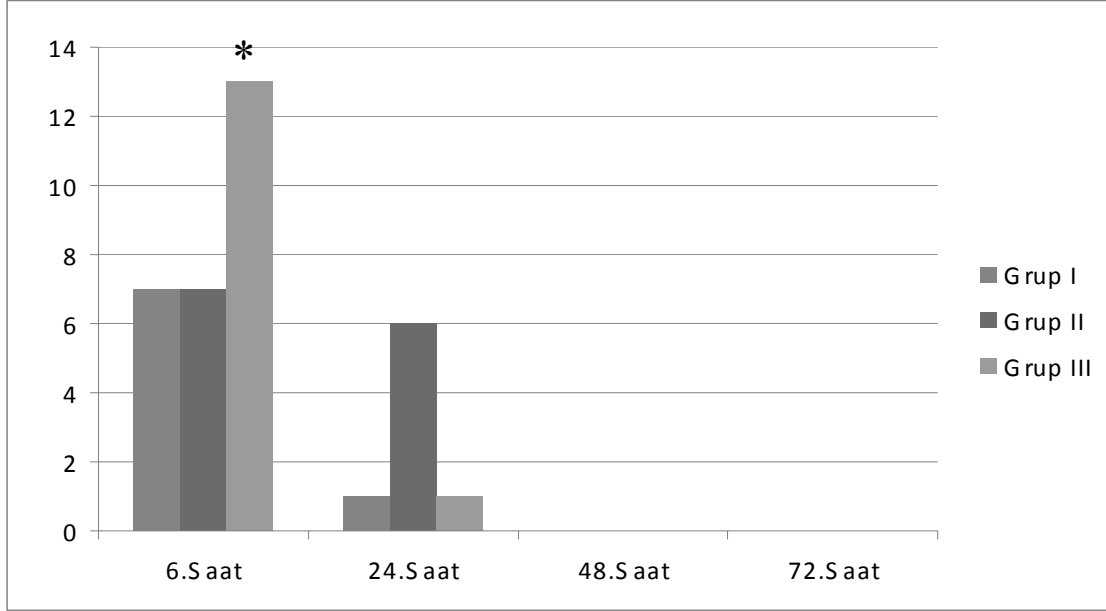
### Analjezik gereksinimi

Ek analjezik gereksinimi tablo 6'de gösterilmiştir. Ek analjezik gereksinimi açısından gruplar karşılaştırıldığında sadece III. grupta; 6. saatte diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.03) (Tablo 5, Grafik 4). Diğer zamanlarda anlamlılık saptanmadı.

Tablo 6: Analjezik gereksinimi

|                        | Grup I (n=20) | Grup II (n=20) | Grup III (n=20) |
|------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| Analjezik ihtiyacı (%) |               |                |                 |
| 6.saat                 | %35           | %35            | %65*            |
| 24.saat                | %5            | %30            | %5              |
| 48.saat                | %0            | %0             | %0              |
| 72.saat                | %0            | %0             | %0              |

(\*p<0.05)



Grafik 3: Gruplara Göre Analjezik Gereksinimi (\*p<0.05)

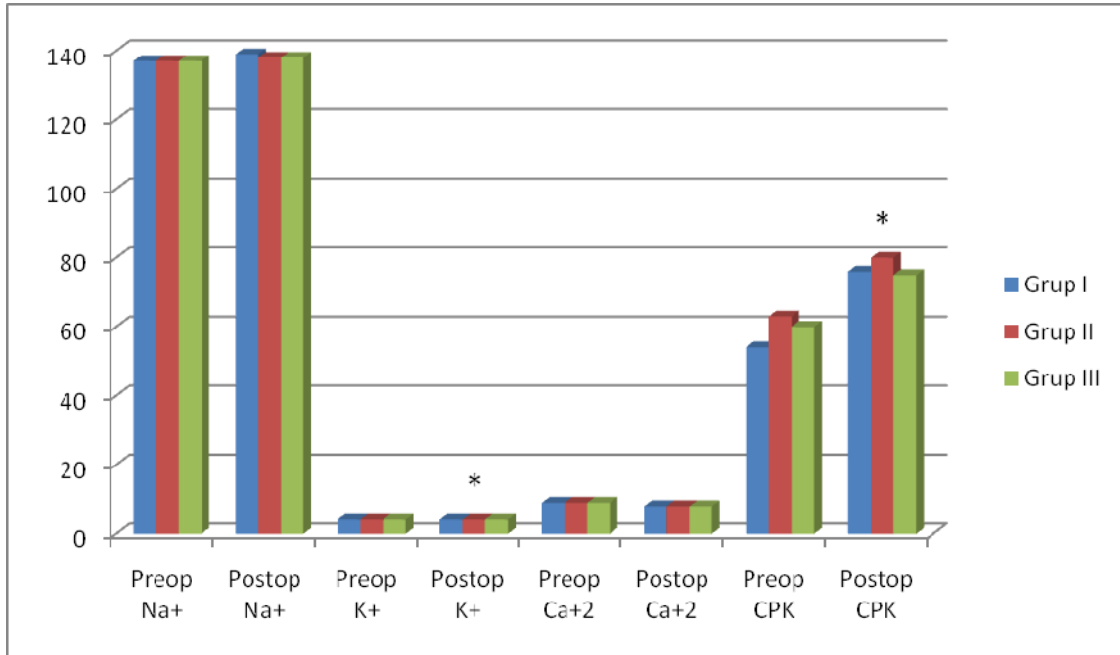
### Biyokimya değerleri

Gruplara ait elektrolitler ve CPK değerleri tablo 7' de gösterilmiştir. Gruplar preoperatif  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  CPK değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmazken, süksinilkolin verildikten sonra I. grupta diğer gruplara göre  $\text{K}^+$ , ve CPK değerlerinde anlamlı derecede artış bulundu ( $p=0.032$ ) (Tablo 7, Grafik 4).

Tablo 7: Gruplara ait elektrolit değişikleri (Ort.  $\pm$ SD).

|                          | Grup I                       | Grup II                         | Grup III           |
|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| preop. Na <sup>+</sup>   | 137.95 $\pm$ 3.17            | 137.15 $\pm$ 2.23               | 137.90 $\pm$ 1.971 |
| postop. Na <sup>+</sup>  | 139.50 $\pm$ 3.97            | 138.30 $\pm$ 2.66               | 138.35 $\pm$ 3.066 |
| preop. K <sup>+</sup> ,  | 4.26 $\pm$ 0.39              | 4.19 $\pm$ 0.32                 | 4.06 $\pm$ 0.305   |
| postop. K <sup>+</sup> , | 4.54 $\pm$ 0.47 <sup>o</sup> | 4.29 $\pm$ 0.30 *               | 4.19 $\pm$ 0.41*   |
| preop. Ca <sup>+2</sup>  | 9.12 $\pm$ 0.65              | 9.37 $\pm$ 0.45                 | 9.25 $\pm$ 0.45    |
| postop. Ca <sup>+2</sup> | 8.52 $\pm$ 0.62              | 8.56 $\pm$ 0.75                 | 8.30 $\pm$ 0.69    |
| preop. CPK               | 54 $\pm$ 18.66               | 63.15 $\pm$ 56.78               | 60.05 $\pm$ 19.03  |
| postop. CPK              | 76 $\pm$ 21.53 <sup>o</sup>  | 80.20 $\pm$ 59.81 <sup>o*</sup> | 75.70 $\pm$ 25.49* |

(\*p<0.05)



Grafik 4: Gruplara ait elektrolit değişiklikleri(\*p<0.05)



### Fasikülasyon şiddeti ile potasyum korelasyonu

Gruplara ait fasikülasyon dereceleri ve K<sup>+</sup> değerleri tablo 8' de gösterilmiştir. Tüm gruplarda fasikülasyon şiddeti ile K<sup>+</sup> artışı arasında korelasyon saptanmadı (p=0.34) (Tablo 7).

Tablo 8: Fasikülasyon derecesi ile K<sup>+</sup> değerleri (Ort.±SD)

| Fasikülasyon | K <sup>+</sup> değerleri |
|--------------|--------------------------|
| Hafif        | 4.39±0.38                |
| Orta         | 4.52±0.39                |
| Şiddetli     | 4.11±0.40                |

(p>0.05)

## 8. TARTIŞMA

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar, postoperatif ağrıyı ve dolayısıyla opioid gereksinimini azaltmak amacıyla günümüzde sık olarak kullanılmaktadırlar (60).

Lornoksikamın hem hayvan hem de insan modellerinde analjezik ve antiinflatuar etkinliği bildirilmiştir (61).

Hein ve arkadaşları preemptif oral 8 mg lornoksikamın, 1 gr parasetamol ve plaseboda daha etkili olduğunu göstermişlerdir (62).

Benzer şekilde parasetamolün cerrahi sonrasında multimodal analjezinin önemli bir komponenti olarak kullanıldığına dair birçok çalışma mevcuttur (63, 64, 65).

Yapılan bir çalışmada; uzun etkili NSAİ olan piroksikamın postoperatif ağrı tedavisinde başarılı şekilde kullanıldığı bildirilmiştir (66).

Hyllested ve arkadaşları (67) 33 çalışmayı içeren bir derlemede, postoperatif ağrı tedavisinde NSAİ ilaçların parasetamole göre daha üstün olduğunu ancak bununla beraber bu üstünlüğün cerrahinin tipi ile de ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Örneğin, dental cerrahi gibi daha minör cerrahilerde NSAİ ilaçlar daha üstün iken, ortopedik cerrahi gibi majör cerrahilerde büyük bir fark bulunmamıştır. Bunun yanı sıra, parasetamolün yan etkilerinin NSAİ'lerden daha az olmasından dolayı majör cerrahi sonrasında daha fazla kullanılması önerilmiştir.

Süksinilkolin uygulamasını takiben görülen kas ağrıları postoperatif dönemde hastalara rahatsızlık veren en yaygın nedenlerden birisidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kas ağrısı insidansı oldukça farklı rapor edilmiştir. Churchill- Davidson (68) süksinilkolinden sonra kas ağrısı ortaya çıkma sıklığını %66, Hegarty (69) %20, Pearcey ve Pick (70) %4.5 ve Foster (71) ise bu oranın %85 olduğunu rapor etmiştir. Buna paralel olarak Brodsky ve Brock (72) süksinilkoline bağlı kas ağrısı insidansının %0.2 ile %89 arasında değişebileceğini bildirmişlerdir.

Süksinilkoline bağlı kas ağrısını azaltmak için çok çeşitli ilaçlar kullanılmış ve bu ilaçlar arasında dantrolen, C vitamini, atrakuryum, D-tubocurarine, gallamin, lidokain sayılabilir.

Collier (73), süksinilkoline bağlı kas fasikülasyonlarını önlemek amacıyla dantrolen, Gupte ve arkadaşları (74) C vitamini, Famy ve arkadaşları (75) diazepam verdikleri hastalarda fasikülasyon ve kas ağrısının azaldığını göstermişlerdir.

Süksinilkoline bağlı kas ağrılarını azaltmak için kullanılan bu yöntemlerin içinde en yaygın olarak önerilen indüksiyondan hemen önce düşük doz nondepolarizan nöromusküler bloker verilmesidir (76). Kullanılan yöntemlerin bu kadar çok olması, süksinilkoline bağlı kas ağrısının patofizyolojisinin çok iyi anlaşılmadığını göstermektedir.

Kas ağrısı oranındaki bu büyük farklar olguların standart olmamasına bağlanmıştır. Çalışmaya alınan olguların yaşı, cinsi, kas durumu, yapılan operasyonun tipi ve yeri, yapılan premedikasyon, hastaların postoperatif dönemdeki erken mobilizasyonu, kas ağrısı sıklığını değiştirdiğini bildirmiştir. Biz bu nedenle çalışmayı planlarken olgulara ait özellikleri standardize ederek bu tür etkenlerin sonuçları etkilemesini önlemeye çalıştık. Yapılan bir metaanalizde süksinilkoline bağlı kas ağrılarını önlemek için kullanılan bu yöntemlerle kas ağrısı insidansında ancak %30 azalma sağlanabildiği rapor edilmiştir ( 77).

Naguib ve arkadaşları (9), süksinilkolin verilmesinden sonra görülen kas ağrıları ve biyokimyasal değişiklikler üzerine Lizin Asetil Salisilat'ın (LAS) etkinliğini atrakuryum ile karşılaştırdıkları çalışmada; birinci gruptaki hastalara, süksinilkolin verilmesinden 3 dakika önce 13 mg/kg LAS, ikinci gruba ise 0.09 mg/kg atrakuryum İV yolla vermişler. Çalışmanın sonucunda LAS verilen gruptaki hastaların kas ağrılarının azaldığını rapor etmişlerdir. McLoughlin ve ark.(78) süksinilkoline bağlı kas ağrılarını azaltmak için standart anestezi tekniğinin uygulandığı hastaları rastgele üç gruba ayırmışlar. Birinci gruba indüksiyondan hemen önce 0.05 mg/kg tubocurarin İV yolla, ikinci gruptakilere operasyondan 1 saat önce 600 mg aspirin oral yolla vermişlerdir, üçüncü gruptakilere ise herhangi bir ilaç vermemişlerdir. Çalışmanın sonucunda ilaç verilmeyen gruptaki hastalarda kas ağrısı insidansı %57, aspirin verilen grupta %21, tubocurarine verilen grupta ise % 36 olduğunu göstermişlerdir. Sonuçta preoperatif dönemde oral yolla verilen aspirinin kas ağrılarını non-depolarizan kas gevşeticilerden daha fazla azalttığı sonucuna varmışlardır.

Süksinilkoline bağlı kas ağrılarını azaltmak amacıyla diklofenak sodyum kullanılan bir çalışmada; birinci gruba operasyondan 20 dakika önce diklofenak sodyum, ikinci gruba ise

%0.9 NaCL i.m. yolla verilmiş. Çalışmanın sonucunda plasebo verilen olguların % 20'sinde ağrı görülmezken, diklofenak sodyum verilen olgularda bu oran %53.3 bulunmuştur (79).

Süksinilkoline bağlı kas ağrılarını önlemek için yapılan bir başka çalışmada, süksinilkolin verilmeden hemen önce İV yolla verilen ketorolak'ın etkinliği, yine süksinilkolinden önce İV yolla verilen atrakuryum ile karşılaştırılmıştır. Rastgele üç gruba ayrılan olgulardan birinci gruptakilere indüksiyondan 3 dakika önce 2 mL %0.9 NaCL, ikinci gruptakilere 0.05 mg/kg atrakuryum, üçüncü gruptakilere ise 10 mg ketorolak İV yolla verilmiştir. Çalışmanın sonunda atrakuryum verilen olgularda fasikülasyonların şiddeti ve kas ağrılarının sıklığı diğer gruplara göre anlamlı derecede azaldığı rapor edilmiştir. Ancak ketorolak verilen grupta herhangi bir azalma saptanmamasının sebebi; ketorolak'ın iskelet kaslarında yeterli ketorolak konsantrasyonuna ulaşamamasına bağlanmıştır. Bu nedenle, kaslarda yeterli miktarda ilaç konsantrasyonuna ulaşılabilmesi için etki süresi göz önüne alınarak ketorolak verilmesinin uygun olacağını önermişlerdir (80).

Bizim çalışmamızda parasetamol grubunda %20, lornoksikam grubunda %35, piroksikam grubunda ise % 55 hastada kas ağrısı görülmüştür. Parasetamol grubundaki kas ağrılarının düşüklüğünün muhtemelen hastalara dört doz verilmesi ile hastalarda oluşturduğu psikolojik rahatlama kaynağından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Diğer iki ilacın kas ağrılarını azaltmadaki oranlarının literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Fasikülasyonlar yüzdeki mimik kaslarından başlayıp önce üst ekstremiteler ve pektoral bölge kaslarını, daha sonra karın ön duvarı ve alt ekstremiteler kaslarını içine alacak şekilde yukarıdan aşağıya doğru yayılır. Fasikülasyonlar çok hafif derecede olabildiği gibi bütün vücudu kapsayacak kadar şiddetli de olabilir. Churchill ve Davidson (68) 1954 yılında süksinilkolin'e bağlı fasikülasyonlar ile operasyondan sonraki kas ağrıları arasında bir korelasyon olduğunu saptamıştır.

Süksinilkolin'e bağlı kas ağrısının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ağrının etyolojisi ile ilgili çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Bu görüşler içinde en yaygın olanı, kas kontraksiyonlarına bağlı kas hasarı ve muskületendinöz bölgede oluşan inflamasyonun kas ağrısına neden olduğu görüşüdür (81).

Bizim çalışmamızda fasikülasyon şiddeti ile kas ağrısı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Fasikülasyonun şiddeti azaldıkça kas ağrısı oranı azalmaktaydı. Bu da literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Süksinilkolin uygulamasını takiben görülen diğer problem de kan elektrolit konsantrasyonundaki değişikliklerdir. Bunların içinde en belirgin olanı plazma potasyumundaki ani yükselmelerdir. Plazma potasyum konsantrasyonundaki bu yükselmenin uyarılabilir membranların depolarizasyonu ve kaslardan potasyum kaybı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (82).

Naguib ve arkadaşları (9), süksinilkolin verilmesinden sonra serum potasyum konsantrasyonlarında belirgin bir yükselme olmadığını rapor etmişlerdir. Bunun aksine Collier (8) plazma potasyum konsantrasyonunda ortalama 0.34 mEq/L, Chatterji ve arkadaşları (83) ise 0.20 mmol/L, Weintraub ve arkadaşları (84) ise plazma potasyumunda yaklaşık 0.55 mEq/L yükselme olduğunu rapor etmişlerdir.

Süksinilkolinden önce verilen diazepam ve tubokürarinin serum potasyum konsantrasyonundaki artışı azalttığı rapor edilmiştir (75, 84).

Bizim çalışmamızda da her üç grupta  $K^+$  seviyelerinde anlamlı derecede yükselme olduğu saptadık ve bu bulgular litaretürler ile uyumluluk göstermektedir.

Vander Bijl ve arkadaşları (85) rektal midazolom ve diazepamla yaptığı çalışmada, serum Na değerlerinde süksinilkolin uygulanmasından sonra belirgin bir azalma olduğunu saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da her üç grupta  $Na^+$  değerleri belli oranda azalma gösterdi ama bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı, bu bulgular litaretürler ile uyumluydu.

Naguib ve arkadaşları (9), süksinilkolin verilmesinden sonra serum kalsiyum düzeylerinde kayda değer bir değişiklik saptamamışlardır. Bunun aksine Chatterji ve arkadaşları (83) ve Collier (8) serum kalsiyum düzeyinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca Collier (8) plazma kalsiyumunun 5 dk sonra kontrol değerlerine döndüğünü saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda üç grupta  $Ca^{+2}$  değerleri belli oranda azalmıştı ama bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı, bu bulgular litaretürler ile uyumluydu.

Süksinilkolin verilmesini takiben intrasellüler enzimlerin (kreatinin kinaz) ve myoglobinin açığa çıktığı gösterilmiştir.

Naguib ve arkadaşları (9), süksinilkolin verilmesinden sonra serum CPK düzeylerinde kayda değer bir değişiklik saptamamışlardır. Bunun aksine Laurence (4) süksinilkolin verilmesinden sonra CPK değerlerinde belirgin bir yükselme rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda üç grupta CPK değerleri anlamlı olarak yükselmiştir, ancak I. gruptaki yükselme diğer gruplara göre daha anlamlıydı. Bu da litaretürle uyumluydu. Lornoksikam ve piroksikamın CPK enzimidaki artışın daha az olmasının nedeni bu ilaçların antiinflamatuvar özelliğinin olmasına bağladık.

## 9. SONUÇ

Sonuç olarak;

- Parasetamolun ve lornoksikamın fasikülasyonların şiddetini azalttığını ve 6.saat kas ağrısının piroksikama oranla daha belirgin olarak azalttığını bulduk
- Piroksikam grubundaki hastaların %65'inde ekstra analjezik ihtiyacı olurken diğer gruplarda daha az analjezik ihtiyacı olmuştur.
- Tüm gruplarda K<sup>+</sup> ve CPK artışı olmuştur. Ancak parasetamol grubundaki artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunu da piroksikam ve lornoksikamın parasetamolden farklı olarak antiinflamatuvar özelliğinin bulunmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Süksinilkoline bağlı oluşan postoperatif kas ağrısını önlemede, parasetamol ve lornoksikamın benzer analjezik etkinliğinin bulunduğu, ek analjeziğe gerek kalmadığını ve bu iki ilacın da analjezik etkinliğinin piroksikama göre daha üstün olduğunu düşünmekteyiz. Lornoksikamın ve piroksikamın antiinflamatuvar özelliğinin bulunması da parasetamola göre daha üstün özellikleriydi.

Ancak bu üç ilacın arasındaki farklılıkların daha belirgin biçimde ortaya konulması için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## 10. KAYNAKLAR

1. Durant, N.N., Katz, R.L. :Suxamethonium, *British Journal of Anaesthesia*, 54 : 195-208, 1982.
2. Naugib, P.T.F, Loudon, JM.: Muscle Pain Following Administration of Suxamethonium : The Aetiological Role of Muscular Fitness, *British Journal of Anaesthesia*, 38:533-40, 1966.
3. Price, J.M.:Suxamethonium and Muscular Pain, *Brit. Med. J.*, 1,273, 1954.
4. Laurence, A.S.: Myalgia and Biochemical Changes Following Intermittent Suxamethonium Administration, *Anaesthesia*, 42:503, 1987.
5. Antognini JF: Splanchnic release of potassium after hemorrhage and succinylcholine in rabbits. *Anesth Analg* 78: 687–690, 1994.
6. Tapani, Tammisto and Mauno Airaksinen: Increase of CPK Activity in Serum as Sign of Muscular Injury Caused by Intermittantly Administered Suxamethonium During Halothane Anaesthesia, *Br. J. Anaesthesia*, 38:510- 514,1966.
7. Miller, R.D., Way, W.L., Hamilton, W.K. : Succinylcholine Induced Hyperkalemia in Patients With Renal Failure, *Anesthesiology*,36:138-141,..1972.
8. Collier, C.B. : Suxamethonium Pains and Early Electrolyte Change, *Anaesthesia*, 33:454- 61, 1978.
9. Naguib, M., Farog. H., Magbagbeola, A.O. : Effect of Pretreatment With Lysine Acetyl Salicylate on Suxamethonium Induced Myalgia, *Br. J. Anaesth.*, 59:606-610, 1987.
10. Miller R.D.: *Anesthesia\_5*. Baskı Chapter 22, 2000.
11. Sanes JR, Lichtman JW: Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nat Rev Neurosci* 2: 791, 2001.
12. Personius KE, Balice-Gordon RJ: Activity-dependent editing of neuromuscular synaptic connections. *Brain Res Bull* 53: 513, 2000.
13. Buttner-Ennever JA, Horn AK: Oculomotor system: A dual innervation of the eye muscles from the abducens, trochlear, and oculomotor nuclei. *Mov Disord* 2:S2, 2002.



14. Hall Z, Merlie JR: Synaptic structure and development: The neuromuscular junction. *Cell* 72: 99–121.
15. Zeynep Esener Klinik Anestezi, 3.baskı, sayfa 151-168, 2004.
16. Lange Klinik Anestezi 4.baskı, sayfa 225, 2005.
17. Chestnut RJ, Healy TE, Harper NJ, et al: Suxamethonium—the relation between dose and response. *Anaesthesia* 44: 14–18, 1989.
18. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG: An alternate method for estimating the dose-response relationships of neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg* 90:1191–1197, 2000.
19. Mehta MP, Sokoll MD, Gergis SD: Accelerated onset of non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: Pancuronium, atracurium and vecuronium. A comparison with succinylcholine. *Eur J Anaesthesiol* 5:15–21, 1988.
20. Baldwin KA, Forney R Jr: Correlation of plasma concentration and effects of succinylcholine in dogs. *J Forensic Sci* 33: 470–479, 1988
21. Badgwell JM, Cunliffe M, Lerman J: Thiopental attenuates dysrhythmias in children: Comparison of induction regimens. *Tex Med* 86: 36–38, 1990.
22. Miller R.D.: *Anesthesia* 5. Baskı Chapter 13, 2000.
23. Leiman BC, Katz J, Butler BD: Mechanisms of succinylcholine-induced arrhythmias in hypoxic or hypercarbic dogs. *Anesth Analg* 66: 1292–1297, 1987.
24. Roth F, Wuthrich H: The clinical importance of hyperkalaemia following suxamethonium administration. *Br J Anaesth* 41: 311–316, 1969.
25. Antognini JF: Splanchnic release of potassium after hemorrhage and succinylcholine in rabbits. *Anesth Analg* 78: 687–690, 1994.
26. McLoughlin C, Elliott P, McCarthy G, et al: Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. *Anaesthesia* 47: 202–206, 1992.
27. Smith I, Ding Y, White PF: Muscle pain after outpatient laparoscopy—influence of propofol versus thiopental and enflurane. *Anesth Analg* 76: 1181–1184, 1993.
28. Leary NP, Ellis FR: Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium. *Br J Anaesth* 64: 488–492, 1990.

29. Serdar Erdine Ağrı 3. Baskı Sayfa 3- 20.
30. Cross, S.A. Pathophysiology of Pain. Mayo Clin Proc. 1994;69: 375- 383.
31. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology (10. baskı-Türkçe). Somatik duyular: II. Ağrı, Başağrısı ve termal duyular. 2001: 552- 563.
32. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve Tedavisi, Editör İbrahim Yegül. İstanbul. 1993; 1- 18
33. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi. İstanbul.; 40-52. , 1997.
34. Güzeldemir M.E.: Postoperatif Ağrı Tedavisi, GATA Bülteni, 38: 273-277, 1996.
35. Melzack R., Casey K.L. Sensory, motivational and central control determinants of pain: A conceptual model. In Kenshalo D. The skin senses. Spring -field, IL, Charles C Thomas.; 423-443, 1968.
36. Chapman C.R., Casey K.L., Dubner R. Pain Measurement, An Overview. Pain.; 22: 1-31, 1985.
37. Katz J., Melzack R. Measurement of Pain. In Sandler AN. The Surgical Clinics of North America. Philadelphia. W.B.Saunders.; 231-252, 1999.
38. Tulunay M. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. Analjezik ve Antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı. Ankara.; 13-31, 1999.
39. Erdine S. Ağrı. Ağrılı Hastalarda Ağrı Ölçümü. 3. baskı. İstanbul.;133-137, 2007.
40. Niv D., Devor M. Preemptive analgesia. Can it prevent subacute postoperative pain. In: Abrahams B.M., Benzon H.T., Hahn M.B., Heavner J.E., Niv D., Parris W.C.V., Rauck R. Practical management of pain. St. Louis: Mosby, Inch 2000; 986- 1000.
41. Wall P.D. The prevention of postoperative pain. Pain. 1988; 33: 289- 290.
42. Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi. Sendrom. 2000; 12: 69- 75.
43. Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. Anesthesiology. 1996; 84: 1015- 1019.
44. Özyalçın S: Preemptif analjezi. Ağrı Dergisi, 1995; 7: 5-10.
45. Çeliker R. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar. Etki mekanizmaları ve yan etkileri. İstanbul. 1998; 2: 22- 27.
46. Dahl J.B., Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. Br J Anaesth 1993; 70: 434- 439.

47. Aslan F.E. Postoperatif Ağrı: Ağrı Doğası ve Kontrolü. Avrupa Tıp Kitapçılık LTD.ŞTİ, 2006:159- 90.
48. Jarde O ve ark. Parenteral uygulama parasetamolün etkinliğini oral uygulamaya göre artırır. Clin Drug Invest 1997; 14(6):474- 8.
49. Raymond S, Sinatra MD and et al. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gr intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. Anesthesiology 2005; 102:822- 31.
50. Cooper S., Hersh E., Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxicam derivate, advances in therapy. 1996; 13:67- 77.
51. Futaki N., Takashi S., Kitagava T. Anti inflammatory, analgesic, antipretic and cyclooksigenase inhibitory effect of a NSAI agent, lornoxicam. Jpn pharmacol Ther 1997; 25: 55- 71.
52. Thienthong S., Jirattanaphochai K., Krisanaprakornkit W. Treatment of pain after spinal surgery in the recovery room, single dose lornoxicam; a randomised, double blind, placebo controlled trial; J Med Assoc Thai. 2004; 87: 650- 655.
53. Aabaken L., Osnes M. Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of napriksen in healty male voluents, Blackwell science Ltd.1996;151-156.).
54. Yee J., Brown C., Allison C., Wildman K. Analgesia from im ketorolac trometamine compared to morphine in severe pain following major surgery. Pharmacol. Ther. 1985; 37: 239- 253.
55. Serpell M.G., Thomson M.F. Comparison of piroxicam with plasebo in management of pain after total hip replacement. Br J Anaesth. 1989; 163: 354-356.
56. Balfour J. A, Fitton A, Brarradell LB. Lornoxicam, areview of its pharmacology and theropatic potential in the management of painful and inflamatory conditions, Drugs 1996; 51: 639- 657.
57. Radhover S.,Rabasseda X. Lornoxicam – a new potent NSAID with an improved tolerability profile, 2000; 36: 55-76.
58. Collins V.J. Mechanisms of pain and control. In: Priniciples of Anesthesiology General and Regional Anasthesia. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993; 1317- 1349.

59. Sungurtekin H, Serin S, Gürses E, Gönüllü M. Preemptif piroksikasam analjezinin laparoskopik batın cerrahisindeki etkinliği. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası*, 1999; 27:38- 41.
60. Dundee, J.W., Catleen, E. : Intravenous Salicylates for Post-op Pain, *Lancet* 1:154, 1981.
61. Balfour J. A, Fitton A, Brarradell LB. Lornoxicam, areview of its pharmacology and theropatic potential in the management of painful and inflamatory conditions, *Drugs* 1996; 51: 639- 657.
62. Hein A, Norlander C, Blom L, Jakobsson J. Is pain prophylaxis in minor gynaecological surgery of clinical value? A double-blind placebo controlled study of paracetamol 1gr versus lornoksikam 8 mg given orally. *Ambulatory Surgery* 2001;9(2):91-94.
63. Burkle H, Gogarten W, Van Aken H. Intravenous non-opioid analgesics in anaesthesia—the role of paracetamol, metamizol, tenoxicam and parecoxib in the perioperative treatment of acute pain. *Anesthesiol Intensivmed* 2003; 44: 311–20
64. Kehlet H. Werner MU. Role of paracetamol in acute pain manage ment. *Drugs* 2003; 63: 15–22.
65. Prescott LF. Future perspectives with paracetamol. *Drugs* 2003;63: 51–6
66. Escamilla E, Gutierrez S.D, Romero E.E.C. Intramusculer Piroxicam in the control of postoperatif pain. *Investigation medica international* Volume 19, P: 17, 1992.
67. Hyllested, M., Jones, S., Pedersen, J.L., Kehlet, H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review., *British Journal of Anaesthesia* 88(2): 199-214, 2002
68. Churchill- Davidson, H. C,: Suxamethonium Chloride and Muscle Pains, *Br. Med. J.* 1:74-75, 1954.
69. Hegarty, P.: Post Operative Muscle Pains, *Br. J. Anaesth.*, 28:209-212, 1956.
70. Pearcey, W.C., Pick, M.M.: Muscle Pains After Administration Sücinylcholine *J.A.M.A.*, 174: 1392-1395, 1960.
71. Foster, C.A : Muscle Pains That Follow Administration of Suxamethonium. *British Medical Journal*, 2: 254- 5, 1960.

72. Brodsky, J.G., Brock, J.G., Samuels, S.I. :Pancuronium Pretreatment and Post-Succinylcholine Myalgias, *Anesthesiology*, 51:259-61, 1979.
73. Collier, C.B.: The Effect of Preoperative Dantrolene on the Action of Suxamethonium, *Anaesthesia*, 34: 152-158, 1979.
74. Gupte, S.R., Savant, N.S.: Suxamethonium Pains and Vit. C, *Anaesthesia*, 26: 437-440, 1971.
75. Fahmy, N.R., Malek, N.S., Lappas, D.G.:Diazepam Prevents Some Adverse Effects of Suxamethonium, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 26: 395-8, 1979.
76. Konchigeri,H.N., Tummuru, K.R.: Pretreatment With Non-Depolarising Muscle Relaxants and Dosage of Succinylcholine, *Anesthesiology*,36:142-145, 1972
77. Pace. N.L.: Prevention of succinylcholine myalgias : A meta analysis *Anesthesia and Analgesia* 1190;70:477-483.
78. Mclouglin, C., Nesbitt, G.A., Howe, J.P.: Suxamethonium Induced Myalgia And the Effect of Preoperative Administration of Oral Aspirin.
79. Kahraman, S., Ercen., Aypar. Ü., Erdem,K.: Effect of Preoperative i.m. Administration of Diclofenac on Suxamethonium induced Myalgia, *Br. J. Anaesth.*, 71: 238-41, 1993.
80. . Leeson-Payne, C.G., Nicoll, J.M.V., Hobbs, G.J.: Use of Ketrolac in The Prevention of Suxamethonium Myalji, *Br. J. Anaesth.* 73:788- 90, 1994.
81. Newham, D.J., Mills, K.R., Quigley, B.M., Edwards, R.H.T.: Pain and Fatigue After Concentric and Eccentric Muscle Contractions., *Clinical Science*, 64:55-62,1983.
82. Slater. R.M., McLaren I.D.: Effect of Salbutamol and Suxamethonium on the Plasma Potassium Concentration, *Br. J. Anaesth.*, 59:602-605, 1987.
83. Chatterji, S., Thind, S.S., Daga, S.R.: Lignocaine Pretreatment for Suxamethonium, *Anaesth* 38:867-870, 1983.
84. Weintraub, H.D., Heisterkamp, D. V. And Cooperman, L.H.: Changes in Plasma Potasium Concentration After Depolarizing Blockers in Anaesthetized Man, *Br. J. Anaesth.*, 41:1048-1052, 1969
85. Vander Bijl, P., Roelofse, J.A.: Serum Potassium and Sodium Levels Following Intravenous Suxamethonium in Pediatric Dental Anaesthesia, *J. Oral Maxillofac Surg.* 51:875-78, 1993.

86. Laurence, A.S.: Myalgia and Biochemical Changes Following Intermittent Suxamethonium Administration, *Anaesthesia*, 42:503, 1987.

## 11. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Aydın'da doğdum. İlk ve orta eğitimimi Muğla'nın Ortaca ilçesinde, lise eğitimimi Muğla Turgut Reis Lisesinde, üniversite eğitimimi 1996-2003 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. 2004 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda ihtisas yapmaya başladım.

Halen aynı kurumda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.