

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

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

Dr. MİNE SARI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2006

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

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

UZMANLIK TEZİ

Dr. MİNE SARI

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Leyla İyilikçi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Emel Sağıroğlu'na, Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e;

Tez araştırmamı danışmanlığı ile destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Leyla İyilikçi'ye;

Tez vakalarımın yapılması sırasında, salonlarında sağladığı kolaylık ve yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Necati Gökmen'e;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüz tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına;

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde bilgisini ve zamanını benden esirgemeyen sevgili kardeşim İsmail'e ve sevgili eşi Ayşegül'e;

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliğlerini birlikte yaşadığımız başta Measure, Selen, Pelin, Ertuğrul ve Ergin olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Anestezi teknikeri arkadaşlarıma, ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personeli ile bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına;

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen sevgili anneme, babama ve tüm aileme;

Sevgili arkadaşlarım; Nurdan, Evrim, Özlem, Bülent, Banu, Verdağ ve Derya'ya;

En sıkıntılı anlarımda bile yüzümü aydınlatan biricik yeğenim Batu'cuğuma;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Mine Sarı

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
SUMMARY	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	7
ROKURONYUM	7
OPİOİDLER	9
Fentanil	10
Remifentanil	11
AĞRI	13
Enjeksiyon ağrısı	14
GEREÇ VE YÖNTEM	16
İstatistiksel değerlendirme	18
BULGULAR	19
TARTIŞMA	24
SONUÇ VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR	31
EKLER	35

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
TABLO 1. Ağrı Değerlendirme Skoru (ADS)	18
TABLO 2. Olguların demografik özellikleri	21
TABLO 3. Ön ilaç uygulamasına göre grupların özellikleri	21
TABLO 4. Grupların demografik verilere ve ADS'na göre karşılaştırılması	23
TABLO 5. Gruplara göre yan etki dağılımı	23
TABLO 6. Eğitim düzeylerinin gruplara göre dağılımı	23

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
ŞEKİL 1. Rokuronyumun kimyasal yapısı	8
ŞEKİL 2. Fentanilin kimyasal yapısı	10
ŞEKİL 3. Remifentanilin kimyasal yapısı	12
ŞEKİL 4. Ön ilaç uygulamasına göre ağrı değerlendirme skoru	22
ŞEKİL 5. Ağrı tanımlamayan olguların (ADS= 0) ön ilaç uygulamasına göre yüzdeleri	22

KISALTMALAR

KAH: Kalp atım hızı

IAPS: *International Association for the Study of Pain* (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı)

ASA: *American Society of Anesthesiologists* (Amerikan Anestezistler Cemiyeti)

VKİ: Vücut kitle indeksi

NİKB: Non-invaziv kan basıncı

EKG: Elektrokardiyogram

SpO₂: Periferik oksijen satürasyonu

G: *Gauge*

SAB: Sistolik arter basıncı

DAB: Diyastolik arter basıncı

OAB: Ortalama arter basıncı

ADS: Ağrı değerlendirme skoru

ÖZET

Rokuronyuma Bağlı Enjeksiyon Ağrısının Önlenmesinde Fentanil ve Remifentanil Ön İlaç Uygulamalarının Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Dr. Mine Sarı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir/Türkiye.

Amaç: Rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde fentanil ve remifentanil bolus ön ilaç uygulamalarının etkinliklerinin karşılaştırılması

Gereç ve Yöntem: 18-60 yaş arası, ASA I-II, genel anesteziyle elektif cerrahi planlanan 102 hasta prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya alındı. Standart monitörizasyon uygulandı. Vücut kitle indeks (VKİ)'leri, eğitim düzeyleri, yaşları, cinsiyetleri, bazal ölçüm değerleri kaydedildi. Nondominant el sırtından 20 Gauge branülle damar yolu açılıp %0,9 NaCl başlandı, preoksijenasyon sağlandı. Premedikasyon uygulanmadı. Üç eşit gruba ayrılan (n=34) hastalara **Grup R**'de 2 mL (0.02 mg) remifentanil, **Grup F**'de 2 mL (0.1 mg) fentanil ve **Grup K**'da 2 mL %0,9 NaCl, 10 saniyede uygulandı. 30 saniye sonra 10 mg rokuronyum 5 saniyede aynı branülden verildi, 10 saniye sonra ağrı değerlendirilmesi 5-point scale ile yapıldı. Yan etkiler kaydedildi. Anestezi induksiyonu ve entübasyondan sonra anestezi idamesi salondaki anesteziste bırakıldı.

Bulgular: Demografik veriler benzerdi. Ağrı Değerlendirme Skoru (ADS) üç grup karşılaştırıldığında anlamlıydı (**p= 0.024**). Grupların ikili karşılaştırılmasında farkın **R-K** gruplarından kaynaklandığı görüldü (**p= 0.022**). **F-K** ve **R-F** karşılaştırmalarında ADS açısından fark yoktu. ADS ile yaş, VKİ ve eğitim düzeyleri arasında ilişki yoktu. Yan etkiler açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. En sık yan etki, kas güçsüzlüğüydü, olguların %23.5'inde gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışma ile; remifentalin 0.02 mg bolus dozunun, %0.9 NaCl uygulamasına göre, rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede etkin bir ön ilaç uygulaması olduğu, ancak 0.1 mg fentanil ön ilaç uygulaması ile karşılaştırıldığında, bu dozlarda rokuronyum enjeksiyon

ağrısını önlemede birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı, fentanil ön ilaç uygulamasınınsa %0.9 NaCl ön ilaç uygulamasına eşdeğer etkinlikte olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: rokuronyum, remifentanil, fentanil, enjeksiyon ağrısı

SUMMARY

Comparison of the Effectiveness of Pretreatment by Fentanyl and Remifentanyl on Rocuronium Induced Injection Pain

Dr. Mine Sari, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir/Turkey.

Aim: We aimed to compare the effects of fentanyl and remifentanyl pretreatments on rocuronium induced injection pain.

Material and Methods: One hundred and two patients (ASA I-II; 18-60 years old) scheduled for elective operations with general anesthesia were enrolled into this randomized, double-blind, placebo controlled study. Standard monitoring was used. Body mass index (BMI), education level, age, sex and basal values of the patients were recorded. A 20-gauge intravenous cannula was inserted into a vein on the patient's nondominant hand, then 0.9% saline infusion was started and preoxygenation was performed. None of the patients received premedication. Patients were divided into three similar groups. In **Group R** 2 mL (0.02 mg) remifentanyl, in **Group F** 2 mL (0.1 mg) fentanyl and in **Group K** 2 mL 0.9% saline were injected in 10 sec. Following 30 sec, 10 mg rocuronium was injected in 5 sec. Pain severity was evaluated using a five-point scale, 10 sec after the injection of rocuronium. Adverse events observed during the study period were recorded. After anesthesia induction and intubation, maintenance of anesthesia was left to the discretion of the anesthetist.

Results: Sex distribution, age of the subjects and body mass index were similar in between each group. However, there was a statistically significant difference in according to the pain score ($p= 0.024$). Pain score of the **R** and **K** groups were significantly different ($p= 0.022$). Other comparisons of the pretreatment including **F** with **K** and **F** with **R** were not different. There were no correlations in between pain score, age, body mass index and educational status. Adverse events were comparable between groups. The most commonly observed side effect was the muscle weakness which was present in 23.5% of the total group.

Conclusions:

Intravenous bolus administration of remifentanyl was effective in preventing injection pain of rocuronium when compared with the 0.9% saline. However, comparison of fentanyl with remifentanyl and comparison of fentanyl with 0.9% saline were found to be similar in preventing pain on rocuronium injection.

Key words: rocuronium, remifentanyl, fentanyl, injection pain

GİRİŞ VE AMAC

Bazı anesteziik ilaçların intravenöz enjeksiyonu sonucu gelişen ağrı, klinik pratikte sık karşılaşılan bir yan etkidir ¹.

Nondepolarizan bir kas gevşetici olan rokuronyumun, *priming* veya prekürarizasyon dozlarında intravenöz enjeksiyonuna bağlı gelişen, yanma tarzındaki ağrının şiddetli ve rahatsızlık verici olduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır ²⁻⁴. Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının, %50-80 olguda geliştiği bildirilmektedir ⁴⁻⁷.

Rokuronyum enjeksiyonuna bağlı gelişen ağrının mekanizması, günümüzde halen bir açıklık kazanmamıştır. Olası açıklamalar; periferik venlerde ağrıyı algılayan nosiseptörlerin, solüsyonun fizyolojik olmayan osmolalite ve pH değeri ile veya histamin, bradikinin gibi endojen algojenik mediyatörlerin salınımıyla (mast hücre degranülasyonu ve protein ekstrasvazasyonu) aktive olmasına bağlanmıştır ⁸.

Rokuronyum; pH değeri 4 olan, izotonik bir solüsyondur. Literatürde; osmolalitesi yüksek, asidik (pH≤4) ve alkali solüsyonların (pH ≥11) enjeksiyon ağrısına neden olduğü bildirilmiştir ⁹.

Rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde, bir çok ilaç ve yöntem denenmiştir. İntravenöz lokal anesteziikler (lidokain), opioidler (fentanil, alfentanil), ondansetron, tramadol, deksmedetomidin, magnezyum sülfat, tiyopental, ketamin, sodyum bikarbonat ve %0.9 NaCl ile dilüsyon yönteminin rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemedeki etkinlikleri araştırılmıştır ^{3,6-20}.

AMAC

Literatür taramamızda, remifentanilin rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemedeki etkinliğinin daha önce araştırılmadığını saptadık.

Bu çalışmada, rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde fentanil ve remifentanil ön ilaç uygulamalarının etkinliklerinin kontrol grubu da kullanılarak karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

ROKURONYUM (ORG9426, ZEMURON)

İlk kez 1994'te sentezlenen, monokuartern aminosteroid yapılı, nondepolarizan bir kas gevşetici ajandır. Kimyasal yapısı vekuronyuma benzeyen (Şekil 1), hızlı etki başlangıçlı, orta etki süreli yeni bir kas gevşeticidir ²¹⁻²³.

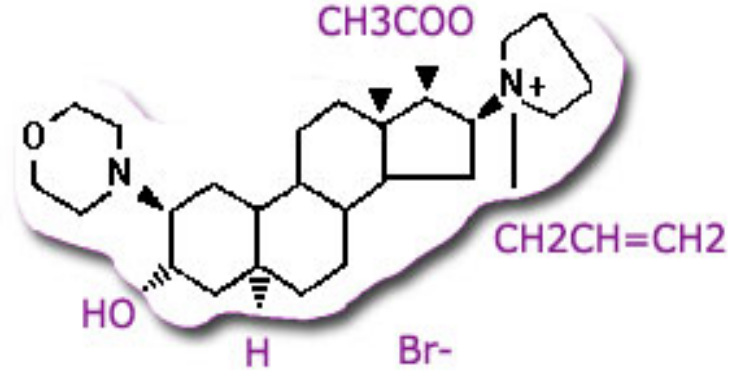
Rokuronyumun hızlı etki başlangıcı, klinik kullanımını artırmıştır. Hızlı dağılım fazı yarı ömrü 1-2 dakika, yavaş dağılım fazı yarı ömrü ise 14-18 dakikadır. Vekuronyumla aynı moleküler ağırlığa sahip olmasına rağmen, etkinliği vekuronyumun 1/7-1/8'i kadardır. Daha kısa dolaşım zamanında, daha fazla molekül reseptörlere ulaşır ve bu da daha hızlı bir şekilde nöromusküler bloğu sağlar. Rokuronyum, yaklaşık %30 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Vekuronyuma göre molekülünün daha lipofilik yapıda olması nedeniyle karaciğer tarafından alınması ve safrayla eliminasyonu etki süresini kısaltır ²⁴.

Entübasyon için 0.6-1 mg/kg, etkisinin devamı için 0.1-0.15 mg/kg'lık bolus doz gerekir. Rokuronyum için infüzyon dozu 5-12 µ/kg/dk arasında değişir. 0.9-1.2 mg/kg dozunda rokuronyum ile 60-90 saniyede süksinilkoline eşdeğer hızlı entübasyon koşulları sağlanabilmektedir. Bu dozlardan sonra etki süresi yaklaşık 35-75 dakikadır ²⁴. 0.6mg/kg (2XED95) dozunda 60-90 saniyede *adductor pollicis* kasında tam paralizi sağlar ^{25,26}. Vekuronyum verilmesinden sonra %75 blok oluşması için 155 saniye gerekirken, rokuronyum için bu süre 68 saniyedir ²¹.

Intramusküler rokuronyum (bebeklerde 1 mg/kg, çocuklarda 2 mg/kg), entübasyon için 3-6 dakikada yeterli vokal kord ve diyafram felci (deltoid kasına enjeksiyonunun etkisi kuadriseps kasına enjeksiyonundan, daha hızlı başlar) sağlar ve blok yaklaşık bir saat sonra geri döner ²⁷.

Süksinilkolinin oluşturduğu fasikülasyonların önlenmesinde süksinilkolin verilmesinden beş dakika önce nondepolarizan bir kas gevşeticinin entübasyon dozunun %10-15'i verilir. Nondepolarizan ajanların çoğunun bu amaçla başarıyla kullanılmasına karşın,

tubakürarin ve özellikle de rokuronyumun etkin olduğu görülmektedir. Rokuronyumun (0.1 mg/kg) süksinilkolin verilmesinden önce prekürarizasyon için hızlı (90 saniye) ve etkili (fasikülasyonlarda ve postoperatif miyaljide azalma) bir ajan olduğu saptanmıştır²⁷.



ŞEKİL 1. Rokuronyumun kimyasal yapısı

Etki gücü az olan ilaçlar; daha yüksek dozlara gereksinim yaratırlar, bu da sinir kas kavşağına ilaç sunumunda artış ve etkinin daha kısa sürede başlaması ile sonuçlanır. Rokuronyum, diğer pek çok steroid yapılı kas gevşeticilerden daha az güçlüdür (etkinin gücü, başlama hızı ile ters orantılı)²⁷.

Sirotik karaciğer hastalıkları ve böbrek yetmezliği, kas gevşeticiler gibi suda çözünen ilaçların belirli bir dozunun dağılım hacminin artmasına ve plazma konsantrasyonlarının daha düşük olmasına neden olur. Öte yandan hepatik metabolizması ve böbrek atılımı olan ilaçların klirensi uzar. Bu durumda, bu tür hastalıklarda, daha büyük başlangıç dozu fakat daha küçük idame dozları gerekir. Rokuronyumun etki süresi, ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda ve hamilelikte hafifçe uzamasına rağmen, böbrek hastalıklarından önemli derecede etkilenmez. Dağılım hacminin artması nedeniyle ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlarda başlangıç doz gereksinimleri artar. Yaşlılarda rokuronyumun klirensi azalır, dağılım hacmi artar, etki süresi uzar²⁴.

Rokuronyumun eliminasyonu primer olarak karaciğer (safra ile atılır) (%70) ve daha az oranda da böbrekler yoluyla olur (%10). Karaciğere aktif transport sistemiyle alınmaktadır. Metaboliti olan 17-desasetilrokuronyum idrarda anlamlı düzeylerde saptanmamıştır²⁴.

Rokuronyum, aktif metabolitlerinin olmaması nedeniyle uzun süreli infüzyonlar için vekuronyumdan daha iyi seçenektir (örn. yoğun bakım koşullarında) ²⁷.

Rokuronyumun vagolitik etkisi vekuronyumdan fazladır. Yüksek dozlarda (0.9-1.2 mg/kg) kalp atım hızını (KAH) %10-25 artırır. Vagal güvenlik sınırı vekuronyumdan 10 kat azdır. Kalp atım hızındaki artış, önceden fentanil verilmesi ile kontrol edilebilir ²⁴.

Rokuronyum, atrakuryum ve mivakuryum gibi benzilizokinolin grubu nondepolarizan kas gevşeticilere nazaran daha az histamin deşarjına ve daha az kardiyak instabiliteye neden olur ²⁸

OPIOİDLER

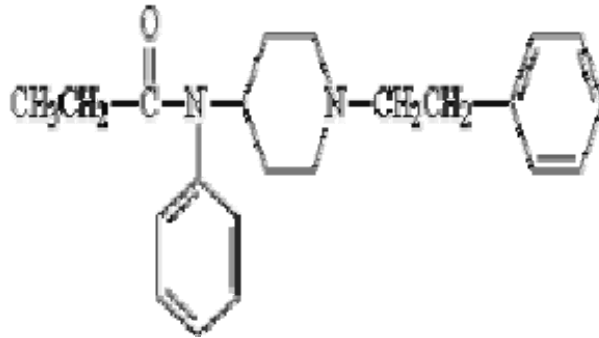
Opioidler; doğal, yarı-sentetik ve sentetik olarak sınıflandırılır ²⁹. Opioidler, santral sinir sisteminde ve diğer dokularda yerleşmiş olan özel reseptörlere bağlanırlar. Beş tip opioid reseptörü bilinmektedir: mü (mü-1 ve mü-2), kappa, delta, sigma ve epsilon. Opioidler sedasyon sağlasalar da, asıl etkileri analjezi sağlamaktır. Opioidlerin farmakodinamik özellikleri hangi reseptöre bağlandıklarına, bağlanma afinitelerine ve reseptörün aktivasyonuna bağlıdır. Hem opioid agonistleri hem de antagonistleri, opioid reseptörlerine bağlanmalarına rağmen sadece agonistler reseptörü aktive edebilmektedir. Agonist-antagonistler ise farklı reseptör tipleri üzerinde karşıt etkileri olan ilaçlardır. Endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler opioid reseptörlerine bağlanan endojen peptidlerdir ³⁰.

Opioidler etkilerini santral ve periferik yolla gösterirler. Opioid reseptörleri sadece dorsal ganglionlarda ve primer afferent sinirlerin santral terminallerinde bulunmazlar aynı zamanda periferik mü opioid reseptörleri ve onların terminal uçlarında da bulunurlar ³¹. Opioidler en güçlü etkilerini santral sinir sisteminde sağlamalarına rağmen somatik ve sempatik periferik sinirlerde de opioid reseptörleri izole edilmiştir ³⁰. Miyelinsiz periferik sinirlerin terminallerinin üzerinde veya yakınında opioid reseptörler tanımlanmıştır. Bunların fizyolojik rolleri kesin olmasa da, bu son durum periferik uygulanan opioidlerin özellikle inflamasyon varlığında gözlenen analjezik etkisini açıklayabilir ³². Remifentanilin enjeksiyon

ağrısını azaltmadaki etkinliğinin periferik mü opioid reseptörleri aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir³¹.

Fentanil

Klinikte en sık kullanılan opioid olan fentanil, sentetik fenilpiperidin türevi opioid analjezik ajandır (Şekil 2’de kimyasal yapısı görülmektedir). Molekül ağırlığı düşük ve lipid çözünürlüğü fazladır. Lipidde çözünürlüğünün fazla olması nedeniyle dağılım volümü yüksektir (3-6 L/kg). Plazma proteinlerine %80 oranında bağlanır ve %40 kadar önemli bir miktarı kırmızı kan hücreleri tarafından alınır. Fentanilin pKa değeri fizyolojik pH’da 8.4 gibi yüksek olduğu için çoğunlukla iyonize formdadır. Fentanil, vücutta geniş olarak dağıldığı için kana tekrar döner ve karaciğerde metabolize edilir. Karaciğerde primer olarak N-dealkilasyon ve hidroksilasyon ile metabolize olur. Fentanil, yüksek hepatik klirens ve yüksek atılım hızına (10-20 mL/dk) sahiptir. Metabolitleri fentanilin enjeksiyonundan 1.5 dakika sonra plazmada tespit edilebilir. Norfentanil primer metabolitidir ve insanlarda intravenöz enjeksiyondan sonra 48 saate kadar idrarda tespit edilmiştir. Metabolitlerinin etkileri tam anlaşılamamıştır ancak minimal etkilerinin olduğu düşünülür. Az miktarda fentanil idrarda değişmeden atılır. Dağılım volümünün yüksek olması nedeniyle uzun etki sürelidir³³.



ŞEKİL 2. Fentanilin kimyasal yapısı

Klinikte yaygın olarak kullanılan opioidlerin çoğu plazmadaki *peak* konsantrasyonu ve *peak* etkisi arasında gecikmiş bir denge ile karakterizedir. Bu durum ilacın etkili kompartmana dağılımında ilk düzenleme sürecidir. Karaciğer kan akımını azaltan durumlar (karaciğer hastalığı, şok vb) fentanilin plazma konsantrasyonundaki azalmayı geciktirebilir³³.

İleri yaş opioidlerin farmakokinetik değişikliklerinde minör rol oynarken, farmakodinamik değişikliklerinden dolayı yaşlılarda doz azaltmak gereklidir. Yaşlılarda fentanil, intravenöz bolus uygulamasından sonra daha hızlı pik plazma seviyesine ulaşır. Bu da dağılım volümünün azalmasıyla ilgilidir. Opioidlerin kilo ile uygun dozda verilmesinde ideal olan, yağsız vücut ağırlığına göre verilmesidir. Ancak bunun klinik uygulaması zor olduğu için ideal vücut ağırlığına göre ilaç uygulanmalıdır³³.

Asidoz durumunda iyonize fentanilin artması; ilaç etkisinin artmasına, etki süresinin uzamasına neden olur ve sonuçta bu mekanizmayla solunum depresyonu riski artar. Alkaloz durumunda ise fentanilin lipiddeki çözünürlüğü artar. Beyin fentanil seviyesi alkaloz ile yükselir³³.

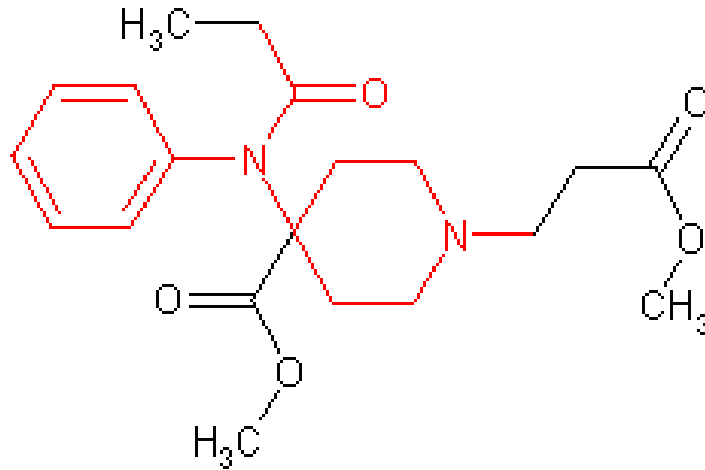
Fentanil, 1-2 ng/mL plazma konsantrasyonlarında analjezi sağlar. Cerrahi girişim için ise 2-3 ng/mL plazma konsantrasyonu gerekmektedir³³. Analjezik etkisi morfinin yüz katı olan fentanil büyük dozlarda verildiğinde (0.05-0.1 mg/kg), derin analjezi ve bilinç kaybı meydana getirir. Etkisi bir dolaşım zamanında ortaya çıkar ve otuz dakika sürer. Tekrarlanan dozları, birikici etki ile uzun süreli sedasyon ve solunum depresyonu yapabilir. Solunum depresyonu morfine göre daha kısa sürer. Bu nedenle ve hemodinamik etkilerinin az olması nedeniyle anestezi amacıyla fentanil daha çok kullanılmaktadır²⁹.

Remifentanil (G187084B)

Remifentanil, ilk kez 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik kullanıma sunulmuştur³⁴. Remifentanil; yeni, ultra-kısa etkili, potent, fenilpiperidin türevi opioid analjezik ajandır³⁵ (Şekil 3'de kimyasal yapısı görülmektedir).

Analjezik gücüne ilişkin detaylı Faz I ve Faz II çalışmaları sonucu elde edilen verilere göre; remifentanilin farmakodinamik özellikleri fentanil ve derivelerine benzer şekilde tipik bir mü opioid reseptör agonistidir. İçerdiği ester bağı sayesinde, kan ve diğer dokuların non-spesifik esterazları tarafından hızlı ve 'organ bağımsız' metabolize olması, diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profile sahip olmasıyla sonuçlanmaktadır³⁴⁻³⁶.

Bu ajanın klinik avantajı, oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşen klirensine ve böylece organ fonksiyonlarından bağımsız olarak etkisinin sonlanmasına dayandırılmaktadır. Rutin anestezi uygulamalarında giderek artan sıklıkta tercih edilmektedir. Yapılan invivo ve invitro çalışmalarda, remifentanilin eliminasyon yarı-ömrünün 3.8-8.3 dakika olduğu ve plazma kolinesterazının inhibisyonu veya değişen düzeyi ile metabolizmasının değişmediği gösterilmiştir. Remifentanilin; plazma ve etkilediği kompartmanlar arasında eşitlenme yarı zamanı ($t_{1/2k_{eo}}$ kan-beyin eşitlenme hızı) 1.0-1.5 dakikadır. Bu kısa $t_{1/2k_{eo}}$ değeri aynı zamanda hızlı redistribüsyon ile birliktedir ve bu nedenle bolus uygulamayı takiben ilacın pik etkisi 1.5 dakika içinde ortaya çıkmaktadır. Klirensi, bir çok değişkenden (bolus veya infüzyon uygulaması, karaciğer ve böbrek işlevleri, cinsiyet, ilaç etkileşimi) etkilenmediği için önceden tahmin edilebilir³⁴⁻³⁶.



ŞEKİL 3. Remifentanilin kimyasal yapısı

Analjezik potansi fentanile benzer ve morfinden yüz kat fazladır³⁷. Remifentanil, yüksek oranda mü opioid reseptör selektivitesine, zayıf delta ve kappa opioid reseptör afinitesine sahiptir³⁸. Remifentanilin kimyasal özellikleri fentanil ailesine benzerdir; zayıf bir bazdır ve yüksek lipid çözünürlüğü vardır. Plazma proteinlerine %70 oranında bağlanır (en çok alfa-1-asid glikoprotein)³³.

Context-sensitive half-time olarak bilinen, santral kompartmandaki ilaç konsantrasyonunun %50 oranında azalması için gereken süre, diğer ajanlarda uygulama

süresinden etkilenirken, remifentanil için bu süre infüzyon süresinden bağımsızdır. Bu mekanizma nedeniyle analjezik etkinliği hızlıca sona ermektedir³⁴.

AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (*International Association for the Study of Pain*) (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek yada olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, afektif, hoş olmayan bir duyudur. Ağrı her zaman kişiye özeldir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır³⁹.

Ağrı eşiği; sensoriyal algılama alanlarını uyararak, talamus ve korteksde ağrı deneyimine yol açacak minimum uyarı olarak tanımlanır. Uyarının değerini belirleyen etkenler; uyarının şiddeti, süresi, uygulandığı alan ve summasyon faktörleridir. Kişilik yapısı, davranış biçimi, ilave sıkıntılar, dikkat ve önceki deneyimler gibi psikolojik etkenler; yaş, cinsiyet gibi yapısal etkenler; travma, irradyasyon gibi nörolojik etkenler ağrının algılanma, değerlendirilme ve yanıtlanmasını etkileyerek ağrı eşiğini değiştirebilir⁴⁰.

Ağrı duyusu protopatik (noksius) veya epikritik (noksius olmayan) olarak tanımlanır. Epikritik duyu (hafif dokunma, bası, propriosepsiyon ve ısı ayırt edilmesi) düşük eşikli reseptörlerle karakterizedir ve genel olarak kalın miyelinli sinir lifleriyle iletilir. Protopatik duyu ise yüksek eşikli reseptörlerle algılanır ve daha ince, az miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleriyle iletilir³².

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

kemik) bulunurken, visseral nosiseptörler ise iç organlarda bulunur ³².

Noksius uyarılar iki komponente ayrılabilir: kısa latenside (0.1s) A-delta lifleriyle (iğne batması ile test edilir) iletilen hızlı, keskin, iyi lokalize ('ilk ağrı') duyu ve C lifleriyle iletilen daha künt, daha yavaş başlayan, iyi lokalize edilmeyen ('ikinci ağrı') duyu. Afferent nöronların özelleşmiş son uçlarıyla iletilen epikritik duyunun aksine protopatik duyu pek çok serbest sinir ucuyla iletilir ³².

Nosiseptörler; periferde bulunan mekanik, termal ve kimyasal reseptörler gibi ağrı reseptörleridir. Çoğu mekanik, termal ve kimyasal uyarıyı algılayan serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Spinal kordda meydana gelen değişikliklerden sonra üst merkezlere iletilerek orada değerlendirilir ve ağrı olarak algılanır. Ağrı bilgisinin yayılımı ile ilgili nosiseptörler iki ana sınıfta ele alınabilir: A-delta mekano-termal ve C-polimodal nosiseptörler. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların özellikle C-polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar ³⁹.

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

Sonuncusu en sık bulunandır ve aşırı basınç, ısının aşırı uçları ve alojenler (ağrı oluşturan maddeler) ile uyarılır. Alojenler arasında; bradikinin, histamin, serotonin, H⁺, K⁺, bazı prostoglandinler ve adenzin trifosfat bulunur. Polimodal nosiseptörlerin kuvvetli basınca yanıtları yavaştır ve ısı hassasiyeti gösterirler ³².

Enjeksiyon Ağrısı

Bazı anestezi ajanlarının intravenöz enjeksiyonuyla oluşan ağrı; genellikle hasta tarafından postoperatif dönemde nadiren açıklanır veya anımsanır. Eğer ilaç antekubital ven veya koldaki büyük çaplı venler yerine eldeki küçük çaplı bir vene uygulanırsa enjeksiyon ağrısı sıklığı ve ağrının şiddeti daha fazladır ⁴¹.

İntravenöz veya intramusküler opioidler ile premedikasyonu uygulandığında veya ilaç lidokainle karıştırılarak verildiğinde bu ağrının şiddeti ve insidansı azalır. Midazolam, ketamin, tiyopental venlerde en az irritasyona neden olan intravenöz ajanlardır. Metoheksital, etomidat, propofol ve diazepamın ise venlerde irritasyon ve ağrı oluşturma insidansları fazladır. Eğer eldeki küçük venlerden enjeksiyon uygulanırsa propofol hemen hemen tüm hastalarda, metoheksital ise %80 hastada ağrıya neden olur. Diazepam yüksek ven irritasyonu nedeniyle günümüzde yerini daha çok midazolama bırakmıştır ⁴¹.

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

Endojen algojenik mediyatörler (ör: histamin, bradikin) veya fizyolojik olmayan osmolalite ve pH değerindeki solüsyonlar venöz duvarda bulunan kemonosiseptörlerin aktivasyonuna neden olur. Bradikinin, insanlarda polimodal nosiseptörleri aktive eden güçlü bir endojen mediyatördür. İlaçların damar endoteline temas etmesiyle kinin kaskadının aktivasyonu ve endojen algojenik mediyatörlerin salınımı indirekt yolla kemonosiseptörleri uyararak ağrı oluşumuna neden olur ⁸.

Son yıllarda sık olarak kullanılan, aminosteroid yapıda bir kas gevşetici olan rokuronyum da sıklıkla intravenöz olarak verildiği kolda spontan çekme hareketine neden olur. Bu hareketin olası nedeni verildiği bölgedeki şiddetli yanma tarzındaki ağrıdır. Mekanizma günümüzde halen bir açıklık kazanmamıştır. Rokuronyumun, fizyolojik olmayan pH değeri veya endojen algojenik mediyatörlerin salınımı ile ağrı oluşturduğu düşünülmektedir ⁸.

GEREC VE YÖNTEM

Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun onayı ve hastaların bilgilendirilmiş onamlarının alınmasının ardından, fiziksel koşulları Amerikan Anestezistler Cemiyeti sınıflandırmasına göre [*American Society of Anesthesiologists (ASA)*] I-II risk grubundan, elektif şartlarda genel anestezi altında cerrahi girişim geçirecek, 18-60 yaş arası 102 erişkin hasta ile *prospektif*, randomize, çift kör, *plasebo* kontrollü olarak gerçekleştirildi.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

1. Zor entübasyon veya havayolu yönetiminde zorluk olacağı düşünülen hastalar,
2. Vücut kitle indeksi (VKİ) $>30 \text{ kg/m}^2$ ve 50 kg altında olan hastalar,
3. Kronik ağrı öyküsü olan hastalar,
4. Ağır KOAH, astım, reaktif havayolu hastalığı olan hastalar,
5. Nöropsikiyatrik ve nörolojik hastalık öyküsü olanlar,
6. Çalışma ilaçlarına karşı allerjik reaksiyon öyküsü olanlar,
7. Gebeler ve hızlı indüksiyon uygulanacak hastalar,
8. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar,
9. Trombofilebit öyküsü olan hastalar,
10. Kas hastalığı olan hastalar,
11. Son 24 saat içinde analjezik ve sedatif ilaç kullanmış olan hastalar

Operasyondan önce, anestezi devrelerinin kontrolü ve gaz monitörlerinin kalibrasyonu yapıldı (Narkomed; North American Dräger, Telhord, PA, ABD), ameliyat masasına termal blanket yerleştirildi ve ısı 37 °C olarak ayarlandı.

Operasyon salonuna alınan hastalar; KAH, non-invaziv kan basıncı (NİKB), elektrokardiyogram (EKG) (D II), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) ile monitörize edildi (Hewlett Packard, Saronno, İtalya). İndüksiyon öncesi hastaların bazal ölçüm değerleri [KAH, Sistolik Arter Basıncı (SAB), Diyastolik Arter Basıncı (DAB), Ortalama Arter Basıncı (OAB), SpO₂ değeri], yaşları, cinsiyetleri, VKİ'leri ve eğitim düzeyleri kaydedildi. Hastaların

nondominant el sırtından 20-gauge (G) intravenöz branül ile damar yolu açılıp 5 mL/kg/sa hızında % 0,9 NaCl infüzyonuna başlandı. Sonuçları etkileme olasılığı nedeniyle hastalara preoperatif medikasyon uygulanmadı.

Ön ilaç uygulamalarından önce hastalara 5 dakika süreyle yüz maskesiyle 6 L/dk oksijen uygulanarak preoksijenasyon sağlandı. Bu aşamadan itibaren randomize olarak (randomizasyon: kapalı zarf yöntemi ile sağlandı) üç gruba ayrılan hastalara başka bir anestezi uzmanı tarafından ilaçlar, oda ısısında olacak şekilde önceden belirlenen miktarda hazırlandı. İlaçların içeriğini bilmeyen bir başka anestezi uzmanı tarafından, 10 saniyede uygulandı. Remifentanil ve fentanil dozları literatürdeki dozlara bağlı olarak seçildi.

Grup R (n=34) → 2 mL (0.02 mg) remifentanil (Ultiva[®], GlaxoSmithKline AŞ, Belçika)³¹

Grup F (n=34) → 2 mL (0.1 mg) fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott, ABD)^{10,12,13,15}

Grup K (n=34) → 2 mL %0.9 NaCl (İzotonik Sodyum Klorür, Eczacıbaşı, Türkiye)

Ön ilaç uygulamasından 30 saniye sonra³¹ 10 mg (10 mg/mL)^{5,12} rokuronyum bromür (Esmeron[®], Organon AŞ, Hollanda) 5 saniye içinde intravenöz uygulandı¹⁹ ve enjeksiyondan 10 saniye sonra ağrı değerlendirilmesi 5-point scale^{12,19} (Tablo 1) kullanılarak yapıldı. Yan etkiler kaydedildi. Değerlendirmeden sonra anestezi induksiyonu 2 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rokuronyum ile yapıldı. Hastaların entübasyonundan sonra anestezi idamesi salonun sorumlu anestezi ekibinin seçimine bırakıldı.

Tablo 1: AĞRI DEĞERLENDİRME SKORU (ADS) (5-POINT SCALE)

Ağrı skoru	Yanıt	Ağrı derecesi
0	Hastaya sorulduğunda ağrı ve rahatsızlık hissi yok	Ağrı yok
1	Hastaya sorulduğunda hafif ağrı ve rahatsızlık hissi olduğunu söylüyor	Hafif
2	Hastaya sorulduğunda orta şiddete ağrı ve rahatsızlık hissi olduğunu söylüyor	Orta
3	Hasta spontan olarak ağrı veya rahatsızlık hissi duyduğunu ve şiddetli olduğunu söylüyor	Şiddetli
4	Yüz buruşturuyor, kolunu çekiyor ve bağırarak çok şiddetli ağrısı olduğunu söylüyor	Çok şiddetli

İstatistiksel Değerlendirme

Ağrı Değerlendirme Skoru'nda, gruplar arasındaki fark 0.5 olarak düşünüldüğünde $\alpha = 0.05$, power = 0.80 olarak planlandığında total örnek sayısı 102 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya alınan 3 gruptan (n=34) toplam 102 hastanın verileri bilgisayar ortamında SPSS v13.0 paket programına yüklendi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında *student's-t* testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında *ki-kare* testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Değişkenlerin homojenliği *Levene* testi ile kontrol edildi. Farklılık olması durumunda gruplar arasındaki farklar için Tukey'in *post-hoc* testi kullanıldı. ADS ile çeşitli parametrelerin ilişkisini araştırmada Pearson basit korelasyon analizi kullanıldı. Tüm testler için p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna toplam 102 olgu alındı. Çalışma grubundaki olguların demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Olgular, ön ilaç uygulamasına göre üç gruba ayrıldı. Her bir gruptaki olgu sayıları eşitti (n= 34). Bu gruplardaki olguların cinsiyetleri, VKİ’leri, eğitim düzeyleri, OAB’ları ve yaşları istatistiksel olarak benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo 3).

ADS açısından incelendiklerinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p = 0.024$) (Tablo 3). Gruplar ikili değerlendirildiklerinde, bu farkın remifentanil ve kontrol (%0.9 NaCl) gruplarından kaynaklandığı görüldü ($p = 0.022$; %95 GA= 0.1 ile 1.55) (Şekil 4). Diğer ön ilaç karşılaştırmalarında (fentanil-kontrol ve remifentanil-fentanil) ADS açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p değerleri sırasıyla 0.911 ve 0.72).

Ağrı tanımlayan (ADS= 1,2,3,4) ve tanımlamayan olgular (ADS= 0) ön ilaç uygulamasına göre karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0.012$). Ki-kare analizinde gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldıklarında bu farkın remifentanil grubundan kaynaklandığı görüldü (remifentanil-fentanil, $p = 0.046$; remifentanil-kontrol, $p = 0.016$; fentanil-kontrol, $p = 0.915$). Şekil 5’de ağrı tanımlamayan olguların yüzdeleri verilmiştir.

Yan etkiler açısından incelendiğinde; remifentanil grubunda 10, fentanil grubunda 7 ve kontrol grubunda ise 11 olguda çeşitli yan etkiler tespit edildi (Tablo 4). Gruplarda saptanan toplam yan etkiler karşılaştırıldığında bu açıdan anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi ($p = 0.45$). En sık dikkati çeken yan etki kas güçsüzlüğü olup, nefes almada zorluk tariflemesi şeklindeydi. 102 olgunun 24’ünde (%23.5) kas güçsüzlüğü tespit edildi ve bu açıdan grupların karşılaştırmasında da toplam yan etki sayısında gözlemlendiği gibi istatistiksel bir fark tespit edilmedi ($p = 0.230$). Kas güçsüzlüğü tarifleyen hiçbir olguda desatürasyon izlenmedi. Bu olgulara hemen 2 mg/kg dozunda propofolle anestezi indüksiyonu uygulandı. Remifentanil grubundaki bir erkek hastada birden fazla yan etki görüldü (kanülasyon yerinde eritem, baş dönmesi ve titreme). Remifentanil grubundaki diğer bir erkek hastada remifentanil ön ilaç uygulamasından sonra göğüs bölgesinde maküler eritemli döküntüler oluştu ve intravenöz antihistaminik uygulandı. Kontrol grubundan bir erkek hasta rokuronyum verilmesinden sonra

baş dönmesi tarifledi. Fentanil grubundan bir bayan hastada fentanil n ilaç uygulamasından sonra kanülasyon bölgesine lokalize eritem tespit edildi. Yine fentanil grubundan bir erkek hastanın rokuronyum uygulanması sonrasında yüzünde lokalize terlemesi oldu.

Korelasyon analizinde; ADS ile yaş, VKİ ve eēitim düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı (sirasıyla; $p= 0.44$, $r= 0.07$; $p= 0.66$, $r= 0.04$ ve $p= 0.14$, $r= 0.15$). Tablo 5’de olguların eēitim düzeylerinin gruplara göre daēılımı gösterilmiştir.

Tablo 2: Olguların demografik özellikleri

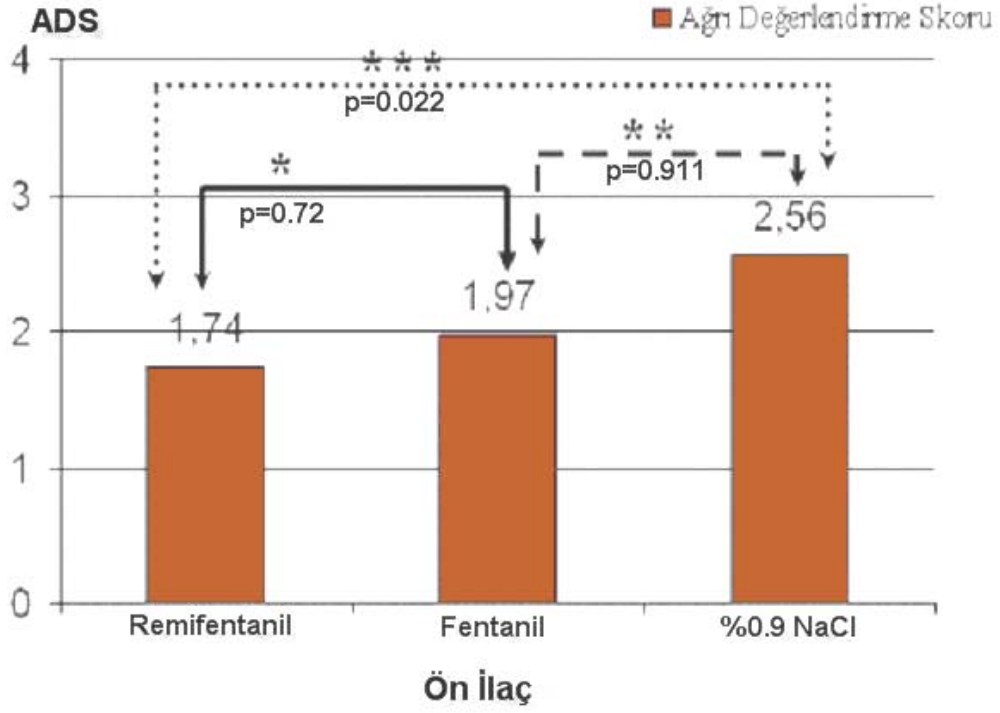
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	64/38
Yaş (Yıl)	43.19 ± 10.95
VKİ (kg/m²)	25.76 ± 3.85

Veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilmiştir; VKİ= vücut kitle indeksi

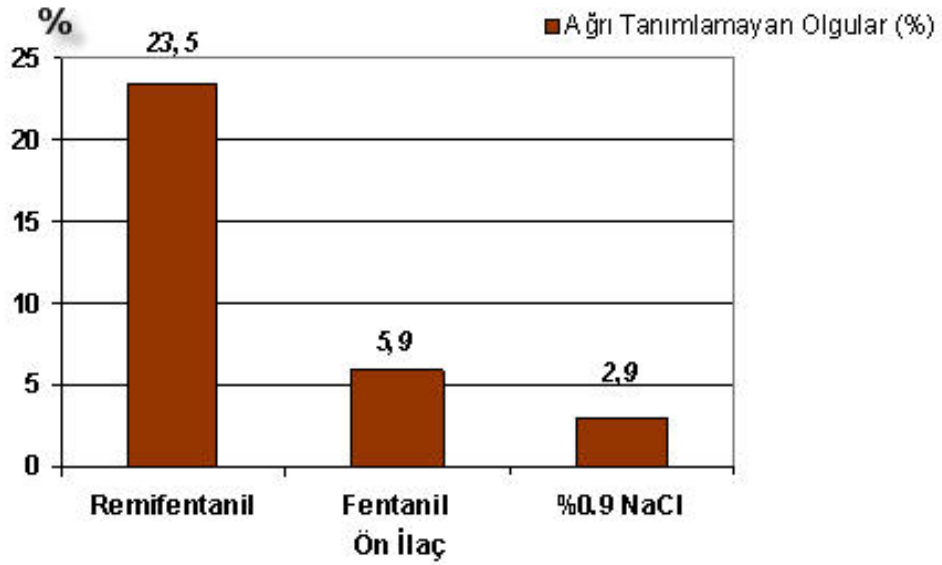
Tablo 3: Grupların özellikleri ve ADS'na göre karşılaştırılması

	Remifentanil (n=34)	Fentanil (n=34)	%0.9 NaCl (n=34)	P değeri
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	21/13	22/12	21/13	0.96
Yaş (Yıl)	40.59 ± 10.96	45.03 ± 11.06	43.94 ± 10.65	0.22
VKİ (kg/m²)	24.85 ± 4.22	26.3 ± 3.5	26.14 ± 3.74	0.24
OAB (mm Hg)	93.26 ± 22.8	95.53 ± 11.4	88.3 ± 11.2	0.17
ADS	1.74 ± 1.39	1.97 ± 1.19	2.56 ± 1.16	0.024

Veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak verilmiştir; VKİ= Vücut Kitle İndeksi, ADS= Ağrı Değerlendirme Skoru, p= olasılık değeri



Şekil 4: Ön İlaç Uygulamasına Göre Ağrı Değerlendirme Skoru



Şekil 5: Ağrı tanımlamayan (ADS= 0) olguların ön ilaç uygulamasına göre yüzdeleri

Tablo 4: Gruplara göre yan etki dağılımı*

	Remifentanil	Fentanil	%0.9 NaCl
Döküntü	1	0	0
Kanülasyon yerinde eritem	1	1	0
Kas Güçsüzlüğü	8	5	11
Baş Dönmesi	1	0	1
Terleme	0	1	0
Titreme	1	0	0

* Olgu sayıları verilmiştir

Tablo 5: Eğitim düzeylerinin gruplara göre dağılımı*

	Remifentanil	Fentanil	%0.9 NaCl
Yüksekokul veya Üniversite	15	8	5
Lise	6	8	8
Ortaokul	3	3	5
İlkokul	10	14	15
Okur-Yazar değil	0	1	1

* Olgu sayıları verilmiştir

TARTIŞMA

Bazı anestezi ilaçlarının intravenöz enjeksiyonunda oluşan ağrının primer sorumlu mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir⁹. Periferik venler, polimodal nosiseptörler tarafından inerve edilirler¹. Bazı ilaçların intravenöz enjeksiyonunu takiben oluşan ağrının, periferik venlerin duvarında bulunan kemosenesepörlerin aktivasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir⁸.

Anestezi pratiğinde, en sık enjeksiyon ağrısına neden olan ilaç propofoldür¹. Son yıllarda sık olarak kullanılan, aminosteroid yapıda bir kas gevşetici olan rokuronyum da sıklıkla intravenöz olarak verildiği kolda spontan çekme hareketine neden olur. Bu hareketin olası nedeni verildiği bölgedeki şiddetli yanma tarzındaki ağrıdır. Ağrıya bağlı olarak kalp hızında ve bazen de kan basıncında artış izlenebilir⁸.

Uyanık hastalarda rokuronyumun subparalizan (*priming* prensibi ve prekürarizasyon) dozlarında verildiğinde %50-80 olguda rahatsızlık hissi ve ağrıya neden olduğu^{2,6}, propofol veya tiyopental indüksiyonundan sonra uygulandığında ise; %85 olguda el, kol, omuzu kapsayan çekme hareketine veya generalize bir harekete yol açtığı bildirilmiştir¹².

Bizim çalışmamızda rokuronyum, uyanık hastalarda hipnotik ajan ile indüksiyon öncesinde uygulandı ve sonuçları etkileme olasılığı nedeniyle olgulara premedikasyon verilmedi. Böylece, premedikasyon uygulanmayan olgularda, kullandığımız yöntemlerin rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı üzerine direkt etkilerini değerlendirmiş olduk.

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının şiddetini ve sıklığını; uygulanan rokuronyum dozu, ilacın uygulandığı bölge, rokuronyumla birlikte kullanılan ilaçlar (ör: midazolam, opioidler, lidokain gibi) ve uygulamanın yapıldığı damarın çapı etkileyebilir¹³.

Propofole bağlı enjeksiyon ağrısı ile ilgili yapılan bir çalışmada, propofolün antekubital fossadaki büyük bir venden uygulanması ile el sırtındaki küçük bir venden uygulanması karşılaştırıldığında, antekubital fossadaki venlerden uygulandığında ağrının sıklık ve şiddetinde azalma olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, damar çapı büyüdükçe ilacın

damar duvarına temasının azalmasıdır ⁴². Antekubital fossadaki vene 22G intravenöz branül uygulanarak yapılan rokuronyum ile ilgili bir çalışmada; induksiyon dozundaki propofol enjeksiyonundan hemen sonra 0.6 mg/kg rokuronyum uygulanmış ve çalışmaya alınan yirmi hastadan yalnızca iki tanesinde hafif şiddette ağrı saptanmıştır ¹. Ahmad ve ark.nın ¹⁰ yaptığı bir çalışmada ise, 18G intravenöz branül ile el sırtındaki venler ve/veya sefalik venden tiyopental induksiyonundan hemen sonra 0.6 mg/kg rokuronyum uygulanan hastalarda ağrı değerlendirmesi yapılmış, uygulama yapılan venler arasında spontan çekme hareketinin sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Biz çalışmamızda; rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının şiddetini, sıklığını ve ön ilaç uygulamalarının etkinliğini saptayabilmek amacıyla, literatüre uygun olarak 20G intravenöz branül ile nondominat el sırtındaki venleri kullandık ^{14,15,18,20,31,43,44}.

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının şiddetini ve sıklığını; uygulanan rokuronyumun dozu etkileyebilir ¹³. Biz çalışmamızda bu nedenle kullandığımız rokuronyum dozunu standardize etmek amacıyla tüm olgulara 10 mg rokuronyum kullandık. 20G branül ve el sırtındaki periferik bir venden 5 saniye içinde uygulama yaparak tüm olguların ven duvarında aynı oranda rokuronyum yoğunluğuna ulaşabilmeyi hedefledik.

Rokuronyum bromür; kimyasal olarak steril, izotonik, apirojen bir ilaçtır. Formülasyonunda sodyum asetat, sodyum klorid ve asetik asit (pH= 4) bulunmaktadır ⁴⁵. Fizyolojik olmayan osmolalite veya pH değerlerine sahip ilaçlarda ağrı sıklığı ve şiddeti fazladır ⁹. Klement ve Arndt ⁹ ilaçlarda artan osmolalite, asidite ve alkalinite değerlerinin ağrının sıklık ve şiddetini artırdığını bildirmişlerdir (>1 osmol/kg, pH <4 ve pH >11). Ven duvarında media ve intima tabakaları arasında serbest afferent sinir sonlanmaları mevcuttur. Enjeksiyon ağrısının olasılıkla ilacın venöz duvarda oluşturduğu direkt irritan etkiden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır.

Lockey ve Coleman ² yaptıkları bir çalışmada; yarı doz propofol ve 20 mg lidokain karışımı induksiyonundan hemen sonra 0.6 mg/kg rokuronyum enjeksiyonuyla tüm hastalarda ağrıya bağlı rahatsızlık gözlemlemişler ve bu rahatsızlığın olası nedeninin rokuronyumun düşük pH değeri ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır.

Chiarella ve ark. ¹² uyanık hastalarda yaptıkları bir çalışmada; 10 mg rokuronyuma %8.4 sodyum bikarbonat ekleyerek, bu kombinasyonu lidokain-rokuronyum, fentanil-rokuronyum kombinasyonları ile karşılaştırmışlar ve %8.4'lük sodyum bikarbonat ve rokuronyum kombinasyonun daha etkin bir şekilde rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlediğini saptamışlardır. Karışımın osmolalitesinin de artmasına karşın ağrının azalmasının nedeni olarak; ağrının artan osmolaliteden çok, pH değerinin artmasıyla ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır.

Blunk ve ark. ⁸ yaptıkları bir çalışmada; rokuronyum ve vekuronyumun algojenik etkilerini incelemişler ve aminosteroid yapılı bu kas gevşetici ajanların kutanöz C-nosiseptörlerinin direkt aktivasyonu ile ağrı oluşturdıkları sonucuna varmışlardır. Çalışmadan çıkan diğer bir sonuç; ilacın düşük pH değerinin ağrı oluşumunda majör neden olamayacağı ve endojen algojenik mediyatörlerin salınımının daha olası bir neden olabileceği şeklindedir.

Benzer şekilde, Borgeat ve Kwiatkowski'nin ⁵ yaptığı bir çalışmada; pH'ı 4 olan salin solüsyonu ile hastalar ağrı tariflemeyenken, aynı pH değerine sahip rokuronyumun 10 mg dozu verildiğinde, hastalarda ağrı gözlenmiştir. Lokal mediyatörlerin salımlarının ağrı oluşumunun mekanizmasında etkili olabilecekleri sonucuna varılmıştır.

Tuncalı ve ark.nın ¹⁹ yaptığı bir çalışmada ise; rokuronyumun %0.9 NaCl ile dilüsyonunun (0.5 mg/mL) hiçbir hastada ağrı oluşturmadığı gözlenmiştir. 0.5 mg/mL'ye seyreltilen rokuronyumun osmolalite ve pH değerleri ölçüldüğünde, 10 mg/mL rokuronyum ile arada anlamlı bir fark saptanmamıştır. Osmolalite ve pH değerlerinin rokuronyum enjeksiyon ağrısında etkili olmadığı ve %0.9 NaCl ile rokuronyumun dilüsyonunun etkin bir şekilde rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlediği sonucuna varılmıştır.

Moorthy ve Dierdorf ³ rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde lidokainin ön ilaç olarak uygulanmasının etkin bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Shevchenko ve ark.nın ⁷ çocuk ve adolesan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; hipnotik ajan ile indüksiyon sonrasında ve 1mg/kg rokuronyum enjeksiyonu öncesinde 0.1 mg/kg dozunda uygulanan lidokainin ağrıya bağlı gelişen spontan çekme hareketlerini azalttığı tespit edilmiştir.

Cheong ve Wong'un ⁶ yaptıkları bir çalışmada ise; uyanık hastalarda 0.6 mg/kg dozunda rokuronyum enjeksiyonu öncesinde 10 mg ve 30 mg lidokain uygulamasının etkinliği karşılaştırıldığında; 30 mg lidokain dozunun rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede daha etkin olduğu tespit edilmiş ve artan lidokain dozları ile ağrı insidansında azalma arasında korelasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

Majahan ve ark. ¹⁴ yaptıkları bir çalışmada; uyanık hastalarda 0.6 mg/kg rokuronyum verilmesinden önce 10 mg ve 20 mg ketamin ile ön ilaç uygulamalarının rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısında etkinliklerini karşılamışlar ve 20 mg ketaminin daha etkin şekilde enjeksiyon ağrısını önlediğini saptamışlardır.

Reddy ve ark.nın ¹⁸ yaptıkları bir çalışmada ise; uyanık hastalarda 4 mg ondansetron ve 50 mg lidokain uygulamasından sonra 0.6 mg/kg rokuronyum verilmiş ve her iki grupta ağrı insidansında plaseboya göre azalma tespit edilmiş ancak lidokain daha etkin bulunmuştur.

Memiş ve ark.nın ¹⁶ yaptıkları bir çalışmada; uyanık hastalarda 0.05 mg/kg rokuronyum enjeksiyonu öncesinde, deksmedetomidin'in 0.1 mg/kg ve 0.2 mg/kg dozlarının rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemedeki etkinlikleri karşılaştırılmış ve deksmedetomidinin 0.2 mg/kg dozunda daha etkin bir şekilde ağrıyı önlediği saptanmıştır.

Memiş ve ark. ^{15,1620} yaptıkları iki çalışmada; opioidleri rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede farklı farmakolojik yapıdaki çeşitli ilaçlarla karşılamışlardır. Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede; ondansetron, lidokain, tramadol ve fentanilin etkinliklerini araştırmışlar, bu çalışmada kullanılan bütün ilaçların ağrıyı önlemede etkin olduğunu bununla birlikte enjeksiyon ağrısını önlemede en etkin ilacın lidokain olduğunu saptamışlardır. Yine rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede; magnezyum sülfat, lidokain, sodyum bikarbonat ve alfentanilin etkinliklerini araştırmışlar; magnezyum sülfat ve sodyum bikarbonatın rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede en etkin iki ilaç olduğunu bildirmişlerdir.

Joshi ve Whitten ¹³ 0.06 mg/kg rokuronyum enjeksiyonu öncesi 2 mg midazolam ve 100 µg fentanil ile ön ilaç uygulamasının rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede etkin bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Borgeat ve ark. ¹¹ 2µg/kg fentanil ile ön ilaç uygulamasını rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede etkin bulmuşlardır. Ahmad ve ark.nın ¹⁰ yaptıkları bir çalışmada ise; 100 µg fentanil ve 40 mg lidokain uygulamasının etkinlikleri karşılaştırılmış ve fentanil ön ilaç uygulamasının daha etkili olduğu saptanmıştır.

Biz çalışmamızda; rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde daha önce kullanılmayan bir opioid olan remifentanili, diğer bir opioid olan fentanil ile kontrol grubu da kullanarak karşılaştırdık. İyilikçi ve ark.nın ³¹ yaptığı bir çalışmada propofole bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde etkili bulunan bolus 0.02 mg remifentanil dozunu seçtik. Daha yüksek dozlarda remifentanili bolus dozda uygulamayı solunum depresyonu riski nedeniyle öngörmedik. Fentanili ise yapılan çalışmalarda etkin bulunan 0.1 mg bolus dozunda kullandık ^{10,13}.

Rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede, kontrol ile remifentanil grubu karşılaştırıldığında; remifentanilin etkin bir şekilde enjeksiyon ağrısını önlediğini, fentanil ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise enjeksiyon ağrısının önlenmesinde her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığını saptadık. Ayrıca bu çalışmada, rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde remifentanil ile fentanil grubu karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

0.1 mg fentanilin bolus dozunun rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını etkin bir şekilde önlediği saptanan iki çalışma ^{10,13} ile bizim bulgularımız benzer değildi. Biz, 0.1 mg fentanil uyguladığımız grup ile kontrol grubu arasında fark saptamadık. Ahmad ve ark. ¹⁰ yaptıkları çalışmada, olgulara 0.1 mg fentanil uygulamasından önce 2 mg midazolam uygulamışlardır. Benzer şekilde Joshi ve Whitten ¹³ 2 mg midazolam ve 0.1 mg fentanil birlikteliğini kullanmışlardır. Biz çalışmamızda sonuçları etkileme olasılığı nedeniyle, olgulara premedikasyon uygulamadık. Bu nedenle, çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak 0.1 mg fentanil ön ilaç uygulamasının kontrol grubuna göre etkin olmadığı düşüncesindeyiz. Ayrıca, diğer olası bir neden de bu iki çalışmada, olgulara 0.06

mg/kg dozunda rokuronyum uygulanmasına karşın, bizim tüm olgulara 10 mg rokuronyum dozunu kullanmamız olabilir.

Daha önce rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde çalışılmamış bir opioid olan remifentanili ise kullandığımız 0.02 mg bolus dozunda kontrol grubuna göre etkin bulduk.

Ortaya çıkan yan etkiler açısından her üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. En sık yan etki kas güçsüzlüğüydü ve çalışmaya alınan olguların %23'ünde gözlemlendi. Literatür taramamızda, rokuronyum enjeksiyon ağrısı ile ilgili yapılan çalışmalarda yan etki olarak, kas güçsüzlüğü bildiren herhangi bir veriye ulaşamadık. Çalışmamızda, diğer yan etkiler değerlendirildiğinde; bir olguda (remifentanil ön ilaç uygulamasından sonra) ciltte oluşan maküler eritemli döküntüler allerjik reaksiyon olarak değerlendirildi ve antihistaminikle tedavi edildi. Literatüre bakıldığında, İngiltere'de yayınlanan, anestezi ajanlarda gözlenen yan etkilerle ilgili retrospektif bir çalışmada remifentanil ve fentanil ile ciddi olmayan cilt lezyonları bildirilmiştir⁴⁶.

Biz çalışmamızda ek olarak; rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı ile ilgili ulaşabildiğimiz literatürdeki diğer çalışmalarda incelenmeyen, olguların eğitim düzeylerinin rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı üzerinde etkili olup olmadığını değerlendirdik. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, olguların ADS'ları ile eğitim düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık. Ayrıca ADS ile olguların yaşı, VKİ'leri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamadık.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda rokuronyum ve remifentanil, günlük anestezi pratiğinde sık olarak kullanılan ajanlardır. Rokuronyum enjeksiyonuna bağlı gelişen ağrı, anestezi uygulamalarında hasta ve hekim açısından rahatsızlık verici bir deneyimdir.

Bu çalışma ile; remifentalin 0.02 mg bolus dozunun, %0.9 NaCl uygulamasına göre, rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede etkin bir ön ilaç uygulaması olduğunu, ancak 0.1 mg fentanil ön ilaç uygulaması ile karşılaştırıldığında, bu dozlarda rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı, fentanil ön ilaç uygulamasının ise %0.9 NaCl ön ilaç uygulamasına eşdeğer etkinlikte olduğu saptandı.

Bu sonuca göre, rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısını önlemede remifentanilin diğer opioidlerle farklı dozlarda karşılaştırmalı çalışmalarının yapılmasının uygun olacağı, büyük bir venin kullanılmasının ve rokuronyumun serum fizyolojik ile dilüsyonunun ucuz ve kolay bir yöntem olacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Dalglish DJ. Drugs which cause pain on intravenous injection. *Anaesthesia* 2000;55(8):828-9.
2. Lockey D, Coleman P. Pain during injection of rocuronium bromide. *Anaesthesia* 1995;50(5):474.
3. Moorthy SS, Dierdorf SF. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1995;80(5):1067.
4. Steegers MA, Robertson EN. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1996;83(1):203.
5. Borgeat A, Kwiatkowski D. Spontaneous movements associated with rocuronium: is pain on injection the cause? *Br J Anaesth* 1997;79(3):382-3.
6. Cheong KF, Wong WH. Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* 2000;84(1):106-7.
7. Shevchenko Y, Jocson JC, McRae VA, et al. The use of lidocaine for preventing the withdrawal associated with the injection of rocuronium in children and adolescents. *Anesth Analg* 1999;88(4):746-8.
8. Blunk JA, Seifert F, Schmelz M, Reeh PW, Koppert W. Injection pain of rocuronium and vecuronium is evoked by direct activation of nociceptive nerve endings. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(3):245-53.
9. Klement W, Arndt JO. Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* 1991;66(2):189-95.
10. Ahmad N, Choy CY, Aris EA, Balan S. Preventing the withdrawal response associated with rocuronium injection: a comparison of fentanyl with lidocaine. *Anesth Analg* 2005;100(4):987-90.
11. Borgeat A, Kwiatkowski D, Ruetsch YA. Spontaneous movements associated with rocuronium injection: the effects of prior administration of fentanyl. *J Clin Anesth* 1997;9(8):650-2.
12. Chiarella AB, Jolly DT, Huston CM, Clanachan AS. Comparison of four strategies to reduce the pain associated with intravenous administration of rocuronium. *Br J Anaesth* 2003;90(3):377-9.

13. Joshi GP, Whitten CW. Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* 1997;84(1):228.
14. Mahajan R, Batra YK, Kumar S. Pain on injection of rocuronium: influence of ketamine pretreatment. *Can J Anaesth* 2005;52(1):111-2.
15. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg* 2002;94(6):1517-20.
16. Memis D, Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Seker S. Preventing pain on injection of rocuronium: two doses of dexmedetomidine. *Can J Anaesth* 2005;52(4):437-8.
17. Park JT, Choi JC, Yoo YS, Lee YB, Kim SY, Lim HK. The effect of pretreatment with thiopental on reducing pain induced by rocuronium injection. *Yonsei Med J* 2005;46(6):765-8.
18. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001;56(9):902-5.
19. Tuncali B, Karci A, Tuncali BE, et al. Dilution of rocuronium to 0.5 mg/mL with 0.9% NaCl eliminates the pain during intravenous injection in awake patients. *Anesth Analg* 2004;99(3):740-3.
20. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z. The prevention of pain from injection of rocuronium by magnesium sulphate, lignocaine, sodium bicarbonate and alfentanil. *Anaesth Intensive Care* 2003;31(3):277-81.
21. Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S, Lessin J, Marr A. Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium. *Anesth Analg* 1993;77(3):574-8.
22. Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 1996;76(4):481-3.
23. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A, Peter K. Onset and recovery of rocuronium (Org 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992;69(5):511-2.
24. Savarese JJ, Caldwell JE, Lien CA. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 412-490.

25. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS, Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of Org 9246 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992;69(3):269-73.
26. Puhlinger FK, Khuenl-Brady KS, Koller J, Mitterschiffthaler G. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesth Analg* 1992;75(1):37-40.
27. Morgan GE, Mikhail MS, Murrey MJ, Larson C. Nöromüsküler Bloke Edici Ajanlar. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 179-198.
28. Neal SM, Manthri PR, Gadiyar V, Wildsmith JA. Histaminoid reactions associated with rocuronium. *Br J Anaesth* 2000;84(1):108-11.
29. Kayhan Z. Narkotik Analjezikler. In: Kayhan Z, ed. Klinik Anestezi. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004: 104-108.
30. Morgan GE, Mikhail MS, Murrey MJ, Larson C. Opioidler. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 164-169.
31. Iyilikci L, Balkan BK, Gokel E, Gunerli A, Ellidokuz H. The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. *J Clin Anesth* 2004;16(7):499-502.
32. Morgan G, MS M, MJ M, C L. Ağrı Tedavisi. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. Klinik Anesteziyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 309-358.
33. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. In: Miller RD, ed. Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 273-376.
34. Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999;89(4 Suppl):S7-14.
35. Patel SS, Spencer CM. Remifentanil. *Drugs* 1996;52(3):417-27.
36. Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993;77(5):1031-40.
37. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996;84(4):821-33.

38. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259(2):712-8.
39. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2 ed. İstanbul: Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., 2003.
40. Kayhan Z. Ağrı. In: Kayhan Z, ed. Klinik Anestezi. Ankara: Logos Yayıncılık, 2004: 922-935.
41. Barash P, Cullen B, Stoelting R. Clinical Anesthesia. Philadelphia: Lippincot Williams, 1992: 401-402.
42. Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998;53(5):468-76.
43. Mencke T, Beerhalter U, Fuchs-Buder T. Spontaneous movements, local reactions and pain on injection of rocuronium. A comparison between female and male patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(8):1002-5.
44. Mencke T, Schreiber JU, Knoll H, et al. Women report more pain on injection of a precurarization dose of rocuronium: a randomized, prospective, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(10):1245-8.
45. Rocuronium Bromide. Product Data Sheet (Organon Teknika), 2005.
46. Holdcroft A. UK drug analysis prints and anaesthetic adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006.

EKLER

EK 1..... Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	36
EK 2..... Hasta Takip Formu	37
EK 3..... Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurul Onayı	38

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: ROKURONYUMA BAĞLI ENJEKSİYON AĞRISININ ÖNLENMESİNDE FENTANİL VE REMİFENTANİL ÖN İLAÇ UYGULAMALARININ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Araştırmanın Konusu: Sizin için planlanmış olan ameliyatınıza başlamadan önce genel anestezi amacıyla dünyada ve ülkemizde son bilimsel gelişmeler doğrultusunda sıklıkla kullanılan, tüm gerekli testlerden geçmiş ve ülkemizde kullanılmak için ruhsatlandırılmış rokuryum bromür (Esmeron®) isimli ilaç kullanılacaktır. Bu ilaç uygulaması sırasında ortaya çıkabilecek enjeksiyon ağrısını önlemek amacıyla Fentanyl Citrate (Fentanyl®), remifentanil (Ultiva®) ve %0.9 NaCl (serum fizyolojik) ajanlarından biriyle ön ilaç uygulaması yapılacaktır. Bu uygulama sonrası ön kol ve elinizde ağrı ortaya çıkmışsa bu ağrının şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla size sorular sorulacaktır ve ardından genel anesteziye geçilecektir. Esmeron adlı ilaç uygulaması sonrasında kas gücünde azalma oluşabilir, bu durumda gereken destek tedavi hemen uygulanacaktır. Sizden bu onamın istenme nedeni; isminizi kullanmaksızın size ve sizin dışınızda yaklaşık 100 gönüllüye yapılacak olan uygulamalardan elde edilecek verileri kullanarak Esmeron adlı ilacın uygulanması sırasında ortaya çıkan enjeksiyon ağrısının önlenmesinde hangi ajanın daha etkili olduğunu anlamaktır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz, onam verdiğiniz halde araştırmaya katılmaktan istediğiniz zaman vazgeçebilirsiniz. Her iki durumda da size gereken tedavi uygulanacaktır.

Bu uygulama ile ilgili olarak herhangi bir konuda danışmak istediğinizde; mesai saatleri içerisinde merkezi ameliyathaneden Dr. Mine Sarı'yı (2832) veya Yrd. Doç. Dr. Leyla İyilikçi'yi (2807) arayabilir, mesai saatleri dışında da nöbetçi anestezi doktorlarından (2832) bilgi alabilirsiniz.

Araştırmanın Yürütücüleri:

Araştırma Ekibi (Adı, Soyadı, Ünvanı)

- a) Tez proje yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Leyla İyilikçi
b) Tez proje sorumlusu: Araş. Gör. Mine Sarı
c) Tez proje yürütücüleri: Araş. Gör. Selen Bayındır

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırma'ya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:...../...../2005

Gönüllünün

Adı Soyadı :
İmzası :
Adresi :
Tel (varsa) :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı :
İmzası :

Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı :
İmzası :
Görevi :

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Hasta Adı Soyadı:.....Tarih:.....Protokol
No:.....Çalışma sayı No:..... Yaş:.....
Cinsiyet:.....Vücut ağırlığı (kg):.....Boy (cm):.....ASA:.....
Ameliyat:..... Tanı:

GRUPLAR	(BAZAL) SAB-DAB- OAB	(BAZAL) KAH (atım/dk) / SpO ₂	Rokuronyum enjeksiyonu sonrası ağrı değerlendirme skoru	Yan etkiler
2 mL (0.02 mg) Remifentanil				
2 mL (0.1 mg) Fentanil				
2 mL %0.9 NaCl				

AĞRI DEĞERLENDİRME SKORU

Ağrı skoru	Cevap	Ağrı derecesi
0	Hastaya sorulduğunda ağrı ve rahatsızlık hissi yok	Ağrı yok
1	Hastaya sorulduğunda hafif ağrı ve rahatsızlık hissi olduğunu söylüyor	Hafif
2	Hastaya sorulduğunda orta şiddete ağrı ve rahatsızlık hissi olduğunu söylüyor	Orta
3	Hasta spontan olarak ağrı veya rahatsızlık hissi duyduğunu ve şiddetli olduğunu söylüyor	Şiddetli
4	Yüz buruşturuyor, kolunu çekiyor ve bağırarak çok şiddetli ağrısı olduğunu söylüyor	Çok şiddetli

Yan etkiler ; 1-Yok 2-Bulantı 3-Kusma 4- Döküntü 5-Bradikardi 6- Kaşıntı 7-Kas güçsüzlüğü 8-
Hipotansiyon 9-Kantilasyon yerinde lokal reaksiyonlar 10-Diğerleri

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU
İZMİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

Karar No : 05/10-19		Tarih : 15/06/2005				
BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	-				
	PROTOKOL ADI	Rokuronyuma Bağlı Enjeksiyon Ağrısının Önlenmesinde Fentanil ve Remifentanil Ön İlaç Uygulamasının Etkinliğinin Karşılaştırılması.				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Mine SARI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı				
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu				
	FAZ	IV.				
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	-				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Versiyonu./ Tarihi	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	mevcut	Türkçe			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	mevcut	Türkçe			
	ETİKETLEME VEVEYA PROSPEKTÜS ÖRNEĞİ	mevcut	Türkçe			
	HASTA TAKİP FORMU	mevcut	Türkçe			
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Fakültemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr. Mine SARI'nın sorumlu olduğu ve Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın tarih ve sayılı yazısıyla kurulumuza iletilen "Rokuronyuma Bağlı Enjeksiyon Ağrısının Önlenmesinde Fentanil ve Remifentanil Ön İlaç Uygulamasının Etkinliğinin Karşılaştırılması." adlı çalışmaya ilişkin etik kurul başvuru dosyası incelenerek uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Meral E. KOYUNCUOĞLU Başkan	Patoloji	D.E.Ü.T.F Patoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Banu ÖNVURAL Üye	Biokimya	D.E.Ü.T.F Biokimya ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Özden ANAL Üye	Çocuk Sağ. Hast.	D.E.Ü.T.F Çocuk Sağ. Hast. İm./Rom/Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Fatoş ÖNEN Üye	İç Hast. Romatoloji	D.E.Ü.T.F Rom./İm.Bil ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Semih ŞEMİN Üye	Tıbbi Etik	D.E.Ü.T.F Tıbbi Etik ABD	E	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>[Signature]</i>
Yard. Doç. Dr. Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Farmakoloji	D.E.Ü.T.F Farmakoloji ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	OE XH	İZİNİ
Prof. Dr. Levent ÜSTÜNES Üye	Eczacı Farmakolog	E.Ü.E.F Farmakoloji ABD	E	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Meitem KUTLU GÜRSEL Üye	İdari Hukuk	D.E.Ü.H.F İdari Hukuk ABD	K	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Seymen BORA Üye	Genel Cerrahi	D.E.Ü.T.F Genel Cerrahi ABD	E	<input type="checkbox"/> E XH	XE OH	<i>[Signature]</i>

* Araştırma ile İlişki ** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Meral E. Koyuncuoğlu
[Signature]