



**T.C.**  
**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON**  
**ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK OLGULARDA ROKURONYUM ENJEKSİYON**  
**AĞRISININ AZALTILMASINDA ROKURONYUM UYGULAMA**  
**HIZI VE REMİFENTANİLİN ETKİSİ**

**Dr. Hatice ŞİMŞEK ÜLKÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ**

**ADANA-2015**

## TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Dilek Özcengiz'e, tezimin hazırlanmasında önerileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Yasemin Güneş'e, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı'ndaki diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Abdulkadir Geylan Işık'a, Prof. Dr. Hayri Tevfik Özbek'e, Prof. Dr. Hakkı Ünlügenç'e, Prof. Dr. Mehmet Özalevli'ye, Prof. Dr. Hasan Murat Gündüz'e, Yrd. Doç. Dr. Mediha Türktan'a, Yrd. Doç. Dr. Ersel Güleç'e, Yrd. Doç. Dr. Zehra Hatipoğlu'na, Uzm. Dr. Murat Türkün Ilginel'e, Uzm. Dr. Ebru Biricik'e, Uzm. Dr. Feride Karacaer'e ve Algoloji Arş. Gör. Uzm. Dr. Sinan Pektaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezime katkılarından dolayı Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyeleri hocalarıma ve araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Arkadaşlık ve çalışma ortamını paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, ameliyathane, Reanimasyon ve Algoloji Bilim Dalı'nda görevli anestezi teknisyeni, hemşire ve personel arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde beni her zaman destekleyip yanımda olan biricik aileme ve sevgili eşim Abdullah'a sabrı ve yanımda olduğu için şükranlarımı sunarım.

**Dr. Hatice ŞİMŞEK ÜLKÜ**

**Adana, 2015**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	V
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VI
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELEr .....	VII
ABSTRACT and KEY WORDS .....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Genel Anestezi .....	2
2.1.1. Genel Anestezi nin Kompnentleri .....	2
2.1.2. Genel Anestezi Evreleri .....	3
2.2. İnhalasyon Anestezikleri .....	3
2.2.1. İzofluran .....	3
2.2.2. Desfluran .....	3
2.2.3. Sevofluran .....	4
2.3. Nonopioid İv İndüksiyon Ajanları .....	4
2.3.1. Tiyopental .....	4
2.3.2. Propofol.....	8
2.3.3. Ketamin .....	12
2.4. Rokuronyum Bromür .....	16
2.5. Opioidler .....	18
2.5.1. Sınıflama .....	18
2.5.2. Opioidlerin Etkileri .....	19
2.5.3. Remifentanil.....	19
2.6. Ağrı .....	21
2.6.1. Enjeksiyon Ağrısı.....	23
2.6.2. Ağrının Ölçülmesi.....	24
2.6.3. Enjeksiyon Ağrısını Değerlendirme Skoru .....	24
3. MATERYAL VE METOD.....	25

3.1. Hastaların Seçimi .....	25
3.2. Preoperatif Donem .....	25
3.3. Monitörizasyon ve Anestezi Uygulaması .....	25
3.4. İstatistiksel Metod .....	26
4. BULGULAR.....	28
4.1. Demografik Özellikler .....	28
4.2. Sistolik Kan Basıncı Ölçümleri.....	29
4.3. Diyastolik Kan Basıncı Ölçümleri .....	31
4.4. Kalp Atım Hızı Ölçümleri.....	33
4.5. SpO <sub>2</sub> Ölçümleri .....	35
4.6. Çekme Yanıt Skorunun Gruplara Göre Dağılımı.....	37
4.7. Yan Etkiler .....	38
5. TARTIŞMA .....	39
6. SONUÇ .....	45
KAYNAKLAR .....	46
ÖZGEÇMİŞ .....	52

## TABLULAR LİSTESİ

**Tablo No:**

**Sayfa No:**

Tablo 1. Demografik Özellikleri .....	28
Tablo 2. Sistolik Kan Basıncı Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı .....	30
Tablo 3. Diyastolik Kan Basıncı Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	32
Tablo 4. Kalp Hızı Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı .....	34
Tablo 5. SpO <sub>2</sub> Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı .....	36
Tablo 6. Çekme Yanıt Skoru Dağılımı .....	37

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. Grupların cinsiyete göre dağılımı .....	28
Şekil 2. SKB ölçümlerinin zamana bağlı değişim grafiği .....	31
Şekil 3. DKB ölçümlerinin zamana bağlı değişim grafiği.....	32
Şekil 4. Kalp hızı ölçümlerinin zamana bağlı değişim grafiği.....	35
Şekil 5. SpO <sub>2</sub> ölçümlerinin zamana bağlı değişim grafiği.....	36
Şekil 6. Çekme yanıt skorunun gruplara göre dağılım grafiği.....	38

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b><math>\mu</math></b>	: Mü
<b><math>\mu\text{g}</math></b>	: Mikrogram
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>Ach</b>	: Asetilkolin
<b>AchRs</b>	: Asetilkolin reseptörleri
<b>ASA</b>	: American Society of Anesthesiologists
<b>CCP</b>	: Serebral perfüzyon basıncı
<b>DKB</b>	: Diastolik kan basıncı
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>GABA</b>	: Gama aminobitürik asit
<b>İv</b>	: İntravenöz
<b>KAH</b>	: Kalp atım hızı
<b>KKY</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>MAK</b>	: Minimum alveolar konsantrasyon
<b>NMDA</b>	: N metil D-aspartat
<b>OKB</b>	: Ortalama kan basıncı
<b>SKB</b>	: Sistolik kan basıncı
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Periferik oksijen saturasyonu
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi

## ÖZET

### **Pediyatrik Olgularda Rokuronyum Enjeksiyon Ağrısının Azaltılmasında Rokuronyum Uygulama Hızı ve Remifentanilin Etkisi**

**Amaç:** Çalışmamızda pediyatrik olgularda yavaş ve hızlı rokuronyum enjeksiyonu öncesi uygulanan remifentanilin hemodinamik değişiklikler ve rokuronyum enjeksiyon ağrısı üzerine olan etkisinin plasebo ile karşılaştırılması hedeflendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza genel anestezi altında elektif cerrahi planalanan, yaşları 5-15 yaş arasında, ASA I-II grubu 120 pediyatrik hasta alındı. Premedikasyon yapılmayan hastalar operasyon odasına alınıp rutin monitorize edildi. Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu % 2,5 tiyopental (5 mg/kg) ile gerçekleştirildi. Ardından rokuronyum enjeksiyonu (0.6 mg/kg) yapıldı. Hastalara rokuronyum enjeksiyonu sonrasında anestezi idamesinde % 50 O<sub>2</sub>+ % 50 azot protoksit+ desfluran (% 6) başlandı. Olgular rastgele 4 gruba ayrılarak; Grup A'ya rokuronyum yavaş enjeksiyon- salin, Grup B'ye rokuronyum (0.6 mg/kg IV) yavaş enjeksiyonu-remifentanil, Grup C'ye rokuronyum hızlı enjeksiyonu-salin, Grup D'ye rokuronyum hızlı enjeksiyonu-remifentanil uygulandı. Rokuronyum yavaş enjeksiyonu 1dk'da, rokuronyum hızlı enjeksiyonu 5sn'de yapıldı. Rokuronyum enjeksiyonu sırasında hastaların çekme yanıtları 0-3 puanlı çekme yanıt skoruna göre kaydedildi. Preoperatif, anestezi indüksiyonu öncesi ve sonrası, rokuronyum enjeksiyonu sonrası, entübasyon sonrası 1. ve 3.dk'da, ekstübasyon ve postoperatif dönemde SAB, DAB, KAH'ları ve O<sub>2</sub> saturasyonu takip edildi.

**Bulgular:** Grupların demografik verileri birbirine benzerdi (p>0,05). SKB, DKB ve SpO<sub>2</sub> ölçümleri karşılaştırıldığında dört grup arasında bir fark saptanmadı. Remifentanil yapılan gruplarda (Grup B ve D'de sırasıyla p: 0,0001;101,4±22,1, p: 0,003; 99,8±18,3), plasebo yapılan gruplara (Grup A ve C'de sırasıyla p:0,025; 107,4±21,7 , p: 0,012; 114,0±16,4) göre KAH rokuronyum enjeksiyonu sonrası 1.dk'da daha düşük bulundu. Hastaların çekme yanıt skorları incelendiğinde yanıtızlık oranının en yüksek olduğu gruplar B (% 66,7) ve D grupları (% 70) idi. Yanıt olmayan hasta sayısı A ve C gruplarında 9 iken, remifentanil uygulanan B grubunda 20, D grubunda 21 idi. Jenaralize yani tüm vucutta olan yanıt ise en çok A (% 20, n=6) ve C (% 20, n=6) gruplarında görüldü.

**Sonuç:** Pediyatrik olgularda rokuronyuma bağlı gelişen enjeksiyon ağrısında enjeksiyon hızının etkisinin olmadığı, rokuronyum öncesi yapılan remifentanilin ciddi hemodinamik değişikliklere yol açmaksızın enjeksiyon ağrısını enjeksiyon hızı ile ilişkisiz olarak önemli oranda azalttığı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Rokuronyum, enjeksiyon ağrısı, pediyatrik hasta, hızlı enjeksiyon, yavaş enjeksiyon, remifentanil.

## ABSTRACT

### **The Effect of Rocuronium Administration Rate and Remifentanil on the Prevention of Rocuronium Injection Pain in Pediatric Cases**

**Aim:** In the present study, we aimed to determine the effect of remifentanil administration prior to slow and fast rocuronium injection on hemodynamic changes and rocuronium injection pain, compared with placebo, in pediatric patients.

**Methods:** 120 5-15-year-old and American Society of Anesthesiologists (ASA) score I/II pediatric patients who scheduled for elective surgery under general anesthesia included in the study. Patients those without premedication were routinely monitored in the operation room. Anesthesia was induced with intravenous 2.5% thiopental sodium (5 mg/kg) followed by 0.6 mg per kg of rocuronium administration to all patients. After rocuronium injection, anesthesia was maintained with the combination of 50% O<sub>2</sub> and 50% nitrogen protoxide and 6% desflurane. Patients were randomly allocated into four groups: group A: slow rocuronium injection-saline; group B: slow rocuronium injection (0.6 mg/kg IV)- remifentanyl; group C: fast rocuronium injection-saline; group D: fast rocuronium injection- remifentanyl. Slow and fast rocuronium administration was performed within one minute and five seconds, respectively. Withdrawal movement after rocuronium injection was recorded based on a 3-point response to withdrawal score. Systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR) and oxygen saturation (OS) was recorded before and after anesthesia induction, after rocuronium injection, first and third minutes after tracheal intubation, and during extubation and postoperative period.

**Results:** The demographic data were comparable among all groups ( $p > 0,05$ ). There were no statistically significant differences in SBP, DBP and OS baseline values among four groups. One minutes after rocuronium injection, HR values were found to be lower in remifentanil groups ( $p: 0,0001$ ;  $101,4 \pm 22,1$ ,  $p: 0,003$ ;  $99,8 \pm 18,3$  in group B and D, respectively) compared with placebo groups ( $p: 0,025$ ;  $107,4 \pm 21,7$ ,  $p: 0,012$ ;  $114,0 \pm 16,4$  in group A and C, respectively). With respect to response to withdrawal scores, unresponsiveness rates were the highest in group B (%66,7) and group D (%70). The number of non-responder patients was 9 in saline-administered groups (group A and C), whereas it was 20 and 21 in remifentanil-administered groups (group B and D, respectively). Generalized responses were observed predominantly in group A (20%) and C (20%). The number of patients with generalized response was highest in group A (20%,  $n=6$ ) and C (20%,  $n=6$ ).

**Conclusion:** There was no impact of infusion speed on rocuronium injection pain in pediatric cases, whereas it is concluded that remefentanil administration prior to rocuronium injection considerably reduced rocuronium injection pain regardless injection speed and without serious hemodynamic changes.

**Keywords:** Rocuronium; injection pain, fast injection, slow injection, pediatric patients, remifentanil.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Rokuronyum; yaygın kullanımı olan, orta etki süreli, etki başlangıç süresi kısa, steroid yapılı bir nöromusküler bloker ajandır. Anestezi uygulamalarında rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrı, sıklıkla görülen bir yan etkidir.<sup>1</sup> Ağrının mekanizması çeşitli teorilere rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Solüsyonun pH ya da ozmolalitesinin, C-nosiseptörlerini doğrudan aktive etmesi; kinin, histamin gibi endojen mediyatörlerin ve diğer inflamatuvar mediyatörlerin salınımının bu reseptörleri aktive etmesi ileri sürülen mekanizmalardandır.<sup>2,3,4,5</sup> Rokuronyum enjeksiyon ağrısı, propofol veya tiyopentalle yapılan genel anestezi induksiyonundan sonra bilinci kapalı olan hastalarda dahi %85 sıklıkla kol çekme ya da yaygın vücut hareketine neden olabilmektedir.<sup>6</sup> Bu çekme hareketleri venöz kateterin çıkmasına veya enjeksiyon sırasında yaralanmalara yol açabilir.<sup>7</sup> Enjeksiyon ağrısını azaltmak amacıyla değişen başarı oranlarında; lidokain, esmolol, ketamin, opioidler, dexmedetomidin, asetaminofen, nötralize edilmiş rokuronyum gibi çeşitli tedavi modaliteleri denenmiştir. Remifentanil ise hızlı etki başlangıçlı ve çok kısa etki süreli mu-opioid agonisti analjezik etkili bir ilaçtır. Spesifik olmayan kan ve doku esterazları tarafından metabolize olan opioiddir.

Çalışmamızda genel anestezi alması planlanan pediatrik olgularda yavaş ve hızlı rokuronyum enjeksiyonu öncesi uygulanan remifentanilin hemodinamik değişiklikler ve rokuronyum enjeksiyon ağrısı üzerine olan etkisinin plasebo ile karşılaştırılması hedeflendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Genel Anestezi

Anestezi sözcüğü eski Yunanca'dan alınmıştır. İlk kez yunan filozof Dioscorides tarafından kullanılmıştır. 'an' olumsuzluk eki ve 'estezi' duyu, his kelimelerinden birleşmesinden meydana gelmiştir. Anestezi duyusuzluk, hissizlik anlamına gelir. Genel anestezi, vital fonksiyonlarda bir değişiklik olmadan geçici bilinç kaybı, refleks aktivitede azalma ve kas gevşemesi ile karakterizedir. Bu durum genel anestezi etkili ilaçların; kortikal merkezler, bazal ganglionlar, serebellum, medulla spinalis sırasıyla santral sinir sisteminde (SSS) oluşturduğu inisi bir depresyonun sonucudur.

#### 2.1.1. Genel Anestezinin Komponentleri

Genel anestezi, nörolojik fonksiyonlardaki geçici değişiklikler farklı komponentlerden oluşur. Bunlar; bilinç kaybı, duyu kaybı, amnezi, analjezi, hareketsizlik, cerrahi uyarılara karşı oluşan otonomik ve somatosensoryal reflekslerin baskılanmasıdır.

Anestezi ilaçlar farmakolojik olarak spesifik yapıda değildir ve etkileri SSS dışındaki organlarda da gözlenir. Kesin agonist ve antagonistlerinin bulunmaması temel etki mekanizmasının ortaya konmasını zorlaştırmaktadır.

Makroskopik olarak bakıldığında bahsedilen etkilerin olduğu bölgelerin dışında başlıca; serebral korteks, beyin sapı (özellikle RAS=Retiküler Aktive Edici Sistem), medulla spinaliste olduğu düşünülmektedir. Anestezi ilaçlar (özellikle inhalasyon anesteziği) etkilerini esas olarak nöronal membranlar üzerinde gösterirler. Hücresel ve moleküler düzeyde meydana gelen bu değişiklikler SSS'de nöronal transmisyonu etkilemektedir.

Mikroskopik açıdan ele aldığımızda anesteziği sinaptik fonksiyonu etkileyerek; nörotransmitter salınması, sinaptik kanallardaki iyon akımını değiştirmektedirler. Genel anesteziği; eksitator sinaptik transmisyonun bir bölümünü baskılamakta, inhibitör sinaptik transmisyonun bir bölümünü uyarır.<sup>8</sup>

### **2.1.2. Genel Anestezi Evreleri**

Anestezi derinliği ilk kez, Plombey ve Snow tarafından tanımlanmıştır. Guedel 1937'de eter anestezisi sırasında gözlenen değisikliklere göre bunu 4 evrede tanımlamıştır. 1. Analjezi ve amnezi evresi 2. Eksitasyon veya deliryum evresi 3. Cerrahi anestezi evresi (solunum değisiklikleri, dolaşım değisiklikleri, pupil değişiklikleri, refleks değişiklikleri) 4. Bulber paralizi evresi.

Genel anestezinin inhalasyon anesteziikleri, intravenöz anesteziikler ve bunların kombinasyonu ile uygulanması mümkündür.<sup>9</sup>

### **2.2. İnhalasyon Anesteziikleri**

İnhalasyon anesteziikleri, 1950'li yıllarda halotanın keşfi ile modern anesteziik kavramına kavuşmuş, cerrahi alanda yeni bir çağın başlamasını sağlamıştır. Uzun yıllar ideal anesteziik madde arayışlarının sürmesi birçok buluşu da beraberinde getirmiştir. Modern inhalasyon anesteziikleri olan florlu hidrokarbonlar yanıcı patlayıcı olmayan güvenli ilaçlar olarak 20. yüzyılın ikinci yarısında anestezi pratiğine girmeye başlamıştır. Halotan, metoksifluran, enfluran, izofluran, sevofluran, desfluran, xenon gibi modern inhalasyon anesteziikleri günümüzde kullanılan ve anestezi pratiğinde önemli yer tutan ajanlardır.<sup>10</sup>

#### **2.2.1. İzofluran**

Halojenli bir metil etil eterdir. Kimyasal olarak oldukça stabildir ve uzun süre saklanabilir. Koroner arterlerde distalde yaptığı dilatasyon nedeniyle 'koroner çalma sendromu' tartışılmıştır.

#### **2.2.2. Desfluran**

Metil etil eter derivesidir. İzoflurandan farklı olarak eter molekülünde klorun yerini flor almıştır. Bu nedenle moleküller arası çekim azaldığından buhar basıncı yüksektir. Uygun konsantrasyonlarda kullanımı için özel elektrik ile çalışan vaporizatör gerektirir. Solubilitesi düşük MAK değeri yüksektir. Keskin kokusu nedeniyle hava yolunda irritasyon yapabilir, maske uygulaması için uygun değildir. Desfluran, orotrakeal entübasyon ya da intrakaviter lezyonların cerrahi işlemlerinin yürütülmesi için yeterli düzeyde, doza bağımlı bir kas gevşetici etki gösterir. Desfluranın daha

yüksek dozları orotrakeal entübasyona da izin verir. Desfluranın nöromusküler etkinliği artırma kapasitesi; pankuronyum, süksinilkolin, atrakuryum, vekuronyum gibi kas gevşeticiler ile ispat edilmiş; paralizi için gereken dozların altında kalınmıştır.

### **2.2.3. Sevofluran**

Metil propil eterdir. Tamamen florlanmış olmasına rağmen eter molekülündeki propil halkası nedeni ile desflurandan daha güçlüdür ve MAK değeri de desflurana göre daha düşüktür. Benzer şekilde çözünürlüğü de desflurana yakın şekilde düşüktür. Kokusunun belirgin olmaması nedeniyle maske anestezisine olanak tanır. Güçlü bronkodilatatördür. Düşük akım kullanıldığında soda lime ile etkileşmesi sonrasında compound A oluşur ve bu madde deneysel çalışmalara göre toksiktir.<sup>10</sup>

## **2.3. Nonopioid İv İndüksiyon Ajanları**

### **2.3.1. Tiyopental**

Tiyopental; yetmiş yıldan daha uzun süredir anestezi indüksiyonunda kullanılmaktadır ve halen en yaygın kullanılan ajandır. 1864'te Von Baeyer ilk barbitürat olan barbitürik asiti sentezlemiştir. 1903'te Fischer ve Mering ilk hipnotik barbitürat olan dietilbarbitürik asiti sentezledi. Daha sonra pek çok hipnotik-sedatif barbitürat sentezlenmiş ancak çoğu yavaş etki başlangıçlı ve uzun etki süreli olduğu için kullanıma girememiştir. Weese Schapff 1932'de hızlı etki başlangıçlı ve kısa etki süreli hegzobarbitali sentezlemişler ancak bu ilaç istenmeyen eksitator etkilere neden olmuştur. Tiyopental 1934'te sentezlenmiştir, etkisi hızlı başlar ve kısa sürer. Ayrıca istenmeyen eksitator etkilerinin olmaması nedeniyle günümüzde halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

**Fizikokimyasal Özellikler:** Barbitüratlar; santral sinir sistemi üzerinde etkisi olmayan barbitürik asit derivativesidir. Barbitürik asit halkasının 2 ve 5. Karbon atomlarına bağlı gruplara göre farklı sedatif, hipnotik ve antikonvülzan etkiye sahip barbitüratlar ortaya çıkar. Oksibarbitüratlar 2 nolu karbon atomunda oksijen atomu taşır. Oksijen atomunun yerini sülfür atomunun almasıyla tiyobarbitüratlar oluşur ve sülfür atomu eklenmesi lipit çözünürlüğünü artırırken daha güçlü hipnotik etki, daha hızlı etki başlangıcı ve daha kısa etki süresine sahip olunmasını sağlar.

Tiyopental sodyum sarı renkli, tadı acı ve uygulama sonrası sarımsak koku hissine neden olan bir ajandır. Tiyopental 500-1000 mg içeren flakonlarda toz halinde bulunur. Sulandırılması sırasında %2,5'ten (25mg/mL) daha yoğun solüsyon hazırlanmamalıdır. Çünkü barbitüratlar yüksek alkali preparatlar olarak piyasa sunulmaktadır. Örneğin %2,5'lik tiyopentalin pH'sı 10,5'tir. Bu yüksek pH çoğu asidik olan opioid, nöromusküler bloker ve katekolaminlerle karıştırıldığında çökeltiye neden olur. Daha yoğun konsantrasyonlarda damar üzerindeki iritan etkisi artar. Yüksek alkali pH solüsyonlara bakteriyostatik özellik kazandırır. Tiyopentalin toz formu oda ısısında sonsuza dek stabildir. Sulandırıldıktan sonra oda ısısında 6 gün, buzdolabında ise 2 hafta stabildir.

**Metabolizma:** Barbitüratlar karaciğerde metabolize edilirler. Metabolitleri inaktiftir ve ana bileşiğe göre suda daha fazla çözünürler ve idrarla atılırlar. Barbitüratlar 4 işlemle biyotransformasyona uğrarlar:

1. Aril oksidasyonu
2. N- dealkilasyon
3. Tiyobarbitüratlarda C2 pozisyonunda desülfirasyon
4. Barbitürik asit halkasının yıkılımı.

Oksidasyon çok önemli bir yoldur ve polar alkollerin, ketonların, fenollerin ve karboksilik asitlerin oluşumunu sağlar. Bu metabolitler idrar ile atılma hazırdır veya glukronik asit ile konjuge edilerek safra ile uzaklaştırılabilirler. Karaciğerin barbitüratları okside etme kapasitesi çok yüksektir, metabolizmalarının azalmasına bağlı barbitüratların etki süresinin uzaması için hepatik disfonksiyonun çok ileri düzeyde olması gerekir. İlaçlar oksidatif mikrozomları uyararak barbitürat metabolizmasını artırabilir. Barbitüratların uzun süre kullanımı da bu enzimleri indükler. Dolayısıyla intermitant porfiryada kullanılmamalıdır. Barbitüratlar gama-aminolevünik asit sentezini artırarak porfirin üretimine katkıda bulunabilirler.

Tüm barbitüratlar glomerullardan filtre olur ancak yüksek oranda proteine bağlandıkları için reabsorbe edilir. Tiyopentalin %1'den azı idrarla değişmeden atılır.

**Farmakokinetikleri:** Tiyopentalin tek bir iv uygulaması sonrasında uyanma, ilacın beyinden diğer dokulara redistribüsyonu sonucunda oluşur. Barbitüratların farmakokinetiği fiziksel ve kompartman modelleri kullanılarak tarif edilmektedir. Fiziksel modelde ilacın dolaşıma hızla karışmasından sonra yüksek oranda perfüze olan,

düşük volümlü dokulara (örn; beyin) hızla dağılır, tek indüksiyon dozunun etkilerinin sonlanmasında ilacın hızlı redistribüyonu rol oynar. Daha sonra ilaç konsantrasyon farkı nedeniyle hızla beyinden dolaşıma geçer. Dolaşımdan kan akımı düşük ancak göreceli vücut oranı yüksek olan yağ ve kas dokusuna geçer. Uzamış infüzyon sonrası plazma konsantrasyonunun %50 azalması için gerekli süre (context sensitive half time) yağ ve kas dokusundaki ilacın dolaşıma geçmesine bağlı olarak uzundur. Tiyopentalin uzun süreli uygulamalarında ilacın yağ dokusuna olan afinitesi, dağılım hacminin geniş olması ve düşük hepatik klirens nedeniyle dokularda birikebilir. Uzamış barbitürat infüzyonu sonucunda derlenme süresinin uzun olması barbitüratların, total intravenöz anestezi veya uzun süreli infüzyonla sedasyon amacıyla kullanımına engel olur.

**Etki mekanizması:** Barbitüratların etkilerinin GABA A reseptörleri üzerinden olduğu düşünülmektedir. Barbitüratların santral sinir sistemi üzerine olan etkileri inhibitör nörotransmitterlerin sinaptik etkilerinin artması ve eksitator nörotransmitterlerin etkilerinin blokajı ile ortaya çıkar. Santral sinir sisteminde GABA ana inhibitör nörotransmitterdir ve barbitürat ile yapılan anestezide GABA A reseptörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir. GABA A reseptörü bir klor ion kanalıdır ve beş alt birimden oluşur. Bu reseptörler barbitüratlar, benzodiazepinler ve diğer moleküller için spesifik kısımlar içerir. Barbitüratların reseptöre bağlanması klorid iletimini artırır ve hücre membranında hiperpolarizasyona yol açar. Düşük konsantrasyonda barbitüratlar GABA'nın reseptörden ayrılmasını azaltarak klorid ion kanalının açık kalma süresini artırır. Bu etki barbitüratların sedatif-hipnotik özelliğini açıklar. Yüksek konsantrasyonlarda ise barbitüratlar GABA reseptörüne bağlanmadan direkt olarak klorid kanallarını aktive edebilirler. Bu etki de barbitürat anestezisinden sorumludur. Barbitüratlar ayrıca glutamat reseptörü, adeozin reseptörü ve nöronal nikotinik asetilkolin reseptörü ( AchRs ) gibi eksitator nörotransmitterlerin sinaptik iletimini de inhibe eder. Barbitüratların glisin ve NMDA reseptörleri üzerine etkisi yoktur.<sup>10</sup>

### **Organ Sistemlerine Etkileri:**

**Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:** İndüksiyon dozları kan basıncında düşüşe ve kalp hızında artışa neden olur. Meduller vazomotor merkezin depresyonu periferik kapasitans venlerini dilate ederek kanın periferik göllenmesini artırır ve sağ

atriuma venöz dönüşü azaltır. Taşikardi muhtemelen santral vagolitik bir etkiye bağlıdır. Kalp debisi sıklıkla kalp hızındaki yükselme ve kompensatuar baroreseptör reflekslerle artan myokardial kontraktilite ile sağlanır. Bununla birlikte, yeterli baroreseptör yanıt yokluğunda (hipovolemi, KKY,  $\beta$ -adrenerjik blokaj) kompanze olmayan periferik göllenme ve maskelenmemiş direkt miyokardial depresyona bağlı olarak, kalp debisi ve arteriyal kan basıncı dramatik olarak düşebilir. İyi kontrol altında olmayan hipertansif hastalar indüksiyon sırasında kan basıncındaki dalgalanmalara özellikle eğilimlidirler. Tiyopentalin kardiyovasküler etkileri ; volüm durumu, bazal otonomik tonus ve daha önceki kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak belirgin farklılık gösterir. Pek çok hastada yavaş uygulama hızı ve preoperatif hidrasyon ile bu etkiler azaltılabilir.

**Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:** Medullar ventilatuvar merkezin tiyopental ile depresyonu hiperkapniye ve hipoksiye ventilatuvar yanıtı azaltır. Sedasyonu genellikle üst solunum yolu obstrüksiyonuna yol açar, indüksiyonu sıklıkla apne izler. Uyanmada tidal volüm ve solunum frekansı azalır. Ağrılı hava yolu reflekslerini tamamen deprese etmezler; laringoskopi ve entübasyonu takiben astmatik hastalarda bronkospazm, yüzeyel anestezili hastalarda laringospazm siktir.

**Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:** Serebral vazokonstriksiyona bağlı; serebral kan akımı ve intrakranial basınç azalır. İntrakranial basınçtaki azalma, arteriyal kan basıncındaki azalmadan daha fazla olduğundan serebral perfüzyon basıncı (CPP) genellikle artar. Serebral oksijen tüketiminde normalin %50' sine kadar azalmaya neden olduğu için serebral kan akımındaki düşüş zararlı değildir. Geçici fokal iskemi ataklarına karşı beyni korur. Ağrı eşiğini düşürerek bazen antianaljezik etki gösterirler. Kas gevşemesi yapmazlar. Tiyopental düşük dozları ile (50-100 mg intravenöz olarak) pek çok grand mal nöbeti kontrol altına alır.

**Üriner Sistem Üzerine Etkileri:** Kan basıncındaki düşüşle orantılı olarak renal kan akımı ve glomerüler filtrasyonu azaltır.

**Hepatik Sistem Üzerine Etkileri:** Hepatik kan akımı azalır. Kronik maruz kalışta hepatik enzimlerin indüksiyonu ile bazı ilaçların (örn: digitoksin) metabolizma hızını arttırırken, sitokrom P 450 sistemi ile birliktelik diğer bazı ilaçların biyotransformasyonunu etkiler (örn: trisiklik antidepresanlar). Aminolevülinik asit

sentetazın indüksiyonu porfirin (hem sentezinde bir ara ürün) oluşumunu uyarır, bu da hassas bireylerde akut intermittan porfiri veya variegate porfiriye hızlandırabilir.

**İmmünolojik Sistem Üzerine Etkileri:** Anaflaktik veya anafilaktoid allerjik reaksiyonlar nadirdir. Sülfür içeren tiyopental invitro olarak mast hücrelerinden histamin salınımını uyarırlar. Bu nedenle astmatik veya atopik hastalarda tercih edilmeyebilir.

**İlaç etkileşimleri:** Kontrast madde ve sülfonamidler veya tiyopentalle aynı protein-bağlanma bölgelerini işgal eden diğer ilaçlar, serbest ilaç arttıracak ve verilen belirli bir dozla organ sistemlerine etkileri potansiyelize edecektir. Etanol, narkotikler, antihistaminikler ve diğer santral sinir sistemi depresanları barbitüratların sedatif etkilerini potansiyelize edeceklerdir. Yaygın bir klinik kanı olan kronik alkol kullanıcılarının daha yüksek tiyopental ihtiyacı olduğu görüşünün bilimsel kanıtı eksiktir.<sup>12</sup>

**Antioksidan Özellikleri:** Tiyopentalin lipid peroksidasyonu ve antioksidan kapasite üzerine olan etkileri ile ilgili propol kadar çok ve kesin sonuçlar mevcut değil. 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada tiyopentalin reaktif oksijen ürünlerini abartılı olarak artırmasına karşın antioksidan kapasiteyi buna paralel olarak artırmadığı belirtilmiştir. Ancak daha önce yapılmış bazı in vitro çalışmalarda tiyopentalin reaktif oksijen ürünlerini azaltıcı etkisinin olduğu gösterildiği için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>12</sup> 1996’ da yapılan bir çalışmada in vitro olarak tiyopental ve propofolün oluşturdukları oksidatif stres ile eritrositlerdeki hemoliz oranlarına reaktif oksijen ürünlerine bakılmış ve propofol pentotalden daha etkili bir radikal azaltıcı olduğu bildirilmiştir. Tiyopentalin lipid peroksidasyonunu inhibe edici etkisi gösterilmiş ancak mekanizması bilinmemektedir.<sup>13</sup>

### 2.3.2. Propofol

Hızlı metabolize olan, kısa etkili intravenöz genel anestezi ajandır. 1970 yılında, fenol derivelerinin hipnotik etkileri ile yapılan çalışmalarda 2-6 izopropofol geliştirilmiş ve suda çözünmemesi nedeni ile başlangıçta Cremophor EL solüsyonu içinde hazırlanmıştır. İlk kez 1977 yılında klinikte kullanılmıştır. Cremophor EL solüsyonu, allerjik reaksiyonlara ve enjeksiyon ağrısına neden olduğu için, 1983 yılında %10 soya yağı içindeki %1’lik solüsyonu hazırlanmıştır. Bu solüsyonu nötral pH’dadır

ve enjeksiyonu kolaydır. Propofol oda ısısında yağ şeklinde bulunur ve herhangi bir koruyucu içermez. Propofol enjeksiyonu ile ağrı oluşabilir. El sırtındaki venlerin tercih edilmeyerek daha geniş venlerin kullanılması, enjeksiyon öncesi lidokain kullanılması ile bu ağrı önlenir.<sup>14</sup>

**Etki mekanizması:** Propofol, primer olarak hipnotik etkilidir. Propofolün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, gama-aminobütirik asid üzerinden inhibitör nörotransmisyonu hızlandırma yolu ile etkili olabileceği düşünülmektedir. Yüksek lipid eriyebilirliği nedeni ile, intravenöz enjeksiyonun başlangıcından sonra, bir kol-beyin dolaşım süresi olan 30-40 saniye içinde hipnotik etkisi başlamaktadır. Bolus enjeksiyonunu takiben redistribüsyon ve eliminasyonuna bağlı olarak kan propofol düzeyi hızla düşmektedir. Distribüsyon yarı ömrü 2-8 dakika arasındadır ve bu süre çok kısa olduğundan, bolus enjeksiyonu sonrasında derlenme hızlı olmaktadır. 8 saate kadar olan propofol infüzyonlarında ilacın yarı ömrü 40 dakikanın altındadır. Propofolün derlenme süresi, methohekzital, etomidat ve tiyopentale göre kısa, isofluran ve enfluran ile eşit, desflurandan ise daha uzundur.<sup>16,17</sup>

**Metabolizması:** Propofol, karaciğerde glukronid ve sülfat ile konjugasyon sonrasında, suda çözünebilen ve idrarla atılan inaktif bileşiklere çevrilir. İlacın %1 kadarının idrarla ve %2 kadarının feçesle, değişikliğe uğramadan atıldığı saptanmıştır. Propofolün klirens hızının, hepatik kan akımından yüksek olması, ilacın klirensinde ekstrahepatik yolu, eliminasyonun da ise ekstrarenal yolu düşündürmektedir. Bahsedilen yüksek klirens hızı ise, uzun süreli infüzyonlardan sonra derlenmenin hızlı olmasına katkıda bulunmaktadır. Böbrek ve karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda, propofolün farmokokinetik parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmaması nedeni ile her iki grup hastada da güvenle kullanılabilir.<sup>11,17</sup>

Yaşlılarda, propofolün klirens hızı önemli ölçüde azalmıştır ancak dağılım hacmi de azalmış olduğundan, 50 yaş ve üzeri hastalarda propofolün indüksiyon dozunun ve idame infüzyon hızının azaltılması önerilmektedir. Çocuklarda, santral kompartman hacmi %50 oranında, klirens ise %25 oranında artmış olduğundan, gereken infüzyon dozu daha yüksektir. Ancak 3 yaşın altındaki çocuklarda kullanımının önerilmediği akılda tutulmalıdır.<sup>14,16</sup>

### **Organ Sistemlerine Etkileri:**

**Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri:** Propofolün kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin başında, anestezi indüksiyonu sırasında, sistemik vasküler rezistansta, kardiyak outputta ve preloadda azalmaya bağlı olarak arteriyel kan basıncında düşme gelir. Propofolün indüksiyon dozunu takiben kan basıncında görülen düşüş, propofolün myokard depresyonu ve vazodilatatör etkilerinin sonucudur. Kardiyovasküler hastalıktan bağımsız olarak 2-2.5mg/kg indüksiyon dozu sonrası kan basınçları %25-40 azalır. Arteryel kan basıncındaki düşmeye kardiyak debi (%10-15) ve sistemik vasküler rezistanstaki düşmelerde eşlik eder. Yapılan çalışmalarda, propofolün hedef kan konsantrasyonu 2,1-4,2 µgr/ml olacak şekilde ayarlandığı takdirde, kan basıncında %10 gibi hafif bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Propofolün tiyopentale oranla kardiyovasküler sistemi daha fazla oranda deprese ettiği bilinmektedir. Bunlara ilave olarak propofol, sempatik aktivitede azalmaya neden olarak ve düz kas hücresinde kalsiyum mobilizasyonuna direkt etki ederek vazodilatasyona neden olmaktadır.<sup>14,16</sup> Propofole bağlı gelişen hemodinamik değişiklikler, yaşlı, kardiyovasküler performansı bozuk hastalarda ve özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş hastalarda daha belirgindir.

Propofolün indüksiyon dozu sonrasında ve infüzyonu esnasında, kalp atım hızında anlamlı bir değişiklik olmamaktadır. Propofol, hipotansiyona verilen, normal arteriyel barorefleks yanıtı inhibe etmektedir. Bu nedenle hipotansiyon varlığında kalp atım hızı değişmemektedir.<sup>17</sup>

**Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:** Barbitüratlara benzer olarak propofol de ciddi solunum depresyonuna neden olmaktadır. Propofolün indüksiyon dozu sonrasında sıklıkla tidal volüm azalmakta, takipne ve %20-30 oranında apne gelişmektedir. Propofol laringeal refleksleri iyi derecede deprese etmekte ve buna bağlı olarak laringospazm, öksürük ve hıçkırık görülmemektedir.<sup>17</sup>

**Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:** Propofol, tiyopentalin aksine antianaljezik etkili değildir (analjezik etkisinde yoktur). Subhipnotik dozlarda nöropatik ağrıya etkisi yoktur. Propofol, 2,5 mg/kg dozunda verildiğinde 90-100 saniye sonra hipnotik etkisi pik düzeye ulaşır. Hipnotik etkisi 2-2,5 mg/kg sonrasında 5-10 dakika devam eder. Subhipnotik dozlarda sedasyon ve amnezi yapar. Cerrahi prosedürlerde tek ajan olarak kullanılması halinde farkında olma görülebilir.<sup>17</sup>

Propofol, serebral kan akımını, serebral metabolizmayı ve kafa içi basıncını azaltır. Kafa içi basıncı yüksek olan hastalarda, serebral perfüzyon basıncında ciddi azalmalara neden olabilir. Tiyopentale benzer olarak akut iskemide serebral koruyucu etkiye sahiptir. Bu durumun antioksidan özelliğinden ileri gelmekte olduğu düşünülmektedir. Ayrıca glikoz etabolizmasını yavaşlatır ve özellikle diyabetik hastalarda laktat birikimini azaltarak nöron hasarını önleyebilir.<sup>17</sup>

Propofol ile sağlanan anestezi indüksiyonu sırasında nadiren non-epileptik miyoklonik eksitatör motor aktivite görülebilir. Son çalışmalar, propofolün antikonvülzan etkisinin bulunduğunu ve status epileptikusun tedavisinde yararlı olduğunu göstermekle birlikte, status epileptikus tedavisinde tiyopentale alternatif olamayacağını göstermektedir.<sup>15</sup> Propofol kan düzeyi, 16 µgr/ml olduğunda cerrahi insizyona yanıt önlenmektedir. Bu kan düzeyi, propofole opioid analjezik veya azot protoksit eklenmesi durumunda azalmaktadır. Anestezi düzeyinin yeterli olabilmesi ve farkında olmadan kaçınılabilmesi için kan düzeyinin küçük cerrahi girişimler için 1,5-4,5 µgr/ml, büyük cerrahi girişimler için ise 2,5-6 µgr/ml olması gerekmektedir.<sup>11, 16</sup>

İntraoküler basıncı %30-40 oranında azaltır. Subhipnotik dozlarda antiemetik etkilidir. Postoperatif bulantının önlenmesinde 10 mg'lık bolus uygulaması başarılı sonuç vermiştir. Propofol, non-depolarizan veya depolarizan nöromusküler ilaçların, nöromusküler blok yapıcı etkilerini güçlendirmez.<sup>17</sup>

**Diğer etkileri:** Propofol karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değiştirmez. Hematolojik ve fibrinolitik sistem üzerine olumsuz etkisi yoktur. Propofol malign hipertermiyi tetiklemez. Plazmada histamin, immünglobülin ve kompleman C<sub>3</sub> seviyelerinde değişikliğe neden olmaz. Yenidoğanda hiporefleksi ve düşük apgar skorlarına neden olabilir. Ayrıca uterus kan akımını azaltır, plasentayı geçer, analjezik etkisi yoktur. Antiemetik, antipruritiktir. İntraoküler basıncı azaltır.

**Klinik Kullanımı:** Propofol intravenöz indüksiyon ajanı olarak farklı anestezi protokollerinde kullanılmaktadır. Bolus dozunu takiben infüzyon şeklinde, O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O ile birlikte ve opioidlerle kombine edilerek genel anestezide, yoğun bakım ünitelerinde sedasyon sağlamada ve status epileptikus kontrolünde kullanılmaktadır.

İndüksiyon dozu 1-2.5 mg/kg' dır. Opioid veya benzodiazepinlerle premedikasyon yapıldığında propofolün indüksiyon dozu azalmaktadır. Yaş arttıkça indüksiyon için gerekli olan doz miktarı azalmaktadır. Propofol dozu 60 yaş üzerindeki

hastalardan premedikasyon yapılanlarda 1 mg/kg, premedikasyon yapılmayanlarda ise 1.75 mg/kg' dır. Çocuklarda doz gereksinimi artmaktadır (2-3 mg/kg).

**Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları:** Propofol ile anestezi indüksiyonunda, enjeksiyon yerinde ağrı ve nadiren tromboflebit, myoklonik kasılmalar, solunum depresyonu ve apne, arteriyel kan basıncında azalma görülebilir. Propofol enjeksiyon ağrısı, orta zincirli yağ içeren yeni preparatlarla daha az olmakla birlikte, enjeksiyon için geniş bir ven kullanılması, propofolden önce %1'lik intravenöz lidokain, opioid, kallikrein inhibitörü verilmesi ile önlenebilir. Propofol ile indüksiyonda hipotansiyon önemli yan etkilerden biridir. Aşırı doz kullanımında propofol kesilir ve semptomatik tedavi uygulanır. Antidodu yoktur. Propofol subjektif olarak kendini iyi hissetme ve öforiye neden olabildiğinden, ilacın kötüye kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>11,16</sup>

**Antioksidan özellikleri:** Propofol ile yapılan çok sayıda in vivo ve in vitro çalışmada oksidatif stresi azaltıcı antioksidan özellikleri ortaya konmuştur. Özellikle iskemi-reperfüzyon hasarında yapılan çalışmalarda propofolün bu antioksidan özellikleri vurgulanmıştır. Anestezinin iskemi-reperfüzyon hasarına etkisinin, in vivo olarak eritrositlerde araştırıldığı bir hayvan çalışmasında, yüksek doz propofolün, doku antioksidan kapasitesini ve eritrosit antioksidan kapasitesini artırdığı gösterilmiştir.<sup>15</sup> İskemi reperfüzyonda propofolün organ koruyucu etkisinin ek çalışmalarla araştırılması gerektiği vurgulanmıştır. Propofolün antioksidan özelliklerinin yapısal olarak  $\alpha$  tokoferol, butilat hidroksitoluen ve butilat hidroksianizole benzemesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>16</sup>

### 2.3.3. Ketamin

Ketamin 1962 yılında Stevens ve Mc Carthy tarafından sentezi yapılmış, 1965 yılında Domino Corssen tarafından klinikte kullanılmış, ideal bir intravenöz anestezi olarak nitelendirilmiştir. Klinik kullanımı 1970 yılında serbest bırakılmıştır. 1997 yılında S-(+) ketamin klinik uygulamaya girmiştir.<sup>16</sup> Ketamin premedikasyon, indüksiyon ve genel anestezi için uygun bir ajandır.<sup>21</sup> Fensiklidin analogudur. 1/10'u kadar etkili olmasına rağmen fensiklidinin psikomimetik etkilerini taşımaktadır. Subterapatik dozlarda bile hallüsinojenik etkiye sahiptir. Diğer intravasküler anesteziiklerden farklı olarak katalepsi, hafif sedasyon, amnezi ve analjezi ile karakterize

‘dissosiyatif anestezi’ yapar. Fonksiyonel olarak talamusu limbik sistemden dissosiyate eder. Beynin bazı bölgeleri inhibe olurken, diğerleri tonik olarak eksite olur.<sup>22</sup>

**Kimyasal Özellikleri:** Kimyasal formülü 2-(O-klorofenil)-2-(metilamino)-sikloheksanonhidroklorididir. pH: 3.5-5.5, pKa: 7.5’dir. Lipid çözünürlüğü yüksektir. İki izomeri vardır: S(+) ketamin ve R (-) ketamin S formunun etki gücü R formuna göre fazladır, psikomimetik yan etkileri daha azdır.<sup>22</sup>

**Farmakokinetik Özellikleri:** Ketamin intravenöz ve intramuskuler uygulanabilir. İntramuskuler formu 15dk içinde plazma pik düzeyine ulaşır. Yağda fazla çözünür ve proteine daha az bağlanır.<sup>20</sup> Tiyopentalden 5-10 kat daha fazla lipitte çözünür.<sup>11</sup> Fizyolojik pH’da eşit oranda iyonize olur. Serebral kan akımını ve kalp debisini artırır. Böylece ilaç beyin tarafından hızlıca alınır ve yeniden dağılıma uğrar. Dağılım yarılanma ömrü 10-15 dakikadır. Uyanma periferik kompartmanlara yeniden dağılım yüzündendir.<sup>11,21</sup> Ketamin karaciğerde biyotransformasyona uğrayarak norketamin gibi metabolitlere dönüşür (norketamin aktif metabolittir). Karaciğerde sikloheksanon halkasının demetilasyon ve hidrosilasyona uğraması ile metabolize edilir. Hepatik enzim indüksiyonu nedeniyle tekrarlayan dozlarda tolerans gelişir. Eliminasyon yarı ömrü kısadır (2 saat). % 80’i renal yolla glukronid olarak atılır, % 2,5’u değişmeden kalır.<sup>22</sup>

**Etki Mekanizması:** Ketamin medulla spinalisteki polisinyaptik refleksleri, beynin bazı bölümlerinde uyarıcı nörotransmitter etkileri bloke eder. Retiküler formasyondan gelen duyuşal uyarıları beyin korteksine gönderen talamusu duyuşal algılardan sorumlu limbik korteksten ayırır. Dissosiyatif anestezi denen bu durumda hasta gözlerini açabilir, yutkunabilir, kas kontraksiyonları izlenebilir fakat duyuşal uyarıları algılayamaz.<sup>20</sup>

Ketaminin anestezik ve analjezik etkisi eksitatuvar nörotransmitter olan N metil D-aspartat reseptörlerinin antagonizmasına, opioid mü reseptör agonizmasına ve voltaja duyarlı sodyum kanallarıyla etkileşime bağlıdır. NMDA reseptörleri lumbar spinal kordu da içeren santral sinir sisteminde bulunmaktadır. Bu etkileri nedeniyle intratekal veya epidural olarak da analjezik amaçla kullanılmaktadır.<sup>17, 22</sup> Ketaminin analjezik, amnestik, anestezik ve psikomimetik etkilerinin hangi selüler ve moleküler mekanizmalarla oluştuğu konusunda bilgiler kesin olmamakla birlikte kabul edilen görüşler şunlardır:

- ✓ NMDA kanal reseptörleri üzerine etki ederek analjeziye, amneziye, anesteziye ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- ✓ Opioid reseptörlere etki ederek analjezi ve psikomimetik etkilere neden olduğu,
- ✓ Muskarinerjik ve nikotinerjik asetilkolin reseptörlerine etki göstererek analjezi, anestezi ve muhtemelen psikomimetik etkilere neden olduğu,
- ✓ Monoamin nörotransmitterler üzerinden analjezi semptomimetik ve bronkodilatör etkilere neden olduğu,
- ✓ GABA reseptörleri üzerine etkisinin sınırlı olduğu kabul edilmektedir.<sup>24</sup>

**Klinik Kullanımı:** Analjezi ve amnezi sağlanması, kan basıncını düşürmemesi, intramuskuler uygulanabilmesi, havayolu reflekslerini koruması nedeniyle acil servislerde ve ayaktan çocuk hastalardaki cerrahi prosedürler için avantajlı bir ajandır. Uzun yıllar boyunca pediatrik yanık hastalarında cerrahi işlemler sırasında kullanılmıştır.<sup>19</sup> Ketamin travma hastaları, hipovolemik ve septik şoktaki hastalar, astım gibi pulmoner hastalığı olan hastalar için uygun bir ajandır.<sup>20</sup> Güçlü analjezik etkisi nedeniyle postoperatif ağrıda, mekanik ventilatöre bağlı hastalarda sedatif-analjezik olarak kullanılır. Ayrıca kronik ağrıda da yeri vardır.<sup>25</sup> Anestezi indüksiyonunda ve kısa cerrahi işlemlerde (yanık, pansuman, çocuklarda minor cerrahi, radyolojik girişimlerde) anestezi idamesi için intravenöz ve intramuskuler uygulama için kullanılabilir. Doz aralığı intravenöz uygulama için 1-2 mg/kg, intramuskuler uygulama için 5-10 mg/kg'dır. İntravenöz uygulama etkisi 30-60 sn içinde başlar ve 5-10 dk sürer. Analjezik etkisi 40 dk, amnezik etkisi 2 saat sürer. İntramuskuler uygulama ile 3-5 dk içinde anestezi sağlanır ve etkisi 10-20 dk sürer. Nistagmus ve şaşılık gözlenmesi anestezinin yeterli olduğunu gösterir.

Gerektiğinde başlangıç dozunun 1/3-1/2'si kadar tekrarlanabilir. Ayrıca kısa aralıklarla ve çok sayıda uygulandığı durumlarda kronik tolerans gelişebilir. Ketamin intratekal, epidural ve oral yollarla verilebilir.<sup>26</sup>

### **Organ Sistemleri üzerine Etkisi**

**Kardiyovasküler Sistem:** Sempatik sistemi uyarır. Pozitif inotropik etkisi mevcuttur ve vasokonstriksiyon yapar. Kan basıncını, kalp debisini ve atım hızını artırır. Arteriyel basınç % 25'ten fazla, kalp hızı ise % 20 oranında artar. Miyokardiyal

oksijen tüketimini artırır. Aritmi yapmaz. Koroner arter hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Miyokardiyal iskemi potansiyeline sahiptir.<sup>29</sup> Meduller kardiyovasküler sistemi direk uyararak ve indirek semptomimetik etki göstererek kalp hızını ve kardiyak outputu artırır. Katekolamin reuptake'ini bloke eder.<sup>28</sup>

**Solunum Sistemi:** Hafif solunum depresyonu yapar. Havayolu reflekslerini korur. Öksürük, hıçkırık, laringospazm nadiren görülür. Yenidoğanlarda ve 6 aylığa kadar olan çocuklarda solunum depresyonu yapma riski daha fazladır. Bu yaş grubunda doz azaltılmalıdır. Laringeal reflekslerde korunur. Sekresyon artışı yapar. Güçlü bir bronkodilatör olup astımlı hastalarda ilk tercih edilecek ajanlardandır.<sup>11</sup> Bronşial kaslarda relaksasyon yaparak bronkospazm gelişmesine engel olur. Ancak aynı zamanda bronşial sekresyonları artırır ki bu durum atropin veya glikopirolat gibi antikolinergik ajanlarla önlenir.<sup>30</sup>

**Santral Sinir Sistemi:** Serebral kan akımı, intrakranial basınç ve oksijen tüketimini artırır. Kafatası içinde yer işgal eden süreçlerde bu etkisi nedeniyle kaçınılır. Subkortikal elektriksel aktivite ve miyokloni artar. İstenmeyen psikometik etkileri (halüsinasyon) çocuklarda daha azdır.<sup>11</sup>

**Kas İskelet Sistemi:** Yüzeysel ve derin anestezi sırasında kas tonusunda artış, istemsiz hareketler, ekstremitelerde tonik-klonik hareketler olabilir. Kas gevşeticilerin etkisini potansiyelize eder. Serum potasyum düzeyini düşürür.<sup>17</sup>

**Diğer Sistemler:** İmmün sistemi deprese etmez. Antiinflatuar etkisi mevcuttur. Gözyaşı salgılanması ve terleme olur. Gastrointestinal sekresyonları artırır. Göz içi basıncını artırır. Kan şekerini artırır ancak bu yükselme 2 saat içinde düzelir. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerinde etkisi yoktur. Hastaların 1/15'inde kendiliğinden geçen eritamatöz döküntü yapabilir. Yüksek dozlarda uterus kontraksiyonlarını artırır.<sup>9,19</sup> Endotelial nitrikoksit salınımını inhibe eder ki bu da septik şoktaki hastalarda stabil hemodinami sağlar.<sup>30</sup>

**Kontrendikasyonları:** İntrakraniyal kitleler, kafa içi basıncı artmış hastalar, açık göz yaralanmaları, iskemik kalp hastalıkları ve pulmoner hipertansiyon, katekolamin depoları tükenmiş hastalar ve psikiyatrik bozukluğu olan (şizofreni gibi) hastalarda ketamin kullanımından kaçınılımalıdır.<sup>11,17</sup>

## 2.4. Rokuronyum Bromür

Rokuronyum monokuarternler aminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir. Rokuronyum otonomik gangliyon blokajı yapmaz, başlangıç etki zamanı kısa, etki süresi orta ve uyanma veya eliminasyonu hızlıdır. Bir aminosteroid nöromüsküler kas gevşeticisi olduğu için histamin salgılanma oranı düşüktür.<sup>17-32</sup>

**Kimyasal yapı:** Rokuronyum, vekuronyumun 2-morpholino 3-desacetyl, 16-N-allylrollidino türevidir. Vekuronyumdan farkı steroid nükleuslarının 3'lü pozisyonlarındadır. Rokuronyumun ilginç moleküler karakteristiği pankuronyum ve vekuronyumda A-halkasında bulunan steroid nükleusların Ach'e benzer kısmın olmayışıdır. D-halkasındaki Ach'e benzer kısmın nöromüsküler kavşakta reseptöre bağlanmada uygun bir yer olduğu genellikle gücü yüksek nöromüsküler kas gevşeticilerde bulunduğu düşünülmektedir.<sup>17,35</sup>

Pankuronyum ve vekuronyumda bulunan kuarternler nitrojene bağlı metil ve alkil gruplarının yer değiştirmesi ve rokuronyumda Ach'e benzer kısmın yokluğu rokuronyumun gücünün azalmasından kısmen sorumludur.<sup>17,33</sup> A-halkasındaki asetat grubunun yerine hidroksil grubun bağlanması, rokuronyumun kararlı solüsyon halinde bulunmasını sağlar.<sup>33,34</sup>

**Etki mekanizması:** Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında aksiyon potansiyeli oluşmasını engellemektedir.<sup>17, 32, 33</sup> Gevşeme önce iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragma son bulur. Larinksin adduktor kasları, "adductor pollicis" kasından daha önce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir.<sup>31,33</sup>

**Güç ve Etkileşim:** Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sonucu rokuronyumun vekuronyumun %10-20'si kadar potent olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalar insanlarda vekuronyumun %15'i kadar etkin olduğunu göstermiştir.<sup>35,41</sup>

Enfluran ve isofluran, rokuronyumun etkisini potansiyalize ederler. Halotanın etkisi diğer iki inhalasyon anestezisine göre daha azdır.<sup>32,33</sup> Bazı intravenöz anestezikler, droperidol, midazolam, etomidat, tiyopental ve propofolün rokuronyumun etkisi üzerinde herhangi bir klinik etki değişimi yapmadıkları bildirilmiştir. Buna rağmen bu ilaçların yüksek dozlarda kullanımı etkiyi hafif potansiyalize eder.<sup>45,46</sup> Tek

doz antibiyotiklerin (Metronidazol, netilmisin, sefuroksim ve aminoglikozitler) rokuronyumun yaptığı nöromüsküler blok üzerinde önemli bir etkileri olmadığı gösterilmiştir.<sup>33,34</sup>

**Kardiyovasküler etkiler:** Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir.<sup>34,37</sup> Pankuronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Vekuronyum ve rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu sebepten bunların kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır.<sup>35,36</sup> Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinic reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur.<sup>35,37</sup> Rokuronyum bir aminosteroidal kas gevşetici olup klinik olarak anlamlı histamin salgılanmasına neden olmaz.<sup>17</sup>

**Farmakokinetik:** Rokuronyumun farmakokinetiği vekuronyuma benzer, yalnız dağılım hacminde küçük bir fark vardır. Rokuronyumun eliminasyonu ilk olarak hepatobilyer yoldan olmaktadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzamaktadır. Anestezik teknik rokuronyumun farmakokinetiğini etkilememektedir. Ancak yaş farmakokinetik üzerinde etkili olmaktadır.<sup>17,34,37</sup> Vekuronyum ve rokuronyum farmakokinetik açıdan dağılım volümleri hariç birbirlerine benzerlik gösterirler, rokuronyum vekuronyuma göre daha az lipofilik olduğundan dağılım volümü daha azdır.<sup>17, 35, 36</sup>

**Eliminasyon ve birikim:** Birikim, ilacın eliminasyonu azaldığında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak plazmadan temizlenmesi iki şekilde olmaktadır: Dağılım (distribüsyon) ve atılım (eliminasyon). Birikici özelliği yoktur, plazma proteinlerine % 30 oranında bağlanır. İlacın büyük bir kısmı hepatobilyer yol ile elimine olmaktadır. Böbrek atılımı %10 kadardır. Rokuronyumun metabolitleri 17-desasetilrokuronyum ve 16 Ndesallilrokuronyumdur ve bunlar farmakodinamik açıdan aktif değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda, rokuronyumun plazma klirensi değişmemekte, dağılım hacmi ve yarılanma ömrü artmaktadır. Bunun sonucu etki süresi uzayabilir.<sup>37-41</sup>

**Anestezi yönteminin etkileri:** Değişik anestezik tekniklerde rokuronyumun farmakokinetiği farklılık gösterir. Entübasyonda 0.6 mg/kg rokuronyum kullanılarak TİVA (Total İntravenöz Anestezi) ile volatil anestezik verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark

görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan rokuronyum miktarının verilen dozun % 16'sı olduğu tespit edilmiş. Bu da rokuronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir.<sup>37,38,40,41</sup> İsofluran ile rokuronyumun nöromusküler blok etkisinin artırılması, kasın gevşeticiye sensitivitesinin artırmak esasına dayanır.<sup>38</sup>

**Yaşın etkileri:** Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstraselüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu rokuronyumun farmakokinetiği etkilenir ve ilacın eliminasyonu yaş artıkça azalır.<sup>37,38</sup> Neonatal ve infantlarda dağılım hacmi artar ve plazma klirensi azalır, bunun sonucu ilacın yarılanma ömrü uzar. Çocuklarda dağılım hacmi artmaz ama klirens artar ilacın yarı ömrü kısalır ve vücutta kalış süresi azalır.<sup>17,38</sup>

**Farmakodinamik:** Rokuronyumun potansi vektoronyumdan 6–8 kat daha azdır. Etki başlama zamanı vektoronyumdan iki kat hızlıdır. Rokuronyum ile 0.6mg/kg dozda 60–90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir.<sup>17</sup> İnhalasyon anestezikleri ile beraber kullanıldığında intravenöz anesteziklere kıyasla başlangıç etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakranial basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.<sup>17, 36, 39, 42</sup>

## 2.5. Opioidler

“Opioid” kelimesi morfin benzeri özelliklere sahip tüm endojen ve ekzojen, doğal veya sentetik maddeleri belirtir.<sup>32</sup>

### 2.5.1. Sınıflama

Doğal opioidler: morfin, kodein, papaverin

Yarı sentetik opioidler: eroin, dilaudid

Sentetik opioidler: 1) Morfin türevleri (levorfanol), 2) Metadon türevleri (metadon), 3) Fenilpiperidin türevleri (dolantin, fentanil vb.)<sup>33</sup>

Morfin opioidlerin prototipidir. Bugün opioidlerin birçok temel özelliklerinin morfin benzeri etkiden sorumlu olmadığı, sterokimyasal yapısının bu etkiyi yarattığı düşünülmektedir.<sup>34,35</sup>

### 2.5.2. Opioidlerin Etkileri

Opioidler santral sinir sistemini eksite ya da deprese edebilirler. Santral sinir sisteminin depresyonu klinik olarak analjezi, solunum ritminde değişiklik, şuur düzeyinde değişiklik ve EEG değişiklikleri şeklinde ortaya çıkar. Uyarıcı etkiler ise miyozis, bulantı ve kusmadır.<sup>32</sup> Tüm eksojen verilen opioidler analjezik etkilerini, endojen opioid nörotransmitterlerin spesifik reseptörlerde oluşturdukları etkileri taklit ederek meydana getirirler.<sup>32</sup> Fizikokimyasal ve farmakokinetik farklılıklar nedeniyle opioidlerin dozunda ve veriliş yolunda uygun düzeltme yapıldığı takdirde tüm opioidler eşit analjezik etki sağlayabilir.<sup>32,36</sup>

Klinikte opioidlere bağlı solunum depresyonu, solunum frekansında azalma şeklinde ortaya çıkar. Bu durum; tidal volüm artışıyla kompanse edilebilir. Mü reseptör agonist veya parsiyel agonistlerin yüksek dozları apneye neden olur.<sup>32, 37, 38</sup> Opioidler (fentanil, sufentanil ve alfentanil) yeterli ventilasyonla önlenebilen göğüs duvarı rijiditesine de neden olabilir.<sup>37</sup>

Opioidler, kronotrop ve inotrop etkilerinin yanı sıra periferik vasküler değişikliklere de neden olur. Medulladaki vagal çekirdeğin uyarılması ile doza bağlı bradikardi oluştururlar.<sup>32</sup> Bu etki atropin ile bloke edilebilir. Meperidin, atropine yapısal benzerlik gösterdiği için taşikardi oluşturabilir. Meperidin hariç diğer opioidler, klinik kullanım dozlarında miyokard kontraktilesini baskılamaz. Morfin, hem vasküler düz kaslara doğrudan etki ederek hem de histamin salınımına neden olarak arteriyoller ve venüller dilatasyona neden olur. Meperidin ve kodein histamin salınımı yaparken, fentanil ve sufentanil de bu etki yoktur.<sup>32,36</sup>

### 2.5.3. Remifentanil

Remifentanil, farmakodinamik özellikleri ile fentanil ve türevlerine benzeyen tipik bir  $\mu$ -opioid reseptör agonistidir. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilmesi, remifentanile diğer opioidlerden farklı bir farmakokinetik profil kazandırmaktadır.<sup>43</sup> İlacın klinik üstünlüğü, organ islevine bağımlı olmaksızın, klirensinin çok hızlı olmasından ve dolayısıyla etkisinin çok hızlı bir şekilde ortadan kalkmasından kaynaklanmaktadır.<sup>43</sup>

**Fizikokimyasal Özellikler:** Remifentanil bir piperidin türevi, 3-(4-metoksikarbonil -4- [(L-oksopropil)- fenilamino] -L- piperidin) propanoikasit,

metilesterdir. Hazırlanan solüsyonun pH'sı 3,0 ve pKa'sı 7,07'dir. Remifentanil % 92 oranında proteine bağlanır, lipide çözünür. Opioid bağlanma çalışmaları, remifentanilin  $\mu$ -opioid reseptörüne afinitesinin güçlü,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerine afinitesinin ise daha az olduğunu göstermiştir<sup>(45)</sup>. Nalokson remifentanilin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder. Remifentanilin ana metaboliti remifentanil asittir. Remifentanil asit de aynı şekilde,  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  reseptörlerine bağlanır, ancak afinitesi çok daha zayıftır. Bağlanma çalışmaları, bu metabolitin afinitesinin, ana bileşiğinkinden 800-2000 kat düşük olduğunu göstermiştir.<sup>46,47</sup>

**Farmakokinetik Özellikler:** Remifentanilin konfigürasyonu diğer piperidin türevlerinininkine çok benzemekle birlikte, bunun kanda ve başka dokularda nonspesifik esterazlarla metabolize edilmesine olanak tanıyan bir ester bağı vardır. Remifentanil, süksinilkolin ya da esmolol gibi esterazlarla metabolize edilen diğer bileşiklerin yıkılmasını ya da etki süresini değiştirmemektedir. Remifentanil etkisini hızla gösterir. Dağılım hacmi küçüktür. Yeniden dağılımı hızlıdır ve terminal eliminasyon yarılanma ömrü 8,8-40dk'dır.<sup>47,48</sup> Remifentanilin esteraza dayalı metabolizması, farmakokinetik özelliklerini son organ yetersizliğinden bağımsız kılar. Karaciğer veya böbrek yetersizliği olan hastalarda remifentanilin farmakokinetik özelliklerinin değişmediği gözlenmiştir.

Remifentanilin birincil metaboliti böbreklerden atıldığından, böbrek yetersizliği bulunan hastalarda birikme görülür.<sup>50</sup> Yeni veriler, yaşlılarda ilacın etkisinin daha yavaş başladığını göstermektedir. Ayrıca, daha küçük dağılım hacmi vardır ve vücuttan atılımı yavaştır. Yaş ilerledikçe dozun azaltılması gerekir.<sup>51</sup>

### **Sistemlere Etkisi**

**Kardiyovasküler Sistem:** Remifentanil 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur. İndüksiyon sırasında 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'dan fazla remifentanil kullanımı ile sistolik kan basıncında ve kalp hızında %10-40'luk azalma kaydedilmiştir. Remifentanilin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'lık infüzyon hızlarının, sternotominin neden olduğu stres yanıtı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.<sup>52</sup>

**Solunum Sistemi:** Diğer  $\mu$ -opioidleri gibi remifentanil de doza bağımlı olarak solunum depresyonuna neden olmaktadır.<sup>53</sup> Remifentanil uygulamasında görülebilen solunum depresyonunun derecesi, yalnızca doza değil; yaşa, genel tıbbi duruma ve diğer

dış etkenlere de bağlıdır. Remifentanilin diğer  $\mu$ -opioidlere esas üstünlüğü, anestezi sırasında solunum kontrol altındayken belirgin derecede solunum depresyonu ve derin analjezi yapan dozlarda kullanılıp, infüzyon kesildikten sonraki 10 dk içinde yeterli spontan solunum olanağı sağlamasıdır. Gerektiğinde remifentanilin solunum depresyonu yapan etkisi naloksonla geri döndürülebilir.<sup>50</sup>

**Santral Sinir Sistemi:** Remifentanil EEG’de doza bağlı baskılanmaya neden olur. Sistemik kan dolasını, kafa içi basınç ve serebral metabolizma hızı üzerinde etkileri diğer  $\mu$ -opioidlerine benzerdir. İnsanlarda remifentanil infüzyonu sırasında konvülsiyon bildirilmemiştir.<sup>55</sup>

**Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri:** Remifentanil, kısa etkili olduğu için anestezi indüksiyonunda kullanılabilir. Bilinç kaybı için hesaplanan ED50 12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ’dır. Remifentanil dozunun arttırılması, bilinç kaybı için gereken tiyopental dozunu azaltır.<sup>56</sup> Bazı hastalarda 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dozunda bile bilinç kaybı gelişmeyebilir. Ayrıca yüksek dozda verildiğinde belirgin kas rijiditesi görülebilir. Remifentanilin yaklaşık 1,3ng/ml’lik dozu isofluranın minimum alveolar konsantrasyonunu (MAK) % 50 azaltır. İnhalasyon anestezikleri ve intravenöz anesteziklerle beraber kullanılan remifentanil, bu ilaçların konsantrasyonu azaltır.<sup>57,58</sup>

## 2.6. Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain) (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, afektif, hoş olmayan bir duygudur. Ağrı her zaman kişiye öznedir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır.<sup>59</sup>

Ağrı eşiği; sensoriyal algılama alanlarını uyararak, talamus ve korteksde ağrı deneyimine yol açacak minimum uyarı olarak tanımlanır. Uyarının değerini belirleyen etkenler; uyarının şiddeti, süresi, uygulandığı alan ve summasyon faktörleridir. Kişilik yapısı, davranış biçimi, ilave sıkıntılar, dikkat ve önceki deneyimler gibi psikolojik etkenler; yaş, cinsiyet gibi yapısal etkenler; travma, irradyasyon gibi nörolojik etkenler ağrının algılanma, değerlendirilme ve yanıtlanmasını etkileyerek ağrı eşiğini değiştirebilir.<sup>60</sup>

Ağrı duyusu protopatik (noksius) veya epikritik (noksius olmayan) olarak tanımlanır. Epikritik duyu (hafif dokunma, bası, proprioepsiyon ve ısı ayırt edilmesi) düşük eşikli reseptörlerle karakterizedir ve genel olarak kalın miyelinli sinir lifleriyle iletilir. Protopatik duyu ise yüksek eşikli reseptörlerle algılanır ve daha ince, az miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleriyle iletilir.<sup>61</sup> 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.<sup>61</sup> 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.<sup>61</sup> Nosiseptörler; periferde bulunan mekanik, termal ve kimyasal reseptörler gibi ağrı reseptörleridir. Çoğu mekanik, termal ve kimyasal uyarıyı algılayan serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir. Spinal korda meydana gelen değişikliklerden sonra üst merkezlere iletilerek orada değerlendirilir ve ağrı olarak algılanır. Ağrı bilgisinin 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.<sup>59</sup>

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

Sonuncusu en sık bulunandır ve aşırı basınç, ısının aşırı uçları ve alojenler (ağrı oluşturan maddeler) ile uyarılır. Alojenler arasında; bradikinin, histamin, serotonin, H<sup>+</sup>,

K<sup>+</sup>, bazı prostoglandinler ve adenozin trifosfat bulunur. Polimodal nosiseptörlerin kuvvetli basınca yanıtları yavaştır ve ısı hassasiyeti gösterirler.<sup>61</sup>

### 2.6.1. Enjeksiyon Ağrısı

Bazı anestetik ajanların 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.<sup>62</sup> İntravenöz veya intramusküler opioidler ile premedikasyon uygulandığında veya ilaç lidokainle karıştırılarak verildiğinde bu ağrının şiddeti ve insidansı azalır. Midazolam, ketamin, tiyopental venlerde en az irritasyona neden olan intravenöz ajanlarıdır. 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.<sup>62</sup> 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.<sup>63</sup> 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.<sup>64</sup>

Sık olarak kullanılan, aminosteroid yapıda bir kas gevşetici olan rokuronyum da sıklıkla intravenöz olarak verildiği kolda spontan çekme hareketine neden olur. Bu

hareketin olası nedeni verildiği bölgedeki şiddetli yanma tarzındaki ağrıdır. Mekanizma günümüzde halen açıklık kazanmamıştır. Rokuronyumun, fizyolojik olmayan pH değeri veya endojen algenik mediyatörlerin salınımı ile ağrı oluşturduğu düşünülmektedir.<sup>65</sup>

### **2.6.2. Ağrının Ölçülmesi**

Ağrının algılanması, tanımlanması ve ağrıya verilen yanıt kişiden kişiye göre değişir. Bu yüzden ağrıyı objektif olarak ölçmek kolay değildir. Ağrının ölçülmesine yönelik çok çeşitli ölçüm metotları geliştirilmiştir. Tip I ölçümler; objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip II ölçümler; ağrının subjektif olarak şiddetini ölçmeye yönelik olup burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Tek ve çok boyutlu pek çok tipi vardır. Sayısal skalalar, görsel analog skalası, kategori skalaları, Burford ağrı termometresi, analog renkli devamlı skala (ACCS) ve yüz ifadesi tek boyutlu ölçeklere örnek verilebilir. McGill ağrı soru formu (MPQ), kısa ağrı çizelgesi, Dormount ağrı anketi (DPQ), Memorial semptom tanıma skalası (MSTS), West Haven- Yale çok boyutlu skalası ve ağrı envanteri de çok boyutlu ölçeklere örnek olarak verilebilir.<sup>65</sup>

### **2.6.3. Enjeksiyon Ağrısını Değerlendirme Skoru**

#### **0-3 Puanlı Skala(Borgeat ve ark) Çekme Yanıt Skoru<sup>4</sup>**

**0 Puan:** yanıt yok.

**1 Puan:** yalnızca el bileğinde çekme yanıtı.

**2 Puan:** yalnızca kolda hareket (dirsek ve omuz çekme yanıtı).

**3 Puan:** jeneralize yanıt (birden fazla ekstremitede yanıt).

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu çalışma 01.01.2015- 15.10.2015 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda yürütüldü.

#### **3.1. Hastaların Seçimi**

Etik kurul izni ve hastalardan veya ebeveynlerinden bilgilendirilmiş rıza onamı alınarak, Kulak Burun Boğaz ve Göz Klinikleri'nde elektif operasyon geçirmesi planlanan ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II grubu 5-15 yaş 120 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışmada kullanılan ilaçlara alerji öyküsü olan hastalar, ASA III-IV hastalar, son 24 saatte analjezik ve sedatif kullanan hastalar, anestezi öncesi damar yolu açılmasına izin vermeyen, operasyon odasında ağlayan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.2. Preoperatif Donem**

Preoperatif değerlendirmesi anestezi polikliniğinde yapılan hastalar cerrahi girişimden bir gün oncesinde yeniden ziyaret edildi. Operasyondan 30 dk önce ameliyathane preoperatif hazırlık odasına getirilen hastalara el sırtından 22 G kanül ile geniş bir ven tercih edilerek damar yolu açıldı.

#### **3.3. Monitörizasyon ve Anestezi Uygulaması**

Hastalar rastgele 4 gruba ayrıldı. Her birinde otuzar adet olmak üzere 4 grup için 120 adet zarf hazırlandı. Çalışmaya alınacak hastalardan önce, her bir grubu içeren zarflardan dört adet alınarak anestezi teknikerinden birini seçmesi ve ilaçları buna göre hazırlaması istendi.

Premedikasyon yapılmayan hastalar operasyon odasına alınıp, rutin elektrokardiyografi (Dräger Fabius Infinity Kappa EKG monitörü), noninvaziv kan basıncı(Dräger Fabius Infinity Kappa Kan Basıncı Modülü) ve periferik arteriyel oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) (Masimo- Rainbow SET Pulse Oximeters Radical-7) ile monitörize edildi. Preoperatif dönem hemodinamik parametreleri (sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen satürasyonu) kaydedildi. Tüm hastalara %2,5 tiyopental (5 mg/kg) intravenöz yol ile anestezi indüksiyonu yapıp, bilinç kaybının

ardından balon maske ile hastalar %100 O<sub>2</sub> ile ventile edilip rokuronyum enjeksiyonu yapıldı. Hastalara rokuronyum enjeksiyonu sonrasında anestezi idamesinde % 50 O<sub>2</sub>+ % 50 azot protoksit+ desfluran (% 6) başlandı. Hastalara yapılacak cerrahi işleme göre ve yaşa göre 4-10mL/kg/h olacak şekilde % 5 dekstroz-% 0,45'lik NaCl ya da % 0,9 NaCl infüzyonuna başlandı. Ventile edilebilen tüm hastalara rokuronyum 0,6 mg/kg olarak verildi. Kronometre tutularak intravenöz rokuronyum yavaş enjeksiyonu 1 dk'da, rokuronyum hızlı enjeksiyonu 5 sn'de yapıldı. Rokuronyum öncesi yapılan salin enjeksiyonu 30 sn'de, remifentanil de 30sn'de iv puşe olarak yapıldı. Kapalı zarf usulu rastgele gruplara ayrılan hastalardan;

**Grup A**'ya rokuronyum (0.6 mg/kg iv ) yavaş enjeksiyonu, 15 sn önce 4 ml salin

**Grup B**'ye rokuronyum (0.6 mg/kg iv ) yavaş enjeksiyonu, 15 sn önce 0,5 µg/kg (SF ile 4 ml'ye tamamlanarak) remifentanil.

**Grup C**'ye rokuronyum (0.6 mg/kg iv) hızlı enjeksiyonu, 15 sn önce 4 ml salin,

**Grup D**'ye rokuronyum (0.6 mg/kg iv) hızlı enjeksiyonu, 15 sn önce 0,5 µg/kg (SF ile 4 ml'ye tamamlanarak) remifentanil verildi.

Rokuronyum enjeksiyonu sırasında hastaların çekme yanıtları 0-3 puanlı çekme yanıt skoruna göre gözlendi ve kaydedildi. Rokuronyum enjeksiyonu sonrası yaklaşık 3dk sonra yeterli kas gevşekliği sağlandığında hastalar uygun endotrakeal tüp ile entübe edildi. End-tidal CO<sub>2</sub> kapnograf (Dräger Scio Four Oxipus) ile monitörize edildi. Operasyon süresince end-tidal CO<sub>2</sub> 30-40 aralığında tutuldu. Entübasyon sonrası 1. ve 3.dk'da hemodinamik parametreleri kaydedildi, ardından operasyona başlanıldı.

Operasyon bitiminde nöromuskuler blokerin etkisi antagonize edildi (0,015-0,020 mg/kg atropin, 0,05 mg/kg neostigmin ile). Yeterli tidal volüm oluşturan ve uyarılara yeterli yanıt veren hastalar ekstübe edildi. Bir süre oda havasında takip edilen ve sözel uyarılara cevap veren hastalar postoperatif bakım ünitesine alındı. Ekstübasyon sonrası ve postoperatif dönemde sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, kalp atım hızı, O<sub>2</sub> saturasyonu takip edildi.

### 3.4. İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli

yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, normal dağılım gösteren parametreler için Tek Yönlü Varyans Analizi Anova, normal dağılım göstermeyen parametrelere de Kruscal Wallis testi kullanıldı. SAB, DAB gibi tekrarlı ölçüm karşılaştırılmalarında Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi kullanıldı. Çekme yanıt skor ve grup karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı. Grafikselleştirimlerde line ve bar grafiklerinden faydalanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamız Çukurova üniversitesi Anezteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yürütüldü.

### 4.1. Demografik Özellikler

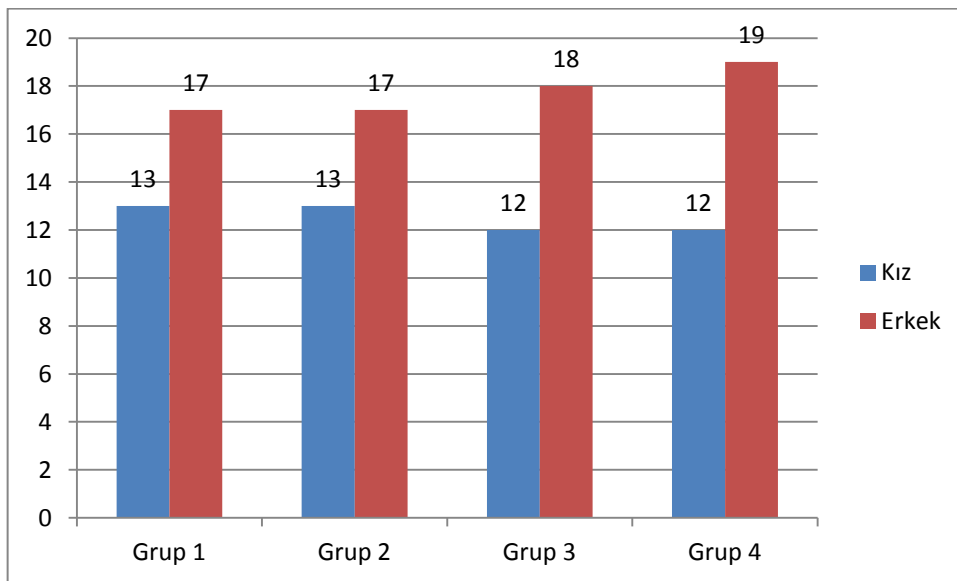
Çalışmaya 120 hasta dahil edildi. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Çocukların yaş ortalamaları  $8.5 \pm 3.2$  (1-15) idi. Gruplar arasında yaş ve kilo açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 1)

**Tablo 1. Demografik Özellikleri**

	Grup A		Grup B		Grup C		Grup D		P
	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	
Yaş	8,4±3,5	8(1-15)	9,1±3,3	9(5-15)	7,6±2,7	7(5-14)	9,0±2,9	8(5-14)	0,282
Kilo	31,2±18,2	26(11-100)	29,5±14,6	24(13-65)	24,9±10,9	23(12-56)	30,1±14,5	24(13-68)	0,440

p:kruskal Wallis testi; (Grup A: rokuronyum yavaş enjeksiyonu öncesinde salin verildi; Grup B: rokuronyum yavaş enjeksiyonundan 15sn önce 0.5mg/kg remifentanil verildi; Grup C: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15sn önce salin verildi; Grup D: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15 sn önce 0.5mg/kg remifentanil verildi)

Hastalar cinsiyetlerine göre incelendiğinde % 41.3'ü (50 çocuk) kızken, % 58.7'si (70) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir fark saptanmadı.



**Şekil 1. Grupların cinsiyete göre dağılımı**

## 4.2. Sistolik Kan Basıncı Ölçümleri

Bu bölümde hastaların preoperatif, induksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1.dk, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3.dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerde ölçülen SKB değerlerin gruplara göre dağılımları ve istatistik karşılaştırma sonuçları incelendi.

SKB ölçümlerinin preoperatif, induksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1.dk, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3.dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerde yapılan ölçümleri gruplara göre kıyaslandığında istatistik olarak bir fark saptanmadı.

Grupların SKB ölçümlerinin kendi içlerinde zamana bağlı değişimleri değerlendirildi. Grup A daki hastaların preoperatif dönemde ortalama SKB değeri  $113.2 \pm 15.3$ ; induksiyon sırasındaki ortalama SKB değeri  $109.3 \pm 12.5$ ; Rokuronyum sonrası 1. dk ortalama SKB  $110.4 \pm 15.2$  değeri; Rokuronyum sonrası 3. Dk ortalama SKB değeri  $112.3 \pm 13.9$ ; ekstübasyon sırasındaki ortalama SKB değeri  $117.9 \pm 12.9$  ve postoperatif dönemdeki ortalama SKB değeri  $112.4 \pm 12.9$  olarak saptandı. ( $p=0.044$ ). Grup A daki zaman içerisindeki bu değişim istatistik olarak da anlamlı bulundu.

Grup B deki hastaların preoperatif dönemde ortalama SKB değeri  $114.0 \pm 17.6$ ; induksiyon sırasındaki ortalama SKB değeri  $111.9 \pm 17.6$ ; Rokuronyum sonrası 1. Dk ortalama SKB  $105.8 \pm 18.0$  değeri; Rokuronyum sonrası 3. Dk ortalama SKB değeri  $108.9 \pm 17.5$ ; ekstübasyon sırasındaki ortalama SKB değeri  $115.7 \pm 17.5$  ve postoperatif dönemdeki ortalama SKB değeri  $111.5 \pm 13.6$  olarak saptandı ( $p=0.0001$ ) ve zaman içerisindeki bu değişim istatistik olarak da anlamlı bulundu.

Grup C deki hastaların preoperatif dönemde ortalama SKB değeri  $105.5 \pm 14.9$ ; induksiyon sırasındaki ortalama SKB değeri  $109.1 \pm 19.4$ ; Rokuronyum sonrası 1. dk ortalama SKB  $106.4 \pm 17.9$  değeri; Rokuronyum sonrası 3. dk ortalama SKB değeri  $104.2 \pm 14.5$ ; ekstübasyon sırasındaki ortalama SKB değeri  $109.6 \pm 14.7$  ve postoperatif dönemdeki ortalama SKB değeri  $105.1 \pm 13.3$  olarak saptandı. ( $p=0.004$ ). Grup C'deki zaman içerisindeki bu değişim istatistik olarak da anlamlı bulundu.

Grup D'deki hastaların preoperatif dönemde ortalama SKB değeri  $114.0 \pm 14.8$ ; induksiyon sırasındaki ortalama SKB değeri  $110.5 \pm 13.8$ ; Rokuronyum sonrası 1. dk ortalama SKB  $104.6 \pm 14.2$  değeri; Rokuronyum sonrası 3. dk ortalama SKB değeri  $103.6 \pm 13.8$ ; ekstübasyon sırasındaki ortalama SKB değeri  $115.1 \pm 11.5$  ve postoperatif

dönemdeki ortalama SKB değeri 108,6±11,5 olarak saptandı(p=0.0001) ve zaman içerisindeki bu değişim istatistik olarak da anlamlı bulundu.

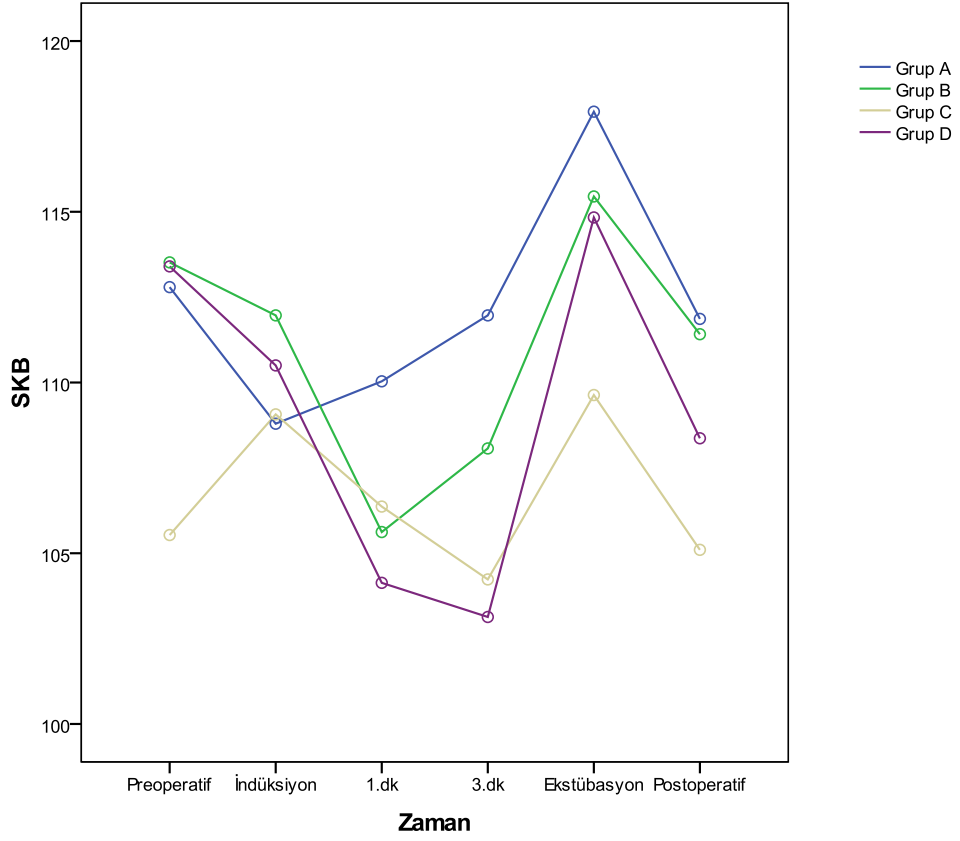
Sistolik artelyal basıncın zamana göre değişimini gruplara göre değerlendirdiğimizde preoperatif, indüksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1. dk, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3.dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerdeki değişimi istatistik olarak anlamlı bulundu (p=0.024). C grubundaki hastaların SKB ölçümlerinin daha düşük olduğu saptandı.

**Tablo 2. Sistolik Kan Basıncı Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı**

	Grup A		Grup B		Grup C		Grup D		
SKB preoperatif	113,2±15,3	112(85-158)	114,0±17,6	109(89-156)	105,5±14,9	105(80-141)	114,0±14,8	114(80-142)	0,099
SKB İndüksiyon	109,3±12,5	109(80-129)	111,9±17,6	110(79-146)	109,1±19,4	108(79-155)	110,5±13,8	109(84-138)	0,834
SKB 1dk	110,4±15,2	111(76-153)	105,8±18,0	106(75-152)	106,4±17,9	104(81-155)	104,6±14,2	105(64-133)	0,408
SKB 3dk	112,3±13,9	111(88-150)	108,9±17,5	105(76-148)	104,2±14,5	104(77-135)	103,6±13,8	103(62-126)	0,115
SKB ekstübasyon	117,9±15,1	115(90-147)	115,7±17,5	112(86-150)	109,6±14,7	109(83-138)	115,1±11,5	118(94-138)	0,235
SKB postoperatif	112,4±12,9	110(90-155)	111,5±13,6	110(84-140)	105,1±13,3	104(85-130)	108,6±11,5	110(90-128)	0,210
<i>p</i> *	<b>0,044</b>		<b>0,0001</b>		<b>0,004</b>		<b>0,0001</b>		<b>0,024<sup>a</sup></b>

p:Tek Yönlü Varyans Analizi (p<0.05); p\*:Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi; p<sup>a</sup>= Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi - Gruplar Arası karşılaştırma.

Grup A: rokuronyum yavaş enjeksiyonu öncesinde salin verildi; Grup B: rokuronyum yavaş enjeksiyonundan 15sn önce 0.5mg/kg remifentanil verildi; Grup C: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15sn önce salin verildi; Grup D: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15 sn önce 0.5 mg/kg remifentanil verildi.



Şekil 2. SKB ölçümlerinin zamana bağlı değişim grafiği

### 4.3. Diyastolik Kan Basıncı Ölçümleri

Bu bölümde hastaların preoperatif, indüksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1. dk, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3.dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerde ölçülen DKB değerlerin gruplara göre dağılımları ve istatistik karşılaştırma sonuçları değerlendirildi.

DKB ölçümlerinin preoperatif, indüksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1.dk, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3.dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerde yapılan ölçümleri gruplara göre kıyaslandığında istatistik olarak farklılık saptanmadı.

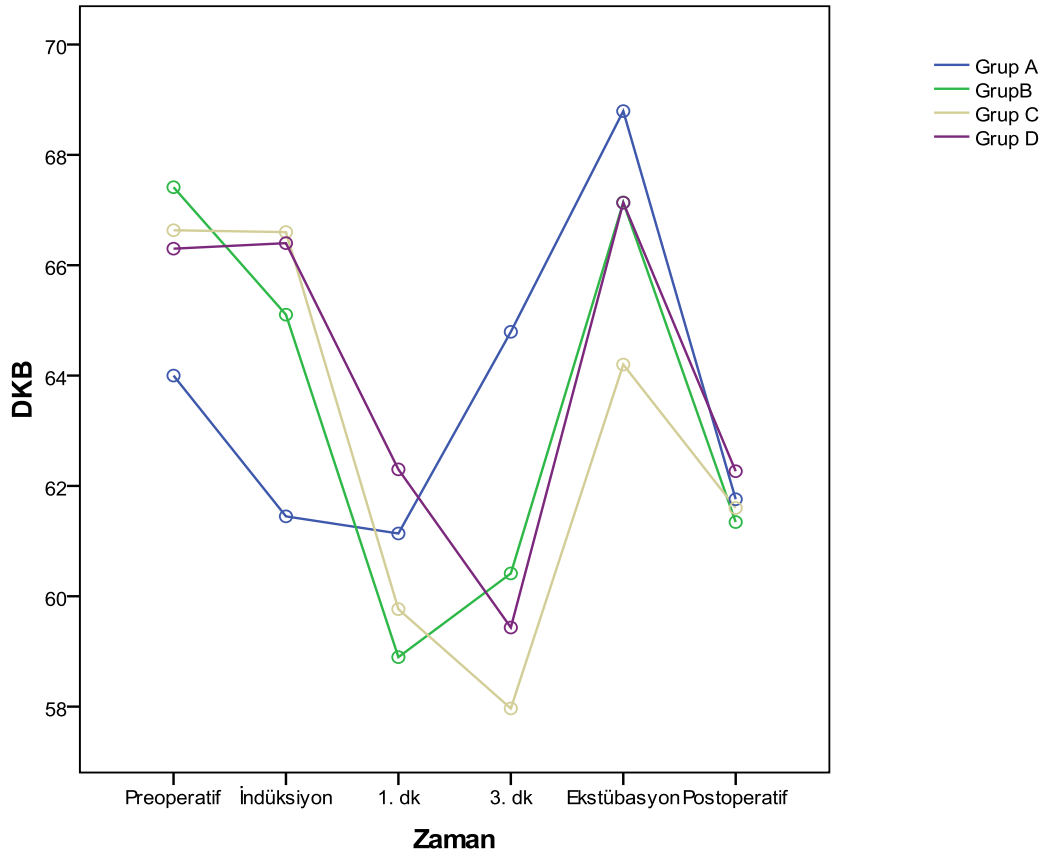
Grupların DKB ölçümleri kendi içlerinde zamana bağlı değişimleri değerlendirildi. Diyastolik arteryal basıncın zamana göre değişimini gruplara göre değerlendirdiğimizde preoperatif, indüksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1. dk, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3. dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerdeki değişimi istatistik olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.139).

**Tablo 3. Diyastolik Kan Basıncı Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı**

	Grup A		Grup B		Grup C		Grup D		p
	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	
DKB preoperatif	63,9±9,5	64(49-84)	68,3±13,2	67(45-99)	66,6±16,5	64(40-105)	66,4±12,6	69(43-88)	0,617
DKB induksiyon	61,7±10,8	62(41-79)	65,1±14,9	66(37-99)	66,6±16,6	64(42-104)	66,4±13,2	70(34-85)	0,387
DKB 1dk	60,9±14,5	61(36-110)	58,9±13,2	58(36-105)	59,8±13,2	60(35-86)	63,1±13,3	64(40-87)	0,396
DKB 3dk	64,6±13,4	66(42-100)	61,4±13,0	60(37-90)	57,9±12,5	52(37-86)	60,2±12,0	60(37-83)	0,219
DKB ekstübasyon	68,8±10,9	68(44-103)	67,6±12,5	66(46-96)	64,2±13,4	61(43-95)	67,5±11,0	68(50-89)	0,324
DKB postoperatif	61,8±7,9	60(50-85)	61,7±8,3	60(45-80)	61,6±10,7	60(42-85)	62,8±8,9	60(50-82)	0,906
P*	0,041		0,0001		0,001		0,006		0,139 <sup>a</sup>

p: Tek Yönlü Varyans Analizi ( $p < 0.05$ ); p\*: Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi; p<sup>a</sup>: Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi - Gruplar Arası karşılaştırma

Grup A: rokuronyum yavaş enjeksiyonu öncesinde salin verildi; Grup B: rokuronyum yavaş enjeksiyonundan 15sn önce 0.5mg/kg remifentanil verildi; Grup C: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15sn önce salin verildi; Grup D: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15 sn önce 0.5mg/kg remifentanil verildi.



**Şekil 3. DKB ölçümlerinin zamana bağlı değişim grafiği**

#### 4.4. Kalp Atım Hızı Ölçümleri

Bu bölümde hastaların preoperatif, induksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1. dk, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3.dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerde ölçülen kalp hızı değerlerin gruplara göre dağılımları ve istatistik karşılaştırma sonuçları değerlendirildi.

Kalp hızı ölçümlerinin preoperatif, induksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3.dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerde yapılan ölçümleri gruplara göre kıyaslandığında istatistik olarak farklılık saptanmadı. Sadece Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1.dk da gruplar arasında kalp atım hızları açısından istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı.

Grupların kalp hızı ölçümleri kendi içlerinde zamana bağlı değişimleri değerlendirildi. Grup A daki hastaların preoperatif dönemde ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $104.9 \pm 18.8$ ; induksiyon sırasındaki ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $108.7 \pm 21.5$ ; Rokuronyum sonrası 1. dk ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $107.4 \pm 21.7$  değeri; Rokuronyum sonrası 3. dk ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $108.9 \pm 19.1$ ; ekstübasyon sırasındaki ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $115.3 \pm 14.6$  ve postoperatif dönemdeki ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $108.9 \pm 12.9$  olarak saptandı ( $p=0.025$ ). Grup A'daki zaman içerisindeki bu değişim istatistik olarak da anlamlı bulundu.

Grup B'deki hastaların preoperatif dönemde ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $104.70 \pm 23.6$ ; induksiyon sırasındaki ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $102.9 \pm 22.6$ ; Rokuronyum sonrası 1. dk ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $101.4 \pm 22.1$  değeri; Rokuronyum sonrası 3. dk ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $105.1 \pm 21.2$ ; ekstübasyon sırasındaki ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $117.4 \pm 22.7$  ve postoperatif dönemdeki ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $106.5 \pm 19.3$  olarak saptandı ( $p=0.0001$ ) ve zaman içerisindeki bu değişim istatistik olarak da anlamlı bulundu.

Grup C'deki hastaların preoperatif dönemde ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $111.9 \pm 19.8$ ; induksiyon sırasındaki ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $113.4 \pm 14.4$ ; Rokuronyum sonrası 1. dk ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $114.0 \pm 16.4$  değeri; Rokuronyum sonrası 3. dk ortalama SKB değeri  $112.7 \pm 15.4$ ; ekstübasyon sırasındaki ortalama kalp hızı ölçüm değeri  $114.1 \pm 19.7$  ve postoperatif dönemdeki ortalama SKB değeri  $106.9 \pm 15.1$  olarak saptandı ( $p=0.012$ ).

Grup D'deki hastaların preoperatif dönemde ortalama kalp hızı ölçüm değeri 107.6±16.6; induksiyon sırasındaki ortalama kalp hızı ölçüm değeri 105.6±18.1; Rokuronyum sonrası 1. dk ortalama kalp hızı ölçüm değeri 99.8±18.3 değeri; Rokuronyum sonrası 3. dk ortalama kalp hızı ölçüm değeri 100.2±19.9; ekstübasyon sırasındaki ortalama kalp hızı ölçüm değeri 110.2±18.9 ve postoperatif dönemdeki ortalama kalp hızı ölçüm değeri 102.8±17.7 olarak saptandı (p=0.003).

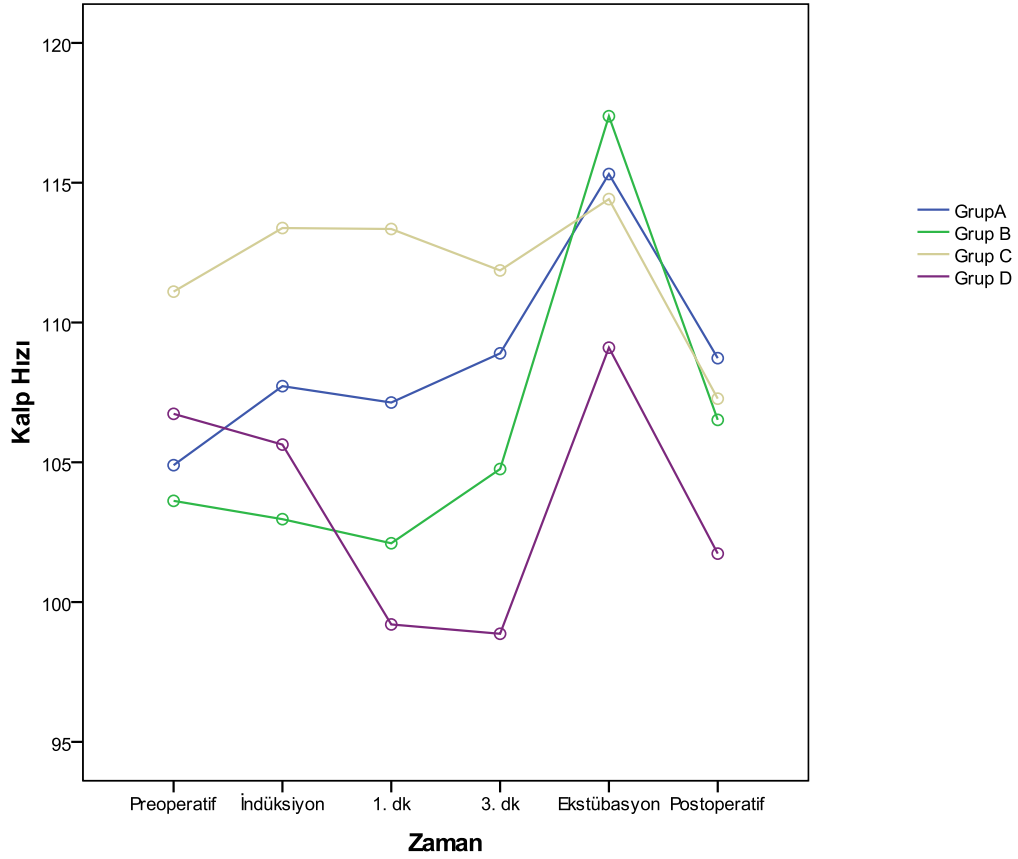
Kalp hızı ölçümlerinin zamana göre değişimini gruplara göre değerlendirdiğimizde; preoperatif, induksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1.dk, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3.dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerdeki değişimi istatistik olarak anlamlı bulundu (p=0.007). D grubundaki hastaların kalp hızı ölçümlerinin daha düşük olduğu saptandı.

**Tablo 4. Kalp Hızı Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı**

	Grup A	Med (Min-Maks)	Grup B	Med (Min-Maks)	Grup C	Med (Min-Maks)	Grup D	Med (Min-Maks)	p
	Ort±SS		Ort±SS		Ort±SS		Ort±SS		
Kalphızı preop	104,9±18,8	110(69-140)	104,7±23,6	111(51-136)	111,9±19,8	115(50-140)	107,6±16,6	108(64-140)	0,411
Kalphızı induksiyon	108,7±21,5	110(60-142)	102,9±22,6	100(60-137)	113,4±14,4	114(89-161)	105,6±18,1	101(72-145)	0,202
Kalphızı 1dk	107,4±21,7	112(61-143)	101,4±22,1	98(71-140)	114,0±16,4	117(71-142)	99,8±18,3	103(54-131)	<b>0,035</b>
Kalphızı 3dk	108,9±19,1	110(78-150)	105,1±21,2	103(69-143)	112,7±15,4	115(79-150)	100,2±19,9	101(60-140)	0,100
Kalphızı ekstübasyon	115,3±14,6	116(89-136)	117,4±22,7	116(77-170)	114,1±19,7	120(63-139)	110,2±18,9	110(70-142)	0,621
Kalphızı postoperatif	108,9±12,9	110(85-134)	106,5±19,3	110(70-140)	106,9±15,1	109(65-129)	102,8±17,7	103(70-136)	0,679
p*	0,025		0,0001		0,012		0,003		0,007 <sup>a</sup>

p:Tek Yönlü Varyans Analizi (p<0.05); p\*:Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi; p<sup>a</sup>= Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi - Gruplar Arası karşılaştırma

Grup A: rokuronyum yavaş enjeksiyonu öncesinde salin verildi; Grup B: rokuronyum yavaş enjeksiyonundan 15 sn önce 0.5 mg/kg remifentanil verildi; Grup C: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15 sn önce salin verildi; Grup D: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15 sn önce 0.5 mg/kg remifentanil verildi.



Şekil 4. Kalp hızı ölçümlerinin zamana bağlı değişim grafiği

#### 4.5. SpO<sub>2</sub> Ölçümleri

Bu bölümde hastaların preoperatif, indüksiyon, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1. dk, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3.dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerde ölçülen SpO<sub>2</sub> değerlerin gruplara göre dağılımları ve istatistik karşılaştırma sonuçları değerlendirildi.

SpO<sub>2</sub> ölçümlerinin preoperatif, indüksiyon, Rokuronyum sonrası (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 1. dk, Rokuronyum (varsa Remifentanil sonrası) sonrası 3. dk, ekstübasyon ve postoperatif dönemlerde yapılan ölçümleri gruplara göre kıyaslandığında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

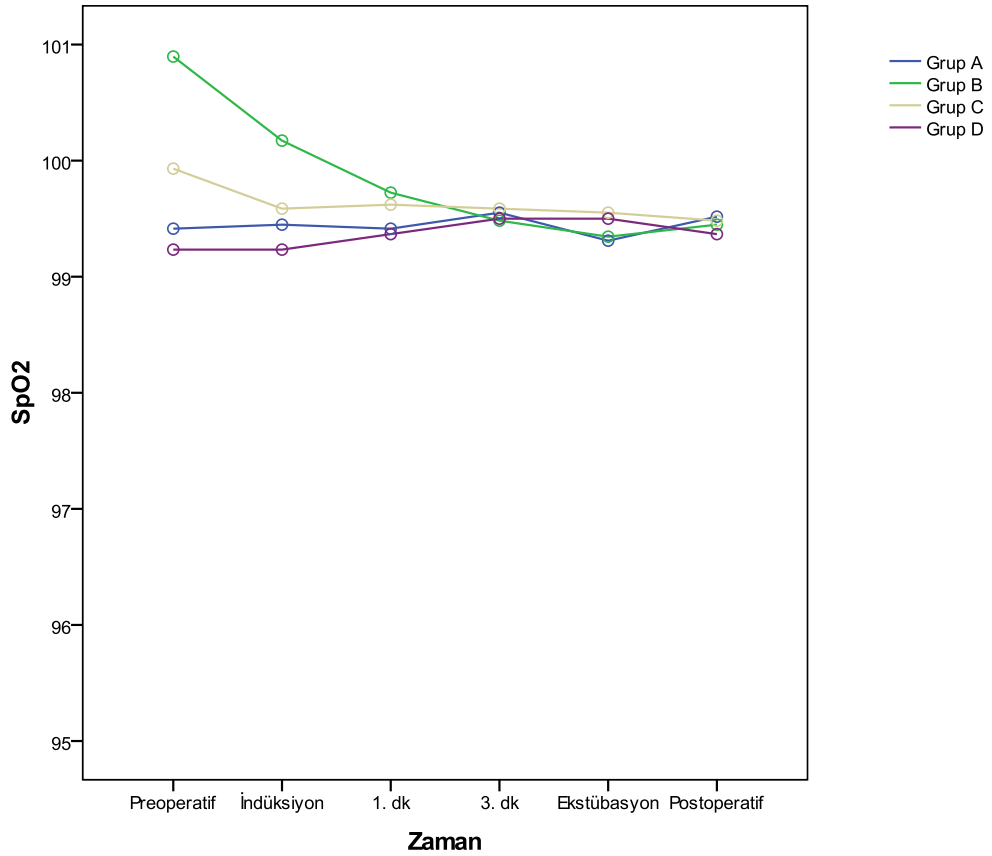
Grupların kalp hızı ölçümleri kendi içlerinde zamana bağlı değişimleri değerlendirilmiştir ve zamana bağlı SpO<sub>2</sub> ölçümleri açısından istatistik olarak bir fark belirlenmedi.

**Tablo 5. SpO<sub>2</sub> Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı**

	Grup A		Grup B		Grup C		Grup D		p
	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	Ort±SS	Med (Min-Maks)	
SpO <sub>2</sub> preop	99,4±0,6	99(98-100)	100,8±7,6	100(98-141)	99,9±2,9	99(98-115)	99,2±0,8	99(97-100)	0,441
SpO <sub>2</sub> induksiyon	99,5±0,7	100(98-100)	100,2±3,8	100(98-120)	99,6±0,5	100(99-100)	99,2±0,9	99(97-100)	0,625
SpO <sub>2</sub> 1dk	96,4±16,5	99(98-100)	99,7±0,5	100(99-100)	99,6±0,5	100(99-100)	99,4±0,8	100(98-100)	0,263
SpO <sub>2</sub> 3dk	99,6±0,6	100(98-100)	99,5±0,8	100(97-100)	99,6±0,5	100(99-100)	99,5±0,7	100(98-100)	0,987
SpO <sub>2</sub> ekstübasyon	99,3±1,1	100(96-100)	99,3±0,8	99(97-100)	99,5±0,5	100(99-100)	99,5±0,6	100(98-100)	0,843
SpO <sub>2</sub> postoperatif	99,4±0,9	100(96-100)	99,4±0,7	100(98-100)	99,5±0,6	100(98-100)	99,4±0,9	100(96-100)	0,996
p	0,739		0,850		0,641		0,170		0,334

p: Tek Yönlü Varyans Analizi (p<0.05); p\*: Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi; p<sup>a</sup>= Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi - Gruplar Arası karşılaştırma

Grup A: rokuronyum yavaş enjeksiyonu öncesinde salin verildi; Grup B: rokuronyum yavaş enjeksiyonundan 15 sn önce 0.5 mg/kg remifentanil verildi; Grup C: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15 sn önce salin verildi; Grup D: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15 sn önce 0.5 mg/kg remifentanil verildi.

**Şekil 5. SpO<sub>2</sub> ölçümlerinin zamana bağlı değişim grafiği**

#### 4.6. Çekme Yanıt Skorunun Gruplara Göre Dağılımı

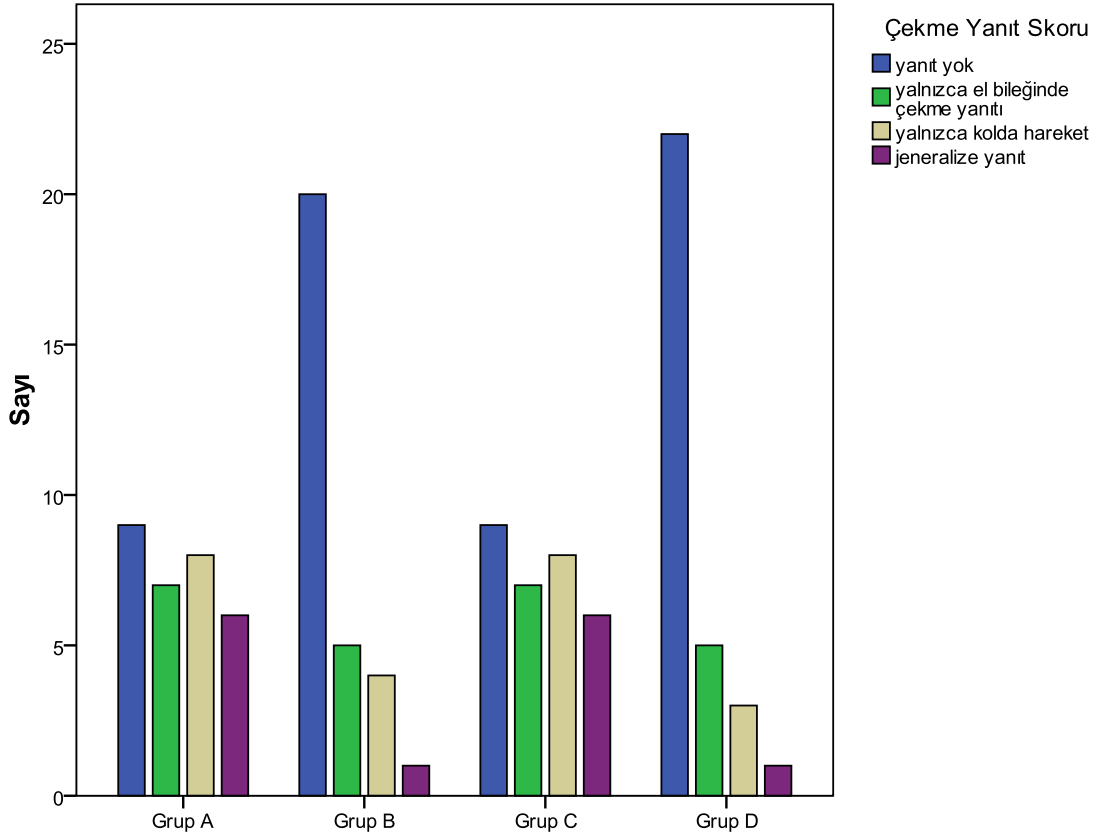
Hastaların indüksiyon sırasında çekme yanıt skorlarının gruplara göre dağılımları tablo 4.6 da gösterildi. Bu dağılım istatistik olarak anlamlı bulundu. ( $p=0.012$ ). Yanıtsızlık oranının en yüksek olduğu gruplar B (% 66,7) ve D grupları (% 70) idi. Yanıt olmayan hasta sayısı salin uygulanan A ve C gruplarında 9 iken remifentanil uygulanan B grubunda 20, D grubunda 21 idi. Jeneralize yani tüm vucutta olan yanıt ise en çok A (% 20) ve C (% 20) gruplarında görüldü. Jeneralize yanıt göülen hasta sayısı salin uygulanan A ve C gruplarında 6 iken remifentanil uygulanan B ve D gruplarında 1 idi.

Grup A ve C arasında çekme yanıtı açısından istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=1.000$ ). Grup B ve D arasında da çekme yanıtı açısından istatistik olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi ( $p=0.974$ ). Ancak Grup A ve C'nin çekme yanıt skor dağılımlarının Grup B ve D'den istatistik olarak farklı olduğu belirlendi.

**Tablo 6. Çekme Yanıt Skoru Dağılımı**

	Grup A		Grup B		Grup C		Grup D	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Çekme Yanıt Skoru</b>								
Yanıt Yok	9	30	20	66,7	9	30	21	70,0
Yalnızca El Bileğinde Çekme Yanıtı	7	23,3	5	16,7	7	23,3	5	16,6
Yalnızca Kolda Hareket	8	26,7	4	13,3	8	26,7	3	10,0
Jeneralize Yanıt	6	20,0	1	3,3	6	20,0	1	3,3

p:Ki-Kare testi; (Grup A: rokuronyum yavaş enjeksiyonu öncesinde salin verildi; Grup B: rokuronyum yavaş enjeksiyonundan 15sn önce 0.5mg/kg remifentanil verildi; Grup C: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15sn önce salin verildi; Grup D: rokuronyum hızlı enjeksiyonundan 15sn önce0.5mg/kg remifentanil verildi.)



Şekil 6. Çekme yanıt skorunun gruplara göre dağılım grafiği

#### 4.7. Yan Etkiler

Tüm gruplarda bradikardi, öksürük, kas veya toraks rijiditesi ve kullanılan ilaçlara karşı alerjik bir reaksiyon gözlenmedi.

## 5. TARTIŞMA

Genel anestezi indüksiyonunda rokuronyumun intravenöz uygulanması hastaların çoğunda yoğun bir ağrıya sebep olur.<sup>4,66,67</sup> Bu ağrı bilinçsiz hastalarda hem enjeksiyonun yapıldığı elde ve kolda refleks çekilme hareketlerine hem de vücudun jeneralize hareketlerine sebep olabilir. Anestezi indüksiyonu sırasında bu çekilme hareketleri intravenöz kateterin çıkmasına, ek ilaçların uygulanmasında zorluklara ve daha sonra kardiyovasküler aktivasyon riskine neden olabilir.<sup>68</sup> Çocuklarda rokuronyum enjeksiyonu sırasında geri çekme hareketinin önlenmesi önemlidir çünkü; bir kez damar yolu çıktığında tekrar rekanülasyonu zor olabilir ve zaman kaybına neden olabilir. Hatta rokuronyum enjeksiyonu sonrasında, jeneralize spontan hareketlere sekonder gastrik regürjitasyon nedeniyle pulmoner aspirasyon gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıkabilir.<sup>7</sup>

Bizim çalışmamızda 5-15 yaş pediatrik hasta grubunda rokuronyum enjeksiyon ağrısının azaltılmasında rokuronyum enjeksiyon hızının ve remifentanilin etkinliği ve 0,5 µg/kg remifentanilin anestezi indüksiyonunda hemodinamik yanıtı kontrol etmede yeterli olup olmadığı araştırılmıştır.

Literatürde rokuronyum enjeksiyon hızının ve veriliş şeklinin enjeksiyon ağrısına ve geri çekme hareketine etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Lee ve ark.'nın erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada turnike kullanılan olgular üç gruba ayrılarak ; ilk iki gruba 0,1 ml/kg % 0,9 NaCl ve 0,1 ml/kg %1 lidokain verildikten sonra 10 sn'de iv bolus yavaş rokuronyum enjeksiyonu uygulanmıştır. Üçüncü gruba ise 0,1 ml/kg % 0,9 NaCl sonrasında yaklaşık 1sn'de (mümkün olan en hızlı şekilde) hızlı rokuronyum enjeksiyonu yapılmıştır. Bu çalışmada rokuronyuma bağlı çekme yanıtında salin + 10 sn'de yapılan yavaş rokuronyum enjeksiyon grubunda en yoğun ve sık çekme hareketi görülmüştür. Lidokanli grup ve 1sn'de yapılan hızlı rokuronyum enjeksiyonu grubunda ise çekilme yanıtı bakımından benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>69</sup>

Buna karşın Beak ve ark. 5 sn'de iv bolus ve 1 dk'da IV infüzyon şeklinde 0,6 ve 0,9 mg/kg rokuronyum uygulamışlar ve geri çekme hareketi insidansının ve şiddetinin bolus grup ile karşılaştırıldığında infüzyon grubunda belirgin olarak daha düşük olduğunu vurgulamışlardır.<sup>70</sup> Young Hee Shin ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada 171 çocuk hasta dört gruba ayırarak; dilüe edilmemiş rokuronyum (10

mg/ml) ve dilüe edilmiş rokuronyum (1 mg/ml), 5 sn'de hızlı olarak ve 1 dk'da yavaş olarak enjekte edilerek rokuronyum sonrası geri çekme yanıtı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada en belirgin çekme yanıtı, dilüe edilmemiş ve 5 sn'de yapılan hızlı rokuronyum enjeksiyonunda görülmüştür. Dilüe edilmiş ve edilmemiş yavaş enjeksiyonun geri çekilme yanıtında azalma sağladığını, en belirgin azalmanın ise dilüe edilmiş 1 dk'da yapılan yavaş rokuronyum enjeksiyonu ile sağlandığını bildirmişlerdir.<sup>71</sup> Bu çalışmalarda rokuronyum uygulama dozundan çok uygulama tekniğinin önemli olduğu, rokuronyum infüzyon tekniği ile rokuronyum dilüsyonu yöntemlerinin başarı oranlarının benzer olduğu ve infüzyon tekniği ile ağrıya neden olan mediatörlerin salınımı önlenerek C nosiseptör aktivasyonunun azaltılabileceği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise geri çekme yanıtında rokuronyumun hızlı ve yavaş yapılması açısından bir fark saptanmamıştır. Yani, 5sn'de yapılan hızlı rokuronyum enjeksiyonu (grup A) ile 1 dk'da yapılan yavaş rokuronyum enjeksiyonu (grup C) arasında ekstremitenin çekme yanıtı insidansının birbirine benzer olduğu gözlenmiştir.

Rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ortaya çıkan geri çekme hareketini engellemek için çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Bunun için farklı başarı oranları bildirilse de lidokain, esmolol, ketamin, opioidler, deksmedotimidin, asetaminofen, nötralize edilmiş rokuronyum, diüsyon metodu gibi tedavi modaliteleri denenmiştir. Shevchenko ve ark.<sup>72</sup> önceden yapılan IV lidokain ile rokuronyum enjeksiyonuna bağlı ağrının çocuklarda hafifleyebildiğini, Memiş ve ark.<sup>73</sup> lidokain daha etkili olmakla birlikte ondansetron, tramadol ve fentanilin enjeksiyon ağrısının yoğunluğunu azalttığını göstermişlerdir. Cheong ve Wong<sup>74</sup> enjeksiyon ağrısının sıklığı üzerinde lidokainin iki farkı dozunun (10 ve 30 mg) etkinliğini karşılaştırmışlardır ve rokuronyum uygulamasından önce verilen her iki dozda uygulanan lidokainin enjeksiyon ağrısının sıklığını ve ciddiyetini belirgin olarak azalttığını, yüksek dozun daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Liou ve ark. düşük doz ketaminin (0,2 mg/kg) rokuronyuma bağlı geri çekme hareketinde % 56 azalma sağladığını bildirmişlerdir.<sup>75</sup> Tunceli ve ark.<sup>2</sup> rokuronyumun 1 mg/ml'ye dilüe edilerek uygulanmasının, 10 mg/ml'lik dozla karşılaştırıldığında ağrı sıklığının ve yoğunluğunun belirgin olarak azalttığını göstermişlerdir. Yine çocuklarda yapılan bir başka çalışmada, rokuronyum enjeksiyonu öncesinde tek başına sevofluran inhalasyonu, tek başına remifentanil (0,5 µg/kg)

uygulanması ve bu iki ajanın kombine uygulanmasında olguların geri çekme hareketleri değerlendirilmiştir. Sevofluran inhalasyonu ile intravenöz remifentanilin etkinliği arasında belirgin bir fark olmadığı, sevofluran inhalasyonu ile birlikte intravenöz remifentanil kombinasyonu uygulandığında ise geri çekme hareketinin belirgin olarak daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>76</sup> Bu nedenle çalışmamızda anestezi idamesinde kullanılan volatil anestetik ajan (desfluran) rokuronyum enjeksiyonuna bağlı geri çekme yanıtını etkileyebileceğinden rokuronyum enjeksiyonu sonrasında kullanılmıştır.

Başlangıçtaki çalışmalarda remifentanil uygulanmadığı ve bu çalışmaların çoğunun erişkin hastalarda yapıldığı dikkati çekmektedir. Daha sonraları hem erişkinlerde hem de farklı yaş gruplarındaki çocuk hastalarda rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemek için remifentanil ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. Literatürde remifentanille turnikesiz ve turnikeli yapılan bir çalışmada remifentanil + turnike kullanılan grupta geri çekme hareket insidansının sadece remifentanil kullanılan gruba göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>77</sup>

Pediyatrik hastalarda rokuronyum enjeksiyon ağrısına bağlı çekme yanıtını değerlendirmek için birçok skorlama sistemi kullanılmıştır. Çalışmamızda da literatürde en çok kullanılan Borgeat ve ark.<sup>4</sup> tarafından tanımlanmış çekme yanıt skoru kullanılmıştır. Yaptığımız çalışmada remifentanil kullandığımız grup B ve D'de sırasıyla % 66,7 ve % 70 oranlarında hastalarımızda çekme yanıtı gözlenmemiştir ve her iki gruptan birer hastada (% 3,2) jeneralize çekme hareketi gözlenmiştir. Jeneralize çekme hareketi ise tam tersine remifentanilin kullanılmadığı A ve C gruplarında daha yüksek oranda gözlenmiştir (% 20). Çalışmamıza benzer olarak, Kim ve ark.'nın pediyatrik hasta grubunda yaptıkları çalışmada remifentanil ön tedavisiyle geri çekme hareketinde % 71'lik azalma sağladıklarını ve remifentanil grubunda hiçbir hastada jeneralize hareket görülmediğini bildirmişlerdir.<sup>66</sup>

Rokuronyum enjeksiyon ağrısı için kabul edilmiş çeşitli mekanizmalar olmasına rağmen gerçek mekanizma halen belirsizdir. Rokuronyum pH'sı 4 olan izotonik bir solüsyon içerisinde kullanıldığında enjeksiyon ağrısının olası sebebinin düşük pH olduğu bildirilmiştir. Buna karşın pH'ı 4 olan normal salin verilen hastalar ağrıdan şikayet etmedikleri için tek başına düşük pH enjeksiyon ağrısı açıklamaya yetmemektedir. Ek olarak Tunceli ve ark. % 0,9 SF ile 0,5 mg/ml olacak şekilde rokuronyumun dilüe edilmesinin uyanık yetişkin hastalarda rokuronyuma bağlı ağrıyı

ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir ve ayrıca kullanılan solüsyonların osmolaritesi ve pH'sının gruplar arasında farklı olmadığını rapor edilmiştir.<sup>2</sup> Rokuronyum enjeksiyon ağrısının nedeni olarak kabul edilen olası diğer mekanizmalar arasında; doğrudan venöz nosiseptörleri irrite eden kinin gibi lokal mediatörlerin salınması ve C- nosiseptörlerini doğrudan aktive edebilen aminosteroidal nöromusküler blokörlerin allojenik etkisi sayılabilir.<sup>78, 79, 80</sup>

Venöz turnike uygulanması lidokain, ondansetron ya da tramadol gibi lokal anestetik özellikli ilaçlar için uygundur. Fakat bu teknik fentanil ve morfin gibi santral etkili ilaçlar için uygun değildir, çünkü turnike bu ilaçların etki bölgelerine ulaşmasına engeller. Çalışmamızda rokuronyum enjeksiyon ağrısını azaltılmasında remifentanilin santral analjezik etkisinin de rol oynayacağını varsaydığımız için turnike tekniği kullanılmamıştır. Ahmad ve ark. enjeksiyon ağrısını önlemede opioidler ile yapılan ön tedavinin opioidlerin pik konsantrasyona ulaştıkları zaman etkili olduğunu, lokal anestetik ilaçlarla ön tedavinin hem hızlı verildiğinde hem de venöz oklüzyon tekniğiyle uygulandığında etkili olduğunu iddia etmişlerdir.<sup>81</sup> Remifentanilin pik etkisinin başlaması için 1dk gerektiği için literatürde rokuronyum enjeksiyonundan 1dk önce remifentanil yapılan çalışmalar vardır.<sup>81,82</sup> Diğer taraftan opioid reseptörlerinin yalnızca dorsal kök ganglionlarında ve primer afferent sinirlerin santral terminalinde değil, periferik sensöriyel sinir terminallerinde de yer aldığı bilinmektedir. Ayrıca opioid reseptörleri sinir sistemine ek olarak tüm vücutta vasküler endoteliumda da bulunmaktadır.<sup>83</sup> Bu durumda rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısının azaltılmasında remifentanilin santral etkisinin yanı sıra periferik etkisinin de rolü olabilir. Bizim çalışmamızda ise rokuronyum enjeksiyonundan 15 sn önce remifentanil 30 sn'de uygulanmıştır ve geri çekme hareketlerinde literatürle benzer oranda azalma sağlandığı dikkati çekmiştir. Eğer remifentanilin periferik etkisi varsa, venöz turnike uygulaması ya da rokuronyum enjeksiyonundan hemen önce turnike uygulanması geri çekme hareketini azaltmada daha etkili olabilir. Buna karşın ön tedavi tekniğinin etkisi için daha fazla araştırma gereklidir.

Çalışmamızda rokuronyuma bağlı enjeksiyon ağrısı ve geri çekilme hareketleri yanında oluşan hemodinamik değişiklikler de değerlendirilmiştir. Twersky ve ark.<sup>(84)</sup> 2438 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, remifentanil ve fentanilin cerrahi strese karşı oluşan hemodinamik yanıtlar üzerindeki etkisini incelemişlerdir. İndüksiyon

ve entübasyondan sonra remifentanil ile daha düşük kan basınçları ve kalp atım hızları bildirmişlerdir. Remifentanilin anestezi indüksiyonunda ve cerrahi boyunca iyi bir hemodinamik stabilite sağladığını birçok çalışmada belirtilmiştir.<sup>84, 85, 86</sup>

Remifentanilin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkisi bradikardi ve azalmış sempatik reflekslerin bir sonucu olarak arteriyel kan basıncında düşmedir.<sup>17</sup> Remifentanilin bradikardik ve hipotansif etkileri doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Byung In Choi ve ark.<sup>87</sup> 'nın erişkinlerde remifentanil ile rokuronyum iv enjeksiyonuna bağlı geri çekme hareketinin önlenmesi için yaptıkları çalışmada ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı değerlendirilmiş ve 0,5 ve 1,0 µg /kg remifentanil dozlarının trakeal entübasyon sonrasında gelişen hemodinamik değişiklikleri azaltmada benzer derecede etkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>88,89</sup> R. O'Hare ve ark.<sup>90</sup> erişkinlerde remifentanilin 0,5 , 1,0 ve 1,25µg/kg 'lık bolus dozlarıyla hızlı seri anestezi indüksiyonunda laringoskopi ve trakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtı (sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızı) incelemişlerdir. 30 sn'de yapılan 0,5 µg /kg remifentanil bolus dozunun entübasyon sonrası arteriyel basınç ve kalp atım hızı artışını kontrol etmekte etkisiz olduğunu belirtmişlerdir. Buna karşın 1,0 µg /kg remifentanilin diastolik kan basıncında küçük bir artış haricinde genel olarak entübasyon sonrası hemodinamik yanıtı kontrol etmede yeterli olduğunu, 1,25 µg/kg remifentanilin ise diastolik kan basıncındaki artışı tamamen önlediğini ancak bu dozda hipotansiyon ve nadiren de bradikardi geliştiğini bildirmişlerdir. Anestezi indüksiyonunda gelişen hemodinamik yanıtın kontrolünde remifentanilin kullanıldığı çalışmalarda genel olarak ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızı değerlendirilmiştir.<sup>91</sup> Bizim çalışmamızda ise çocuk hastalarda anestezi indüksiyonunda ve entübasyon sonrasında sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve kalp atım hızını değerlendirilmiştir. Remifentanil kullanılan gruplarda (grup B ve D) ve salin kullandığımız gruplarda (grup A ve C) entübasyon sonrasında hemodinamik yanıtı kontrol etmede anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sadece hızlı rokuronyum enjeksiyonu öncesinde salin yaptığımız grup C'de hastaların sistolik kan basınç ölçümlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak diğer gruplarla karşılaştırıldığında grup C'deki hastaların preoperatif sistolik kan basınç ölçümlerinin de daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. Diastolik kan basıncını incelediğimizde remifentanil kullanılan gruplarda (grup B ve D) ve salin kullandığımız gruplarda (grup A ve C) entübasyon sonrasında

anlamlı bir fark saptanmamıştır. R. O'Hare ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak bizim de çalışmamızda 0,5 µg /kg remifentanil dozuyla hipotansiyon veya bradikardi ile karşılaşılmamıştır.

Gerek erişkinlerde gerek çocuklarda remifentanil ile yapılan tüm çalışmalarda kalp hızında düşme görülmüştür. Çalışmamızda da grup B ve D'de remifentanilin entübasyona sekonder kalp hızı artışını engellendiği ve Grup D'deki hastalarda kalp hızı ölçümlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Genel anestezi alacak tüm hastalarda satürasyon takibi rutin olarak yapılmaktadır. Remifentanilin bradikardi dışında öksürük, toraks rijiditesi, kas rijiditesi ve desatürasyon gibi yan etkileri de vardır.<sup>86</sup> Remifentanilin bu gibi yan etkilerinden dolayı ve rokuronyum enjeksiyon ağrısı nedeniyle gelişebilecek bronkospazm, pulmoner aspirasyon olgusu bildirildiğinden, hastalarımızın preoperatif ve induksiyon esnasındaki periferik oksijen satürasyon ölçümleri takip edilmiştir. Opioidlerin öksürük yapıcı mekanizmaları hala belirsizdir. Opioidlerin çocuklarda öksürük yapma insidansı da tam olarak bilinmemektedir çünkü; bu konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmalar çoğunlukla erişkin hastalarda yapılmıştır.<sup>92,93</sup> Pediatrik hastalarda rokuronyuma bağlı gelişen geri çekme hareketini önlemede remifentanilin 1 µg /kg IV dozuyla kullanıldığı bir çalışmada hastaların %14'ünde öksürük geliştiği bildirilmiştir.<sup>66</sup> Çalışmamızda hiçbir olgumuzda satürasyon düşüklüğü, bradikardi, öksürük, kas ve toraks rijiditesi gözlenmemiştir.

## 6. SONUÇ

Pediyatrik olgularda rokuronyuma bağlı gelişen enjeksiyon ağrısında enjeksiyon hızının etkisinin olmadığı, rokuronyum öncesi yapılan remifentanilin ciddi hemodinamik değişikliklere yol açmaksızın enjeksiyon ağrısını enjeksiyon hızı ile ilişkisiz olarak önemli oranda azalttığı kanısına varılmıştır. Pediyatrik olgularda rokuronyum enjeksiyonunun neden olduğu ağrının engellenmesi ile ilgili (enjeksiyon hızları, dilüsyon, opioidlerin santral ve periferik etkisi) daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. **Steeegers MA, Robertson EN.** Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg.* **1996;** 83:203.
2. **Tuncali B, Karci A, Tuncali BE, Mavioglu O, Olguner CG, Ayhan S, 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;** 99:740–743.
3. **Lockey D, Coleman P.** Pain during injection of rocuronium bromide. *Anaesthesia.* **1995;** 50:474.
4. **Borgeat A, Kwiatkowski D, Ruetsch YA.** Spontaneous movements associated with rocuronium injection: the effects of prior administration of fentanyl. *J Clin Anesth.* **1997;** 9:650–652.
5. **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;** 20:245–253.
6. **Yavascaoglu B, Kaya FN, Özcan B.** Esmolol pretreatment reduces the frequency and severity of pain on injection of rocuronium. *J Clin Anesth.* **2007;**19:413–7.
7. **Lui JT, Huang SJ, Yang CY, Hsu JC, Lui PW.** Rocuronium-induced generalized spontaneous movements cause pulmonary aspiration. *Chang Gung Med J.* **2002;**25:617–620.
8. **Klinik Anesteziyoloji,** (üçüncü baskı). Çeviri editörleri Prof. Dr. Melek Tulunay, Prof. Dr. Handan Çuhruk, **2004,** S. 146-151
9. **Kayhan Z.** *Klinik Anestezi.* 3.baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul **2004,** S.65-125.
10. **Keçik Y, Alkış N.** *Temel Anestezi,* **2012:** 79-115.
11. **Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD.** Intravenous Nonopioid Anesthetics. In: *Miller's Anesthesia.* Miller RD (Ed). Sixth Edition. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia: **2005;** 317-378.
12. **Giovanna Delogu, Adriana antonucci, Sonia Moretti, Maurizio Marandola, Guglielmo Tellan, Michele Signore, Giuseppe Famularo.** Oxidative stress and mitochondrial glutathione in human lymphocytes exposed to clinically relevant anesthetic drug concentrations. *Jornal of Clinical Anesthesia.* **2004;** 16:189-94.
13. **Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N.** Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. *Br J Anaesth.* **1996;** 76: 536-43.
14. **Smith I, White PF, Nathanson M.** Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology.* **1994;** 81: 1005-43.
15. **Gin T.** Propofol during pregnancy. *Acta Anaesthesiol Sin.* **1994;** 32: 127-32. 85
16. **Hasdoğan M.** Hedef Kontrollü İnfüzyon Yöntemi İle Total İntravenöz Anestezi Uygulanan Hastalarda Rocuronium Bromidin Kronofarmakolojisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. **2006.**
17. **Morgan GE, Mikhail MS, Murray, Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD:** *Klinik Anesteziyoloji.* 5. Baskı. LANGE, Güneş Tıp Kitabevleri. **2015:** 173-174.
18. **Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK** *Anesth Analg.* **2002;** 94: 89 –93.

19. **Owens VF, Palmieri TL, Comroe CM, et al.** Ketamine: A safe and Effective agent for painful procedures in the pediatric burn patient. *J Burn Care Res* **2006**;27:211-216.
20. **Tsuchiya M, Asada A, Maeda K, Ueda Y, Sato EF, Shindo M, Inoue M.** Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am J Respir Crit Care Med.* **2001**; 163: 26–31.
21. **Sinner B, Graf BM.** Ketamine. *Handb Exp Pharmacol.* **2008**;182:313-333.
22. **Findlow D, Aldridge LM, Doyle E.** Comparison of caudal block using bupivacaine and ketamine ilioinguinal nerve block for orchiopexy in children. *Anesthesia* **1997**;52:1110-1113.
23. **Semple D, Findlow D, Fellow L, et al.** The Optimal Dose of Ketamine for Caudal Epidural Blockade in Children. *Anaesthesia* **1996**;51:1170-1172. 5 7
24. **Subramaniam K, Subramanniom B, Steinbrook RA.** Ketamine as Adjuvant analgesic to opioids. A Quantative and Qualitative Systematic Rewiev. *Anesth Analg* **2004**;99:482-495.
25. **Visser E, Schug SA.** The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharmacother.* **2006**;60:341-348.
26. **İlkjaer S, Petersen KL, Brennum J, et al.** Effect of Systemic NNMDA Receptor Antagonist (ketamine) on Primary and Secondary Hyperalgesia in Humans. *Br J Anaesth* **1996**;76:829-834.
27. **Gelissen HP, Epeme AH, Henning RH, et al.** İnotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology* **1996**;84:397-403.
28. **Honardman A, Savafi M.** Cardiovascular response during induction of anesthesia and tracheal intubation with thiopental added to fentanyl, ketamine and fentanyl-ketamine. *Ghana Med Journal* **2009**;43:7-12.
29. **Burburan SM, Xisto DG, Rocco PRM.** Anaesthetic Managment in asthma. *Minevera Anesesiol* **2007**;73:357-365.
30. **Yli-Hankala A, Kirvela M, Randell T, et al.** Ketamine anesthesia in patient in septic shock. *Acta Anesthesiol Scand* **1992**;36:483-485.
31. **Eamon P, Venkat R, et al.** Heamodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia, comparison with vecuronium. *Can J Anesth* **1993**; 40: 703-5.
32. **Shirashi K, et al.** Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. *Can J Anesth* **1992**; 39: 216-22.
33. **Meistelmen D, et al.** Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anesth* **1992**; 39: 665-8.70
34. **Naguip M, Samarkandı AH, et al.** Comperative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isibolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* **1995**; 75: 113-34.
35. **Appadu BL, Lambert DG.** Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *Br J Anaesth* **1994**; 72: 214-23.
36. **Cooper RA, Maddineneni VR, et al.** Time Course of neruomuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* **1993**; 71: 222-4.
37. **Cooper RA, Maddineneni VR, et al.** Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *Br J Anaesth* **1993**; 70: 482-6.

38. **Vuksanaj D, et al.** Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology* **1995**; 82: 1104-10.
39. **Hull JM, Robertson EN, et al.** Effect of rocuronium and vecuronium on intraocular pressure. *Br J Anaesth* **1992**; 69: 534-6.
40. **Miller RD.** Pharmacokinetics of competitive muscle relaxant. *Br J Anaesth* **1982**; 54: 161-75.
41. **Magorian T, Waad P, et al.** The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* **1995**; 80: 23-47.
42. **Morthy S, Dierdorf SF.** Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesth Analg* **1995**;80: 234-7.
43. **Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF.** Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther* **1995**; 274: 34-39.
44. **Warner DS, Hindman BJ, Todd MM.** Intracranial pressure and hemodynamic effects of remifentanil versus alfentanil in patients undergoing supratentorial craniotomy. *Anesth Analg* **1996**; 83: 348-353.
45. **Jhaveri R, Joshi P, Batenhorst R.** Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* **1997**; 87: 253-259.
46. **Song D, Whitten CW, White PF.** Remifentanil infusion facilitates early recovery for obese outpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* **2000**; 90: 1111-1113.
47. **Vuyk J, Meitens MJ, Olofsen E.** Opioid selection affects the optimal propofol concentration that assures both adequate anaesthesia and a rapid recovery. *Anesthesiology* **1996**; 85: 34-35.
48. **Sigl JC, Chamoun NG.** An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* **1994**; 10: 392-404.
49. **Tempe KD.** In search of reliable awareness monitor. *Anesth Analg* **2001**; 92: 802-804.
50. **Goto T, Nakata Y.** Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth* **2000**; 85: 359-363
51. **Kreuer S, Bruhn J.** Narcotrend or bispectral index monitoring during desflurane-remifentanil anesthesia: A comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* **2005**; 101: 427-434.
52. **Çakar Turhan KS.** Kontrollü Hipotansiyon. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim- Special Topics* **2008**;1:44-53
53. **Koçyiğit ÖD, Yılmazlar A, Bilgen ÖF.** Total Kalça Protezi Cerrahisinde Hipotansif Anestezinin Sistemlere Olan Etkileri. *Türk Anest Rean Der Dergisi* **2004**; 32: 279-288
54. **Chia YY, Chan MH, Ko NH, Liu K.** Role of [beta]-Blockade in Anaesthesia and Postoperative Pain Management After Hysterectomy. *Br J Anaesth* **2004**; 93: 799-805.
55. **Gezer A, Arslan G, Berkel G, Sezen Ö, Gürsu T, Arıkan Z.** Laringoskopi ve endotrakeal entübasyona karşı gelişen hemodinamik yanıtın önlenmesinde remifentanil, alfentanil ve fentanilin karşılaştırılması. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* **2002**;1:16-19
56. **Pilli G, Güzeldemir ME, Bayhan N.** Esmolol for hypotensive anesthesia in middle ear surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* **1996**; 47: 85-91.

57. **Ornstein E.** A Controlled Trial of Esmolol for The Induction of Delibrate Hypotension, *J.Clin. Anesth*, **1988**; 1:31-35.
58. **Blau WS, Kafer ER, Anderson JA.** Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during orthognathic surgery. *Anesth Analg* **1992**; 75: 172-178.
59. **Erdine S.** *Ağrı Sendromları ve Tedavisi*. 2 ed. İstanbul: Sanovel İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., **2003**.
60. **Kayhan Z. Ağrı.** In: **Kayhan Z, ed.** *Klinik Anestezi*. Ankara: Logos Yayıncılık, **2004**: 922-935.
61. **Morgan G, MS M, MJ M, C L.** *Ağrı Tedavisi*. In: Tulunay M, Cuhruk H, eds. *Klinik Anesteziyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, **2004**: 309-358. 44
62. **Barash P, Cullen B, Stoelting R.** *Clinical Anesthesia*. Philadelphia: Lippincot Williams, **1992**: 401- 402.
63. **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.
64. **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.
65. **Saka Ö.** *Ağrı Ölçme ve Değerlendirme*. Türkiye Klinikleri *J. Fam. Med.- Special Topics* **2011**; 2(2)15-20.
66. **Kim JY, Kim JY, Kim YB, Kwak HJ.** Pretreatment with remifentanil to prevent withdrawal after rocuronium in children. *Br J Anaesth* **2007**; 98: 120-3.
67. **Chiarella AB, Jolly DT, Huston CM, Clanachan AS.** Comparison of four strategies to reduce the pain associated with intravenous administration of rocuronium. *Br J Anaesth* **2003**; 90: 377-9.
68. **Yoon JY, Kim HK, Kwon JY, Shin SW, Kim KH, Kim WS, et al.** EC(50) of remifentanil to prevent withdrawal movement associated with injection of rocuronium. *J Anesth* **2010**; 24: 182-6.
69. **Yong Cheol Lee MD, Young Ho Jang MD, Jin Mo Kim MD, Sang Gyu Lee MD.** Rapid injection of rocuronium reduces withdrawal movement on injection. *Journal of Clinical Anesthesia* (2009) 21, 427-430
70. **Baek SH, Woo CM, Lee HJ, Yoon JY, Kwon JY, Shin SW.** Rocuronium-induced withdrawal movements associated with different Rocuronium injection method. *Paediatr Anaesth.* **2008** Jun;18(6):515-9
71. **Shin YH, Kim CS, Lee JH, Sim WS, Ko JS, Cho HS, Jeong HY, Lee HW, Kim SH.** Dilution and slow injection reduces the incidence of rocuronium-induced withdrawal movements in children. *Korean J Anesthesiol.* **2011** Dec;61(6):465-9
72. **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**;88:746-8.
73. **Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Süt N, Pamukçu Z.** The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. *Anesth Analg* **2002**;94:1517-20.
74. **Cheong KF, Wong WH.** Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* **2000**;84:106-7.

75. **Liou JT, Hsu JC, Liu FC, Ching-Wah Sum D, Lui PW.** Pretreatment with small-dose ketamine reduces withdrawal movements associated with injection of rocuronium in pediatric patients. *Anesth Analg* **2003**; 97: 1294–7
76. **Na YC, Lee HG, Lee SH, Jang EA, Yoon MH.** The efficacy of sevoflurane inhalation alone or its combination with intravenous remifentanil against withdrawal movements on rocuronium injection in children. *Korean J Anesthesiol.* **2014** Dec;67(6):373-7.
77. **JR Yoon, Y Jeon, Y Yoo, HJ Shin, JH Ahn and CH Lim.** The analgesic effect of remifentanil on prevention of withdrawal response associated with the injection of rocuronium in children: No evidence for a peripheral action. *Journal of International Medical Research* **2010** 38: 1795
78. **Klement W, Arndt JO.** Pain on intravenous injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. *Br J Anaesth* **1991**; 66: 189–95
79. **Kindgen-Milles D, Klement W, Arndt JO.** The nociceptive systems of skin, paravascular tissue and hand veins of humans and their sensitivity to bradykinin. *Neurosci Lett* **1994**; 181: 39–42
80. **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: 245–53
81. **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**;100:987-90.
82. **Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, Quill TJ, Marton G, Donn KH, Grosse CM, Hermann D.** Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil. *Anesth Analg.* **1993** Nov;77(5):1031-40.
83. **Lesniak A, Lipkowski AW.** Opioid peptides in peripheral pain control. *Acta Neurobiol Exp.* **2011**; 71:129–38.
84. **Twresky R S, Jamerson B, Warner D S, Fleisher L A, Houge S:** Hemodynamics and emergence profile of remifentanil versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *J Clin Anesth* **2001**; 13(6); 407-416.
85. **Philip BK, Scuderi PE, Chung F, et al:** Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. The Remifentanil / Alfentanil Outpatient TIVA Group. *Anesth Analg* **1997**; 84: 515-21
86. **Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, et al:** A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* **1997**;85:10149.
87. **Byung In Choi,<sup>1</sup> Seung Ho Choi,<sup>1,2</sup> Yang-Sik Shin,<sup>1,2</sup> Sung Jin Lee,<sup>1,2</sup> Kyung Bong Yoon,<sup>1,2</sup> Seo Kyung Shin,<sup>1</sup> and Ki-Young Lee<sup>1,2</sup>:** Remifentanil Prevents Withdrawal Movements Caused by Intravenous Injection of Rocuronium. *Yonsei Med J* **2008**; 49(2):211 – 216
88. **Morishima T, Sobue K, Arima H, Tanaka S, So M, Ando H, et al.** Profound pain due to propofol injection triggered myocardial ischemia in a patient with a suspected pheochromocytoma. *Anesth Analg* **2003**; 96:631.
89. **Cheong KF, Wong WH.** Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* **2000**; 84:106-7.
90. **O'Hare R, McAtamney D, Mirakhur RK, Hughes D, Carabine U.** Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* **1999**; 82: 283–5

91. **Rosow C.** Remifentanyl: A unique opioid analgesic. *Anesthesiology* **1993**; n79: 875-6
92. **Pandey CK, Raza M, Ranjan R, et al.** Intravenous lidocaine 0.5 mg.kg<sup>-1</sup> effectively suppresses fentanyl-induced cough. *Can J Anaesth* **2005**; 52: 172-5
92. **Phua WT, Teh BT, Jong W, Lee TL, Tweed WA.** Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* **1991**; 38: 330-4

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Hatice ŞİMŞEK ÜLKÜ  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 1986/KONYA  
**Medeni Durumu** : Evli  
**Adres** : Yenibaraj Mah. 68046 Sok. No:18-1 Seyhan/ ADANA  
**Telefon** : 0 (322) 368 60 60  
**E-posta** : [hatice1910@gmail.com](mailto:hatice1910@gmail.com)  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**Görev Yerleri** : Osmaniye Kadirli TSM  
**Yabancı Dil(ler)** : İngilizce