

Postoperatif hiperaljezinin önlenmesinde magnezyumun rolü

The role of magnesium in preventing postoperative hyperalgesia

Metehan AKARSU,¹ Sema TUNCER,² Ruhiye REİSLİ,² Şeref OTELCİOĞLU¹



Özet

Amaç: İntraoperatif remifentanil kullanımında akut opioid toleransına bağlı olarak postoperatif ağrı, opioid tüketimi ve insizyon çevresinde hiperaljezi artmaktadır. Bu çalışmada amacımız, remifentanile bağlı gelişen postoperatif hiperaljezinin önlenmesinde magnezyumun etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Abdominal histerektomi planlanan ASA I-II grubu 60 olgu çalışmaya alındı ve randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Anestezi öncesi grup I'e (kontrol) serum fizyolojik, grup II'ye (magnezyum) 50 mg/kg magnezyum (10 dk) i.v. uygulandı. Anestezi induksiyonu 1 µg/kg remifentanil ve 4-5 mg/kg tiopental, idamesi 0.4 µg/kg/dk remifentanil ve 0.5 MAK sevofluran ile sağlandı. Sevofluran konsantrasyonu otonomik cevaplara göre titre edildi. Operasyon sonlanmadan 30 dakika önce 0.15 mg/kg i.v. morfin, cerrahinin sonunda ise olgulara i.v. hasta kontrollü analjezi cihazı ile tramadol uygulandı. Ağrı skoru, tramadol isteği ve sunumu postoperatif 2., 4., 6., 12., 24. ve 48. saatlerde değerlendirildi. Total tramadol tüketimi 24. ve 48. saatlerde kaydedildi. Periinsizyonel hiperaljezi operasyon öncesi ve postoperatif 24. ve 48. saatlerde algometre ve elektronik von-Frey ile ağrı eşiği ölçülerek değerlendirildi.

Bulgular: Ağrı skorları ve toplam tramadol tüketimi magnezyum grubunda daha düşük bulundu ($p<0.05$). Ağrı eşiği 24. ve 48. saatlerde kontrol grubunda daha yüksekti ($p<0.05$). Yan etkiler açısından gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak preemptif olarak uygulanan magnezyumun, remifentanile bağlı olarak gelişen hiperaljeziyi azaltmaktadır.

Anahtar sözcükler: Algometre; elektronik von Frey; magnezyum; postoperatif hiperaljezi; remifentanil; tramadol.

Summary

Objectives: Intraoperative remifentanil administration results in acute opioid tolerance that is manifested by increased postoperative pain, opioid requirement and specifically periincisional hyperalgesia. The aim of this study was to investigate the effect of magnesium in preventing remifentanil-induced hyperalgesia.

Methods: This study was performed on 60 (ASA I-II) patients planned for abdominal hysterectomy. Sixty patients were randomized into two equal groups. Before anesthesia, saline solution was given to the patients in group I (control group), 50 mg/kg i.v. magnesium in group II (magnesium group). Anesthesia was induced with 1 µg/kg remifentanil combined with 4-5 mg/kg thiopental and 0.5 mg/kg atracurium, maintained with 0.5 MAC sevoflurane and 0.4 µg/kg/min remifentanil in both groups. Sevoflurane concentration was titrated according to autonomic responses. Thirty minutes before the anticipated end of surgery, a 0.15 mg/kg bolus dose of morphine was intravenously. At the end of surgery, patients received tramadol i.v. via a PCA device. Pain score, tramadol demand and delivery were assessed at 2, 4, 6, 12, 24 h after surgery. Total tramadol consumption were recorded for 24-48 h after surgery. Periincisional hyperalgesia was assessed by measuring pain threshold to pressure by using an algometer and electronic von Frey filaments before operation and at 28-48 h postoperatively.

Results: The pain scores and cumulative tramadol consumption were significantly lower in the magnesium group compared with the control group ($p<0.05$). Pressure and mechanical pain threshold were significantly less at 24-48 h postoperatively in control group than magnesium group.

Conclusion: Magnesium administered preemptively reduced remifentanil-induced hyperalgesia.

Key words: Algometer; electronic von Frey; magnesium; postoperative hyperalgesia; remifentanil; tramadol.

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya;

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, Konya

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Selçuk University Meram Faculty Of Medicine, Konya;

²Department of Algology, Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Konya, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 08.07.2009 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 25.05.2010

İletişim (Correspondence): Dr. Sema Tuncer. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, 42080 Konya, Turkey.

Tel: +90 - 332 - 223 61 09 e-mail (e-posta): tuncersema@hotmail.com

Giriş

Cerrahi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygulanan analjezikler ve anestezi yaklaşım, postoperatif ağrının şiddetini, niteliğini ve süresini etkileyen en önemli etkenlerdendir. Anesteziye kısa etkili opioid (alfentanil, remifentanil) kullanımında, opioidlere bağlı akut tolerans gelişimi çok hızlı olmaktadır.^[1,2] Özellikle remifentanil gibi doza bağlı olmadan hızlı derlenme sağlayan, hızlı yıkımı olan kısa etkili opioid kullanımında, akut tolerans gelişmekte ve sekonder hiperaleji oluşmaktadır.^[2] Gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, remifentanil doza bağlı olarak infüzyon süresince ağrı ve mekanik hiperalejiyi azaltmış, fakat kesildiğinde ise ağrı ve hiperaleji artmıştır.^[3] İntraoperatif dönemde remifentanil kullanılan olgularda, postoperatif dönemde daha fazla analjezik ihtiyacının olması akut opioid toleransı ile ilişkisini desteklemektedir.^[4] Opioidlerin yüksek dozlarına akut olarak maruz kalmak, tolerans ve gecikmiş hiperaleji gibi iki fenomenin birlikte ortaya çıkmasını desteklemektedir.^[2]

Cerrahi uyarın ile afferent terminallerdeki reseptörlerin eşik değerlerinde azalma (periferik sensitizasyon) ve spinal nöronların eksitabilitesindeki aktiviteye bağlı artış (santral sensitizasyon), çevredeki sağlam dokunun ağrı eşiği düşürmektedir. Bu durum cerrahi sonrası gelişen ağrıyı artırır.^[5] Postoperatif ağrıyı ve analjezik ihtiyacı azaltmak için pre-emptif analjezi önerilmektedir. Magnezyumun pre-emptif etkinliği daha önce çalışılmış ve etkin olduğu gösterilmiştir.^[6-9] Magnezyum vazodilatör, antikonvülzan ve antiaritmik olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olarak etki etmekte ve katekolamin salınımını önlemektedir. Cerrahi uyarandan önce magnezyumun verilmesiyle stres yanıtın azalması, katekolamin salınımını azaltmasına bağlanmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerinin, hayvanlarda antinosiseptif etkili olduğu ve kronik ağrıda morfinin analjezik etkisini potansiyalize ettiği gösterilmiştir. NMDA reseptör antagonistlerinin de santral sensitizasyona bağlı gelişen hiperaleji ve allodiniyi, ayrıca postoperatif opioid gereksinimini azalttığı bildirilmiştir.^[6-8,10]

İntraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperalejiyi önlemede magnezyumun etkinliğinin

değerlendirildiği bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle bu çalışmada intraoperatif remifentanil kullanımına bağlı gelişen hiperalejiyi önlemede operasyon öncesi uygulanan magnezyumun etkinliğini postoperatif ağrı skoru, opioid tüketimi ve cerrahi insizyon çevresindeki ağrı eşiğini algometre ve von Frey ile ölçerek değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Fakülte etik kurulu ve hastaların onayı alındıktan sonra elektif total abdominal histerektomi operasyonu planlanan ASA I-II risk grubu 60 (35- 70 yaş) olgu çalışmaya alındı. Kardiyak, renal, respiratuvar ve kas hastalığı bulunan, kalsiyum kanal bokeri veya magnezyum kullanan, çalışmayı kabul etmeyen, çalışmada kullanılan ilaçlara alerjisi olanlar, ilaç-alkol bağımlılığı olanlar ve son bir hafta içinde sürekli analjezik kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Cerrahi süresince ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişen, operasyon insizyonu pfannenstiel ya da alt abdominal dışında olan, operasyon süresi 120 dk.'dan uzun süren, postoperatif dönem değerlendirmelerinde koopere olunamayan olguların çalışmadan çıkarılması planlandı.

Preoperatif vizitte olgulara hasta kontrollü analjezi (HKA, Abbott Pain Management Provider Chicago) cihazının kullanımı, Görsel Analog Skala (VAS; 0= ağrı yok 10= olabilecek en şiddetli ağrı), dijital basınç algometresi (Chatillon DFE- 100, Digital Force Gauge/ AMETEK) ve elektronik von Frey cihazı (Electronic von Frey, Harvard Apparatus / USA) ile ağrı eşik değeri ölçümü hakkında bilgi verildi. Algometre ve von Frey cihazı ile istenilen bölgeye 90 derece açı ile basınç uygulandı. Basınç, cihazların ön yüzünde yer alan dijital ekran üzerinde gram (gr) birim cinsinden görüntülendi. Hastanın ağrı hissettiği ilk basınç değeri gr cinsinden kaydedildi. Ölçümler önkol iç yüzü kontrol bölgesi olmak üzere, insizyon bölgesinden 3- 4 cm uzaklıktaki üç seviyede (alt, orta ve üst) yapıldı. İnsizyon bölgesi çevresindeki ölçümler 60 sn aralıklarla yapıldı ve üç ölçümün ortalamaları basınç ağrı eşiği olarak değerlendirildi. Algometre ölçümü, preoperatif vizitte kontrol değeri alındıktan sonra, postoperatif 24. ve 48. saatler olmak üzere toplam üç kez yapıldı. Bütün olgulara ameliyat gecesi p.o, ameliyattan 1 saat önce i.m. 10 mg diazepam ile premedikasyon uygulandı.

Olgular kapalı zarf yöntemi ile randomize olarak bir grupta 30 kişi olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Grup I; kontrol grubu, Grup II; magnezyum grubu olarak belirlendi. Ameliyat odasına alınan hastalara periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), kalp atım hızı (KAH), noninvaziv kan basıncı (SAB; sistolik arter basıncı, DAB; diyastolik arter basıncı, OAB; ortalama arter basıncı) monitörizasyonu (Datex Ohmeda S/5) uygulandı ve kontrol değerleri olarak kaydedildi. Damar yolu açılarak 5 ml/kg %0.9 NaCl uygulandıktan sonra, Grup I'deki olgulara 100 ml %0.9 NaCl, Grup II'deki olgulara 100 ml %0.9 NaCl içerisinde 50 mg/kg magnezyum sülfat (Magnezyum Sülfat %15 ampül, Biofarma, Türkiye) i.v. infüzyon şeklinde 10 dk'da, ilaçlar hakkında bilgisi olmayan bir anestezi uzmanı tarafından verildi. Olguların SAB, DAB, OAB ve KAH değerleri intraoperatif her 15 dakikada bir kaydedildi.

Olgulara standart genel anestezi uygulandı. Anestezi indüksiyonunda 1 µg/kg (60 sn infüzyon) remifentanil (Ultiva™, GlaxoSmithKline, Türkiye), 4-5 mg/kg tiopental (Pentothal®, Abbott, Kanada) ve 0.5 mg/kg atrakuryum (Tracrium®, GlaxoSmithKline, Türkiye) uygulandı. Anestezi idamesi %50 oksijen-hava ve 0.5 minimum alveolar konsantrasyon (MAK) sevofluran (Sevoflurane®, Abbott, İngiltere) ve 0.4 µg/kg/dakika remifentanil infüzyonu ile sağlandı.

Operasyon süresince, kas gevşemesi yetersiz kaldığında indüksiyon dozunun ¼'ü oranında ilave kas gevşetici yapılması planlandı. Taşikardi, hipertansiyon ve terleme gibi anestezinin yetersizliğini düşündürülen bulgular gözlemlendiğinde, sevofluran düzeyinin %1 oranında artırılması, OAB 60 mm/Hg'nın altına düştüğünde ise öncelikle sevofluranın %1 oranında azaltılarak, kristaloid infüzyon hızının artırılması, eğer düşme devam ederse 5-10 mg efedrin, kalp atım hızı 45 atım/dk'nın altına düşerse 0.5 mg atropin yapılması planlandı. İntraoperatif dönemde, vital bulgulara göre kullanılan sevofluran dozu MAK/saat olarak belirtildi, 15. 30. 45. ve 60. dakikalarda MAK/saat değerleri kaydedildi. Operasyon sonunda serum magnezyum düzeyi magnezyum uygulandıktan yaklaşık 1 saat sonra bakıldı.

Olgulara operasyon bitiminden yaklaşık 30 dk önce 0.15 mg/kg i.v. morfin uygulandı. Sevofluran inha-

lasyonu ve remifentanil infüzyonuna cerrahi insizyon kapatılıncaya kadar devam edildi. Nöromusküler blokajı kaldırmak için deküarizasyon (0.04-0.08 mg/kg neostigmin ve 0.02-0.04 mg/kg atropin) i.v. uygulandı. Dakika solunumu en az 12 ve pCO₂ 45 mm/Hg altında izlendiğinde hastalar ekstübe edilerek takip amacıyla anestezi sonrası bakım ünitesine (PACU) transfer edildi. İnhalasyon ve infüzyonların sonlandırılmasından, trakeal ekstübasyona kadar olan süre ekstübasyon süresi, anestezinin sonlandırılmasından sözlü uyanıklara cevap alınmasına kadar geçen süre ise uyanma süresi olarak kaydedildi. Sözlü uyanıklara cevap alındığındaki VAS değerleri (0. saat) kaydedildi.

Postoperatif takip ve değerlendirilmeler, çalışma grupları hakkında bilgisi olmayan bir araştırmacı tarafından yapıldı. Postoperatif analjezide i.v. HKA uygulamasına başlanılmasında VAS skorunun 4'e ulaşması kriter olarak alındı. İntravenöz HKA tramadol protokolü bolus doz: 20 mg, kilitli kalma süresi: 10 dk şeklinde ayarlandı.

Postoperatif 2., 4., 6., 12., 24. ve 48. saatlerde VAS değerleri, analjezik isteği (demand: DEM) ve analjezik sunumu (delivery: DEL) kaydedildi. Değerlendirme saatlerinde olguların sedasyon durumları 5 puanlı (1: uyanık, 2: arasıra uyuyor, kolay uyandırılıyor, 3: sık uyuyor, kolay uyandırılıyor, 4: zor uyandırılıyor, 5: uyuyor, uyandırılmıyor) skala ile değerlendirilerek kaydedildi. Postoperatif 24. saatte bulantı-kusma gibi yan etkiler sorgulandı. Bulantı kusma 5 puanlı skala (0: bulantı yok, 1: hafif bulantı, 2: orta bulantı, 3: şiddetli bulantı, 4: öğürme ve kusma) ile değerlendirildi. Bulantı-kusma skoru 2 veya bulantıyı tolere edemeyen olgulara 10 mg i.v. metoklopramid verilmesi planlandı.

Kantitatif duyuşal testin 48. saat ölçümünü etkilememesi için 24.-48. saatler arasında da farklı analjezikler kullanılmasına izin verilmedi. Analjeziye HKA ile devam edildi ve 48. saatte toplam tramadol tüketimi kaydedildi.

Çalışma öncesi yapılan pilot çalışmalarımızda preoperatif tek doz magnezyum kullanımının, opioid tüketimini yaklaşık %30 azalttığı görüldü. Çalışmada opioid tüketiminde gruplar arasında %30 fark olacağı tahmin edilerek $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ ile 'po-

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri, anestezi, cerrahi, uyanma süreleri ve serum magnezyum düzeyleri (Ort ± SS)

	Grup I (n=26)	Grup II (n=27)
Yaş (yıl)	47.8±6.3	49.0 ±7.5
Ağırlık (kg)	76.7±10.5	76.8±9.2
Anestezi süresi (dk)	67.7±8.7	71.2±7.3
Cerrahi süre (dk)	59.1±8.2	61.7±7.0
Uyanma süresi (dk)	8.7±2.2	13.1±3.5*
Serum magnezyum (mg/dl)	1.80±0.17	3.16 ±0.23*

*p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma).

Tablo 2. Minimum alveolar konsantrasyon değerleri (Ort ± SS)

	Grup I (n=26)	Grup II (n=27)
15. dk	0.56±0.19	0.40±0.09*
30. dk	0.59±0.14	0.44±0.11*
45. dk	0.56±0.13	0.42±0.10*
65. dk	0.53±0.13	0.44±0.11*

*p<0.05 (Gruplar arası karşılaştırma).

wer analiz' yapıldı. Her grup için 15 olgu yeterli bulundu. Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows 13.0 programı kullanıldı. Veriler, ortalama ± standart sapma ve sayı n (%) olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırma için One-Way Anova Varyans analizi uygulandı, p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi. Varyans analizine alınamayan değişkenler için Kruskal Wallis Varyans analizi yapıldı. Fark yaratan grubu bulmak için 2'li karşılaştırmalar yapıldı, p<0.05 değerleri anlamlılık seviyesi olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma uygulanan 7 olgu (operasyonun 2 saatten fazla sürmesi, koopere olunamama ve postoperatif komplikasyonlar gibi nedenlerle) çalışma dışı bırakıldı. Olguların (Grup I=26, Grup II=27) demografik özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri benzerdi. Uyanma süresi Grup II'de daha uzundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Serum magnezyum düzeyi Grup II'de daha yüksekti (p<0.05) (Tablo 1).

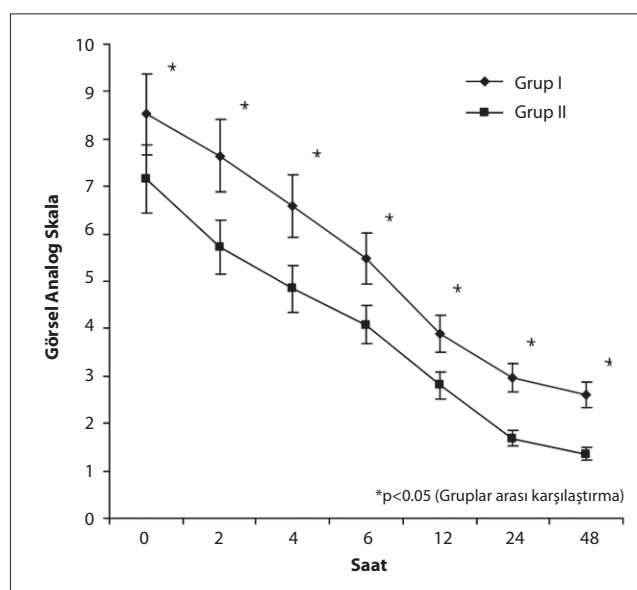
İntraoperatif SAB, DAB ve OAB'ları değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Grupların KAH karşılaştırıldığında, sadece 15. dakikadaki KAH Grup II'de anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.05). Grup I'de 7, Grup II'de 8 hastaya KAH 45 atım/dk altına düşmesi nedeniyle 0.5 mg atropin uygulandı, anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Operasyon süresince kullanılan sevofluranın minimum alveolar konsantrasyon (MAK) değerleri karşılaştırıldığında, tüm zamanlardaki MAK değerleri Grup II'de daha düşüktü ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 2).

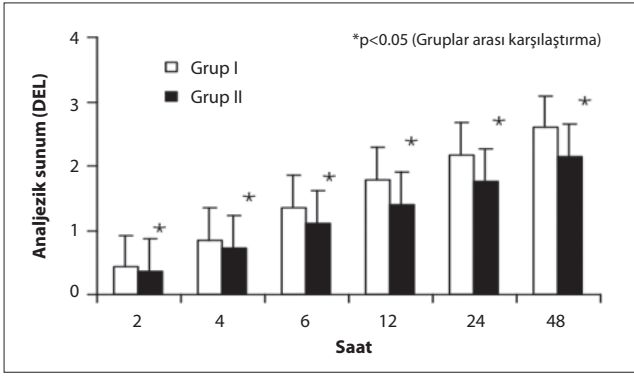
Gruplar arası VAS değerleri karşılaştırıldığında, tüm saatlerdeki VAS değerleri Grup II'de daha düşüktü ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Şekil 1).

Postoperatif 48. saat sonunda tüketilen toplam tramadol miktarına bakıldığında Grup I'de 620.00±194.25, Grup II'de 457.60±203.90 olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Grupların postoperatif analjezik istekleri (DEM) karşılaştırıldığında, tüm saatlerde Grup II'de Grup I'e göre daha azdı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Analjezik sunumlar (DEL) karşılaştırıldığında yine tüm saatlerde Grup II'de Grup I'e göre daha azdı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Şekil 2).

Gruplar sedasyon açısından değerlendirildiğinde, 4. ve 6. saatteki sedasyon skorları Grup II'de Grup I'e göre daha azdı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Sedasyon skorları Grup II'de Grup I'e göre daha azdı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Şekil 3).

Gruplar sedasyon açısından değerlendirildiğinde, 4. ve 6. saatteki sedasyon skorları Grup II'de Grup I'e göre daha azdı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Sedasyon skorları Grup II'de Grup I'e göre daha azdı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05) (Şekil 3).

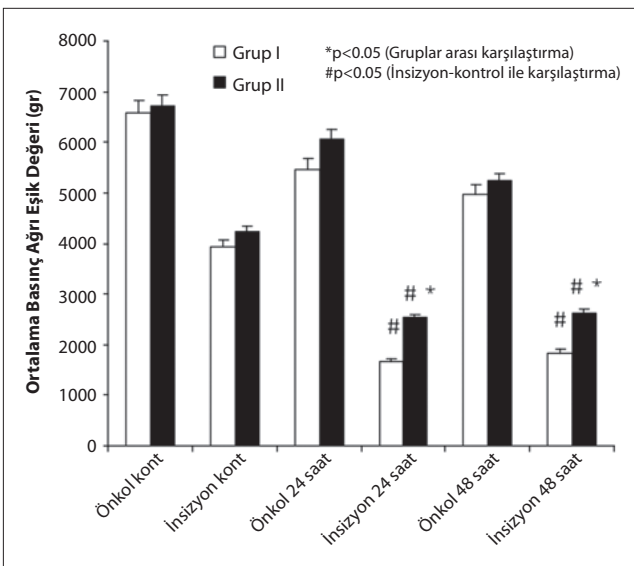
**Şekil 1.** Olguların görsel analog skala değerleri (Ort ± SS).



Şekil 2. Olguların analjezik sunumları (Ort ± SS).

İ'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Diğer saatlerde anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Bulantı - kusma skorları değerlendirildiğinde, iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Dijital basınç algometresi ve elektronik von Frey ile değerlendirmede; kontrol, 24. ve 48. saatteki önkol ağrı eşik değerlerinde grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). İnsizyon bölgesi ölçüm değerleri karşılaştırıldığında 24. ve 48. saatlerdeki ağrı eşik değerleri her iki grupta da kontrol değerlerinden düşük bulundu ($p<0.05$). İki grupta da grup içi 24. ve 48. saatler arasındaki ağrı eşik değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Gruplar karşılaştırıldığında Grup I'in 24. ve 48. saatlerdeki ortalama ağrı eşik değerleri, Grup II'nin aynı saatlerdeki değerlerine göre daha düşüktü ve farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Şekil 3, 4).



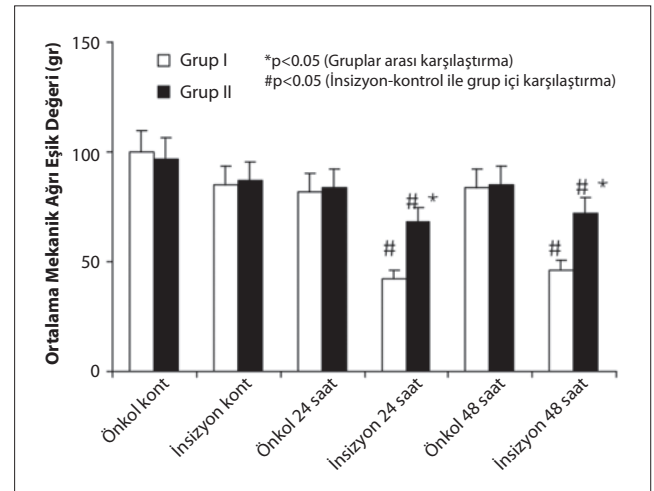
Şekil 3. Olguların basınç ağrı eşik değerleri (Ort ± SS).

Tartışma

Opioidlere karşı tolerans gelişmesini etkileyen en önemli faktörlerden biri opioidin etki süresidir. Opioidlerde kısa etki süresi, daha hızlı tolerans gelişimi ile birliktedir. Bu nedenle remifentanil gibi kısa etkili opioidler, uzun etkili morfin gibi opioidlerle karşılaştırıldığında daha çabuk tolerans gelişmektedir.^[11,12] Etki süresi ve yarılanma ömrü çok kısa olan remifentanilin intraoperatif kullanımında, postoperatif erken dönemde ağrı olmaması için cerrahi tamamlanmadan önce ek analjeziklerin uygulanması önerilmektedir. Buna rağmen bu olgularda ilk analjezik isteğinin daha erken ve postoperatif analjezik ihtiyacının daha fazla olması akut opioid toleransına bağlanmaktadır.^[2]

Akut opioid toleransında kullanılan doz ve süre de önemlidir. Yüksek doz kullanımında toleransın hızlı geliştiği hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir.^[12,13] Yüksek doz opioid kullanımından sonra postoperatif ağrı eşikindeki azalmanın postoperatif birkaç gün boyunca sürdüğü bildirilmiştir.^[13,14]

Sabit hızda verilen remifentanilin maksimum analjezik etkisine 60-90 dk içinde ulaştığı ve daha sonra etkinin gerilemeye başladığı, infüzyondan 3 saat sonra ise analjezik etkinin sadece dörtte birinin kaldığı rapor edilmiştir.^[1] Remifentanilin 0.08 µg/kg/dk dozda 3 saat uygulandığı bir çalışmada, ağrı eşikinde anlamlı azalma olmadığı, sabit hızdaki remifentanil infüzyonu süresince akut opioid toleransı gelişmediği rapor edilmiştir.^[15] Bu çalışmada opioid toleransı gelişmemesi remifentanilin çok düşük doz-



Şekil 4. Olguların mekanik ağrı eşik değerleri (Ort ± SS).

da kullanılmasına bağlanmıştır. Remifentanilin iki farklı dozda (0.05 µg/kg/dk ve 0.4 µg/kg/dk) desfluran ile birlikte kullanıldığı başka bir çalışmada ise, yüksek doz remifentanil grubunda morfin tüketiminin daha fazla olduğu rapor edilmiş ve akut opioid toleransı oluşumunda remifentanil dozunun önemli olduğunu vurgulanmıştır.^[14] Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda magnezyumun etkinliğini daha iyi değerlendirebilmek için remifentanili 0.4 µg/kg/dk dozda kullandık.

İnsanlarda opioid toleransı ve hiperaljezi bir çok çalışmada analjezik etki, opioid ihtiyacı ve kantitatif duysal testlerle değerlendirilmiştir.^[16-18] Postoperatif dönemde yapılan klinik çalışmalarda opioide bağlı hiperaljezinin değerlendirilmesinde, insizyon çevresinde allodini ve hiperaljezinin kantitatif duysal testlerle değerlendirilmesi objektif ölçümler olarak kabul edilmektedir.^[14,17,19,20] Algometre (basınç ağrı eşiği) ve von Frey (mekanik ağrı eşiği) ile ağrı eşiğinin ölçülmesi kantitatif duysal testlerdir. Çalışmamızda hiperaljeziyi ağrı skoru, opioid ihtiyacı, algometre ve von Frey ile periinsizyonel ağrı eşiğini ölçerek değerlendirdik.

Deneysel çalışmalarda NMDA reseptör antagonistlerinin opioidle indüklenen hiperaljezinin önlenmesinde etkin olduğu gösterilmiştir.^[13,21,22] Klinik çalışmalarda remifentanile bağlı gelişen hiperaljezinin düşük doz ketamin ile önlendiği rapor edilmiştir.^[14] NMDA reseptör antagonistleri ağırlı uyaran oluşmadan önce uygulandıklarında santral sensitizasyonu daha etkin olarak önlemektedirler.^[6,7,10] Bu nedenle bu çalışmada magnezyum preemtif olarak uygulandı.

Magnezyumun perioperatif kullanımının, anestezi ihtiyacı, kas gevşetici ihtiyacı, ortalama arter basıncı, derlenme süresi, postoperatif analjezik ihtiyacı ve postoperatif ağrı skorları üzerine etkileri gibi farklı birçok konu değişik çalışmalarla incelenmiştir. Bolus dozunu takiben intraoperatif magnezyum infüzyonunun uygulanmasıyla, postoperatif analjezi ihtiyacının azaldığını gösteren birçok çalışma vardır.^[6-9] Bu çalışmalarda magnezyum 30-50 mg/kg bolus dozu takiben 8-15 mg/kg/saat aralığında infüzyon dozlarında kullanılmıştır. İnfüzyon yoluyla uzun süreli magnezyum kullanımının, hastanın yakın takibi ve uzun süre monitörizasyonunu gerektirdiğinden,

pratik olarak rutinde kullanımının mümkün olmayacağı düşüncesiyle tek doz kullanmayı uygun gördük ve preoperatif 50 mg/kg magnezyum sülfatı en az 10 dakikada infüzyon şeklinde tek doz olarak verdik. Çalışmamızda preemtif olarak uygulanan magnezyum, postoperatif ağrı skorlarını düşürmüş ve opioid ihtiyacını azaltmıştır. Ayrıca magnezyum grubunda derlenme zamanının daha uzun bulunmuştur. Bu durumun magnezyumun sedatif etkisine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Dube ve ark.^[10] magnezyum gruplarında 40 mg/kg bolus 10 mg/kg/saat dozlarında daha düşük ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı gözlemlemiştir. Magnezyumun bu etkilerini kalsiyum kanal blokajına bağlı vazodilasyon ve adrenal bezden katekolamin salınımını inhibe etmesi etkilerine bağlanmıştır. Koinig ve ark.^[8] 50 mg/kg bolus ve 8 mg/kg/saat magnezyum uyguladıkları çalışmalarında, hemodinamik açıdan kontrol grubu ile aralarında fark bulmadıklarını rapor etmişlerdir. Bizde çalışmamızda hemodinamik açıdan gruplar arasında belirgin bir fark bulamadık.

Jinekolojik hastalara 50 mg/kg bolus dozu takiben 15 mg/kg/saat i.v. infüzyonla magnezyum uygulanan bir çalışmada, nöromusküler bloke edici ajan gereksiniminin, postoperatif ağrı skorlarının, analjezik gereksiniminin, bulantı-kusma ve titreme insidansının azaldığı rapor edilmiştir.^[7] Seyhan ve ark.^[23] TİVA uyguladıkları hastalarda magnezyum infüzyonu ile postoperatif ağrının yanında, intraoperatif propofol ihtiyacının da azaldığını bildirmişlerdir. Magnezyumun nöromusküler bloke edici ajan üzerine olan etkisini değerlendirmeyi, bu çalışmada amaçlamadığımız için değerlendirmedik. Fakat magnezyum grubunda volatil anestezi gereksinimini azaldı. Volatil anesteziğin çok düşük konsantrasyonlarının, ağrı üzerine etkilerinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda morfin ile indüklenen analjezide doza bağlı antagonizasyon yaptığı rapor edilmiştir.^[2,3] Bazı çalışmalarda ise subanestezi dozlarında kullanılan inhalasyon anesteziğinin hipo veya hiperaljezik etkilerine rastlanılmadığı bildirilmiştir.^[24] Çalışmada magnezyum grubunda sevofluran kullanımı azaldı. Fakat sevofloranın hiperaljezi üzerine etkisi konusunda yorum yapılamadı. Sevofloranın farklı konsantrasyonlarda uygulandığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde magnezyumun opioide bağlı akut tole-

rans ve hiperaljeziye etkinliğini araştıran klinik bir çalışmaya rastlamadık. McCarthy ve ark.^[25] sıçanlarda yaptığı deneysel bir çalışmada, intratekal magnezyumun morfinin analjezik etkilerine bir sinerjik etki yarattığını göstermişlerdir ve aynı çalışmada magnezyum ile morfin toleransı gelişiminin geciktirildiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda magnezyum uygulanan olgularda postoperatif ağrı skorları ve opioid tüketiminin azalmasının yanı sıra, cerrahi insizyon çevresindeki hiperaljezi anlamlı olarak azalmıştır.

İntra ve postoperatif dönemde kullanılan ajanların kullanımını sınırlayan en önemli faktör istenmeyen etkileridir. Magnezyumun kullanımı güvenlidir. Ancak çok nadir olarak kardiyak arrest ve ölümlerle sonuçlanan toksisiteleri de rapor edilmiştir.^[26] Magnezyum toksisitesi bulguları 2.5 mmol/L'nin (yaklaşık 9 mg/dl) üzerindeki serum konsantrasyonlarında başlar. Erken belirtileri sıcaklık hissi, kas zayıflığı, somnolans hali, konuşma bozukluğudur. İleri evrelerinde kas paralizi ve solunum depresyonu görülür. Paralizi periferik sinir sisteminde nörotransmitter asetilkolin salınımının presinaptik inhibisyonu ile gelişir. Çalışmamızda 3 hastada magnezyum infüzyonunu takiben görülen sıcaklık hissi dışında herhangi bir yan etki gelişmemiştir. Vücut magnezyumunun sadece %0.3 kadarı serumda bulunmaktadır. Serum magnezyum ölçümü hemolizden kolayca etkilendiğinden güvenilirliği düşüktür. Ancak rutin kullanım için serum magnezyum ölçümünün yerini tutabilecek kolay ve ucuz başka ölçüm metodu bulunmadığından hala başvurulan yöntemdir.^[6] Çalışmamızda serum magnezyum değerleri operasyon sonunda toksik sınırın çok altında idi. Fakat kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti. Bu da magnezyum grubunda volatil anestezi ihtiyacının azalması ve derlenme süresinin uzaması gibi bulguları açıklar. Literatürde magnezyum-ağrı-analjezi ilişkisine ışık tutabilecek serum magnezyum düzeylerinden bahseden bir çalışmaya rastlanmadı. Bu çalışmada da serum magnezyum düzeyi ile postoperatif ağrı sensitivitesi ve analjezik ihtiyacının ilişkisini değerlendirilmedi.

Sonuç olarak, bu çalışmada intraoperatif remifentanil kullanımına bağlı olarak gelişen hiperaljeziyi azaltmada magnezyumun etkin olduğu görülmüştür. Fakat opioidlerle indüklenen hiperaljeziyi azaltmak için, magnezyumun hangi dozda uygulanması

ve hedeflenen serum magnezyum düzeyinin ne olması gerektiği ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje no: 09102006).

Kaynaklar

1. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86(6):1307-11.
2. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93(2):409-17.
3. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schüttler J. Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003;99(1):152-9.
4. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, et al. Initial clinical experience with remifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995;81(3):619-23.
5. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77(2):362-79.
6. Özkan T, Talu G, Şentürk E, Güneş D, Ertürk E, Şentürk M ve ark. Postoperatif tek doz magnezyum sulfatın postoperatif morfin tüketimine etkisi: preliminer bir çalışma. *Ağrı* 2001;13(2):59-63.
7. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008;100(3):397-403.
8. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N. Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998;87(1):206-10.
9. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996;84(2):340-7.
10. Dubé L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003;50(7):732-46.
11. Kissin I, Brown PT, Bradley EL Jr. Magnitude of acute tolerance to opioids is not related to their potency. *Anesthesiology* 1991;75(5):813-6.
12. Kissin I, Lee SS, Arthur GR, Bradley EL Jr. Time course characteristics of acute tolerance development to continuously infused alfentanil in rats. *Anesth Analg* 1996;83(3):600-5.
13. Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000;92(2):465-72.
14. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103(1):147-55.
15. Gustorff B, Nahlik G, Hoerauf KH, Kress HG. The absence of acute tolerance during remifentanil infusion in volunteers.

- Anesth Analg 2002;94(5):1223-8.
16. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanil-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003;96(3):726-32.
 17. Romundstad L, Stubhaug A, Niemi G, Rosseland LA, Breivik H. Adding propacetamol to ketorolac increases the tolerance to painful pressure. *Eur J Pain* 2006;10(3):177-83.
 18. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Epidural epinephrine and clonidine: segmental analgesia and effects on different pain modalities. *Anesthesiology* 1997;87(4):785-94.
 19. Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain* 2000;86(1-2):19-24.
 20. Tuncer S, Yalçın N, Reislı R, Yosunkaya A. Remifentanil ile bağımlı gelişen postoperatif hiperaljezinin önlenmesinde lornoksikamın etkisi. *Ağrı* 2009;21(4):161-67.
 21. Célèrier E, Laulin J, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Res* 1999;847(1):18-25.
 22. Laulin JP, Larcher A, Célèrier E, Le Moal M, Simonnet G. Long-lasting increased pain sensitivity in rat following exposure to heroin for the first time. *Eur J Neurosci* 1998;10(2):782-5.
 23. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2006;96(2):247-52.
 24. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, et al. Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 1993;70(6):684-6.
 25. McCarthy RJ, Kroin JS, Tuman KJ, Penn RD, Ivankovich AD. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal co-infusion of magnesium sulfate and morphine in rats. *Anesth Analg* 1998;86(4):830-6.
 26. Vissers RJ, Purssell R. Iatrogenic magnesium overdose: two case reports. *J Emerg Med* 1996;14(2):187-91.