

## POSTOPERATİF ANALJEZİ İÇİN İNTRATEKAL NEOSTİGMİN KULLANIMI

Tarkan Öztürk\* , Gönül Ölmez\*\*, Mehmet Ali Özyılmaz\*\*

### ÖZET

*Çalışmamızda değişik dozlarda neostigminin hemispinal anestezide adjuan olarak uygulanmasının postoperatif analjezi üzerine etkilerini ve yan etkilerini araştırmayı planladık.*

*Etik kurul onayı alındıktan sonra, artroskopik cerrahi geçirecek 48 yetişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Olgular randomize olarak 4 gruba ayrıldılar. Olgular lateral dekübitis pozisyonun da yatırıldı ve hemispinal tekniği uygulandı. Spinal anestezide, Grup I'e 1.4 ml hiperbarik bupivakain+12.5 µg neostigmin, Grup II'ye 1.4 ml hiperbarik bupivakain+25 µg neostigmin, Grup III'e 1.4 ml hiperbarik bupivakain+50 µg neostigmin, Grup IV'e 1.4 ml hiperbarik bupivakain+0.1 ml salin (kontrol grubu) uygulandı. Postoperatif dönemde hastalara analjezi amacı ile tramadol uygulandı. Hastalarda, hemodinamik ve respiratuar değişiklikler, postoperatif analjezi süreleri, postoperatif tramadol tüketimi, ve gelişen komplikasyonlar araştırıldı. Grup içi ve gruplar arasında hemodinamik veriler açısından anlamlı fark bulunmadı. İlk analjezik ihtiyacı GI'de 273±47 dak, GII'de 595±47 dak, GIII'de 869±49 ve GIV'de 190±4 dak bulundu. Postoperatif tramadol tüketimi neostigmin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Postoperatif bulantı-kusma insidansı GI'de %8.3 (1 hasta), GII'de %33.3 (4 hasta), GIII'de %41.6 (5 hasta), GIV'de hiçbir hastada bulantı ve kusma olmadı.*

*Uyguladığımız dozlarda neostigmin'in analjezik etkisi ve yan etkileri doza bağlıdır. İntratekal 12.5 µg neostigmin uygulaması en az yan etki ile yeterli postoperatif analjezi sağlamaktadır.*

*Anahtar kelimeler: Asetil kolin, analjezi, kolinerjik, bulantı.*

### INTRATHECAL NEOSTİGMİNİNE USE FOR POSTOPERATIVE ANALGESIA

#### SUMMARY

*This study aims at evaluating postoperative analgesic efficacy and safety of intrathecal neostigmine doses in patients under hemispinal anesthesia.*

*After Ethics Committee approval, 48 patients scheduled for elective arthroscopic surgery. patients were randomly divided into four groups. Hemispinal block technique was performed at the lateral decubitus position. Group I received 1.4 ml hyperbaric bupivacaine plus 12.5 µg neostigmine, Group II received 1.4 ml hyperbaric bupivacaine plus 25 µg neostigmine, Group III received 1.4 ml hyperbaric bupivacaine plus 50 µg neostigmine, Group IV (control) received 1.4 ml hyperbaric bupivacaine plus 0.1 ml saline. Tramadol was used for analgesia during postoperative period. Hemodynamic and respiratorial changes, time to first rescue analgesics, postoperative tramadol consumption, and adverse effects were assessed.*

*Neostigmine at these doses was found to have no effect on hemodynamic or respiratory parameters. The time first rescue analgesics were 273±47 minutes in GI, 595±47 minutes in GII, 869±49 minutes in GIII, 190±4 minutes in GIV. Postoperative tramadol consumption in neostigmin groups was defined low in meaningful degree when compared to the control group. None of the patients in GIV had postoperative nausea-vomiting. Postoperative nausea-vomiting incidences were 8.3% (1 patient) in GI, 33.3% (4 patients) in GII, 41.6% (5 patients) in GIII.*

*In this study it was concluded that intrathecal neostigmine produce a dose-dependent analgesia and dose-dependent incidence of adverse effects with doses studied. Neostigmine 12.5 µg dosage was enough for providing comfortable postoperative analgesia with low adverse effect.*

*Key words: Acetylcholine, analgesia, cholinergic, nausea.*

\* SSK Çocuk Hastanesi, Bursa.

\*\*Dicle Üniversitesi, Tıp Fak. Anestezi ve Reanimasyon AD.

## GİRİŞ

İntrinsik kolinerjik inhibitör yollar, ağrı persepsiyonunun modülasyonun da önemli rol oynamaktadırlar. Neostigmin gibi asetilkolinesteraz inhibitörlerinin intratekal kullanımı hem klinik modellerde hemde preklinik modellerde analjezi ile sonuçlanmıştır (1-9).

Intratekal neostigmin etkisini spinal olarak salınan asetilkolin'in yıkımını azaltarak ve ağrı varlığın da medulla spinaliste asetilkolin salınımını artırarak sağlar. Bu durum intratekal neostigmin'in ağırlı durumlarda daha efektif olduğunu ve postoperatif analjezi amacı ile kullanılabileceğini ortaya koymuştur (10,11).

Çalışmamız da artroskopik cerrahiye bağlı somatik ağrıyı önlemede hemispinal tekniği ile düşük doz bupivakain ve neostigmin'in klinik kullanım da olan en düşük dozlarını kullanarak oluşan postoperatif analjeziyi ve yan etkilerini araştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, elektif artroskopik diz cerrahisi planlanan ASA I-II sınıflamasına giren 48 yetişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak planlandı. Çalışmaya anamnezin de nörolojik, psikiyatrik problemi olanlar ve uygulamadan kısa bir süre önce herhangi bir analjezik alanlar dahil edilmedi. Hastalara operasyondan önce bilgi verildi ve onayları alındı.

Hastalar randomize olarak onikişer kişilik dört gruba ayrıldılar. Grup I'deki hastalara %0.5'lik 1.4 ml hiperbarik bupivakain+12.5 µg neostigmin, Grup II'deki hastalara %0.5'lik 1.4 ml hiperbarik bupivakain+25 µg neostigmin, Grup III'deki hastalara %0.5'lik 1.4 ml hiperbarik bupivakain+50 µg neostigmin verildi. Grup IV'deki hastalara (kontrol grubu) %0.5'lik 1.4 ml hiperbarik bupivakain+0.1 ml salin verilmesi planlandı.

Hastalara EKG, NIBP ve puls oksimetreden oluşan rutin intraoperatif monitorizasyon uygulandı. Hastalar lateral dekübitis pozisyonunda yatırıldıktan sonra hazırlanan ilaç solüsyonu L3-L4 aralığından intratekal olarak, 1.5 ml total völm, 1ml/10 sn olacak şekilde verildi. İnjesiyon tamamlandıktan sonra hastalar baş 30° yukarıda olacak şekilde 5 dak lateral dekübitis pozisyonunda tutuldu. Bu sürenin sonunda sırtüstü yatırıldılar. Hastaların blok öncesi ve blok sonrası 1. dak ve ameliyat bitimine kadar her 5 dakikada bir kan basınçları, kalp atım hızları ve solunum sayıları ölçüldü ve kaydedildi. Postoperatif ilk 4 saat içinde her 30 dakikada bir, ikinci 4 saat içinde 60 dak da

bir, sonraki 16 saat içinde 4 saat ara ile ortalama kan basıncı, kalp atım hızı ve solunum hızı değerleri kaydedildi.

Hastaların 1. dak, 5.dak, 10 dak. ve maksimum sensorial blok seviyeleri pinpirik testi ile kontrol edildi ve kaydedildi. Hastalar postoperatif derlenme odasına getirildikten sonra vizüel analog skala (VAS) anlatıldı. VAS değerinin 3 ve üstünde olduğu anın ilk ağrı duyduğu an olarak kaydedilmesi ve analjezi için 1mg/kg IV tramadol uygulanması planlandı. Hasta kendisini konforlu ve ağrısız hissedinceye kadar tramadol uygulamasının tekrarlanmasına izin verildi. 24 saatin sonunda total tramadol tüketimi hesaplandı. Hastalarda oluşan yan etkiler kaydedildi. Bulantı ve kusma intravenöz uygulanan 10 mg metokloropiramid ampül ile tedavi edilmeye çalışıldı. Eğer başarılı olunamazsa 4 mg ondansetron ampül IV olarak uygulandı.

Çalışmamızda; intratekal uygulanan sabit doz bupivakain ile neostigmin'in değişik dozlardaki kombinasyonlarının, postoperatif analjezi süresi, total analjezik tüketimi, komplikasyonlar ile hemodinamik ve solunumsal parametreler üzerine olan etkileri karşılaştırıldı.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde; çoklu bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırmalarda nonparametrik-wallis, iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda non-parametrik Mann-Whitney-U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare, veriler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

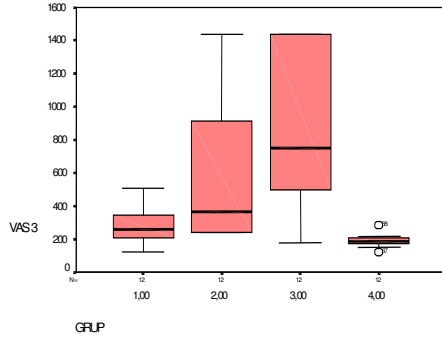
Gruplar arasında demografik veriler ve operasyon süresi bakımından anlamlı derecede istatistiksel fark yoktu.

Grup içinde ve gruplar arasında blok öncesi, peroperatif ve postoperatif ortalama arter basınçları, nabız ve solunum sayısı bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında sensorial blok seviyesi ile maksimum sensorial bloğa ulaşma seviyesi açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların hepsinde yeterli cerrahi anestezi sağlandı.

Postoperatif ilk ağrı duyma zamanı bütün neostigmin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. İlk analjezik ihtiyacı G I'de; 273± 47 dak, G II'de 595±47 dak, G III'de 869±49 dak, G IV'de 190±40 dak bulundu (Şekil 1).

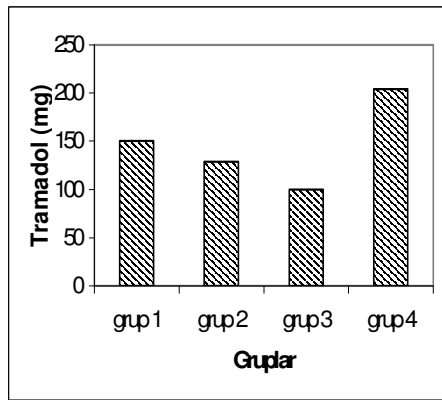




**Şekil 1:** Grupların VAS=3 olma zamanlarının minimum, maksimum ve ortalama, standart sapma değerlerinin boksplot grafiği .

Neostigmin grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında postoperatif ilk ağrı duyma zamanı G I'de G IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.02$ ). G II ve G III'de G IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.0001$ ). Neostigmin grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında G I'e göre G II ile G III'te anlamlı derecede uzamış analjezi sağlandı ( $p<0.0001$ ). G II ile G III karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.02$ ).

Postoperatif 24 saatlik analjezik tüketimi neostigmin gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulundu ( G I  $p=0.02$ , G II  $p<0.01$ , G III  $p=0.004$ ). Neostigmin grupları arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla beraber neostigmin dozu artıkça tramadol tüketiminde azalma saptandı (Şekil 2).



**Şekil 2:** Tüm grupların ortalama tramadol tüketimleri.

G II'de 1, G III'de 3 vakada olmak üzere toplam 4 vakada terleme görüldü. Postoperatif

gelişen bulantı-kusma insidansı G I'de %8.3 (1 hasta), G II'de %33.3 (4 hasta), G III'de %41.6 (5 hasta) idi. Tedaviye dirençli kusmaya rastlanmadı. Kontrol grubunda bulantı-kusma izlenmedi. Grupların hiçbirisinde bradikardi gelişmedi. Belirtilen yan etkiler dışında herhangi bir komplikasyon ve yan etkiye rastlanmadı.

## TARTIŞMA

Günümüzde neostigmin'in intratekal kullanımı ile ilgili elde ettiğimiz güvenli bilgiler, intratekal neostigmin'in analjezi amaçlı klinik kullanımını gittikçe yaygınlaştırmakta ve araştırmalar devam etmektedir.

Klinik olarak intratekal kullanılan ilacın yoğunluğu ilacın farmakolojik etkilerini değiştirir (12). Hastanın pozisyonunda bu konuda etkilidir. Eğer oturur pozisyonda ilaç yapılırsa , hiperbarik solüsyon sakral olarak göllenir ve lomber dermatomlarda düşük analjezi ve düşük bulantı-kusma insidansı görülür. İlaç lateral dekübitis pozisyonunda uygulanırsa, analjezi lomber dermatomlarda da elde edilir, fakat izobarik solüsyonlara göre daha az bulantı-kusma görülür (1,2,11,13,14). Çalışmamızda hemisipinal uygulaması yaparak, lokal anestezi miktarını düşürdük ve buna bağlı komplikasyonları azaltmış olduk, hem de hemisipinal olarak uygulanan küçük dozlardaki neostigmin'in analjezik etkinliğini, sensorial blok üzerine olan etkisini ve yan etkilerini karşılaştırmış olduk.

Daha önce yapılmış araştırmalarda, neostigmin'in klinik olarak intratekal analjezik amaçlı uygun doz aralığı 10-100  $\mu\text{g}$  olarak önerildiği için bizde bu doz aralığında çalışmayı tercih ettik (3,5,6,14). Çalışmamızda intratekal neostigmin'in doza bağımlı uzamış analjezik etkisi olduğunu ve tüketilen analjezik miktarının istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte neostigmin dozu artıkça azaldığını saptadık. Liu ve arkadaşları (14) gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada neostigminin doza bağımlı olarak sensorial ve motor bloğu artırdığı ancak doz artıkça yan etkilerinin de doza bağımlı arttığını rapor etmişlerdir. Lauretti ve arkadaşlarının (3) çalışmasında genel anestezi öncesi postoperatif analjezi sağlama amacı ile intratekal neostigmin 50, 100, 200  $\mu\text{g}$  dozlarında kullanılmış ve postoperatif dönemde doza bağımlı analjezi ve doza bağımlı yan etki elde edilmiştir. Lauretti ve arkadaşlarının (13) yaptığı diğer bir çalışmada 15 mg hiperbarik bupivakain'e eklenen 25, 50, 100  $\mu\text{g}$  dozlarındaki neostigmin'in ortopedik vakalarda VAS skorlarını geriletmediği ve analjezik tüketiminde dozdan bağımsız azalma

yaptığı rapor etmişlerdir. Yine Lauretti ve arkadaşları (5); spinal anestezi uygulanacak olan vajinal histerektomi olgularında bupivakaine 25, 50 veya 75 µg neostigmin eklenmesinin postoperatif dönemde, neostigmin dozundan bağımsız morfin tüketiminde azalma yaptığını ve yine dozdan bağımsız yüksek bulantı-kusma insidansının olduğunu göstermişlerdir. Krukowski ve arkadaşlarının (6) sezaryenlerde yaptıkları çalışmada, neostigmin'in 10, 30, 100 µg'lık dozları intratekal olarak postoperatif amaçlı kullanılmış, anne ile bebek üzerine hiçbir yan etki oluşturmadan, postoperatif morfin tüketiminde dozdan bağımsız olarak anlamlı derecede azalma, bulantı-kusma insidansında ise dozdan bağımsız artış yaptığını göstermişlerdir.

Arthroskopik cerahide intra tekal uygulanan oldukça düşük doz neostigmin'in bile efektif olmasının nedeni neostigmin'in somatik ağrı üzerine visseral ağrıdan daha çok etki ediyor olması olabilir (4). Neostigmin ile ilgili olarak gönüllülerde yapılan çalışmalarda analjezi amaçlı neostigmin dozunun 50 µg'ın üstünde olması gerektiği, düşük dozlarda analjezi elde edilemediği gösterilmiştir. Cerrahi işlemlerde ise oluşan ağrı sonucu medulla spinalis te salınan asetilkolin salınımı artar ve daha düşük neostigmin dozları ile analjezi elde edilir. Bizim çalışmamızda da 12.5 µg gibi bilinen en düşük neostigmin dozu ile kontrol grubuna göre anlamlı farklılık oluşturan analjezi süresi ve analjezik tüketiminde azalma tespit ettik. Bu dozda neostigmin uygulamasının yan etki olarak kontrol grubu ile arasında anlamlı fark yoktu.

Neostigmin'in en sık görülen ve hasta konforunu en çok bozan yan etkisi bulantı ve kusmadır. Oluşan bulantı ve kusmanın geç tipde olduğu ve tedaviye dirençli olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda neostigmin gruplarında bulantı-kusma insidansı kontrol grubuna göre yüksekti ve doza bağımlı patern göstermekteydi.

Krukowski ve arkadaşlarının (6) çalışmasında da, bulantı-kusma insidansının doza bağlı patern gösterdiği saptanmıştır. Yaptıkları çalışmada 10 µg neostigmin uygulamasında bulantı-kusma insidansı %16.5 iken, bizim çalışmamızda 12.5 µg'lık grupta bu oranı %8.3 olarak saptadık. Lauretti ve arkadaşları ise (5) 25 µg neostigmin uygulaması ile bulantı-kusma insidansını %54, 50 µg'lık grupta ise %64 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki bulantı-kusma oranının düşüklüğünün kullanılan spinal teknik ve düşük doz bupivakain'e bağlı olduğuna inanmaktayız. Çünkü lokal anesteziğin kendisinde oluşturacağı hipotansiyon nedeni ile bulantı-kusmaya neden olabilmektedir.

Hastalarımızın hiçbirisinde bradikardi

görülmüdü. Lauretti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (4) intratekal 200 µg neostigmin uygulanan 6 hastanın ikisinde atropine cevap vermeyen bradikardi saptanmıştır. Ancak 4-5 saat sonra ciddi bir komplikasyon gelişmeden düzeldiği görülmüştür. Araştırmacılar, neostigmine bağlı bradikardinin doza bağlı patern gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda neostigmin dozlarının hiçbirisi solunumsal ve hemodinamik parametreler üzerine etki etmemiştir. Neostigminin tek başına tansiyon düşürücü etkisi yoktur. Aksine yüksek dozlarda tansiyonu yükseltici etkisi vardır (11). Uyguladığımız hemispinal teknik ve düşük doz lokal anesteziyle spinal anesteziye bağlı olabilecek hipotansiyonu minimize ettik. Krukowski ve arkadaşları (6), neostigmin'in 10, 30, 100 µg'lık dozlarda intratekal kullanılmasının lokal anesteziğin indüklediği hipotansiyonu önlemeye yetmediğini göstermişlerdir. Bununla birlikte yüksek dozlarda intratekal neostigmin uygulamasının (100 µg'ın üstü), spinal korda daha hızlı bir şekilde asetilkolin salınımı sağlayarak lokal anesteziğin oluşturduğu hipotansiyonu önlediği gösterilmiştir (11).

Sonuç olarak; artroskopik cerahide, düşük doz bupivakaine eklenen 12.5 µg'lık neostigmin'in etkili analjezi yanında yan etki insidansının oldukça düşük oluşuyla postoperatif analjezi amaçlı yeni ve kullanışlı bir adjuvan olduğu görüşüne varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Gurun MS, Leinbach R, Moore L, Lee CS, Owen MD, Eisenach JC. Studies on the Safety of Glucose and Paraben-Containing Neostigmine for Intrathecal Administration. *Anesth Analg* 1997; 85:317-323.
2. Yaksh TL, Grafe MR, Malkmus S, Rathbun ML, Eisenach JC. Studies on the safety of chronically administered intrathecal neostigmine methylsulfate in rats and dogs. *Anesthesiology* 1995; 82: 412-427.
3. Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klampf JG. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Anesth Analg* 1996; 82:1182-1187.
4. Lauretti GR, Lima IC. The effects of intrathecal neostigmine on somatic visceral pain: improvement by association with a peripheral anticholinergic. *Anesth Analg* 1996;82:617-620.
5. Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC; Pfeifer BL. A multi-center study of intrathecal neostigmine

for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology*. 1998 ;89:913-918.

6. Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. *Anesth Analg* 1997;84:1269-1275.

7. Nelson KE, D'Angelo R, Foss ML, Meister GC, Hood DD, Eisenach JC. Intrathecal neostigmine and sufentanil for early labor analgesia. *Anesthesiology* 1999; 91:1293-1298.

8. Hwang JH, Hwang KS, Leem JK, Park PH, Han SM, Lee DM. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 1999;90:492-499.

9. Buerkle H, Boschini M, Marcus MA, Brodner G, Wusten R, Van Aken H. Central and peripheral analgesia mediated by the acetylcholinesterase-inhibitor neostigmine in the rat inflamed knee joint model. *Anesth Analg* 1998;86:1027-1032.

10. Eisenach JC, Hood DD, Curry R. Phase I human safety assessment of intrathecal neostigmine containing methyl- and propylparabens. *Anesth Analg* 1997; 85: 842-846.

11. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1995, 82:331-343.

12. Shafer SL, Eisenach JC, Hood DD, Tong C. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and pharmacodynamics of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology* 1998;89:1074-1088.

13. Lauretti GR, Mattos AL, Reis MP, Prado WA. Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *J Clin Anesth* 1997;9:473-477.

14. Liu SS, Hodgson PS, Moore JM, Trautman WJ, Burkhead DL. Dose-response effects of spinal neostigmine added to bupivacaine spinal anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1999;90:710-717.

