

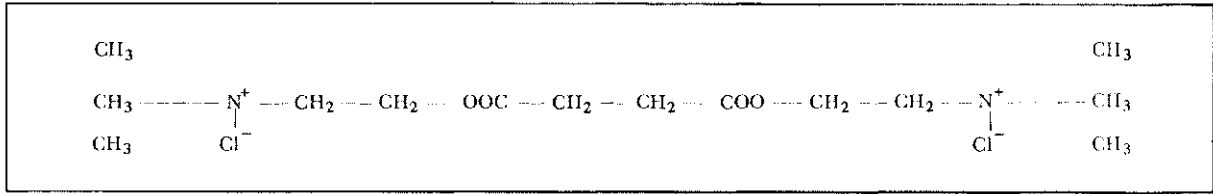
Suxamethonium'a Bağlı Adale Ağrılarının Etiyolojisi

Orhan İİEHRET*

Suxamethonium, insanda asetilkolin gibi etki ederek depolarizan tipte sinir-kas bloku yapan sentetik bir quarterner amonyum bileşimidir. Kimyasal yapısı succinylcholine chloride'dir ve asetilkoline benzer yapıda olduğundan diaeetylcholine adı ile de anılır (Şekil-1).

ayaklarda gözlenirler (14). İkinci enjeksiyonlarda fasikülasyon oluşması nadirdir. Bu durum ameliyat sonrası adale ağrılarının oluşmasında önemli bir rol oynar. Ağrının kesin etiyolojisi bilinmemektedir.

Ekseri suxamethonium verildikten sonra gözlenen adale fasikülasyonlarıyla ilgili olabileceği ileri SU-



Şekil-1. Suxamethonium'un açık formülü

Suxamethonium; endotrakeal entübasyon, endoskopi, ortopedik manipülasyonlar ve elektrokonvülsif şok tedavisi gibi kısa süreli girişimler için kullanılması tercih edilen bir ilaçtır. İnsanda ortalama tek doz 60-80 mg veya 1-2 mg/kg'dır. % 0.1-0.2 (mililitrede 1-2 mg) suxamethonium ihtiva eden solüsyonlar, kontinü veya intermittant drip şeklinde de kullanılabilir.

Suxamethonium normal olarak intravenöz yolla uygulanır ama doz yeterli olduğu takdirde, intramüskülci hatta cilt altı yolu ile de verilebilir (1). İntravenöz yolla verildiğinde herhangi bir kas grubuna vardığını kısa fakat gözle görülür seyirmeler ya da fasikülasyonlar şeklinde belli eder. Fasikülasyonların başlama anı:

- Kan akımına,
- İlacın konsantrasyonuna ve
- Enjekte ediliş hızına

bağlıdır. Bu fasikülasyonlar muhtemelen depolarizasyon hadisesi sırasında ilacın intrafuzal kas liflerini kassarak kas içiği afferentlerinde deşarj frekansını artmasına bağlı bir refleks nedeni ile oluşurlar.

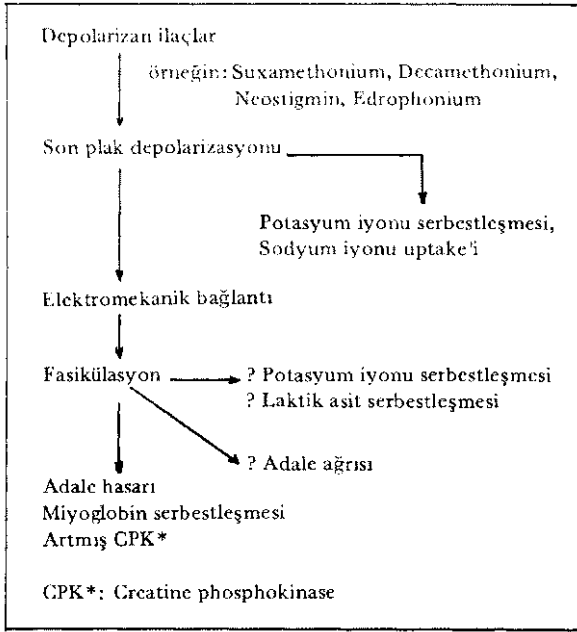
İlkin kaş ve göz kapağı adalelerinde, sonraları omuz başlan ve karın kaslarında, en sonra da el ve

rülmüştür. 1959'da Mayrhofer postoperatif adale ağrısının oluş şekli hakkında dört ihtimal ileri sürdü (10):

- a) Adale fasikülasyonlarının oluşturduğu mikro lezyonlar nedeniyle adalenin mekanik olarak yaralanması,
- b) Fasikülasyonlar sırasında laktik asit açığa çıkması — apne dolayısıyla oluşan hipoksinin laktik asit serbestleşmesini kolaylaştırması — fasikülasyonların önemini artırmaktadır.
- c) Succinyl bis-choline ve özellikle succinylmonocholine'in yıkım ürünleri,
- d) Adale liflerinden potasyum iyonu açığa çıkmasının artması.

Suxamethonium'un oluşturduğu adale ağrılarının hakkında ileri sürülen diğer teoriler de şu şekildedir (18):

- a) İndirekt etki:
 1. Potasyum liberasyonu yoluyla
 2. Diğer metabolitler yoluyla (laktik asit)
- b) Direkt etki:



Şekil-2. Nöro-müsküler aktiviteyi açıklayan şekil

1. Ekstrafüzal motor sistemin stimülasyonu
 - Bu stimülasyonun presinaptik bölgede başlaması
 - Postsinaptik bölgede başlaması

c) Tiroid glandı fonksiyonundaki anormallikler.

Suxamethonium'a bağlı fasikülasyonlar ve daha sonradan ağrının ortaya çıkması arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi için adaledaki fasikülasyon olayının daha detaylı olarak düşünülmesi gerekir (Şekil-2).

Fasikülasyonlar Granit, Skoglant ve Thesleff tarafından tanımlanan adale içciklerinin, suxamethonium'un stimulan tesirine karşı refleksi bir cevabıdır ve nöro-müsküler blokun başlaması ile sonlanırlar (19).

1970'de Gissen ve Lastuk (6), bilinci açık gönüllülerde bir diğer depolarizan ajan olan Decamethonium ile yaptıkları çalışmalarda, enjeksiyondan sonra çene ve baldır adalelerinde 12 ila 24 saat süreyle devam eden karakteristik bir gerginlik olduğuna dikkati çektiler.

1975'te Baraka, atipik plazma kolinesterazı olan hastalarda suxamethonium'a bağlı fasikülasyonların görülmediğini bildirdi (2).

Yine massif hiperkalemisi olan travmatize hastalardan bazılarında fasikülasyon gözlenmemesi (7) ve nörolojik hastalıklarda fasikülasyonlarla birlikte ağrı olmaması ilgi çekicidir (1).

Bir diğer depolarizan ajan olan Decamethonium - un meydana getirdiği fasikülasyonlar, suxamethonium

fasikülasyonları ile karşılaştırılır ise, daha zayıf ve seyrek olduğu görülür. Diğer yandan Edrophonium ve Neostigmin'in meydana getirdiği fasikülasyonlar suxamethonium fasikülasyonlarına göre daha şiddetli olabilirler ve bu ilaçlarla nadiren ağrıya rastlanılmaktadır.

Suxamethonium, neostigmin ve edrophonium'un fasikülasyon periyodu sırasında koordine olmayan müsküler aktiviteye neden olarak adale hasarı yapabildikleri bilinmektedir (4). Volonter adale aktivitesi esnasında beliren aksiyon potansiyeli bir motor ünitedeki yaklaşık olarak 1000 tane adale lifinin senkron depolarizasyonuna ve kontraksiyonuna sebep olur. Buna karşın suxamethonium, neostigmin ve edrophonium'a bağlı depolarizasyon esnasında oluşan durum bundan tamamen farklıdır. Suxamethonium enjeksiyonunu takiben depolarizasyon için gerekli eşik konsantrasyonu çeşitli adale liflerinde farklı zamanlarda oluşmaktadır. Hadise muhtemelen şu şekilde olmaktadır: Bir adale lifine komşu lif halen rölakse iken bir lifte kontraksiyon henüz başlamıştır. İlk lif rölakse olurken diğer adale lifleri kontrakte olmaktadır.

Asenkronize depolarizasyon ve kontraksiyon sırasında adale hücreleri bir diğer adale hücrelerinde injüriye neden olacaklarından bu teoriye uygun olarak suxamethonium verilmesini takiben oluşan adale ağrılarının açıklanması kolaydır.

Suxamethonium verilmesini takiben, adale hücrelerinin duvarlarında oluşan mekanik hasar nedeniyle potasyum iyonu salıverildiği ve bu nedenle de hiperkalemi olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (9).

1965 te Dottori ve arkadaşları bir molekül asetilkolinin yaptığı depolarizasyon sırasında 5 ila 10 tane potasyum iyonu serbestleşiyorsa, bir molekül suxamethonium'un yaptığı depolarizasyon esnasında 1500 adet potasyum iyonu serbestleştiğini iddia ettiler (5). Plazma potasyum konsantrasyonunda küçük fakat anlamlı bir artış olmakta (0.25-0.8 mEq/litre ortalama olarak 0.5 mEq/litre) kardiyovasküler kollaps, asistolü, bradikardi gibi arzu edilmeyen durumlarla karşılaşmaktadır (13).

1978'de Collier suxamethonium verilmesini takiben ilk beş dakika içerisinde plazma kalsiyumunda 0.2 mg/100 mililitrelik bir düşüş olduğunu, plazma sodyumunda da 1. dakikadabirdüşüş görüldüğünü, fakat buna bütün hastalarda rastlanmadığını belirtti (4). Ağrılarının şiddetiyle kalsiyum seviyesindeki düşüş arasında da bir ilişki kuramadı.

1966 ve 1967 de Tammisto ve Airaksinen suxamethonium'un intermittant verilmesinden sonra kreatin fosfokinaz aktivitesinin arttığını, en yüksek kreatin fosfokinaz aktivitesi olan hastalarda aynı zamanda anesteziyen sonra miyogloblinüri görüldüğünü, depolarizasyon esnasındaki fasikülasyonların ve fibrilasyon-

ların adalede incinmeye ya da injüriye neden olabileceklerini ileri sürdüler (16, 17). Post-operatif periyotta plazma kreatin fosfokinaz seviyesinin yükselmesi, kanda ve idrarda miyogloblin mevcudiyeti adale hasarı bulguları olarak kabul edilmektedir.

Bu nedenle suxamethonium kullanılmasını takiben post-operatif periyotta görülen adale ağrılarında adale hasarı sorumlu tutulmuş, fakat adalede mikroskopik değişiklik olduğu gösterilememiştir. Aynı zamanda ağrı sıklığı ile kreatin fosfokinaz seviyeleri arasında önemli bir ilişki yoktu (16). İlâveten kreatin fosfokinaz seviyelerinin bir hayli artmasına ve miyogloblinemiya rağmen çocuklar nadiren adale ağrısından şikayet ederler (3).

Fasikülasyonlar adale hasan meydana getirebilmelerine rağmen, suxamethonium ağrılarının bu hasara bağlı olmadığı kabul edilmektedir. Fasikülasyonlar adalede oluşan diğer değişikliklerin bir belirtisi olabilir.

Elektromiyografik çalışmalarda (11) suxamethonium'dan sonra görülen fasikülasyonlarla diğer ilaçlardan sonra görülen fasikülasyonlar arasındaki en büyük farkın, bazı motor ünitelerde tetani gelişmesiyle, adale aksiyon potansiyellerinin ateşleme hızının daha büyük olduğu demonstre edildi.

Hayvanlarda yapılan çalışmalardan: insanlarda kullanılan dozlara yakın dozlarda intravenöz suxamethonium verilmesini takiben adale içiği fonksiyonunda irreversibl değişiklikler olduğu anlaşılmıştır (11). Bu değişikliklerin içelk strüktürünün bazı kısımlarındaki mekanik hasar nedeniyle olabileceği zannedilmektedir. İğ şeklindeki intrafüzal adale liflerinde uzun süreli bir kontraksi; on veya merkezde ya da nükleer kesede veyahut içelk bölgesinde bulunan esas afferent uçlarda güçlü bir eksitasyon yapan suxamethonium nedeniyle hasar oluşması muhtemeldir. Hayvanlarda suxamethonium enjeksiyonundan sonra, bu nükleer kese bölgesinde devamlı bir gerilim olduğundan bahsedilmektedir.

Bilinen birkaç durumla açıklanabildiği gibi, adale içiği hasar oluşmasına müsait bir bölgedir. Birinci olarak; ense ve alt torasik bölge gibi adale ağrısının en sık rastlandığı yerlerdeki adalelerde adalenin her bir "gramına düşen içcik dansitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. İnsanda küçük laringeal adalelerde birçok içcik vardır ve bu özellik boğazdaki hassasiyetin nedenini açıklayabilir. İkinci olarak; içcikler iskelet adalesindeki hareketlerin kontrolünde ve düzenlenmesinde önemli rol oynarlar, zira içcik hasarı ya da içciklerin fonksiyon dışı kaldığı durumlarda, adalenin hassas kontrol mekanizması kaybolmaktadır. Hasta post-operatif olarak hemen fiziksel aktiviteye başlarsa, adalelerden biri aşırı derecede gerilmiş olabileceğinden birkaç saat sonra adalede bilinen katılık ve ağrı ortaya çıkacaktır. Bu durum suxamethonium ağrıları ile, egzersize uygun içcikleri bulunmayan kişilerdeki

egzersiz sonrası ağrılar arasında büyük bir benzerlik bulunduğunu göstermektedir (15). Üçüncü olarak; suxamethonium'dan önce verilen küçük dozlardaki non-depolarizan müskülo-rolaksanların ağrı sıklığında olduğu gibi, fasikülasyonları, hiperkalemiyi, kreatin fosfokinaz ve miyogloblin serbestleşmesini azaltma kabiliyeti içcikteki intrafüzal adale liflerinin aynı dozlardaki non-depolarizan ajanlarla bloke edilebilmesi yukarıdaki teoriyi desteklemektedir.

Diğer yandan, fasikülasyon esnasında potasyum iyonları serbestleşmesi de olmaktadır (5, 9, 13). Hücre membranının bir yanından diğer tarafına oluşan bu iyon değişimi de içcik hasarı olup olmayacağını tayin eden en önemli faktörlerden biri olabilir. Yine hücre membranlarındaki iyonik permeabilitenin düzenlenmesinde kalsiyum ve magnezyum iyonlarının önemli rolleri vardır (8-12). Bu iyonlar depolarizasyona karşı adale hücresi membranım stabil hale getirirler. Bu iyonlardaki düşüş de hastanın atipik cevabından sorumlu bir faktör olabilir.

Travmatize hastalarda yapılan çalışmalar: kalsiyumun hücre membranı üzerindeki bağlandığı bölgelerden ayrıldığını, böylece hücrenin geçirgenliği artarak potasyum iyonlarının dışarı çıktığını ve hücre içerisinde potasyumdan boşalan yerin, tamamen sodyum iyonları ile doldurulduğunu düşündürmektedir (11). Kalsiyum serbestleşmesinden artmanın fasikülasyonların şiddetini ve hızını ayrıca intrafüzal lif kontraksiyonlarını artırdığı da düşünülebilir, böylece içcik hasarı ve ağrı oluşma ihtimali de artacaktır.

Yine şu anda, kimyasal mediyatör teorisini destekleyen spesifik bir bulgu yoktur.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, suxamethonium kullanımını takiben ortaya çıkabilen adale ağrılarının oluş mekanizması kesin olarak izah edilememiştir. Bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akyon d: Sınır-kas bloke edici ilaçlar. Akyon G (t c'in) Anestezi Uygulaması, Wylie WD, IIC Churchill-Davidson (eds.) Ankara, II.C. Yayınlan. No: A, 37, 2. cilt, s. 1054,1981.
2. Baraka A: Absence of suxamethonium fasciculations in patients with atypical plasma cholinesterase. Brit.J. Anaesth. 47:419, 1975.
3. Bush till, V Roth: Muscle pains after suxamethonium chloride in children. Brit.J. Anaesth. 33:151, 1961.
4. Collier BC: Suxamethonium pains and early electrolyte changes. Anaesthesia 33:454, 1978.
5. Dottori O and H Ygge: Muscle pains after suxamethonium. Acta Anaesth.Scandinav. 90:247, 1965.
6. Gissen JA. WL Lastuk: Suceinyliedlioline and clecamichonium. Anesthesiology 6:6 11, 1970.

7. Jhon DA, RE Tobcy, LD Holmer, CL Rice: Onset of succinyleholine induced hyperkalemia following denervation. *Anesthesiology* 45:294, 1976.
8. Kazancıgil A: Membran potansiyelleri. Bilge M (çeviri), *Fizyoloji*. Guyton CA (ed.) Ankara, Güven Kitabevi Yayınları, 1. cilt, s. 189, 1977.
9. List WF: Serum potassium changes during induction of anaesthesia. *Brit.J.Anaesth.* 39:480, 1967.
10. Mayrhofer O: Die Wirksamkeit von L-tubocurarine zur Verhütung der muskelschmerzen nach succinyleholine. *Der. Anaesthesist.* 8:313, 1959.
11. Meadows JC: Muscle pain following suxamethonium. *Brit.J.Anaesth.* 45:418, 1971.
12. Nu rai ,JF, TC Gray: Neuromuscular transmission and block. Gray TC (ed.) In: *General Anaesthesia*. 3rd ed., Butterworths, London, 1. Volume, p. 578, 1971.
13. Smith G, AR Aitkenhead: Neuromuscular blockade. Norman J (ed.) In: *Textbook of Anaesthesia*, 1st ed., Churchill Livingstone, Edinburg, London and New York, p. 172, 1985.
14. Snow JC: Muscle relaxants. Snow JC (ed.) In: *Manual of Anesthesia*. 1st ed., Little-Brown and Company, Boston, p. 123, 1977.
15. Syed III: Muscle stiffness and vitamin C. *British Medical Journal* ii. 304, 1966.
16. Tammisto T, and M Airaksinen: Increase of creatine kinase activity in serum as sign of muscular injury caused by intermittently administered suxamethonium during halothane anaesthesia. *Brit.J.Anaesth.* 38:510, 1966.
17. Tammisto T, P Lcikhoncn, and M Airaksinen: The inhibitory effect of d-Tubocurarine on increase of serum creatine kinase activity produced by intermittent suxamethonium administration during halothane anaesthesia. *Acta Anaesth.Scandinav.* i 1:333, 1967.
18. Csubiaga JE, JA Wikinski, LE Csubiaga, and F Molina: Intravenous lidocaine in the prevention of postoperative muscle pain caused by succinyleholine administration. *Anesth.Analg.* 46:225, 1967.
19. White DC: Observation on the prevention of muscle pains after suxamethonium. *Brit.J.Anaesth.* 34:332, 1962.