

# ESMOLOL VE LİDOKAİNİN PROPOFOL ENJEKSİYON AĞRISI ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hale Borazan, Tuba Berra Erdem, Ruhiye Reisli, Şeref Otelcioğlu

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Propofol enjeksiyon ağrısı ile sıkça karşılaşmaktadır. Propofol enjeksiyon ağrısını önlemek için en sık kullanılan ve en etkili ajan lidokaindir. Bu çalışmada propofol enjeksiyonu öncesinde verilen esmololün ağrı insidansını azaltmada lidokain kadar etkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** Genel anestezi altında elektif cerrahi geçirecek olan 93 hasta rastgele üç gruba ayrılıp, propofol enjeksiyonundan önce ilk gruba 20 mg esmolol, ikinci gruba 20 mg lidokain ve son gruba 2 ml salin intravenöz olarak verildi. Daha sonra oda ısısındaki propofolden 2 mg/kg olacak şekilde her 4 saniyede 2 ml verildi. Ağrı sözlü olarak dört puanlı skala ile, ağrı yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3), olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Demografik verilerde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Kontrol grubunda ağrı insidansı (% 77,42) esmolol grubu (% 32,26) ve lidokain grubundan (% 38,71) daha yüksekti ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Esmolol ve lidokain gruplarındaki ağrı insidansı benzerdi ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). **Sonuç:** Propofol enjeksiyonu öncesinde yapılan esmololün enjeksiyon ağrısını lidokain kadar azalttığı sonucuna vardık. Ağrı üzerindeki bu olumlu etkisi nedeniyle, uygun hastalarda propofol enjeksiyonundan önce esmolol kullanımının faydalı olacağını düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Propofol, esmolol, lidokain, ağrı.

Selçuk Tıp Der 2006; 22: 167-172

## SUMMARY

### The comparison of the effects of esmolol and lidocaine on propofol injection pain

**Aim:** Pain is often experienced when propofol is injected. Lidocaine is often used and most effective agent in preventing the propofol pain injection. In this study we aimed to assess if esmolol given before propofol is as effective as lidocaine in reducing the incidence of the pain. **Material and method:** Ninety three patients scheduled for elective surgery under general anesthesia were randomly allocated to three groups to receive either esmolol 20 mg, 0< or lidocaine 20 mg or saline 2 ml intravenously before propofol was injected. Then 2 mg/kg propofol at room temperature was injected as 2 ml every 4 seconds. Pain was assessed verbally and scored as none (0), mild (1), moderate (2), severe (3). **Results:** There was no statistically difference in demographic datas between three groups. In the control group, the incidence of pain (% 77,42) was higher than in the esmolol

Haberleşme Adresi : Dr. Hale BORAZAN

S.Ü.Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., Konya

e-posta: hborazan@hotmail.com

Geliş Tarihi: 30.05.2006

Yayına Kabul Tarihi: 02.08.2006

group (% 32,26) and lidocaine group (% 38,71), and the results were statistically significant ( $p < 0,05$ ). The incidence of pain in the esmolol and lidocaine groups were similar and there was no statistically difference between these two groups ( $p > 0,05$ ). **Conclusion:** Pretreatment with esmolol was equally as effective as lidocaine in reducing the propofol injection pain. Because of this effect, we thought that esmolol can be used for preventing propofol injection pain in appropriate patients.

**Key words:** Propofol, esmolol, lidocaine, pain.

Propofol iki isopropil grubunun eklendiği bir fenol halkasından oluşan, yağda yüksek oranda çözünen, kısa etkili bir ajandır (1). İndüksiyon ve idamede kullanılan propofol ideale yakın bir anestezi ajandır (2). İntravenöz yolla verilen propofolün en önemli dezavantajı enjeksiyon sırasında ağrı yapmasıdır (3). Özellikle elin dorsalindeki venlerden yapıldığında enjeksiyon ağrısının % 30-90 arasında olduğu bildirilmiştir (4). Propofolün enjeksiyon ağrısını azaltmak için lidokain, opioidler, tiyopental, ondansetron, metoklopramid, ketamin gibi birçok ajan uygulanmaktadır (5, 6). Bunlardan en sık kullanılan 0,5 mg/kg intravenöz lidokain olup, etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7).

Esmolol hidroklorür (Brevibloc®, Baxter Healthcare Corporation Mayne Pharma (PR) Inc. Aquadilla Puerto Rico /USA), (metil 3-4-[2-hidroksi-3-(izopropilaminopropoksi-fenil) propiyonat hidroklorid) etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan, vasküler komponentte hepatik ve renal fonksiyonlardan bağımsız olarak inaktive edilen  $\beta_1$  selektif adrenerjik reseptör blokeridir (8). Esmolol (-) kronotrop ve inotrop etkileri ile kardiyak debiyi (KD) azaltmaktadır. Fakat KD'deki bu azalma doza bağımlı olup, 100-200 mg intravenöz bolus dozlarında ortaya çıkmaktadır (9). Ortalama 17 mg/dk infüzyon dozunda KD'de % 14 azalma görülmüştür (10). 0,5 mg/kg/dk infüzyon dozunda ise KD % 33 oranında azalmaktadır (11). Uygun yükleme dozuyla birlikte, 0,05-0,3 mg/kg/dk dozunda verilen esmololün kan düzeyleri 5 dakika içinde kararlı duruma ulaşmakta ve bu doz aralığında uygulandığında, dozla orantılı hemodinamik etkiler ortaya çıkmaktadır. İnfüzyona devam edildiği sürece  $\beta$  blokaj etkileri görülür ve infüzyonun sonlandırılmasının ardından 10-20

dakika içinde  $\beta$  blokaj etkileri ortadan kalkmaktadır (10). Anestezide trakeal entübasyona stres yanıtı önlemede, intra ve postoperatif hipertansiyon kontrolünde ve taşiaritmi tedavisinde kullanılmaktadır (12). Literatürde,  $\beta_1$  selektif adrenerjik reseptör blokerlerin anestezi gereksinimini azalttığı, hipnozu artırdığı gösterilmiştir (13).

Bu çalışmada hızlı ve kısa etkili bir  $\beta_1$  selektif adrenerjik reseptör blokeri olan esmololün propofol enjeksiyon ağrısı üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Fakülte etik kurul onayı ve hastaların yazılı onayını takiben elektif cerrahi geçirecek ASA II grubu 18-55 yaş arası 93 hasta çalışmaya dahil edildi. ASA III-IV grubu hastalar, kardiyak problemi olanlar, antidisritmik tedavi alanlar, propofol allerjisi olduğu bilinenler, gebeler, emziren kadınlar, anti epileptik tedavi alanlar, lipit metabolizma bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Cerrahiden bir saat önce tüm hastalar intravenöz 0,5 mg atropin ile premedike edildi. Operasyon odasında hastalar EKG, noninvasif kan basıncı ve pulsoksimetri ile monitorize edilerek 20 G kanül ile el sırtından damar yolu açıldı. Rastgele seçilen hastalar üç gruba ayrıldı. Birinci gruba (E) 20 mg 2 ml IV Esmolol, ikinci gruba (L) 20 mg 2 ml % 1 IV Lidokain, üçüncü gruba (K) 2 ml salin verildi. Hastalara enjeksiyon sırasında herhangi bir rahatsızlık veya ağrı duyarlırsa belirtmeleri söylendi. İlaçlar verildikten 45 sn sonra 2mg/kg oda ısısındaki propofol çalışma dışından bir anestezi uzmanı tarafından her 4 saniyede 20 mg enjekte edildi. Ağrı, sözlü olarak hastanın bilinci gidene kadar sorgulandı. Ağrı dört puanlı skala ile değerlendirildi. 0 → ağrı yok, 1

→ hafif şiddette ağrı (herhangi bir davranışta bulunmadan soruya cevaben ağrı olması), 2 → orta şiddette ağrı (davranışsal bulguların eklendiği, soru sorulduğunda ya da sorulmadan ağrı olduğunun belirtilmesi), 3 → çok şiddetli ağrı (yüksek sesle bağıрма ya da gözlerden yaş gelmesi, yüzde ağrı ifadesinin olması gibi eşlik eden davranışsal bulguların varlığı) (14).

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler toplamın yüzdesi, sayısal değişkenler ise ortalama değer  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin istatistiksel karşılaştırmasında  $\chi^2$  (ki-kare) testi, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise veriler düzenli dağıldığı için tek yönlü varyans analizi ("one-way ANOVA") kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Demografik verilerde, üç grup arasında yaş, cinsiyet, ağırlık ve ASA grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1).

Propofol enjeksiyon ağrı insidansı her üç grup karşılaştırıldığında, esmolol grubunda % 32,26 ve lidokain grubunda % 38,71 bu-

lundu. Kontrol grubunda bu oran % 77,42 olarak bulundu. Hasta sayısına göre değerlendirildiğinde hafif ağrı hem esmolol hem de lidokain grubunda 8 hastada, orta düzey ağrı esmolol grubunda 1, lidokain grubunda 3 hastada, şiddetli ağrı ise her iki grupta da 1 hastada gözlemlendi. Buna göre esmolol ve lidokain grubunda toplam ağrı daha azdı ve sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Propofol deriyi, mukoz membranları ve venöz intımayı irite eden, fenol grubu ideale yakın bir intravenöz (IV) anestezi ajanıdır (15). Bu çalışmada propofol enjeksiyonu öncesi yapılan 20 mg IV esmololün 20 mg lidokain ile eşdeğer şekilde ağrı insidansını azalttığı gösterilmiştir. Erişkinlerde propofol enjeksiyonunda ağrı insidansı % 28-90 arasındadır (16). Çalışmamızda kontrol grubunda propofol enjeksiyonu öncesinde verilen 2 ml salin ile ağrı insidansı % 77,42 oranında olmuştur.

Propofol enjeksiyonu sırasında meydana gelen ağrının mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte etkileyen birçok faktörün varlığı bilinmektedir. Bunlar; enjeksiyonun el dorsalindeki venlerden yapılması, propofolün ısısı, ilacın verilmiş hızı, aköz faz propofol

Tablo 1: Olguların demografik verileri

	GRUP E (n=31)	GRUP L (n=31)	GRUP K (n=31)
Yaş (yıl)	33,5 $\pm$ 11,6	32,8 $\pm$ 11,8	33,2 $\pm$ 12,4
Cinsiyet(E/K)	15 / 16	16 / 15	15 / 16
Ağırlık (kg)	57,2 $\pm$ 12,4	56,8 $\pm$ 14,8	55,4 $\pm$ 11,2
ASA (I/II)	16 / 15	15 / 16	15 / 16

Veriler hasta sayısı (n) ve ortalamaya ( $\pm$  SD) göre belirtilmiştir.

Tablo 2: Propofol enjeksiyonu sırasındaki ağrı insidansı

Grup	Ağrı Yok(0) n(%)	Toplam Ağrı n(%)	Hafif (1)	Orta (2)	Şiddetli (3)
Esmolol	21* (67,74)	10*(32,26)	8 *	1*	1*
Lidokain	19*(61,29)	12*(38,71)	8 *	3*	1*
Kontrol	7 (22,58)	24 (77,42)	4	11	9

\*  $p < 0,001$  kontrol grubuna göre değişim, veriler adet ve toplamın yüzdesi olarak belirtilmiştir.

konsantrasyonu, kanın tamponlama etkisi, opioid ve lokal anestezi gibi ajanlarla birlikte verilmesidir (17). Yapılan çalışmalar propofol enjeksiyon hızının 10 mg/sn olduğunda ağrı insidansının azaldığını göstermiştir (18). 1977 yılından günümüze kadar propofol enjeksiyon ağrısı klinikte problem olarak karşımıza çıkmıştır (19). Bu ağrıyı azaltmak için birçok yöntem uygulanmışsa da klinikte en sık kullanılanı propofol enjeksiyonu öncesinde IV lidokain yapılmasıdır. Amid yapısında bir lokal anestezi olan lidokain, kinin kaskadını stabilize ederek bu indirekt etki ile ağrı insidansını azaltmaktadır (2). Ayrıca propofol emülsiyonuna lidokainin eklenerek enjekte edilmesinin de emülsiyonu stabilize ederek ağrı insidansını azalttığı Liley ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışmada gösterilmiştir.

Propofol enjeksiyon ağrısının kimyasal mekanizması, damar endotelinin (özellikle tunica media ve intima) propofolle direkt irritasyonu sonucunda kininlerin serbestleşmesidir (4). Propofol kinin-kallikrein sistemini aktive ederek bradikininin serbestleştirmekte ve böylelikle venöz dilatasyon, hiperpermeabilite oluşmakta ve bu da propofolün serbest sinir uçlarıyla daha fazla temas etmesini sağlayarak ağrıyı oluşturmaktadır. Enjeksiyonun yavaş yapılması da endotel ile propofolün aktif komponentinin etkileşimini uzatarak daha fazla ağrı oluşturmaktadır. Scott ve arkadaşları (21) yaptıkları çalışmada enjeksiyonun yavaş yapıldığında ağrının arttığını göstermişlerdir. Niazi ve arkadaşları (22) ise verilen toplam enjeksiyon hızının 10-20 sn. olduğunda ağrının azalacağı ya da gecikeceğini bildirmişlerdir. Huang ve arkadaşları (23) ise çalışmalarında kanülasyondan IV sıvı verilmesinin de ağrıyı etkilediğini, hızlı giden sıvının propofolü daha dilüe ederek damar çeperiyle temasını azalttığını ve daha az ağrı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda enjeksiyon hızı her 4 saniyede 20 mg propofol verecek şekilde ayarlanmış, ağrı insidans sorgulaması ise enjeksiyon sonrası 16-20 saniyeye kadar yapılmıştır ki bu da literatürde belirtilen enjeksiyon hızına uymaktadır. Hızın bu şekilde ayarlanmasındaki amaç propofolün geçiken ağrı

etkisinin de değerlendirilebilmesidir. Çünkü temas ile oluşan kininler enjeksiyon ağrısındaki bu indirekt etkiden sorumlu tutulmuştur (23). Çalışmamızın sonucunda selektif  $\beta_1$  adrenerjik reseptör blokleri olan esmololün lidokain kadar etkili olduğu sonucuna vardık. Aşık ve arkadaşları (17) çalışmalarında, selektif  $\beta_1$  adrenerjik reseptör blokleri olan metoprolol ile lidokaini karşılaştırmışlar ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Metoprololün hem direkt (erken) hem de indirekt etkiyle ağrıyı azalttığını göstermişlerdir. Esmolol de kısa etkili, yarılanma ömrü 9 dakika olan selektif bir  $\beta_1$  adrenerjik reseptör blokleridir. Propranololden farklı olarak esmololün minimal sedatif etkisi olduğu, bu nedenle anestezi tüketimini azalttığı ve analjezik özelliklerinin de olduğu, ayrıca kan beyin bariyerini de geçmediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24). Kan beyin bariyerini geçmemesi nedeniyle lipofilik blokerler gibi santral sinir sisteminde yan etkilere neden olmamaktadır (25). Van den Broek ve arkadaşları (26) çalışmalarında esmololün geniş terapötik indeksi ve kısa yarı ömrü nedeniyle hasta ağırlığından ziyade sabit bir dozda verilmesinin daha uygun olduğunu bildirmişlerdir. Ratlarda yapılan başka bir çalışmada esmololün lokal anestezi özelliğinin de olduğu gösterilmiştir (13). Esmolol  $\beta_1$  adrenerjik reseptörleri bloke etse de bu selektif etki mutlak değildir. Bronş ve damar kaslarında bulunan  $\beta_2$  reseptörleri de inhibe edebilir (27). Esmololün vazodilatör etkisi ile venöz akımı artırdığı ve damar çeperiyle temas eden propofolün böylelikle dilüe edildiğini, bu nedenle de propofol enjeksiyon ağrısını azalttığını düşünmekteyiz. Ayrıca lokal anestezi özelliği de gösterilmiş olan esmololün lokal anestezikler gibi kinin kaskad stabilizatörü gibi rol oynayarak enjeksiyon ağrısını azaltmış olabileceği kanısındayız. Literatürde esmolol kullanımının propofol gereksinimini de azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Wilson ve arkadaşları (24) 1 mg/kg bolus ve ardından 250  $\mu$ g/kg/dk infüzyonla verilen esmololün, propofolün indüksiyon dozundaki gereksinimi %25-45 oranında azalttığını göstermişlerdir.

Sonuç olarak 20 mg esmololün propofol enjeksiyonundan önce verildiğinde, enjeksiyon

ağrısını önlediğini ve lidokaine alternatif olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Morgan EG, Mikhail SM, Murray JM, Larson PC. Klinik Anesteziyoloji. Tulunay M, Cuhruk H (ed) 3. baskı. Güneş Kitabevi Ltd.Şti. Ankara 2004; s: 173-174.
2. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. Baskı. Ankara, 2004; 120-1
3. Reddy MS, Chen FG, Ng HP. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: a randomised, double-blind controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001; 56:902.
4. Özkoçak I, Altunkaya H, Özer Y, Ayoğlu H, Demirel CB, Çiçek E. Comparison of ephedrine and ketamine in preventing of injection pain and hypotension due to propofol induction. *Eur J Anaesth* 2005; 22:44-8.
5. Singh M, Mohta M, Sethi AK, Tyagi A. Efficacy of dexamethasone pretreatment for alleviation of propofol injection pain. *Eur J Anaesth* 2005; 22:887-90.
6. Basaranoglu G, Erden V, Delatioglu H, Saitoglu L. Reduction of pain on injection of propofol using meperidine and remifentanyl. *Eur J Anaesth* 2005; 22:890-2.
7. Picard P, Tramer MR. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90:963-9.
8. Korpinen R, Klemola U-M, Simola M, Toivonen H. The electrocardiographic and hemodynamic effect of metohexital and propofol with and without esmolol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:188-92.
9. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:1011-22.
10. Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: A meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:1011-22.
11. Barth C, Ojle M, Pearson AC. Ultra short-acting intravenous  $\beta$ -adrenergic blockade as add-on therapy in acute unstable angina. *Am Heart J* 1991; 121:782-8.
12. Orme R, Leslie K, Umranikar A, Ugani A. Esmolol and Anesthetic Requirement for Loss of Responsiveness During Propofol Anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 93:112-6.
13. Yang H, Fayad A. Are b-blockers anesthetics?. *Can J Anesth* 2003; 50:627-30.
14. McCrirrick A, Hunter S. Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 1990; 45:443-4.
15. Agarwal A, Raza M, Dhiraaj S, Pandey R, Gupta D, Pandey CK, Singh P, Singh U. Pain During Injection of Propofol: The Effect of Prior Administration of Butorphanol. *Anesth Analg* 2004; 99:117-9.
16. Nathanson MH, Gajra NM, Russel JA. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg* 1996; 82:469-71.
17. Aşık İ, Yörükoğlu D, Gülay I, Tulunay M. Pain on injection of propofol: comparison of metoprolol with lidocaine. *Eur J Anaesth* 2003; 20:487-9.
18. Tan CH, Onsieng MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53:468-76.
19. Yew WS, Chang SY, Tan KH, Goh MH. The Effects of Intravenous Lidocaine on Pain During Injection of Medium- and Long Chain Triglyceride Propofol Emulsions. *Anesth Analg* 2005; 100:1693-5.
20. Liley EM, Isert RP, Carasso ML, Kennedy RA. The effect of the addition of lignocaine on propofol emulsion stability. *Anaesthesia* 1996; 51:815-8.
21. Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988; 43:492-4.
22. Niazi A, Galvin E, Elsaigh I, Wahid Z, Harmon D, Leonard I. A Combination of lidocaine and nitrous oxide in oxygen is more effective in preventing pain on propofol injection than either treatment alone. *Eur J Anaesth* 2005; 22:299-302.
23. Huang CL, Wang YP, Cheng YJ, Susetio L, Liu CC. The effect of carrier intravenous fluid speed on the injection pain of propofol. *Anesth Analg* 1995; 81:1087-8.
24. Wilson ES, McKinlay S, Crawford JM, Robb HM. The influence of esmolol on the dose of propofol required for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 2004; 59:122-6.

25. London MJ, Zaugg M, Schaub MC, Spahn DR. Perioperative b- Adrenergic Receptor Blockade. *Anesthesiology* 2004; 100:170-5.
26. Van den Broek WW, Leentjens AFG, Mulder PGH, Kusuma A, Bruijin JA. Low dose esmolol bolus reduces seizure duration during electroconvulsive therapy: a double blind, placebo-controlled study. *Br J Anaesth* 1999; 83:271-4.
27. Morgan EG, Mikhail SM, Murray JM, Larson PC. *Klinik Anesteziyoloji*. Tulunay M, Cuhruk H (edi) 3. baskı. Güneş Kitabevi Ltd.Şti. Ankara 2004:221 .