



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**REJYONAL ANESTEZİ UYGULANAN
HASTALARDA DİFENHİDRAMİNİN SEDASYON
VE POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEHRA SALİHOĞLU DOĞAN

DANIŞMAN
DOÇ. DR. SELDA ŞEN

AYDIN-2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**REJYONEL ANESTEZİ UYGULANAN
HASTALARDA DİFENHİDRAMİNİN SEDASYON
VE POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEHRA SALİHOĞLU DOĞAN

DANIŞMAN

DOÇ. DR. SELDA ŞEN

AYDIN-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarımız Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Feray Gürsoy'a, tez danışmanım Doç.Dr. Selda ŞEN'e, Doç.Dr. Osman Nuri AYDIN'a, Doç.Dr. İbrahim KURT'a, Doç.Dr. M. Nil KAAN'a, Doç. Dr. Bakiye UĞUR'a, Yrd. Doç. Dr. Mustafa OĞURLU'ya teşekkürlerimi sunarım. Eğitim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, ameliyathane ve yoğun bakım personeline teşekkür ederim. Tez çalışmalarım sırasında yardımcı olan uyanma odası hemşiremiz Vefa KÖSE'ye teşekkürü bir borç bilirim. Bir teşekkür de sevgili arkadaşım Dr. Filiz Sekdur ve Dr. Nagehan SANIÇ'e.

Asistanlık eğitimim süresince bana güç veren, en zor günlerimde bile daima yanımda olan, maddi manevi her türlü yardımını ve desteğini benden esirgemeyen aileme ve sevgili eşim Dr. Ufuk DOĞAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zehra SALİHOĞLU DOĞAN

Haziran 2009

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	29
SONUÇ.....	35
ÖZET.....	36
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	37
KAYNAKLAR.....	39
EKLER.....	46

TABLO DİZİNİ

Tablo I: Sedasyonda Kullanılan İlaçlar

Tablo II: H₁ blokerlerin sınıflandırılması

Tablo III: H₁ blokerlerin farmakokinetik ve erişkin dozları

Tablo IV: 5 Nokta Sedasyon Skalası

Tablo V: Duyusal Blok Dermatmaları

Tablo VI: Bromage Skalası

Tablo VII: Hastaların demografik verileri, operasyon süreleri ve ASA değerleri

Tablo VIII: Gruplar arası sedasyon düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo IX: Gruplar arası oksijen saturasyon değerlerinin karşılaştırılması

Tablo X: Gruplar arası motor ve duyusal blok başlama zamanları

Tablo XI: Gruplar arası 360. dakikadaki VAS değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XII: Gruplar arası 360. dakikada analjezik ihtiyacı olan hasta sayısı

Tablo XIII: Gruplar arası peroperatif atropin-efedrin kullanılan hasta sayısı

Tablo XIV: Gruplar arası kullanılan intraoperatif sıvı ve kan miktarı

Tablo XV: Gruplar arası yan etkilerin varlığının karşılaştırılması

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ASA: Amerikan Anestezistler Derneği
BOS: Beyin omurilik sıvısı
cGMP: Siklik guanozin mono fosfat
DAB: Diyastolik arter basıncı
GABA: Gama amino bütirik asit
Gİ: Gastro intestinal
İM: İntramuskuler
İV: İntravenöz
KAH: Kalp atım hızı
MSS: Merkezi sinir sistemi
NSAİD: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
OAB: Ortalama arter basıncı
Postop: Postoperatif
POBK: Postoperatif bulantı-kusma
Preop: Preoperatif
RİVA: Rejyonel intra venöz anestezi
SAB: Sistolik arter basıncı
SpO2: Periferik oksijen saturasyonu
SSS: Santral sinir sistemi
VAS: Visuel analog skala

EKLER DİZİNİ

Ek 1: Bilgilendirilmiş Olur Metni

Ek 2: Bilgilendirilmiş Olur Formu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Opere olacak hastaların sağlığı ve ameliyat konusundaki endişeleri, sonucun belirsizliği, evinden ve yakınlarından uzaklaşma korkusu, günlük işlerinin kesintiye uğraması, korku nedeniyle artan katabolik hormonlar, dehidratasyon ve açlık preoperatif (preop) strese neden olur. Kanama, hipotermi, hipoksi ve hiperkapni peroperatif; ağrı, hareketsizlik, hipoksi, enfeksiyon, diüurnal ritmin değişmesi ise postoperatif olarak birçok faktörden etkilenebilir (1). Rejyonal anestezi altında gerçekleştirilen operasyonlarda, ilk kez bir ameliyat odasına girmek, soğuk ameliyat odaları, rahatsız ameliyat masaları, hastaya verilen pozisyonlar, sırt ağrıları ve soğuk sıvı infüzyonları hastalarda huzursuzluğa yol açar. Dolayısıyla rejyonal anestezi yapılan hastalarda sedasyon ve ameliyat kaynaklı olmayan ağrının kontrolü son derece önemlidir (1-3).

Hastaların genellikle operasyon sırasında uyanık kalmayı istememeleri, tüm avantajlarına rağmen rejyonal anestezi yöntemlerinin kullanımlarını sınırlamaktadır. Strese yanıt; yaş, kişide yandaş hastalıklar, kullanılan ilaçlar, kötü alışkanlıklar gibi önceden mevcut bazı etkenlerle değişir (1). Hastada oluşabilecek anksiyeteyi önleyebilmek ve bu yöntemin daha başarılı olmasını sağlamak için operasyon sırasında bazı sedatif ilaçların kullanılması önerilir (2-4). Rejyonal anestezi süresince kullanılan sedatif ajan, hava yolu idamesini devam ettiren güvenilir sedasyon veya uyku da sağlamalıdır. Dolaşım ve solunuma etkileri minimal ve derlenme uyku hali olmaksızın hızlı olmalıdır. Rejyonal anestezi sırasında sedasyon amacıyla intravenöz (IV) tekniklerin kullanılması önerilmekte (2,4) ve bu amaçla midazolam, propofol, ketamin, deksmedetomidin, klonidin ve difenhidramin (antihistaminik) gibi ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar iv bolus ya da infüzyon yoluyla verilir (3-5). Klasik antihistaminikler H₁ reseptörlerini bloke ederler. Kan beyin bariyerini geçerek ve beyindeki nöronlar üzerinde ikincil olarak antimuskarinik etki yaparak sedasyona neden olurlar. Sedasyon klasik antihistaminiklerin en sık görülen yan etkisidir. Bu grubun içindeki difenhidraminin ise sedasyon yapıcı etkisi en belirgindir. Bu özelliğinden dolayı endoskopi ve küçük girişimlerde kullanılabilir (5). Diğer yandan kolonoskopi sırasında difenhidramin kullanımının hastalarda uygun sedasyon sağlama dışında meperidin ihtiyacını da azalttığı bildirilmiştir.(6)

Çalışmamızda birincil amacımız rejyonel anestezi uygulanan hastalarda operasyon sırasında farklı dozlarda uygulanan difenhidraminin intraoperatif ve postoperatif dönemlerde

sedasyon, hemodinamik veriler ve bulantı kusma üzerine üzerine etkisini incelemektir. İkincil amacımız ise difenhidramin kullanımının analjezi üzerine etkilerini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

Spinal anestezi subaraknoid aralıktaki serebrospinal sıvıya lokal anestezi ajanının enjeksiyonu ile sinir iletiminin geçici olarak durdurulmasıdır (3,7,8). Spinal anestezi subaraknoid blok veya intratekal enjeksiyon olarak da adlandırılır (7,8).

2.1. Spinal Anestezi Düzeyini Etkileyen Faktörler

1. Solüsyonun dansitesi, barisitesi
2. Hasta pozisyonu
3. Enjeksiyonun yapıldığı seviye
4. Enjeksiyonun hızı
5. Enjekte edilen solüsyonun volümü
6. Barbotaj uygulanıp uygulanmaması
7. Kullanılan ilacın tipi (hipobarik-izobarik-hiperbarik olması)
8. İntraabdominal basınç (assit varlığı, obesite, gebelik)
9. Vertebral deformite (skolyoz, kifoskolyoz)
10. Geçirilmiş spinal cerrahi
11. İlacın yayılmasını etkileyen faktörler
 - ilacın dozu
 - lipid solubilitesi
 - lokal kan akımı
 - verildiği yüzey alanı
12. Vazokonstriktör veya opioid eklenmesi
13. İğne ucunun yönü
14. BOS un özellikleri

2.2. Spinal Anestezi Endikasyonları

1- Cerrahi Endikasyonlar:

Alt batin cerrahisi, inguinal ve ürogenital cerrahi, rektal bölge cerrahisi, jinekolojik ve obstetrik cerrahi, alt ekstremitte cerrahisi, periferik damar cerrahisi

2-Diagnostik endikasyonlar:

Vazospastik hastalıkların organik kökenli hastalıklardan ayırt edilmesi amacıyla uygulanır.

3- Terapotik endikasyonlar:

Spinal blok, alt ekstremitelerin vazospastik patolojilerinde (emboli, donmalar vb.) lomber sempatik ganglion blokajı veya epidural blok yapılamaması durumunda tedavi amacıyla uygulanabilir. Ayrıca subaraknoid aralığa kateter yerleştirilerek postoperatif analjezi sağlanabilir veya kronik ağrı tedavisinde kullanılabilir. Midesi dolu aspirasyon riski bulunan hastalarda bilinç açık ve havayolu refleksleri korunduğundan, spinal anestezi avantajlıdır. Aspirasyon riski taşıyan obstetrik hastalarda gebenin doğuma katılımını da sağlar. Transüretal rezeksiyon gibi üriner sistem operasyonlarında oluşabilecek mesane perforasyonu, irrigasyon sıvısının vasküler absorpsiyonuna bağlı hipervolemi ve konjestif kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar, spinal anestezi altındaki hastada, genel anestezi altındaki hastadan daha kolay tanınabilir (7-12).

2.3. Spinal Anestezi Kontrendikasyonları

1- Mutlak kontrendikasyonlar:

- Hastanın reddetmesi
- Enjeksiyon bölgesinde cilt enfeksiyonu
- Cildin aseptik olarak hazırlanmasına izin vermeyen dermatolojik hastalıklar
- Sepsis
- Bakteriyemi
- Şok veya ağır hipovolemi
- Koagülopati ve diğer pıhtılaşma bozuklukları
- Artmış intrakraniyal basınç
- Ciddi aort ve mitral darlığı

2- Rölatif kontrendikasyonlar:

- Psikoz veya demans
- Preop oral veya parenteral antikoagulan ilaç alanlar
- Periferik nöropati
- Demiyelizan santral sinir sistemi hastalığı
- Süresi belli olmayan cerrahi (örneğin eksploratif laparotomi)
- Aort stenozu, idiopatik hipertrofik subaortik stenoz gibi kardiyak lezyonlar
- Koopere olamayan hastalar

- Uyanık hasta istemeyen cerrahi ekip
- Spinal kolonun deformiteleri (ağır kifoskolyoz, lomber vertebranın füzyonu gibi)
- Kronik ciddi baş ve bel ağrısı
- Spinal aralıktan yeterince BOS gelmemesi
- Aspirasyonunda 5-10 ml BOS gelmesine karşın, hala kan görölmesi
- Üç kez denenmesine rağmen spinal aralığa girilememesi (7,8,10-15).

2.4. Spinal Anesteziin Avantajları

Ameliyat sırasında bilincin açık olması, spontan solunumun devam etmesi ve havayolu reflekslerinin korunması sayılabilir. Ayrıca; ameliyat sonrası dönemde erken mobilizasyon nedeniyle tromboemboli riskinin azalması da önemli avantajlarından biridir. Uzamış duyuşal ve motor blok, hipotansiyon, idrar retansiyonu ve baş ağrısı ise sık karşılaşılan dezavantajlarındanır (9,12,16,17).

2.5. SPİNAL ANESTEZİ SIRASINDA SEDASYON

Bölgesel anestezi sırasında sedasyonun amacı, hastanın minimum kaygı ve rahatsızlıkları tolere edebilmesini sağlamaktır (3). Endişe, sempatik aktivite için ağrıdan daha büyük bir uyarı oluşturur. Güvenlik gözardı edilmemelidir ve hasta komutlara duyarlı kalmalıdır. Hafif (bilinçli) sedasyon, hastayı depresyondan uzak bir bilinçlilik içinde, sakin ve rahatlamış bir hale getirmeyi, sözel iletişimin ve verilen komutlara uygun yanıtların verilmesi durumunu sağlar (3,12). Hastanın cerrahla her an sözlü iletişim içinde kalmasını amaçlar. Hasta uyuşuk olmakla birlikte cerrahla iletişimi devam etmektedir. Sedasyonun daha derin seviyeleri hava yolu kontrolünün ve koruyucu reflekslerinin ortadan kalkmasının risklerini de birlikte getirerek, bilinci zayıflatır. Spontan sözlü temas kaybolur ve bu aşama genel anesteziye yakınlaşır. Bu durumda anesteziist tarafından vital fonksiyonların izlenmesi ve destekleyici oksijenasyonun sağlanması gerekir (3,5,18).

2.5.1. Sedasyonun amaçları;

- 1- Hastanın anksiyetesinin giderilmesi
- 2- Oluşturulan blok dışında analjezi sağlanması
- 3- Gerekiyorsa blok öncesinde uygulanarak hastanın bölgesel anestezi işlemine toleransının sağlanması
- 4- Hastanın kloströfobisinin ya da hoş gitmeme durumunun giderilmesi
- 5- Hastanın cerrahi işleme toleransının sağlanması
- 6- Hastanın bazen beklenmedik şekilde uzayan girişimlere bağlı huzursuzluğunun giderilmesi
- 7- Cerrahi ekibe rahat çalışma ortamının sağlanması
- 8- Çok küçük çocuklarda (bir yaşın altındakilerde) ağrısız girişimler için (1, 3, 5, 19)

İdeal bir sedasyon tekniğinde, etkinin başlangıcı hızlı ve yumuşak olmalı, sedasyonun süre ve seviyesi kolayca kontrol edilebilmelidir (5,19). Kullanılan ajanın metabolitleri inaktif olmalı ve metabolizması hepatik ve renal fonksiyonları azaltıcı yönde etkilememelidir. Strese endokrin yanıtı baskılamalı, kolay doze edilebilmelidir. Hızlı derlenme sağlanmalı ve hastaların derlenme odasından ayrılma sürelerini uzatmamalıdır (5). Sedasyon işlemi sırasındaki en önemli risk, solunum depresyonudur. Bu nedenle hastaların çok iyi monitörizasyonu gerekmektedir (19,20).

Yüzeysel sedasyonun; ajitasyon, ağrı ve rahatsızlık, yetersiz ventilasyon, hipertansiyon ve taşikardi gibi olumsuz etkilere neden olması gibi sakıncaları vardır. Derin sedasyonda ise; sedasyonun uzaması, solunum depresyonu, hemodinamik bozukluklar oluşması gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir (4,5,20). Bölgesel anestezi uygulanan vakalarda, tamamen uyanık bir hasta ameliyat ortamından olumsuz yönde etkilenir. Günümüzde peroperatif stresin azaltılmasının öneminin anlaşılması nedeniyle, peroperatif anksiyete kontrolünde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Genellikle uygulanan yöntem bolus tarzında veya devamlı infüzyonla intravenöz anksiyolitik ilaç verilmesi şeklindedir. Hasta kontrollü analjezi cihazlarının kullanıma girmesiyle gelişen hasta kontrollü sedasyon yönteminde ise hastanın kendisi, ihtiyaç hissettiğinde bolus uygulamayı yapabilmektedir (5,12,19,20).

2.5.2. Sedasyonda Kullanılan İlaçlar:

Tablo I: . Sedasyonda Kullanılan İlaçlar

İLAÇLAR	<ul style="list-style-type: none">• Midazolam• Propofol• Deksmedetomidin• Klonidin• Ketamin• Remifentanil• Antihistaminikler
----------------	---

MİDAZOLAM

İmidazol grubu içeren bir benzodiazepindir. Doza bağlı olarak, öncelikle anksiyolitik, sonra da sedatif - hipnotik etkiye sahiptir. Santral sinir sisteminde gama- amino bitürik asit (GABA)-A reseptörlerine bağlanır ve inhibitör nörotansmitter GABA'nın aktivitesini artırır. Diğer benzodiazepinlere göre yarı ömrü daha kısadır (14,20-26). Kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer; genel anestezi etkisi intravenöz enjeksiyondan sonra hemen (30-100 saniye) başlar (27,28). Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır (1-4 saat). İntravenöz verildiğinde anterograd amnezi sağlar, fakat bu etki kısa sürer. Doza bağlı olarak hafif sedasyondan tam genel anesteziye kadar geniş bir etki alanı mevcuttur (14,26,27,29). Midazolam genellikle kardiyovasküler sisteme diğer anestetik ajanlardan daha az depresandır. Yapılan çalışmalarda 0,15 mg/kg iv midazolam, enjeksiyondan sonraki ilk dakikalar içinde, sistemik sistolik ve diastolik arteriyel kan basıncını hafifçe düşürdüğü gözlenmiştir (3,5,19,22,27,29).

Klinikte premedikasyonda, bölgesel anestezide işlemde önce ve işlem süresince sedasyon, anestezi indüksiyonu ve idamesi, yoğun bakımda ve postoperatif dönemde uzun süreli sedasyon, hasta kontrollü sedasyon, diş hekimliğinde, obstetrik, kardiyak kateterizasyon, radyodiagnostik girişimlerde sedasyon ve uyku sağlamak amaçlı kullanılmaktadır (3,14,22,25,27,30). Ayrıca kardioversiyon, endoskopi ve benzer girişimlerde

intravenöz sedatif olarak kullanılır. Midazolam preoperatif medikasyonda en çok kullanılan benzodiazepindir (3,5,19,27,29).

PROPOFOL

Propofol kimyasal olarak, 2, 6-di-izopropilfenol kimyasal yapısına sahip bir fenol derivativesidir. Propofol yağda çok iyi eriyebilirken, suda hemen hemen hiç erimez (14,29,31). Suda çözünürlüğünün düşük, lipid çözünürlüğünün yüksek olması nedeni ile etkisi çabuk başlar (14,29). Geniş dağılım hacmi, yüksek doku affinitesi ve klirensi ile çabuk ve kaliteli bir derlenme sağlamaktadır. Propofolün genel anestezi etkisi oluşturması GABA inhibisyonunu kolaylaştırmasıyla açıklanır (12,19,29,32). Sedasyon amacıyla kullanıldığında yüksek hasta memnuniyeti sağlar (32). Propofol; induksiyonda, anestezinin devamında diğer ajanlarla birlikte veya tek başına, yoğun bakımda veya bölgesel anestezi sırasında sedasyon amacı ile kullanılabilir (12,19,20,25,28,29,33,34). Hızlı ve tam derlenme özellikleri ile günü birlik cerrahi için çok uygun bir ajandır (12,35,36). Dağılım yarı süresi 2-8 dakikadır. Sistemik vasküler rezistansı, kalp kontraktilesini ve arter basıncını düşürür. Hipotansiyona karşı oluşan barorefleks mekanizmasını da inhibe eder. Postoperatif bulantı, kusma olasılığı çok düşüktür (14,29,31,35,37).

DEKSMEDETOMİDİN

Deksmedetomidinin tam α 2 agonist aktivitesi vardır. α 1 reseptör aktivitesi kardiyovasküler sistemde istenmeyen sedasyon yapar (19,38). Santral sinir sistemindeki α -2-adrenoseptörlerin postsinaptik aktivasyonu sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olur. Sedasyon ve anksiyoliz de oluşabilir. Spinal korddaki α 2-adrenoseptörlere agonistlerin bağlanması aracılığı ile analjezi sağlanır (19,29,38,39,40). Dağılım yarı ömrü 6 dakikadır (41). Deksmedetomidinin bilinen aktif metaboliti yoktur. Deksmedetomidin α 2- adrenoseptörlere, α 1-adrenoseptörlerden 1620 kez daha seçicidir ve klonidin yalnızca kısmi agonist aktivite gösterirken, deksmedetomidin tam agonist etki yapar (19,38-41). Kalp hızı ve kan basıncını azaltır (19,39,40). Deksmedetomidin endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, anesteziden erken derlenmeye bağlı hemodinamik ve katekolamin deşarjına yanıtları etkili bir şekilde azaltarak, hemodinamik stabilite sağlamıştır. Diğer sedatiflerle karşılaştırıldığında, minimal solunum depresyonu yapar. Anksiyolitik etkisi de vardır (39,40).

KLONİDİN

Bir imidazol türevi olup, selektif bir α -2 adrenoseptör agonistidir. α -2 / α -1 oranı 220 / 1'dir ve etkisi parsiyel agonizm şeklindedir (5,19,38,41-43). En önemli yan etkileri; kuru ağız, sedasyon, hipotansiyon ve bradikardidir. Sedasyonun ön beyindeki α -2 adrenoseptörlerin aktivasyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır (42).

REMİFENTANİL

Remifentanil, opiyoid türevi 4-anilidopiperidin sınıfının çok kısa etkili bir ajanıdır. Nonspesifik esterazlar tarafından metabolize edilir. Yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amacıyla kullanılan remifentanil minimal kardiyovasküler etkilere neden olmaktadır (5,19,21,32,43). Başlıca özelliği analjezik etkinin çabuk başlaması ve etki süresinin kısa olması nedeniyle işlemden sonra yan etkilerin az olmasıdır. Fakat diğer opiyoidler gibi solunum depresyonu ve bradikardi gibi yan etkiler mevcuttur (12,32). Hızlı ve yüksek dozda verildiğinde bradikardilere neden olur (12,19,22,30,32,43).

KETAMİN

Ketaminin NMDA reseptör antagonistir. Başlıca etkileri; analjezi, anestezi, sedasyon, disosiasyon, amnezi ve hipnotik etkidir. Ketamin uygulandıktan sonra hastanın gözü genellikle açıktır, uyanık gibi görünür fakat uyaranlara cevapsız ve çevreden kopmuş gibidir (19,29,43). Bu durum ketamin için spesifiktir ve disosiasyon olarak adlandırılır. Hasta kendini kollarından ve bacaklarından kopmuş gibi hisseder (19,29). Preoperatif dönemde düşük doz ketamin uygulaması ile postoperatif opioid ya da NSAID türevi analjezik tüketiminde azalma sağlanabilmektedir (44). Havayolu ve solunum refleksleri korunur. Kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak output genellikle anlamlı olarak artar. Sedasyona ihtiyacı olan hipotansif hastalarda (başka bir kontrendikasyon yoksa) kullanılabilir.

2.6. HİSTAMİN

Histamin kimyaca β -imidazoletilamin'dir. Histamin belirli hücrelerde histidinin, histidin dekarboksilaz tarafından dekarboksilenmesiyle sentezlenir (29,45,46). Histamin, otakoidler içinde ilk bulunan ve üzerinde en fazla araştırma yapılmış olandır. Santral sinir

sistemi (SSS), gastrik mukoza ve diğer periferik dokularda bulunur. Vücutta birçok fizyolojik ve patolojik olaylara katkısı vardır; bu nedenle bazı ilaçların etki mekanizmasında ve yan tesirlerinin meydana gelmesinde onların dokularda histaminle etkileşimleri önemli rol oynar (28,45-47).

2.7. ANTİHİSTAMİNİKLER

1. H₁ Reseptör Blokörleri

Antihistaminik aktivite ilk olarak Bovet ve Staub tarafından 1937'de tanımlanmıştır. Antihistaminik ilaçların bir bölümü, sadece histamin H₁ reseptörlerini bloke ederler. Bunlara birinci kuşak (klasik) antihistaminikler denilir. 1944 yılında Bovet ve arkadaşları bu kategorinin en etkili histamin reseptörler blokleri olan pirilamin maleatı tanımlamıştır. Yakın zaman sonra da yüksek etkili difenhidramin ve tripelenamin ortaya çıkmıştır (44). Dünya tıbbında ilk kullanılan antihistaminik mepiramindir ve yine dünyada ilk kez antialerjik özellikleri bilimsel olarak gösterilen difenhidraminle aynı kökenlidir (47).

Yapı benzerliği nedeniyle klasik antihistaminiklerin çoğu parasempatolitik etki gösterirler. Bu ilaçlar küçük dozlarda veya düşük konsantrasyonlarda selektif olarak H₁ reseptörlerini bloke ederler (44). Pek çok klasik antihistaminik asetil kolinin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisini inhibe eder. İlaçların bazıları atropin benzeri ve bazıları da antiseratonerjik (antiemetik) etki gösterirler.

Klasik antihistaminikler santral sinir sistemini (SSS) stimüle ve deprese edebilirler. Çoğu tedavi edici dozlarda uyuşukluk ve sedasyon oluştururlar. Beyindeki nöronların H₁ reseptörlerini bloke etmeleri ve kan beyin bariyerini geçmeleri nedeniyle sedasyon yapma özellikleri yüksektir. Antihistaminik ilaçlar arasındaki en önemli farklar sedatif etkilerinin güçleri bakımındandır. Antihistaminik ilaçların sedatif etkileri, beyindeki nöronlar üzerinde ikincil olarak antimuskarinik etki yapmalarına bağlı olabilir (34). Bu aynı zamanda klasik antihistaminiklerin en sık görülen yan etkisidir. Sedasyon özelliğinden dolayı tedavide de kullanılabilirler. Yani klasik H₁ reseptör blokerlerin MSS etkisi alkol veya major trankilizan ilaçlarla eşdeğerdedir. Alkol ve trankilizanlarla birlikte kullanılması etkilerini kuvvetlendirmekte ve aşırı doz etkisi yaparak fatal olabilmektedir. Bazı hekimler klasik H₁ reseptör blokerlerin gece alınmasını önermektedirler. Ancak periferik etki ertesi sabah kaybolmasına rağmen MSS etkilerinin ertesi günde devam edebileceği bildirilmektedir.

Bu ilaçların yaptığı sedasyon, öfori yapıcı ve keyfi artırıcı nitelikte değildir. Özellikle etanolamin türevi (difenhidramin) ve fenotiazin türevi (prometazin) antihistaminik ilaçlar belirgin sedatif etki oluştururlar (28,47,48).

Konvansiyonal dozlar verilen hastalarda stimülasyon nadiren görülür (sınırlı, uyuyamayan hasta). Santral eksitasyon aşırı dozlarda göze çarpan bir bulgudur. Genelde konvüzyonlarla sonuçlanır ve özellikle infantlarda görülür. Santral depresyon ise klasik antihistaminiklerin terapötik dozlarında görülebilir. Dikkat azlığı, yavaşlamış reaksiyon zamanı ve somnolans ortak bulgulardır (44).

Parasempatolitik etkileri nedeniyle ağız ve diğer mukoz membranların kuruluğu, bulanık görme, taşikardi, idrar retansiyonu, kabızlık ve atropin benzeri ilaçlara özgü diğer yan tesirleri oluşturabilirler. Yüksek dozda, atropin zehirlenmesinde görülenlere benzeyen psikotoksik belirtiler oluşturabilirler. Toksik dozda (yeni kuşak H1 reseptörler blokerlerin), kalpte kinidin-benzeri etki yapabilirler ve buna bağlı tehlikeli olabilen aritmilere neden olabilirler (45-47,49). Bu kardiyotoksik risk klasik H1 reseptörler blokerlerinden difenhidramin ve klorfeniraminde düşüktür.

Günümüzde H1 reseptör blokerlerin gebeliğinin ilk üç ayda kullanımı ile ilgili kontrollü çalışmalar yapılmaktadır ve bir grup H1 reseptör blokerler (difenhidramin, loratadin ve klorfeniramin) daha düşük risk taşıyan grupta (kategori B) gösterilmiştir (47).

Daha sonra çıkarılan ikinci kuşak antihistaminiklerin (yeni H1 antagonistler) sedatif etkinliği oldukça düşüktür (45,46). Yeni H1 antagonistler kan-beyin bariyerini klasikler kadar kolay geçemez ve histaminin uyarı iletici ve uyanık tutucu etkisini klasikler kadar belirgin şekilde bloke edemezler, hatta yüksek dozlarda bile klasikler kadar MSS etkisi yapmazlar. Bu ilaçlara non-sedatif antihistaminikler de denir (46,47).

Dışardan verilen veya vücutta salıverilen histaminin, H₁ reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı vazodilatasyon, kapiller geçirgenlikte artma, hipotansiyon, bronkokonstriksiyon, barsak tonus ve motilitesindeki artma gibi etkilerini antagonize ederler. İnsanlarda düşük dozda verilen histaminin yaptığı vazodilatasyonu ve hipotansiyonu tamamiyle bloke ederler. Yüksek dozda verilen histaminin yaptığı aynı etkileri ise azaltırlar, fakat tamamiyle bloke edemezler. Çünkü doz artırıldığında histamin damar düz kaslarının H₁ reseptörleri yanında H₂ reseptörlerini de uyararak gevşeme yapar (45,47).

H1 reseptör blokerlerin bazılarının lokal anestezi etkisi olup; çok azının prokaine göre daha güçlü lokal anestezi etkisi vardır. Bu lokal anestezi etkiye çok yüksek konsantrasyonlarda sahiptirler (44,50).

Dismenore, trigeminal nevroj, talamik ağrı sendromunda difenhidramin analjezik olarak kullanılabilir (51). Histaminler santral sinir sisteminde ağrının algılanmasında görev alıyor olabilir. Burimamid ve impropogan gibi histamin reseptör blokerlerin yeni bir grup analjezik ilaç olarak araştırılmaktadır. Bu ilaçlar opioidlerle karşılaştırılabilecek kadar güçlü analjezi oluşturabilirler. Üstelik tolerans, solunum depresyonu ve konstipasyon gibi yan etki oluşturmazlar (45,46,51).

Premedikasyonda da difenhidramin, doksilamin ve prometazin gibi sedatif etkisi fazla olan ilaçlar, genel anestezi ve ameliyattan önce hastayı sakinleştirmek için diğer premedikasyon ilaçları ile birlikte kullanılabilirler (28,45,46).

Tip I alerjik reaksiyonları (çabuk başlayan reaksiyonları) efektör hücrelerin histamin reseptörlerini bloke ederek kısmen antagonize ederler. Tükrük ve bronş mukozal bezleri gibi diğer dış salgı bezleri üzerinde histaminin salgıyı artırıcı etkisini kısmen inhibe ederler. Alerjik hastalıklar, mevsimsel alerjik rinit, soğuk algınlığında, antiemetik olarak, parkinson hastalığında kullanılır. Klasik antihistaminikler iç kulakta semisirküler kanallardaki denge reseptör organlarının uyarılmasına bağlı taşit tutması, baş dönmesi ve Meniere hastalığı gibi durumları tedavi edebilirler.

Kimyasal yapılarına göre klasik antihistaminikler (Birinci kuşak antihistaminikler) altı gruba ayrılırlar (44-47):

- 1- Etanolamin türevleri:** Difenhidramin, doksilamin
- 2- Etilendiamin türevleri:** Mepiramin, pirilamin
- 3- Alkilamin türevleri:** Feniramin
- 4- Piperazin türevleri:** Buklizin, hidroksizin, meklizin
- 5- Fenotiazinler:** Prometazin
- 6- Diğerleri:** Azatadin, dimetinden, siproheptadin, feniltoksolamin

İkinci kuşak antihistaminikler

- **Piperidinler:** Feksofenadin, telflast
- **Diğerleri:** Akrivastatin, astemizol, loratadin, setirizin

Tablo I. H1 blokerlerin sınıflandırılması (44-46,49)

1. Birinci kuşak antihistaminikler (Klasik)

- Etanolaminler
 - Difenhidramin (Benison)
 - Dimenhidrinat
 - Karbinoksamin
 - Doksilamin
 - Klemastin
- Etilendiaminler
- Alkilaminler
- Piperidinler
- Piperazinler
- Fenotiyazinler

2. İkinci kuşak antihistaminikler (Non sedatif)

Feksofenadin, Setrizin, Akrivastatin, Loratidin, Azelastin

Tablo II: H1 blokerlerin farmakokinetik ve erişkin dozları

	Tmax (saat)	T1/2 (saat)	Günlük doz
Difenhidramin	1.7 1.0	9.2 2.5	3x25-50mg
Hidroksizin	1.0 0.5	7.4 1.6	3-4x25mg
Setrizin	2.1 0.4	20.0 4.1	1x10mg
Loratadin	1.0 0.3	11.0 9.4	1x10mg

Tmax: Zirve plazma konsantrasyonu, T1/2: Eliminasyon yarı ömrü

Klasik Antihistaminiklerin Farmakolojik özellikleri (49)

- İyi absorbe edilirler
- Lipofiliktirler
- Santral H1 reseptörlerine afiniteleri yüksektir
- Etkileri hızlı başlar
- Çoğu karaciğerde metabolize edilirler
- Renal ve Gİ yolla atılır
- Karaciğerde metabolize olan birçok ilaçla etkileşime girer

Farmakokinetik özellikleri

Klasik antihistaminikler mide-barsak kanalından iyi absorbe olurlar. Fakat karaciğerde önemli ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna maruz kaldıklarından çoğunun sistemik biyoyararlanımı tam değildir. Klasik antihistaminiklerin büyük bir bölümü karaciğerde metabolize edilerek elimine edilirler. Eski ilaçların çoğunun yarılanma ömrü (3-4 saat) nisbeten kısadır (45,46,51).

2. H₂ Reseptör Blokörleri

H₂-reseptörleri üzerinde histaminin kompetitif blokerleridir.

Farmakolojik Etkileri

Histaminin midedeki asid salgılatıcı etkisini güçlü bir şekilde bloke ederler. Salgının hem hacmini ve hem de asid konsantrasyonunu azaltırlar (45,46). Midenin mukus salgılamasını genellikle etkilemezler.

1-Simetidin

2-Ranitidin

3-Famotidin

4-Nizatidin

Kullanılış Yerleri (45,46)

Duodenum ülseri, Zollinger-Ellison sendromu ve diğer aşırı salgılanma durumları, mide ülseri, asid-aspirasyon sendromu (Mendelson sendromu), gastroözofageal reflü hastalığı, stres ülseri ve kanama, karsinoid sendrom

3. Mast Hücreleri Stabilizatörleri

Disodyum Kromoglikat, Ketotifen ve Nedokromil: Mast hücrelerinin membranını stabilize ederek histamin ve diğer otakoidlerin salıverilmesini inhibe ederler. Bronşiyal astma ve diğer allerjik hastalıklarda kullanılırlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi (ADÜTF) Etik Kurulunun onayı ve hasta onamı alındıktan sonra ADÜ Hastanesi Ameliyathanesinde, 6 Haziran 2008–20 Kasım 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya 16-70 yaş arası, American Society of Anaesthesiologist (ASA) I-III elektif cerrahi ile spinal anestezi planlanan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 150 hasta alındı.

Dışlama kriterleri:

1. 15 yaş altı ve 70 yaş üstü olanlar
2. Rejyonal anesteziyi kabul etmeyenler
3. EF<%40 olanlar
4. Gebeler
5. Spinal deformitesi olanlar
6. Spinal anestezi uygulanacak bölgede enfeksiyonu olanlar
7. Koagülasyon bozukluğu olanlar
8. Amid grubu lokal anesteziklere karşı alerjisi olanlar
9. Nörolojik bozukluğu olanlar
10. Mental retarde olanlar
11. İleri derecede karaciğer-böbrek yetmezliği olanlar
12. Operasyon süresi iki saatten uzun olması beklenenler

Çalışma randomize çift kör olarak planlandı. Hastalar eşit sayıda olacak şekilde (n=50) üç gruba ayrıldı. Gruplar çalışmaya dahil olmayan kişi tarafından kurayla belirlendi. Üroloji, ortopedi, jinekolojik cerrahi, kalp-damar cerrahisi, genel cerrahi ve plastik cerrahi vakaları çalışmaya dahil edildi. Operasyon odasında tüm hastalara spinal anestezi ile ilgili bilgi verildi. Hastaya postop dönemde yaşanan ağrının ne olduğu ve ağrının değerlendirilmesi için uygulanacak olan Vizüel analog skalının (VAS) sorgulanacağı açıklandı. Hastaların boy ve kiloları kaydedildi. Vücut kitle indeksi (BMI=Body Max Index) hesaplandı. Hastalara damar yolu açıldı. İlaçları toplam dört mililitre (ml) olacak şekilde verildi:

G_{DH20} = 20mg difenhidramin (2ml) + 2ml SF

G_{DH40} = 40mg difenhidramin (4ml)

G_K = 4ml SF (kontrol grubu)

İlaçlar verildikten 15dk sonra spinal anestezi oturur pozisyonda yapıldı. Steril şartlarda cilt temizliği yapıldıktan sonra intervertebral aralık (L₃₋₄ veya L₄₋₅) tesbit edilerek 25G Sprotte iğne ile orta hattan spinal aralığa girildi. Berrak beyin omurilik sıvısı (BOS) akışı gözlemlendikten sonra 10-12,5mg marcaine heavy (bupivakain) verildi.

Premedikasyon olarak operasyondan 30 dk önce 0,03mg/kg midazolam (Dormicum, Roche®) intramüsküler (İM) olarak yapıldı. Ameliyathaneye alınan tüm hastalara el sırtından 18G-20G kanül kullanılarak periferik venöz yol açıldı. Ameliyat boyunca 5-7 ml/kg/saat olacak şekilde sıvı infüzyonu başlandı ve 2L/dk olacak şekilde nazal oksijen verildi. Hastalar Datex Ohmeda S/5 anestezi cihazı monitörü ile monitörize edildi. Ameliyat masasında monitorizasyon sonrası elde edilen ilk veriler preop değerler olarak kaydedildi. Operasyon süresince de aynı şekilde non-invaziv olarak sistolik (SAB), diastolik (DAB) ve ortalama arter basınçlarına (OAB) bakıldı, ancak hastaların OAB'ları istatistiksel olarak alındı. Kalp atım hızına (KAH) ve periferik oksijen saturasyonuna (SpO₂) da operasyon süresince bakıldı. Sistolik kan basıncındaki %30'luk azalma hipotansiyon olarak kabul edildi ve öncelikle kristaloid sıvısı 8-10mg/kg/saate çıkarıldı. Tansiyon değerinde yükselme olmazsa IV 10mg efedrin kullanıldı. Operasyon süresince verilen toplam sıvı ve kan miktarı kaydedildi. Kalp atım hızı <50/dk. olması bradikardi olarak kabul edildi ve 0,5 mg iv atropin ile tedavi edildi. Bromage skalasına, duyu bloğu seviyesine spinal anestezinin 5., 10., 30., 60. ve 360. dakikalarında bakıldı. 5 nokta sedasyon skalasına ise preop, difenhidramin verildikten 15 dk sonra ve spinal anestezinin 5., 10., 30., 60., 360. dakikalarında bakılarak veriler kaydedildi. Sedasyon düzeyine 5 nokta sedasyon skalası (Tablo III) ile, duyu blok dermatom düzeyine iğne batırma yöntemi (Tablo IV) ile (pinprick testi), motor blok derecesine ise Bromage skalası (Tablo V) ile bakıldı.

Tablo III: 5 Nokta Sedasyon Skalası

5 Nokta Sedasyon Skalası	
1	Hasta uyanık
2	Hasta uykuya meyilli, uyanık
3	Hasta uyuyor, sesli uyararla uyandırılabilir
4	Hasta fiziksel uyararla uyandırılabilir
5	Hasta hem sesli hem de fiziksel uyararla uyandırılmıyor

Tablo IV: Duyusal Blok Dermatoları

Duyusal Blok Dermatoları	
T ₁₋₂	Kol – ön kol iç yüzü
T ₃	Aksillanın apeksi
T ₄	Meme başı
T ₆₋₇	Ksifoid
T ₁₀	Göbek
L ₁	İnguinal
S ₁₋₄	Perine

Tablo V: Bromage Skalası

Bromage Skalası	
0	Hiç paralizisi yok, hasta ayağını ve dizini tam olarak fleksiyona getirebilir
1	Sadece dizini ve ayaklarını hareket ettirebilir, bacağı düz olarak kaldıramaz
2	Dizini fleksiyona getiremez, sadece ayağını oynatabilir
3	Ayak eklemi veya baş parmağını oynatamaz, tam paralizisi vardır

Duyusal blok seviyeleri; T₄: 3, T₆₋₈: 2, T₁₀₋₁₂: 1, L₁: 0 olarak kabul edildi (6). Duyusal bloğun T₁₀'a ulaşma süresi, maksimum duyusal blok seviyesi, duyusal bloğun L₁'e gerileme süresi motor ve duyusal bloğun sonlanma süreleri olarak kaydedildi.

Vizüel analog skalanın (VAS): 10 cm'lik cetvel skala üzerinde 0=hiç ağrı olmaması, 10=hayal edilebilecek en şiddetli ağrı olacak şekilde tüm hastalardan postop dönemde yaşadıkları ağrıyı tariflemeleri ve cetvel üzerinde göstermeleri istendi (16). Hastaların 360. dakikadaki VAS düzeylerini değerlendirirken 4 ve üzeri olanlar var, 3 ve altı olanlar ise yok olarak kabul edildi ve istatistiksel işlem yapıldı..

Hastalar postop derlenme ünitesinde ve servislerinde altı saat boyunca takip edildi. Bu süreçte tüm hastalar; ek analjezik ihtiyacı, yan etki (hipotansiyon, bradikardi, üriner retansiyon, ağız kuruluğu, baş dönmesi) ve VAS açısından değerlendirilerek kaydedildi. Postoperatif VAS değeri 4 ve üzeri olan hastalara analjezik ilacın (diklofenak sodyum) İM olarak yapılması planlandı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda, elde edilen veriler istatistiksel olarak gruplararası değerlendirmede tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak yapıldı. ANOVA testi ile anlamlı çıkan değerler için Bonferoni düzeltmeli-t testi yapıldı ve $p<0,05$ değeri istatistiksel farklılığı belirledi. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Grup içi değerlendirmelerde ise bazal değerlere göre sonraki ölçümler için Paired-t testi uygulandı. Analjezik ihtiyacı, atropin-efedrin gereksinimi, bradikardi, hipotansiyon gelişmesi, ASA, ağrı varlığı, sedasyon derecesi, bulantı-kusma varlığı, ağız kuruluğu, baş dönmesi, idrar retansiyonu değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 150 hasta 3 gruba ayrıldığında yaş, kilo, boy, cinsiyet ve BMI gibi demografik veriler ve operasyon öncesi anestezi riskini gösteren ASA sınıflaması açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo VI).

Tablo VI: Hastaların demografik verileri, operasyon süreleri ve ASA değerleri

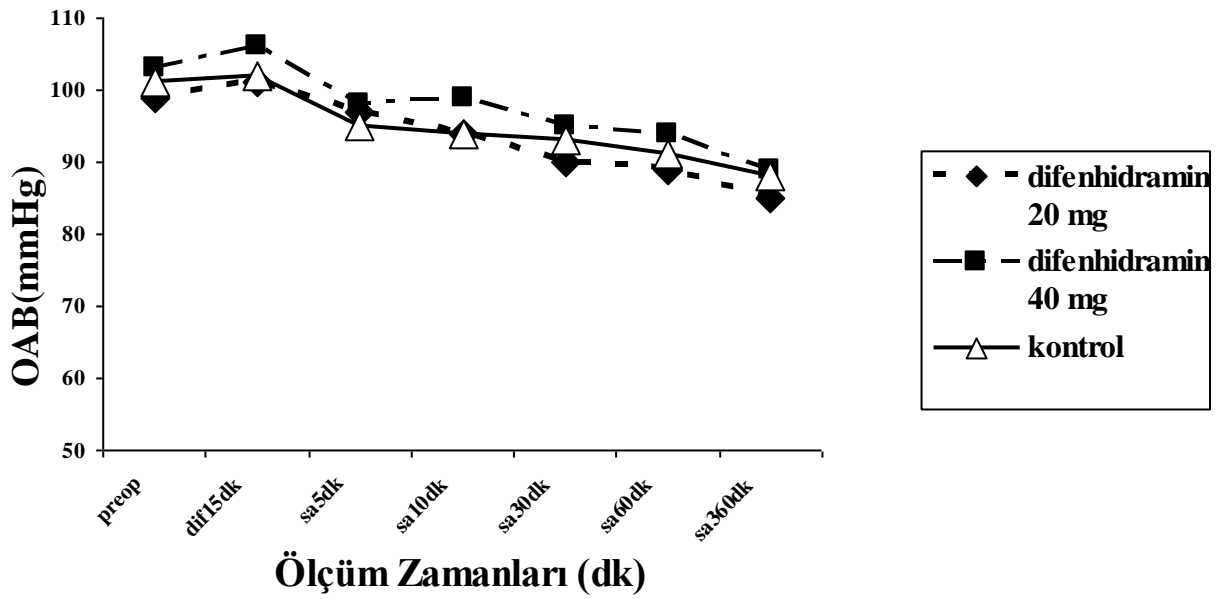
	G _{DH20}	G _{DH40}	G _K
Yaş (ort±SD)	52,28 ± 15,4	47,86±15,63	51,90±16,57
Kilo (kg) (ort±SD)	70,74±12,42	77,24±16,08	75,82±14,68
Boy (cm) (ort±SD)	169,02±9,02	169,52±8,99	165,58±7,28
BMI (ort±SD)	24,79±4,25	26,77±4,44	27,57±4,56
Operasyon süresi(dk) (ort±SD)	59,78±38,20	59,40±29,58	70,40±42,31
Cinsiyet (K/E)	13/37	13/37	17/33
ASA I/II/III	30/15/5	33/14/3	29/15/6

BMI: Vücut kitle indeksi

ASA: American Society of Anaesthesiologist (Amerikan anesteziyolojistler derneği)

Ortalama arteriyel kan basıncı değerleri 30. ve 60. dakikalarda tüm gruplarda preop değerlere göre anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$), ancak bu azalma tüm gruplarda benzer şekilde olduğu için gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 1).

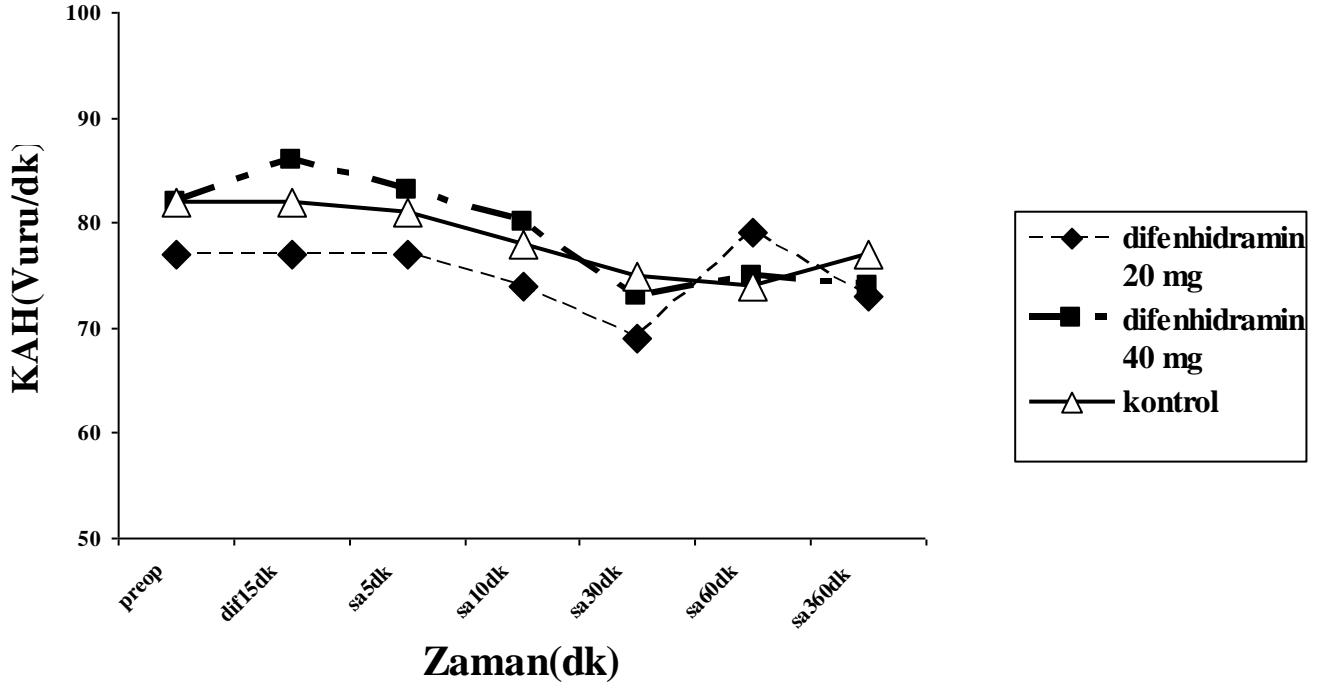
Gruplar arası Kan Basıncı



Şekil 1: Grupların ortalama arter kan basıncı

Hastaların kalp atım hızları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Şekil 2).

Gruplar Arası Kalp Atım Hızı



Şekil 2: Gruplarının kalp atım hızı

5 nokta sedasyon skalasına göre hastaların sedasyon düzeyleri 1 ila 3 arasında tespit edildi. Hiçbir hastada sedasyon düzeyinin 4 veya 5 olduğu görülmedi. Spinal anestezinin 5., 10., 30., 60. dakikalarında sedasyon değerlerinde kontrol grubuna göre G_{DH40} 'da anlamlı fark vardı. Preoperatif, difenhidraminden 15 dk sonra ve 360. dakikalarda fark yoktu (Tablo VII).

TabloVII: Gruplar arası sedasyon düzeylerinin karşılaştırılması

	G_{DH20} (n=50)	G_{DH40} (n=50)	G_K (n=50)
Preoperatif 1/2/3	45/3/2	49/0/1	49/1/0
Difenhidraminden 15 dk sonra	39/6/5	44/3/3	46/3/1
Spinal anestezi 5.dk 1/2/3	38/9/3	30/13/7*	44/4/2
Spinal anestezi 10.dk 1/2/3	32/15/3	19/21/10^a	35/14/1
Spinal anestezi 30.dk 1/2/3	24/19/7	12/22/16^b	37/7/6
Spinal anestezi 60.dk 1/2/3	17/19/14	19/17/14^u	30/11/9
Spinal anestezi 360.dk 1/2/3	41/4/5	42/3/5	45/2/3

* $p= 0,002$ (G_{DH40} 'da, kontrol grubuna göre spinal anestezinin 5.dakikasında)

^a $p= 0,0001$ (G_{DH40} 'da kontrol grubuna göre spinal anestezinin 10.dakikasında)

^b $p < 0,0001$ (G_{DH40} 'da kontrol grubuna göre spinal anestezinin 30.dakikasında)

^u $p=0,0026$ (G_{DH40} 'da kontrol grubuna göre spinal anestezinin 60.dakikasında)

1/2/3=5 nokta sedasyon skalasına göre sedasyon seviyesi 1, 2, 3

Periferik oksijen saturasyonu gruplar arasında farksızdı (Tablo VIII).

Tablo VIII: Gruplar arası oksijen saturasyon değerlerinin karşılaştırılması

	G_{DH20}	G_{DH40}	G_K
Preoperatif	96,90±1,89	97,28±1,85	96,88±2,03
Difenhidraminden 15 dk sonra	97,06±1,70	97,72±1,52	97,02±2,18
Spinal anestezi 5.dk	96,96±2,24	97,80±1,56	96,94±2,16
Spinal anestezi 10.dk	97,26±2,06	97,88±1,57	96,90±2,40
Spinal anestezi 30.dk	97,36±1,92	97,88±2,00	97,46±1,77
Spinal anestezi 60.dk	97,36±2,09	97,40±2,18	97,30±2,13
Spinal anestezi 360.dk	96,80±1,71	96,94±1,30	96,28±2,50

Motor ve duyu blok başlama zamanları ve duyu blok iki segment gerileme zamanı açısından fark yoktu (Tablo IX).

Tablo IX: Motor ve duyu blok başlama zamanları

	G_{DH20} (n=50)	G_{DH40} (n=50)	G_K (n=50)
Motor blok zamanı (dk)	2,64±1,36	2,68±1,57	3,10±1,83
Duyu bloğu zamanı (dk)	2,80±1,60	3,84±2,00	3,50±1,32
Duyusal blok iki segment gerileme zamanı (dk)	219±85,44	195,20±81,39	197,30±84,72

Her üç grupta VAS değeri dört ve üzeri olan olgular değerlendirildiğinde 360. dakika ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p < 0,0001$). Gruplar birbiriyle kıyaslandığında difenhidraminin 40 mg uygulandığı grup (G_{DH40}) ve kontrol grubu (G_K) arasında 360.dakikadaki VAS değerlerinde anlamlı fark vardı ($p < 0,0001$). Difenhidraminin 20 mg uygulandığı grup (G_{DH20}) ve kontrol grubu (G_K) arasında da 360.dk VAS değerleri arasında yine anlamlı fark vardı ($p=0,039$) (Tablo X).

Tablo X: Gruplar arası 360. dakikadaki VAS değerlerinin karşılaştırılması

	G_{DH20} (n=50)	G_{DH40} (n=50)	G_K (n=50)
VAS 4 ve üzeri (hasta sayısı)	14*	6**	27
VAS 3 ve altı (hasta sayısı)	36	44	23

* $p = 0,039$ (G_{DH20} 'nın G_K 'na göre 360. dakikadaki VAS değerleri)

** $p < 0,0001$ (G_{DH40} 'ın G_K 'na göre 360. dakikadaki VAS değerleri)

Hastalar postoperatif analjezik ihtiyaçları aısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi. Bu anlamlı fark difenhidraminin 40 mg uygulandığı G_{DH40} ile kontrol grubu G_K arasında en fazla izlenirken ($p<0,001$), difenhidraminin 20 mg uygulandığı G_{DH20} ve kontrol grubu G_K arasında daha azdı ($p=0,048$). G_{DH20} ve G_{DH40} grupları arasında ise postoperatif dönemdeki analjezik ihtiyaı aısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo XI).

Tablo XI: Gruplar arası 360. dakikada analjezik ihtiyaı olan hasta sayısı

	G_{DH20} (n=50)	G_{DH40} (n=50)	G_K (n=50)
Analjezik ihtiyaı var	15*	8**	30
Analjezik ihtiyaı yok	35	42	20

* $p = 0,048$ (G_{DH20} 'nın G_K 'na göre 360. dakikadaki analjezik ihtiyaı)

** $p < 0,0001$ (G_{DH40} 'nın G_K 'na göre 360. dakikadaki analjezik ihtiyaı)

Gruplar arasında atropin-efedrin kullanımı aısından da fark yoktu (Tablo XII).

Tablo XII: Gruplar arası peroperatif atropin-efedrin kullanan hasta sayısı

	G_{DH20} (n=50)	G_{DH40} (n=50)	G_K (n=50)
Atropin	6	5	4
Efedrin	10	4	11

Kullanılan intraoperatif sıvı ve kan miktarı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo XIII).

Tablo XIII: Gruplar arası kullanılan intraoperatif sıvı ve kan miktarı

	G_{DH20}	G_{DH40}	G_K
İntraop sıvı (ml)	1214±808,12	1242±954,78	1350±649,95
İntraop kan (lt)	0,08±0,27	0,06±0,23	0,02±0,14

Gruplar arasında bulantı, kusma, hipotansiyon, ağız kuruluğu, baş dönmesi, idrar retansiyonunun varlığı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo XIV).

Tablo XIV: Gruplar arası yan etkilerin varlığının karşılaştırılması

	G_{DH20} (n=50)	G_{DH40} (n=50)	G_K (n=50)
Bulantı	4	3	4
Kusma	0	0	1
Hipotansiyon	9	5	11
Ağız kuruluğu	14	16	7
Baş dönmesi	3	1	1
İdrar retansiyonu	0	2	0

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda spinal anestezi ile opere edilen hastalarda antihistaminik olarak kullanılan difenhidraminin 40 mg lık dozu, sedasyonu arttırırken, hemodinamik bozukluk, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, baş dönmesi, idrar retansiyonu gibi yan etkilere yol açmamakta, ve ayrıca postoperatif analjezik ihtiyacını azaltabilmektedir.

Klasik antihistaminiklerin çoğu SSS'yi deprese ederek tedavi edici dozlarda uyuşukluk ve sedasyon oluşturur. Bu ilaçların yaptığı sedasyon; öfori yapıcı ve keyif artırıcı nitelikte değildir. Özellikle difenhidramin gibi etanolamin türevi, prometazin gibi fenotiazin türevi antihistaminik ilaçlar ve mepiramin belirgin sedatif etki oluştururlar. H1 blokörler aşırı sedasyon yapmalarına karşın diğer sedatif ilaçlar kullanılmadıkça solunum dürtüsünü genellikle etkilemez (29,45). Difenhidramin solunum üzerine depresif etkisinin olmaması nedeniyle diş hekimliği, katarak cerrahisi, oral cerrahi, kardiyak kateterizasyon, endoskopi ve küçük cilt onarımlarında sedatif olarak kullanıldığı çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (51-56).

Difenhidraminin uzamış etkisi sağlıklı bireylerde 4-6 saat kadar sürer. Difenhidramin antikolinergik ve antihistaminik özellik gösterir. Bu nedenle SSS'ine geçebilir ve uyanıklıkta azalma, baş dönmesi ve kognitif fonksiyonlarda azalma yapabilir. Bazı kişilerde ise paradoksal olarak huzursuzluk ve sinirlilik yapabilir (57). Cohen ve arkadaşları (58) araç kullanma becerileri üzerine difenhidraminin sedatif etkilerini araştırdıkları çalışmalarını 6'sı bayan, 6'sı erkek 12 kişilik profesyonel şoförler ile test alanında yapmışlardır. Gönüllüler dört gruba ayrılmış, tek doz oral 25, 50, 100mg difenhidramin ve plasebo verilmiştir. Her bir tedavi iki ayrı yerde verilmiştir (hem sürücü okulunda hem de laboratuvarında). Çalışma sürücü okulu ve laboratuvarında yapılmıştır. Görsel reaksiyon, adaptif yürüyüş ve vücut dengesi ölçülmüş. Difenhidraminin sürüş performansını herhangi bir dozda bozmadığı gözlemlenmiştir. Denekler laboratuvarında her 3 dozda da sedatize olmalarına rağmen sürücü kursunda sadece 100mg dozda sedasyon oluşmuştur. Çalışmamızda difenhidraminin sedatif etkisinin intraoperatif olarak kooperasyon kurmayı engellemediğini, sakin ve daha konforlu bir durum sağladığını gördük. Gerçekten de difenhidraminin 40 mg uygulandığı G_{DH40} da, 5 nokta sedasyon skalasına göre 3 değeri (hasta uyuyor, ama sesli uyarılarla uyandırılabilir) içeren hasta sayısı aynı ilacın 20 mg uygulandığı G_{DH20} ve ilaç uygulanmayan kontrol grubuna göre daha fazlaydı.

Pound ve arkadaşları 100mg difenhidramin ve 1000 mg asetaminofenin oral olarak kullanılması ile üst abdominal endoskopide hasta toleransının difenhidramin yerine plasebo kullanılmasına göre daha iyi olduğunu bulmuşlardır (59).

Cengiz ve arkadaşları MR için sedasyon amacıyla difenhidramin ve midazolam uygulanan çocuklarda difenhidramin yerine plasebo kullanılan gruba göre çok daha iyi sedasyon sağlandığını saptamışlardır (60).

Bender ve arkadaşları difenhidraminin ile oluşan sedasyonu inceledikleri meta-analiz çalışmalarında 18 çalışmayı incelemişler ve difenhidraminin 50 mg dozunda oral uygulanması ile etkili bir sedasyon oluştuğunu saptamışlardır. Doz artışı ile yan etki oluşumunun da artabileceği bildirilmiştir (61).

Spinal anestezi uygulanan hastalarda sedasyon amacıyla antihistaminik kullanımına ilişkin bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Ancak Sürgit ve arkadaşları (34) rejyonel intravenöz anestezide (RİVA), antihistaminik olarak difenhidramin (Benison) ile 3ml/kg %2 prilokain kullanılmasının, difenhidramin kullanılmayan RİVA grubuna göre daha iyi sedasyon sağladığını bildirmişlerdir.

Difenhidraminin hemodinamik veriler üzerine etkisi hakkında farklı yayınlar mevcuttur (62,63). Weigert ve arkadaşları (62) yaptıkları bir çalışmada bir H1 blokleri olan difenhidraminin oküler hemodinamik (koroid ve retina üzerine) cevaba etkisini incelemişlerdir. Sağlıklı 18 erkekte intravenöz histamin infüzyonu 30 dk boyunca 0,32µ/kg/dk'dan, H1 blokler difenhidramin ise 1mg/dk 50 dk boyunca verilmiş ve H1 blokleri vermediklerine salin verilmiştir. Oküler hemodinamik parametreler, kan basıncı, intraoküler basınç ilaç verilmeden önce ve difenhidramin ve plasebo infüzyonundan sonra ayrıca histaminle beraber verilmesi sonrası ölçülmüştür. Sonuç olarak histamin verilmesinin kan basıncını düşürdüğü, bu etkinin difenhidramin verilmesiyle ortadan kalktığı, ayrıca histaminin retinal arter ve ven çapını arttırdığı difenhidraminin ise vazodilatasyon yapıcı bu etkiyi azalttığı görülmüştür.

Omete ve arkadaşları (63) yoğun bakım hastalarında simetidine bağlı hemodinamik değişiklikleri difenhidramin kullanımıyla önlemişlerdir. Bu çalışmada simetidine bağlı OAB ve sistemik vasküler dirençte azalmayı difenhidraminin IV olarak 40mg kullanımıyla önlediği bildirilmiştir. Böylelikle yoğun bakım hastalarında difenhidramin kullanımıyla daha iyi bir hemodinami sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da hemodinamik veriler açısından her 3 grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Hatta 40 mg difenhidramin

uygulanan grupta kan basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer gruplara göre daha yüksekti. Bu da sistemik vasküler reziztanstaki azalmayı önlemesine bağlı olabilir.

Anestezi uygulama süresi uzadıkça postoperatif bulantı-kusma (POBK) insidansı da artar. Antihistaminiklerin POBK açısından etkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur (64-66). Postoperatif ağrı, hipotansiyon ve hareket, sıvı alımı, POBK'yı predispoze edebilir. Etkin bir ağrı tedavisi, ağrıya bağlı bulantı ve kusmayı %80 oranında azaltır. Lokal (%9) veya rejyonal anestezide de (spinal anestezide %15-35) POBK görülebilir (16). Bu yöntemler sırasında hipotansif ataklarla sık karşılaşılır ve gelişen hipoksi, bulantı-kusmayı artırır. Bu durumda oksijen uygulaması ile bulantı ve kusma azaltılabilir. Serebral kan akımının azalması, pregangliyonik sempatik blokajdan dolayı gastrointestinal peristaltizmin artması, lokal veya rejyonal anestezi sırasındaki bulantı ve kusmanın nedenleri arasında sayılabilir (64).

Nortcliffe ve arkadaşlarının (65) çift kör olarak yaptıkları bir çalışmada 3 gruba ayrılan hastalara 50mg siklizin, 8mg deksametazon ya da 100ml salin infüzyonu verilmiştir. Spinal anestezide %0,5 10mg hiperbarik bupivakain, 10µ fentanil ve 0,2mg morfin kullanılmış. Bu çalışmada bir antihistaminik olan siklizin kullanımı ile POBK görülme sıklığı deksametazon ya da plasebo kullanımına göre daha az bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmaya (64); ASA I-II, tiroidektomi geçirecek 40 hasta dahil edilmiştir. Grup M'e indüksiyondan önce 10mg metoklopramid (Metpamid) iv olarak yapılmış, Grup D'ye ise indüksiyondan önce 50mg dimenhidrinat (dramamin) iv olarak yapılmıştır. Gruplar arasında bulantı-kusma skoru açısından istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Bulantı-kusma görülme sıklığı M grubunda D grubuna göre fazla sayıda hastada izlenmesine rağmen, istatistiksel fark saptanmamıştır. Ek antiemetik gereksinimi D grubunda M grubuna göre daha az olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

Chia ve arkadaşlarının (66) yaptıkları çalışmaya 90 hasta alınmış ve hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba anestezi indüksiyonundan önce 0,1mg/kg prometazine ve postoperatif salin, ikinci gruba anestezi indüksiyonundan önce salin ve postoperatif 0.1mg/kg prometazin, ayrıca üçüncü gruba ise postop ve preop yalnızca salin verilmiş. Plaseboyla karşılaştırıldığında prometazin kullanılmasının POBK'yı ve cerrahi sonrası ilk 24 saatte antiemetik gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise difenhidramin grubu ile kontrol grubu arasında bulantı-kusma açısından fark yoktu.

Hiçbir hastamızda antiemetik kullanma ihtiyacı duyulmadı. Her ikisi de klasik antihistaminik olan difenhidramin ve prometazinin POBK'ya etkilerinin benzer olduğunu düşünmekteyiz.

Antihistaminiklerin analjezik etkisini araştıran farklı yayınlar mevcuttur (24,34,51,64,66-68). Çekmen ve arkadaşlarının (64) çalışmalarında ASA I-II tiroidektomi geçirecek 40 hastayı iki gruba ayırarak, Grup M'e indüksiyondan önce 10mg metoklopramid Grup D'ye ise indüksiyondan önce 50mg dimenhidrinat iv olarak verilmiştir. Analjezik gereksinimi ve yan etki açısından gruplar arası fark bulunmamıştır.

Kolonoskopi için difenhidramin ve plasebo kullanılan 270 hastada, difenhidramin uygulanan grupta etkin sedasyon sağlanırken işlem sırasında meperidin kullanımının difenhidramin uygulanan grupta daha az olduğu saptanmıştır (6).

Sürgit ve arkadaşlarının (34) çalışmalarında RİVA için %2 Prilokain içine 40mg difenhidramin eklendiğinde difenhidramin eklenmeyen gruba göre duyuşal bloğun daha erken başladığına ve postoperatif analjezi gereksinimini azalttığını saptamışlardır.

Chia ve arkadaşlarının (66) çalışmasında hasta kontrollü analjezi uygulayarak ağrı varlığına ve morfin tüketimine bakılmıştır. Preoperatif 0,1mg/kg prometazinin postoperatif morfin tüketimini daha fazla azalttığını bildirilmiştir.

Antihistaminiklerin analjeziklere adjuvan etkisi üzerine birçok etki mekanizması mevcutken tam mekanizma bilinmemektedir. Antihistaminiklerin, opioidlerin opioid reseptörüne bağlanmasını kolaylaştırabileceği veya santral analjezik gibi davranabilen siklik guanozin mono fosfat (cGMP) salınımı artırabileceği söylenmiştir. Diğer mekanizmalar opioidlerin antihistaminikler yardımıyla nonspesifik reseptörlere bağlanan opioidlerle yer değiştirmesi ve böylelikle spesifik opioid reseptörleri için daha fazla opioidin uygun hale gelmesini ve substant P ve fosfolipaz A2 etkileşimlerini içerir (28,51).

Ratlarda yapılan bir çalışmada akut trigeminal nevralji ağrısında santral histamin reseptörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir. Beyindeki histamin reseptörleri ağrının santral yansımalarını etkiler. Bunu da akut ve kronik ağrı testleri gösterir. H1, H2, H3 ve H4 histamin reseptörleri yoluyla ağrı modülasyonunda beyindeki histaminin reseptörlerinin etkisi olabilir. Ratlarda hot plate testinde Temelastin (H1 reseptör blokleri) ve Tiotidine'nin (H2 reseptör blokleri) histaminle birlikte gri cevhere verilmesiyle histamin indükleyici analjeziyi önlediği gösterilmiş (68).

Santiago-Palma ve arkadaşları (51) yaptıkları çalışmada da dirençli kanser ağrılarında adjuvan analjezik olarak difenhidraminin etkin olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca

dismenore, trigeminal nevralji ve talamik ağrı sendromunda da antihistaminikler analjezik amaçlı kullanılmıştır.

Lin ve arkadaşları (67) yaptıkları bir çalışmada total abdominal histerektomi geçirecek 120 hastayı 3 gruba ayırmışlardır. Grup I'e induksiyonda salin verilmiş, postop dönemde ise 1mg/ml morfin PCA ile verilmiştir. Grup II ve Grup III'e 30mg difenhidramin induksiyonda verilmiş, sonra Grup II'ye 1,2/1 (1,2 difenhidramine/1 morfin), Grup III'e 4,8/1 (4,8 difenhidramine/1 morfin) oranında hasta kontrol analjezi (PCA) ile postop dönemde ilaç verilmiştir. Hepsinde morfin kullanıldığı halde difenhidraminin 4,8/1 oranında kullanıldığı Grup III'te bulantı-kusma Grup I ile kıyaslandığında en düşük, antiemetik gereksinim de Grup III'te en düşük bulunmuş, ancak analjezik etkiye herhangi bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir.

Antihistaminiklerin lokal anestezi etkilerinin olabileceğini gösteren çalışmalar da literatürde yer almaktadır. Orhan ve arkadaşları (50) yaptıkları çalışmada intradermal injeksiyon ile klorfeniramin, midazolam, lidokain ve salinin lokal anestezi etkilerini karşılaştırmışlardır. Çift kör plasebo kontrollü olan bu çalışma 19-43 yaşları arası yetişkin gönüllülere yapılmıştır. Klorfeniraminin lokal anestezi etkisinin olduğu fakat midazolamın böyle bir etkisinin olmadığı, klorfeniraminin lokal anestezi etkisinin lidokaine göre daha kısa olduğu bulunmuştur.

Tuncer ve arkadaşlarının (69) 43 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada lokal anesteziye allerjisi olanlarda lokal anestezi yerine difenhidramin kullanılmıştır. Epidural uygulama öncesi infiltrasyon anesteziinde difenhidraminin lokal anestezi etkinliği prilokain ile karşılaştırarak değerlendirilmiştir. İnfiltrasyon anestezi için 22G iğne ile Grup 1'e (n=13) difenhidramin (20 mg) 2 ml, Grup 2'ye (n=15) %1 prilokaine 2 ml, Grup 3'e (n=15) %2 prilokaine 2 ml uygulanmıştır. Etki başlama süresi difenhidramin uygulanan grupta uzun bulunmuştur ($p<0,05$). Prilokainin farklı dozlarının kullanıldığı Grup 2 ve Grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Analjezik etki difenhidramin uygulanan grupta %2 prilokain uygulanan grupta benzer şekilde bulunmuştur.

Çalışmamızda difenhidraminin 2 farklı dozunun kullanıldığı her iki grupta da oluşan sedasyon düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. 20mg verilen difenhidramin grubunda hemodinamik değişiklik saptamadık. İlginç olarak 40mg difenhidramin verdiğimiz hasta grubunda da doz artışına bağlı beklenen hemodinamik değişikliğin gelişmediğini gördük. Özellikle yaşlı hastalarda, difenhidramin dozu arttırılarak

etkili sedasyon sağlanıp hemodinamiyi değiştirmemesi avantaj olabilir. Difenhidraminin etkili sedasyon oluşturduğu dozlarda solunum depresyonu yapmaması, hemodinamiyi değiştirmemesi, periferik SpO2'yi dūřürmemesi, POBK'yı önlemesi gibi özellikleri göz önüne alındığında rejyonel anestezide sedasyon amacıyla tercih edilebilecek bir ilaç olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda daha net sonuçlara ulaşabilmek için değişik sedatif etkili ilaçlarla ve farklı dozlarla yapılacak ileri çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Çalışmamızda spinal anestezi ile opere edilen hastalarda difenhidraminin 20mg ve 40mg'lık dozlarının sedasyon, intraoperatif ve postoperatif hemodinami ve postoperatif analjezi üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik. Difenhidraminin 40 mg uygulandığı grupta postoperatif VAS skorları diğer 2 gruba göre daha düşük bulundu. Sedasyon düzeyi 3 olan hasta sayısı yine bu grupta diğer gruplara göre daha fazlaydı. Bu sedasyon seviyesinde olan hastalar sözlü uyaranlara cevap verebilmekte ve sakin bir şekilde kalabilmekteydi. Hemodinamik veriler ve saturasyon değerleri açısından da gruplar arasında fark yoktu. Üstelik bu kadar olumlu etkiler gösteren difenhidramin benzer etkileri sağlayan diğer ilaçlara göre çok daha ucuz bir ilaçtır.

Bu bulgular eşliğinde, spinal anestezi ile opere edilen hastalarda antihistaminik olarak kullanılan difenhidraminin 40 mg dozunun sedasyonu arttırdığı, postop analjezik ihtiyacını azalttığı buna karşı hemodinamik bozukluk, bulantı, kusma, hipotansiyon, ağız kuruluğu, baş dönmesi, idrar retansiyonu gibi yan etkilere yol açmadığını söyleyebiliriz.

7. ÖZET

REJYONEL ANESTEZİ UYGULANAN HASTALARDA DİFENHİDRAMİNİN SEDASYON VE POSTOPERATİF ANALJEZİYE ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada rejyonal anestezi uygulanan hastalarda difenhidraminin intraoperatif ve postoperatif dönemlerde sedasyon, hemodinami ve analjezi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç: Çalışmamız ADÜTF Ameliyathanesinde, 6 Haziran – 20 Kasım 2008 tarihleri arasında 16-70 yaş arası, ASA klinik sınıflaması I-III olan, elektif cerrahi ile spinal anestezi planlanan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 150 hastayı içermektedir.

Preoperatif ve operasyon boyunca; rutin monitorizasyon uygulandı. Bromage skalası, duyu bloğu seviyesi, 5 nokta sedasyon skalası kullanıldı. Ağrı düzeyleri VAS ile değerlendirildi.

Gruplar randomize olarak üçe ayrıldı. Hastalara damar yolu açıldıktan sonra G_{DH20} 'ye 20mg difenhidramin + 2ml SF (n=50), G_{DH40} 'a 40mg difenhidramin (n=50), G_K 'e 4ml SF (n=50) verildi. İlaçlar verildikten 15dk sonra spinal anestezi yapıldı.

Duyusal bloğun T_{10} 'a ulaşma süresi, maksimum duyu blok seviyesi, duyu blokunun L_1 'e gerileme süresi, motor ve duyu blokunun sonlanma süreleri kaydedildi.

Hastalar postoperatif derlenme ünitesinde ve servislerinde altı saat boyunca takip edildi. Bu süreçte tüm hastalar; ek analjezik ihtiyacı, yan etki ve VAS açısından kaydedildi. Postoperatif VAS değeri 4 ve üzeri olan hastalara analjezik ilaç diclofenak potasyum (diclomec) intramüsküler olarak yapıldı.

Bulgular: Hastaların demografik verileri, operasyon süreleri ve hemodinamik veriler açısından gruplar arasında bir fark izlenmedi. Hastalar postoperatif analjezik ihtiyaçları açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p<0,0001$). Bu anlamlı fark 40mg difenhidramin ile kontrol grupları arasında en fazla izlendi ($p<0,0001$). Sedasyon değerlerinde spinal anestezinin 5., 10., 30., 60.dakikalarında 40mg difenhidramin uygulanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Spinal anestezi ile opere edilen hastalarda antihistaminik olarak kullanılan difenhidraminin 40 mg dozunun sedasyonu arttırdığı, hemodinamik verileri değiştirmediği, postop analjezik ihtiyacını azalttığı buna karşı yan etkilere yol açmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Spinal anestezi, difenhidramin, sedasyon, postoperatif analjezi

İletişim adresi: zehrasalih@yahoo.com

SUMMARY

THE EFFECTS OF DIPHENHYDRAMINE ON SEDATION AND POSTOPERATIVE ANALGESIA AT PATIENTS TO WHOM REGIONAL ANAESTHESIA HAVE DONE

Aim: At this study, we aim to study the effects of diphenhydramine on sedation, hemodynamic and analgesia at intraoperative and postoperative periods at the patients to whom regional anaesthesia have done

Materials and Methods: Our study is done at Adnan menderes University Medical School Operation rooms between the dates of June 6th-November 20th 2008. 150 patients who are between the ages of 16-70, accepted to join the study, planning to be done regional anaesthesia for elective surgery and ASA clinical classification is I-III are enrolled in this study.

Preoperatively and intraoperatively; routine monitoring is done. Bromage scale, the level of sensory block and 5 point sedation scale are noted at 5, 10, 30, 60, 360th minutes. The pain levels are evaluated by VAS intraoperatively and postoperatively.

The groups are divided into 3 randomized. After placing an intravascular catheter and administered 20mg diphenhydramine + 2ml 0.9% NaCl solution (n=50) to G_{DH20} and 40mg diphenhydramine to G_{DH40} (n=50) and 4ml 0.9% NaCl solution (n=50) to G_K. After administering the drugs have done spinal anaesthesia.

The time that sensory block attained to T10 level, maximum sensory block level, the time that sensory block retreats to L1 level and the ending times of motor and sensory blocks are recorded.

The patients are controlled at the postoperative room and in their rooms at services for 6 hours. At this time the patients are evaluated for additional analgesic supply; adverse effects and VAS and then recorded again. To patients whose postoperative VAS level is 4 and above 4 diclofenac (Diclophenac Potassium) as an analgesic agent is administered intramuscularly.

Findings: There wasn't a difference between groups for demographic data, operation times and sex. When the patients are evaluated for postoperative analgesic needs there was a statistically meaningful difference between groups ($p < 0,001$). This difference was most seen between 40mg diphenhydramine and control groups and was less between 20mg diphenhydramine and control groups ($p = 0,039$). There was a meaningful difference for

sedation values at the 5,10,30,45,60th minutes of spinal anaesthesia between 40mg diphenhydramine and control group ($p<0,05$).

Results: We thought that in the patients who are operated with spinal anaesthesia 40mg diphenhydramine as an antihistaminic makes more sedation, decreases postoperative analgesic need and has no adverse effects.

Keywords: Spinal anaesthesia, diphenhydramine, sedation, hemodynamy, postoperative analgesia.

İletişim adresi: zehrasalih@yahoo.com

8. KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Anestezi ve ameliyathane öncesi değerlendirme ve hazırlık. Klinik Anestezi. Üçüncü Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 16-9.
2. Kayhan Z. Anestezi sırası ve sonrasında gelişen sorun ve komplikasyonlar. Klinik anestezi. Üçüncü Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 590-654.
3. Küçük Bayram H. Ürolojik Girişimlerde Spinal Anestezi Uygulamasında Midazolam, Propofol ve Tiyopentalin Sedasyon ve Hemodinamik Yönden Etkilerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 2005; 1-50.
4. Whitwam J. G, McCloy R. F. Bilinçli sedasyon için teknikler. Whitwam J. G, McCloy R. F, Nolan D. M, Davies N, Ökten F. F (ed.). Sedasyon ilke ve uygulamaları. Birinci Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri Ofset, 2004: 54-70.
5. Ma D, Whitwam J. G. Farmakoloji. Whitwam J. G, McCloy R. F, Nolan D.M, Davies N, Ökten F. F (ed.). Sedasyon ilke ve uygulamaları. Birinci Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri Ofset, 2004: 8-53.
6. Tu RH, Grewall P, Leung JW, Suryaprasad AG, Sheykhzadeh PI, Doan C, Garcia JC, Zhang N, Prindiville T, Mann S, Trudeau W. Diphenhydramine as an adjunct to sedation for colonoscopy: a double-blind randomized, placebo-controlled study. Gastrointest Endosc. 2006 Jan; 63 (1): 87-94.
7. Kleinman W, MD. Rejyonel anestezi ve ağrı tedavisi. In: Morgan G.E, Mikhail Jr. MS, Murray MJ, Larson C. P, M. Tulunay, H. Cuhruk (çev.edt.). Klinik Anesteziyoloji. Üçüncü Baskı Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 253-82.
8. Kayhan Z. Lokal/bölgesel anestezi yöntemleri. Kayhan Z. Klinik anestezi. Üçüncü Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 552-89.
9. Erdine S. Sinir blokları. Rejyonel anestezi. Birinci Baskı İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993: 155-210.
10. Koltka A.K, Özyalçın S.N. Lokal anestezikler. Önal A, Yücel A, Atmaca D.G, Topsakal C, Yalçın O, Tezcan E, Yiğiter R, Yoldaş T, Kartal F, Özyalçın S.N. Algoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, Nobel Matbaacılık, 2004: 99-123.
11. Ezekiel M. R, Erbay H. R (ed.). Spinal ve epidural anestezi. Ezekiel M.R, Erbay H.R (ed.). Anesteziyoloji el kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 179-85.
12. Özkoçak T. I, Hill S, Özer Y, Magee P, Venn P, Scott R, Pearce A, Davies N, Gill R, Nightingale P, Deakin C, Mercanoğlu E, Ayoğlu T. Genel anestezi. Davies N.J.H,

- Cashman J.N, Özkoçak T. I (ed.). Lee's synopsis of anaesthesia. 13. Baskı Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, Öncü Basımevi, 2008: 81-275.
13. Murphy M. T. Spinal epidural and caudal anesthesia In: Miller R. D, Alfrey D. D, All H. H, Benumof J. L, Clark N. J, Covino B. G, Egbert L. D, Murphy T. M, Savarese J. J, Standaert F. G, Stanley T. H, Trevor A. J, Way W. L. Anaesthesia. 2th ed. Newyork, Edinburgh, London: Churchil Livingston 1986: 1061-103.
 14. May S. E, Hawkins J. L, Glenn D. M, Angel J. M. Rejyonel anestezi. Duke J, Dikmen Y, Demirkıran O, Utku T, Tuncer B, Gökay Vural B (ed.ler). Anestezinin sırları. İkinci Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, Nobel Matbaacılık, 2006: 353-70.
 15. Murphy M. T. Local anesthetics In: Miller R. D, Alfrey D. D, All H. H, Benumof J. L, Clark N. J, Covino B. G, Egbert L. D, Murphy T. M, Savarese J. J, Standaert F. G, Stanley T. H, Trevor A. J, Way W. L. Anaesthesia. Fifty edition, Newyork, Edinburgh, London: Churchil Livingston, 2000: 491-522.
 16. Kayhan Z. İntravenöz anestezi. Klinik anestezi. Üçüncü Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 65-123.
 17. Özyalçın S. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2005: 160-83.
 18. Eledjam J. J, Bruelle P, Lalourcey L, Viel E. Sedation and regional anaesthesia. Eur Soc Reg Anaesth. 1995; 136-43.
 19. Höhener D, Blumenthal S, Borgeat A. Sedation and regional anaesthesia in the adult patient. Br J Anaesth. 2008; 100 (1): 8-16.
 20. McCloy R. F. Gastroenteroloji. Whitwam J. G, Miller R. A, Chakraborti M. K, Rawsin P. R, Clarke B, Moulton C, Adam A, Herrick I. A. Sedasyon ilke ve uygulamaları. Birinci Baskı Ankara: Türkiye Klinikleri Ofset, 2004: 119-25.
 21. Kaygusuz K, Gürsoy S, Kunt N, Kafalı H. Yoğun bakımda kullanılan sedatif ajanların hemodinami ve oksijen transportu üzerine etkileri. Erciyes Tıp Dergisi 2004; 26 (4): 165-77.
 22. Lauwers M, Camu F, Breivik H, Hagelberg A, Rosen M, Syend R, Horn A, Noronha D, Shaikh S. The Safety and Effectiveness of Remifentanil as an Adjunct sedative for Regional Anesthesia. Anesth Analg 1999; 88: 134-40.
 23. Ben-David B, Vaida S, Gaitini L. The influence of high spinal anesthesia on sensitivity to midazolam sedation. Anesth Analg 1995; 81: 525-8.

24. Gentılı M, Chau huu P, Enel D. Sedation depends on the level of sensory block induced by spinal anesthesia. *Br J Anaesth.* 1998; 81: 970-971.
25. Mycek M. J, Harvey R. A, Champe P. C, Oktay Ş (ed.). *Lippincott's Illustrated Farmakoloji. İkinci Baskı* Ankara: 1998; 107-18.
26. Sweeney B, Yapakçı O, Asworth J. Hastanın cerrahiye hazırlanması. Davies N.J.H, Cashman J. N, Turan Özkoçak I (ed.). *Lee's synopsis of anaesthesia. 13. Baskı* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, Öncü Basımevi, 2008: 3-31
27. McLeod G, Altunkaya H. Rejyonal anestezi. Davies N.J.H, Cashman J.N, Turan Özkoçak I (ed.). *Lee's synopsis of anasthesia. 13. Baskı* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, Öncü Basımevi, 2008: 369-471.
28. Cuhruk H, Revers J. G, Atabey B, Savarose J. J, Orbey B, Alanoğlu Z. Lokal anestezipler. In: Morgan G. E, Mikhail Jr. MS, Murray MJ, Larson C. P, M. Tulunay, Cuhruk H. (çev. edt.). *Klinik anesteziyoloji. Üçüncü Baskı* Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 127-250.
29. Alanoğlu Z, Atabey B, Orbey B. C, Reves J. G, Savarase J. J, Cuhruk H. *Klinik Farmakoloji.* Morgan G.E, Mikhail Jr. M. S, Murray M. J, Larson C.P, M. Tulunay, H. Cuhruk (çev. ed.). *Klinik Anesteziyoloji. Üçüncü Baskı* Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 127-252.
30. Nakagawa M, Mammoto T, Hazama A, Kita T, Akamatsu T, Kambara N, Sakai T, Kishi Y. Midazolam premedication reduces propofol requirements for sedation during regional Anesthesia. *Brief Clinical Reports. Can J Anest.* 2000; 47: (1) 47–9.
31. Yaddanapudi S, Batra YK, Balagopal A, Nagdeve NG. Sedation in patients above 60 years of age undergoing urological surgery under spinal anesthesia: Comparison of propofol and midazolam infusions. *J Postgrad Med* 2007; 53 (3): 171-5.
32. Çetintaş Y, Zengin R. D, İşler D, Özgök A, Güneş Z. E, Erdemli Ö. Eswl Sırasında Hasta Kontrollü Sedasyonda Remifentanil İle Propofol Meperidin Kombinasyonunun Karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46 (4): 280 – 286.
33. Smith S. E, Feldman S. A, Conway C. M, Reynolds F. J. M, Wise R. P. *The Nervous System* In: Churchill H.C (ed). *A Practice of anaesthesia. 5th ed.* London: Lloyd-Luke Ltd 1984: 611- 708.

34. Sürgit M, Çetin Sondemet, Özgenay Ş, Ateş Y, Cuhruk H. Prilokainle Yapılan Rivaya Difenhidraminin ve Verapamil Eklenmesinin Anestezinin Başlama Süresi ve Postop Analjeziye Etkisi. *Medikal Network* 2006; 1-6.
35. Kayhan Z. Lokal anestezipler. Kayhan Z. Klinik anestezi. Üçüncü Baskı İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 503-23.
36. Kocabaş S, Eriş O, Aksu H, Akdeniz F. Rejyonel anestezide propofol sedasyonunun hemodinamik, solunumsal ve kognitif işlevlere etkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2001; 40 (2): 111-6.
37. Öztürk T, Çakan A, Dereli F, Gülerçe G, Olgaç G, Özsöz A. Fiberoptik Bronkoskopide Propofol ve Midazolam Sedasyonunun Karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2002; 10 (1): 18-22.
38. Hall E. J, Uhrich T. D, Barney J. A, Arain S. R, Elbert T. J. Sedative, Amnestic and Analgesic Properties of Small-Dose Dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg.* 2000; 90: 699-705.
39. Paris A, Toner P. H. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2005; 18: 412-8.
40. Martin E, Ramsay G, Mantz J, Sum-Ping J. S. T. The Role of the α_2 - Adrenoceptor Agonist Dexmedetomidine in Postsurgical Sedation in the Intensive Care Unit. *J Intens Care Medicine.* 2003; 18 (1): 29-41.
41. Fitzpatrick K, Fiedler S. O, McDowell G.C, Hatheway A.J, Winkelmann G, Wornecke D. E, Bossard R.F, Whitten W.C. Farmakoloji. Duke J, Dikmen Y, Demirkıran O, Utku T, Tuncer B, Gökay Vural B (ed.ler). Anestezinin sırları. İkinci Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, Nobel Matbaacılık, 2006: 43-68.
42. Ezekiel M.R, Erbay H.R (ed.). Farmakoloji. Anesteziyoloji el kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006: 61-98.
43. Eti Z, Yücel A, Çimen A, Raj P. P, Talu Köknel G. Postoperatif ağrı tedavisi. Erdine S. Ağrı. Üçüncü Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, Nobel Matbaacılık, 2007: 150-167.
44. Brunton L. L. Histamine, Bradykinin and Their Antagonists. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th (ed.). 2006

45. Süzer Ö. Histamin ve Serotonin Analogları, Antagonistleri; Ergot Alkoloidleri. Premium Süzer Farmakoloji. 3. Baskı. Klinisyen Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2005: 145-54.
46. Cheng Y. J, Wang Y. P, Chien C. T, Chen C. F. Small-Dose Propofol Sedation Attenuates the Formation of Reactive Oxygen Species in Tourniquet-Induced Ischemia-Reperfusion Injury Under Spinal Anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 1617–20 1999; 88: 134-140.
47. Kiremitçi Ü. Antihistaminikler ve dermatolojide kullanımı. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004; 4: 25-28.
48. Kayalp O. S. Hipnosedatif ilaçlar I. Tıbbi Farmakoloji. Altıncı Baskı Ankara: Feryal Matbaacılık; 1992: 1812-1853
49. Özlüoğlu L. N, Saydam L. Antihistaminikler. *KBB Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 1994; 2 (1): 71-4.
50. Orhan M. E, Yüksel U, Bilgin F, Doğrul A. Comparison of the local anesthetic effects of chlorpheniramine, midazolam, lidocaine, and normal saline after intradermal injection. *Med Sci Monit*, 2007; 13 (4): 7-11.
51. Malamed SF. Diphenhydramine hydrochloride; its use as a local anesthetic in dentistry. *Anesth Prog* 1973; 20: 76-82.
52. Katz J, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH, Tielsch JM, Petty BG. Injectable versus topical anesthesia for cataract surgery: patient perceptions of pain and side effects. The Study of Medical Testing for Cataract Surgery study team. *Ophthalmology* 2000; 107: 2054-60.
53. Uckan S, Guler N, Sumer M, Ungor M. Local anesthetic efficacy for oral surgery: comparison of diphenhydramine and prilocaine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 26-30.
54. Bergeron P, Enns J, Delima L. Effects of routine premedication for cardiac catheterization on sedation, level of anxiety and arterial oxygen saturation. *Can J Cardiol* 1995; 11: 201-5.
55. Cohen J, Haber GB, Dorais JA, Scheider DM, Kandel GP, Kortan PP A randomized, double-blind study of the use of droperidol for conscious sedation during therapeutic endoscopy in difficult to sedate patients. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 546-51.

56. Ernst AA, Marvez-Valls E, Mall G. 1% lidocaine versus 0.5% diphenhydramine for local anesthesia in minor laceration repair. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1328-32.
57. Güneş Y, Akman H. Postoperatif Bulantı-Kusma ve Tedavi Yaklaşımları. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Arşivi. 2002; 11, 70-91.
58. Cohen A. F, Posner J, Ashby L, Smith R, Peck A. W. A Comparison of Methods for Assessing the Sedative Effects of Diphenhydramine on Skills Related to Car Driving. *Eur J Clin Pharmacology*. 1984; (27): 477-82.
59. Pound DC, O'Connor KW, Brown ED, Weddle R, McHenry R, Crabb D. Oral medications for upper gastrointestinal endoscopy using a small diameter endoscope. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 327-31.
60. Cengiz M, Baysal Z, Ganidagli S. Oral sedation with midazolam and diphenhydramine compared with midazolam alone in children undergoing magnetic resonance imaging. *Paediatr Anaesth*. 2006; 16: 621-6.
61. Bender BG, Leung SB, Leung DY. Actigraphy assessment of sleep disturbance in patients with atopic dermatitis: an objective life quality measure. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 598-602.
62. Omote K, Namiki A, Iwasaki H, Ujike Y. Diphenhydramine prevents the haemodynamic changes of cimetidine in ICU patients. *Can J Anaesth*. 1991; 38 (2): 210-2.
63. Geiger L. T, Howard C. S. Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile non-hemolytic transfusion reaction: good prophylaxis or bad practice?. *Transfus Med Rev*. 2007; 21 (1): 1-12.
64. Çekmen N, Arslan M, Sütçü G, Akçabay M. Postoperatif Bulantı-Kusmanın Önlenmesinde Metoklopramid ve Dimenhidrinatın Etkilerinin Karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2005; 13 (1): 21-4.
65. Nortcliffe S. A, Shah J, Buggy D. J. Prevention of postoperative nausea and vomiting after spinal morphine for Caesarean section: comparison of cyclizine, dexamethasone and placebo. *Br J Anaesth*. 2003; 90 (5): 665-70.
66. Chia Y. Y, Lo Y, Liu K, Tan P. H, Chung N. C, Ko N. H. The effect of promethazine on postoperative pain: a comparison of preoperative, postoperative and placebo administration in patients following total abdominal hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 625-630.

67. Lin T. F, Yeh Y. C, Yen Y. H, Wang Y. P, Lin C. J, Sun W. Z. Antiemetic and analgesic-sparing effects of diphenhydramine added to morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth.* 2005; 94 (6): 835-839.
68. Tamaddonfard E, Khalilzadeh E, Hamzeh-Gooshchi N, Seidnejhad-Yamchi S. Central effect of histamine in a rat model of acute trigeminal pain. *Pharmacological Reports.* 2008; 60, 219-224.
69. Tuncer S, Yosunkaya A, Reisli R, Apillioğulları S, Tavlan A, Otelcioğlu Ş. Lokal Anestezik Olarak Difenhidramin Kullanılması. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 220-2

EKLER

GÖNÜLLÜLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR METNİ

Gönüllü numarası.....

Bu çalışmaya katılmaya karar vermeden önce sizi bilgilendirecek olan bu belgeyi incelemeniz önemlidir. Yine de bu konu ile ilgili sorularınızı doktorunuza sorabilirsiniz. Çalışmaya katılıp katılmamak sizin isteğinize bağlıdır.

Ameliyat olabilmeniz için size rejyonel anestezi uygulayabiliriz. Anestezi sırasında ve sonrasında rutin takiplerimiz olan nabız, tansiyon, kalp hızı, kan oksijen miktarı gibi vital parametrelere ve 5 nokta sedasyon skalasına bakılacaktır. Difenhidramin allerjik reaksiyonları önlemek için kullanılan bir ilaçtır. Kullandığımız bu ilacın diğer tüm yabancı maddelerde olduğu gibi allerjik reaksiyon yapma ihtimali düşük de olsa vardır. Biz bu çalışmada “Rejyonel Anesteziye Allerjik Reaksiyonları Önlemek İçin Uygulanan Antihistaminiklerin (Difenhidraminin) Etkilerini Değerlendirmeyi” amaçladık. Çalışmaya katıldığınız veya katılmadığınız takdirde size ameliyatınız için uygulanacak anestezi protokolünde ve ilaçlarda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmaya katıldığınız takdirde intraop ve postop izlediğimiz nabız, tansiyon, kalp hızı, , 5 nokta sedasyon skalası, kan oksijen miktarı değişiklikleri kayıt edilecektir. Çalışma için kaydettiğimiz bu verileri kullanmak için izin verdiğiniz takdirde size herhangi bir ücret verilmeyecek ve sizden de para istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmaya karar verirseniz kimliğinizin gizli kalması koşuluyla bu araştırmadan elde edilen bilgi ve bulguların istendiğinde ilgili makamlara verilebileceğini ve yayınlanabileceğini önceden kabul etmek durumundasınız.

Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bunlar hakkında bana sözlü ve yazılı açıklama yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmayı kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum. Bu formun bir nüshası bana verilmiştir.

Gönüllünün;

İmzası

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon/Fax:

Tarih:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için;

İmzası

Adı-Soyadı:

Adresi:

Telefon/Fax:

Tarih:

Açıklamayı yapan araştırmacının;

İmzası

Adı-Soyadı:

Tarih:

Rıza alınma işleminde başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı-Soyadı:

İmzası

Görevi:

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

1. Aşağıda imzası olan ben “Rejyonel Anestezide Alerjik Reaksiyonları Önlemek İçin Uygulanan Antihistaminiklerin (Difenhidraminin) Etkilerinin Değerlendirilmesi ” başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.
2. Bu çalışmayı yürüten Yrd.Doç. Dr. Selda Şen ve Dr. Zehra Salihoğlu çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istendiği ve yan etkilerle karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.
3. Yrd.Doç. Dr. Selda Şen ve Dr. Zehra Salihoğlu’na çalışmasıyla ilgili her soruyu sorma fırsatını buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.
4. Yrd.Doç. Dr. Selda Şen ve Dr. Zehra Salihoğlu’na hastalığımızın geçmişini ve kullandığım ilaçları anlattım ve onu bu bilgilerin ayrıntılarını açıklamaya, hasta ve doktor arasındaki sırları koruması şartıyla yetkili kılıyorum.
5. Çalışma boyunca tüm kurallara uyacağıma, Yrd.Doç. Dr. Selda Şen ve Dr. Zehra Salihoğlu ile tam bir uyum içinde çalışacağıma ve sağlığımla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu arayacağımı kabul ediyorum.
6. Bu çalışmanın sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamayacağımı ve özellikle dünya çapında tıp yetkililerine verebileceğini kabul ediyorum.
7. Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

OKUDUM VE ONAYLADIM.

Hastanın adı, soyadı, adresi .

İmza, tarih :

Doktorun adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :

Tanığın adı, soyadı, adresi :

İmza, tarih :