

Rokuronyum Enjeksiyon Ağrısını Önlemede Difenhidramin Kullanımı

The Prevention of Pain From Injection of Rocuronium by Diphenhydramine

Alper Kılıçaslan, Ahmet Topal, Atilla Erol, Aybars Tavlan

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

Özet

İntravenöz rokuronyum uygulaması sıklıkla enjeksiyon ağrısına yol açmaktadır. Bu çalışmada rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede difenhidraminin etkisini araştırmayı amaçladık. ASA I- II grubu, erişkin elektif genel anestezi planlanan 60 hasta rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Grup S (n=30)'ye 2 ml serum fizyolojik, Grup D (n=30)'ye 2ml (20 mg) difenhidramin i.v enjeksiyonu 10 saniye sürede verilirken aynı anda tansiyon manşonu 30 saniye süre ile 70 mmHg basınçla şişirildi. Manşon indirildikten sonra 10 mg rokuronyum 10 saniyede i.v. yol ile uygulandı. Hastalardan ağrılarının şiddetini 4 puanlı ağrı skalası ile değerlendirmeleri istendi. Hiç ağrı olmayan ve hafif ağrı tanımlayan olgu sayıları bakımından gruplar arasında fark yok iken (p>0.05), orta ve şiddetli ağrı tanımlayan hastaların sayısı Grup S'de Grup D'ye göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.001). Önceden 20 mg difenhidramin uygulamasının rokuronyum enjeksiyon ağrısını azalttığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Rokuronyum, enjeksiyon ağrısı, difenhidramin

Abstract

Intravenous administration of rocuronium often leads to injection pain. We investigated the effect of diphenhydramine pretreatment, reducing the incidence of pain on rocuronium injection. This randomized study was carried out on ASA I-II, 60 adult patients for elective surgery under general anesthesia. Patients were divided into two groups, thirty patients in each. After tourniquet application on forearm and inflation to 70 mmHg, 2 ml saline, 2 ml (20 mg) diphenhydramine were given in Group S (n=30) and Group D (n=30) respectively. 30 seconds after the pretreatment, tourniquet was deflated and 10 mg rocuronium was injected over 10 seconds. The patients were asked immediately to assess pain with 4 point pain scale. No significant differences were noted in the number of patients who had no pain and mild pain in group S and D (p>0.05). Number of patients who had moderate and severe pain was higher in Group S than Group D (p<0.001). We concluded that; pretreatment with 20 mg diphenhydramine is effective in reducing pain caused by the intravenous injection of rocuronium.

Key words: Rocuronium, injection pain, diphenhydramine.

GİRİŞ

Steroidal yapıda bir nondepolarizan nöromusküler ajan olan rokuronyum bromid hızlı etki başlangıcı ve orta derecede etki süresi ile karakterizedir ve günlük anestezi pratiğinde sık kullanılan bir ajandır (1). İntravenöz (i.v.) rokuronyum enjeksiyonu sonrası hastaların %50-80'i gibi büyük bir kısmında ağrı tespit edilmiştir. İntravenöz rokuronyum enjeksiyonu uyanık hastalarda şiddetli yanma tarzında ağrıya neden olmaktadır. İndüksiyonu takiben gelişen bilinç kaybı sonrasında bile rokuronyum enjeksiyonu kol çekme hareketine neden olabilmektedir (2, 3).

İ.v. rokuronyum enjeksiyonu sonrası gelişen ağrıyı önlemede lokal anestetikler, zayıf ve kuvvetli opioidler, tiopental, ondansetron, beta-blokerler gibi birçok farmakolojik ajan denenmiştir (4-6).

Antihistaminik ilaçlar içinde lokal anestetik olarak en yaygın kullanılan difenhidramindir. Ethanolamin grubu içinde potent bir antihistaminik olan difenhidraminin, antikolinergik, antihistaminik, sedatif etkileri vardır ve yapısı lokal anestetiklere benzerdir. İntravenöz ve intramusküler maksimum günlük dozu 400 mg, lokal anestetik olarak

önerilen dozu ise 15-50 mg'dır. İntradermal uygulama sonrası %1 difenhidramin ve %1 lidokain benzer analjezi sağlamaktadır (7-9).

Bu çalışmada rokuronyum enjeksiyonunda görülen ağrının ve kol çekme tepkisinin önlenmesinde difenhidraminin etkinliğinin plasebo ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ameliyathanesi'nde gerçekleştirildi. Kullanılan ilaçlara karşı bilinen allerjisi olan, nörolojik veya psikiyatrik problemi olan, uzun dönemli analjezik tedavi almış olan, tromboflebiti olan, Parkinson hastalığı olan ve ince dorsal veni olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yazılı onayları alındıktan sonra ASA (American Society of Anesthesiologist's) risk skoru I- II grubu, yaşları 18-65 arasında olan ve elektif genel anestezi planlanan 60 hasta rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma randomize, çift-kör plasebo kontrollü olarak tasarlandı. Hastalara premedikasyon

Tablo 1. Roküronyumun Enjeksiyon Ağrısının Değerlendirilmesi

| Ağrı şiddeti | Derece | Ağrınız var mı? Sorusuna cevap |
|--------------|--------|---|
| Yok | 0 | Hayır |
| Hafif | 1 | Evet, hareket yok |
| Orta | 2 | Evet, el bileğinden hareket var veya sorulmadan ağrıyı ifade ediyor |
| Şiddetli | 3 | Evet, kol çekme, yüzünü buruşturma, göz yaşı bulguları ile birlikte |

uygulanmadı. Ameliyathanede uygun el sırtından 20 G intraket ile her iki koldan i.v. damaryolu açıldı. Elektrokardiyogram (EKG), kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), periferik O₂ satürasyonu (SpO₂) monitorize (Drager infinity kapa, Drager medical systems inc. Denvers USA) edildi. Oda ısısındaki (20–22 °C) tedavi ajanı Grup S'de (n=30) 2 ml serum fizyolojik, Grup D'de (n=30) 20 mg 2ml difenhidramin (Benison® Osel) i.v enjeksiyonu 10 saniye sürede verilirken aynı anda tansiyon manşonu 30 saniye süre ile 70 mmHg basınçta şişirildi. 30 saniye sonra manşon indirilerek 10 mg (10 mg/ml) rokuronyum bromür (Esmeron® Organon) 10 saniyede i.v. yol ile uygulandı. Tablo 1'deki ağrı değerlendirme skoru (Ağrı yok, hareket yok=0, hafif ağrı, hareket yok=1, ağrı var, el bileğinden hareket var veya sorulmadan ağrıyı ifade ediyor=2, şiddetli ağrı, kol çekme, yüzünü buruşturma, gözyaşı bulguları ile birlikte hareket var=3) kullanılarak hastalara ağrı olup olmadığı, ağrının yapısı ve şiddeti soruldu, ağrıya fiziksel cevapları gözlemlendi ve değerlendirildi.

Rokuronyum uygulandıktan sonra; hipoventilasyon, diplopi, pitozis, yutma güçlüğü gibi kas güçsüzlüğü bulgularına bakıldı. % 0.9'luk NaCl infüzyonu ve diğer medikasyonlar için diğer koldan açılan damar yolu kullanıldı. 30 saniye içinde anestezi indüksiyonuna başlandı. İndüksiyon 2 mg/kg propofol, 2 µg/kg fentanil, 0.6 mg/ kg dozuna tamamlanacak şekilde rokuronyum ile yapıldı. Orotrakeal entübasyon sonrası idamede sevofluran ve %50-50 azot-O₂ kullanıldı.

Rokuronyum uygulandıktan sonra 24 saat sonra i.v. ilaç uygulama yolu, ağrı, şişkinlik ve alerjik reaksiyonlar gibi yan etkiler açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için, Windows için "SPSS 13.0" istatistik paket programı kullanıldı. Bulgular, ortalama ± standart sapma (SD) şeklinde belirtildi. Demografik veriler için student-t (yaş,

kilo) ve ki-kare (ASA, cinsiyet) testleri kullanıldı. Ağrı ve kol çekme tepkileri için ki-kare testi uygulandı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların demografik verileri değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo 2). Grup S'de 28 (% 93.3) hastada ağrı cevabı oluşurken, 8 (% 26.7) hasta bu ağrıyı hafif olarak, 16 (%53.3) hasta orta şiddette ve 4 (%13.3) hasta şiddetli olarak tarif etmiştir. Grup D'de 19 (%63.4) hastada ağrı cevabı oluşurken, 17 (%56.7) hasta bu ağrıyı hafif olarak, 2 (%6.7) hasta ise orta şiddette tarif etmiş, hiçbir hasta şiddetli ağrı tarif etmemiştir. Grup S'de orta ve şiddetli ağrı tarifleyen hastaların oranı %66.6 iken, Grup D'de ise bu oran % 6.7 dir.

Hiç ağrısı olmayan ve hafif ağrı tanımlayan olgu sayıları bakımından gruplar arasında fark yok iken (p>0.05), orta ve şiddetli ağrı tanımlayan hastaların sayısı Grup S'de Grup D'ye göre anlamlı olarak yüksekti (χ²=24.36, p<0.001) (Tablo 3). Olguların hiç birinde rokuronyum ve difenhidramine bağlı yan etki görülmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kullanılan difenhidramin plasebo olarak kullanılan serum fizyolojiğe göre rokuronyum enjeksiyon ağrısını önlemede daha etkin olduğu bulunmuştur.

Daha önce yapılan çalışmalarda anestezi altındaki hastalarda rokuronyum uygulandıktan sonra görülen kolda lokalize veya jeneralize hareketlerin, yanma şeklinde olan ağrıya sekonder olduğunu tanımlamışlardır (2,3). Steegers ve Robertson'un (2) priming yöntemi ile rokuronyum uygulanan 105 hastayı içeren çalışmalarında, enjeksiyonda hastaların %47'sinde ağrı olduğunu ve bunun %12'sinin ciddi derecede

Tablo 2. Olguların demografik verileri (ortalama±SD)

| Özellik | Grup S(n=30) | Grup D(n=30) |
|--------------------|--------------|--------------|
| Yaş (yıl) | 49.5±11.2 | 46±11.7 |
| Cinsiyet (E/K) | 13/17 | 14/ 6 |
| Ağırlık (kg) | 72±7.1 | 74±8.9 |
| ASA Skoru (I / II) | 14/16 | 16/14 |

Tablo 3. Ağrı durumuna göre veriler

| Ağrı Skoru | Grup S n (%) | Grup D n (%) |
|------------------------|--------------|--------------|
| 0 (Ağrı yok) | 2 (%6.7) | 11 (%36.6) |
| 1 (Hafif ağrı) | 8 (%26.7) | 17 (%56.7) |
| 2 (Orta şiddette ağrı) | 16 (%53.3) | 2 (%6.7)* |
| 3 (Şiddetli ağrı) | 4 (%13.3) | 0 (%0) * |

olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna göre; rokuronyumun süksinilkolinden önce prekürarizan dozlarda kullanımının ve priming yapılmasının uygun olmadığını belirtmişlerdir. Sarı ve ark. (10) fentanil ve remifentanil uygulanması sonrası 10 mg (10 mg/ml) rokuronyum uyguladıkları hastalarda ağrı cevaplarını karşılaştırmışlar, remifentanilin daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada da ağrı cevabını değerlendirmek amacıyla 10 mg (10 mg/ml) rokuronyum kullanılmıştır. Bilinçsiz hastalarda meydana gelen kol çekme refleksi oluşturacak ağırlı uyaranlar gastrik rejurjitasyon sonucu pulmoner aspirasyon veya i.v. kateterin yerinden çıkması gibi tehlikeli durumlara neden olabilmektedir (11).

Rokuronyum enjeksiyon ağrısının mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Solüsyonun pH ve ozmolalitesine bağlı olarak polimodal nosiseptörlerin stimülasyonu ve/veya inflamasyona aracılık eden histamin, bradikinin, kinin ve diğer maddelerin salınımı en muhtemel nedenler olarak bildirilmiştir (12). Klement ve Arndt (13) fizyolojik olmayan, pH'ı 4'ün altında olan asidik ve pH'ı 11'in üzerinde olan alkali anestezi ajanlarının enjeksiyon ağrısına yol açtığını göstermişlerdir. Rokuronyum steril, pirojen olmayan izotonik bir solüsyondur. Bu izotonisite sodyum klorid kullanımı ile sağlanır ve asetik asit veya sodyum hidroksid eklenmesi ile pH 4 değeri elde edilir. Enjeksiyon ağrısı rokuronyumun asidik pH'ı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4, 14). Lee ve ark. (15) rokuronyum enjeksiyonunun 1 saniye gibi sürede hızlı uygulanması ile, 1 mg/kg lidokain uygulamasından sonra 10 saniye gibi normal hızda uygulanması arasında ağrı skorları açısından fark olmadığını, hızlı uygulanmasının ağrıyı azalttığını belirtmişlerdir.

Rokuronyum enjeksiyonunun neden olduğu ağrıyı azaltmak amacıyla birçok yöntem denenmiş ve çok çeşitli sonuçlara ulaşılmıştır. Ondansetron, lidokain, tramadol, fentanil (4, 16), esmolol (5), tiyopental (6), remifentanil (10, 16) magnezyum sülfat, sodyum bikarbonat, alfentanil (17) ile ön ilaç uygulamaları bunlardan bazılarıdır. Ancak ön ilaç uygulamalarından sonra anafaksi (18), öksürük (19), toraks rijiditesi, hipotansiyon ve bradikardi gelişebilmektedir (20). Cheong ve ark. (21) rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesiyle ilgili yaptıkları çalışmalarında 10 ve 30 mg lidokain kullanmışlar, rokuronyumu lidokainden sonra uyanık hastaya vererek ağrıyı değerlendirmişlerdir. Enjeksiyon ağrısı insidansı 10 mg lidokain ile %77'den %37'e azalırken, 30 mg lidokain uygulananlarda ise %7 olarak bulunmuştur. 30 mg lidokain alan grupta hiçbir hasta ciddi ağrı tariflenmemiştir. Çalışmanın sonucunda rokuronyum enjeksiyon ağrısının azaltılmasında hem 10 hem de 30 mg lidokain kullanılabileceği ve yüksek dozların daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışma da orta ve şiddetli ağrı insidansı 20 mg difenhidramin ile % 66.6'dan % 6.7'e azalmıştır.

Difenhidramin antihistaminik, sedatif ve antiemetik etkileri nedeniyle günlük anestezi pratiğinde sık kullanılan güvenilir bir ajandır (22). Çeşitli antihistaminik ajanlar içinde difenhidraminin lokal anestezi ajan olarak en etkili ve en az toksik olduğu bulunmuştur. Difenhidraminin lokal anestezi özelliği, sinir bloğu yapan ajanlara yapısal benzerliğine bağlanmıştır (9). Green ve ark. cilt dokusunda yaptıkları çalışma sonucunda, lokal anestezi amacıyla kullanılan %1 difenhidraminin %1 lidokain kadar etkili olduğu sonucuna

varmışlardır (8). Propofol enjeksiyonuna bağlı gelişen ağrıyı önlemek amacıyla ön ilaç olarak kullanılan difenhidraminin lidokaine alternatif olabileceği bildirilmiştir (23). Literatürde rokuronyum enjeksiyon ağrısının önlenmesinde difenhidramin kullanımı ile ilgili çalışmaya rastlayamadık.

Bir turnike ile venöz oklüzyon tekniği rokuronyum ve propofol ağrısı ile ilgili daha önceki çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir tekniktir (4, 23).

Sonuç olarak; 20 mg difenhidraminin ön ilaç olarak uygulanması, rokuronyum enjeksiyon ağrısının sıklığını ve şiddetini azaltmakta etkilidir. Rokuronyum enjeksiyon ağrısı mekanizmasının tam olarak açıklanması ve ağrının tamamen ortadan kaldırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Hunter JM. Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. Br J Anaesth 1996; 76: 481.
- Steegers MA, Robertson EN. Pain on injection of rocuronium bromide. Anesth Analg 1996; 83: 193-205.
- Joshi GP, Whitten CW. Pain on injection of rocuronium bromide. Anesth Analg 1997; 84: 228-36.
- Memiş D, Turan A, Karamanlioğlu B, Süt N, Pamukçu Z. The prevention of pain from injection of rocuronium by ondansetron, lidocaine, tramadol, and fentanyl. Anesth Analg 2002; 94: 1517-20.
- Yavascaoglu B, Kaya FN, Ozcan B. Esmolol pretreatment reduces the frequency and severity of pain on injection of rocuronium. J Clin Anesth 2007; 19: 413-7.
- Park JT, Choi JC, Yoo YS, Lee YB, Kim SY, Lim HK. The effect of pretreatment with thiopental on reducing pain induced by rocuronium injection. Yonsei Med J; 2005 31; 46: 765-8.
- Tuncer S, Yosunkaya A, Reisli R, Apilioğulları S, Tavlan A, Otelcioğlu Ş. Lokal Anestezi Olarak Difenhidramin Kullanılması. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2003; 23: 220-2.
- Green SM, Rothrock SG, Gorczyński J. Validation of diphenhydramine as a dermal local anesthetic. Ann Emerg Med 1994; 23: 1284-9.
- Clause DW, Zach GA. Reaction to diphenhydramine hydrochlorid used as a local anesthetic. Gen Dent 1989; 2: 426-7.
- Sari M, Iyilikci L, Bayindir S, Ellidokuz H, Gunerli A. Comparison of the effectiveness of pretreatment by fentanyl and remifentanil on rocuronium induced injection pain. Saudi Med J. 2008; 29: 374-8.
- Lui JT, Huang SJ, Yang CY, Hsu JC, Lui PW. Rocuronium-induced generalized spontaneous movements cause pulmonary aspiration. Chang Gung Med J 2002; 25: 617-20.
- Borgeat A, Kwiatkowski D. Spontaneous movements associated with rocuronium: is pain on injection the cause? Br J Anaesth 1997; 79: 382-3.
- Klement W, Arndt JO. Pain on i.v. injection of some anaesthetic agents is evoked by the unphysiological osmolality or pH of their formulations. Br J Anaesth 1991; 66: 189-95.
- Moorthy SS, Dierdorf SF. Pain on injection rocuronium bromide. Anesth Analg 1995; 80: 1059-68.
- Lee YC, Jang YH, Kim JM, Lee SG. Rapid injection of rocuronium reduces withdrawal movement on injection. J Clin Anesth 2009; 21: 427-30.
- Choi BI, Choi SH, Shin YS, Lee SJ, Yoon KB, Shin SK, et al. Remifentanil prevents withdrawal movements caused by intravenous injection of rocuronium. Yonsei Med J 2008; 49: 211-6.
- Turan A, Memiş D, Karamanlioğlu B, Süt N, Pamukçu Z. The prevention of pain from injection of rocuronium by magnesium sulphate, lignocaine, sodium bicarbonate and alfentanil.

- Anaesth Intensive Care 2003; 31: 277-81.
18. Chin TM, Fellner MJ. Allergic hypersensitivity to lidocaine hydrochloride. *Int J Dermatol.* 1980; 19: 147-8.
 19. Phua WT, Teh BT, Jong W, Lee TL, Tweed WA. Tussive effect of a fentanyl bolus. *Can J Anaesth* 1991; 38: 330-4.
 20. Joshi GP, Warner DS, Twersky RS, Fleisher LA. A comparison of the remifentanyl and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *J Clin Anesth* 2002; 14: 494-9.
 21. Cheong KF, Wong WH. Pain on injection of rocuronium: influence of two doses of lidocaine pretreatment. *Br J Anaesth* 2000; 84: 106-7.
 22. Lin TF, Yeh YC, Yen YH, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ. Antiemetic and analgesic-sparing effects of diphenhydramine added to morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2005; 94: 835-9.
 23. Apiliogullari S, Keles B, Apiliogullari B, Balasar M, Yilmaz H, Duman A. Comparison of diphenhydramine and lidocaine for prevention of pain after injection of propofol: A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 235-8.